

RICHTLIJN MEDICAMENTEUZE THERAPIE VAN COPD

INITIATIEF:

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

ORGANISATIE:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

DEELNEMENDE VERENIGINGEN EN INSTANTIES:

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Nederlands Huisartsen Genootschap

Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp)

FINANCIERING:

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'

Colofon

RICHTLIJN MEDICAMENTEUZE THERAPIE VAN COPD

Logo NVALT

© 2007, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
Luybenstraat 15
5211 BR DEN BOSCH



De richtlijn 'Medicamenteuze therapie van COPD' is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen. Adres en emailadres: zie boven.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose is een wetenschappelijke vereniging die zich ten doel stelt de kwaliteit van zorg voor patiënten met longaandoeningen te bevorderen en de belangen van haar leden te behartigen. De vereniging telt 776 leden, met name bestaande uit longartsen en artsen in opleiding tot longarts.

INHOUDSOPGAVE

Samenstelling van de werkgroep.....	1
Inleiding.....	3
HOOFDSTUK 1: ONDERHOUDSBEHANDELING VAN COPD.....	11
1.1 GOLD-stadium en gezondheidstoestand (health status).....	11
1.2 Kortwerkende luchtwegverwijders	12
1.3 Langwerkende luchtwegverwijders	15
1.4 Luchtwegverwijders: combinatietherapie	19
1.5 Luchtwegverwijders: onderlinge vergelijkingen.....	22
1.6 Inhalaticorticosteroïden als onderhoudsbehandeling.....	30
1.7 Osteoporose en inhalaticorticosteroïden bij COPD	33
1.8 Combinatie van ICS en LABA.....	34
1.9 Mucolytica en anti-oxidantia.....	37
1.10 Theofylline.....	38
1.11 Orale corticosteroïden.....	41
1.12 Antibiotica als onderhoudsbehandeling	43
1.13 Toedieningsvormen	44
1.14 Ademstimulantia.....	46
HOOFDSTUK 2: MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN EEN EXACERBATIE	47
2.1 Wat wordt verstaan onder een exacerbatie?	47
2.2 Luchtwegverwijders bij een exacerbatie COPD.....	48
2.3 Orale (en parenterale) corticosteroïden bij een exacerbatie COPD	50
2.4 Antibiotica bij een exacerbatie COPD	52
2.5 Combinatie corticosteroïden en antibiotica bij een exacerbatie COPD.....	55
2.6 Inhalaticorticosteroïden bij een exacerbatie COPD	56
2.7 Theofylline bij een exacerbatie COPD	57
2.8 Toedieningsvormen bij een exacerbatie	59
HOOFDSTUK 3: FARMACOLOGISCHE ONDERSTEUNING BIJ STOPPEN MET ROKEN	61
HOOFDSTUK 4: ALTERNATIEVE MEDICATIE	63
HOOFDSTUK 5: MEDICATIE BIJ EINDSTADIUM COPD	65
HOOFDSTUK 6: ORGANISATIE VAN DE ZORG	69
BIJLAGE 1: EVIDENCE TABELLEN	74
BIJLAGE 2: GEBRUIKTE AFKORTINGEN	99
BIJLAGE 3: OVERZICHT BELANGENVERKLARINGEN WERKGROEP	101
BIJLAGE 4: BESCHRIJVING LITERATUURSEARCHES	103

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De werkgroep 'Medicamenteuze therapie van COPD' bestaat uit een schrijvende kernwerkgroep en een klankbordwerkgroep.

De schrijvende kernwerkgroep bestaat uit de volgende leden:

Prof.dr. P.N.R. Dekhuijzen, longarts, UMC St Radboud, Nijmegen

Mw.dr. M.E.A.C. Broeders, longarts i.o, UMC St. Radboud, Nijmegen

Mw.dr. M.H. Grol, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap (tot 1 oktober 2006), Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (vanaf 1 oktober 2006), Utrecht

Mw.drs. M.K. Tuut, epidemioloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

De klankbordwerkgroep bestaat uit de volgende leden:

Prof.dr. P.N.R. Dekhuijzen, longarts, UMC St Radboud, Nijmegen, voorzitter

Mw.drs. M.K. Tuut, epidemioloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, secretaris

Mw.dr. M.E.A.C. Broeders, longarts i.o., UMC St Radboud, Nijmegen

Dr. R.M.M. Geijer, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

Mw.drs. L. Grandia, Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, Den Haag

Mw.dr. M.H. Grol, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap (tot 1 oktober 2006), Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (vanaf 1 oktober 2006), Utrecht

Prof.dr. H.A.M. Kerstjens, longarts, UMCG, Groningen

Prof.dr. T. van der Molen, huisarts, UMCG, Groningen

Dr. J.W.M. Muris, huisarts, Universiteit Maastricht

Dr. A. Rudolphus, longarts, St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Dr. I.J.M. Smeele, huisarts, Eindhoven

Dr. L.N.A. Willems, longarts, LUMC, Leiden

Patiëntenpanel:

Dhr. R. van Bommel

Mw. D. van Klaveren

Mw. J. Martinus

Dhr. A.K. Minks

Dhr. E. Ox

Dhr. L. Peelen

Mw. J. Versteeg

INLEIDING

Onderwerp

Chronisch obstructief longlijden ('chronic obstructive pulmonary disease', COPD) is een chronisch progressieve aandoening, die gekarakteriseerd wordt door een luchtwegobstructie die niet volledig reversibel is. Deze obstructie is geassocieerd met een abnormale inflammatoire reactie van de longen op schadelijke partikels en gassen, met name ten gevolge van roken. De luchtwegobstructie wordt gekenmerkt door een combinatie van een ontsteking van de kleine en grote luchtwegen (obstructieve bronchiolitis) en parenchym schade (emfyseem). De prevalentie van COPD wordt geschat op 2,4% bij mannen en 1,7% bij vrouwen [RIVM, 2003]. Ongeveer 70% van de sterfte aan COPD is het gevolg van roken [Stivoro, 2000]. COPD manifesteert zich pas tientallen jaren na het begin van de rookverslaving (meer dan tien pakjaren).

Over de diagnostiek en de niet-medicamenteuze behandeling van COPD is recent een richtlijn verschenen [Kwaliteitsinstituut CBO, 2004]. Als aanvulling hierop richt voorliggende richtlijn zich op de medicamenteuze interventies bij patiënten met COPD. Hierbij wordt uitgegaan van patiënten bij wie de diagnose COPD reeds is gesteld.

Aanleiding voor ontwikkeling van deze richtlijn

Om de zorg voor mensen met COPD te optimaliseren is in 2000 door een groot aantal partijen in de zorg een intentieverklaring onderschreven. In 2001 is hieruit het multidisciplinair 'Initiatief Ketenkwaliteit COPD' gestart, dat zich richt op de zorg voor COPD-patiënten vanuit integrale kwaliteitszorg benadering. In 2002 is gestart met de ontwikkeling van een multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek en de niet-medicamenteuze behandeling van COPD. Andere activiteiten in het kader van dit initiatief zijn onder meer een doorbraaktraject, waarbij negen transmurale teams de zorg voor COPD-patiënten verbeteren in verschillende regio's en het inventariseren van goede praktijkvoorbeelden ('best practices') voor organisatie van ketenzorg voor COPD.

Deze richtlijn vormt een ontbrekende schakel in het kwaliteitssysteem voor patiënten met COPD.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering van de diverse zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor COPD-patiënten. De richtlijn beschrijft wat in het algemeen als de beste medicamenteuze behandeling beschouwd wordt voor mensen met COPD. In het kader van het levend kwaliteitssysteem is aangegeven wanneer verder wetenschappelijk onderzoek nodig is om tot een goede aanbeveling te kunnen komen.

Deze richtlijn is de basis voor monodisciplinaire richtlijnen van de betrokken beroepsgroepen, waaronder de *NHG-standaard COPD* die gelijktijdig wordt herzien. Ook kan de richtlijn als uitgangspunt dienen voor regionale transmurale afspraken of lokale protocollen.

Gebruikers richtlijn

Deze richtlijn is primair ontwikkeld voor zorgverleners die patiënten met COPD medicamenteus behandelen, te weten huisartsen en longartsen. Voor andere beroepsgroepen kan de richtlijn als naslagwerk dienen.

Definities en uitgangspunten

Deze richtlijn beschrijft wat de beste medicamenteuze therapie is voor patiënten met COPD. In de richtlijn wordt de GOLD-stadiëring voor de indeling van ernst van COPD gehanteerd. GOLD staat voor Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. De ernst-classificatie in de GOLD richtlijn is geaccepteerd als internationale standaard en is als zodanig ook gebruikt in de eerder genoemde richtlijn 'Niet-medicamenteuze behandeling van COPD'. Deze indeling staat in onderstaand kader – Engelstalig – weergegeven:

Indeling van de ernst van COPD, gebaseerd op de postbronchodilatoire FEV₁

Stage I:	Mild COPD - Mild airflow limitation ($FEV_1/FVC < 70\%$ but $FEV_1 \geq 80\%$ predicted) and usually, but not always, chronic cough and sputum production. At this stage, the individual may not be aware that his or her lung function is abnormal.
Stage II:	Moderate COPD - Worsening airflow limitation ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicted), and usually the progression of symptoms, with shortness of breath typically developing on exertion.
Stage III:	Severe COPD - Further worsening of airflow limitation ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predicted), increased shortness of breath, and repeated exacerbations which have an impact on patients' quality of life. Exacerbations of symptoms, which have an impact on a patient's quality of life and prognosis, are especially seen in patients with $FEV_1 < 50\%$ predicted.
Stage IV:	Very Severe COPD - Severe airflow limitation ($FEV_1 < 30\%$ predicted) or $FEV_1 < 50\%$ predicted plus chronic respiratory failure. Patients may have very severe (Stage IV) COPD even if the FEV_1 is $> 30\%$ predicted, whenever these complications are present. At this stage, quality of life is very appreciably impaired and exacerbations may be life-threatening.

