

Belangrijkste wijzigingen

- Luchtwegobstructie is aanwezig bij een FEV₁/FVC-ratio (na bronchusverwijding) kleiner dan het 5^e percentiel (van de referentiewaarden); het gefixeerde afkappunt voor obstructie (FEV₁/FVC-ratio < 0,7) is vervallen.
- De ernst van COPD wordt bepaald door de ziektelast, dat wil zeggen: de combinatie van klachten en beperkingen, frequentie van exacerbaties, FEV₁ en voedingstoestand (en dus niet alleen door de mate van luchtwegobstructie).
- In de monitoring fase wordt gestandaardiseerde bronchusverwijding bij spirometrie niet aanbevolen en wordt spirometrie verricht met behoud van de eigen luchtwegmedicatie van de patiënt.
- Er is meer aandacht voor de wensen en behoeften van de patiënt en voor zelfmanagement bij de behandeling en het omgaan met COPD.
- De Landelijke Transmurale Afspraak COPD uit 2009 is herzien en opgenomen in deze standaard.

Kernboodschappen

- COPD komt vrijwel uitsluitend voor bij (ex-)rokers van 40 jaar en ouder.
- Bij patiënten uit deze risicogroep die de huisarts bezoeken met langdurige of recidiverende (twee keer per jaar of vaker) luchtwegklachten wordt spirometrie aanbevolen.
- Veranderingen van leefstijl, zoals stoppen met roken en meer bewegen, zijn de basis van het beleid.
- Klachten worden behandeld met kort- en langwerkende luchtwegverwijders. Deze middelen hebben geen effect op het beloop van de longfunctie (FEV₁).
- Overweeg behandeling met een inhalatiecorticosteroïd (ICS) alleen bij patiënten met frequente exacerbaties (twee of meer per jaar), ondanks

behandeling met een langwerkende luchtwegverwijder.

- **Evalueer het effect van behandeling met een ICS na een jaar en staak dit indien het aantal exacerbaties niet afneemt.**

INLEIDING

De NHG-Standaard COPD geeft richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en monitoring van COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*).¹ Bij deze herziening waren vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en het Longfonds (patiëntenvereniging) als werkgroeplid betrokken.

De huisarts kan de meeste patiënten met een lichte of matige ziektelast zelf volgen en behandelen. Centraal in de aanpak is het opstellen van persoonlijke behandeldoelen in samenspraak met de patiënt. Een deel van de zorg, zoals voorlichting, hulp bij stoppen met roken, spirometrie, inhalatie-instructie en monitoring, kan worden gedelegeerd aan een praktijkondersteuner (zie de NHG-uitgave Protocollaire Astma- en COPD-zorg). De inhalatie-instructie kan ook worden uitgevoerd door de apotheker. De zorg voor patiënten met COPD wordt in een deel van de praktijken geleverd binnen een zorggroep als ketenzorgprogramma met andere zorgverleners, zoals de longarts, fysiotherapeut en diëtist. De standaard bevat

aanbevelingen voor transmurale afspraken, die samen met de NVALT zijn opgesteld. Deze vervangen de Landelijke Transmurale Afspraak COPD (NHG-LTA COPD 2009).

De diagnostiek en behandeling van andere oorzaken van dyspneu, zoals pneumonie, hartfalen, longembolie of een angststoornis, vallen buiten het bestek van deze standaard (zie ook de NHG-Standaarden Acuut hoesten, Hartfalen, Venueuze trombo-embolie en Angst).

Patiënten met astma én COPD (ook wel 'astma en COPD overlapsyndroom, ACOS' genoemd) worden medicamenteus behandeld volgens de NHG-Standaard Astma bij volwassenen en niet-medicamenteus (bijvoorbeeld middels leefstijladviezen) volgens de NHG-Standaard COPD.

ACHTERGRONDEN**Begrippen**

- **COPD:** een aandoening gekarakteriseerd door een niet volledig reversibele luchtwegobstructie die in het algemeen progressief is en wordt veroorzaakt door een abnormale ontstekingsreactie van de longen op inhalatie van schadelijke deeltjes of gassen. Exacerbaties en comorbiditeit dragen bij aan de ernst van de aandoening bij individuele patiënten.²
- **Ziektelast:** hiermee wordt de ernst van de aandoening COPD aangegeven, enerzijds gebaseerd op de mate van

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd

afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP, Muris JW, Van der Molen T, In 't Veen JCCM, Chavannes NH, Broekhuizen BDL, Barnhoorn MJM, Smeele I, Geijer RMM, Tuut MK. NHG-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. NHG-Standaard COPD (derde herziening). Huisarts Wet 2015;58(4):198-211.

De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie van de NHG-Standaard COPD (tweede herziening). Huisarts Wet 2007;50(8):362-79.

luchtwegobstructie,³ anderzijds ook op de door de patiënt ervaren gezondheidsproblemen (klachten, beperkingen, exacerbaties en voedingstoestand).⁴ De ernst van de aandoening wordt ingedeeld in de categorieën lichte, matige of ernstige ziektelast.^{5,6} Het onderscheid tussen lichte en matige ziektelast wordt bepaald door de criteria vermeld in **[tabel 1]**. De overgang van matige naar ernstige ziektelast is in het algemeen intensieve begeleiding noodzakelijk in de tweede of derde lijn (bijvoorbeeld door middel van multidisciplinaire revalidatie) om de behandeldoelen te bereiken.

- Een *exacerbatie* van COPD is een verslechtering van de conditie van de patiënt binnen één of enkele dagen, die wordt gekenmerkt door een toename van dyspneu en hoesten – al of niet met slijm opgeven – die groter is dan de normale dag-tot-dagvariabiliteit.⁷ De ernst van een exacerbatie wordt geclassificeerd volgens de mate van behandeling die nodig is: niet-ernstig (verhogen dosering luchtwegverwijders), of ernstig (orale corticosteroidkuur met of zonder antibioticumkuur of ziekenhuisopname).

Epidemiologie

In Nederland wordt de prevalentie van COPD in de huisartsenpraktijk op basis van het (vervallen) gefixeerde afkappunt voor obstructie (FEV_1/FVC -ratio < 0,7) geschat op 2,4% bij mannen en op 1,7% bij vrouwen. Daarmee zijn er in Nederland meer dan 350.000 mensen met de diagnose COPD. COPD gaat gepaard met een hoge mortaliteit. Ook de economische impact van COPD is groot, vanwege stijgende zorgkosten, maar ook vanwege indirecte kosten (werkverzuim en arbeidsongeschiktheid). COPD kwam in het verleden vaker voor bij mannen, maar komt steeds meer bij vrouwen voor, doordat vrouwen meer zijn gaan roken. Vrouwen hebben vaak ernstiger COPD (meer exacerbaties en ernstiger dyspneu), die ook vaker op relatief jongere leeftijd ontstaat. COPD komt steeds vaker voor bij mensen met een lagere opleiding, ook na correctie voor

een hogere prevalentie van roken. Bij naar schatting 10 tot 15% van de rokers wordt de diagnose COPD gesteld.⁸

Pathofysiologie en etiologie

COPD wordt gekenmerkt door een niet- volledig reversibele en doorgaans progressieve luchtwegobstructie die het gevolg is van een in het algemeen door roken veroorzaakt chronisch inflammatoir proces gelokaliseerd in de centrale en perifere luchtwegen, het longparenchym en de pulmonale bloedvaten.⁹ Al in een vroeg stadium van de aandoening veroorzaakt de persisterende ontsteking schade aan de kleine luchtwegen. Dit leidt vervolgens tot progressieve bronchusobstructie, hypersecretie van mucus en hyperinflatie ('tonvormige thorax'), en uiteindelijk tot gaswisselingsstoornissen, emfyseem, pulmonale hypertensie en cor pulmonale. In sommige gevallen kan de chronische ontsteking en hyperreactiviteit persisteren ondanks het stoppen met roken. COPD is een heterogene aandoening waarbij op basis van de pathofysiologische en klinische presentatie drie domeinen kunnen worden onderscheiden: obstructie van de kleine luchtwegen, emfyseem en chronische bronchitis.

Hyperinflatie (toename van de functionele reservecapaciteit bij een gelijktijdige toename van de totale longcapaciteit) speelt waarschijnlijk een rol bij het gevoel van dyspneu bij patiënten met COPD.¹⁰ Vermindering van de bronchusobstructie na luchtwegverwijding leidt bij een deel van de patiënten met COPD tot een vermindering van de dyspneu door een afname van de hyper-

inflatie en een toename van de vitale capaciteit.

Bij ongeveer 10% van de patiënten met COPD ontstaan metabole en systemische veranderingen – een gestoorde eiwitbalans en afname van de spiermassa – die leiden tot een verminderde voedingstoestand.¹¹

Roken is verreweg de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van COPD.¹² De meeste patiënten met COPD hebben veel gerookt. Het verschil in gevoeligheid voor de gevolgen van roken is voor een deel genetisch bepaald. COPD ontwikkelt zich pas na jarenlang roken. Er is een duidelijke relatie tussen de totale tabaksconsumptie en de ernst van de longfunctievermindering. De relatie tussen passief roken en een verminderde longfunctie is minder duidelijk. Passief roken leidt wel tot meer luchtwegklachten.

Andere risicofactoren voor COPD zijn chronische blootstelling van de longen aan kleine deeltjes zoals fijnstof, gasen, dampen of aerosolen (stof, mist, nevel of rook) in arbeidsomstandigheden of in huishouden zoals in delen van Afrika of Azië, een laag geboortegewicht en vroeggeboorte, blootstelling aan tabaksrook in utero of op de kinderleeftijd, een aangeboren enzymtekort (alfa-1-antitrypsinedeficiëntie) of gebruik van (hard)drugs die geïnhaleerd worden.¹³

Exacerbaties van COPD kunnen worden uitgelokt door virale en bacteriële luchtweginfecties (50% tot 70%) en omgevingsfactoren zoals blootstelling aan fijnstof (10%). Bij circa 30% van de exacerbaties blijft de oorzaak echter onbekend.¹⁴ Allergische prikkels spelen bij

Tabel 1 Criteria voor onderscheid tussen lichte (afwezigheid van alle criteria) en matige (aanwezigheid van ≥ 1 criterium) ziektelast

Parameter	Afkappunt
Klachten/hinder/beperkingen	MRC ≥ 3 of CCQ ≥ 2 *
Exacerbaties	≥ 2 exacerbaties per jaar behandeld met orale corticosteroiden of ≥ 1 ziekenhuisopname wegens COPD
Longfunctie†	FEV_1 na bronchusverwijding < 50% van voorspeld of < 1,5 l absoluut of progressief longfunctieverlies (bijvoorbeeld $\downarrow FEV_1 > 150$ ml/jaar) over 3 jaar of meer (≥ 3 metingen)
Voedingstoestand	Ongewenst gewichtsverlies > 5%/maand of > 10%/6 maanden, of verminderde voedingstoestand (BMI < 21), zonder andere verklaring

* MRC Medical Research Council dyspneuschaal (range 1-5); CCQ Clinical COPD Questionnaire (range 0-6) (zie <https://cahag.nhg.org/screeningsinstrumenten>).

† Bij monitoring: gebruik voor het bepalen van de ziektelast de laatste spirometrie-uitslag.

exacerbaties van COPD meestal geen rol van betekenis.

Bij patiënten ouder dan 40 jaar is het onderscheid tussen astma en COPD niet altijd goed mogelijk [tabel 2] en kan er bovendien sprake zijn van een combinatie van astma en COPD.¹⁵ Bij patiënten met astma kunnen op middelbare leeftijd, door roken of door langer bestaande ontsteking die onvoldoende behandeld is, structurele veranderingen ontstaan, waardoor de luchtwegvernauwing naast een reversibele ook een irreversibele component krijgt (astma met COPD-component/astma met persisterende obstructie). Overigens is bij ernstig astma, ook met een maximale behandeling, een irreversibele verandering van de luchtwegen soms niet te voorkomen. Daarnaast kan bij oudere patiënten met een voorgeschiedenis van astma sprake zijn van irreversibele verandering van de luchtwegen, omdat inhalatiecorticosteroiden (ICS) voor 1970 nog niet beschikbaar waren. Ook kunnen patiënten die roken en vanaf hun 40^e jaar klachten ontwikkelen astma-kenmerken blijken te hebben, zoals aanwijzingen voor allergie of reversibiliteit (COPD met astmacomponent). Bij deze patiënten is de diagnose astma bepalend voor het verdere medicamenteuze beleid en de COPD-component voor het niet-medicamenteuze beleid. De aandoening die in de behandeling het meest op de voorgrond staat, wordt gehanteerd als hoofddiagnose.

Beloop en uitingsvormen

Het beloop en de prognose van COPD worden in eerste instantie vooral bepaald door het rookgedrag, de ernst van de luchtwegobstructie op het moment dat de aandoening wordt vastgesteld en de gevolgen daarvan voor de gezondheidstoestand. De fysiologische achteruitgang van de FEV₁ vanaf de leeftijd van 30 jaar is 35 ml per jaar of lager, bij rokers met COPD is dit ruim 60 ml per jaar. Bij ex-rokers neemt de FEV₁-daling in het algemeen weer af tot fysiologische waarden. Er zijn echter aanwijzingen dat bij sommige ex-rokers met COPD de ontsteking voortduurt en de versnelde FEV₁-daling progressief is. Exacerbaties zijn verantwoordelijk voor een extra achteruitgang van de FEV₁ van 10 tot 30 ml per jaar, afhankelijk van de ernst van de COPD.¹⁶ Mogelijk spelen ook frequente ondersteluchtweginfecties een negatieve rol. Naarmate de aandoening verder is voortgeschreden doen zich meer systemische effecten voor, zoals gewichtsverlies. Samen met inspanningsintolerantie en comorbiditeit, zoals hartfalen bepalen deze systemische effecten in dat stadium de verdere prognose wat betreft de kwaliteit van leven en de levensverwachting.^{17,18} Bij COPD met een lichte of matig ernstige luchtwegobstructie (FEV₁ > 50% van voorspeld) is de mate van progressie moeilijk te voorspellen.

COPD is een aandoening met verschillende uitingsvormen, zoals die

met frequente exacerbaties. Andere uitingsvormen worden gekenmerkt door klachten van dyspneu en inspanningsbeperking of chronisch hoesten en slijm opgeven.

Spirometrie

Voor de diagnostiek van COPD en monitoring van de behandeling wordt spirometrie aanbevolen. De spirometrische parameters, zoals FEV₁, FVC en FEV₁/FVC-ratio, worden geïnterpreteerd met behulp van referentiewaarden (voorspelde waarden). In 2014 is in overleg met andere betrokken Nederlandse beroepsorganisaties besloten de voorspelde waarden van de *European Community for Steel and Coal* (ECSC 1983) te vervangen door actuelere voorspelde waarden van het *Global Lung Function Initiative*, zoals ook de *European Respiratory Society* adviseert (GLI 2012). Daarnaast is besloten voor het onderscheid tussen wel of geen luchtwegobstructie bij personen met een mogelijke longaandoening een statistisch correct en klinisch gevalideerd afkappunt te kiezen, namelijk een waarde kleiner dan het 5^e percentiel van de referentiepopulatie ('p5'; ook wel *lower limit of normal* 5%, LLN5%). Toepassen van de aanbevelingen van de GLI 2012 heeft onder andere tot gevolg, dat het belangrijkste nadeel van de gefixeerde FEV₁/FVC-ratio (< 0,7) als maat voor obstructie, namelijk overdiagnostiek van obstructie bij personen ouder dan 50 jaar en onderdiagnostiek onder die leeftijd, vermeden wordt.¹⁹

Afhankelijk van de plaatselijke mogelijkheden en de deskundigheid in de huisartsenpraktijk om spirometrie te verrichten en de uitslagen daarvan te interpreteren, wordt gekozen voor spirometrie in de eigen praktijk of op aanvraag in een diagnostisch centrum of longfunctielaboratorium. Zo nodig kan de huisarts ook kiezen voor (tele)consultatie van de kaderhuisarts of longarts, of een diagnostische verwijzing naar de longarts, met het verzoek om terugverwijzing na de diagnostische fase. Enkelvoudige FEV₁-meters – waarmee geen flowvolumecurve kan worden geproduceerd – worden niet aanbevolen voor diagnostische spirometrie.

Tabel 2 Verschillen tussen astma en COPD

	Astma	COPD
Belangrijkste risicofactor	Atopie	Roken
Luchtwegobstructie	Wisselend, in de regel reversibel	Per definitie deels irreversibel
Pathofysiologie	Chronische ontsteking in alle luchtwegen, meestal gevoelig voor corticosteroiden	Chronische ontsteking met name in de kleine luchtwegen, relatief ongevoelig voor corticosteroiden
Leeftijd	Alle leeftijden	Meestal > 40 jaar
Beloop	Overwegend gunstig met variabele symptomen	Overwegend chronisch met geleidelijk progressieve symptomen
Allergologisch onderzoek	Geïndiceerd	Niet geïndiceerd
Longfunctie	Overwegend normaal (of met reversibele obstructie)	Blijvend verminderd (irreversibele obstructie)
Levensverwachting	(Vrijwel) normaal bij optimale behandeling	Verminderd, ook bij optimale behandeling
Inhalatiecorticosteroiden (ICS)	Meestal geïndiceerd, behalve bij weinig frequente klachten	Niet geïndiceerd, behalve bij frequente exacerbaties

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

Voor systematische vroegdiagnostiek wordt verwezen naar de betreffende paragraaf.

De huisarts denkt aan COPD bij rokers of patiënten met een relevante rookhistorie ouder dan 40 jaar, met klachten van hoesten – al of niet in combinatie met slijm opgeven – of geleidelijk progressieve dyspneu. Denk in uitzonderingsgevallen aan COPD bij personen jonger dan 40 jaar zoals bij alfa-1-antitrypsinedeficiëntie in de familie, bij (hard)drugsverslaving of bij al dan niet beroepsmatige blootstelling aan rook, gassen, dampen of aerosolen.

Anamnese

Vraag naar klachten die kunnen passen bij COPD:

- hoesten: productieve (ochtend)hoest, chronisch hoesten;
- piepende ademhaling;
- dyspneu;
- problemen met ophoesten van slijm;
- ongewenst gewichtsverlies of spierkrachtverlies;
- frequentie van de klachten (incidenteel, regelmatig, dagelijks), symptoomvrije intervallen, periodes van ergere klachten.²⁰

Vraag naar fysieke en sociale beperkingen:

- invloed van de klachten op het functioneren overdag (sociale contacten, hobby's) en 's nachts (het slapen);
- invloed van de klachten op het vermogen tot lichamelijke inspanning;
- werkverzuim en arbeidsongeschiktheid; relatie van de klachten met het werk, gevolg van de klachten voor het werk.

Vraag naar risicofactoren voor COPD:

- roken: huidig of voormalig rookgedrag, aantal jaren dat men gerookt heeft en het gemiddelde aantal sigaretten per dag (eventueel uitgedrukt in aantal 'pakjaren': een pakjaar is gelijk aan 20 sigaretten per dag gedurende een jaar), op welke leeftijd men met roken is begonnen;
- arbeidsomstandigheden en vrijetijdsbesteding waarin men wordt blootge-

steld aan gassen, dampen, aerosolen, stof of rook (schilder, chauffeur, kapper, bakker, werknemer in een omgeving met veel fijnstof van bijvoorbeeld steen, metaal, graan);

- voorkomen van COPD in de familie;
- drugsgebruik.

Besteed aandacht aan psychosociale factoren:

- angst voor dyspneu;
- klachten die passen bij depressie of een angststoornis;
- sociale situatie.

Overige aandachtspunten:

- Ga na of er sprake is van comorbiditeit die invloed heeft op de (medicamenteuze) behandeling, zoals diabetes mellitus (ook als bijwerking van prednisolonegebruik), aandoeningen van het bewegingsapparaat en hart- en vaatziekten (in verband met eventuele inspanningstraining).
- Vraag bij het vermoeden van COPD en astma of bij twijfel tussen beide aandoeningen naar aanwijzingen voor een allergische oorzaak (relatie van de klachten met een allergische prikkel, atopische aandoening bij de patiënt zelf of bij naaste familieleden; zie de NHG-Standaard Astma bij volwassenen).
- Besteed bij differentiaaldiagnostische twijfel tussen COPD en hartfalen aandacht aan cardiovasculaire risicofactoren of aandoeningen in de voorgeschiedenis, zoals hypertensie, een doorgemaakt myocardinfarct of angina pectoris, en vraag naar actuele klachten, zoals hartkloppingen of pijn op de borst die past bij angina pectoris.²¹

Lichamelijk onderzoek

De huisarts:²²

- inspecteert de patiënt en let op de mate van dyspneu, de ademhalingsfrequentie, het gebruik van hulpademhalingspijpen en de aanwezigheid van een eventuele inspiratiestand van de thorax;
- ausculteert hart en longen en let daarbij op de aanwezigheid van een verlengd expirium, expiratoir piepen en crepiteren, en bepaalt bij ernstige

dyspneu de bloeddruk en de ademhalings- en hartfrequentie;

- meet gewicht en lengte, berekent daarmee de BMI en gaat na – als vroegere gegevens beschikbaar zijn – of er sprake is van ongewenst gewichtsverlies (>5% in 1 maand of >10% in 6 maanden);
- verricht aanvullend lichamelijk onderzoek bij differentiaaldiagnostische problemen, zoals bij mogelijk hartfalen.

Aanvullend onderzoek

Bij alle patiënten met anamnestiche aanwijzingen voor COPD wordt diagnostische spirometrie verricht. Beeldvormend onderzoek wordt alleen op indicatie aangevraagd. Zuurstofsaturatiemeting heeft geen plaats bij aantonen of uitsluiten van COPD, maar wel bij het bepalen van de ernst van een exacerbatie.

Diagnostische spirometrie

- Verricht diagnostische spirometrie. Bepaal de FEV₁, de FVC en een flowvolume-curve [tabel 3].
- Spreek bij afwijkende spirometrie herhaling af na zes weken, zodat de patiënt hersteld is van een mogelijk eerste gepresenteerde exacerbatie van COPD.
- Meetresultaten dicht bij de afkappwaarde zijn lastig te duiden vanwege de natuurlijke variabiliteit waardoor een meting de ene keer boven en de volgende keer onder de ondergrens kan vallen.
- Herhaal de spirometrie na zes tot twaalf weken:
 - bij licht verlaagde waarden van de FEV₁/FVC-ratio na bronchusverwijding;²³
 - om het effect van de behandeling te evalueren bij twijfel tussen astma en COPD. Dit onderzoek vindt bij voorkeur plaats ten tijde van klachten.

De spirometers en de uitvoering van het spirometrisch onderzoek vereisen een aantal kwaliteitsvoorzorgen (zie de NHG-uitgave Protocollaire Astma- en COPD-Zorg).

Tabel 3 Spirometrie: procedures en interpretatie (zie ook [tabel 5])

	Diagnostische fase	Monitoring fase*
Gebruik van eigen luchtweg-medicatie	Vóór de test gedurende 4 uur geen kortwerkende en gedurende 12-48 uur (afhankelijk van de werkingsduur) geen langwerkende luchtwegverwijder gebruiken	Eigen luchtwegmedicatie kan gecontinueerd worden
Gestandaardiseerde bronchusverwijding	Altijd geïndiceerd	Niet geïndiceerd, behalve bij: <ul style="list-style-type: none"> ■ discrepantie van klachten en spirometrie-uitslagen ■ afwijkende FEV₁/FVC-ratio, bijvoorbeeld omdat er twijfel is aan de diagnose ■ gerede twijfel over gebruik van de eigen luchtwegmedicatie
Procedure	<ul style="list-style-type: none"> ■ Test (blazen flowvolumecurve) volgens internationaal geaccepteerde aanbevelingen²⁴ ■ Dien gestandaardiseerde bronchusverwijding toe (salbutamol 100 microg via dosis-aerosol en voorzetkamer in 4 afzonderlijke inhalaties met interval van 30 seconden)²⁵ ■ Test opnieuw na 15 minuten 	Test (blazen flowvolumecurve) volgens internationaal geaccepteerde aanbevelingen
Interpretatie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Geen obstructie: normale FEV₁/FVC-ratio (≥ 5^e percentiel van referentiepopulatie) na bronchusverwijding; dit sluit COPD uit, maar sluit astma niet uit ■ Persisterende obstructie: afwijkende FEV₁/FVC-ratio na bronchusverwijding; dit is een aanwijzing voor COPD, maar sluit astma niet uit ■ Reversibiliteit: FEV₁-toename ten opzichte van de waarde vóór bronchusverwijding met ≥ 12% én ≥ 200 ml; dit wijst op astma (ook bij een normale FEV₁/FVC-ratio), maar sluit COPD niet uit²⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Fysiologische daling</i>: daling van FEV₁ over ten minste 3 jaar (≥ 3 metingen) met gemiddeld 35 ml/jaar of minder ■ Bij <i>niet-fysiologische daling</i>: ga oorzaak na en pas beleid aan

* Voor frequentie van monitoren: zie [tabel 5].

Beeldvormend onderzoek

- Bij een discrepantie tussen de klachten of ziektelast en de spirometrische afwijkingen (chronisch hoesten of dyspneu en betrekkelijk geringe spirometrische afwijkingen):
 - X-thorax (bijvoorbeeld bij vermoeden van longcarcinoom, tbc, pneumothorax);
 - hogeresolutie-CT-scan (via de longarts) bij vermoeden van bronchiectasieën.
- Denk ook aan andere aandoeningen, zoals hartfalen. Bij het vermoeden van hartfalen zie de NHG-Standaard Hartfalen.

Evaluatie

- Bij patiënten ouder dan 40 jaar stelt de huisarts de diagnose COPD bij klachten van dyspneu en/of hoesten, al of niet met slijm opgeven, in combinatie met een relevante rookhistorie (> 20 jaar roken of > 15 pakjaren), én een afwijkende FEV₁/FVC-ratio na gestandaardiseerde bronchusverwijding.
- COPD louter op basis van andere risicofactoren, zoals chronische blootstelling aan fijnstof of aan andere stoffen

in arbeidsomstandigheden, komt zelden voor; hiervoor is verwijzing naar de longarts, en als het arbeidsomstandigheden betreft, naar de bedrijfsarts aangewezen.

- Bij patiënten jonger dan 40 jaar komt COPD, bijvoorbeeld door alfa-1-antitrypsinedeficiëntie of misbruik van (hard)drugs per inhalatie, zelden voor; hiervoor is verwijzing naar de longarts aangewezen.
- COPD is uitgesloten bij een normale FEV₁/FVC-ratio (≥ 5^e percentiel) na gestandaardiseerde bronchusverwijding.

Daarnaast maakt de huisarts, indien de diagnose COPD gesteld is, onderscheid tussen lichte en matige ziektelast aan de hand van de criteria in [tabel 1].

Differentiaaldiagnostisch zijn vooral de volgende aandoeningen van belang:

- het bestaan van *astma naast COPD* is aannemelijk bij patiënten ouder dan 40 jaar met:
 - een anamnestic vermoeden van astma (aard van het klachtenpatroon, astma in de voorgeschiedenis, atopi-

sche aandoening bij de patiënt zelf of bij eerstegraadsfamilieleden) én

- een anamnestic vermoeden van COPD (relevante rookgeschiedenis of een andere risicofactor voor COPD) én herhaaldelijk vastgestelde reversibiliteit in combinatie met een afwijkende FEV₁/FVC-ratio na gestandaardiseerde bronchusverwijding; afwezigheid van reversibiliteit sluit de diagnose astma naast COPD niet uit; dit kan voorkomen bij astma dat voor het eerst op volwassen leeftijd optreedt, vaak gepaard gaand met chronische niet-allergische rhinosinusitis;
- *hartfalen*; zie de NHG-Standaard Hartfalen;
- *longcarcinoom*; het vermoeden daarvan kan gebaseerd zijn op symptomen (hemoptoë, veranderd hoestpatroon, borstkaspijn, gewichtsvermindering) of op een toevallsbevinding op een X-thorax;
- aandoeningen die gepaard gaan met een afname van het longvolume (*restrictieve longaandoeningen*) zoals (idio-pathische) longfibrose, ‘stoflongen’ of ernstige kyfoscoliose. Een afwijkende

FVC in combinatie met een normale FEV₁/FVC-ratio kan een aanwijzing zijn voor een restrictieve stoornis, maar is in de eerste lijn meestal het gevolg van een technisch onvoldoende uitgevoerde test. Voor vaststelling van een restrictieve aandoening is verwijzing naar de longarts aangewezen;

- *obesitasgerelateerde aandoeningen*, zoals het obesitashypoventilatiesyndroom of het obstructief slaapapneusyndroom (OSAS), al dan niet in combinatie met COPD;
- *interstitiële longaandoeningen* zoals extrinsieke allergische alveolitis (bijvoorbeeld door allergenen van duiven en parkieten);
- *bronchiëctasieën* bij chronisch hoesten en opgeven van veel sputum en betrekkelijk geringe spirometrische afwijkingen;
- *andere oorzaken* van dyspneu, zoals een longembolie (zie de NHG-Standaard Venieuze trombo-embolie), pneumothorax en dysfunctioneel ademen.

RICHTLIJNEN BELEID

Het doel van de behandeling van patiënten met COPD is het beperken van klachten, verbeteren van het inspanningsvermogen en de ziektegerelateerde kwaliteit van leven en het verlagen van toekomstige ziektelast (normaliseren van de achteruitgang van de longfunctie, voorkomen van exacerbaties en uitstellen of voorkomen van invaliditeit, arbeidsongeschiktheid en mortaliteit). In overleg met de patiënt worden de *persoonlijke behandeldoelen* aan de hand van de algemene behandeldoelen besproken en vastgesteld en bij voorkeur vastgelegd in een individueel zorgplan, samen met afspraken over de frequentie van monitoring, leefstijlverandering, medicatie, beleid bij exacerbaties en eventuele afspraken met andere zorgverleners.

Voorlichting

De huisarts geeft voorlichting over de onderstaande aspecten.

- *Aard van de aandoening*. COPD is een chronische ontsteking van de luchtwegen, waarbij de longfunctie in het algemeen versneld achteruitgaat. De belangrijkste oorzaak is roken. Roken

veroorzaakt, bij daarvoor gevoelige personen, op den duur onherstelbare schade aan de longen, waardoor vanaf de leeftijd van 40 jaar functionele beperkingen kunnen ontstaan door kortademigheid. Stoppen met roken vertraagt deze versnelde achteruitgang van de longfunctie.

- *Exacerbaties*. Infecties met virussen en bacteriën of verhoogde concentraties van fijnstof kunnen tijdelijk een verergering van de klachten veroorzaken, vooral bij patiënten met ernstig COPD. Bij een verergering van de klachten kunnen patiënten die goed zijn voorgelicht over het gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders de dosering zelf verhogen tot het geadviseerde maximum (zie ook *Zelfmanagement*). Bij onvoldoende verbetering, bij een aanhoudende verhoogde behoefte aan luchtwegverwijders of bij een toename van de dyspneu in samenhang met koorts of algemeen ziek zijn, neemt de patiënt contact op met de huisarts. Het effect van de medicamenteuze behandeling is het grootst wanneer binnen drie dagen na toename van de klachten wordt gestart.²⁷
- *Influenzavaccinatie*. Influenza kan bij patiënten met COPD tot complicaties leiden in de vorm van exacerbaties. Jaarlijkse influenzavaccinatie wordt daarom aangeraden. Voor het nut van pneumokokkenvaccinatie bij COPD is geen bewijs gevonden.²⁸
- *Manier waarop de patiënt met zijn aandoening omgaat*. Bespreek belemmeringen in het functioneren door angst voor kortademigheid of weerstand voor het gebruik van inhalatiemedicatie in gezelschap.
- *Leefstijladviezen*. De belangrijkste maatregelen zijn stoppen met roken, voldoende bewegen en daarnaast adequate voeding.
- *Doel en werking van de geneesmiddelen*. Inhalatiemedicatie heeft een beperkt effect op de klachten, inspanningsvermogen, kwaliteit van leven en exacerbaties. Bij patiënten met lichte ziektelast kan ook besloten worden tot 'zo nodig' medicatie, te starten bij verergering van de klachten.
- *Instructie van de inhalatietechniek*. Vraag

de patiënt bij de monitoring altijd de medicatie en inhalatoren mee te nemen en inhalatie van de medicatie te demonstreren om eventuele fouten in de inhalatietechniek te corrigeren. De inhalatie-instructie is ook een taak van de apotheker. Het verdient aanbeveling de instructies op elkaar af te stemmen.

- *Zorgproces*. De huisarts informeert de patiënt over de gewenste frequentie van monitoring en de rol van de praktijkondersteuner daarbij. Dit staat expliciet beschreven in de Zorgstandaard COPD.

Ter ondersteuning van de mondelinge uitleg kan de huisarts schriftelijke informatie meegeven of verwijzen naar www.thuisarts.nl en specifiek voor inhalatie-instructie naar de instructiefilmpjes op www.apotheek.nl. Daarnaast kan worden verwezen naar de patiëntenvereniging van het Longfonds voor de patiëntenversie van de Zorgstandaard COPD, voor praktische informatie en de werkwijzer COPD en voor de Longpunten (ontmoetingsplekken voor longpatiënten) (zie www.longfonds.nl).

Zelfmanagement

Bij de behandeling speelt de patiënt zelf een belangrijke rol. De huisarts bevordert dat de patiënt zelfstandig keuzes maakt bij dagelijkse bezigheden die mogelijk beïnvloed worden door COPD en bevordert dat de patiënt actief participeert in de behandeling van de aandoening. Dit kan de patiënt helpen om de aandoening onder controle te krijgen. Belangrijke elementen bij het ondersteunen van zelfmanagement zijn patiëntgerichtheid, gezamenlijke besluitvorming over de aanpak, een coachende rol van de huisarts en een individueel zorgplan.²⁹ De huisarts en de patiënt bepalen samen welke mate van zelfmanagement geschikt is en of een schriftelijk (of elektronisch) individueel zorgplan gewenst is. Vooral bij relatief jonge patiënten en bij patiënten met een matig ernstige ziektelast of comorbiditeit lijkt zelfmanagement zinvol.

Belangrijke aandachtspunten bij zelfmanagement zijn:

- een gezonde leefstijl (niet roken, voldoende bewegen, adequate voeding, zo veel mogelijk vermijden van blootstelling aan fijnstof);
- omgaan met symptomen en lichamelijke, sociale en psychologische gevolgen van de aandoening;
- therapietrouw, adequaat gebruik van (inhalatie)medicatie, aanpassen van de dosering luchtwegverwijder(s) bij een exacerbatie;
- het mobiliseren en behouden van sociale contacten en ondersteuning.

Samen met de patiënt bepaalt de zorgverlener hoe de zelfmanagementondersteuning eruit komt te zien. Hierbij staan de wensen en verwachtingen van de patiënt centraal. Gerichte ondersteuning met aandacht voor individuele behoeften is extra belangrijk bij patiënten die minder goed zijn toegerust voor een actievere rol in de zorg.

Bij adequaat zelfmanagement is het mogelijk om patiënten zelf verantwoordelijk te maken voor aanpassing van de dosering luchtwegverwijder en in sommige gevallen (zie *Beleid bij exacerbaties*) voor het eventueel tijdig zelf starten met een orale corticosteroidkuur met of zonder antibioticum bij een exacerbatie (bijvoorbeeld buiten kantoortijden). Voorwaarde hiervoor is een mondelinge en schriftelijke instructie, bij voorkeur middels een actieplan waarin ook beschreven wordt wanneer contact op te nemen met de praktijk, bijvoorbeeld bij klachten die onvoldoende reageren op de behandeling.

Niet-medicamenteuze adviezen

Stoppen met roken. Stoppen met roken is de belangrijkste stap in de behandeling van COPD. Stoppen met roken remt de versnelde achteruitgang van de longfunctie. Tabaksgebruik is een verslavingsziekte. Het verdient daarom aanbeveling hiervoor een gestructureerde aanpak te volgen, zoals een krachtig 'stoppen met roken'-advies door de huisarts, gevolgd door intensieve begeleiding door bijvoorbeeld een deskundige praktijkondersteuner. Een ge-

dragsmatige aanpak, ondersteund door medicamenteuze behandeling, verdubbelt de kans op langdurige abstinentie. Voor adviezen wordt verwezen naar de NHG-Standaard Stoppen met roken.³⁰ Bij diegenen die niet gemotiveerd zijn of bij wie het stoppen met roken niet lukt, is het zinvol op een later tijdstip opnieuw de motivatie om te stoppen en eventuele barrières te bespreken. Raad roken door huisgenoten (in aanwezigheid van de patiënt) en in gemeenschappelijke ruimtes af.

Bewegen. De huisarts adviseert de patiënt voldoende te bewegen (bijvoorbeeld dagelijks een half uur matig intensief wandelen, fietsen, zwemmen of fitness). Als de patiënt daar niet in slaagt door bijvoorbeeld aanhoudende (angst voor) dyspneu, overweegt de huisarts een patiënt met een op dat moment matige ziektelast te verwijzen naar een in longreactivatie gespecialiseerde (psychosomatisch) oefen- of fysiotherapeut, bij voorkeur met een aantekening COPD/astma, voor inspanningstraining.³¹ Bij patiënten met matig ernstige obstructie en met relevante cardiovasculaire comorbiditeit zoals een cardiovasculaire aandoening of interventie in de voorgeschiedenis, laat de huisarts voorafgaand aan inspanningstraining eerst ergometrie verrichten om het risico van cardiovasculaire complicaties in te schatten.³² Bij patiënten met een matige of ernstige ziektelast die ondanks optimale medische en fysiotherapeutische zorg beperkingen en participatieproblemen blijven ondervinden, verdient het aanbeveling een revalidatieprogramma te bespreken via verwijzing naar de longarts (zie *Verwijzing of (tele)consultatie*). Patiënten met een ernstige ziektelast zullen in het algemeen al bij de longarts bekend zijn en komen vrijwel allemaal in aanmerking voor een multidisciplinair longrevalidatieprogramma in een daartoe gespecialiseerd centrum.

Voedingstoestand. Voor het beleid bij een verminderde voedingstoestand of ongewenst gewichtsverlies, zie de paragraaf *Comorbiditeit*.

Ademhalingsoefeningen. Bij blijvende kortademigheid kunnen ademhalingsoefeningen, zo nodig met instructie door

een in longreactivatie gespecialiseerde oefen- of fysiotherapeut, bij voorkeur met aantekening COPD/astma, nuttig zijn.³³ Overweeg bij aanhoudende problemen met de mucuskleding verwijzing naar een oefen- of fysiotherapeut.³⁴ *Werk.* De huisarts adviseert de patiënt bij werkgerelateerde problemen of belemmeringen contact op te nemen met de bedrijfsarts, waarna indien nodig overleg over afstemming van het beleid wordt gevoerd. Hierin kan ook de longarts een rol spelen. Vroegtijdige interventie is noodzakelijk voordat structurele arbeidsparticipatieproblemen zich voordoen.³⁵

Medicamenteuze behandeling

Medicamenteuze interventies alleen hebben een beperkt effect op klachten, inspanningsvermogen, kwaliteit van leven en exacerbaties en dienen altijd gecombineerd te worden met niet-medicamenteuze maatregelen.³⁶

Bij de behandeling van COPD wordt gebruikgemaakt van inhalatiemiddelen. Hierbij kan de huisarts kiezen tussen dosisaerosolen (met voorzetkamer) en poederinhalatoren:³⁷

- dosisaerosolen: een niet-ademgestuurde dosisaerosol dient altijd in combinatie met een voorzetkamer gebruikt te worden, tenzij de patiënt adequaat een dosisaerosol kan gebruiken; een dosisaerosol zonder voorzetkamer heeft als nadeel dat het tegelijk indrukken en inademen lastig is waardoor de longdepositie niet optimaal is;
- poederinhalatoren: bij poederinhalatoren bestaat het coördinatieprobleem van indrukken en inademen niet; de noodzakelijke ademkracht bij de verschillende poederinhalatoren varieert aanzienlijk.

De voorkeur gaat, indien mogelijk, uit naar een inhalatiemiddel met een dosisteller of -indicator om het risico te verminderen dat de patiënt een lege inhalator gebruikt. Het verdient aanbeveling dat de huisarts ervaring opdoet met een beperkt aantal inhalatoren. Bij patiënten die verschillende inhalatiemiddelen gebruiken wordt gestreefd naar

uniformiteit in de toedieningsvorm. Bij de keuze van de toedieningsvorm houdt de huisarts rekening met de voorkeur, vaardigheden en levensstijl van de patiënt en het gebruiksgemak. Wanneer er voor dezelfde werkzame stof een keuzemogelijkheid is tussen een poederinhalator singledose en een poederinhalator multidose, dan is het advies om in het algemeen vanwege het gebruiksgemak een poederinhalator multidose voor te schrijven.

Inhalatiemedicatie kan lokale bijwerkingen geven, zoals heesheid en orale candidiasis, zoals bij ICS. Ook is toename van cariës een enkele maal gerapporteerd.³⁸ Lokale bijwerkingen kunnen verminderd worden door na het nemen van de medicatie de tanden te poetsen en/of de mond te spoelen. Bij gebruik van een SABA (*short acting beta-2-agonist*) of LABA (*long acting beta-2-agonist*) kunnen bijwerkingen voorkomen zoals tremor van handen en vingers, hoofdpijn, vaatverwijding, stijging van de hartfrequentie en soms hypokaliëmie of hyperkaliëmie. Bij gebruik van SAMA (*short acting muscarinic antagonist*) en LAMA (*long acting muscarinic antagonist*) kunnen bijwerkingen als een droge mond en zelden glaucoom of urineretentie optreden.

Luchtwegverwijders

Met kort- en langwerkende luchtwegverwijders worden klachten en exacerbaties symptomatisch behandeld. Deze middelen hebben geen effect op het beloop van de geleidelijke afname van de longfunctie (FEV₁). Bij lichte ziektelast kan ook 'zo nodig' medicatie geadviseerd worden bij verergering van klachten.

Ga bij 'nieuwe' patiënten met COPD empirisch na welke kortwerkende luchtwegverwijder of combinatie van luchtwegverwijders het meest werkzaam is.³⁹ Bij patiënten met COPD en weinig klachten (bijvoorbeeld MRC < 2 of CCQ < 1) kan inhalatiemedicatie achterwege blijven.

- Begin met een van beide soorten *kortwerkende* luchtwegverwijders [tabel 4]:
 - een SABA (*short acting beta-2-agonist*) (salbutamol, terbutaline) of;
 - een SAMA (*short acting muscarinic antagonist*) (ipratropium).
- Kies de andere soort luchtwegverwijder bij onvoldoende verbetering (aanhoudende klachten van dyspneu) na twee weken, of voeg een middel van de andere soort toe.
- Bij het niet behalen van de behandoelen (aanhoudend klachten van dyspneu, exacerbaties, nachtelijke klach-

ten) bij patiënten met (matig) ernstige luchtwegobstructie (FEV₁ < 80% van voorspeld; zie noot 3) wordt overgestapt op een onderhoudsbehandeling met een *langwerkende* luchtwegverwijder [tabel 4]:

- een LABA (*long acting beta-2-agonist*) zoals formoterol of salmeterol of;
- een LAMA (*long acting muscarinic antagonist*) zoals tiotropium.

Er zijn volgens de werkgroep geen klinische redenen voor een voorkeur voor LABA of LAMA; de keuze wordt bepaald op basis van doelmatigheid.

- Zo nodig kan een LABA met een LAMA worden gecombineerd, hoewel het bewijs voor de werkzaamheid daarvan en de toegevoegde waarde van de combinatie zeer beperkt zijn.⁴⁰
- Bij patiënten met (zeer) ernstige luchtwegobstructie (FEV₁ < 50% van voorspeld) of met cardiale comorbiditeit is de voorkeur voor tiotropium boven een LABA van de vorige versie van de standaard vervallen.⁴¹ De keuze tussen een LABA en LAMA kan gemaakt worden op basis van aanwezige comorbiditeit en symptomen (bij glaucoom en/of risico op urineretentie voorkeur voor LABA; bij palpitations/tachycardie voorkeur voor LAMA).

Tabel 4 Inhalatiemedicatie bij COPD

Middel	Inhalatiepoeder	Dosisaerosol	Maximum/dag
Kortwerkende luchtwegverwijders			
<i>SABA (short acting beta-2-agonist)</i>			
Salbutamol	4 dd 100-400 microg	4 dd 100-200 microg	800-1600 microg, afhankelijk van de toedieningsvorm
Terbutaline	4 dd 500 microg	-	4000 microg (1000 microg/keer)
<i>SAMA (short acting muscarinic antagonist)</i>			
Ipratropium	3-4 dd 40 microg	3-4 dd 20-40 microg	320 microg
Langwerkende luchtwegverwijders			
<i>LABA (long acting beta-2-agonist)</i>			
Formoterol	1-2 dd 12-24 microg	1-2 dd 12-24 microg	48 microg
Salmeterol	2 dd 50 microg	2 dd 2 maal 25 microg	100 microg
<i>LAMA (long acting muscarinic antagonist)</i>			
Tiotropium	1 dd 18 microg	1 dd 2 maal 2,5 microg (soft mist inhaler)	18 microg (inhalatiepoeder) 5 microg (soft mist inhaler)
Inhalatiecorticosteroiden (ICS)*			
Beclometason†	2 dd 400 microg	2 dd 400 microg	1600 microg
Budesonide†	2 dd 400 microg	2 dd 400 microg	1600 microg
Fluticasonpropionaat	2 dd 500 microg	2 dd 500 microg	1000 microg

* Indicatie: alleen bij ≥ 2 exacerbaties in het voorafgaande jaar, ondanks behandeling met LABA of LAMA.

† Beclometason en budesonide als monopreparaat zijn niet geregistreerd voor de behandeling van COPD (off label); bij beclometason extrafijn gelden lagere doseringen; dit middel is anno 2015 relatief duur.

Inhalatiecorticosteroiden

- Overweeg het toevoegen van inhalatiecorticosteroiden (ICS) gedurende één jaar alleen bij patiënten met frequente ernstige exacerbaties (twee of meer kuren prednisolon of een antibioticum of ziekenhuisopname in verband met COPD per jaar), ondanks onderhoudsbehandeling met een langwerkende luchtwegverwijder [tabel 4]. Bij een afname van het aantal exacerbaties, gemeten aan het aantal kuren prednisolon of een antibioticum of ziekenhuisopnamen in verband met COPD, wordt de behandeling voortgezet.
- Behandeling met ICS geeft een verhoogd risico op een pneumonie.⁴² Als het aantal exacerbaties niet duidelijk afneemt na één jaar of als er gedurende een langere periode (twee jaar) geen exacerbaties meer zijn, wordt de behandeling met ICS daarom gestaakt. Evalueer drie maanden na het staken van de ICS.⁴³
- De huisarts begint in het algemeen niet met een onderhoudsbehandeling met een combinatiepreparaat van een ICS en een LABA, vanwege de beperkte indicatie van ICS bij COPD. Om deze reden zijn combinatiepreparaten niet opgenomen in [tabel 4].

Overige middelen

Een onderhoudsbehandeling met orale corticosteroiden is vanwege de langetermijneffecten voorbehouden aan de longarts.⁴⁴ Onderhoudsbehandeling met antibiotica wordt in de eerste lijn niet aanbevolen omdat de voordelen niet tegen de nadelen opwegen.⁴⁵

De laatste jaren is een aantal nieuwe middelen op de markt verschenen (bijvoorbeeld roflumilast-tabletten,⁴⁶ en inhalatiemiddelen zoals indacaterol,⁴⁷ olodaterol,⁴⁸ glycopyrronium,⁴⁹ aclidinium⁵⁰ en een combinatiemiddel indacaterol/glycopyrronium).⁵¹ Van deze nieuwe middelen is geen klinisch relevante meerwaarde ten opzichte van de bestaande langwerkende middelen aangetoond, ten aanzien van longfunctie, kwaliteit van leven, exacerbaties en mortaliteit. Vanwege de onbekendheid van de effectiviteit en bijwerkingen op

de lange termijn worden deze middelen niet aanbevolen.

Acetylcysteïne wordt niet aanbevolen bij COPD.⁵²

Contra-indicaties: *bèta-1-selectieve bètablokkers* zijn in de gebruikelijke dosering niet gecontra-indiceerd bij patiënten met COPD, ook niet in geval van een (zeer) ernstige obstructie. Een mogelijk gunstige werkzaamheid moet nog nader onderzocht worden.⁵³

Monitoring

Het doel van monitoring is het bespreken van eventuele problemen met niet-medicamenteuze adviezen (stoppen met roken, bewegen, adequate voeding) en evalueren van het effect van de medicamenteuze behandeling. Hierbij wordt rekening gehouden met de persoonlijke behandeldoelen van de patiënt. Bij een 'nieuwe' patiënt met COPD controleert de huisarts na het starten of na een verandering van de medicamenteuze behandeling of de patiënt voldoende verbetering ervaart. Als een stabiele en acceptabele situatie is bereikt, is de frequentie van de monitoring afhankelijk van de gemeten ziektelast [tabel 1] en [tabel 5]. Monitoring vindt plaats volgens de Zorgstandaard COPD van de Longalliantie Nederland. De belangrijkste aandachtspunten staan hieronder opgesomd. De frequentie wordt afgestemd op de behoeften en wensen van de patiënt.

De monitoring bestaat uit:

- het bepalen van de ziektelast: evaluatie van de klachten, de ervaren beperkingen, het inspanningsvermogen, de doorgemaakte exacerbaties (aantal, ernst, duur), FEV₁ en voedingstoestand en het effect van de ingestelde behandeling op deze parameters, met behulp van de CCQ of MRC (zie <https://cahag.nhg.org/screeningsinstrumenten>);⁵⁴ een uitgebreidere ziektelastmeter is anno 2015 nog in ontwikkeling;
- aandacht voor zelfmanagement;
- bespreken van problemen bij stoppen met roken en zo nodig aanbieden van extra begeleiding;
- aandacht voor voldoende beweging, adequate voeding en optimalisatie van het lichaamsgewicht;

- controle van therapietrouw en inhalatietechniek;
- inspectie van de patiënt, bepaling van het gewicht en eventueel auscultatie van de longen;
- zo nodig spirometrie [tabel 5].

Bij het vermoeden van andere (comorbide) longaandoeningen zoals een pneumothorax of longcarcinoom of bij een afwijkend beloop bij een exacerbatie laat de huisarts een X-thorax verrichten of consulteert de longarts.

Comorbiditeit

- *Hart- en vaatziekten en diabetes mellitus.* Bij patiënten met COPD komen vaker hart- en vaatziekten en diabetes mellitus voor dan bij patiënten zonder COPD; het verdient aanbeveling patiënten zonder deze aandoeningen hierop jaarlijks te controleren (zie ook de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement).
- *Voedingstoestand.* Bij een verminderde voedingstoestand of ongewenst gewichtsverlies bij patiënten bij wie een andere oorzaak dan COPD (behalve door een andere longaandoening) onwaarschijnlijk is, overweegt de huisarts verwijzing naar de longarts voor verdere analyse en een behandelingsadvies (bijvoorbeeld verwijzing naar een diëtist).^{55,56}
- *Psychosociale en psychiatrische problematiek.* Bij controles besteedt de huisarts aandacht aan psychosociale factoren, zoals angst voor dyspneu, gevoelens van schaamte, seksuele problemen en sociaal isolement, en aan klachten passend bij angst en depressie; het mentale statusdomein van de CCQ kan hierbij signalerend zijn. Bij psychosociale problemen geeft de huisarts (emotionele) ondersteuning en adviezen. Bij ernstiger problematiek, zoals een angststoornis of depressie, stelt de huisarts zelf een behandeling in of verwijst de patiënt hiervoor naar de GGZ (zie de NHG-standaarden Depressie en Angst).⁵⁷ Bij drugsverslaving verwijst de huisarts in het algemeen naar de specialistische GGZ. Bespreek daarnaast de mogelijkheid van steun door en contact met patiëntenverenigingen.⁵⁸

- **Fractuurpreventie (osteoporose).** Bij patiënten die naar verwachting gedurende 3 maanden of langer behandeld worden met prednisolon met een dosis van ≥ 15 mg/dag, zoals soms bij ernstig COPD, bestaat ongeacht de leeftijd een indicatie voor een onderhoudsbehandeling met een bisfosfonaat en vitamine-D-suppletie, aangevuld met calciumsuppletie, afhankelijk van de calciuminname (zie de NHG-Standaard Fractuurpreventie). Deze patiënten zijn veelal onder behandeling van de longarts. Bij mannen vanaf 70 jaar en postmenopauzale vrouwen die prednisolon gebruiken met een dosis van $\geq 7,5$ mg/dag gedurende 3 maanden of meer, bestaat eveneens een indicatie voor behandeling met een bisfosfonaat en vitamine-D-suppletie al dan niet aangevuld met calcium. Ook bij patiënten die vanwege frequente exacerbaties vergelijkbare hoeveelheden prednisolon gebruiken, behoort er aandacht te zijn voor medicamenteuze behandeling van fractuurpreventie. Bij gebruik van alleen ICS is er geen indicatie voor fractuurpreventie.⁵⁹
- **Maagbescherming.** Bij langdurig of frequent gebruik van orale corticosteroiden gaat de huisarts na of er een indicatie is voor maagbescherming, indien dit niet door de longarts is gebeurd (zie de NHG-Standaard Maagklachten).
- **Obesitasgerelateerde aandoeningen** zoals obstructief slaapapneusyndroom (OSAS) of het obesitashypoventilatiesyndroom en stressgerelateerde ademhalingsproblemen kunnen de

behandeling van COPD compliceren.

- Patiënten met COPD hebben een verhoogd risico op een pneumonie en longcarcinoom.

Beleid bij exacerbaties

De behandeling en de frequentie van monitoring bij een exacerbatie worden bepaald door de ernst van het actuele klinische beeld en het effect van de ingestelde behandeling bij eerdere exacerbaties. Bij frequente exacerbaties (ten minste twee kuren prednisolon of antibioticum of ziekenhuisopnamen in verband met COPD per jaar) én zeer adequate coping kan de patiënt in principe zelf starten met medicatie bij een verergering van de symptomen. Voorwaarde hiervoor is dat de patiënt in staat is de symptomen te herkennen en weet wanneer hij of zij contact moet opnemen als de zelf ingestelde behandeling niet aanslaat.⁶⁰ De huisarts schat de mogelijkheden hiervoor in, aan de hand van de mate van zelfmanagement, de ziektelast en de mate van mantelzorg.

De huisarts:

- inspecteert de patiënt en ausculteert de longen;
- gaat de oorzaak van de exacerbatie na;
- beoordeelt of er een andere (cardiale) oorzaak van de verergering van de dyspneu is;
- meet bij twijfel aan de ernst van de exacerbatie en het te volgen beleid (verwijzen of niet) de zuurstofsaturatie met een pulsoximeter;⁶¹
- verricht bij patiënten met een lichte

of matige luchtwegobstructie ($FEV_1 \geq 50\%$) en twijfel over de ernst van de exacerbatie een CRP-bepaling middels een point-of-care-test, zie [stroomdiagram].⁶²

Alarmsymptomen zijn uitputting, cyanoze of bewustzijnsdaling al dan niet in combinatie met een daling van de zuurstofsaturatie $\leq 92\%$ (deze afkapwaarde geldt niet bij pre-existent lagere saturatiewaarden).

Aanwezigheid van één of meer *alarm-symptomen* is een reden voor een spoedverwijzing. Bel een ambulance met U1-indicatie en handel intussen volgens onderstaande aanbevelingen. Zie voor verdere details de Farmacotherapeutische richtlijn Geneesmiddelen in spoedeisende situaties (www.nhg.org). Een eventueel gemeten zuurstofsaturatie $> 92\%$ maakt longfalen (arteriële hypoxie en/of hypercapnie) onwaarschijnlijk (zie noot 61).

- Indien zuurstof beschikbaar is:
 - start met 10 tot 15 liter O_2 /min en bouw zo snel mogelijk aan de hand van de perifere zuurstofsaturatie af in verband met het risico op hypercapnie, zoals bij patiënten met zeer ernstige obstructie of morbide adipositas; streef naar een zuurstofsaturatie tussen 90 en 92%;
 - combineer dit, indien vernevelapparaat beschikbaar is, met vernevelen van salbutamol (2,5 tot 5,0 mg) en ipratropiumbromide (0,5 mg).
- Indien vernevelapparaat niet beschikbaar is:

Tabel 5 Monitoring na de diagnostische fase

Patiënten	Frequentie controleconsult	Frequentie spirometrie
Instelfase COPD	Na verandering medicatie	1-2 keer
Lichte ziektelast [*] : bij patiënten zonder klachten [†] én die niet (meer) roken	Jaarlijks	Niet
Lichte ziektelast: bij patiënten met klachten [†] of die roken	Ten minste jaarlijks	Eenmaal per 3 jaar
Matige ziektelast	Ten minste 2 maal per jaar	Jaarlijks; bij adequate omgang met de aandoening bij patiënt die gestopt is met roken kan dit eenmaal per 3 jaar
Ernstige ziektelast	In de 2 ^e lijn	In de 2 ^e lijn
Beperkte levensverwachting	Zorg op maat	Niet aanbevelen
Exacerbatie	Extra na behandeling van de exacerbatie	Niet extra

^{*} Ziektelast: zie [tabel 1]. Bij afwezigheid van jaarlijkse spirometrie kan uitgegaan worden van de laatst gemeten waarden.

[†] Zonder klachten (bij lichte ziektelast): $MRC < 2$ en/of $CCQ < 1$ én zonder exacerbatie de voorafgaande 12 maanden.

[‡] Met klachten (bij lichte ziektelast): $MRC = 2$ of $CCQ \geq 1$ en < 2 of maximaal 1 exacerbatie de voorafgaande 12 maanden.

- geef salbutamol en ipratropium per dosisaerosol: zie [stroomdiagram].
- Overweeg in beide situaties eenmalig 30 mg prednisolon per os of bij patiënten die te benauwd zijn om te slikken dexamethason 8 mg i.m. (4 mg/ml; ampul 1 ml).

Voor de medicamenteuze behandeling van een *ernstige exacerbatie zonder alarm-symptomen* zie [stroomdiagram]. Wacht het effect van de luchtwegverwijders bij een ernstige exacerbatie ter plaatse af; in minder ernstige gevallen kan een controle binnen enkele uren worden afgesproken.

Bij verbetering;

- geef een orale kuur prednisolon;⁶³ bij patiënten bekend met diabetes mellitus of die klachten hebben die passen bij diabetes mellitus wordt de glucosewaarde eenmalig bepaald tijdens de prednisolonkuur;
- instructies voor het gebruik van luchtwegverwijders gedurende de komende 24 uur (bijvoorbeeld een dubbele dosis of inhalatie via een voorzetkamer);
- ga na of er een indicatie voor antimicrobiële middelen.⁴⁵

Bij een ernstige exacerbatie wordt de volgende dag een controle afgesproken die bestaat uit:

- evaluatie van de klachten en ervaren beperkingen;
- onderzoek van de longen;
- nagaan van de oorzaak van de exacerbatie; let vooral op de therapietrouw, de inhalatietechniek en luserende factoren;
- eventueel bijstelling van het beleid.