In deze richtlijn wordt bovenstaande indeling gehanteerd en als volgt gerefereerd:

Stadium I:	licht COPD
Stadium II:	matig COPD
Stadium III:	ernstig COPD
Stadium IV:	zeer ernstig COPD

Het doel van medicamenteuze behandeling op korte termijn is het verminderen van de klachten, optimaliseren van de kwaliteit van leven, verbeteren van het inspanningsvermogen, verbeteren van de longfunctie en het voorkomen van exacerbaties. Het doel van de behandeling op langere termijn is het voorkomen of vertragen van achteruitgang van de

longfunctie, uitstellen of voorkomen van complicaties en invaliditeit en daarmee het zo lang mogelijk in stand houden van een zo optimaal mogelijke kwaliteit van leven.

Parameters voor het effect van de behandeling zijn het inspanningsvermogen, ernst van de klachten, kwaliteit van leven, aantal exacerbaties en de mate van bronchusobstructie. Deze laatste waarde wordt uitgedrukt door bepaling van de FEV₁, uitgedrukt als percentage van de referentiewaarde [ATS/ERS, 2004].

Deze richtlijn is gericht op patiënten met COPD in de GOLD-stadia II, III en IV. Aanbevelingen voor patiënten met GOLD-stadium I zijn niet specifiek geformuleerd, ofschoon de werkgroep erkent dat deze groep wel een belasting vormt voor de klinische praktijk. Er is te weinig onderzoek verricht naar de effecten van behandeling bij GOLD-stadium I. Voor de onderbouwing van aanbevelingen bij GOLD-stadium II zijn weliswaar meer maar nog steeds weinig onderzoeksgegevens. De meeste onderzoeken zijn verricht bij mensen met COPD in GOLD-stadium III en IV.

Uitgangsvragen

In deze richtlijn wordt antwoord gegeven op de volgende uitgangsvragen:

- Is er een relatie tussen klachten en GOLD-stadium?
- Wat is de effectiviteit (symptomen, longfunctie, exacerbaties, kwaliteit van leven, inspanning, bijwerkingen) van de verschillende medicamenten (β 2-mimetica, anticholinergica, inhalatiecorticosteroiden, mucolytica, theofylline, orale corticosteroiden, antibiotica en combinatietherapie) als onderhoudsbehandeling van stabiel COPD?
- Is er verschil in effectiviteit bij gebruik van verschillende toedieningsvormen bij stabiel COPD?
- Wat wordt verstaan onder een exacerbatie?
- Wat is de effectiviteit (symptomen, longfunctie, exacerbaties, kwaliteit van leven, inspanning, bijwerkingen) van de verschillende medicamenten (luchtwegverwijders, antibiotica, inhalatiecorticosteroiden, orale corticosteroiden, theofylline en combinatietherapie) bij een exacerbatie van COPD?
- Is er verschil tussen de verschillende toedieningsvormen van de medicatie bij een exacerbatie van COPD?
- Wat is het effect van farmacologische middelen bij stoppen met roken.
- Zijn alternatieve geneesmiddelen (homeopathie) effectief als onderhoudsbehandeling bij stabiel COPD?
- Wanneer is een patiënt in de terminale fase (eindstadium COPD)?
- Is er medicatie (morfine, zuurstof, dormicum, antidepressivum) bekend die effectief (vermindering kortademigheid) is voor patiënten in de terminale fase van COPD (eindstadium COPD)?
- Welke zorgverlener coördineert de medicamenteuze zorg rondom de patiënt met COPD?
- Is er medicatie voor COPD die alléén door de longarts zou moeten worden voorgeschreven?

- Op welke wijze kan de onderlinge communicatie tussen voorschrijvers en tussen voorschrijvers en afleveraar ten aanzien van de medicamenteuze therapie van COPD het beste worden vormgegeven?
- Wie is verantwoordelijk voor de voorlichting aan patiënten met COPD betreffende de medicamenteuze therapie en (herhaalde) inhalatie-instructie?
- Op welke punten dienen er afspraken gemaakt te worden rondom prescriptie en verstrekking van medicatie?
- Wat is de rol van de apotheker bij de medicamenteuze behandeling van COPD?

Samenstelling werkgroep

De werkgroep, die deze richtlijn ontwikkelt, kent een andere samenstelling in vergelijking met andere richtlijnen, die door het CBO zijn begeleid. De richtlijn is voorbereid door een kerngroep, te weten een huisarts, een longarts in opleiding en een CBO-adviseur richtlijnontwikkeling, voorgezeten door de voorzitter van de gehele werkgroep. De overige leden van de werkgroep vormen een klankbordgroep en zijn vertegenwoordigers van de beide beroepsgroepen die COPD medicamenteus behandelen (huisartsen en longartsen), aangevuld met een vertegenwoordiger van het WINAp (Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers). Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met geografische spreiding van de leden, evenredigheid in vertegenwoordiging van de betrokken verenigingen, als ook een spreiding in academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging. Alle leden hebben een belangenverklaring ingevuld waarin zij aangeven welke banden zij met de farmaceutische industrie hebben. Een overzicht hiervan is als bijlage opgenomen in de richtlijn.

Werkwijze

In de eerste vergadering van de voltallige werkgroep (december 2004) werd het onderwerp van de richtlijn afgebakend en werden de uitgangsvragen, die in deze richtlijn worden beantwoord, benoemd. Vervolgens is bij deze uitgangsvragen literatuur gezocht die de uitgangsvraag kan beantwoorden. De wijze waarop dit is gedaan, is verderop in deze inleiding en in bijlage 4 weergegeven.

De drie schrijvende werkgroepleden hebben de gevonden literatuur beoordeeld op kwaliteit en inhoud en besproken in de richtlijn en daarbij conclusies geformuleerd. Deze teksten en de overige overwegingen daarbij zijn vervolgens ter beoordeling en aansluitende meningsvorming aan de gehele werkgroep voorgelegd, alvorens aanbevelingen voor de praktijk zijn geformuleerd. Indien nodig zijn teksten door de schrijvende werkgroepleden vervolgens herschreven en opnieuw ter discussie gebracht. Na verwerking van commentaren werden de conceptteksten door de werkgroep geaccordeerd. De concept-richtlijn is aan de deelnemende verenigingen ter autorisatie voorgelegd.

Patiëntenperspectief

Uit onderzoek onder patiënten is gebleken dat voorlichting over medicamenteuze therapie bij mensen met COPD met name gericht zou moeten zijn op de werking van dat middel, de frequentie van toediening en het tijdstip daarvan, de toedieningsvorm en de (maximale) dosis (met aandacht voor extra medicatie, bijwerkingen en inhalatiemedicatie) [Jansen, 1997].

In het kader van de ontwikkeling van deze richtlijn is een focusgroepinterview gehouden onder COPD-patiënten, met als doel knelpunten te inventariseren die deze patiënten ervaren bij de medicamenteuze therapie van COPD. Hieruit kwam onder meer naar voren dat patiënten behoefte hebben aan voldoende en duidelijke informatie bij het starten van de medicatie. Zij hadden moeite met bepaalde begrippen. Ook bij verandering van medicatie wordt voldoende uitleg van groot belang geacht, niet alleen ten aanzien van de werking en de toedieningsinstructie, maar ook ten aanzien van bijwerkingen. De communicatie tussen specialisten is volgens de patiënten onvoldoende. Bij exacerbaties vinden patiënten het van belang dat zij snel contact op kunnen nemen met hun behandelend arts om vertraging van behandeling te voorkomen.

Een tweede focusgroepinterview is gehouden om de conceptrichtlijn van commentaar te voorzien.

Opbouw van de richtlijn

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Het doel hiervan is om de richtlijn transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

Inleiding

In de inleiding van elk hoofdstuk wordt aangegeven op welke vragen het hoofdstuk een antwoord geeft.

Bespreking van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Hiertoe werden relevante Nederlandstalige, Duitstalige, Franstalige en Engelstalige artikelen gezocht door het raadplegen van bestaande richtlijnen over de medicamenteuze behandeling van COPD en het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Database, Medline en Embase. De literatuursearches zijn volgens de PICO-methode opgebouwd. Er is gezocht naar literatuur verschenen in de periode 1989-2006. Alleen bij de searches over ipratropium is deze periode uitgebreid en werd gezocht van 1966-2006. Voor de searches in het hoofdstuk 'Stoppen met roken' is alleen de Cochrane Database geraadpleegd. Voor de geïnteresseerde lezer zijn de zoekacties bij het CBO opvraagbaar. De searches zijn 'gevalideerd' door resultaten hiervan met de referentielijsten van de GOLD-standard en Clinical Evidence te vergelijken.