Verwijs een patiënt met een ernstige exacerbatie als er:

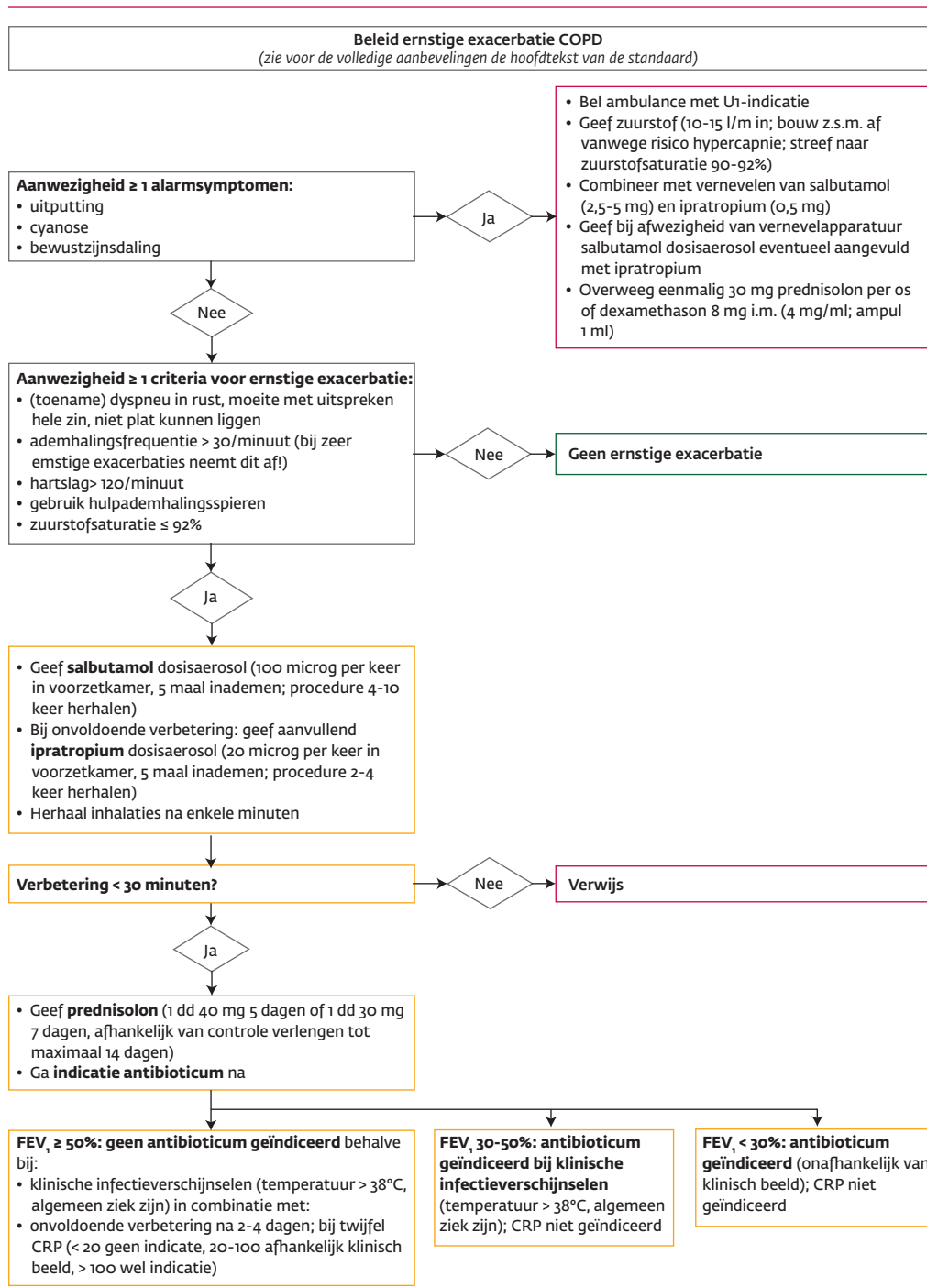
- binnen een half uur geen verbetering optreedt;
- thuis onvoldoende zorgmogelijkheden zijn;
- ernstige interfererende comorbiditeit is;
- bij eerdere exacerbaties altijd een ziekenhuisopname noodzakelijk was.

Bij de inschatting of thuisbehandeling mogelijk is, houdt de huisarts rekening met risicofactoren voor een ernstig beloop (leeftijd > 65 jaar, ademhalingsfrequentie ≥ 30 /min, systolische bloeddruk < 90 mmHg, desoriëntatie, nierfunctiestoornis).

Niet-ernstige exacerbatie. Hiervan is sprake bij afwezigheid van de criteria voor een ernstige exacerbatie. In dat geval adviseert de huisarts:

- het gebruik van kort- en/of langwerkende luchtwegverwijders in de maximumdosering [tabel 4];⁶⁴
- bij onvoldoende effect daarvan, aangevuld met een kuur prednisolon 1 dd 40 mg gedurende 5 dagen of 1 dd 30 mg

Stroomdiagram Beleid bij ernstige exacerbatie



gedurende 7 dagen (afhankelijk van controle na 2 tot 5 dagen te verlengen tot maximaal 14 dagen); bij patiënten bekend met diabetes mellitus of bij klachten die passen bij diabetes mellitus wordt de glucosewaarde eenmalig bepaald tijdens de prednisolonkuur;

- controle zo nodig.

PRAKTIJKVOERINGSASPECTEN

Herevaluatie diagnose COPD

Het verdient aanbeveling bij ouderen met de diagnose 'licht COPD' op basis van het (vervallen) criterium van een FEV₁/FVC-ratio < 0,7 de diagnose COPD te heroverwegen door evaluatie van klachten, hinder, beperkingen en exacerbaties en door herhaling van spirometrie, waarbij de GLI2012-referentiewaarden en het criterium voor bronchusobstructie (FEV₁/FVC-ratio < p₅) gehanteerd worden.⁶⁵ Bij een niet-afwijkende spirometrie volgens de GLI2012-referentiewaarden vervalt de diagnose COPD. Bij afwezigheid van klachten, beperkingen en exacerbaties bij patiënten kan de monitoring gestaakt worden. Bij aanwezigheid van klachten, beperkingen of exacerbaties kan een andere diagnose zoals chronische bronchitis overwogen worden.

Vroegdiagnostiek

De COPD-risicotest kan gebruikt worden als praktijken case-finding overwegen (zie de NHG-Praktijkwijzer Preventieconsult COPD).⁶⁶ Dit is een relatief eenvoudige methode om patiënten tussen de 40 en 70 jaar met nog niet-gediagnosticeerd COPD op te sporen in de huisartsenpraktijk. Bij personen die met de test een hoog risico scoren wordt nadere diagnostiek verricht, waaronder spirometrie (zie *Richtlijnen diagnostiek*). De risicotest is vooral onderscheidend bij patiënten die roken en hoesten.⁶⁷ De risicotest is ook goed bruikbaar in populaties met een lage sociaaleconomische status.

Zorggroep

In een deel van de huisartsenpraktijken wordt de zorg voor patiënten met COPD geleverd binnen de kaders van een zorggroep. In een zorggroep worden prak-

tijkoverstijgende taken georganiseerd.

Zorg voor COPD-patiënten door de huisarts dient aan de volgende voorwaarden te voldoen:

- protocollaire opzet;
- individueel zorgplan;
- sluitend afspraak- en oproepsysteem;
- adequate registratie in het Huisarts Informatie Systeem respectievelijk Ketenzorg Informatie Systeem van de gegevens die worden verzameld bij periodieke controles. Op basis van deze kernset van gegevens kunnen ook berekeningen worden gemaakt die tot indicatoren leiden;
- structurele samenwerking en afstemming van de zorg met praktijkondersteuner/longverpleegkundige, fysiotherapeut, apotheker, diëtist, longarts, kaderhuisarts en indien relevant met de bedrijfsarts;
- verzamelen van gegevens op basis van de minimale dataset COPD;
- periodieke evaluatie van bovengenoemde aspecten.

Aandachtspunten voor bespreking in de regio

Regionaal zijn er verschillen in aanpak mogelijk, afhankelijk van beschikbare expertise en de lokale situatie. Aandachtspunten voor het maken van afspraken zijn:

- monitoring volgens de zorgstandaard COPD van de Longalliantie Nederland;
- exacerbatie management en regeling van spoedzorg ingeval van acute ernstige kortademigheid;
- consultatie van een kaderhuisarts longziekten of van de longarts, verwijzing en terugverwijzing;
- het delen van gegevens (bijvoorbeeld via Keten Informatie Systeem) en wijze van informatie-uitwisseling: bij monitoring en bij tussentijdse wijzigingen, exacerbaties, organisatie van bereikbaarheid voor overleg en afstemming van de zorg onderling;
- inhoud van de gestructureerde verwijsbrief en terugrapportage;
- hoofdbehandelaarschap, invulling van gedeelde zorg, inhoud van integrale zorg;
- op elkaar afgestemd voorlichtingsmateriaal in eerste en tweede lijn en

schriftelijk actieplan;

- scholing en nascholing;
- transparantie van indicatoren;
- afspraken tussen eerste en tweede lijn (individueel dan wel als zorggroep en ziekenhuis) met:
 - apotheker(s) in de regio over het uniformeren en regelmatig herhalen van de inhalatie-instructie en monitoring van het medicatiegebruik;
 - medebehandelaars zoals diëtisten en fysiotherapeuten;
 - zorgverzekeraars, over gedeelde zorg en keten dbc.

LANDELIJKE TRANSMURALE AFSpraak COPD

Aandachtspunten

- Behandel in de eerste lijn als het kan, in de tweede lijn als het nodig is.
- Maak afspraken over hoofdbehandelaarschap (huisarts, longarts) of gedeelde zorg en over wie aanspreekpunt is voor de patiënt.
- Bij patiënten die onder behandeling van de longarts zijn in de diagnostische fase, is de longarts primair aanspreekpunt. Bij patiënten met een lichte ziektelast of tijdens de instelfase van recent door de huisarts vastgestelde COPD is de huisarts over het algemeen de hoofdbehandelaar. Bij patiënten met een aanhoudend matige of ernstige ziektelast is de longarts meestal de hoofdbehandelaar.
- Bij consultatie of verwijzing formuleert de huisarts een adequate vraagstelling en geeft hij gestructureerd aan of het een diagnostisch of een behandelingsprobleem betreft en of het om kortdurende of langdurige begeleiding gaat.
- De longarts rapporteert na het vaststellen van de diagnose of een (definitief) behandelplan, bij terugverwijzing of anders minimaal jaarlijks, en tussentijds bij nieuwe gezichtspunten die van belang zijn voor de huisarts.
- De huisarts en longarts informeren elkaar bij een belangrijke verandering van de medicatie (zoals structurele wijziging van de onderhoudsmedicatie), bij voorkeur digitaal en indien dit niet mogelijk is schriftelijk.
- De kaderhuisarts longziekten kan een

tussenrol vervullen tussen de huisarts en de longarts afhankelijk van lokale afspraken. De kaderhuisarts kan initiatieven nemen om de behandeling van astma- en COPD-patiënten in de regio te verbeteren, bijvoorbeeld door afspraken te initiëren of consultatie op afstand mogelijk te maken.

- De huisarts en longarts leggen aan de patiënt het doel en de reden van verwijzing en terugverwijzing uit.

Ondersteuning diagnostiek

De huisarts kan spirometrie zelf verrichten en interpreteren, of kan hiervoor samenwerken met een eerstelijns diagnostisch centrum al dan niet verbonden aan een ziekenhuis. Het diagnostisch centrum kan zorgen voor de uitvoering van de longfunctiemetingen en deze samen met klinische gegevens laten interpreteren door een longarts/kaderhuisarts, indien:

- de huisartsenpraktijk niet zelf longfunctiemetingen kan uitvoeren;
- de huisarts zich onvoldoende deskundig acht om de uitslagen van de spirometrie te interpreteren;
- de huisarts incidenteel behoefte heeft aan beoordeling van spirometrie bij complexere astma/COPD-diagnostiek;
- de huisarts of de zorggroep er om praktische en/of kwalitatieve redenen voor kiest de spirometrie uit te besteden.

Verwijzing of (tele)consultatie

Verwijzing naar of (tele)consultatie (direct of via een eerstelijns diagnostisch centrum) van de longarts is aangewezen bij diagnostische problemen of bij het niet of onvoldoende behalen van de behandeldoelen.

Consultatie of verwijzing naar de longarts wordt geadviseerd in de volgende specifieke situaties:

- bij twijfel aan de diagnose, bijvoorbeeld bij discrepantie tussen de ernst van de klachten en objectieve bevindingen, bij COPD op relatief jonge leeftijd (arbitrair < 50 jaar) of bij blijvende twijfel tussen COPD en hartfalen;
- bij een ernstige exacerbatie (als er alarmsymptomen zijn, er binnen een

half uur geen verbetering optreedt, er thuis onvoldoende zorgmogelijkheden zijn, er ernstige interfererende comorbiditeit is of als bij eerdere exacerbaties altijd een ziekenhuisopname noodzakelijk was);

- bij patiënten met een blijvende matige of ernstige ziektelast;
- bij een verminderde voedingstoestand indien dit het gevolg lijkt van COPD;⁶⁸
- bij werkgerelateerde problemen of belemmeringen; hierbij kan naast de bedrijfsarts ook de longarts een rol spelen.

Daarnaast is verwijzing gewenst in de volgende situaties:

- twee of meer exacerbaties per jaar waarvoor de patiënt werd behandeld met orale corticosteroiden met of zonder antimicrobiële middelen, ondanks behandeling met een langwerkende luchtwegverwijder en ICS;
- blijvende relevante klachten en beperkingen ondanks behandeling (arbitrair MRC ≥ 3 , CCQ ≥ 2);
- bij complicerende of ernstige comorbiditeit;
- indien intensieve begeleiding gewenst is vanwege complicerende psychosociale factoren die adequate behandeling structureel blijven bemoeilijken;
- matige tot ernstige problemen met het omgaan met de ziekte;
- een FEV₁ < 50% van de voorspelde waarde of < 1,5 liter, ondanks optimale behandeling;
- snel progressief beloop (toename dyspneu, afname inspanningsvermogen, daling van FEV₁ over ten minste 3 jaar (≥ 3 metingen) met gemiddeld meer dan 150 ml/jaar) ondanks maximale behandeling, ook bij een FEV₁ > 50% van de voorspelde waarde;
- een mogelijke indicatie voor zuurstofbehandeling zoals vermoeden van hypoxemie (bijvoorbeeld perifere zuurstofsaturatie $\leq 92\%$, desaturatie bij inspanning > 3% of < 90% absoluut).

Terugverwijzen

- De longarts verwijst de patiënt terug indien de vraag van de huisarts of patiënt beantwoord is, de diagnostiek in de tweede lijn afgerond is of de zorg

van de longarts niet verder bijdraagt aan het verminderen van de ziektelast. Bij terugverwijzen stelt de longarts een duidelijk medicamenteus en niet-medicamenteus beleid op en verstrekt aan de huisarts relevante gegevens met betrekking tot te verwachten ziektebeloop, medicatie, mate van ziektelast en toegepaste behandeling.

- Bij ontslag na ziekenhuisopname of behandeling op de SEH wordt de huisarts ingelicht en wordt aangegeven wie verantwoordelijk is voor de vervolgbehandeling en monitoring.

Samenwerking bij exacerbaties

- De patiënt en diens omgeving moeten weten wat te doen bij een exacerbatie, bij voorkeur middels een geschreven actieplan (eventueel als onderdeel van een individueel zorgplan) met onder andere informatie over bereikbaarheid van de hoofdbehandelaar binnen en buiten kantooruren.
- Er dient continue zorg gegarandeerd te zijn door de hoofdbehandelaar.
- Patiënten die onder behandeling van de longarts zijn, maar zich melden bij de huisarts met COPD-gerelateerde klachten, beoordeelt de huisarts volgens de standaard. Indien nodig overlegt de huisarts met de behandelend (of zo nodig dienstdoend) longarts.
- Patiënten die onder behandeling van de huisarts zijn, maar zich desondanks (via de SEH) melden bij de longarts, beoordeelt de longarts en verwijst hij bij stabiele situatie terug naar de huisarts.

Eindstadium COPD

De behandeling van patiënten met eindstadium COPD vergt vaak een intensieve begeleiding en een goede samenwerking tussen de verschillende medebehandelaars.⁶⁹ De start van de palliatieve fase is bij patiënten met COPD niet strikt aan te geven. Aanbevolen wordt dat de hoofdbehandelaar in goed onderling overleg tijdig en op een rustig en voor de patiënt geschikt moment ter sprake brengt wat medisch nog wel en niet meer zinvol is. Bij voorkeur zijn hierbij ook naasten aanwezig. Tijdens het gesprek wordt nage-

gaan welke onderwerpen de patiënt en de naasten bezighouden (bijvoorbeeld angst om te stikken) en wat de wensen en verwachtingen betreffende de zorg en behandeling zijn. Aandacht moet besteed worden aan de draagkracht van de mantelzorger(s). De uitkomst van dit gesprek dient medegedeeld te worden aan de medebehandelaars. Een ziekenhuisopname kan bijvoorbeeld een goed moment zijn om dit te bespreken. In dit gesprek behoort ook aandacht besteed te worden aan de wensen van de patiënt ten aanzien van beademing, reanimatie en het levenseinde. Besluitvorming

hieromtrent dient in het dossier vastgelegd te worden en in acute situaties beschikbaar te zijn.

Via het Longfonds kan de gratis patiëntenversie van de richtlijn palliatieve zorg bij ernstig COPD besteld worden

om mee te geven aan de patiënt en zijn naasten (www.longfonds.nl).

© 2015 Nederlands Huisartsen Genootschap

Afweging door de huisarts en de longarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts en de longarts is bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van relevante factoren in de concrete situatie zal berekend afwijken van de in deze paragraaf opgenomen aanbevelingen rechtvaardigen.

Keuzemogelijkheid patiënt

De COPD-zorg is zo georganiseerd dat de patiënt zelf keuzemogelijkheden heeft en houdt. Dit geldt ongeacht welke afspraken er in een regio gemaakt worden, bijvoorbeeld binnen de context van een zorggroep en ziekenhuis. De patiënt blijft in de gelegenheid een zorgverlener, bijvoorbeeld een arts of een zorginstelling, te kiezen.

Totstandkoming

In januari 2013 startte een multidisciplinair samengestelde werkgroep met de gecombineerde herziening van de NHG-Standaarden Astma bij volwassenen en COPD. Deze werkgroep heeft een conceptversie gemaakt. De werkgroep bestond uit de volgende leden: ir. M.J.M. Barnhoorn, projectleider Kwaliteit van Zorg bij het Longfonds (voorheen Astmafonds); dr. B.D.L. Broekhuizen, huisarts te Borculo en werkzaam bij het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, UMC Utrecht; prof.dr. N.H. Chavannes, huisarts te Zeist en hoogleraar Huisartsgeneeskunde te Leiden; dr. J.C.C.M. in 't Veen, longarts, verbonden aan het Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam; prof.dr. T. van der Molen, hoogleraar Huisartsgeneeskunde aan het UMCG in Groningen; prof.dr. J.W. Muris, hoogleraar Asthma and COPD in Primary Care Maastricht University; prof.dr. O. van Schayck, hoogleraar Preventieve geneeskunde Maastricht University; dr. I. Smeele, huisarts te Eindhoven en hoofd van de afdeling Implementatie van het NHG; dr. J.B. Snoeck-Stroband, huisarts te Den Haag en onderzoeker bij het LUMC in Leiden; dr. T.R.J. Schermer, biomedicus aan het Radboudumc in Nijmegen.

De werkgroep werd methodologisch en procesmatig ondersteund door M.K. Tuut, epidemioloog, PROVA Varsseveld, aangesteld als wetenschappelijk medewerker en dr. R.M.M. Geijer, huisarts te Utrecht en senior wetenschappelijk medewerker van de afdeling R&W van het NHG. M.M. Verduijn, was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie. J. den Boer was betrokken als medewerker afdeling Implementatie. Een overzicht van werkgroepleden die belangen hebben gemeld is ter inzage bij het NHG. Door de overige leden werd geen belangenverstrengeling gemeld.

Meer details hierover zijn te vinden in de webversie van de standaard op www.nhg.org.

In mei 2014 werd de conceptstandaard in een focusgroepbijeenkomst met leden van de CAHAG besproken. Daarnaast werd de paragraaf Landelijke Transmurale Afspraak van de conceptstandaard bediscussieerd met B.E.A. Hol, dr. P.Th.W. van Hal en dr. J.C.C.M. in 't Veen, longartsen en afgevaardigd namens de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT).

Daarnaast werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten: prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, huisarts en hoogleraar Vrouwenstudies medische wetenschappen, Radboudumc, Nijmegen; M. Favié, namens Bogin; dr. J. Oltfoort, namens Nefarma; dr. G.B.G.J. van Rooy, bedrijfsarts, namens de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB); dr. H.J.M.G. Nelissen, apotheker, namens het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM); dr. D. Bijl, arts-epidemioloog en hoofdredacteur van het *Geneesmiddelenbulletin*; D. Dost, K. de Leest, T. Schalekamp, J.M. Krijger-Dijkema, apotheker/richtlijnontwikkelaar, allen namens KNMP Geneesmiddelen Informatie Centrum; M. Danz, apotheker, namens Zorginstituut Nederland (ZINL); L.J. Boomsma, huisarts en senior beleidsmedewerker Beleid & Ontwikkeling namens de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV); dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur van *Huisarts en Wetenschap*; prof.dr. P. van Royen, huisarts namens de Domus medica België; M. Verschuur-Veltman, M. Vrolijk, G. van Vulpen en C. Hallensleben, allen praktijkverpleegkundigen en praktijkondersteuners en J. de Jong, L. Oosterom en E.L. Fetter, longverpleegkundigen, allen namens Verpleegkundigen & Verzor-

genden Nederland (V&VN); G. Geraerts, R. Leysner, S. van Os, C. Bolleurs en O. Schreven, allen namens de Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD); W. Stolk, beleidsadviseur, M. van Moorst en V. van Vliet, beiden longfunctie-analist en kaderhuisarts astma en COPD, dr. V. van der Meer, huisarts-epidemioloog en kaderarts astma-COPD en M.J.F. van den Boogaard, stafverpleegkundige astma-COPD, allen namens de Vereniging van organisatie voor Eerstelijnszorg In- een; dr. R. Hopstaken, huisarts, Saltro diagnostisch centrum; S. Olthof, M. Silten en L. Tissink, allen fysiotherapeut namens de Vereniging voor Hart-, Vaat- en Longfysiotherapie (VHVLKNGF); em.prof.dr. P.H. Quanjer, fysioloog, Erasmus MC, Rotterdam; dr. F.M.E. Franssen, longarts, namens de werkgroep COPD van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT); ir. M. Barnhoorn namens het Longfonds.

Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft.

G.M.H. Kramer en J.J.A.M. van Dongen hebben namens de NHG-Adviesraad (NAS) tijdens de commentaarronde beoordeeld of de conceptstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel.

In april/mei 2014 werd de standaard becommentarieerd en in oktober 2014 geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard (zie www.nhg.org). Verder zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie www.nhg.org).

NOTEN

1 Relatie met andere richtlijnen/standaarden
Richtlijnen voor de diagnostiek of behandeling van astma bij volwassenen worden beschreven in de NHG-Standaard Astma bij volwassenen. Deze standaard sluit aan op de Zorgstandaard COPD [LAN 2013]. Voor de ontwikkeling van deze standaard is veel gebruikgemaakt van internationale richtlijnen op het gebied van COPD, met name van de GOLD-richtlijn 2014 (www.goldcopd.com), als ook van multidisciplinaire Nederlandse richtlijnen [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010, LAN 2011].

2 Definitie COPD
In deze standaard wordt de definitie van de GOLD-richtlijn gehanteerd (www.goldcopd.com). Deze GOLD-richtlijn (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) is onder auspiciën van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) opgesteld door een brede, internationale groep deskundigen. In deze richtlijn wordt COPD gedefinieerd als een te voorkomen en te behandelen aandoening die gekarakteriseerd wordt door een niet volledig reversibele luchtwegobstructie. Deze luchtwegobstructie is doorgaans progressief en geassocieerd met een verhoogde ontstekingsreactie van de luchtwegen en de longen bij blootstelling aan schadelijke stoffen. Exacerbaties en comorbiditeit zijn van invloed op de ernst van de aandoening.

3 Classificatie voor luchtwegobstructie
Classificatie luchtwegobstructie. Tot nu toe werd de ernst van de ziekte COPD ingedeeld op basis van de FEV₁-classificatie van de GOLD-richtlijn (versie 2014). Vanwege de invoering van de nieuwe afkapwaarde voor obstructie (FEV₁/FVC-ratio < p5) zou het statistisch juist zijn om deze afkapwaarde ook voor de bovengrens van de FEV₁ voorspeld te hanteren. Alle zorgverleners in Nederland zijn echter gewend aan het gebruik van de GOLD2014-indeling op basis van FEV₁ van voorspeld. Vooral bij ouderen ligt het 5^e percentiel van de FEV₁ vaak in de range van FEV₁ 70 tot 80% van voorspeld. Omdat de discussie hierover anno 2014 nog niet is afgerond en vanwege te verwachten problemen met de implementatie van deze extra wijziging, is besloten de bovengrens van FEV₁ 80% van voorspeld van de GOLD2014-richtlijn vooralsnog te handhaven en daarmee ook de afkapwaarden voor de ernst van obstructie die in de GOLD2014-richtlijn gehanteerd wordt (80%, 50% en 35%). Ook voor de invoering van een indeling van luchtwegobstructie op basis van z-scores voor FEV₁/FVC-ratio (met afkapwaarden -1,64, -2, -3 en -4) is anno 2014 nog onvoldoende draagkracht in het veld.

4 Ziektelast
De ziektelast is een maat om de ernst van de ziekte COPD aan te geven. Deze is enerzijds gebaseerd op de mate van fysiologische stoornis (bronchusobstructie), maar richt zich anderzijds op de door de patiënt ervaren gezondheidsproblemen. De indeling van de ernst van COPD op basis van de FEV₁ correspondeert niet goed met de kwaliteit van leven. Ook bij patiënten met een lichte bronchusobstructie is de kwaliteit van leven soms substantieel afgenomen [Ferrer 1997]. De mate van dyspneu is een belangrijke voorspeller van de mortaliteit bij mild, matig en zeer ernstig COPD, terwijl de

GOLD-stadiëring op basis van de FEV₁ niet goed correspondeert met de 5-jaarsoverleving [Nishimura 2002]. De ziektelast is dynamisch, dat wil zeggen dat deze tussen patiënten, maar ook in de loop van de tijd bij een patiënt kan variëren. In de zorgstandaard COPD [LAN 2013] wordt onderscheid gemaakt tussen:

- patiënten met een lichte ziektelast: patiënten met een FEV₁ > 50% van voorspeld, zonder ernstige klachten of beperkingen door dyspneu (MRC < 3; CCQ < 2,0), zonder ernstige adaptatieproblemen, zonder verminderde voedingstoestand, zonder frequente exacerbaties en bij wie de ziektelast in geringe mate beïnvloed wordt door comorbiditeit.
- patiënten met een matige ziektelast: patiënten die op basis van assessment voldoen aan de criteria voor nadere analyse (diagnostische problemen dan wel niet behalen behandeldoelen), waarbij behandeling dicht bij huis mogelijk is, maar waarbij wel infrequente, uitgebreidere monitoring in de tweede lijn noodzakelijk is. Dit is afhankelijk van de expertise en ervaring in de huisartsenpraktijk.
- patiënten met een ernstige ziektelast: patiënten bij wie intensieve begeleiding in de tweede of derde lijn noodzakelijk is. De overgang van matige naar ernstige ziektelast is een glijdende schaal.

ABCD-indeling ziektelast. In de versie van de GOLD-richtlijn uit 2014 wordt een ABCD-indeling van de ernst van de aandoening gehanteerd op basis van toekomstig risico op exacerbaties (parameters FEV₁ en exacerbaties in het verleden) en huidige symptomen (parameters mMRC en CAT) [GOLD 2014].

Anno 2014 is er een beperkt aantal onderzoeken naar de klinische validiteit van de ABCD-indeling. In een Noors onderzoek (n = 1540) voorspelde de (oude) GOLD I-IV ernst-classificatie de mortaliteit beter dan de (nieuwe) ABCD-indeling [Leivseth 2013]. In een cross-sectioneel onderzoek (n = 611) was de ABCD-indeling daarentegen nauwer geassocieerd met kosten en kwaliteit van leven dan de GOLD I-IV-indeling [Boland 2014].

De toekenning van de ABCD-categorieën is afhankelijk van het gebruikte instrument (mMRC versus SGQR als surrogaat voor de CAT); gebruik van deze verschillende instrumenten leidt tot substantieel andere percentages patiënten in de ABCD-categorieën [Han 2013]. Agusti et al. concluderen dat de twee extreme categorieën (A en D) relatief stabiel zijn in de tijd maar de tussencategorieën B en C meer variabel zijn [Agusti 2013]. In een onderzoek van Haughney et al. bleken meer patiënten in de lichtste (A) en zwaarste categorie (D) ingedeeld te worden bij toepassing van de ABCD-indeling dan bij gebruik van de I-IV-indeling [Haughney 2014].

Verschillende commentaren onderschrijven dat in de ABCD-indeling terecht andere parameters naast de FEV₁ opgenomen zijn, maar dat de nieuwe indeling (nog) te complex is om te gebruiken [Jones 2013] en nog onvoldoende gevalideerd is [Wedzicha 2013b, Yusen 2013].

De werkgroep onderschrijft dit en beveelt daarom het gebruik van de ABCD-indeling niet aan.

5 Criteria ziektelast

Er zijn nog meer parameters die mogelijk van in-

vloed zijn op de mate van ziektelast, bijvoorbeeld coping. Deze zijn echter nog in onderzoek.

In de Zorgstandaard COPD maakt ook de vetvrijemassa-index (VMMI) deel uit van de criteria voor bepaling van de ziektelast [LAN 2013]. Vanwege de zeer beperkte implementatie van deze parameter is besloten de VMMI in deze standaard niet op te nemen.

6 Ziektelastmeter

In de GOLD-richtlijnen wordt voorgesteld de gezondheidstoestand te meten met de MRC (Medical Research Council Dyspnea), de CCQ (Clinical COPD Questionnaire) of de CAT (COPD Assessment Test) vragenlijst.

Slok et al. publiceerden een systematische review over de verschillende meetinstrumenten [Slok 2014]. In deze review bestudeerden zij 21 instrumenten die de ziektelast ten gevolge van COPD beoordeelden.

De meetinstrumenten werden beoordeeld op basis van expertconsensus-opgestelde criteria met aandacht voor onder meer verschillende dimensies van ziektebeleving (fysiek, psychologisch, emotioneel en sociaal), input door patiënten, eenvoud, inter- en intrapatiëntvariabiliteit en invloed op behandeling. Geen enkel instrument bleek aan alle eisen te voldoen. Met name ten aanzien van de emotionele impact van COPD bleken weinig meetinstrumenten dit voldoende in kaart te brengen. De auteurs hebben vervolgens de ziektelastmeter ontwikkeld, die wel aan deze eisen zou voldoen.

Conclusie. In 2014 zijn de validiteit en bruikbaarheid van de ziektelastmeter onderzocht. De eerste resultaten tonen aan dat de ziektelastmeter een betrouwbaar instrument is met een goede constructvaliditeit en goed onderscheidend vermogen.

7 Definitie en frequentie exacerbatie

Wereldwijd is er geen breed geaccepteerde definitie van 'acute exacerbatie van COPD'. De internationale richtlijnen hanteren een combinatie van klinische symptomen (toename van dyspneu, sputumvolume en purulentie en/of hoesten) voor de beschrijving van een acute exacerbatie [Fabbri 2003, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2005]. Ook wordt beschreven dat patiënten met een acute exacerbatie van COPD minder specifieke klachten kunnen hebben, zoals malaise, insomnie, vermoeidheid, depressie, verwardheid, verminderde inspanningstolerantie en koorts.

De frequentie van exacerbaties bij patiënten die in de huisartsenpraktijk onder behandeling zijn, ligt lager dan bij patiënten die geïncludeerd zijn in gesponsorde onderzoeken [Boland 2014]. Bij patiënten met een lichte luchtwegobstructie heeft 34% ten minste 1 exacerbatie per jaar en 12% ten minste 2 exacerbaties per jaar.

8 Epidemiologie

De informatie is afkomstig uit LINH-cijfers [Van Houtum 2010] en de multidisciplinaire richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010].

De verdeling naar ernst onder Nederlandse patiënten met COPD is gebaseerd op verschillende Nederlandse huisartsenregistraties [Hoogendoorn 2005]. De prevalentie van COPD stijgt vooral onder vrouwen (met 0,4% per jaar in de periode 1993 tot 1997) omdat vrouwen sinds 1950 steeds meer zijn gaan roken, en lijkt zich bij mannen te stabiliseren [Tabak 2002]. COPD wordt veel vaker gediagnostiseerd bij mensen uit de lagere sociaaleconomische klassen [Tabak 2002]. Gegevens uit de huisartsenpraktijken over het voorkomen van COPD bij autochtone en allochtone Nederlanders wijzen niet op het bestaan van verschillen [Zantinge 2006]. Een mogelijk hogere prevalentie van COPD bij Turkse mannen van 40 tot 65 jaar verdwijnt na correctie voor opleidingsniveau [Zantinge 2006]. In een Noors onderzoek was een laag opleidingsniveau in vergelijking met een universitair opleidingsniveau een risicofactor voor COPD na correctie

Tabel 6 Classificatie van de mate van luchtwegobstructie

Luchtwegobstructie	FEV ₁ /FVC	FEV ₁ (% van voorspelde waarde)
I Licht	< p5 (z-score < -1,64)	≥ 80
II Matig ernstig		50 ≤ en < 80
III Ernstig		30 ≤ en < 50
IV Zeer ernstig		< 30

De grenswaarden van FEV₁ zijn waarden na luchtwegverwijding.

voor beroepsblootstelling en roken (OR 5,2; 95%-BI 2,0 tot 13,4) [Bakke 1995]. Een review ondersteunt deze conclusie [Prescott 1999].

9 Pathofysiologie

De luchtwegobstructie bij COPD is doorgaans progressief en geassocieerd met een abnormale inflammatoire reactie van de longen op schadelijke partikels en gassen. Al in een vroeg stadium van de aandoening veroorzaakt de persisterende ontstekings schade aan de kleine luchtwegen [Hogg 2013].

De luchtwegobstructie wordt veroorzaakt door een combinatie van een ontsteking van de kleine luchtwegen (obstructieve bronchiolitis) en parenchym schade (emfyseem). De relatieve bijdrage van beide onderdelen varieert van persoon tot persoon. De luchtwegobstructie is per definitie dus niet volledig reversibel, maar een significante verbetering na gebruik van luchtwegverwijders is wel verenigbaar met de diagnose COPD [Pauwels 2001]. Hoewel de pathofysiologische veranderingen bij afzonderlijke patiënten in verschillende mate aanwezig zijn, uiten zij zich in een gemeenschappelijke overeenkomstige klinische presentatie. In de centrale luchtwegen bestaan deze veranderingen vooral uit een exsudaat van macrofagen en T-lymfocyten, toename van slijmbekers en kliercellen, disfunctie en afname van trilhaarepitheel, toename van gladde spiercellen en bindweefsel, degeneratie van kraakbeen en mucushypersecretie. Deze veranderingen treden ook op in de perifere luchtwegen, maar daar is de luchtwegobstructie het belangrijkste. Door de herhaalde beschadiging van de luchtwegwand neemt de collageenformatie toe en treedt littekenvorming op. Bij de veranderingen in het parenchym gaat het vooral om dilatatie en destructie van alveoli (centrilobulair emfyseem). De veranderingen in de pulmonale vaten betreffen vooral endotheeldisfunctie met verdikking van de intima en toename van glad spierweefsel [Heijdra 2003]. COPD is een heterogene aandoening waarbij op pathofysiologische en klinische presentatie drie domeinen worden onderscheiden: obstructie van de kleine luchtwegen, emfyseem en chronische bronchitis die overigens gepaard gaan met de dezelfde longfunctieafwijkingen [Postma 2014].

10 Hyperinflatie

Statische hyperinflatie is het verschijnsel waarbij een COPD-patiënt onvoldoende tijd heeft om voldoende uit te ademen als gevolg van een luchtwegobstructie in de kleine luchtwegen, irreversibele afbraak van longweefsel en 'slappe' longen [Pellegrino 1997]. Dit fenomeen is een van de belangrijkste oorzaken van kortademigheidsklachten bij COPD. Hierbij zijn in vergelijking met gezonde personen het residuale volume (RV) en de functionele residuale capaciteit (FRC) verhoogd en de inspiratoire capaciteit (IC, 'ademruimte') verlaagd. Bij inspanning neemt het probleem van de hyperinflatie (dynamische hyperinflatie of *air trapping*) verder toe omdat de ademhalingsfrequentie omhoog moet, er minder tijd is om goed uit te ademen en het RV verder toeneemt. Door de toename van het RV en de FRC neemt de IC verder af. De patiënt wordt dus benauwd(er) en zal de inspanning beëindigen [Calverley 2005]. Ook bij licht of matig ernstig COPD is er sprake van hyperinflatie, zij het bij een beperkter aantal patiënten [Schermer 2006].

11 Verminderde voedingstoestand

Een verminderde voedingstoestand komt voor bij 7% van de patiënten met licht COPD, bij 10% met matig ernstig COPD en bij 13% met ernstig COPD [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010].

12 Roken en COPD

Personen die hun hele leven lang roken, sterven gemiddeld 10 jaar eerder dan personen die nooit gerookt hebben. Ongeveer 25% van de oversterfte bij rokers is te wijten aan longcarcinoom en COPD

[Doll 2004]. De geschatte prevalentie van COPD (FEV₁/FVC < 0,7) bij rokers in de algemene bevolking van de Verenigde Staten is 14% bij mannen en vrouwen [Mannino 2000]. De prevalentie van niet eerder gediagnosticeerd COPD (FEV₁/FVC < 0,7) bij rokers van 40 jaar en ouder varieerde van 12% in een Grieks onderzoek bij mannen tot 30% in een Nederlands onderzoek bij mannen [Tzanakis 2004, Geijer 2005]. Prevalentiecijfers op basis van de GOLD-richtlijn zijn geflatteerd omdat een gefixeerd afkappunt (FEV₁/FVC < 0,7) bij ouderen leidt tot zeer aanzienlijke overdiagnostiek in een normale bevolking [Hardie 2002], variërend van 0 tot 20% bij 45-jarigen tot 50 tot 55% bij 85-jarigen [Swanney 2008]. Bij patiënten met COPD die blijven roken is de jaarlijkse afname van de FEV₁ gemiddeld 62 ml versus 31 ml bij diegenen die definitief stoppen [Anthonisen 1994, Kanner 2001]. Dit laatste valt binnen de fysiologische grenzen van longfunctieverlies. Bij een groep mannelijke rokers (n = 399, 40 tot 65 jaar) was roken vóór de leeftijd van 16 jaar een onafhankelijke voorspeller van matig ernstig COPD 5 jaar later [Geijer 2006]. Lagere luchtweginfecties en/of exacerbaties van licht of matig COPD veroorzaken een geringe extra afname van de FEV₁ (7 ml) [Scanlon 2004]. Bij ernstig tot zeer ernstig COPD is de bijdrage van frequente exacerbaties ongeveer 23 ml FEV₁-daling per jaar [Donaldson 2002].

Een systematische review over de invloed van *passief roken* leverde sterke aanwijzingen op voor een relatie tussen passieve blootstelling aan rook op de werkplek en in de thuissituatie enerzijds, en chronische luchtwegsymptomen en in mindere mate - en dan vooral bij een hoge blootstelling - een verminderde longfunctie anderzijds [Jaakkola 2002].

13 Overige oorzaken COPD

Van beroepsmatige blootstelling aan onder meer cadmium (batterij-industrie), steenkoolstof, steengruis en agrarische stof (bijvoorbeeld graanstof) is een verband aangetoond met de ontwikkeling van COPD. In een onderzoek (n = 10.000, 30 tot 75-jarige (ex-)werknemers) werd ruim 19% van het totale aantal gevallen van COPD in de Amerikaanse beroepsbevolking toegeschreven aan werk [Hnizdo 2002]. Voor patiënten met COPD die nooit gerookt hadden lag dat op ruim 30%. In een overzicht (19 populatieonderzoeken) wordt gemeld dat beroepsmatige blootstelling ongeveer 15% bijdraagt aan de ontwikkeling van COPD in de totale Amerikaanse bevolking [Balmes 2003]. Om een dergelijke schatting voor de Nederlandse situatie te maken, ontbreken voldoende gegevens.

In zeldzame gevallen speelt een aangeboren deficiëntie van een enzym (alfa-1-antitrypsine) een rol. Deze deficiëntie is een autosomaal recessieve aandoening. Alfa-1-antitrypsine gaat normaal gesproken het verlies aan elasticiteit in de longen tegen. Klachten treden op tussen het 35^e en 45^e jaar. Alfa-1-antitrypsine kan in het serum worden bepaald. Substitutie is technisch mogelijk, maar het nut van substitutie ter vertraging van de achteruitgang van de longfunctie staat niet vast [Celli 2004]. Ook bij heterozygote dragers bestaat er mogelijk een licht verhoogd risico op het ontwikkelen van COPD [Hersh 2004]. Een andere casuïstische oorzaak van COPD op jonge leeftijd is het roken van harddrugs zoals cocaïne en heroïne.

Er zijn aanwijzingen dat een laag geboortegewicht en frequente luchtweginfecties op jonge leeftijd eveneens risicofactoren voor COPD zijn [Martinez 2002].

14 Exacerbaties: oorzaken

Haemophilus influenzae (11%), *Streptococcus pneumoniae* (10%), *Moraxella catarrhalis* (10%) en *Haemophilus parainfluenzae* (10%) worden het meest gekweekt bij exacerbaties [Fagon 1990, Monso 1995, Sachs 1995]. Van de patiënten met klinisch stabiel COPD heeft 20 tot 30% een positieve sputumkweek met bacteriën [Sachs 1995, Sethi 2000]. Het blijft echter controversieel of bacteriële kolonisatie een exacerbatie van COPD veroorzaakt, of dat ze eenvoudigweg een marker is van de ernst van de ziekte [Jansen 1995].

Rinovirussen worden bij ruim 20% van de exacerbaties van COPD gedetecteerd [Seemungal 2000]. Afhankelijk van de diagnostische methode varieert het percentage virologische oorzaken van exacerbaties van 20% (kweken of serologie) [Seemungal 2001] tot 40% (PCR) [Beckham 2005]. De grote spreiding wordt mede veroorzaakt door seizoensinvloeden [White 2003] en door de sensitiviteit van de methode van *sampling*.

Bij 14% van de exacerbaties van COPD werd een verband gevonden met *Mycoplasma pneumoniae* [Lieberman 2001].

Epidemiologische onderzoeken laten zien dat er frequent exacerbaties van COPD optreden wanneer de luchtvervuiling is toegenomen (WHO regional office for Europe 1992). Rookdeeltjes (SO₂, O₃, NO_x) worden geassocieerd met een toename van luchtwegklachten, ziekenhuisopnamen en mortaliteit vanwege COPD [Anderson 1997]. Ongeveer 9% van de ziekenhuisopnamen in verband met COPD lijkt gerelateerd aan luchtvervuiling, vooral 's zomers.

In een onderzoek bij ruim 1000 patiënten met een acute exacerbatie van ernstig COPD bleek hartfalen in 26% van de gevallen de symptomen te verklaren, terwijl de etiologie in ongeveer 30% van de gevallen onbekend bleef [Connors 1996].

Concluderend wordt 50 tot 70% van de exacerbaties veroorzaakt door infecties (viraal, bacterieel), 10% door omgevingsfactoren en 30% door onbekende factoren.

15 Overlapsyndroom astma en COPD

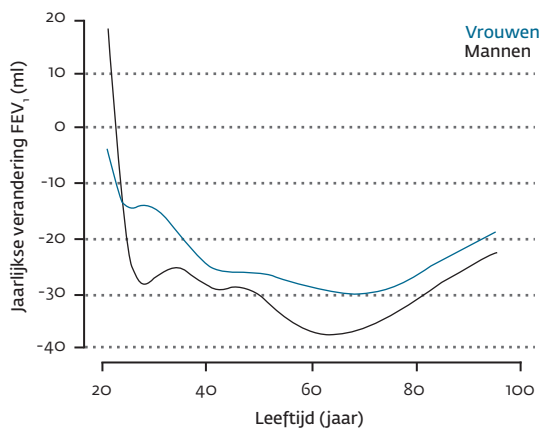
Luchtwegobstructie kan veroorzaakt worden door astma, maar ook door COPD. Deze aandoeningen kunnen samen voorkomen bij één patiënt ('*astma-COPD overlap syndroom*', ACOS'). Indien reversibiliteit niet duidelijk aanwezig is, kunnen andere diagnoses overwogen worden [BTS 2012]. COPD is een progressieve aandoening en is sterk geassocieerd met rookgedrag. Epidemiologisch onderzoek laat zien dat bij oudere mensen met obstructieve luchtwegaandoeningen vaak een combinatie van astma en COPD voorkomt. Dit wordt gedefinieerd als symptomen van verhoogde variabiliteit in luchtstroom in combinatie met niet volledig reversibele obstructie. Verklaringen voor het bestaan van de combinatie astma en COPD zijn gelegen in gemeenschappelijke risicofactoren voor beide aandoeningen (bijvoorbeeld bronchiale hyperreactiviteit en roken), vermindering van longfunctie en incomplete longgroei bij kinderen. Ook (frequente) infecties hebben hier invloed op; bovendien lijken de risicofactoren elkaar ook weer te beïnvloeden. Omdat patiënten met zowel astma als COPD veelal geëxcludeerd worden in wetenschappelijk onderzoek, is het optimale behandelbeleid bij deze patiënten niet bekend [Gibson 2009].

16 Normale achteruitgang longfunctie

De mate waarin de FEV₁ daalt, is een van de indicatoren voor het bereiken van de behandeldoelen. In dwarsdoorsnedeonderzoek daalt bij vrouwen de FEV₁ vanaf de leeftijd van 30 jaar met 15 ml per jaar tot 30 ml/jaar omstreeks het 70^e jaar, om daarna geleidelijk terug te keren tot 20 ml per jaar; corresponderende cijfers bij mannen zijn 25 ml per jaar vanaf de leeftijd van 30 jaar, 40 ml per jaar omstreeks 65^e levensjaar, en 25 ml per jaar op latere leeftijd [Quanjer 2012]. Zie ook **figuur 1**. Gegevens ontleend aan een dwarsdoorsnede kunnen echter afwijken van het longitudinaal gedrag binnen een individu.

De fysiologische achteruitgang van de FEV₁ vanaf de leeftijd van 30 jaar is 25 tot 35 ml per jaar. Bij patiënten met COPD die blijven roken is de jaarlijkse afname van de FEV₁ gemiddeld 62 ml versus 31 ml bij diegenen die definitief stoppen [Anthonisen 1994, Kanner 2001, Quanjer 1993]. Dit laatste valt binnen de fysiologische grenzen van longfunctieverlies. Lagere luchtweginfecties veroorzaken een geringe extra afname van de FEV₁ (7 ml) [Scanlon 2000].

Figuur 1 Gemiddelde FEV₁ verandering naar leeftijd



17 Prognostische factoren

Negatieve prognostische factoren voor de kwaliteit van leven en de levensverwachting zijn een hogere leeftijd, een slechtere longfunctie [Pauwels 2001], comorbiditeit (hartfalen, longcarcinoom) [Van Manen 2001] en een verminderde voedings-toestand (te laag lichaamsgewicht, ongewenst gewichtsverlies of een tekort aan vetvrije massa of wel spiermassa) [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2005, Landbo 1999, Prescott 2002].

Daarnaast leidt dyspneu tot een neerwaartse spiraal van afname van het inspanningsvermogen, vermijden van inspanning en toename van het disfunctioneren. Bij ernstiger vormen van COPD wordt dit versterkt door metabole en systemische veranderingen (gestoorde eiwitbalans, verhoogde ademarbeid en afname van de spiermassa). Zie ook noot 21.

18 Kwaliteit van leven

In vergelijking met de algemene populatie is de kwaliteit van leven (functionele beperkingen, psychisch welbevinden, sociaal functioneren) van patiënten met COPD verminderd [Van Manen 2001, Wijnhoven 2003]. De aanwezigheid van comorbiditeit heeft hierop een grote invloed [Wijnhoven 2003]. Bij patiënten met matig ernstig COPD heeft de mate van beperkingen door dyspneu een sterker verband met de kwaliteit van leven dan de FEV₁ [Bestall 1999]. Vaak spelen ook psychische factoren

een rol, zoals angst voor kortademigheid of juist voor het overschrijden van de beperkte fysieke mogelijkheden. Bij patiënten met ernstig COPD komen angst en depressie vaker voor dan bij een controlegroep zonder COPD. Bij licht en matig COPD zijn hiervoor geen aanwijzingen [Van Manen 2002]. De kwaliteit van leven speelt een rol bij de bepaling van de ziektebelasting.

19 Referentiepopulatie en afkapwaarden spirometrie

Referentiepopulatie. In Nederland werden de afgelopen decennia meestal de voorspelde waarden van de European Community for Steel and Coal (ECSC) gehanteerd om de FEV₁ en FVC als percentage van de voorspelde waarde te berekenen [Quanjer 1993]. Deze referentiewaarden waren niet gebaseerd op populaties gezonde, niet-rokende Kaukasische volwassenen van 18 tot 70 jaar, maar waren afgeleid van eerder gepubliceerde referentiewaarden. Diverse onderzoeken laten echter zien dat de voorspelde waarden van de ECSC voor zowel mannen als vrouwen referentiewaarden opleveren die te laag uitvallen [Brandl 1996, Falaschetti 2004, Langhammer 2001, Roca 1998], waardoor de ernst van een eventuele obstructie wordt onderschat. In 2012 zijn nieuwe gestratificeerde voorspelde waarden opgesteld voor geslacht, leeftijd, lengte en herkomst door de Task Force Global Lung Function Initiative van de European Respiratory Society, op basis van gepoolde onderzoeksgegevens van 72 centra in 33 landen (ruim 74.000 gezonde niet-rokers van wie 55,3% vrouwen, leeftijd 3 tot 95 jaar) (GLI 2012). De European Respiratory Society (ERS) en de American Thoracic Society (ATS) en diverse andere organisaties ondersteunen de toepassing van de GLI2012-voorspelde waarden.

Afkapwaarden. In de vorige versie van de standaard werd voor de FEV₁/FVC-ratio een leeftijdsafhankelijk afkappunt van < 0,7 gehanteerd voor het vaststellen van obstructie conform de GOLD- en ATS/ERS-richtlijnen [Celli 2004]. Het gebruik van een gefixeerd afkappunt leidt tot aanzienlijke overdiagnostiek van COPD bij ouderen [Garcia-Rio 2004, Hardie 2002, Miller 2011, Schermer 2006, Schermer 2008]. Bij ongeveer 20% van overigens gezonde niet-rokende ouderen werd onterecht COPD gediagnosticeerd bij toepassing van de GOLD-criteria [Hansen 2007]; bij gezonde niet-rokers ouder dan 60 jaar varieerde het aantal foutpositieve bevindingen van 40 tot 70% [Swanney 2008]. In een onderzoek (n = 1500 longfunctietests, academische ziekenhuizen in de VS) waarin de gefixeerde afkapwaarde van < 0,7 werd vergeleken met een FEV₁ beneden de ondergrens van normaal (5^e percentiel), was de discordantie tussen beide methoden minder dan 5% bij 42- tot 58-jarigen, terwijl de discordantie toenam van 9% bij 59- tot 63-jarigen tot 16% bij personen van 74 jaar en ouder [Roberts 2006]. Onder 11.413 klinische patiënten werd 24% onjuist geïdentificeerd op basis van de GOLD-richtlijn [Miller 2011]. In een onderzoek bij 17.572 klinische patiënten was er bij toepassing van criteria voor GOLD graad 2 en hoger (FEV₁/FVC < 0,70 en FEV₁ < 80% van voorspeld) 24% onderdiagnostiek onder de 55 jaar, en 16 tot 23% overdiagnostiek bij ouderen [Quanjer 2012]. Ook in andere publicaties pleit men voor een statistisch afgeleide ondergrens (5^e percentiel) om normaal van afwijkend te onderscheiden [Pellegrino 2005]. Deze ondergrens is gebleken klinisch valide te zijn, want een FEV₁/FVC-ratio < 0,70 maar ≥ 5^e percentiel gaat niet gepaard met voortijdig overlijden [Ekberg-Aronsson 2005, Leivseth 2013, Mannino 2006, Pedone 2010, Vaz Fragoso 2010], versnelde jaarlijkse daling van FEV₁, ontwikkeling van respiratoire symptomen, toegenomen beroep op gezondheidszorg of afname van de kwaliteit van leven [Akkermans 2012, Akkermans 2014, Bridevaux 2008, Mannino 2007, Vaz Fragoso 2010]. Daarentegen is een FEV₁/FVC < 5^e percentiel wel geassocieerd met voortijdig overlijden [Mannino 2007, Vaz Fragoso 2010] en ontwikkeling van respiratoire symptomen [Vaz Fragoso 2010]. De GLI-groep 2012 adviseert bij patiënten met klachten passend bij astma of COPD een z-

score < -1,64 te gebruiken om normaal van afwijkend te onderscheiden. Een z-score < -1,64 definieert de onderste 5% (5^e percentiel) van een normaal verdeelde parameter zoals de FEV₁ of FEV₁/FVC-ratio in een bepaalde populatie. Bij onderzoek in de open bevolking wordt geadviseerd als afkapwaarde een z-score < -1,96 (2,5^e percentiel) te hanteren. Bij de beoordeling van meetgegevens die dicht bij de ondergrens liggen dient de normale variabiliteit binnen personen in gedachten te worden gehouden, omdat immers herhaalde meting tot een ander oordeel zou kunnen leiden. Bij een normale verdeling valt 90% van de waarden van een variabele tussen een z-score (standaarddeviatiescore) van -1,64 en +1,64 oftewel tussen het 5^e en 95^e percentiel. Bij spirometrie is de bovengrens van het 95^e percentiel klinisch niet relevant.

Consequenties van toepassing van de GLI2012-regressie-vergelijkingen. In een retrospectief onderzoek werden de longfunctiedata van ruim 17.000 personen, gemeten in 2 tertiaire ziekenhuizen in Polen en Australië, geanalyseerd met de voorspelde waarden van GLI2012, ECSC/ERS en NHANESIII [Quanjer 2012]. Luchtwegobstructie werd gedefinieerd als FEV₁/FVC < 5^e percentiel, een restrictief patroon als FEV₁/FVC ≥ 5^e percentiel in combinatie met FVC < 5^e percentiel, en een gemengd patroon als FEV₁/FVC < 5^e percentiel in combinatie met FVC < 5^e percentiel. De gemiddelde voorspelde waarden volgens de ECSC/ERS waren consistent 220 tot 470 ml lager dan die volgens de GLI2012. Er waren substantiële verschillen in de voorspelde waarden van de FEV₁/FVC-ratio maar niet in de voorspelde waarden van de LLN5% van de FEV₁/FVC, zodat er kleine verschuivingen waren ten aanzien van het diagnosticeren van obstructieve defecten. Gebruik van de voorspelde waarden van de GLI2012 leidt daarentegen wel tot een substantiële toename van prevalentie van een lage FVC. Een beperking van dit onderzoek is dat de populatie alleen uit Kaukasiers bestond. Voordelen van toepassing van de nieuwe afkapwaarden zijn:

- arbitraire afkapwaarden (FEV₁/FVC-ratio < 0,7) worden vervangen door eenduidige, statistisch correcte en klinisch gevalideerde afkapwaarden die onafhankelijk zijn van de leeftijd (3 tot 95 jaar), geslacht, lengte en herkomst.
- overdiagnostiek van luchtwegobstructie bij patiënten ouder dan 50 jaar wordt gereduceerd, evenals onderdiagnostiek bij jongeren.

Nadelen:

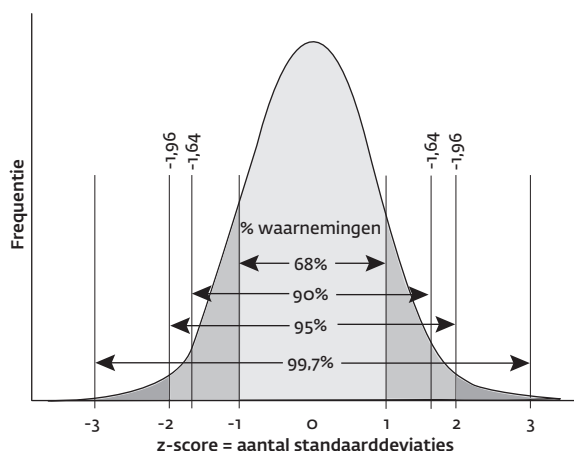
- De GLI2012-voorspelde waarden en de nieuwe afkapwaarden (z-scores) zijn (nog) niet overgenomen in de internationale richtlijnen voor astma (GINA) en COPD (GOLD).
- Implementatieproblemen bij zorgverleners bij het overstappen naar de nieuwe voorspelde waarden en afkapwaarden.
- Toepassing vereist aanpassingen van software van spirometers; de meeste fabrikanten hebben de GLI2012-voorspelde waarden anno 2015 in hun apparatuur geïmplementeerd.
- Toepassing van de voorspelde waarden van de GLI2012 leidt mogelijk tot een toename van het aantal personen met een restrictief patroon, dat wil zeggen een normale FEV₁/FVC-ratio, maar te lage FVC. In de huisartsenpraktijk berust dit patroon bijna altijd op een niet optimaal uitgevoerde FVC-manoeuvere en niet op een te kleine totale longcapaciteit [Aaron 1999, Gladly 2003, Swanney 2004].

Conclusie. Er is voldoende bewijs dat het gebruik van een statistisch juiste afkapwaarde (< 5^e percentiel, p5; zie **figuur 2**) en de nieuwe referentiewaarden leidt tot correctere diagnostiek bij patiënten met obstructieve longaandoeningen. In overleg met alle betrokken partijen (NVK, NVALT, NHG) is besloten vanaf 2014 deze afkapwaarden en referentiewaarden te gaan toepassen.

20 Anamnese

De anamnese richt zich op het verklaren van de klachten in diagnostische termen, en bij het ver-

Figuur 2 Z-scores bij normaal verdeling



moeden van COPD op het vaststellen van de ernst, ziektebelasting en specifieke factoren die de klachten onderhouden. De voor COPD verdachte klachten kunnen ook gebaseerd zijn op andere aandoeningen, zoals astma, hartfalen of een bronchuscarcinoom. Deze aandoeningen komen ook regelmatig samen met COPD voor door een gemeenschappelijke pathogenese in het roken. Dit betekent dat de huisarts daar rekening mee moet houden en aanvullende diagnostiek in overweging moet nemen gericht op het redelijkerwijs aantonen/uitsluiten van deze aandoeningen [Van Weel 2006]. Hiervoor wordt verwezen naar de betreffende standaarden.

21 Cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis

Tsiligianni et al. schreven een overzichtsartikel over comorbiditeit bij COPD en het beleid daarbij [Tsiligianni 2013]. Comorbiditeit bij COPD komt vaak voor, vanwege hogere leeftijd van de patiënt en gemeenschappelijke risicofactoren. De aanwezigheid van twee of meer ziekten kan het behandelbeleid van deze aandoeningen beïnvloeden, omdat bijvoorbeeld medicatie die voor de ene aandoening gunstig werkt juist ongunstig is voor de andere aandoening.

22 Lichamelijk onderzoek

De sensitiviteit en specificiteit van het lichamelijk onderzoek bij matig ernstig COPD zijn gering en de reproduceerbaarheid van de bevindingen is wisselend [Badgett 1993, Muris 1990]. Bij oudere patiënten met COPD is het van belang na te gaan of hartfalen mede een oorzaak is [Rutten 2005]. Een eenduidige omschrijving van de longgeluiden draagt ertoe bij dat de bevindingen bij auscultatie van de longen vergelijkbaar zijn. Een verlengd expirium is minstens even lang als het inspirium, bij een normale, niet-geforceerde ademhaling. Rhonchi zijn longgeluiden met een muzikaal karakter. Ze worden onderscheiden in hoogfrequente (fluïdende, piepende) en laagfrequente (brommende) rhonchi. Crepitaties zijn niet-muzikale explosieve, knappende geluiden die vooral bij de inspiratie optreden [Bakker 1990, Jansveld 1991]. In onderzoek was de diagnostische waarde van rhonchi voor de diagnose COPD – na correctie voor anamnestiche verkregen informatie, zoals COPD in de voorgeschiedenis – matig (likelijkheid ratio 2,9), conform diverse andere diagnostische modellen [Badgett 1993, Holleman 1993]. Bij een (piepend) verlengd expirium (eventueel tijdens geforceerde uitademing) is in het algemeen wel differentiatie mogelijk tussen een obstructieve longaandoening enerzijds en andere luchtwegklachten anderzijds, maar niet tussen COPD en astma. Normale bevindingen bij lichamelijk onderzoek sluiten astma of COPD niet uit. Een tonvormige thorax, hyperesonore percussie beiderzijds, laagstaande (lager dan Th11) en weinig beweeglijke longgrenzen (minder dan 2 vingers) zijn aanwijzingen voor hyperinflatie, zoals die voorkomt bij COPD of ernstig astma. Deze symptomen zijn echter weinig betrouwbaar vast te stellen.

23 Licht verlaagde waarden spirometrie

Bij twijfel aan de diagnose bij licht verlaagde postbronchodilatatoire waarden van de FEV₁/FVC-ratio wordt het spirometrisch onderzoek herhaald. Als indicatie voor 'licht verlaagd' kan een z-score tussen -1,96 en -1,64 worden aangehouden; dit komt overeen met waarden tussen het 2,5^e en 5^e percentiel.