Na het zoeken van literatuur is het resultaat hiervan door twee leden van de schrijvende werkgroep beoordeeld. In principe is bij de selectie op basis van abstract gekeken naar de inhoud van het abstract. Wanneer de mogelijkheid bestond dat de uitgangsvraag met het artikel zou kunnen worden beantwoord, werd het artikel geselecteerd. In het hoofdstuk over

de medicamenteuze therapie van COPD in de stabiele fase werden alleen artikelen geïncludeerd met een follow-up van tenminste een half jaar. Daar, waar om redenen van beperkte evidence, is uitgeweken naar onderzoeken met een kortere looptijd, is dit expliciet aangegeven. Er is alleen gekeken naar studies waarbij de populatie patiënten met COPD herkenbaar is. Studies waarin is gekeken naar chronische bronchitis zijn geïncludeerd wanneer er tevens sprake was van luchtwegobstructie. In de hoofdstukken 1 en 2 is over de gebruikte studies gerapporteerd onder de volgende kopjes: symptomen, longfunctie, exacerbaties, kwaliteit van leven, inspanning, overige parameters, bijwerkingen, commentaar. Wanneer er over een deelonderwerp geen informatie uit de studies naar voren kwam, dan is dit kopje weggelaten.

Medicijnen, die niet in Nederland zijn geregistreerd, zijn uitgesloten van selectie. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade/bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Beschrijving en beschouwing van de gepubliceerde artikelen is in elk hoofdstuk te vinden onder het kopje 'bespreking van de literatuur'.

Conclusie

Het wetenschappelijk materiaal is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Hiervoor is onderstaande indeling gehanteerd:

Niveau van conclusies

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er, naast het wetenschappelijk bewijs, ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen.

Literatuur

Elk hoofdstuk wordt afgesloten met een literatuurlijst van de in dat hoofdstuk aangehaalde referenties.

Implementatie

Voor publicatie van de richtlijn is deze van commentaar voorzien en beoordeeld door de Wetenschappelijke Verenigingen die bij de ontwikkeling van deze richtlijn betrokken waren. De richtlijn is, na vaststelling door de werkgroep, door de verenigingen geautoriseerd, zodat deze richtlijn geldt als standaard voor de beroepsgroep. De richtlijn is tenminste beschikbaar op www.cbo.nl. Deze richtlijn vormt de basis van de tegelijkertijd ontwikkelde NHG-standaard COPD. Een samenvatting van voorliggende richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

Levende richtlijn

Deze richtlijn maakt deel uit van het Levend Kwaliteitssysteem COPD. Daarom zal de richtlijn frequent worden getoetst aan nieuw verschenen literatuur of nieuw verworven inzichten. Wanneer hieruit blijkt dat er aanleiding is om aanbevelingen te herzien, wordt de richtlijn bijgewerkt.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig afwijken

van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Men dient zich te realiseren dat soms medicatie, die aan patiënten met COPD wordt voorgeschreven, niet voor toepassing bij deze aandoening geregistreerd is. Off label-gebruik van een geneesmiddel is verantwoord indien dat voor de patiënt op dat moment de best denkbare behandeling is. Daarvan is sprake als er geen goed alternatief beschikbaar is en als het middel wordt voorgeschreven op basis van wetenschappelijk bewijs. Zorgvuldigheid, bijvoorbeeld ten aanzien van de verslaglegging en de informed consent procedure, dient te worden betracht.

Karakteristieken van de medicatie

Voor specifieke eigenschappen van de medicatie, genoemd in deze richtlijn, wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch Kompas [College voor Zorgverzekeringen, 2006].

Literatuur

- American Thoracic Society/European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. ATS/ERS, 2004.
- College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen, CVZ: 2006.
- Jansen CCM, Grol R, Jacobs A. Voorlichting aan cara-patiënten. Ontwikkeling en evaluatie van richtlijn voor de huisarts. Huisarts Wet 1997; 40: 522-7.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO in samenwerking met Nederlandse Vereniging voor Longziekten en Tuberculose en het Nederlands Huisartsen Genootschap. Richtlijn Ketenzorg COPD. CBO, Utrecht, 2004.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid 2003. RIVM, Bilthoven, 2003.
- Stivoro. 25 jaar Stivoro, Jaarverslag 1999, Den Haag 2000.

HOOFDSTUK 1: ONDERHOUDSBEHANDELING VAN COPD

1.1 GOLD-stadium en gezondheidstoestand (health status)

Verantwoording van de literatuur

Antonelli-Incalzi et al onderzochten 381 patiënten met COPD van gemiddeld 73 jaar oud die waren ingedeeld in de vijf verschillende GOLD-stadia (0, I, IIa, IIb, III; komt overeen met huidige GOLD-stadia 0, I, II, III, IV) [Antonelli, 2003]. GOLD 0 is daarbij een stadium zonder luchtwegobstructie, maar met klachten van hoesten, sputum en/of kortademigheid. In de 2006 actualisering van de GOLD-richtlijn is dit stadium niet meer opgenomen. Zij maten de gezondheidstoestand op diverse manieren, waarvan hier relevant de St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Voor wat betreft de beantwoording van deze uitgangsvraag is gekeken naar de relatie tussen de uitkomsten uit de SGRQ in relatie tot het GOLD-stadium. Binnen de SGRQ werd gekeken naar de componenten 'symptomen', 'activiteiten', 'impact' en naar de totale score. Zowel de losse componenten als de totale score bleken significant gerelateerd aan het GOLD-stadium, waarbij een hoger GOLD-stadium gerelateerd was aan een verslechtering van de gezondheidstoestand, gemeten middels de SGRQ ($p < 0,001$). Het geslacht van de patiënten was op deze relatie niet van invloed. Wanneer gekeken wordt naar de totale SGRQ-score, werd in het artikel gesteld dat de gezondheidstoestand voor ongeveer éénvijfde deel (20%) kan worden verklaard door de mate van luchtwegobstructie.

Conclusie

Niveau 3	De mate van luchtwegobstructie (FEV_1) verklaart voor ongeveer 20% de kwaliteit van leven wanneer deze gemeten wordt met de St. George Respiratory Questionnaire. C <i>Antonelli</i>
-----------------	---

Niveau 3	Een hoger GOLD-stadium is gerelateerd aan een verslechtering van de gezondheidstoestand. C <i>Antonelli</i>
-----------------	--

Aanbeveling

COPD is een aandoening met meerdere dimensies (klachten, luchtwegobstructie, exacerbaties, kwaliteit van leven), die alle van belang kunnen zijn bij diagnostiek en behandeling. Het is van belang het beleid niet alleen op de FEV_1 te baseren.

Aangezien een hoger GOLD-stadium gepaard gaat met een verslechtering van de gezondheidstoestand is het van belang progressie van de ziekte te voorkomen.

Literatuur

- Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Pistelli R, et al. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? Eur Respir J 2003; 22: 444-9.

1.2 Kortwerkende luchtwegverwijders

Verantwoording van de literatuur

Kortwerkende β 2-agonisten (SABA's)

Ter bestudering van de effecten van kortwerkende β 2-mimetica (SABA's) bij patiënten met COPD werd door Sestini et al in 2002 een Cochrane-review gepubliceerd [Sestini, 2002]. In de meta-analyse werden 13 RCT's geïnccludeerd, waarbij de middelen (salbutamol (albuterol), fenoterol, terbutaline, bitolterol, pirbuterol, reproterol, orciprenaline (metaproterenol)) werden vergeleken met een placebo gedurende tenminste zeven dagen (213 patiënten met chronische bronchitis of COPD, 180 mannen, FEV₁ <70% voorspeld). Hoewel de in de systematische review geïnccludeerde onderzoeken alle slechts een onderzoeksduur van enkele weken hadden (maximaal vier weken) is besloten deze review toch te analyseren voor deze richtlijn. Artikelen met een langere onderzoeksduur zijn niet gevonden.

Kortwerkende anticholinergica (SA-anticholinergica)

De resultaten van de zoekacties volgens genoemde criteria hebben geen relevante artikelen opgeleverd. Er zijn geen onderzoeken die de lange termijn effecten van kortwerkende anticholinergica hebben beschreven. Daarom is besloten een aantal onderzoeken te includeren met een studieduur van tenminste 12 weken. Er is een systematische review van Liesker et al die de effecten van kortwerkende anticholinergica op inspanningsvermogen onderzocht. Zij vonden 17 RCT's met in totaal 657 COPD-patiënten (gemiddelde leeftijd 58-72 jaar, gemiddelde FEV₁ 0,7-1,7 l, GOLD-stadia niet vermeld) [Liesker, 2002]. Een meta-analyse kon niet verricht worden in verband met de heterogeniteit van de data.

Dahl et al vergeleken in een dubbelblinde, multicentertrial bij 780 COPD-patiënten (gemiddelde leeftijd 63,7 jaar, 75% mannen, gemiddelde FEV₁ 45% van voorspeld/GOLD II-III) formoterol 2 dd 12 μ g, formoterol 2 dd 24 μ g, ipratropium bromide 4 dd 40 μ g en placebo [Dahl, 2001].

Rennard et al evalueerden bij 405 COPD-patiënten (gemiddelde leeftijd 63,1 jaar, 63% mannen, gemiddelde FEV₁ 1,5 l / GOLD II-III) het effect van salmeterol 2 dd 42 μ g, ipratropium 4 dd 36 μ g of placebo [Rennard, 2001].

In 1999 verscheen een studie van Mahler et al die 411 COPD-patiënten includeerden (gemiddelde leeftijd 63,5 jaar, 74% mannen, gemiddelde FEV₁ 40% van voorspeld/GOLD II-IV) in een RCT waarin salmeterol (2 dd 42 μ g), ipratropium (4 dd 36 μ g) en placebo werden vergeleken [Mahler, 1999].

Uitkomstparameters

Symptomen

SABA: Patiënten bemerkten een significante afname van dyspneu ($p=0,003$) en vermoeidheidsklachten ($p=0,0003$) tijdens gebruik van SABA's [Sestini, 2002].