24 Spirometrie

Er is een groot aantal spirometers op de markt. Het apparaat en de uitvoering van het onderzoek dienen te voldoen aan de eisen van de ATS (American Thoracic Society) en/of van de ERS (European Respiratory Society). Bij de uitvoering van spirometrie moet worden voldaan aan de eisen van de ATS/ERS voor accepteerbaarheid en reproduceerbaarheid van de metingen [Miller 2005]. Richtlijnen en randvoorwaarden voor spirometrisch onderzoek in de huisartsenpraktijk zijn te vinden op de website van de CAHAG (www.cahag.nhg.org). In eer-

steljns diagnostische centra wordt spirometrie uitgevoerd volgens de praktijkrichtlijn longfunctieonderzoek [SAN 2012]. In een validatieonderzoek van spirometers in de huisartsenpraktijk was de gemiddelde afwijking van de FEV₁, ten opzichte van de gestandaardiseerde waarde uit een computergestuurde ijkspuit 25 ml (95%-BI 12 tot 39 ml) en van de FVC 27 ml (95%-BI 10 tot 45 ml). Gemiddeld genomen was sprake van een lichte overschatting van de FEV₁ en FVC. De auteurs geven aan dat praktijken meer aandacht zouden moeten besteden aan calibratie van de apparatuur (volgens gebruiksaanwijzing) [Schermer 2012]. Voor certificering van spirometrie in de eerste lijn is de CASPIR-cursus of gelijkwaardig vereist.

25 Salbutamol of ipratropium bij gestandaardiseerde bronchusverwijding

In de versie van deze standaard van 2007 werd voor de gestandaardiseerde bronchusverwijding bij patiënten > 60 jaar gebruik van ipratropium geadviseerd vanwege de mogelijke associatie van SABA met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen (mortaliteit, myocardinfarct en beroerte) bij patiënten met COPD. Inmiddels is duidelijk dat anticholinergica wat betreft dit risico geen voordeel hebben boven SABA. De voorkeur voor ipratropium boven salbutamol voor gestandaardiseerde bronchusverwijding bij personen ouder dan 60 jaar is daarom vervallen [Singh 2008].

26 Reversibiliteit na gestandaardiseerde bronchusverwijding

Een gouden standaard voor de diagnose astma ontbreekt. De diagnose astma wordt gesteld op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek; longfunctieonderzoek in de vorm van spirometrie voor en na gestandaardiseerde bronchusverwijding kan de diagnose ondersteunen. Onder reversibiliteit wordt verstaan: een toename van de FEV₁ \geq 12% én \geq 200 ml ten opzichte van de prebronchodilatatoire waarde, na gestandaardiseerde bronchusverwijding (<http://www.ginasthma.org>). De grenswaarde van 12% ten opzichte van de uitgangswaarde is gebaseerd op het ATS/ERS-consensusdocument uit 2005, waarin de variatie van reversibiliteit op basis van onderzoek bij gezonden en patiënten wordt besproken [Pellegrino 2005]. In een onderzoek is onderzocht wat de variatie van reversibiliteit is bij volwassenen [Tan 2012]. Hierbij werd in een subpopulatie van 3922 gezonde, niet rokende volwassenen (40 jaar en ouder) na bronchusverwijding een bovengrens (95^e percentiel) van de toename van de FEV₁ gevonden van 12,0% (95%-BI 11,2 tot 12,8%) ten opzichte van de uitgangswaarde en van 10,0% (95%-BI 9,5 tot 10,5%) van de voorspelde waarde.

Conclusie. Een toename van de FEV₁ met 12% van de uitgangswaarde duidt op een significant bronchusverwijdend effect.

27 Vroeg starten orale medicatie bij exacerbatie

In het onderzoek van Wilkinson et al. werden 128 patiënten met COPD (gemiddelde FEV₁ 40,8%) geïncludeerd, van wie gedurende ten minste een jaar dagelijks gegevens werden verzameld [Wilkinson 2004]. De patiënten hielden een symptoomdagboek bij. Exacerbaties en de behandeling daarvan werden strikt gecontroleerd. In totaal werden 1099 exacerbaties geregistreerd, waarvan 625 behandeld werden met orale middelen (241 oraal corticosteroid plus antibioticum; de rest alleen antibioticum). De mediane tijd tussen aanvang van de exacerbatie en begin van de behandeling was 3,69 dagen. Vroege behandeling van een exacerbatie met orale medicatie was geassocieerd met een sneller herstel van de exacerbatie (0,42 dag langer ziek per dag uitstel van de behandeling; 95%-BI 0,19 tot 0,65).

Conclusie. Er is bewijs dat vroegtijdige behandeling van een exacerbatie met orale medicatie leidt tot sneller herstel.

28 Vaccinaties

In een Cochrane-review (2 onderzoeken, 180 perso-

nen) concludeerde men dat influenzavaccinatie bij patiënten met COPD het aantal exacerbaties vermindert, vooral door een reductie van het aantal exacerbaties als gevolg van influenza in de 3 tot 4 weken aansluitend op de vaccinatie (gewogen gemiddelde verschil: -0,37; 95%-BI -0,64 tot -0,11) [Poole 2006].

In een Cochrane-review over het effect van pneumokokkenvaccinatie bij COPD zag men geen effect op het aantal exacerbaties (1 onderzoek; n = 49; OR 1,43; 95%-BI 0,31 tot 6,69), op het aantal pneumonieën (3 onderzoeken; n = 748; OR 0,89; 95%-BI 0,58 tot 1,37) en evenmin op de mortaliteit [Walters 2010].

Overwegingen. Veel patiënten met COPD komen vanwege de leeftijd of andere comorbiditeit al in aanmerking voor influenzavaccinatie; ondanks het beperkte bewijs wordt daarom aanbevolen alle patiënten met COPD jaarlijks te vaccineren.

Conclusie. Er is beperkt bewijs dat influenzavaccinatie het aantal exacerbaties bij COPD vermindert; voor het nut van pneumokokkenvaccinatie bij COPD is geen bewijs gevonden.

29 Zelfmanagement

In een Canadees onderzoek verbeterde de kwaliteit van leven bij patiënten met COPD met behulp van een speciaal programma *Living well with COPD* [Bourbeau 2003]. Daarbij werd een reductie gezien van 40% ziekenhuisopnames. Echter, in Nederland werd bij patiënten met COPD in de huisartsenpraktijk met hetzelfde zelfmanagementprogramma geen verbetering gevonden van kwaliteit van leven of self-efficacy [Bischoff 2012]. Een reden voor deze discrepantie kan zijn dat patiënten in Nederland minder ernstig COPD hadden, waardoor er minder ruimte voor verbetering was. Ook andere onderzoeken laten zien dat ondersteuning van zelfmanagement geen effect heeft op mortaliteit of heropnames van patiënten met COPD. Er werden wel positieve effecten gevonden bij een subgroep van COPD-patiënten die relatief jong waren, niet alleen leefden, een ernstiger mate van luchtwegobstructie en cardiale comorbiditeit hadden [Bischoff 2011, Bucknall 2012]. Zelfmanagement gericht op educatie geeft mogelijk een daling van ziekenhuisopnames, maar door de grote verschillen tussen de onderzoeken is pooling van de resultaten niet mogelijk [Zwerink 2014]. Walters et al. beschreven in een Cochrane-review de effecten van geschreven actieplannen bij de behandeling van COPD [Walters 2010]. In dit onderzoek werden 5 onderzoeken met in totaal 574 patiënten geïncludeerd. De follow-up in deze onderzoeken varieerde van 6 tot 12 maanden. Het gebruik van geschreven actieplannen met beperkte educatie kan de herkenning van een exacerbatie verbeteren en kan gebruikt worden voor het starten met een kuur orale corticosteroiden of antibiotica. Er is geen bewijs voor een verminderd zorggebruik of een verbeterde kwaliteit van leven. Het gebruik van een geïndividualiseerd actieplan heeft geen effect op het aantal exacerbaties, maar lijkt de duur en de intensiteit wel te verminderen [Trappenburg 2011]. Zelfmanagement lijkt effectief te kunnen zijn wanneer het is geïntegreerd in de dagelijkse zorgpraktijk en is toegespitst op een subgroep van de patiënten, met name patiënten met een ernstiger ziektebelasting of die behandeld worden in de tweede lijn [Kruis 2013].

Een hulpmiddel bij zelfmanagement is het individueel zorgplan. Daarnaast zijn er verschillende tools beschikbaar om zelfmanagement in de praktijk te implementeren (www.zelfmanagement.com). Hierbij zijn met name de laatste jaren verschillende digitale tools in opmars. Het bewijs voor de toegevoegde waarde van diverse apps en digitale tools zal nog verder onderzocht moeten worden.

30 Stoppen met roken

Bij rokers in het algemeen resulteert farmacotherapie (nicotinevervangers, bupropion, nortriptyline, clonidine, cytisine) – in combinatie met intensieve begeleiding – in vergelijking met placebo

plus begeleiding in een 1,5 tot 2 maal grotere kans op stoppen met roken gedurende ten minste 6 maanden [Gourlay 2004, Hajek 2013, Hughes 2004, Silagy 2004]. Clonidine wordt vanwege frequente bijwerkingen (sedatie, droge mond, hypotensie) niet aanbevolen [Gourlay 2004]. Het aantal onderzoeken bij patiënten met COPD is beperkt, maar de resultaten zijn in lijn met die van de onderzoeken bij rokers in het algemeen [Tashkin 2001, Van der Meer 2003, Wagena 2005]. In een aantal onderzoeken met een partiële nicotinerceptorantagonist (varenicline) bij gezonde rokers was de gevalideerde continue abstinentie gedurende 12 tot 52 weken groter dan met bupropion [Klesges 2006]. Voor gedetailleerdere informatie wordt verwezen naar de NHG-Standaard Stoppen met roken, alsmede het addendum en het Partnership Stop met roken (www.partnershipstopmetroken.nl).

31 Fysiotherapie: inspanningstraining

Er zijn 2 Cochrane-reviews verschenen over inspanning/oefeningen bij patiënten met COPD [Lacasse 2006, Zainuldin 2011]. Lacasse et al. onderzochten de effectiviteit van longrevalidatie op conditie en ziektegerelateerde kwaliteit-van-leven bij patiënten met COPD. In deze review werd revalidatie vergeleken met 'usual care', waarbij gekeken werd naar verschillende kwaliteit van leven maten (bijvoorbeeld symptomen, vermoeidheid en activiteiten) en inspanningscapaciteit. Er werden 31 onderzoeken geïncludeerd. Op alle uitkomstmaten werd een voordeel van revalidatie gevonden, maar alleen op de uitkomstmaten dyspneu, vermoeidheid, emoties en beheersing (alle gemeen met de Chronic Respiratory Questionnaire) was dit gevonden verschil klinisch relevant. De auteurs concluderen dat longrevalidatie zinvol is als onderdeel van COPD-management. Een belangrijk probleem bij het interpreteren van de resultaten van deze review is echter dat de ernst van de COPD in de verschillende geïncludeerde onderzoeken niet vermeld is in de review. Daarnaast is de bestudeerde interventie heterogeen van aard, zodat niet duidelijk is welke componenten van longrevalidatie bijdragen aan het gevonden effect. Zainuldin et al. bestudeerden de intensiteit (hoog versus laag) en het type training (continu versus interval) bij patiënten met COPD. In deze review werden 3 onderzoeken (231 patiënten; matige tot matig ernstige luchtwegobstructie) geïncludeerd die hoge en lage intensiteit met elkaar vergeleken en nog eens 8 onderzoeken (367 patiënten) waarin continue training vergeleken werd met intervaltraining. Met name werd hierbij gekeken naar piekbelasting, uithoudingsvermogen en functionele capaciteit (6-minute walk distance). Bij vergelijking van hoge versus lage intensiteit werden geen statistisch significante verschillen gevonden. Bij

vergelijking van continue met intervaltraining werd weliswaar op één vergelijking een statistisch significant resultaat gevonden (zuurstofgebruik per tijd), maar dit verschil was niet klinisch relevant. Bij de vergelijkingen bleek er sprake van heterogeniteit tussen de onderzoeken en bleken de onderliggende geïncludeerde onderzoeken van lage tot matige kwaliteit.

- Conclusies:*
- De werkgroep adviseert op grond van consensus alle patiënten met COPD te adviseren voldoende te bewegen.
 - Longrevalidatie is zinvol om de kwaliteit van leven van patiënten met COPD te verbeteren, alhoewel niet vaststaat welke componenten van longrevalidatie hierbij het meeste effect hebben.

32 Ergometrie

Ergometrisch onderzoek heeft als doel de belastbaarheid en trainingsintensiteit in te schatten, evenals het risico op (cardiovasculaire) complicaties op basis van de anamnese, zo nodig aangevuld met aanvullend onderzoek [McConnell 1998]. Er is geen wetenschappelijk bewijs voor de waarde van ergometrie voorafgaand aan inspanningstraining bij patiënten met COPD. In de CBO-Richtlijn Keten zorg COPD stelt men dat voor de indicatiestelling voor ergometrie voorafgaand aan inspanningstraining - voor patiënten met matig ernstige obstructie - geen eenduidige aanbeveling kan worden gegeven [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2005]. Voor deze patiëntengroep zal eerder ergometrie worden overwogen naarmate de longfunctiestoornis of de mate van dyspneu bij inspanning ernstiger is, of bij cardiovasculaire comorbiditeit.

Concluderend wordt - om het risico van cardiovasculaire complicaties in te schatten - ergometrie (door de longarts) bij patiënten met matig ernstig COPD in combinatie met cardiovasculaire comorbiditeit en bij patiënten met ernstig COPD aanbevolen, voorafgaand aan inspanningstraining. Hierbij kan ook de inspanningscapaciteit en zuurstofconsumptie gemeten worden, van belang voor de revalidatie.

33 Fysiotherapie: ademhalingsoefeningen

In een Cochrane-review bestudeerden Holland et al. de effectiviteit van ademhalingsoefeningen bij patiënten met COPD [Holland 2012]. Zij vergeleken diverse vormen van ademhalingsoefeningen (bijvoorbeeld pursed lip breathing, diaphragmatic breathing en yoga) met elkaar en met geen training. In totaal werden in dit onderzoek 16 onderzoeken met 1233 patiënten met COPD geïncludeerd. De auteurs concluderen op basis hiervan dat ademhalingsoefeningen gedurende 4 tot 15 weken de functionele conditie van patiënten verbeteren ten opzichte

van geen interventie. Er zijn echter geen consistente effecten op dyspneu of aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven gevonden. Op basis van dit onderzoek kan geen specifiek advies gegeven worden over een voorkeursvorm van ademhalingsoefeningen. Mogelijk is er een plaats voor ademhalingsoefeningen bij patiënten die niet in staat zijn tot inspanningstraining, alhoewel de resultaten van dit onderzoek mogelijk zijn overschat vanwege gebrek aan blinding.

In de fysiotherapie worden pursed lips breathing, actieve expiratie, training van de ademhalingsspieren en ontspanningsoefeningen toegepast om bij patiënten met COPD de dyspneu te verminderen. In de CBO-Richtlijn Keten zorg COPD wordt geconcludeerd dat er enkele aanwijzingen zijn voor een gunstig effect van deze technieken op dyspneu, functionele reservecapaciteit en spierkracht, maar dat hard bewijs ontbreekt [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2005]. Niettemin wordt aanbevolen ze bij blijvende dyspneu toe te passen. In lijn daarmee adviseert de werkgroep de huisarts patiënten met (matig) ernstig COPD met - ondanks adequate medicamenteuze behandeling - aanhoudende klachten van dyspneu te verwijzen naar een ter zake deskundige oefen- of fysiotherapeut. Bij moeite met spreken, al of niet beroepshalve, kan eventueel verwijzing naar een logopedist worden overwogen.

34 Fysiotherapie: mucusklaring

In een systematisch overzicht (7 onderzoeken; 126 patiënten) werd geconcludeerd dat verschillende fysiotherapeutische technieken enig effect op de mucusklaring lijken te hebben, maar niet op de longfunctie. Gezien de kleine aantallen, de lage kwaliteit en de tegenstrijdige resultaten van de onderzoeken is echter geen duidelijke uitspraak mogelijk over het effect [Jones 2000]. In de CBO-Richtlijn Keten zorg COPD [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2005] worden tapotage en vibratie niet aanbevolen, maar wel het aanleren van expiratoire manoeuvres als huffen en hoesten. Dit is in lijn met de richtlijnen hierover van het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie en die van de Landelijke Samenwerkingsafpraak Paramedische zorg bij patiënten met COPD [Bekker 1998].

Samenvattend kan worden overwogen een patiënt die moeite heeft met de mucusklaring te verwijzen naar een (in longreactivatie gespecialiseerde) oefen- of fysiotherapeut voor het aanleren van de aanbevolen technieken.

35 Werk

COPD kan door beroepsmatige blootstelling ontstaan of verergeren. Tijdige onderkenning van deze causale relatie en hierop toegesnedene interventie kan de prognose van beide aandoeningen verbeteren en arbeidsongeschiktheid voorkomen. De bedrijfsarts kan de belasting en de pulmonale belastbaarheid bepalen en zo nodig interventies doorvoeren op het gebied van aanpassing van werk en/of werktijden of vermindering van de inhalatoire belasting [Pal 2003].

Mensen met COPD ontvangen vaker een arbeidsongeschiktheidsuitkering dan de algemene beroepsbevolking: 26% versus 7% respectievelijk. Ook wanneer specifiek gekeken wordt naar de leeftijdscategorie 45 t/m 64 jaar, blijkt dat mensen met COPD vaker een uitkering voor arbeidsongeschiktheid ontvangen dan de algemene bevolking in deze leeftijdscategorie.

Van de werkende mensen met COPD of astma heeft respectievelijk ruim 20% en 17% recent problemen gehad met de uitvoering of het behoud van werk. Daarnaast heeft ruim 75% van de mensen met COPD en ruim 70% van de mensen met astma die betaald werk verrichten te maken met vermoeidheid bij het werk als gevolg van de langaandoening. Ook kampt 30 tot 50% van de werkende mensen met COPD of astma tijdens het werk met stress of spanning en concentratieproblemen [Maurits 2012].

Tabel 7 Cruciale uitkomstmaten en klinisch relevante verschillen

Behandeldoel	Te meten met	Minimaal klinisch relevant verschil
Verminderen dyspneu	MRC	1 punt (op schaal van 0 tot 5)
Verbeteren inspanningsvermogen	6MWT	35 meter [Puhan 2008]
Gezondheidstoestand	SGRQ	4 punten (op schaal van 0 tot 100)
	CRQ	0,5 punt (op schaal van 0 tot 7)
	CCQ	0,4 punt (op schaal van 0 tot 6)
Normaliseren achteruitgang longfunctie	FEV ₁	100 ml [Donohue 2005]
Voorkómen van exacerbaties	Exacerbaties/patiënt/tijdseenheid (exacerbatiefrequentie)	Verbetering van 10% (NNT 10)
	Patiënten met ≥ 1 exacerbatie (dan wel patiënten zonder exacerbatie)	Verbetering van 5% (NNT 20)
Uitstellen of voorkómen van invaliditeit, arbeidsongeschiktheid en mortaliteit	Mortaliteit	2-5% (NNT 20-50)
Geen ernstige bijwerkingen	Pneumonie	2-5% (NNH 20-50)

36 Klinisch relevante uitkomstmaten

De werkgroep die deze standaard heeft herzien heeft, voordat er uitgebreid literatuuronderzoek naar de effectiviteit van de diverse medicatie heeft plaatsgevonden, benoemd welke uitkomstmaten zij cruciaal vindt. Daarbij heeft de werkgroep bovendien aangegeven wanneer een verschil in een cruciale uitkomstmaat klinisch relevant wordt geacht (zie [tabel 7]).

37 Inhalatoren

De werkgroep verwijst hiervoor naar de LAN-richtlijn Goed gebruik inhalatiemiddelen [LAN 2014]. De prijzen van inhalatiemedicamenten kunnen van elkaar verschillen. Indien bij de keuze van het medicament uit verschillende even geschikte medicamenten kan worden gekozen, is het van belang om te kiezen voor het laagst geprijste medicament. Op de website www.medicijnkosten.nl wordt de prijs van geneesmiddelen met elkaar vergeleken. Het is van belang de 'defined daily dose'-prijzen bij het voorschrijven beschikbaar te hebben, bij voorkeur in het informatiesysteem.

38 Salbutamol en cariës

In een rapport van Lareb worden vijf meldingen van patiënten beschreven met cariës, geassocieerd met gebruik van salbutamol [Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb 2007]. Ook in de literatuur, in hetzelfde rapport, is onderbouwing en een waarschijnlijk mechanisme beschreven die de relatie tussen gebruik van salbutamol en het optreden van cariës onderschrijft.

39 Kortwerkende luchtwegverwijders

Op basis van een Cochrane-review kan geconcludeerd worden dat kortwerkende bèta-2-sympathomimetica een beter effect hebben dan placebo op de klachten (dyspneu, moeheid) en de longfunctie [Sestini 2002]. Ook kortwerkende anticholinergica zijn werkzaam dan placebo wat betreft de longfunctie [Liesker 2002]. De resultaten van onderzoeken met kortwerkende anticholinergica met als uitkomstmaat dyspneu zijn enigszins tegenstrijdig [Dahl 2001, Mahler 1999, Rennard 2001]. De combinatie van kortwerkende bèta-2-sympathomimetica en anticholinergica heeft een beter effect op de longfunctie dan monotherapie met de afzonderlijke componenten, maar niet op de klachten [COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group 1994].

Ipratropium alleen of in combinatie met een kortwerkende bèta-2-agonist lijkt een beperkt voordeel te hebben in vergelijking met een bèta-2-agonist alleen, wanneer gekeken wordt naar longfunctie, symptomen en inspanningstolerantie. De auteurs concluderen echter dat per patiënt het best geprobeerd kan worden welke strategie met kortwerkende middelen het beste resultaat geeft [Appleton 2006]. Ten aanzien van de vergelijking van ipratropium alleen of in combinatie met een LABA versus LABA hebben dezelfde onderzoekers eveneens een Cochrane-review gepubliceerd [Appleton 2006]. Op basis van diverse meta-analyses concluderen de auteurs dat er een beperkt verschil is tussen de verschillende onderzochte combinaties, maar dat dit verschil niet consistent is over de verschillende uitkomstmaten. Zij suggereren dan ook dat verder onderzoek nodig is om de beste strategie te bepalen.

40 Langwerkende luchtwegverwijders

Tiotropium versus placebo. In 2013 verscheen een Cochrane-review over de vergelijking tussen tiotropium en placebo bij patiënten met COPD [Karner 2012]. In deze review werden 22 onderzoeken geïncorporeerd met in totaal 23.309 patiënten, waarbij gekeken werd naar kwaliteit van leven, exacerbaties, mortaliteit, ziekenhuisopnames, FEV₁, bijwerkingen en drop-out. Alle geïncorporeerde onderzoeken waren gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd. De duur van de onderzoeken varieerde van 3 maanden tot 4 jaar. De ernst van COPD in de onderzoekspopulaties varieerde van licht tot ernstig, waarbij een meerder-

Tabel 8 Conclusie werkzaamheid langwerkende luchtwegverwijders*

Vergelijking	Uitkomstmaat	Statistisch significant	Klinisch relevant
Tiotropium versus placebo	FEV ₁	Ja	Ja
	SGRQ	Ja	Nee
	Patiënten met ≥ 1 exacerbaties	Ja	Ja (NNT 15)
	Exacerbaties/ziekenhuisopname	Nee	
	Mortaliteit	Nee	
LABA versus placebo	FEV ₁	Ja	Nee
	Patiënten met ≥ 1 exacerbaties	Ja	Ja (NNT 13)
	Symptomen	Nee	
	SGRQ	Ja	Nee
Tiotropium versus LABA	FEV ₁	Nee	
	Dyspneu	Nee	
	Patiënten met ≥ 1 exacerbaties	Ja	Nee (NNT 33)
	Ziekenhuisopnames	Nee (overall)	
	Mortaliteit	Nee	
	Kwaliteit van leven	Nee	
LABA/tiotropium versus tiotropium	FEV ₁	Ja	Nee
	Exacerbaties	Nee	
	SGRQ	Ja	Nee
	Symptomen	Nee	

*Anno 2015 zijn er van de (nieuwe) medicamenteuze middelen (indacaterol, olodaterol, glycopyrronium, aclidinium, combinatiepreparaat indacaterol/glycopyrronium) geen klinisch relevante verschillen vergeleken met de langer bestaande LABA of LAMA aangetoond op uitkomstmaten zoals exacerbaties of FEV₁ (zie ook de noten 46 tot en met 51).

heid ernstig COPD had. Alle onderzoeken, behalve één, waren gesponsord door de fabrikant van tiotropium. De onderzoeken waren over het algemeen van goede kwaliteit, al waren er vrij weinig exacerbaties (en dus imprecisie van de data).

Patiënten die tiotropium gebruikten, rapporteerden een betere kwaliteit van leven dan de patiënten in de controlegroep (gewogen gemiddeld verschil SGRQ -2,9; 95%-BI -3,4 tot -2,4). Dit verschil is klinisch niet relevant. Het risico op een exacerbatie (uitkomstmaat: aantal patiënten met één of meer exacerbaties) was lager in de tiotropiumgroep in vergelijking met placebo (OR 0,78; 95%-BI 0,70 tot 0,87). Het absolute risico in de tiotropiumgroep was 37,7% en in de placebogroep 44,2%. De NNT (een extra patiënt zonder exacerbatie) is 15,4; dit wordt door de werkgroep klinisch relevant geacht. Het risico op een exacerbatie leidend tot ziekenhuisopname was niet significant verschillend tussen de tiotropium- en de placebogroep (OR 0,85; 95%-BI 0,72 tot 1,00). Ook was er geen statistisch significant verschil op de uitkomstmaat mortaliteit (OR 0,98; 95%-BI 0,86 tot 1,11). Het verschil in FEV₁ tussen tiotropium en placebo was 119 ml (95%-BI 113 tot 125); dit is klinisch relevant.

LABA versus placebo. Langwerkende bèta-2-sympathomimetica waren in een Cochrane-review (23 onderzoeken; n = 6061, FEV₁ veelal < 50% van voorspeld of < 1,5 l) werkzaam dan placebo wat betreft longfunctie (n = 2026; toename FEV₁ 51 ml; 95%-BI 32 tot 70; klinisch niet relevant) en exacerbatiefrequentie op korte termijn (4 tot 6 maanden) (n = 1741; OR 0,72; 95%-BI 0,57 tot 0,90). Het percentage patiënten met één of meer exacerbaties in de LABA-groep was 20,3% en in de placebogroep 27,8%. Dit verschil (7,5%; NNT 13) was klinisch relevant [Appleton 2006]. De effecten op de symptomen waren inconsistent en de werkzaamheid wat betreft de kwaliteit van leven was klinisch niet relevant (n = ± 3000; SGRQ-verschil ± 2 eenheden).

LABA versus tiotropium. In een meta-analyse bij patiënten met overwegend ernstig COPD (n = 12.223; 7 onderzoeken; follow-up 3 tot 12 maanden; 4 onderzoeken tiotropium versus salmeterol (n = 8936);

tiotropium versus formoterol, een onderzoek (n = 431); tiotropium versus indacaterol 2 onderzoeken (n = 2956)) wordt een directe vergelijking van LABA en tiotropium beschreven. Tiotropium vermindert het aantal patiënten met een of meer exacerbaties vergeleken met LABA (OR 0,86; 95%-BI 0,79 tot 0,93). Het absolute risico in de tiotropiumgroep was 26% en in de LABA-groep 29%. De NNT was 33 (klinisch niet relevant). Er werd geen verschil gezien tussen de verschillende LABA's. Er was geen statistisch significant verschil gevonden in FEV₁, symptoomscores of mortaliteit [Chong 2012].

In een tweede meta-analyse (22 onderzoeken; > 3 maanden; n = 15.267; 57% ICS; FEV₁ veelal < 1,5 l of < 50% van voorspeld) waren kort- en langwerkende bèta-2-sympathomimetica niet werkzaam dan placebo wat betreft ziekenhuisopnames (4,8% (22/458) versus 4,8% (22/453)) of sterfte (1,6% (21/1320) versus 0,7% (8/1084)) [Salpeter 2006]. In de directe vergelijking waren anticholinergica statistisch significant werkzaam dan bèta-2-sympathomimetica wat betreft ziekenhuisopnames (0,83% (3/362) versus 2,5% (11/437)), maar niet wat betreft sterfte (0 (0/611) versus 0,97% (6/618)). De meta-analyse had onvoldoende power om de langwerkende luchtwegverwijders onderling te vergelijken.

Combinatie van tiotropium plus LABA versus tiotropium alleen. In 2012 verscheen de Cochrane-review van Karner et al. over de vergelijking van LABA plus tiotropium versus tiotropium of LABA alleen bij patiënten met COPD [Karner 2012]. In deze review werden 5 onderzoeken geïncorporeerd met in totaal 3263 patiënten met matig tot ernstig COPD. De geïncorporeerde onderzoeken waren van goede kwaliteit. Bij vergelijking van de combinatie van LABA plus tiotropium met tiotropium alleen werd een verschil gevonden in kwaliteit van leven in het voordeel van de combinatie (SGRQ gemiddeld verschil -1,61; 95%-BI -2,93 tot -0,29); dit verschil was klinisch niet relevant. Ook voor de longfunctie (FEV₁) werd een verschil gevonden in het voordeel van de combinatie (gemiddeld verschil 0,07 l; 95%-BI 0,05 tot 0,09); ook dit verschil was klinisch niet relevant. Er werd geen verschil ge-

Tabel 9 Conclusie werkzaamheid ICS

Vergelijking	Uitkomstmaat	Statistisch significant	Klinisch relevant
ICS versus placebo	FEV ₁	Nee	
	Patiënten met ≥ 1 exacerbaties	Ja	Nee (NNT 22)
	Exacerbatiefrequentie	Ja	Ja (NNT 5)
	SGRQ	Ja	Nee
	Mortaliteit	Nee	
	Pneumonie	Ja	(NNH 33)
ICS versus LABA	FEV ₁	Ja	Nee
	Patiënten met ≥ 1 exacerbaties	Nee	
	Kwaliteit van leven	Nee	
	Dyspneu	Nee	
	Ziekenhuisopnames	Nee	
	Pneumonie	Ja	(NNH 41)
ICS/LABA versus LABA	FEV ₁	Ja	Nee
	Patiënten met ≥ 1 exacerbaties	Ja	Nee (NNT 22)
	Kwaliteit van leven	Ja	Nee
	Dyspneu	Ja	Nee
	Symptomen	Ja	Nee
	Ziekenhuisopnames	Nee	Nee
	Mortaliteit	Nee	
	Pneumonie	Ja	(NNH 67)
	Tiotropium/LABA/ICS versus tiotropium	FEV ₁	Ja
SGRQ		Ja	Ja
Ziekenhuisopnames		Nee	
Mortaliteit		Nee	
Pneumonie		Nee	

vonden voor de uitkomstmaten exacerbaties (geen gepoolde data vanwege klinische heterogeniteit, individuele onderzoeken niet significant) en symptomen. Voor de vergelijking LABA plus tiotropium versus LABA alleen werden geen adequate data gevonden.

Combinatie van tiotropium/LABA/ICS versus tiotropium alleen. In een Cochrane-review werd tiotropium in combinatie met ICS plus LABA vergeleken met tiotropium alleen. In deze meta-analyse van drie onderzoeken met in totaal 1021 patiënten met matig tot ernstig COPD werd geen significant verschil aangetoond in mortaliteit, ziekenhuisopname, pneumonie of bijwerkingen. Op de uitkomstmaat FEV₁ werd wel een statistisch significant verschil gevonden, maar dit verschil was niet klinisch relevant (gemiddeld verschil 0,06 l; 95%-BI 0,04 tot 0,08). De kwaliteit van leven was in de groep die met de combinatie van tiotropium/LABA/ICS werd behandeld hoger dan in de groep die alleen met tiotropium werd behandeld (gemiddeld verschil in SGRQ -4,1; 95%-BI -7,2 tot -1,0); dit is klinisch relevant. Ten aanzien van exacerbaties konden de data niet gepoold worden. De auteurs concluderen dat er onzekerheid bestaat over de langetermijneffecten van deze combinatie [Karner 2011].

Overwegingen. Op basis van gebruiksgemak (patiëntpreferentie) gaat de voorkeur bij onderhoudsbehandeling uit naar langwerkende middelen boven kortwerkende middelen. Langwerkende middelen geven 's nachts betere luchtwegverwijding. Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen de diverse langwerkende luchtwegverwijders. Het middel van keuze kan dan bepaald worden door te kijken naar bijwerkingen (bij een beperkte groep patiënten relevant), gebruiksgemak voor de individuele patiënt en doelmatigheid. Op basis van de prijs (*daily defined dose*) heeft formoterol (anno 2015) de voorkeur bij een eerste voorschrift.

Bovenstaande resultaten zijn samengevat in [tabel 8].

41 Cardiovasculaire veiligheid tiotropium

De veiligheid van luchtwegverwijders is een herhaalde bron van discussie. Inhalatie-anticholinergica zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte.

In 2013 verscheen een Cochrane-review over de vergelijking tussen tiotropium en placebo bij patiënten met COPD [Karner 2012] (zie ook noot 40). Bij de uitkomstmaat mortaliteit is onderscheid gemaakt tussen droogpoederinhalatoren en mistinhalers. Bij vergelijking van de droogpoederinhalatoren met placebo was de mortaliteit niet statistisch significant verschillend (OR 0,92; 95%-BI 0,80 tot 1,05). Bij vergelijking van de mistinhalers met placebo werd wel een statistisch significant verschil gevonden (OR 1,47; 95%-BI 1,04 tot 2,08) in het voordeel van de placebogroep. Het aantal sterfgevallen in deze meta-analyse is erg laag, met als gevolg imprecisie van het resultaat (breed betrouwbaarheidsinterval) (NNH 175; dit verschil wordt niet klinisch relevant geacht).

In een RCT (n = 17.135, gemiddelde follow-up 2,3 jaar), niet opgenomen in de review van Karner, werden de veiligheid en werkzaamheid van tiotropium mistinhaler eenmaal daags 2,5 microg of 5 microg en tiotropium droogpoederinhalator eenmaal daags 18 microg vergeleken. Primaire uitkomstmaten waren sterfte (non inferiority study, mistinhaler 5 microg of 2,5 microg versus droogpoederinhalator) en het risico van de eerstvolgende exacerbatie (superiority study, mistinhaler 5 microg versus droogpoederinhalator). De mistinhaler was niet inferieur ten opzichte van de droogpoederinhalator wat betreft sterfte (mistinhaler 5 microg versus droogpoederinhalator: HR 0,96; 95%-BI 0,4 tot 1,09; mistinhaler 2,5 microg versus

droogpoederinhalator: HR 1,00; 95%-BI 0,87 tot 1,14) en niet superieur ten opzichte van de droogpoederinhalator wat betreft het risico op een eerstvolgende exacerbatie (mistinhaler 5 microg versus droogpoederinhalator: HR 0,98; 95%-BI 0,93 tot 1,03). Doodsoorzaken en de incidentie van maajeure cardiovasculaire gebeurtenissen waren vergelijkbaar in de drie groepen [Wise 2013].

Conclusie. Er is redelijke zekerheid voor de afwezigheid van een klinische relevant verschil in cardiovasculaire bijwerkingen tussen tiotropium-mistinhaler en poederinhalator en tussen beide tiotropiumvormen en placebo ten aanzien van sterfte.

42 Inhalatiecorticosteroiden (ICS)

ICS versus placebo. Yang et al. publiceerden een Cochrane-review waarin de effectiviteit en veiligheid van ICS versus placebo werden bestudeerd bij patiënten met stabiel COPD. In deze review werden 55 onderzoeken met in totaal 16.154 patiënten geïncludeerd. De ICS die in deze review onderzocht zijn: budesonide, beclometason, fluticason, triamcinolone en mometasone. De onderzoekers vonden dat langdurig gebruik van ICS (> 6 maanden) geen duidelijk effect had op de FEV₁ in vergelijking met placebo (gemiddeld verschil 5,80 ml/jaar verval; 95%-BI -0,25 tot 11,88). Eveneens werd geen statistisch significant effect op mortaliteit gevonden (OR 0,98; 95%-BI 0,83 tot 1,10). Wel werd er een beperkt effect gevonden op het risico op een exacerbatie (patiënten met een of meer exacerbaties: OR 0,83; 95%-BI 0,70 tot 0,98; ICS-groep 40,6% versus placebogroep 45,2%). De NNT was 22 (klinisch niet relevant). De exacerbatiefrequentie was gunstiger in de ICS-groep vergeleken met de placebogroep (exacerbaties/patiënt/jaar: -0,19; 95%-BI -0,30 tot -0,09; NNT 5; klinisch relevant). Er werd tevens een beperkt effect gevonden op de vermindering van de kwaliteit van leven (SGRQ gemiddeld -1,22 units/jaar; 95%-BI -1,83 tot -0,60). In de Cochrane-review van Kew et al. (43 onderzoeken, 31.397 patiënten) bleek fluticason geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op een pneumonie (OR 1,62; 95%-BI 1,33 tot 1,97). Het risico op een pneumonie was 11,6% in de fluticasongroep en 8,2% in de placebogroep. De NNH was 33. Bij budesonide werd deze relatie niet gevonden [Kew 2014].

ICS versus LABA. Spencer et al. vergeleken, eveneens in een Cochrane-review, de effectiviteit van ICS en LABA bij patiënten met stabiel COPD. In deze review werden 7 onderzoeken met in totaal 5997 patiënten geïncludeerd. De bestudeerde ICS in deze review zijn budesonide en fluticason. Ook hier werd gekeken naar een minimale behandelduur van 6 maanden. Vier van de onderzoeken bestudeerden fluticason en salmeterol; de overige onderzoeken onderzochten budesonide en formoterol. De primaire uitkomstmaat, aantal patiënten met een exacerbatie (OR 1,22; 95%-BI 0,89 tot 1,67) of aantal exacerbaties per jaar (RR 0,96; 95%-BI 0,89 tot 1,02), verschilde niet tussen ICS en LABA. Pneumonie kwam vaker voor bij patiënten die ICS gebruikten in vergelijking met LABA (OR 1,38; 95%-BI 1,10 tot 1,73). Het risico op een pneumonie in de ICS-groep was 9,4% en in de LABA-groep 7,0% (verhoogd risico met name vanwege onderzoeken waarin fluticason als ICS werd gebruikt). De NNH was 41. Op de secundaire uitkomstmaten mortaliteit, FEV₁, voor bronchodilatatie, kwaliteit van leven, ziekenhuisopnames, dyspneu en gebruik van noodmedicatie werden verschillen gevonden die statistisch niet significant en/of klinisch niet relevant waren [Spencer 2011].

ICS plus LABA versus LABA monotherapie. Nannini et al. vergeleken in een Cochrane-review de combinatie van ICS en LABA (combinatiepreparaat) met LABA bij patiënten met COPD. De bestudeerde ICS in deze review zijn budesonide en fluticason. In deze review werden 14 onderzoeken opgenomen, met in totaal 11.794 patiënten met ernstig COPD. In 10 onderzoeken werd fluticason en salmeterol bestudeerd; de overige onderzoeken onderzochten budesonide en formoterol. Er werd bewijs van laag niveau (vanwege statistische heterogeniteit en

hoge *lost to follow-up*) gevonden voor een lager risico op een exacerbatie bij combinatietherapie in vergelijking met LABA-monotherapie (OR 0,83; 95%-BI 0,70 tot 0,98). Het risico op één of meer exacerbaties was 42,3% in de groep die combinatietherapie gebruikte en 46,8% in de groep die alleen LABA gebruikte. De NNT was 22; klinisch niet relevant. Er werd geen verschil gevonden in het aantal ziekenhuisopnamen en mortaliteit. De combinatie leek effectiever dan LABA alleen wanneer gekeken werd naar de kwaliteit van leven, dyspneu, symptomen, gebruik van noodmedicatie en FEV₁, maar deze gevonden verschillen waren erg klein. Candidiasis en bovensteluchtweginfecties kwamen meer voor bij patiënten met de combinatietherapie [Nannini 2012]. Kew et al. vonden bij de combinatie van fluticason plus LABA vaker een pneumonie dan bij gebruik van LABA alleen (OR 1,72; 95%-BI 1,47 tot 2,01). Het risico op een pneumonie was 8,7% in de combinatiegroep van fluticason met LABA en 7,2% in de LABA-groep. De NNH was 67. Bij gebruik van budesonide werd deze relatie niet gevonden.

Overwegingen. Er is geen onderzoek gedaan bij de populatie patiënten met 2 of meer exacerbaties, dat wil zeggen met indicatie voor ICS volgens de standaard. In een deel van de onderzoeken was een van de inclusiecriteria 1 exacerbatie in het jaar voorafgaande aan de start van het onderzoek. De effectiviteit van ICS voor het voorkomen van frequente exacerbaties is alleen bewezen bij patiënten met een FEV₁ < 60%.

Bij de behandeling van patiënten met COPD met een ICS moeten de voordelen (werkzaamheid in het voorkomen van exacerbaties (NNT 5 ten opzichte van placebo)) worden afgewogen tegen de nadelen (risico op pneumonie (NNH 30 ten opzichte van placebo)). Met andere woorden: tegenover het voorkomen van 8 exacerbaties staat het optreden van 1 extra pneumonie. Dit gegeven is een belangrijk argument in de overweging voor het discontinueren van ICS. Bovenstaande resultaten zijn samengevat in [tabel 9].

43 Staken ICS

In een onderzoek (n = 373, gemiddelde FEV₁ 48% van voorspeld) kregen patiënten met ten minste 2 exacerbaties in het voorafgaande jaar na een 'run in'-periode van 3 maanden (salmeterol 50 microg en fluticason 500 microg 2 dd) gedurende 12 maanden alleen salmeterol dan wel salmeterol/fluticason [Wouters 2005]. Het percentage patiënten zonder exacerbatie varieerde van ongeveer 40% in de salmeterolgroep met een FEV₁ < 50%, tot 60% in de salmeterolgroep met een FEV₁ > 50%. Het aantal ernstige exacerbaties (orale corticosteroidkuur/ziekenhuisopname) was in de salmeterolgroep niet statistisch significant groter dan in de combinatiegroep (1,6 versus 1,3; p = 0,15). Het verschil in lichte exacerbaties was wel statistisch significant (1,3 in de salmeterolgroep versus 0,6 in de fluticasongroep; p = 0,02), evenals de toename van de dyspneu en de afname van de FEV₁. De verslechteringsring trad meestal op in de eerste 2 maanden. In een ander onderzoek (n = 244; gemiddelde FEV₁ 57% van voorspeld) kregen patiënten na een 'run in'-periode van 4 maanden met fluticason 500 microg 2 dd, fluticason of placebo gedurende 6 maanden [Van der Valk 2002]. Het percentage patiënten zonder exacerbaties (corticosteroid/antibioticumkuur) in de placebogroep was kleiner dan in de fluticasongroep (43% versus 53%).

Conclusie. Het staken van ICS bij patiënten met (matig) ernstig COPD leidt tot een beperkte toename van symptomen en lichte exacerbaties. Bij een substantieel deel van de patiënten (ten minste 40%, vooral degenen met een FEV₁ > 50% van voorspeld) ontstond echter geen exacerbatie na discontinueren van ICS.

44 Orale steroiden onderhoudsbehandeling

Een Cochrane-review (24 onderzoeken; n = 1029; 80% mannen; overwegend GOLD II-III) liet een significante toename van de FEV₁ (gewogen gemiddeld verschil 53 ml; 95%-BI 22 tot 84) zien na 2 weken behandeling ten gunste van orale

corticosteroiden, maar geen significant verschil in het risico op het optreden van een exacerbatie gedurende 2 jaar behandeling met een lage dosis orale corticosteroiden (10 tot 15 mg/dag) [Walters 2005]. De gevonden verschillen in de kwaliteit van leven (gemeten met de CRQ) waren significant, maar klinisch niet relevant. Een significante toename van de functionele status (gestandaardiseerd gemiddeld verschil 0,44; 95%-BI 0,14 tot 0,74) werd gevonden in de groep die werd behandeld met orale corticosteroiden (3 onderzoeken). Er was een toename van de bijwerkingen, zoals verhoogde bloedglucoseconcentratie, hypertensie en bijniersuppressie.

Conclusie. Orale corticosteroiden hebben een geringe toegevoegde waarde bij de behandeling van mannen met stabiel COPD, maar de voordelen wegen niet op tegen de nadelen.

45 Antibiotica en exacerbaties

Antibiotica ter preventie van exacerbaties. Albert et al. bestudeerden in een onderzoek onderhoudsbehandeling met azitromycine (250 mg per dag gedurende een jaar) in vergelijking met placebo bij patiënten met matig tot ernstig COPD [Albert 2011]. Hierbij werd de reeds bestaande medicatie doorgebruikt. Primair werd gekeken naar de tijd tot het optreden van een eerste exacerbatie; daarnaast werd onder meer de kwaliteit van leven bestudeerd. De hazard ratio voor het krijgen van een acute exacerbatie was 0,73 (95%-BI 0,63 tot 0,84). De exacerbatiefrequentie was 1,48 per patiëntjaar in de azitromycinegroep en 1,83 in de placebogroep (verschil 0,35 per patiëntjaar; NNT 2,9; klinisch relevant). De kwaliteit van leven was hoger in de azitromycinegroep dan in de placebogroep, maar dit verschil tussen beide groepen was niet klinisch relevant. De auteurs concluderen dat er mogelijk een plaats is voor azitromycine in de behandeling van COPD bij een geselecteerde populatie (die in de tweede lijn onder behandeling is), maar dat strenge patiëntselectie nodig is vanwege het risico op ernstige bijwerkingen.

Exacerbatiebehandeling. In een Cochrane-review (16 onderzoeken in totaal 2068 patiënten, in de analyse is onderscheid gemaakt tussen eerstelijns-, tweedelijns- en IC-populatie) werd de effectiviteit van antibiotica versus placebo onderzocht bij patiënten met een exacerbatie van COPD. Bij patiënten in de eerste lijn (met lichte tot matige exacerbaties) bleek gebruik van antibiotica het risico op behandelfalen binnen een maand te reduceren wanneer vergeleken met placebo. Echter, wanneer werd gekeken naar de momenteel beschikbare medicatie werd dit effect niet gevonden. Bij opgenomen patiënten met een ernstige exacerbatie bleken antibiotica wel effectief met betrekking tot vermindering van behandelfalen. Bij opgenomen patiënten werd geen verschil in mortaliteit gezien, bij patiënten die op de IC waren opgenomen was er wel een verschil in mortaliteit. Bij patiënten die met antibiotica werden behandeld kwamen meer bijwerkingen voor, met name diarree [Vollenweider 2012].

Overwegingen. Omdat matig tot ernstig zieke patiënten het meeste baat hebben bij antibiotica, wordt aanbevolen de *behandeling van een exacerbatie* met antibiotica te reserveren voor patiënten met ernstig COPD of voor patiënten met klinische infectieverschijnselen (temperatuur > 38 °C of algemeen ziekzijn). Omdat onderzoek naar de behandeling van een exacerbatie van COPD met klinische infectieverschijnselen ontbreekt, worden de richtlijnen van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) voor behandeling van een in de bevolking opgelopen pneumonie gehanteerd [Wiersinga 2012]. Er is geen overtuigend bewijs dat *H. influenzae* en *M. Catarrhalis* bij COPD vaak de oorzaak van een pneumonie zijn; behandeling hoeft daarom niet specifiek hierop gericht te zijn. In Nederland is de resistentie van *S. pneumoniae* en *H. influenzae* voor amoxicilline of doxycycline anno 2013 laag (< 15% bij patiënten die opgenomen zijn in verband met een pneumonie) [RIVM 2013]. Er is een hoge resistentie van streptokokken tegen ci-

profloxacin, claritromycine en cotrimoxazol. De keuze van het middel is empirisch en wordt mede bepaald door de vraag of ambulante behandeling mogelijk is. Bij de inschatting of ambulante behandeling mogelijk is, zijn de volgende risicofactoren voor een ernstig beloop van belang: leeftijd ≥ 65 jaar, ademhalingsfrequentie ≥ 30/min, systolische bloeddruk < 90 mmHg, desoriëntatie in tijd, plaats of persoon, nierfunctiestoornis en/of het risico op een legionella-infectie.

Conclusie. De werkgroep is van mening dat voor de keuze van een antibioticum het best aangesloten kan worden bij de NHG Standaard Acuut hoesten. Hierin is amoxicilline de eerste keus en wordt bij overgevoeligheid daarvoor doxycycline gegeven. Er is onvoldoende onderzoek naar de optimale duur van de antibioticakuur. Gebruikelijk is om gedurende zeven tot tien dagen antibiotische therapie voor te schrijven [Stoller 2002].

46 Roflumilast

In 2011 verscheen een Cochrane-review over de effectiviteit van fosfodiësterase-4-remmers (roflumilast en cilomilast; PDE-remmer) bij de behandeling van COPD [Chong 2011]. In deze review werden 29 onderzoeken opgenomen (15 over roflumilast (dosis variërend van 250 tot 500 microg) met 12.654 patiënten en 14 over cilomilast met 6457 patiënten, veelal met ernstig COPD) waarin behandeling met placebo werd vergeleken. De kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken was beperkt (bijvoorbeeld aanwijzingen voor selectiebias, problemen met randomisatie en blinding). Omdat cilomilast niet geregistreerd is voor COPD en in Nederland niet beschikbaar is, zijn alleen de gegevens over roflumilast meegenomen. Behandeling met roflumilast was geassocieerd met een statistisch significante, maar klinisch niet relevante verbetering van de FEV₁ (gemiddeld verschil 54 ml; 95%-BI 44 tot 64). Er werd geen statistisch significant verschil in kwaliteit van leven gevonden ten gunste van roflumilast. Behandeling met roflumilast 500 mg was geassocieerd met een lagere kans op één of meer exacerbaties (OR 0,77; 95%-BI 0,69 tot 0,87). De NNT voor dit verschil was 16 (klinisch relevant). In de behandelgroepen hadden de patiënten meer (lichte) bijwerkingen dan in de placebogroep, vooral gastro-intestinale bijwerkingen en hoofdpijn. Behandeling met roflumilast was geassocieerd met gewichtsverlies, slapeloosheid en depressieve klachten gedurende de behandeling.

Conclusie. Van behandeling met roflumilast is geen meerwaarde ten opzichte van gangbare behandelingen aangetoond. Er is geen onderzoek gevonden waarin PDE-remmers vergeleken werden met gangbare middelen.

47 Indacaterol

Rodrigo et al. publiceerden een systematische review waarin zij indacaterol vergeleken met tiotropium of 2 maal daags LABA bij patiënten met stabiel COPD [Rodrigo 2012]. In deze review bestudeerden zij 5 onderzoeken met in totaal 5920 patiënten met matige tot ernstige luchtwegobstructie (3377 met indacaterol en 2543 met controlemedicatie). Alle geïncludeerde onderzoeken waren multicenteronderzoeken, maar ook waren alle onderzoeken gefinancierd door de farmaceutische industrie. Twee onderzoeken vergeleken indacaterol met tiotropium en 3 vergeleken indacaterol met LABA (salmeterol of formoterol). De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 63 jaar en 71% was man. De behandelduur varieerde van 12 tot 52 weken. De auteurs rapporteren een laag risico op bias, alhoewel één onderzoek niet geblindeerd was. De primaire uitkomstmaat was gemiddelde FEV₁ (na behandeling of als verandering ten opzichte van de start).

Indacaterol versus tiotropium. Bij vergelijking van indacaterol met tiotropium werd geen statistisch significant verschil gevonden op de FEV₁. Op de uitkomstmaat ziektegerelateerde kwaliteit van leven (gemeten met de SGRQ) werd weliswaar een statistisch significant verschil gevonden (p = 0,0008), maar het gevonden gemiddelde verschil

tussen beide groepen was slechts 2,02 (95%-BI 0,84 tot 3,19); dit verschil was niet klinisch relevant. Bij de uitkomstmaten exacerbaties en mortaliteit was het verschil tussen beide groepen statistisch niet significant.

Indacaterol versus LABA. Bij vergelijking van indacaterol met 2 maal daags LABA (formoterol of salmeterol) werd weliswaar een statistisch significant verschil gevonden ($p < 0,0001$) op de longfunctie (FEV₁), maar dit verschil van 70 ml wordt niet klinisch relevant geacht. Op de overige cruciale uitkomstmaten (SGRQ, exacerbaties, mortaliteit) werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen indacaterol en 2 maal daags LABA.

In een netwerkmeta-analyse van placebogecontroleerde onderzoeken met LABA's en LAMA's waarin een indirecte vergelijking van de verschillende interventies werd beschreven, waren de verschillen tussen de interventies wat betreft FEV₁ en kwaliteit van leven (SGQR) klinisch niet relevant [Cope 2013].

Conclusie. Indacaterol heeft geen meerwaarde ten opzichte van tiotropium en andere langwerkende luchtwegverwijders.

48 Olodaterol

In 2014 verscheen een artikel over 2 dubbelblinde multicenter gerandomiseerde onderzoeken waarin de effectiviteit van olodaterol werd vergeleken met formoterol en placebo [Koch 2014]. In deze onderzoeken werden patiënten met COPD ouder dan 40 jaar geïncludeerd, met een FEV₁ < 80% van voorspel en een FEV₁/FVC-ratio < 70% met een rookhistorie van meer dan tien jaar. Patiënten continueerden hun huidige behandeling, met uitzondering van LABA-gebruik. Na een run-in-fase van twee weken werden patiënten (gestratificeerd op basis van tiotropiumgebruik) gerandomiseerd tussen 5 of 10 microg olodaterol 1 dd, 12 microg formoterol 2 dd of placebo (met dummy-gebruik). De primaire uitkomstmaat was onder meer FEV₁ na 24 weken behandeling (follow-up was 48 weken). Daarnaast werd onder andere gekeken naar de kwaliteit van leven (SGRQ) na 24 weken behandeling.

In de beide onderzoeken samen werden 1838 patiënten gerandomiseerd. Van 81% van de patiënten waren follow-upgegevens beschikbaar; de uitval was hoger in de placebo-groep. Van de patiënten was 80% man, de meeste patiënten hadden GOLD-stadium II-III. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar. Er werd een statistisch significant verschil gevonden in beide studies voor wat betreft de FEV₁ voor olodaterol in vergelijking met placebo (0,129 l bij 5 microg in de ene studie; 0,165 l bij 10 microg in de andere studie). Dit is een klinisch relevant verschil. Er was geen statistisch significant verschil tussen olodaterol en formoterol. Ook werden statistisch significante verschillen gevonden tussen olodaterol en placebo voor wat betreft de kwaliteit van leven na 24 weken (-2,8 bij 5 microg en -3,4 bij 10 microg op de SGRQ-schaal. Deze verschillen zijn niet klinisch relevant.

Conclusie. Behalve op de uitkomstmaat FEV₁ zijn geen klinisch relevante verschillen tussen olodaterol en placebo gevonden. Het onderzoek laat geen meerwaarde zien van olodaterol ten opzichte van formoterol.

49 Glycopyrronium

Glycopyrronium versus placebo. Glycopyrroniumbromide is een langwerkende muscarinereceptorantagonist (LAMA), bedoeld als onderhoudsbehandeling om symptomen te verlichten bij volwassenen met COPD. In 2 placebogecontroleerde onderzoeken (GLOW1 (n = 822, 26 weken) en GLOW2 (n = 1066, 52 weken, gemiddelde FEV₁ 56% van voorspel)) werd een statistisch significant verbetering in de primaire uitkomstmaat FEV₁ na 12 weken vastgesteld bij vergelijking van glycopyrronium met placebo (gemiddeld verschil 108 ml en 97 ml, $p < 0,001$) [D'Urzo 2011, Kerwin 2012b]. Dit is klinisch relevant. Minimale (veelal klinisch niet relevante), maar statistisch significante verschillen werden in beide onderzoeken gevonden voor kortademigheid en gezondheidstoestand.

Glycopyrronium versus tiotropium. In de GLOW2-studie werd een niet-geblindeerde vergelijking met tiotropium geïncludeerd. Hieruit bleken geen statistisch significante verschillen tussen glycopyrronium en tiotropium. In een geblindeerd onderzoek (n = 657; 12 weken; GLOW5) was glycopyrronium 44 microg non-inferieur vergeleken met tiotropium 18 microg wat betreft FEV₁ [Chapman 2014].

Bij gebruik van glycopyrronium werden bij een beperkt aantal patiënten anticholinerge bijwerkingen gevonden, met name een droge mond.

Meer onderzoek naar verschillende relevante uitkomstmaten is nodig om een eventuele plaats voor glycopyrronium in de behandeling van COPD te onderbouwen. Daarbij is ook aandacht nodig voor individuele patiëntfactoren, kosten en veiligheidsaspecten.

Conclusie. Van glycopyrronium is geen meerwaarde ten opzichte van tiotropium aangetoond.

50 Acclidinium

Acclidinium is een langwerkende muscarinereceptorantagonist (LAMA) die tweemaal daags wordt toegediend.

Acclidinium versus placebo. In een Europees onderzoek werden 828 patiënten met matig-ernstig tot ernstig COPD gerandomiseerd naar 1 van 2 doseringen acclidinium (2 dd 200 of 400 microg) of naar placebo [Jones 2012]. Het betrof poliklinische patiënten, ouder dan 40 jaar, met een FEV₁ kleiner dan 80% van de voorspelde waarde (GOLD II-III). De primaire uitkomstmaat na 24 weken was de verandering in prebronchodilatatoire FEV₁ en die was met beide doseringen acclidinium statistisch significant en - in de hogere dosering - klinisch relevant toegenomen in vergelijking met placebo (respectievelijk 99 ml (95%-BI 56 tot 142) en 128 ml (95%-BI 85 tot 171)). Er was geen statistisch significant verschil in het aantal exacerbaties tussen acclidinium 400 microg en placebo.

In een Amerikaans onderzoek werden 561 patiënten met matig ernstig tot ernstig COPD gerandomiseerd naar 1 van 2 doseringen acclidinium (2 dd 200 of 400 microg) of naar placebo [Kerwin 2012a]. Ook hier ging het om poliklinische patiënten, ouder dan 40 jaar, met een FEV₁ < 80% van de voorspelde waarde. De gemiddelde waarde van de FEV₁ bedroeg 47,2% van de voorspelde waarde. De primaire uitkomstmaat na 12 weken was de verandering in prebronchodilatatoire FEV₁. De FEV₁ was statistisch significant en - in de hogere dosis - klinisch relevant meer toegenomen dan met placebo (respectievelijk 86 en 124 ml; $p < 0,001$). Er was geen verschil in exacerbaties tussen acclidinium 400 microg en placebo.

In een RCT (n = 414; FEV₁ gemiddeld 55,8% van voorspel; 6 weken) was de FEV₁ statistisch significant en klinisch relevant meer toegenomen met acclidinium (400 microg 2 dd) dan placebo ($p < 0,001$) [Beier 2013].

Bijwerkingen. Bijwerkingen die vaak ($\geq 1/100$, < 1/10) voorkomen, zijn: nasopharyngitis, sinusitis, hoofdpijn, hoesten en diarree. Anticholinerge bijwerkingen, zoals droge mond, obstipatie en urine-retentie komen weinig voor. Desalniettemin wordt gelijktijdige toediening van acclidinium met andere anticholinerge geneesmiddelen niet aanbevolen.

Acclidinium versus tiotropium of LABA. In de RCT van Beier et al. (zie boven) was de werkzaamheid (FEV₁) van acclidinium en tiotropium vergelijkbaar [Beier 2013].

Conclusie. Behalve op de uitkomstmaat prebronchodilatatoire FEV₁ (bij de hogere dosis) zijn geen klinisch relevante verschillen tussen acclidinium en placebo gevonden. Er is geen vergelijkend onderzoek met andere luchtwegverwijders, zoals tiotropium of LABA. Acclidinium heeft geen bewezen meerwaarde ten opzichte van de langer bestaande langwerkende luchtwegverwijders.