SA-anticholinergica: In één onderzoek werd een significante verbetering van de dyspneuscore (gemeten met de transitional dyspnea index) gevonden bij het gebruik van kortwerkende anticholinergica in vergelijking met placebo [Mahler, 1999]. Twee andere onderzoeken vonden echter geen effecten op dyspnoe en symptoomscore [Dahl, 2001; Rennard, 2001].

Twee onderzoeken beschreven een verminderde noodzaak voor het gebruik van aanvullende/rescue medicatie bij patiënten in de ipratropiumgroep ($p<0,047$) [Mahler, 1999; Rennard, 2001]. Echter, in de studie van Dahl werd deze bevinding niet bevestigd ($p=0,147$).

Longfunctie

SABA: Kortdurend gebruik van SABA's werd geassocieerd met een significante toename van FEV₁ (WMD 0,14 l, 95%BI 0,04-0,25), FVC (WMD 0,3 l, 95%BI 0,02-0,6) en ochtend PEF (WMD 29,2 l/min, 95%BI 0,25-58,1) [Sestini, 2002].

SA-anticholinergica: De meerderheid (16/17 studies) van de geïncludeerde RCT's in de review vond een significante toename van FEV₁ (128-300 ml) ten opzichte van placebo [Liesker, 2002]. Drie eerder verschenen publicaties vonden ook een significante toename van de FEV₁ bij gebruik van ipratropium in vergelijking met placebo ($p<0,001$, $p<0,026$ en $p<0,001$) [Rennard, 2001; Mahler, 1999; Dahl, 2001].

Exacerbatiefrequentie

SABA: Vijf studies rapporteerden uitval uit de studie in verband met een exacerbatie. Placebogebruikers hadden twee keer zoveel kans om uit te vallen als patiënten die kortwerkende luchtwegverwijders kregen (46 versus 22 patiënten, RR 0,49, 95%BI 0,33-0,73) [Sestini, 2002].

SA-anticholinergica: Ipratropium reduceerde het aantal exacerbaties significant ten opzichte van placebo ($p<0,005$) [Rennard, 2001].

Kwaliteit van leven

SABA: Over het effect op kwaliteit van leven van SABA versus placebo werden geen bruikbare data gevonden.

SA-anticholinergica: Eén studie liet zien dat het gebruik van ipratropium leidt tot een significant betere kwaliteit van leven (Chronic Respiratory Disease Questionnaire) in vergelijking met placebo ($p=0,007$) [Mahler, 1999]. Twee andere studies lieten geen effect zien van ipratropium op de kwaliteit van leven [Dahl, 2001; Rennard, 2001].

Inspanningstolerantie

SABA: Het gebruik van SABA's leidde niet tot een verbeterd inspanningsvermogen, maar het betroffen alle kleine studies met grote standaarddeviaties [Sestini, 2002].

SA-anticholinergica: De meerderheid van de in de review geïncludeerde RCT's (10/17 studies) lieten significante effecten zien op ΔW_{max} of ΔVO_2_{max} of $\Delta loopafstand$ [Liesker, 2002].

Overige

SABA: Patiëntenvoorkeur: uit vier studies uit de review van Sestini bleek dat patiënten een voorkeur hadden voor kortwerkende β_2 -agonisten in vergelijking met placebo (OR 9,04, 95%BI 4,6-17,6) [Sestini, 2002]. De redenen hiervoor werden niet beschreven.

SA-anticholinergica: Er zijn geen data gevonden over patiëntenvoorkeur.

Bijwerkingen

De Cochrane-review van Sestini laat geen ernstige bijwerkingen zien [Sestini, 2002].

Conclusies

Niveau 1	Symptomen SABA SABA's geven een significante afname van dyspnoe en vermoeidheidsklachten. <i>A1 Sestini</i>
Niveau 1	Symptomen SA-anticholinergica De beschikbare onderzoeken laten geen eenduidig effect van SA-anticholinergica op symptomen zien. <i>A2 Rennard, Mahler, Dahl</i>
Niveau 1	Longfunctie SABA Het gebruik van SABA's leidt tot een significante toename van FEV ₁ , FVC en ochtend PEF. <i>A1 Sestini</i>
Niveau 1	Longfunctie SA-anticholinergica Ipratropium geeft een significante toename in longfunctie (FEV ₁) (GOLD II-IV). <i>A1 Liesker</i> <i>A2 Rennard, Mahler, Dahl</i>
Niveau 2	Exacerbaties SA-anticholinergica Gebruik van ipratropium geeft significant minder exacerbaties (GOLD II-III). <i>A2 Rennard</i>
Niveau 1	Inspanningstolerantie SABA SABA's leiden niet tot een verbeterd inspanningsvermogen. <i>A1 Sestini</i>

Niveau 1	Inspanningstolerantie SA-anticholinergica SA-anticholinergica hebben significante effecten op inspanningsvermogen. <i>A1 Liesker</i>
-----------------	--

Aanbeveling

Zie pagina 30 voor de aanbeveling over luchtwegverwijders.

Literatuur

- 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.
- 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.
- 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.
- Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FSF. Short-acting b2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD001495. DOI: 10.1002/14651858.CD1495.

1.3 Langwerkende luchtwegverwijders

Verantwoording van de literatuur

Langwerkende β 2-agonisten (LABA's)

Appleton et al bestudeerden in een Cochrane-review 23 RCT's over de effecten van langwerkende β 2-mimetica (LABA's) (salmeterol, formoterol, of bambuterol) bij patiënten met COPD (6061 patiënten, gemiddelde leeftijd 58-71,5 jaar, gemiddelde FEV₁ 0,85-1,75 l, gemiddeld GOLD III) [Appleton, 2006]. Een inclusiecriteria voor deze review was een behandelduur van tenminste vier weken. Omdat de meeste onderzoeken in deze review een looptijd hadden die deze vier weken ruim te boven ging (3-6 maanden), is besloten deze review toch mee te nemen in de analyse voor deze richtlijn. Ten gevolge van de grote variatie en kwaliteit van de gerapporteerde parameters was slechts een deel van de data geschikt voor meta-analyse.

Langwerkende anticholinergica (LA-anticholinergica)

In 2006 verscheen de review van Barr et al [Barr, 2006]. Er waren negen RCT's opgenomen, waarbij 18 μ g tiotropium werd vergeleken met placebo, ipratropium of langwerkende β 2-mimetica bij patiënten met COPD. Een inclusiecriteria voor deze review was een

behandelduur van tenminste één maand. Omdat de meeste onderzoeken in deze review een looptijd hadden die dit criterium ruim te boven kwam (3-12 maanden), is besloten deze review toch mee te nemen in de analyse voor deze richtlijn. In totaal werden 8002 patiënten (gemiddelde leeftijd 59-68 jaar; 56-99% mannen, gemiddelde FEV₁ 0,9-1,4 l, GOLD-stadium II-IV) in deze meta-analyse betrokken.

Omdat deze review geen uitspraak doet over de effecten van tiotropium op de inspanningscapaciteit, hebben we vier studies geïnccludeerd die deze effecten wel onderzocht hebben.

O'Donnell includeerde 187 patiënten (138 mannen, gemiddelde leeftijd 60.4 jaar, gemiddelde FEV₁ 1.25 l, 44%pr): 96 patiënten kregen 1 dd 18 mg tiotropium en 91 patiënten ontvingen placebo gedurende 42 dagen [O'Donnell, 2004] Maltais onderzocht in een RCT 261 COPD-patiënten (gemiddelde leeftijd 62.5 jaar 189 mannen, gemiddelde FEV₁, 1.2l, 43% pred). Op dag 0, 21 en 42 werd een fietsergometrietest (75% maximale inspanningscapaciteit) 2.25 uur na tiotropium 1 dd 18 mg inhalatie. Op dag 42 werd een maximale fietstest verricht 8 uur na inhalatie [Maltais, 2005]. Casaburi et al deed in een RCT-onderzoek naar de effecten van 1 dd 18 mg tiotropium bij 93 COPD-patiënten (gemiddelde leeftijd 67 jaar, 57% mannen, gemiddelde FEV₁, 0.88l, 34% pred). De patiënten namen deel aan een longrevalidatieprogramma, waarin 3x/wk tredmolen training ≥ 30 min per sessie. Tiotropium werd vijf weken voor aanvang van de training gestart en voortgezet tot 12 weken na de longrevalidatie [Casaburi, 2005]. Verkindre et al vergeleek in een RCT-onderzoek de effecten van 1 dd tiotropium met placebo op FVC, hyperinflatie en inspanningsvermogen in 100 COPD-patiënten (gemiddelde leeftijd 60 jaar, 94% man, FEV₁, 1,0l) Op dag 84 werd een shuttle walk test gedaan [Verkindre, 2006].

Uitkomstparameters

Symptomen

LABA: De meta-analyse van Appleton beschrijft wisselende effecten op symptoomscores.

LA-anticholinergica: Significante effecten van tiotropium op de transitional dyspnea index (TDI) werden gevonden in vergelijking met placebo (n=1489; OR 1,96, 95%BI 1,58-2,44 [Barr, 2006].

Longfunctie

LABA: De meta-analyse van Appleton liet een significante toename van longfunctie zien bij patiënten die behandeld werden met LABA's ten opzichte van placebo (n=2026; 51 ml (95%BI 32-70)) .

LA-anticholinergica: De gemiddelde toename van de FEV₁ ten opzichte van de uitgangs-FEV₁ is bij tiotropium significant groter dan bij placebo (WMD 129,5 95%BI 110-149 ml). Significante resultaten werden ook gevonden voor FVC en ochtend PEF. Ook de gemiddelde achteruitgang in FEV₁ ten opzichte van de uitgangswaarde was in de tiotropiumgroep minder dan in vergelijking met de placebogroep (WMD 30 ml, 95%BI 2-58 ml) [Barr, 2006].

Exacerbatiefrequentie

LABA: De meta-analyse van Appleton liet een significante afname van het aantal exacerbaties op de korte termijn zien (<6 maanden) (n=1741; Peto OR 0,72; 95%BI 0,57-0,90; number-needed-to-treat (NNT) 21).

LA-anticholinergica: Tiotropium reduceerde de kans op een exacerbatie in vergelijking met placebo (OR 0,74, 95%BI 0,66-0,83). Ook de kans op een ziekenhuisopname ten gevolge van een exacerbatie was verminderd (OR 0,69, 95%BI 0,55-0,87). Er moeten 13 mensen gedurende 12 maanden met tiotropium behandeld worden ten opzichte van behandeling met placebo of ipratropium om een exacerbatie te voorkomen (NNT 13) en 38 mensen moeten behandeld worden om een ziekenhuisopname te voorkomen (NNT 38) [Barr, 2006].

Kwaliteit van leven

LABA: Appleton et al concludeerden dat er geen klinisch relevante effecten te zien zijn op de diverse 'kwaliteit van leven'-dimensies (n~3000; SGRQ daling ~2 eenheden)

LA-anticholinergica: Het gebruik van tiotropium liet een significant, maar niet klinisch relevant verschil zien op de SGRQ-score in vergelijking met placebo (WMD -3.3, 95%BI -4,6- -2.0) [Barr, 2006].

Inspanningstolerantie

LABA: Er werd geen consistent effect gevonden van salmeterol op de zes minuten looptest (n=659; 4 studies) [Appleton, 2006].

LA-anticholinergica: De inspanningstijd na zes weken was in de tiotropiumgroep 105±40s (21%) groter dan in de placebogroep, wat gepaard ging met een net niet relevante afname van de dyspneu, gemeten met de borg-score (0.9 ± 0.3 punt) [O'Donnell, 2004]. Vergelijkbare resultaten werden gevonden door Maltais, waarbij de inspanningstijd na inhalatie met tiotropium vier min langer was dan na placebo (236 ±58s ofwel 68,5% toename ten opzichte van baseline in de tiotropium groep versus 10,3% toename in de placebogroep) en de dyspneu-score relevant lager was [Maltais, 2005]. Tiotropium laat een significante toename zien in de gelopen afstand in een shuttle walk test (36 ±14 m (11.8% ten opzichte van placebo) [Verkindre, 2006]. Tiotropium en longrevalidatie leidden na acht weken tot een verbetering in inspanningstijd van 5,35 min (44%, namelijk 5.35/12.14) ten opzichte van placebo, met ook een verbetering in dyspneu-sensatie en kwaliteit van leven [Casaburi, 2005].

Bijwerkingen

LA-anticholinergica: Patiënten in de tiotropiumgroep ervaarden meer droogheid van de mond en urineweginfecties dan patiënten in de placebogroep [Barr, 2006].

Conclusies

Niveau 1	Symptomen LABA Er zijn wisselende resultaten van LABA's op verschillende symptomen gevonden.
	A1 <i>Appleton</i>

Niveau 1	<p>Symptomen LA-anticholinergica Tiotropium leidt tot een significante daling van de dyspneu in vergelijking met placebo.</p> <p><i>A1 Barr</i></p>
Niveau 1	<p>Longfunctie LABA's LABA's leiden tot een significante toename van de longfunctie.</p> <p><i>A1 Appleton</i></p>
Niveau 1	<p>Longfunctie LA-anticholinergica Tiotropium geeft een significant grotere gemiddelde toename van de FEV₁, de FVC en de ochtend PEF dan placebo. De gemiddelde achteruitgang van longfunctie ten opzichte van de uitgangswaarde was in de tiotropiumgroep 30 ml minder dan in de placebogroep (GOLD II-IV).</p> <p><i>A1 Barr</i></p>
Niveau 1	<p>Exacerbatiefrequentie LABA In de LABA-groep wordt een significante daling in exacerbatiefrequentie gevonden (number needed to treat (NNT) 21)</p> <p><i>A1 Appleton</i></p>
Niveau 1	<p>Exacerbatiefrequentie LA-anticholinergica Tiotropium reduceert de kans op een exacerbatie in vergelijking met placebo (NNT 13). Ook vermindert het de kans op een ziekenhuisopname ten gevolge van een exacerbatie (GOLD II-IV) (NNT 38).</p> <p><i>A1 Barr</i></p>
Niveau 1	<p>Kwaliteit van leven LABA Er zijn geen klinisch relevante effecten van LABA's op de diverse 'kwaliteit van leven'-dimensies gevonden.</p> <p><i>A1 Appleton</i></p>
Niveau 1	<p>Kwaliteit van leven LA-anticholinergica Het gebruik van tiotropium liet een significant, maar niet klinisch relevant verschil zien op de SGRQ-score in vergelijking met placebo.</p> <p><i>A1 Barr</i></p>

Niveau 1	Inspanningstolerantie LABA Er werd geen consistent effect gevonden van salmeterol op de zes minuten looptest <i>A1 Appleton</i>
-----------------	--

Niveau 1	Inspanningstolerantie LA-anticholinergica Tiotropium geeft een significante verbetering (verlenging) van de inspanningstijd ten opzichte van placebo. <i>A2 O'Donnell, Maltais, Casaburi, Verkindre</i>
-----------------	--

Niveau 1	Bijwerkingen LA-anticholinergica Patiënten in de tiotropiumgroep ervoeren meer droogheid van de mond en urineweginfecties dan patiënten in de placebogroep. <i>A1 Barr</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Zie pagina 30 voor de aanbeveling over luchtwegverwijders.

Literatuur

- Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD001104.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax.* 2006; 61: 854-62.
- Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127: 809-17.
- Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, Hernandez P, Sciruba FC, Richter K, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1168-78.
- O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832-40.
- Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, Fortin F, Guérin JC, Le Merre C et al, The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease *Respiration* 2006; 73: 420-7.

1.4 Luchtwegverwijders: combinatietherapie

Verantwoording van de literatuur

Na selectie van de literatuur bleven vier publicaties over.

Sin et al publiceerden in 2003 een review waarin drie RCT's werden geïnccludeerd (1399 patiënten met 'advanced' COPD, gemiddelde leeftijd 61-63 jaar, FEV₁ 0,9-1,1 l) waarin de effecten van combinatietherapie (ipratropium+salbutamol of ipratropium+metaproterenol) gedurende 12 weken op het aantal exacerbaties per jaar werden bestudeerd [Sin, 2003].

Calverley et al publiceerden in 2003 een studie waarin de response van salbutamol en ipratropium apart en in combinatie op longfunctie werden vergeleken. Er werden 660 COPD-patiënten geïnccludeerd (gemiddelde leeftijd 63,8 jaar, 497 mannen, FEV₁ % van voorspeld 45,5) [Calverley, 2003].

Chapman et al onderzochten in een placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek van 24 weken bij 408 patiënten met COPD (leeftijd > 40 jaar, 64% mannen, FEV₁ 45% van voorspeld, GOLD-stadium [II]-III-IV) of de combinatie van salmeterol met ipratropium effectiever is dan ipratropium alleen [Chapman, 2002].

In 1994 werd de Combivent-trial gepubliceerd, waar bij 534 patiënten (gemiddelde leeftijd 63,4 jaar, 65% mannen, FEV₁ 37% van voorspeld, GOLD-stadium II-IV) de effecten van 4 dd 100 µg salbutamol of 4 dd 120 µg salbutamol, 4 dd 21 µg ipratropium bromide of 4 dd of de combinatie van beide (combivent®) werden vergeleken [Combivent, 1994].

Uitkomstparameters

Symptomen

In de studie van Chapman werden geen significante verschillen gevonden in respiratoire symptomen overdag en 's-nachts tussen beide groepen [Chapman, 2002]. Er was geen significant verschil in het gebruik van salbutamol als rescue-medicatie [Chapman, 2002]. In de Combivent-trial werd ook geen verschil in symptoomscore gevonden tussen de verschillende groepen [Combivent, 1994].

Longfunctie

Zowel salbutamol als ipratropium gaven een significante verbetering van FEV₁ en FVC. De toename van FEV₁ en FVC was groter na ipratropium dan na salbutamol, gemeten na 30 minuten, waarbij opgemerkt moet worden dat de prebronchodilatoire waarde voorafgaand aan ipratropium lager was dan voor salbutamoltoediening. Wanneer ipratropium 30 minuten later werd toegevoegd aan salbutamol gaf dat een extra FEV₁-toename van 63 ml. Indien salbutamol additief aan ipratropium gegeven werd, was er een extra toename van 39 ml (p<0,0001) in vergelijking met placebo. Er was geen significant verschil tussen de postbronchodilatoire FEV₁ na sequentiële toediening en gelijktijdige toediening van beide componenten [Calverley, 2003].

In het onderzoek van Chapman waren de FEV₁ en PEF significant hoger in week 4, 8 en 16 bij patiënten die met de combinatie salmeterol + ipratropium werden behandeld dan ipratropium alleen (p<0,005). Echter, in week 24 waren deze verschillen niet meer significant [Chapman, 2002].

Combinatietherapie gaf significant meer bronchusverwijding dan salbutamol of ipratropium afzonderlijk (Δ FEV₁ dag 85 0,37 vs 0,29 vs 0,30 l, p<0,001). Ook de response van

combinatietherapie op FVC en MEF25-75% was significant groter dan de afzonderlijke componenten [Combivent, 1994].