51 Indacaterol/glycopyrronium

In een multicenter dubbelblind placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek werden de effectiviteit en veiligheid van de combinatie van

indacaterol/glycopyrronium (single-inhaler) onderzocht in vergelijking met de losse componenten tiotropium en placebo [Bateman 2013]. Primair werd bij 2144 patiënten met matig tot ernstig COPD (FEV₁ gemiddeld 1,45 l) gekeken naar FEV₁ na 6 maanden voor de single-inhaler versus de losse componenten. In de combinatiegroep was de FEV₁ 0,07 l hoger dan in de indacaterolgroep ($p < 0,001$), 0,09 l hoger dan in de glycopyrroniumgroep ($p < 0,001$) en 0,08 l hoger dan in de tiotropiumgroep ($p < 0,001$). Deze gevonden verschillen zijn niet klinisch relevant. Er waren geen statistisch significante verschillen in kwaliteit van leven (SGRQ) tussen de single-inhalercombinatie en de losse componenten.

In een tweede multicenter onderzoek werd de combinatie van indacaterol/glycopyrronium (single-inhaler) vergeleken met glycopyrronium respectievelijk tiotropium [Wedzicha 2013a]. Hierbij werden 2224 patiënten met ernstig COPD (GOLD III of IV) gerandomiseerd tussen de drie groepen, waarbij primair werd gekeken naar superioriteit van de combinatie op matige of ernstige exacerbaties. Daarnaast werd gekeken naar longfunctie, gezondheidstoestand (SGRQ), gebruik van rescue salbutamol en bijwerkingen. Er is geen statistisch significant betere uitkomst voor de primaire uitkomstmaat matige of ernstige exacerbaties bij gebruik van de combinatie indacaterol/glycopyrronium ten opzichte van tiotropium.

Ook Mahler et al. evalueerden het gebruik van de combinatie van indacaterol en glycopyrronium (single-inhaler), waarbij zij vergeleken met placebo en tiotropium [Mahler 2014]. In dit onderzoek werden 247 patiënten met matig tot ernstig COPD (GOLD II of III) geïncludeerd, waarbij primair werd gekeken naar dyspneu na 6 weken gebruik. Daarnaast werd gekeken naar longfunctie, gebruik van noodmedicatie en veiligheid. Dyspneu werd in kaart gebracht met de *baseline and transition dyspnoea index* (BDI/TDI). Hierbij werd een statistisch significant verschil in het voordeel van de combinatie gevonden, maar het verschil ten opzichte van tiotropium is niet klinisch relevant. Ook bij de overige uitkomstmaten werd geen klinisch relevant voordeel voor indacaterol/glycopyrronium gevonden.

Conclusie. Van indacaterol/glycopyrronium single-inhaler is geen klinisch relevante meerwaarde aangetoond ten opzichte van de losse componenten of tiotropium.

52 Acetylcysteïne

In een Cochrane-review (30 onderzoeken; n = 7436) werd de effectiviteit van mucolytica versus placebo bestudeerd bij patiënten met chronische bronchitis of COPD. Primair werd hierbij gekeken naar exacerbaties en ziektedagen. Secundair werden ook longfunctie, kwaliteit van leven en bijwerkingen bestudeerd. Bij een deel van de in de review geïncludeerde onderzoeken is de randomisatieprocedure niet volledig adequaat uitgevoerd en ook is er mogelijk sprake van selectiebias, zodat het vertrouwen in de gevonden resultaten beperkt is. De meta-analyse laat een verschil in exacerbaties zien in het voordeel van de patiënten die mucolytica gebruikten (OR 1,84; 95%-BI 1,63 tot 2,07). Trials die recent zijn uitgevoerd laten echter een kleiner voordeel zien dan onderzoeken die eerder zijn gedaan, waardoor dit gevonden effect met de nodige voorzichtigheid moet worden beoordeeld. Het aantal ziektedagen per maand bij patiënten die mucolytica gebruikten was lager (gemiddeld verschil -0,48; 95%-BI -0,65 tot -0,30). Er was geen klinisch relevant verschil in longfunctie, kwaliteit van leven, bijwerkingen en mortaliteit [Poole 2012].

Conclusie. Acetylcysteïne lijkt geen voordeel te hebben boven placebo voor patiënten met COPD.

53 Bètablokkers

In een retrospectief cohortonderzoek, waarbij een bestand van patiënten met COPD gekoppeld werd aan een bestand met sterftecijfers, gegevens over ziekenhuisopnames en medicatiegebruik, werd het gebruik van bètablokkers door patiënten met

COPD geëvalueerd [Short 2011]. Men berekende de risico's met en zonder gebruik van bètablokkers gerelateerd aan de ernst en de behandeling van COPD. Van bijna 6000 patiënten ouder dan 50 jaar (gemiddeld 69 jaar), met licht tot ernstig COPD, was gemiddeld 4,35 jaar aan follow-updata beschikbaar. Van hen hadden er 819 langdurig bètablokkers gebruikt, waarvan er 720 relatief cardioselectief waren. De jaarlijkse sterfte bedroeg 34%. Na correctie voor verschillen in mogelijk met de uitkomst samenhangende variabelen tussen gebruikers en niet-gebruikers, bleek het gebruik van bètablokkers te zijn geassocieerd met een verminderde sterfte van 22%. Dit voordeel was aantoonbaar in alle subgroepen met verschillende inhalatiebehandelingen en ernst, en gold vooral de sterfte door myocardinfarct (n = 288), maar ging ook op voor het overlijden ten gevolge van COPD (n = 625). Het gebruik van bètablokkers was ook geassocieerd met vermindering van gebruik van orale steroidkuren (26 tot 37% lager in subgroepen met bètablokkers in vergelijking met subgroepen zonder bètablokkers) en van ziekenhuisopnames door pulmonale oorzaak (40% lager). Het gebruik van bètablokkers in combinatie met alle verschillende vormen van inhalatietherapie had niet geleid tot meer achteruitgang van de longfunctie.

In een ander cohortonderzoek, in Engeland, werd onderzocht of het voorschrijven van bètablokkers aan patiënten met COPD die een myocardinfarct hadden gehad geassocieerd was met overleving [Quint 2013]. Bij 1063 patiënten met COPD was behandeling met bètablokkers gestart gedurende de ziekenhuisopname vanwege het myocardinfarct geassocieerd met een overlevingsvoordeel (HR 0,50; 95%-BI 0,36 tot 0,69). Bij patiënten die al voor het myocardinfarct een bètablokker gebruikten was er eveneens een overlevingsvoordeel (HR: 0,59; 95%-BI 0,44 tot 0,79).

Conclusie. Er is bewijs van lage kwaliteit voor een verband tussen vermindering van mortaliteit en exacerbaties en het gebruik van bètablokkers (vooral bèta-1-selectieve bètablokkers) bij patiënten met COPD in alle stadia en met alle combinaties van inhalatietherapie zonder nadelig effect op de longfunctie. Dit effect komt boven op de werking van bètablokkers ter vermindering van het cardiovasculaire risico. Prospectief onderzoek is echter nodig om de eventuele plaats van bètablokkers in de behandeling van COPD te kunnen bepalen.

54 Monitoring/vragenlijsten

De klachten en beperkingen die mensen met COPD van hun ziekte ondervinden, kunnen met vragenlijsten op een betrouwbare manier worden gemeten; voor het downloaden van de vragenlijsten, zie www.cahag.nhg.org/praktijkondersteuning. Er zijn vragenlijsten ontwikkeld om de ernst van de ziekte in te schatten, de invloed van de ziekte op symptomen en beperkingen te meten en het effect van de behandeling te evalueren [Van der Molen 2006]. Een veelgebruikte methode om de mate van functionele beperkingen door dyspneu in vijf gradaties te scoren is de *Medical Research Council*-score (MRC-score) [Bestall 1999]. De MRC-score correspondeert goed met andere kwaliteit-van-leven-instrumenten bij patiënten met verschillende ernststadia van COPD [Bestall 1999, Geijer 2007].

Een andere vragenlijst is de *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ), waarmee in tien vragen de ziektegerelateerde gezondheidstoestand (drie domeinen: symptomen, functionele en mentale status) wordt beoordeeld. De CCQ is gevalideerd voor het gebruik op groepsniveau en op individueel niveau [Rocks 2006, van der Molen 2003].

Een ander eenvoudig instrument, de *RIQ-MON10* (tien vragen over vier domeinen: fysieke en mentale klachten, fysieke en sociale beperkingen), meet vooral de door de patiënt ervaren last van de aandoening. De lijst is ontworpen voor volwassen eerstelijnspatiënten met respiratoire aandoeningen. De *RIQ-MON10* is gevalideerd op basis van twee follow-uponderzoeken [Jacobs 2004].

Een van de voordelen van het gebruik van vragenlijsten is dat symptomen en beperkingen systematisch kunnen worden gemeten, bijvoorbeeld al in de wachtkamer. Artsen onderschatten vaak de mate van beperkingen en het niveau van de klachten van hun patiënten [Sprangers 1992]. Door de behandeling af te stemmen op de ervaren beperkingen en klachten en niet uitsluitend op de longfunctie, is het aannemelijk dat de tevredenheid van de patiënt en de dokter over de behandeling toeneemt [Jacobs 2001]. Patiënten die tevreden zijn over de behandeling zijn eerder geneigd adviezen op te volgen en medische hulp te zoeken bij een verergering van de klachten [Haddad 2000].

Conclusie. Op grond van het bovenstaande wordt geadviseerd bij monitoring niet alleen te focussen op de longfunctie, maar ook de mate van hinder en beperkingen vast te leggen met een van bovengenoemde vragenlijsten.

55 Voedingsinterventie

In de CBO-Richtlijn Ketenorg COPD wordt geconcludeerd dat het aannemelijk is dat bij een verminderde voedingstoestand bij patiënten met ernstig COPD een voedingsinterventie in combinatie met inspanningstraining tijdens een revalidatieprogramma resulteert in een verbeterde spierkracht en in een toename van vetvrije massa, inspanningstolerantie en kwaliteit van leven [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2005]. Het is niet duidelijk of dit ook geldt voor patiënten met matig ernstig COPD.

In een Cochrane-review (14 onderzoeken, 487 deelnemers) bij patiënten met stabiel COPD werd echter geconcludeerd dat een geïsoleerde voedingsinterventie geen effect had op het lichaamsgewicht, de longfunctie (FEV₁), de kracht van de ademhalingspijpen of de conditie [Ferreira 2005].

Weekes et al. laten zien dat alléén voedingsinterventie resulteert in positief effect op energie en eiwitbalans, op gewicht en op kwaliteit van leven. Alléén dieetinterventie laat geen verschil zien in respiratoire functie en respiratoire spierkracht [Weekes 2009].

Conclusies:

- Bij patiënten met ernstig COPD en een verminderde voedingstoestand kan een voedingsinterventie (dit is niet-equivalent aan voedings-supplementen) als component van een revalidatieprogramma zinvol zijn.
- Patiënten met matig ernstig COPD en een verminderde voedingstoestand worden na uitsluiting van andere oorzaken door de huisarts verwezen naar de longarts voor een behandelingsadvies. Er is voor de huisarts geen indicatie om bij deze groep patiënten zelf te starten met een voedingsinterventie.

56 Gewicht

In een populatieonderzoek onder de Deense bevolking bleek bij patiënten met COPD en een BMI < 25 kg/m² de laagste sterfte op te treden bij diegenen bij wie het lichaamsgewicht was toegenomen, terwijl bij patiënten met een BMI > 25 kg/m² de laagste sterfte plaatsvond bij diegenen met een stabiel gewicht [Prescott 2002, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2005].

Obesitas heeft een nadelige invloed op mortaliteit bij licht tot matig ernstig COPD. Obesitas kan een beschermend effect hebben bij patiënten met ver gevorderd COPD, bij wie verlies van vetvrije massa de kans op overlijden op korte termijn verhoogt [Franssen 2008].

57 Psychosociale interventies

Bij COPD zijn de volgende psychosociale interventies relevant: training in copingvaardigheden, relaxatieoefeningen, cognitieve gedragsmodificatie en stressmanagement [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2005]. Er zijn beperkte aanwijzingen dat deze verschillende vormen van psychosociale interventies bij patiënten met COPD (alle GOLD-stadia) een positief effect hebben op hun welbevinden en psychosociaal functioneren, maar de resultaten van onderzoeken hiernaar la-

ten geen duidelijke conclusies toe [Lacasse 2006]. Zo zijn er aanwijzingen dat het aanleren van relaxatietraining kan leiden tot minder angst en spanning en tot een beter emotioneel evenwicht op korte termijn. Langetermijneffecten zijn niet bekend.

58 Angst en depressie

Angst en depressie komen veel voor bij oudere patiënten met COPD en beïnvloeden de kwaliteit van leven negatief. In een onderzoek is de effectiviteit van een door een verpleegkundige geleide minimale psychologische interventie vergeleken met 'usual care' onderzocht. In een eerstelijns populatie werden patiënten met COPD ouder dan 60 jaar, met lichte of matige depressie, geïncludeerd. De interventie was gebaseerd op cognitieve gedragstherapie en zelfmanagement. Patiënten in de interventiegroep hadden minder symptomen van depressie (p = 0,04) en angst (p = 0,003) na 9 maanden in vergelijking met usual care. Ook was de kwaliteit van leven in de interventiegroep hoger [Lamers 2010]. Er zijn beperkte aanwijzingen dat cognitieve gedragstherapie leidt tot een afname van angst en depressie bij COPD-patiënten en een toename van het welbevinden [Kunik 2001, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2005].

59 ICS en osteoporose

De Lung Health Study (n = 412; 3 jaar follow-up; gemiddelde leeftijd 57 jaar; triamcinolon (ICS) 600 microg) liet een significante achteruitgang zien van de botdichtheid van de femurhals bij mannen, maar niet bij vrouwen (1,8%; p < 0,001) [Scanlon 2004]. Uit een patiëntcontroleonderzoek (n = 1708; leeftijd 63 jaar) bleek dat patiënten met COPD die een hoge dosering ICS (> 700 microg/dag) gebruikten, een verhoogd risico hebben op fracturen (OR 1,8; 95%-BI 1,1 tot 2,6) in vergelijking met patiënten met COPD die nooit ICS hebben gebruikt [Lee 2004]. In een onderzoek bij oudere patiënten met astma of COPD (n = 982; gemiddelde leeftijd 81 jaar; 9,4 jaar follow-up) werd een dosisgerelateerde verhoging van het risico op een fractuur gevonden (RR (van gemiddelde dosis > 601 microg) 2,5; 95%-BI 1,6 tot 3,9) ook na correctie voor confounders [Hubbard 2006]. Daarentegen zag men in een ander patiëntcontroleonderzoek (n = 9624 fracturen; gemiddelde leeftijd 81 jaar) geen verhoogd risico op een fractuur, met uitzondering van een kleine subgroep (< 1% van de populatie met ± 2000 microg/dag; 8 jaar follow-up) [Suissa 2004]. Een Cochrane-review uit 2002 (3 onderzoeken; astma/COPD) en een meta-analyse (14 longitudinale onderzoeken; astma/COPD) lieten geen verhoogde afname van de botdichtheid of een verhoogd risico op een fractuur zien als gevolg van ICS-gebruik [Halpern 2004, Jones 2002].

Conclusie. Er is geen consistent bewijs is voor het verband tussen gebruik van ICS en het risico op fracturen. In recente internationale COPD-richtlijnen wordt geen specifieke diagnostiek of behandeling bij langdurig gebruik van ICS bij COPD aanbevolen. De werkgroep neemt deze aanbeveling over. Bij patiënten die frequent met orale corticosteroidkuren behandeld worden, is regionale afstemming rondom fractuurpreventie (vanwege osteoporose) gewenst.

60 Geschreven actieplannen

Walters et al. voerden een Cochrane-review uit om de effectiviteit van geschreven actieplannen bij patiënten met COPD te evalueren. In deze review werden 5 onderzoeken met in totaal 574 patiënten met matig tot ernstig COPD geïncludeerd. De follow-up was 6 tot 12 maanden. Er was geen bewijs dat actieplannen het gebruik van gezondheidszorg verminderden, wanneer werd gekeken naar bezoeken aan de spoedeisende hulp of ziekenhuisopnames. Het gebruik van actieplannen was geassocieerd met het vaker starten van behandeling voor acute exacerbaties. Kennis over zelfmanagementstrategieën was verbeterd in de interventiegroepen, evenals de intentie om de juiste behan-

deling te starten. Ook herkenden patiënten een ernstige exacerbatie beter [Walters 2010].

61 Pulsoximeter en zuurstoftoediening bij (dreigend) respiratoir falen

De pulsoximeter (zuurstofsaturatiemeter) is een handzaam apparaatje waarmee aan de vinger transcutaan de zuurstofverzadiging in het bloed kan worden gemeten [Van den Bosch 2005]. Over een afkappunt voor hypoxie bestaat nog geen consensus. In een onderzoek bij patiënten met een exacerbatie van COPD was het optimale afkappunt voor hypoxie (arteriële PaO₂ ≤ 60 mmHg) een perifere zuurstofsaturatie (SpO₂) van 92% (100% sensitiviteit, 86% specificiteit) [Chavannes 2003, Kelly 2001]. Longfalen is aanwezig bij hypoxie en/of hypercapnie, gedefinieerd als een partiële arteriële zuurstofdruk (PaO₂) < 8 kPa en/of een partiële arteriële koolzuurdruk (PaCO₂) > 6,7 kPa.

Perifere saturatiemeting is minder betrouwbaar of soms onmogelijk bij een SpO₂ < 80%, met name bij een donker gepigmenteerde huid, slechte doorbloeding door hypotensie of een koude omgeving, hartfalen of aritmie en ten slotte door nagellak, kunstnagels en vuil [JPCRG 2010].

Patiënten die chronisch zuurstof gebruiken (en doorgaans in de tweede lijn onder behandeling zijn), kunnen eventueel zelf de zuurstofsaturatie meten. Een daling van 3% ten opzichte van de uitgangswaarde wordt beschouwd als een relevante daling.

Bij aanwijzingen voor acuut (dreigend) respiratoir falen wordt zuurstofbehandeling geadviseerd, indien beschikbaar. Start bij volwassenen met 10 tot 15 l/minuut via een 'non-rebreathing'-masker; na 5 tot 10 minuten en bij bereiken van de streefwaarde 1 tot 6 l/minuut via neusbril; daarna zuurstofaanpassing op geleide van zuurstofsaturatie [Fraanje 2012].

De streefwaarde is afhankelijk van het risico op hypercapnie; bij een verhoogd risico op hypercapnie, zoals bij patiënten met (zeer) ernstige obstructie, morbide adipositas of ernstige kyfoscoliose is de streefwaarde lager (SpO₂ 88 tot 92%). De streefwaarde bij patiënten met astma is in het algemeen hoger (SpO₂ 94 tot 98%) [Anonymous 2010, O'Driscoll 2008].

Voor verdere informatie wordt verwezen naar de farmacotheapeutische richtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties van het NHG.

62 Exacerbatie COPD, CRP en antibiotica

Er is veel variatie in voorschrijfbeleid bij een exacerbatie van COPD. Gemiddeld krijgt 73% van de patiënten bij een ernstige exacerbatie prednisolon in combinatie met een antibioticumkuur. Bij 55% is sprake van een gelijktijdige start, bij 10% krijgt de patiënt eerst een antibioticum en dan prednisolon en bij 8% eerst prednisolon en vervolgens een antibioticum (persoonlijke mededeling Chavannes op basis van de RECODE-studie (zie www.biomedcentral.com/1471-2466/13/17)).

Bij 152 eerstelijnspatiënten met licht tot matig COPD uit de placeboarm van een RCT waarin amoxicilline/clavulaanzuur vergeleken werd met placebo, bleek de CRP (naast purulent sputum) de enige factor geassocieerd met een ongunstige uitkomst (CRP 40 mg/l; OR, 13,4; 95%-BI 4,6 tot 38,8). Bij aanwezigheid van beide items was de waar-

schijnlijkheid van falen zonder antibioticum 63% [Miravittles 2013].

Overwegingen. Onnodige prescriptie van antibiotica bij een exacerbatie van COPD komt frequent voor. De chronische inflammatie bij COPD leidt slechts tot zeer beperkte verhogingen van het CRP (< 20) die in het algemeen alleen bepaald kan worden met high sensitivity-CRP. Bij gebrek aan gegevens lijkt een CRP-bepaling bij een COPD-exacerbatie bij patiënten met lichte of matige obstructie bij wie de huisarts twijfelt over het voorschrijven een antibioticum zinvol, vooral om onnodig voorschrijven van een antibioticum te voorkomen. Geadviseerd wordt hierbij de afkapwaarden van de NHG-Standaard Acuut hoesten te hanteren.

63 Corticosteroïden bij een exacerbatie

Walters et al. publiceerden een Cochrane-review over het gebruik van systemische corticosteroïden versus placebo bij acute exacerbaties van COPD. In deze review werden 11 onderzoeken geïncludeerd met in totaal 1071 patiënten. Bij patiënten die systemische corticosteroïden kregen werd significant minder behandelvalen gerapporteerd dan bij patiënten die een placebo kregen (OR 0,50; 95%-BI 0,36 tot 0,69). De opnameduur in het ziekenhuis was korter bij patiënten die orale corticosteroïden gebruikten (gemiddeld verschil -1,22 dagen; 95%-BI -2,26 tot -0,18). De FEV₁ was hoger na 72 uur (140 ml; 95%-BI 90 tot 190; klinisch relevant) en na 15 dagen (80 ml; 95%-BI 10 tot 160). Er werd geen significant effect op mortaliteit gevonden, maar wel een verhoogd risico op bijwerkingen als gevolg van de behandeling met steroïden. De auteurs concluderen dat behandeling van exacerbaties van COPD met orale of parenterale corticosteroïden effectiever is dan placebo, ondanks een behoorlijke kans op bijwerkingen. De optimale dosering en behandelduur staan niet vast [Walters 2009].

Overwegingen. Gebruikelijk is om prednisolon voor te schrijven in doseringen van 30 tot 40 mg gedurende 7 tot 14 dagen [Fabbri 2003]. Uitsluipen had geen meerwaarde in onderzoek bij patiënten met astma. Dergelijke onderzoeken zijn, voor zover bekend, niet uitgevoerd bij patiënten met COPD [Hurst 2004]. Er zijn twee redenen om de voorkeur te geven aan prednisolon boven prednisolon: prednisolon is farmacologisch inactief en pas werkzaam na omzetting in prednisolon, en bij hoge doseringen is prednisolon patiëntvriendelijker omdat voor de innname van de benodigde hoeveelheid prednisolon een grotere hoeveelheid tabletten nodig is.

In de REDUCE-trial werd het effect van 5 dagen prednisolon (40 mg/dag) vergeleken met 14 dagen prednisolon (40 mg/dag) bij COPD-patiënten met een acute exacerbatie [Leuppi 2013]. In dit onderzoek werden 314 COPD-patiënten (ruim 50% met FEV₁ < 30% voorspeld) gerandomiseerd tussen beide behandelarmen. Het onderzoek werd placebogecontroleerd dubbelblind uitgevoerd. Hierbij werd onder meer gekeken naar FEV₁, mortaliteit en klinische parameters/kwaliteit van leven na zes maanden. Er werd geen verschil aangetoond (non inferiority-opzet) in het aantal nieuwe exacerbaties; dit was ongeveer 36% in beide groepen. Ook in mortaliteit (8% in beide groepen) en FEV₁ was er geen verschil. In de methodensectie van het artikel staat beschreven dat de MRC wordt gebruikt voor het bepalen van klinische uitkomsten; deze

uitkomstmaat staat echter bij de resultaten niet beschreven. De auteurs concluderen dat 5 dagen prednisolon bij een acute exacerbatie van COPD niet onderdoet voor de langere behandeling van 14 dagen. Opgemerkt moet worden dat alle patiënten in dit onderzoek ook behandeld werden met antibiotica.

Conclusie. Er is enig bewijs dat een korte kuur prednisolon (40 mg, 5 dagen) even werkzaam is als een langere kuur van 14 dagen. Aanbevolen wordt te starten met 5 dagen prednisolon en te controleren na 5 dagen. Bij een adequate verbetering is staken verantwoord, bij onvoldoende verbetering kan de kuur verlengd worden tot totaal 7 tot 14 dagen.

64 Luchtwegverwijders bij een exacerbatie

In een Cochrane-review (4 onderzoeken, n = 129) werd geconcludeerd dat anticholinergica eenzelfde verbetering van de FEV₁ gaven als bèta-2-sympathicomimetica. In dezelfde review bleek een combinatie van beide middelen geen duidelijk voordeel te hebben, noch op korte termijn (90 min) (95%-BI gewogen gemiddeld verschil -0,08 tot 0,12 l), noch op lange termijn (24 uur) (gewogen gemiddeld verschil -0,05 l; 95%-BI -0,14 tot 0,05 l) [McCorry 2002]. Er bestaat onduidelijkheid over de optimale dosering en het gewenste interval tussen de toedieningen in relatie tot de werkzaamheid en bijwerkingen. Een dosering van 800 tot 1000 microg salbutamol (4 tot 5 puffs van 200 microg) of een equivalente dosis van een ander bèta-2-sympathicomimeticum, toegeleid via een dosisaerosol met inhalatiekamer (of een ruim 10 maal zo hoge dosering via een vernevelaar), lijkt effectief en veilig bij een exacerbatie van COPD. Er zijn nog onvoldoende publicaties over de effectiviteit van langwerkende bèta-2-sympathicomimetica bij een acute exacerbatie van COPD om een uitspraak te doen over hun plaats bij de behandeling van een exacerbatie.

Conclusie. Ondanks het gebrek aan bewijs voor de toegevoegde waarde van ipratropium bij COPD, wordt toevoeging van dit middel aanbevolen omdat de meerwaarde bij een exacerbatie van astma wel is aangetoond, het gangbare praktijk is en het middel veilig is.

65 Heroverwegen diagnose COPD

Door het hanteren van de nieuwe GLI2012-criteria voor de diagnostiek van COPD vindt er een verschuiving plaats in de ernstverdeling in vergelijking met het hanteren van de GOLD2014-criteria. Dit kan geïllustreerd worden aan de hand van een screeningsonderzoek naar longfunctie-afwijkingen in de open populatie (NHANES III). In [tabel 10] staan de gegevens van personen ouder dan 30 jaar wat betreft de gradering van de ernst van luchtwegobstructie volgens GOLD2014 vergeleken met GLI2012. Hieruit blijkt dat de GOLD-klassen 1 en 2 om heroverweging vragen als GLI2012 aangeeft dat er géén obstructie is; graderingen 3 en 4 behoeven geen heroverweging.

66 COPD-risicotest

De COPD-risicotest staat weergegeven in [tabel 11]. Bij een score > 20 is sprake van een verhoogd risico op COPD en is verdere diagnostiek aangewezen. De test kan uitgevoerd worden door de praktijkassistente of praktijkondersteuner (zie de NHG-Praktijkwijzer Preventieconsult COPD).

67 Actieve opsporing in de huisartsenpraktijk

Om de (verwachte) toename van patiënten met ernstig COPD te verminderen, lijkt het voor de hand te liggen de aandoening in een vroeg stadium op te sporen in de huisartsenpraktijk, bijvoorbeeld bij patiënten met risicofactoren voor COPD die met een willekeurige klacht bij de huisarts komen (case-finding) [Van Schayck 2002].

Het aantal bekende patiënten met COPD in de Nederlandse huisartsenpraktijk is lager dan de in onderzoek gevonden prevalentie. In de Tweede Nationale Studie was de prevalentie van COPD in de huisartsenpraktijk 2% [Van den Berg 2004]. Er zijn naar schatting 2 maal zo veel patiënten met

Tabel 10 Illustratie vergelijking GLI2012- met GOLD-stadia

		GLI2012				
		Normaal	Licht	Matig	Ernstig	Zeern ernstig
GOLD	Normaal	9511	59	23	0	0
	Licht	651	493	0	0	0
	Matig	252	0	653	0	0
	Ernstig	8	0	0	180	0
	Zeern ernstig	1	0	0	0	34

een verminderde longfunctie dan dat er gediagnosticeerde COPD-patiënten zijn [Price 2011, Soriano 2009]. In de literatuur wordt een aantal factoren genoemd dat de discrepantie tussen de werkelijke en de gemeten prevalentie zou kunnen verklaren: er worden in de praktijk te weinig spirometrieën uitgevoerd [Van Schayck 2000], de diagnoses COPD en astma worden te vaak verwisseld [Jones 2008] en ten slotte blijken patiënten met COPD de dokter niet gemakkelijk te bezoeken [Miravittles 2006], omdat zij zich vaak schuldig voelen vanwege een ziekte die door eigen toedoen is veroorzaakt [Halding 2011].

Er zijn in 2012 in de Nederlandse huisartsenpraktijk 2 onderzoeken verricht naar vroege opsporing van COPD, waarbij de opbrengst en haalbaarheid werden gemeten. Hieraan is de naam 'Preventieconsult COPD' verbonden. Alle personen tussen de 40 en 70 jaar die niet bekend waren met astma of COPD, werden aangeschreven. In het eerste onderzoek werd de effectiviteit van COPD vroegopsporing met behulp van de Respiratory Health Screening Questionnaire (RHSQ) onderzocht [Dirven 2013a]. Deze internationaal gevalideerde vragenlijst is verstuurd naar ruim 10.000 personen in 16 huisartsenpraktijken in Nederland. Personen met een verhoogd risico op basis van de RHSQ werden vervolgens opgeroepen voor spirometrie. Er werden 2 strategieën getest in een geclusterde onderzoeksofzet: één waarin de praktijk patiënten verzoekt de RHSQ in te vullen, maar daarna het initiatief voor het uitrekenen van de risicoscore en het verzoek voor een nader consult bij de huisarts en spirometrie (bij hoog risico op COPD) volledig bij de patiënt legt. Bij de andere strategie worden deze initiatieven en activiteiten door de praktijk uitgevoerd. De strategie waarbij de procedure volledig door de praktijk werd uitgevoerd bleek effectiever. In een standaardhuisartsenpraktijk (2350 patiënten) werden met deze strategie gemiddeld 9 nieuwe patiënten met COPD opgespoord (20% meer dan het gemiddelde van 47 reeds bekende patiënten met COPD) versus 3 nieuwe patiënten met COPD bij de strategie die grotendeels door de patiënt werd uitgevoerd. In lage-SES-praktijken werden meer patiënten met een hoog risico voor COPD gevonden (16%) dan in praktijken met een wat hogere SES (9%). De meeste nieuw gedetecteerde patiënten met COPD in dit onderzoek waren actieve rokers. Bij

ongeveer 30% van de patiënten die zich meldden met een hoog risico voor COPD op basis van de screeningstest werd ook feitelijk COPD door de huisarts vastgesteld.

In een tweede onderzoek werden de mogelijkheden van implementatie van het Preventieconsult in termen van werklast en kosten voor de praktijk onderzocht in 10 huisartsenpraktijken, waarvan 5 in een omgeving met een lage sociaaleconomische status (SES) en 5 in een omgeving met een matig hoge SES [Dirven 2013b]. Het onderzoek duurde 3 maanden, waarbij per maand 1 leeftijdscohort werd opgeroepen. Het onderzoek liet zien dat de respons in de lage-SES-praktijken beter was dan in de matig-hoge-SES-praktijken (41% versus 31%). De extra werkbelasting voor de zorgverleners was gemiddeld 18,5 uur per standaardpraktijk in 3 maanden (9,5 uur voor assistent, 6 uur voor praktijkondersteuner en 3 uur voor huisarts). De gemiddelde kosten van deze extra werkzaamheden bedroegen 760 euro. De verrichte consulten en spirometrieën genereerden een opbrengst van 300 euro. Dit betekent dat per praktijk een bedrag van 460 euro overbleef aan (ongedekte) onkosten. De onkosten voor een lage-SES-praktijk (520 euro) waren gemiddeld hoger dan voor een matig-hoge-SES-praktijk (398 euro).

In een onderzoek van Toljamo et al. werden 584 gezonde rokers (met meer dan 20 pakjaren) geïncludeerd, waarbij werd gekeken naar vroege symptomen en het succes van een stoprokeninterventie [Toljamo 2010]. Bij follow-up na 2 jaar bezocht 93% de controle. Hierbij bleek dat 23% gestopt was met roken. Er waren 4 voorspellers voor succesvol stoppen met roken: positieve attitude, farmacotherapie, hogere leeftijd en hogere BMI. Factoren als hoesten, obstructie, geslacht, aantal pakjaren en nicotineafhankelijkheid bleken niet van invloed.

Overwegingen. Het is aan te bevelen om vroege opsporing van COPD (Preventieconsult COPD) in eerste instantie vooral te richten op rokers, omdat er dan direct aanknopingspunten zijn voor de behandeling van deze patiënten.

Op verzoek van de werkgroep zijn bovenstaande data opnieuw bekeken, waarbij met name is gekeken of het zinvol is om subgroepen te onderscheiden op basis van rookgedrag en hoestklachten (persoonlijke mededeling van Schayck/Dirven). Het percentage hoogrisicopatiënten bleek te ver-

dubbelen (van 12% naar 24%) wanneer alleen de huidige rokers in het onderzoek betrokken werden (n = 354/1500). Wanneer hierbij dan ook nog werd geselecteerd op patiënten met hoestklachten (n = 393/968) steeg dit percentage verder van 24% naar 41%. Dit is een bevestiging van eerder onderzoek, waaruit bleek dat roken en hoesten het meest discriminerend zijn bij vroege opsporing van COPD [Van Schayck 2002].

Conclusie. Er is bewijs dat actieve opsporing van COPD met een online vragenlijst bij patiënten ouder dan 40 jaar vanuit de huisartsenpraktijk (juist ook met een lage-SES-populatie) werkzamer is dan opsporing, waarbij het initiatief bij de patiënt ligt. Omdat de effectiviteit van de vervolgstappen van deze strategie (stoppen-met-rokeninterventie en preventie van ernstiger vormen van COPD) nog niet zijn onderzocht, is er onvoldoende onderbouwing voor een aanbeveling om alle patiënten tussen 40 en 70 jaar actief te benaderen met de COPD-risicoscore.

68 Vaststellen voedingstoestand

De voedingstoestand wordt vastgesteld door bepaling van de BMI, van het gewichtsverloop en van de lichaamssamenstelling, uitgedrukt in de vetvrijemassa-index (VVMi) [Stratton 2003]. De VVMi wordt bepaald door meting van de huidplooidikte, bio-elektrische impedantieanalyse (BIA) of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). De BIA is een gevalideerde methode bij stabiele patiënten met COPD met matige, ernstige en zeer ernstige luchtwegobstructie (FEV₁ < 80% voorspeld), en is eenvoudig, patiëntvriendelijk en snel. Een DEXA-scan is betrouwbaar maar kostbaar en gaat gepaard met stralingsbelasting [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2005, Steiner 2002].

Gezien het voorgaande gaat de voorkeur van de werkgroep uit naar de BIA. De beschikbaarheid van de diagnostische methoden ter bepaling van de VVMi verschilt echter per regio.

69 Eindstadium COPD

Begeleiding. Het is moeilijk aan te geven wanneer bij een patiënt sprake is van een eindstadium van COPD. Bij een progressieve aandoening die niet meer reageert op curatieve behandeling en een levensverwachting van minder dan zes tot twaalf maanden, moet de (palliatieve) zorg meer gericht zijn op het bereiken van de optimale kwaliteit van leven voor de patiënt en zijn omgeving [Mast 2004]. Men spreekt van de terminale fase wanneer het overlijden op zeer korte termijn (één tot twee weken) valt te verwachten. Dat is het moment dat wordt gestopt met of wordt afgezien van behandelingen die het moment van overlijden zouden kunnen uitstellen. Gezien het onvoorspelbare verloop is niet goed te definiëren wanneer een patiënt met COPD de terminale fase ingaat. Het eindstadium van COPD kan een langdurig beloop hebben. In de palliatieve fase verdient het aanbeveling met patiënten, en zo mogelijk en voor zover gewenst met hun naaste omgeving, (tijdig) aandacht te besteden aan:

- angst (om te stikken, te overlijden);
- schaamte, schuldgevoel (rokersverleden), en chronisch ziek zijn;
- ernstige kortademigheid, sputumretentie;
- vraagstukken over reanimeren, beademen/behandeling op IC, 'end-of-life'-care, overlijden;
- zuurstoftherapie;
- comorbiditeit als depressie en slapeelousheid.

Het is zinvol in de palliatieve fase aandacht te hebben voor het staken van medicatie die bij een beperkte levensverwachting overbodig is. Ook wordt nagegaan welke onderwerpen de patiënt en de naasten bezighouden en wat de wensen en verwachtingen betreffende zorg en behandeling zijn. Aandacht moet besteed worden aan de draagkracht van de mantelzorger. Deze draagkracht moet regelmatig geëvalueerd worden vanwege het langdurige ziekteproces. Zo nodig kan ondersteuning, bijvoorbeeld via de thuiszorg, ingezet worden. Geef aan wat patiënten en hun naasten kun-

Tabel 11 COPD-risicotest (Nederlandse variant van Respiratory Health Screening Questionnaire)

Leeftijd	40-49 jaar	0
	50-59 jaar	4
	60-69 jaar	8
Rookhistorie	0-14 pakjaren*	0
	15-24 pakjaren*	2
	25-49 pakjaren*	3
	≥ 50 pakjaren*	7
BMI	< 25,4	5
	25,4-29,7	1
Invloed van het weer op hoesten	Ja	3
	Nee	0
Slijm ophoesten bij afwezigheid van verkoudheid	Ja	3
	Nee	0
Gewoonlijk slijm ophoesten bij het opstaan	Ja	0
	Nee	3
Last van piepende ademhaling	Af en toe of vaker	4
	Nee	0
Last van allergieën nu of in het verleden	Ja	0
	Nee	3

* uitgaande van 1 pakje (20 sigaretten) per dag.

nen verwachten betreffende continuïteit van zorg en bereikbaarheid. Voor een goed verloop van de communicatie en de samenwerking moet er een multidisciplinair en up-to-date dossier zijn, dat te allen tijde ook ter beschikking is van de (familie van de) patiënt.

Goede zorg aan deze kwetsbare groep patiënten omvat ook gedeelde besluitvorming over een eventuele reanimatie. Bij voorkeur wordt in deze gesprekken niet alleen de patiënt, maar ook de naaste(n) betrokken. De uitkomsten van reanimatie na circulatiestilstand zijn slecht: bij circulatiestilstand buiten het ziekenhuis verlaat 2,4 tot

14% van de 70-plussers levend het ziekenhuis, bij 80-plussers is dit 3,3 tot 9,4%. Ongeveer de helft van de overlevenden houdt geen tot lichte neurologische schade over, de andere helft heeft blijvende ernstige neurologische schade. Deze informatie is uitgebreider omschreven in de LESA Anticiperende besluitvorming over reanimatie bij kwetsbare ouderen [Van Delden 2013].

Palliatieve medicatie. Ter verlichting van het lijden kunnen verschillende middelen worden gebruikt. In een meta-analyse werd een statistisch significant effect gevonden van orale en parenterale toediening van opioïden op een vermindering van de

dyspneu bij patiënten met ernstig COPD [Jennings 2002]. Bij symptomen van angst en onrust kunnen benzodiazepinen een plaats hebben in de behandeling van COPD [Baas 2007]. Bij symptomen van een delier door bijvoorbeeld het stoppen van alcohol- en nicotinegebruik, of als gevolg van bijwerkingen van opioïden en corticosteroiden, kan haloperidol worden gegeven [Baas 2007].

Organisatie van palliatieve zorg. Palliatieve zorg voor patiënten met COPD kan regionaal georganiseerd worden in samenwerkingsverbanden tussen eerste en tweede lijn [LAN 2011].

LITERATUUR

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie www.nhg.org.

- Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest* 1999;115:869-73.
- Akkermans RP, Berrevoets MA, Smelee IJ, Lucas AE, Thoonen BP, Grootens-Stekelenburg JC, et al. Lung function decline in relation to diagnostic criteria for airflow obstruction in respiratory symptomatic subjects. *BMC Pulm Med* 2012;12:12.
- Akkermans RP, Biermans M, Robberts B, Ter Riet G, Jacobs A, Van Weel C, et al. COPD prognosis in relation to diagnostic criteria for airflow obstruction in smokers. *Eur Respir J* 2014;43:54-63.
- Albert RK, Connert J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner CJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
- Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997;10:1064-71.
- Anonymous. Clinical use of pulse oximetry. European federation of allergy and airways diseases patients associations (2010). http://www.theipcg.org/download/attachments/689660/oximetry_pocket_guide.pdf?version=1&modificationDate=1347261955000.
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, 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* 1994;272:1497-505.
- Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001387.
- Agusti A, Edwards LD, Celli B, MacNee W, Calverley PM, Mullerova H, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013;42:636-46.
- Baas AAF. Terminale Zorg. In: Boot BS, Kerstjens HAM, redacteurs. *Zorg rondom COPD*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2007: 227-38.
- Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993;94:188-96.
- Bakke PS, Hanoa R, Gulsvik A. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: a Norwegian community study. *Am J Epidemiol* 1995;141:1080-8.
- Bakker W, Dijkman JH. Rhonchi en crepitations: nomenclatuur en interpretatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:477-80.
- Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
- Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
- Beckham JD, Cadena A, Lin J, Piedra PA, Glezen WP, Greenberg SB, et al. Respiratory viral infections in patients with chronic, obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2005;50:322-30.
- Beier J, Kirsten AM, Mroz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD* 2013;10:511-22.
- Bekkering GE. KNGF-richtlijn COPD (chronische obstructieve longaandoeningen). *Ned tijdschr Fysiotherapie* 1998;108:1-44.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.

- Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J, Van Weel C, Vercoulen JH, Schermer TR. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ* 2012;345:e7642.
- Bischoff EWMA, Hamd DH, Sedeno M, Benedetti A, Schermer TRJ, Bernard S, et al. Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax* 2011;66:26-31.
- Boland MR, Tsiachristas A, Kruijs AL, Chavannes NH, Rutten-van Molken MP. Are GOLD ABCD groups better associated with health status and costs than GOLD 1234 grades? A cross-sectional study. *Prim Care Respir J* 2014;23:30-7.
- Bourbeau J, Julien M, Maltais F, Rouleau M, Beupre A, Begin R, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003;163:585-91.
- Brandli O, Schindler C, Kunzli N, Keller R, Perruchoud AP. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax* 1996;51:277-83.
- Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008;63:768-74.
- BTS, SIGN. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline (2012). British Thoracic Society (BTS); Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN). <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-guideline-on-the-management-of-asthma>.
- Bucknall CE, Miller G, Lloyd SM, Cleland J, McCluskey S, Cotton M, et al. Glasgow supported self-management trial (GSuST) for patients with moderate to severe COPD: randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e1060.
- Calverley PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 2005;25:186-99.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- Chapman KR, Beeh KM, Beier J, Bateman ED, D'Urzo A, Nutbrown R, et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, an once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm Med* 2014;14:4.
- Chavannes NH. Pulse oximetry and respiratory disease in primary care. *Prim Care Respir J* 2003;12:2-3.
- Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD002309.
- Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009157.
- 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* 1994;105:1411-9.
- Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
- Cope S, Donohue JF, Jansen JP, Kraemer M, Capkun-Niggli G, Baldwin M, et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD: a network meta-analysis. *Respir Res* 2013;14:100.
- D'Urzo A, Ferguson GT, Van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res* 2011;12:156.
- Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778-84.
- Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, Van Haaren KM, Vink G, Van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: patient or practice managed? A randomised controlled trial of two strategies in different socioeconomic environments. *Prim Care Respir J* 2013a;22:331-7.
- Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, Van Haaren KM, Vink G, Van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and so-

- cioeconomic status. A mixed methods observational study. *Prim Care Respir J* 2013b;22:338-43.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
- Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2005;2:111-24.
- Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JA, Nilsson PM, Löfdahl CG. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 2005;1:6.
- Fabbri LM, Hurd SS. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respir J* 2003;22:1-2.
- Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1004-8.
- Falaszchetti E, Laiho J, Primatesa P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J* 2004;23:456-63.
- Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000998.
- Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:1072-9.
- Fraanje WL, Giesen PHJ, Knobbe K, Van Putten AM, Draaijer LW. Farmacotherapeutische richtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties. *Huisarts Wet* 2012;55:210-20.
- Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax* 2008;63:1110-7.
- Garcia-Rio F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J* 2004;24:397-405.
- Geijer RM, Sachs AP, Hoes AW, Salome PL, Lammers JW, Verheij TJ. Prevalence of undetected persistent airflow obstruction in male smokers 40-65 years old. *Fam Pract* 2005;22:485-9.
- Geijer RM, Sachs AP, Verheij TJ, Salome PL, Lammers JW, Hoes AW. Incidence and determinants of moderate COPD (GOLD II) in male smokers aged 40-65 years: 5-year follow up. *Br J Gen Pract* 2006;56:656-61.
- Geijer RM, Sachs AP, Verheij T, Kerstjens HA, Kuyvenhoven MM, Hoes AW. Quality of life in smokers: focus on functional limitations rather than on lung function? *Br J Gen Pract* 2007;57:477-82.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
- Gladly CA, Aaron SD, Lunau M, Clinch J, Dales RE. A spirometry-based algorithm to direct lung function testing in the pulmonary function laboratory. *Chest* 2003;123:1939-46.
- GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (2014). <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html>.
- Courlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000058.
- Haddad S, Potvin L, Roberge D, Pineault R, Remondin M. Patient perception of quality following a visit to a doctor in a primary care unit. *Fam Pract* 2000;17:21-9.
- Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013;68:1037-42.
- Halding AG, Heggdal K, Wahl A. Experiences of self-blame and stigmatisation for self-infliction among individuals living with COPD. *Scand J Caring Sci* 2011;25:100-7.
- Halpern MT, Schmier JK, Van Kerkhove MD, Watkins M, Kalberg CJ. Impact of long-term inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density: results of a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:201-7.
- Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:43-50.
- Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest* 2007;131:349-55.
- Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
- Haughney J, Gruffydd-Jones K, Roberts J, Lee AJ, Hardwell A, McGarvey L. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification. *Eur Respir J* 2014;43:993-1002.
- Heijdra YF, Pinto-Plata V, Frants R, Rassulo J, Kenney L, Celli BR. Muscle strength and exercise kinetics in COPD patients with a normal fat-free mass index are comparable to control subjects. *Chest* 2003;124:75-82.
- Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey CS, Nordestgaard BG, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin Pi MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:843-9.
- Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
- Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest* 2013;143:1436-43.
- Holland AE, Hill CJ, Jones AY, McDonald CF. Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD008250.
- Holleman DR, Jr., Simel DL, Goldberg JS. Diagnosis of obstructive airways disease from the clinical examination. *J Gen Intern Med* 1993;8:63-8.
- Hoogendoorn M, Rutten-van Molken MP, Hoogenveen RT, Van Genugten ML, Buist AS, Wouters EF, et al. A dynamic population model of disease progression in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:223-33.
- Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. *Chest* 2006;130:1082-8.
- Hughes J, Stead L, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000031.
- Hurst JR, Wedzicha JA. Chronic obstructive pulmonary disease: the clinical management of an acute exacerbation. *Postgrad Med J* 2004;80:497-505.
- IPCRG. Clinical use of pulse oximetry. Pocket reference 2010. International Primary Care Respiratory Group. http://www.nonin.com/Go2Nonin/documents/Wonca%20Oximetry_Pocket_Guide%20FINAL.pdf.
- Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of adults. *Scand J Work Environ Health* 2002;28 Suppl 2:52-70.
- Jacobs JE, Van de Lisdonk EH, Smeele I, Van Weel C, Grol RP. Management of patients with asthma and COPD: monitoring quality of life and the relationship to subsequent GP interventions. *Fam Pract* 2001;18:574-80.
- Jacobs JE, Maille AR, Akkermans RP, Van Weel C, Grol RP. Assessing the quality of life of adults with chronic respiratory diseases in routine primary care: construction and first validation of the 10-Item Respiratory Illness Questionnaire-monitoring 10 (RIQ-MON10). *Qual Life Res* 2004;13:1117-27.
- Jansen HM, Sachs AP, Van Alphen L. Predisposing conditions to bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:2073-80.
- Jansveld CA, Bakker W, Braat MC. Rapport van de commissie Nomenclatuur Longgeluiden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:2380-3.
- Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
- Jones A, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy in bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Heart Lung* 2000;29:125-35.
- Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003537.
- Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, De Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830-6.
- Jones R, Price D, Chavannes N, Van de Molen T, Thomas M, Tsiglianni I, et al. GOLD COPD categories are not fit for purpose in primary care. *Lancet Respir Med* 2013;1:e17.
- Jones RC, Dickson-Spillmann M, Mather MJ, Marks D, Shackell BS. Accuracy of diagnostic registers and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Devon primary care audit. *Respir Res* 2008;9:62.
- Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
- 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 Syst Rev* 2011;CD008532.
- Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009285.
- Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001;95:336-40.
- Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia GE, Caracta CF. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD* 2012a;9:90-101.
- Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VKT, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52 weeks: The GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012b;40:1106-14.
- Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010115.
- Klesges RC, Johnson KC, Simes G. Varenicline for smoking cessation: definite promise, but no panacea. *JAMA* 2006;296:94-5.
- Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:697-714.
- Kocks JW, Tuinenga MG, Uil SM, Van den Berg JW, Stahl E, Van der Molen T. Health status measurement in COPD: the minimal clinically important difference of the clinical COPD questionnaire. *Respir Res* 2006;7:62.

- Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, Gussekloot J, Boland MR, Rutten-van MM, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009437.
- Kunik ME, Braun U, Stanley MA, Wristers K, Molinari V, Stoeber D, et al. One session cognitive behavioural therapy for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychol Med* 2001;31:717-23.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn medicamenteuze therapie van COPD (2005). Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2005.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Multidisciplinaire richtlijn diagnostiek en behandeling van COPD (2010). <http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/NVALT/Diagnostiek-en-behandeling-van-COPD-maart-2010.pdf>.
- Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003793.
- Lamers F, Jonkers CC, Bosma H, Chavannes NH, Knottnerus JA, Van Eijk JT. Improving quality of life in depressed COPD patients: effectiveness of a minimal psychological intervention. *COPD* 2010;7:315-22.
- LAN. Richtlijn palliatieve zorg voor mensen met COPD (2011). Long Alliantie Nederland (LAN). http://www.nvalt.nl/uploads/gP/TM/gPTMm_YjhQ-B20Aln66wTng/LAN-Richtlijn-Palliatieve-Zorg-COPD.pdf.
- LAN. Multidisciplinaire richtlijn astma; actuele knelpunten (2013). Long Alliantie Nederland. http://www.longalliantie.nl/files/2313/9506/6963/Multidisciplinaire_richtlijn_astma_STATUS_GEAUTORISEERD_28012014_def.pdf.
- LAN. Rapport goed gebruik Inhalatiemiddelen (2014). Long Alliantie Nederland. <http://www.longalliantie.nl/files/8614>.
- Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61.
- Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjørner L. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag Study. *Eur Respir J* 2001;18:770-9.
- Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:855-9.
- Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI, Mai XM, Johnsen R, Langhammer A. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. *Thorax* 2013;68:914-21.
- Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2223-31.
- Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Hoffman S, Ohana B, et al. Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:95-102.
- 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* 2002;121:597-608.
- Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957-65.
- Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599-609.
- Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683-9.
- Mannino DM, Doherty DE, Sonia BA. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006;100:115-22.
- Mannino DM, Sonia BA, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007;62:237-41.
- Martinez FD. Natural history. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, editors. *Asthma and COPD*. London: Elsevier Science, 2002.
- Mast KR, Salama M, Silverman GK, Arnold RM. End-of-life content in treatment guidelines for life-limiting diseases. *J Palliat Med* 2004;7:754-73.
- Maurits E, Heymans M, Stirbu-Wagner I, Rijken M. Werken met een chronische longaandoening (rapport). Utrecht: Nivel, 2012.
- McConnell TR, Klinger TA, Gardner JK, Laubach CA, Jr., Herman CE, Hauck CA. Cardiac rehabilitation without exercise tests for post-myocardial infarction and post-bypass surgery patients. *J Cardiopulm Rehabil* 1998;18:458-63.
- McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003900.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, Ruppel G, Enright PL. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients. *Chest* 2011;139:52-9.
- Miravittles M, De la Roza C, Morera J, Montemayor T, Gobartt E, Martin A, et al. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med* 2006;100:1973-80.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;41:1252-6.
- Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
- Muris JWM. Auscultatie van de longen in de huisartspraktijk: een literatuuroverzicht. *Huisarts Wet* 1990;33:258-62.
- Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006829.
- Nederlands Bijwerken Centrum Lareb. Salbutamol inhalation and dental caries (2007). http://www.lareb.nl/larebcorporatewebsite/media/publicaties/kwb_2007_4_salbut.pdf.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
- O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008;63 Suppl 6:vi1-68.
- Pal TM, Van Rooy GBGJ, Bötger WF, Van Glabbeek EFGM, Jacobs HJM, Priem GRR, et al. Richtlijn. Handelen van de bedrijfsarts bij werknemers met astma en COPD (2003). Nederlandse vereniging voor arbeids- en bedrijfs-geneeskunde (NVAB). <http://www.nvab-online.nl>.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
- Pedone C, Scarlata S, Sorino C, Forastiere F, Bellia V, Antonelli Incalzi R. Does mild COPD affect prognosis in the elderly? *BMV Pulm Med* 2010;10.
- Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997;10:543-9.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
- Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001287.
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002733.
- Postma DS, Bush A, Van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2014.
- Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:737-41.
- Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002;20:539-44.
- Price D, Freeman D, Cleland J, Kaplan A, Cerasoli F. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. *Prim Care Respir J* 2011;20:15-22.
- Puhan MA, Mador MJ, Held U, Goldstein R, Guyatt GH, Schunemann HJ. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008;32:637-43.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver B, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 year age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
- Quint JK, Herrett E, Bhaskaran K, Timmis A, Hemingway H, Wedzicha JA, et al. Effect of beta blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic health-care records. *BMJ* 2013;347:f6650.
- Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, 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* 2001;163:1087-92.
- RIVM. NETHMAP: Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in The Netherlands (2013). Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu (RIVM). http://www.rivm.nl/Documents_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Uitgaven/Infectieziekten/NETHMAP_MARAN_2013.
- Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastrorade JG, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006;130:200-6.
- Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Anto JM, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1998;11:1354-62.

- Rodrigo CJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2012;142:1104-10.
- Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-94.
- Sachs AP, Koeter GH, Groenier KH, Van der Waaij D, Schiphuis J, Meyboom-de Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995;50:758-63.
- Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.
- SAN. Praktijkrichtlijn longfunctieonderzoek (2012). Centra voor medische diagnostiek (SAN). http://www.de-san.nl/wp-content/uploads/2013/12/SAN_Praktijkrichtlijn_longfunctieonderzoek_01022012.pdf.
- Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-90.
- Scanlon PD, Connett JE, Wise RA, Tashkin DP, Madhok T, Skeans M, et al. Loss of bone density with inhaled triamcinolone in Lung Health Study II. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1302-9.
- Schermer TR, Saris CG, Van den Bosch WJ, Chavannes NH, Van Schayck CP, Dekhuijzen PN, et al. Exacerbations and associated healthcare cost in patients with COPD in general practice. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006;65:133-40.
- Schermer TR, Smeele IJ, Thoonen BP, Lucas AE, Grootens JG, Van Boxem TJ, et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. *Eur Respir J* 2008;32:945-52.
- Schermer TR, Verweij EH, Cretier R, Pellegrino A, Crockett AJ, Poels PJ. Accuracy and precision of desktop spirometers in general practices. *Respiration* 2012;83:344-52.
- Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
- Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;16:677-83.
- Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001495.
- Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117:380S-5S.
- Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d2549.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000146.
- Singh SJ, Jones PW, Evans R, Morgan MD. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax* 2008;63:775-7.
- Slok AH, In 't Veen JC, Chavannes NH, Van der Molen T, Rutten-van Molken MP, Kerstjens HA, et al. Development of the Assessment of Burden of COPD tool: an integrated tool to measure the burden of COPD. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14021.
- Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009;374:721-32.
- Spencer S, Evans DJ, Karner C, Cates CJ. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007033.
- Sprangers MA, Aaronson NK. The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review. *J Clin Epidemiol* 1992;45:743-60.
- Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD. *Eur Respir J* 2002;19:626-31.
- Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;346:988-94.
- Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Wallingford: CABI Publishing, 2003.
- Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:83-8.
- Swanney MP, Beckert LE, Frampton CM, Wallace LA, Jensen RL, Crapo RO. Validity of the American Thoracic Society and other spirometric algorithms using FVC and forced expiratory volume at 6 s for predicting a reduced total lung capacity. *Chest* 2004;126:1861-6.
- Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 2008;63:1046-51.
- Tabak C, Smit HA. De morbiditeit van astma en COPD in Nederland; leemtes in kennis opgevuld door aanvullende analyses en actualisering van beschikbare gegevensbronnen. Bilthoven: RIVM, 2002.
- Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, Jithoo A, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012;67:718-26.
- Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
- Toljamo T, Kaukonen M, Nieminen P, Kinnula VL. Early detection of COPD combined with individualized counselling for smoking cessation: a two-year prospective study. *Scand J Prim Health Care* 2010;28:41-6.
- Trappenburg JCA, Monnikhof EM, Bourbeau J, Troosters T, Schrijvers AJP, Verheij TJM, et al. Effect of an action plan with ongoing support by a case manager on exacerbation-related outcome in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax* 2011;66:977-84.
- Tsiligianni IG, Kosmas E, Van der Molen T, Tzanakis N. Managing comorbidity in COPD: a difficult task. *Curr Drug Targets* 2013;14:158-76.
- Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Sifakas N. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004;125:892-900.
- Van Delden JJM, De Ruiter CM, Van der Endt RP, De Graaf E, Helle R, Ikking H, et al. LESA Anticiperende besluitvorming over reanimatie bij kwetsbare ouderen. *Huisarts Wet* 2013;56:S1-S7.
- Jones R, Price D, Chavannes N, Van de Molen T, Thomas M, Tsiligianni I, et al. GOLD COPD categories are not fit for purpose in primary care. *Lancet Respir Med* 2013;1:e17.
- Van den Berg MJ, Kolthof ED, De Bakker DH, Van der Zee J. Tweede nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk. De werkbeklasting van huisartsen (2004). <http://www.nivel.nl/de-huisartspraktijk>.
- Van den Bosch W, Schermer TRJ, Chavannes NH. De saturatiemeter in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Wet* 2005;48:467-9.
- Van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, Van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002999.
- Van der Molen T, Willemsse BW, Schokker S, Ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:13.
- Van der Molen T, Kocks JW. Do health-status measures play a role in improving treatment in chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:57-61.
- Van der Valk P, Monnikhof E, Van der Palen J, Zielhuis G, Van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63.
- Van Houtum L, Van Spreuwenberg P, Heijmans M. Zorgsituatie van mensen met COPD (Rapportage 2010). NIVEL. <http://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Rapport-Zorgsituatie-met-Methode-COPD-2010.pdf>.
- Van Manen JG. Quality of life and comorbidity in COPD patients in general practice [Proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 2001.
- Van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, IJzermans CJ, Van der Zee JS, Schade E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002;57:412-6.
- Van Schayck CP, Van Der Heijden FM, Van Den Boom G, Tirimanna PR, van Herwaarden CL. Underdiagnosis of asthma: is the doctor or the patient to blame? The DIMCA project. *Thorax* 2000;55:562-5.
- Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002;324:1370-3.
- Van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet* 2006;367:550-1.
- Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Rochester CL, Yaggi HK, et al. The ratio of FEV1 to FVC as a basis for establishing chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:446-51.
- Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010257.
- Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, Van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2286-92.
- Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005374.
- 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;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 Syst Rev* 2010;CD001390.
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013a;1:199-209.
- Wedzicha JA. GOLD and ABCD - a good start, but now for the evidence? *Lancet Respir Med* 2013b;1:4-5.
- Weekes CE, Emery PW, Elia M. Dietary counselling and food fortification in stable COPD: a randomised trial. *Thorax* 2009;64:326-31.
- White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6:

- The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73-80.
- WHO Regional Office for Europe. Acute effects on health of smog episodes. World Health Organization, 1992.
- Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, Kullberg BJ, et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth J Med* 2012;70:90-101.
- Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Hesselink AE, De Haan M, Schellevis FG. The influence of co-morbidity on health-related quality of life in asthma and COPD patients. *Respir Med* 2003;97:468-75.
- Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-303.
- Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501.
- Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480-7.
- Yusen RD. Evolution of the GOLD documents for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Controversies and questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:4-5.
- Zainuldin R, Mackey MG, Alison JA. Optimal intensity and type of leg exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008008.
- Zantinge EM, Deville WLJM, Heijmans MJWM. Allochtonen met astma, COPD of hooikoorts in Nederland: wat is er bekend? Utrecht: NIVEL, 2006.
- Zwerink M, Brusse-Keizer M, Van der Valk PD, Zielhuis GA, Monnikhof EM, Van der Palen J, et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD002990.