Exacerbatiefrequentie

Combinatietherapie resulteerde in 32% minder exacerbaties in vergelijking met β 2-agonisten dan monotherapie (RR 0,68, 95%BI 0,51-0,91). Er was geen significant verschil met ipratropium [Sin, 2003].

Na 24 weken werden geen significante verschillen gevonden in het aantal doorgemaakte exacerbaties tussen de combinatie- (ipratropium en salmeterol) en ipratropium-groep (26% vs 33%, $p=0,117$) [Chapman, 2002].

Kwaliteit van leven

Er was geen significant verschil tussen ipratropium of de combinatie (ipratropium en salmeterol) ten opzichte van de placebogroep [Chapman, 2002].

Commentaar

De Combivent-trial is geïnccludeerd in de review van Sin, maar deze heeft alleen het aantal exacerbaties per jaar als uitkomstmaat genomen, daarom is voor de andere parameters de Combivent-trial apart beschreven.

Conclusies

Niveau 2	Longfunctie Combinatie van salbutamol en ipratropium geeft een significant grotere bronchusverwijding dan beide middelen afzonderlijk. Ook de response op de FVC en de MEF 25-75% is significant groter met de combinatie. <i>A2 Combiventtrial</i> <i>B Calverley</i>
-----------------	---

Niveau 1	Exacerbatie Combinatietherapie resulteert in minder exacerbaties (in vergelijking met β 2-agonisten) dan monotherapie, maar niet in vergelijking met ipratropiumtherapie. <i>A1 Sin</i> <i>A2 Chapman</i>
-----------------	--

Niveau 2	Toevoeging van LABA's aan ipratropium heeft na 24 weken geen toegevoegde waarde boven een ipratropium alleen, voor wat betreft verbetering van symptomen, longfunctie, aantal exacerbaties en kwaliteit van leven. <i>A2 Chapman</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Zie pagina 30 voor de aanbeveling over luchtwegverwijders.

Literatuur

- Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659-64.
- Chapman KR, Arvidsson P, Chuchalin AG, Dhillon DP, Faurischou P, Goldstein RS, et al. The addition of salmeterol 50 microg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. *Chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J* 2002; 9: 178-85.
- 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.
- Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003; 290: 2301-12.

1.5 Luchtwegverwijders: onderlinge vergelijkingen

Verantwoording van de literatuur

SA-anticholinergica vs LABA's

Appleton et al bestudeerden in een Cochrane-review zeven RCT's over de effecten van ipratropium versus langwerkende β 2-mimetica (LABA's) (salmeterol en formoterol) bij patiënten met COPD (2652 patiënten, gemiddelde leeftijd 63-65 jaar, gemiddelde FEV₁ 0,84-1,33 l, gemiddelde FEV₁ % voorspeld 33-44%, gemiddeld GOLD III) [Appleton, 2006]. Een inclusiecriteria voor deze review was een behandelduur van tenminste vier weken. Omdat de meeste onderzoeken in deze review een looptijd hadden die deze vier weken ruim te boven kwam (3-6 maanden), is besloten deze review toch mee te nemen in de analyse voor deze richtlijn. Ten gevolge van de grote variatie en kwaliteit van de gerapporteerde parameters was slechts een deel van de data geschikt voor meta-analyse.

LA-anticholinergica versus LABA's

In 2006 verscheen de review van Barr et al [Barr, 2006]. Er waren negen RCT's opgenomen, waarbij 18 μ g tiotropium werd vergeleken met placebo, ipratropium of langwerkende β 2-mimetica bij patiënten met COPD. In totaal werden 8002 patiënten (gemiddelde leeftijd 59-68 jaar; 56-99 % mannen, gemiddelde FEV₁ 0,9-1,4 l, GOLD-stadium II-IV) in deze meta-analyse betrokken.

In een tweede meta-analyse werden 22 studies, langer dan drie maanden (n=15276, 57% gebruikte ICS, FEV₁ veelal <1,5 liter of < 50 % voorspeld) geïnccludeerd waarin (kort- en langwerkende) anticholinergica en (kort- en langwerkende) beta-2-sympathomimetica vergeleken werden met placebo en daarnaast beide groepen onderling [Salpeter, 2006].

Donohue et al vergeleken in een gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek de werking van tiotropium en salmeterol gedurende zes maanden (623 patiënten, gemiddelde leeftijd 65 jaar, gemiddelde FEV₁ 1,10 l). Hierbij kreeg eenderde deel van de patiënten 2 dd 50 μ g salmeterol, eenderde kreeg 1 dd 18 μ g tiotropium en eenderde kreeg uitsluitend een placebo [Donohue, 2002].

SA-anticholinergica vs LA-anticholinergica

Voor de vergelijking van ipratropium met tiotropium is eveneens de bovenstaand beschreven review van Barr gebruikt [Barr, 2006].

SA-anticholinergica + LABA vs LABA

In de bovenstaande beschreven review van Appleton et al beschreven drie van de zeven geïnccludeerde onderzoeken ook de combinatietherapie van ipratropium plus LABA versus de afzonderlijke componenten (1610 patiënten, gemiddelde leeftijd 63,5-65 jaar, gemiddelde FEV₁ 1,25-1,33 l, FEV₁ % voorspeld 42-44%) [Appleton, 2006].

Uitkomstparameters

Symptomen

SA-anticholinergica versus LABA's

Salmeterol en ipratropium hebben vergelijkbare effecten op dyspneu gemeten middels Transitional Dyspnoe Index (0,1 unit (95%BI -0,38 – 0,59) [Appleton, 2006]. Tevens was er een vergelijkbare noodzaak voor het gebruik van aanvullende rescue-medicatie bij patiënten in beide groepen (MD 0,34, 95%BI -0,20 – 0,88) [Appleton, 2006].

De effecten van formoterol op symptomen waren niet consistent [Appleton, 2006].

LA-anticholinergica versus LABA's

Er was geen significant verschil tussen salmeterol en tiotropium op de transitional dyspnea index. Er was geen significant verschil met salmeterol (n=688; OR 1,08; 95%BI 0,80-1,46) [Barr, 2006]. Tussen de beide interventiegroepen bestond ook geen verschil in het gebruik van noodmedicatie (salbutamol) [Donohue, 2002].

SA-anticholinergica vs LA-anticholinergica

Er was een significante afname van de dyspneu-score (TDI) bij gebruik van tiotropium in vergelijking met ipratropium (OR 2,01, 95%BI 1,26-3,20) [Barr, 2006].

SA-anticholinergica + LABA vs LABA

Er werd een significant verschil in dyspneu-score gevonden in het voordeel van de combinatietherapie versus salmeterol als monotherapie (n=761) (MD 0,85, 95%BI 0,46 – 1,24) [Appleton, 2006]. Gepoolde data voor symptoomscore lieten geen significant verschil zien [Appleton, 2006]. Wel was er een significant mindere noodzaak voor aanvullende medicatie bij patiënten die behandeld werden met combinatietherapie (-0,64 puffs/dag, 95%BI -1,11- -0,23) [Appleton, 2006].

Longfunctie

SA-anticholinergica versus LABA's

Salmeterol gaf significant meer bronchusverwijding dan ipratropium (MD FEV₁ -0,06 l, (95%BI -0,11 – 0). Een vergelijkbaar effect is gevonden voor ochtend PEF. De effecten van formoterol op longfunctie waren niet consistent en leken klinisch niet van belang [Appleton, 2006].

LA-anticholinergica versus LABA's

De gemiddelde toename van de FEV₁ is bij tiotropium significant groter dan bij salmeterol (WMD 29 ml, 95%BI 6,5 – 51,5 ml), evenals FVC en ochtend PEF [Barr, 2006]. Ook Donohue vergeleek tiotropium met salmeterol waarbij de FEV₁ 52 ml hoger was in de tiotropiumgroep (p=0,0088). Ook wanneer werd gekeken naar de FVC en PEF behaalden de patiënten in de tiotropiumgroep gemiddeld betere resultaten dan de patiënten in de salmeterolgroep (p<0,05). Geconcludeerd werd dat beide interventies effectiever waren dan placebo (p<0,001), en dat tiotropium meer bronchusverwijding gaf dan salmeterol (p< 0,05) [Donohue, 2002].

SA-anticholinergica vs LA-anticholinergica

De gemiddelde toename van de FEV₁ ten opzichte van de uitgangs-FEV₁ was bij tiotropium significant groter dan bij ipratropium viermaal daags (WMD 150 ml, 95%BI 106-194 ml). Dezelfde resultaten werden gevonden voor FVC en ochtend PEF [Barr, 2006].

SA-anticholinergica + LABA versus LABA

Combinatietherapie heeft een klein, maar significant groter effect op de longfunctie ten opzichte van monotherapie: FEV₁ AUC gem 1,38l, 95%BI 0,98 – 1,77; toename FEV₁ ten opzichte van baseline combinatie 8% vs salmeterol 5%; ΔPEF_combinatie > ΔPEF_salmeterol [Appleton, 2006].

Exacerbatiefrequentie

SA-anticholinergica versus LABA's

Er was geen significant verschil tussen het aantal doorgemaakte exacerbaties in de verschillende groepen (Peto OR salmeterol versus ipratropium 1,23 (95%BI 0,84–1,8) [Appleton, 2006].

LA-anticholinergica vs LABA's

Wat betreft de vergelijking van tiotropium en salmeterol was er geen statistisch verschil in de incidentie van exacerbaties bij behandeling van tiotropium versus salmeterol (n=807; OR 0,88; 95%BI 0,65-1,17) en evenmin in het aantal ziekenhuisopnames (0,59; 95%BI 0,29-1,23) [Barr, 2006].

SA-anticholinergica vs LA-anticholinergica

Tiotropium reduceerde de kans op een exacerbatie in vergelijking met ipratropium (OR 0,64, 95%BI 0,4-0,92). De kans op een ziekenhuisopname ten gevolge van een exacerbatie was

vergelijkbaar ten opzichte van ipratropium. Er moeten 13 mensen met tiotropium behandeld worden ten opzichte van behandeling met placebo of ipratropium om een exacerbatie te voorkomen (NNT 13) [Barr, 2006].

SA-anticholinergica + LABA vs LABA

Er was geen significant verschil in het aantal doorgemaakte exacerbaties tussen beide behandelingen [Appleton, 2006].

Kwaliteit van leven

SA-anticholinergica versus LABA's

Er was geen significant verschil tussen salmeterol en ipratropium wat betreft de kwaliteit van leven (CRQ-score MD -0,58, 95%BI -3,5 - 2,35). De data voor formoterol waren inconsistent en het was niet mogelijk een meta-analyse te verrichten [Appleton, 2006].

LA-anticholinergica versus LABA's

Er was geen significant verschil in de kwaliteit van leven (SGRQ) met salmeterol versus tiotropium [Donohue, 2002; Barr, 2006].

SA-anticholinergica versus LA-anticholinergica

Het gebruik van tiotropium liet een significante, maar niet klinisch relevante verandering zien in de SGRQ-score in vergelijking met ipratropium (WMD -3,3; 95%BI -4,7 - -2,2)[Barr, 2006].

SA-anticholinergica + LABA versus LABA

Patiënten, die combinatietherapie kregen, scoorden significant hoger ten opzichte van de uitgangswaarde op de CRQ (MD 0,4, 95%BI 0,1-0,7) en SGRQ (MD 2 units, 95%BI -3,49 - 0,52). Ook waren er in die groep significant meer patiënten die een klinisch relevante verbetering scoorden (combinatie 40% versus monotherapie 13%) [Appleton, 2006].

Inspanningstolerantie

SA-anticholinergica versus LABA'S

Er was geen significant verschil tussen de verschillende groepen wat betreft inspanningstolerantie, gemeten middels de zes minuten looptest (salmeterol MD 10,47, 95%BI -1,24 - 22,19) en shuttle walk test distance (formoterol) [Appleton, 2006].

Ziekenhuisopnames en sterfte

In de directe vergelijking waren anticholinergica statistisch significant werkzamer dan beta-2-sympathomimetica ten aanzien van ziekenhuisopnames (0,83% [3/362]) versus 2,5% [11/437] RR 1,95 (BI:1,06-3,59)), maar niet met betrekking tot sterfte (0% [0/611]) versus 0,97% [6/618]).

Bijwerkingen

Patiënten in de tiotropiumgroep ervoeren meer droogheid van de mond dan patiënten in de ipratropiumgroep en salmeterolgroep. Tevens traden er meer urineweginfecties op in vergelijking met ipratropiumgebruikers (geen data beschikbaar voor salmeterol) [Barr, 2006].

Commentaar

Tiotropium verbetert de dyspneu, de longfunctie en reduceert het aantal exacerbaties bij patiënten met matig en ernstig COPD. Vergeleken met LABA zijn er geen relevante verschillen in effectparameters.

Conclusies

Niveau 1	Symptomen: SA-anticholinergica versus LABA's Salmeterol en ipratropium hebben vergelijkbare effecten op dyspneu (TDI). Tevens is er een vergelijkbare noodzaak voor het gebruik van aanvullende rescue-medicatie bij patiënten in beide groepen. De effecten van formoterol op symptomen zijn niet consistent. <i>A1 Appleton</i>
Niveau 1	Symptomen: LA-anticholinergica versus LABA's Er is geen significant verschil tussen salmeterol en tiotropium in dyspneu en in het gebruik van noodmedicatie. <i>A1 Barr</i> <i>A2 Donohue</i>
Niveau 1	Symptomen: SA-anticholinergica versus LA-anticholinergica Er is een significante afname van de dyspneu-score (TDI) bij gebruik van tiotropium in vergelijking met ipratropium. <i>A1 Barr</i>
Niveau 1	Symptomen: SA-anticholinergica + LABA versus LABA Er is een significant verschil in dyspneu-score (TDI) en minder noodzaak voor aanvullende medicatie in het voordeel van de combinatietherapie versus salmeterol als monotherapie. Gepoolde data voor symptoomscore laten geen significant verschil zien. <i>A1 Appleton</i>

Niveau 1	<p>Longfunctie: SA-anticholinergica versus LABA's Salmeterol geeft significant meer bronchusverwijding (FEV₁ en PEF) dan ipratropium. De effecten van formoterol op longfunctie zijn niet consistent en lijken klinisch niet van belang.</p> <p>A1 <i>Appleton</i></p>
Niveau 1	<p>Longfunctie: LA-anticholinergica versus LABA's Tiotropium geeft meer bronchusverwijding dan salmeterol (p<0,05).</p> <p>A1 <i>Barr</i> A2 <i>Donohue</i></p>
Niveau 1	<p>Longfunctie: SA-anticholinergica versus LA-anticholinergica Tiotropium geeft meer bronchusverwijding dan ipratropium.</p> <p>A1 <i>Barr</i></p>
Niveau 1	<p>Longfunctie: SA-anticholinergica + LABA versus LABA Combinatietherapie heeft kleine, maar significante effecten op longfunctie ten opzichte van monotherapie.</p> <p>A1 <i>Appleton</i></p>
Niveau 1	<p>Exacerbaties: SA-anticholinergica versus LABA's Er zijn geen verschillen gevonden tussen LABA's en SA-anticholinergica wat betreft de invloed op het aantal exacerbaties.</p> <p>A1 <i>Appleton</i></p>
Niveau 1	<p>Exacerbaties: LA-anticholinergica versus LABA's Er zijn geen significante verschillen tussen LA-anticholinergica en LABA'S op het aantal exacerbaties en ziekenhuisopnames.</p> <p>A1 <i>Barr</i></p>
Niveau 1	<p>Exacerbaties: SA-anticholinergica versus LA-anticholinergica Tiotropium reduceert de kans op een exacerbatie (NNT 13) in vergelijking met ipratropium.</p> <p>A1 <i>Barr</i></p>

Niveau 1	<p>Exacerbaties: SA-anticholinergica + LABA versus LABA</p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal doorgemaakte exacerbaties tussen beide behandelingen.</p> <p><i>A1 Appleton</i></p>
Niveau 1	<p>Kwaliteit van leven: SA-anticholinergica versus LABA's</p> <p>Er is geen significant verschil tussen salmeterol en ipratropium wat betreft de kwaliteit van leven (CRQ).</p> <p>De data voor formoterol zijn inconsistent.</p> <p><i>A1 Appleton</i></p>
Niveau 1	<p>Kwaliteit van leven: LA-anticholinergica versus LABA's</p> <p>Er is geen significant verschil in kwaliteit van leven (SGRQ) tussen salmeterol en tiotropium.</p> <p><i>A1 Barr</i> <i>A2 Donohue</i></p>
Niveau 1	<p>Kwaliteit van leven: SA-anticholinergica versus LA-anticholinergica</p> <p>Er is een significante toename in kwaliteit van leven (SGRQ) met tiotropium in vergelijking met ipratropium.</p> <p><i>A1 Barr</i></p>
Niveau 1	<p>Kwaliteit van leven: SA-anticholinergica + LABA versus LABA</p> <p>Patiënten die combinatietherapie kregen scoorden significant hoger ten opzichte van de uitgangswaarde op de CRQ en SGRQ. Ook waren er in die groep significant meer patiënten die een klinisch relevante verbetering scoorden.</p> <p><i>A1 Appleton</i></p>
Niveau 1	<p>Inspanningstolerantie: SA-anticholinergica versus LABA's</p> <p>Er is geen significant verschil tussen salmeterol en ipratropium wat betreft inspanningstolerantie.</p> <p><i>A1 Appleton</i></p>

Niveau 1	<p>Ziekenhuisopnames en sterfte</p> <p>Het gebruik van (kort- en langwerkende) anticholinergica liet een klein, statistisch significant verschil zien in vergelijking met het gebruik van beta-2-sympathicomimetica ten aanzien van ziekenhuisopnames (significant minder ziekenhuisopnames), maar niet met betrekking tot sterfte.</p> <p><i>A1 Salpeter</i></p>
-----------------	---

Niveau 1	<p>Bijwerkingen:</p> <p>Patiënten met tiotropium hebben meer klachten van een droge mond dan patiënten met salmeterol of ipratropium. Ook treden vaker urineweginfecties op in vergelijking met ipratropiumgebruikers.</p> <p><i>A1 Barr</i></p>
-----------------	--

Overige overwegingen

Weliswaar blijkt uit de literatuur dat tiotropium een iets grotere verbetering van de FEV₁ geeft; echter, dit acht de werkgroep niet relevant genoeg om een voorkeur voor tiotropium uit te spreken. Er lijkt een gunstiger bijwerkingenprofiel voor tiotropium ten opzichte van LABA (cardiotoxiciteit) te bestaan, met name voor oudere mensen met cardiale co-morbiditeit. In de literatuur is echter sprake van patiëntselectie omdat patiënten met cardiale voorgeschiedenis geëxcludeerd zijn.

Aanbeveling

Voor patiënten met weinig frequente klachten kan volstaan worden met kortwerkende bronchusverwijders (SABA of ipratropium of combinatie SABA-ipratropium).

Bij onvoldoende klinische controle of, indien patiënten hun medicatie als onderhoud gebruiken, is een langwerkende bronchusverwijder aangewezen. Bij patiënten met ernstig COPD (GOLD III/IV) of met cardiale comorbiditeit is er een lichte voorkeur voor tiotropium vanwege verschillen in werkzaamheid (minder ziekenhuisopnames, iets hogere FEV₁) en een iets gunstiger bijwerkingenprofiel (minder cardiotoxiciteit) in vergelijking met langwerkende β 2-mimetica. Er zijn onvoldoende gegevens om voor licht of matig ernstig COPD een voorkeur uit te spreken.

Na 4-6 weken behoort de reactie van de patiënt op de medicatie geëvalueerd te worden (zowel de effectiviteit als de bijwerkingen). Indien de medicatie onvoldoende effect blijkt te hebben, dient volgens de werkgroep overgeschakeld te worden naar de andere langwerkende luchtwegverwijder.

Bij onvoldoende effect kan eventueel aanvullende medicatie worden voorgeschreven, in eerste instantie nog een tweede langwerkend middel, ondanks gebrek aan bewijs.

Literatuur

- Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, Smith B, Muhammad J. Ipratropium bromide versus long-acting b2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD006101.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax.* 2006; 61: 854-62.
- Donohue JF, Noord JA van, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47-55.
- 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;21:1011-1019.

1.6 Inhalatiecorticosteroiden als onderhoudsbehandeling

Verantwoording van de literatuur

Als basis zijn de meest recente meta-analyses met betrekking tot de effecten van inhalatiecorticosteroiden (ICS) op verschillende uitgangsparematen, zoals achteruitgang in FEV₁, kwaliteit van leven en het aantal exacerbaties genomen. In 2006 is de meta-analyse van Gartlehner et al verschenen, in 2003 die van Highland et al en in 2002 van Alsaeedi et al [Gartlehner, 2006; Highland, 2003; Alsaeedi, 2002]. Daarnaast hebben Sin et al een meta-analyse verricht naar het effect van ICS op de mortaliteit bij mensen met COPD [Sin, 2005]. Gartlehner et al hebben in hun meta-analyse 12 onderzoeken (n=5618) naar de effectiviteit en 11 onderzoeken naar de veiligheid van ICS opgenomen (effectiviteit: Albers, Bourbeau, Burge, Calverley ERJ, Calverley Lancet, van Grunsvan, Lung Health Study Research Group, Paggiaro, Pauwels, Renkema, Szafranski, Vestbo, Veiligheid: Cumming, Garbe 1997, Garbe 1998, Hubbard, Israel, Jick, Johnell, Jones, Lee&Weiss, Mitchel, Smeeth) [Gartlehner, 2006]. Gekeken is naar het aantal exacerbaties, mortaliteit, functionele capaciteit, kwaliteit van leven, symptomen en bijwerkingen.

Highland et al includeerden zes onderzoeken (Burge, Lung Health Study Research Group, Pauwels, Renkema, Vestbo, Weir) met in totaal 3571 patiënten waarin de effecten van verschillende ICS zijn vergeleken met placebo op de daling in FEV₁ [Highland, 2003]. De zes onderzoeken varieerden sterk in gemiddelde leeftijd (52-67 jaar), gemiddeld aantal mannen (60-100%), gemiddeld aantal rokers (38-100%), FEV₁ % van voorspeld (40-87%), en GOLD stadia (I, II en III). De zes onderzoeken zitten op één na (Weir) allemaal in de meta-analyse van Gartlehner.

Een systematische review van Alsaeedi et al omvatte negen gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde onderzoeken (Bourbeau, Burge, Lung Health Study Research Group, Paggiaro, Pauwels, Renkema, Senderovitz, Vestbo, Weir) met een minimale duur van zes maanden met in totaal 3976 patiënten met COPD (variërend van GOLD I tot IV) [Alsaeedi, 2002].

In de meta-analyse van Sin et al werden gegevens van 5085 mensen betrokken (gemiddelde leeftijd 59 jaar, 71% mannen, 69% rokers). De FEV₁ was ~58% van voorspeld; 9% GOLD- stadium IV, 28% GOLD-stadium III, 48% GOLD-stadium II en 15% GOLD-stadium I. De gemiddelde mortaliteit was 4% [Sin, 2005].

Uitkomstparameters

Symptomen

De meeste onderzoeken in de meta-analyse van Gartlehner et al hadden als één van de uitkomstparameters symptoomscores. De data waren echter te divers om een meta-analyse te kunnen verrichten. Vier onderzoeken lieten geen significant verschil in symptoomscores zien tussen ICS en placebo (Bourbeau, Vestbo, Calverley Lancet, Van Grunsven), twee onderzoeken lieten betere symptoomscores zien in de ICS-groep versus placebo (Renkema, Burge) en drie onderzoeken lieten op subonderdelen van de symptoomscores significante verbeteringen zien in de ICS-groep versus de placebogroep, maar niet voor de symptoomscores als geheel (Paggiaro, Calverley ERJ, Lung Health Study Research Group) [Gartlehner, 2006].

Longfunctie

Er werd een niet significant verschil gevonden in de daling van FEV₁ van gemiddeld $-5,0 \pm 3,2$ ml/jaar ($p=0,11$) tussen de verschillende ICS-groepen en placebo in de meta-analyse van Highland et al [Highland, 2003].

Exacerbatiefrequentie

Het resultaat van de gepoolde data van alle onderzoeken van de meta-analyse van Gartlehner et al lieten een daling van het aantal exacerbaties zien van 33% (RR=0,67; 95% BI 0,59-0,77). Een subanalyse van de groep matig tot ernstig COPD liet een NNT van 12 zien. Dat wil zeggen dat 12 patiënten gedurende 17,7 maanden behandeld moeten worden met ICS om één exacerbatie te voorkomen. Een analyse van de groep patiënten met licht COPD liet geen effect van ICS op het aantal exacerbaties zien (RR=0,92, 95% BI 0,55-1,53) [Gartlehner, 2006].

Ook uit de meta-analyse van Alsaeedi et al komt een reductie van het aantal exacerbaties door het gebruik van ICS van ~30% (RR=0,7; 95%BI 0,58-0,84) voor de totale groep mensen met mild tot ernstig COPD [Alsaeedi, 2002].

Kwaliteit van leven

Drie onderzoeken (Calverley, Szafranski, Calverley Lancet) uit de meta-analyse van Gartlehner et al lieten een grotere verbetering in de St George Respiratory Questionnaire zien in de ICS-groep versus placebo bij patiënten met ernstig COPD (range $-0,8$ - $-3,0$). Hoewel statistisch significant zijn de verschillen lager dan de Minimal Clinical Important Difference (MCID = 4,0) van de SGRQ en dus op groepsniveau klinisch niet relevant. [Gartlehner, 2006].

Inspanning

Eén onderzoek (Paggiaro) liet een significante verbetering in de zes minuten looptest zien in de ICS-groep ten opzichte van placebo. Eén onderzoek liet geen verschil zien (Bourbeau) [Gartlehner, 2006].

Overige parameters

Uit de studie van Sin bleek dat patiënten in de ICS-groep een lager overlijdensrisico hadden ten opzichte van de patiënten in de placebogroep (Hazard-ratio 0,75 (95% BI 0,57-0,99)). Het absolute risicoverschil was gering (2,1 versus 1,57 per 1000 patiëntjaren; NNT 189); om één sterfgeval te voorkomen moeten 189 personen gedurende 1 jaar behandeld worden. Uitgesplitst naar GOLD-stadia: in klasse III en IV reduceerden ICS het mortaliteitsrisico significant, maar niet in stadium I en II. Het grootste effect werd gevonden bij vrouwen, ex-rokers en patiënten met een FEV₁<60% van voorspeld [Sin, 2005].
Alsaeedi et al lieten een niet significant voordeel in de ICS-groep zien ten opzichte van placebo met een RR van 0,84 (95%BI 0,60-1,18) [Alsaeedi, 2002].

Bijwerkingen

Uit de onderzoeken, welke opgenomen zijn in de meta-analyses van Gartlehner et al en van Alsaeedi et al, bleek dat het gebruik van ICS tot een toename van oropharyngeale candida infecties, rhinitis, zere keel, heesheid, bovenste luchtweginfecties en blauwe plekken leidde, evenals lagere cortisolspiegels [Alsaeed, 2002]. Gartlehner et al vonden geen bewijs voor een verhoogd risico op verlies van botdichtheid (BMD) of fracturen bij gebruik van ICS. Er lijkt wel een cumulatief risico te bestaan op het ontstaan van cataract bij langdurig gebruik van ICS; dit gold ook voor verhoogde oogdruk en glaucoom [Gartlehner, 2006].

Conclusies

Niveau 1	ICS geven een verbetering van exacerbatiefrequentie bij mensen met matig tot ernstig COPD (GOLD II-IV). De NNT voor matig tot ernstig COPD is 12. Voor mild COPD (GOLD I) is geen effect van ICS op het aantal exacerbaties te zien. <i>A1 Gartlehner, Alsaeedi</i>
Niveau 1	ICS geven een verbetering van kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig COPD, maar de klinische relevantie van deze verbetering is nog onduidelijk. <i>A1 Gartlehner</i>
Niveau 1	ICS geeft in vergelijking met placebo een verbetering van de overleving over 2-3 jaar (2,1 versus 1,57 per 1000 patiëntjaren), vooral bij GOLD III-IV. Om één dode in deze periode te voorkomen moeten 189 patiënten behandeld worden. <i>A1 Sin</i>
Niveau 1	ICS hebben geen effect op achteruitgang van de longfunctie (FEV ₁). <i>A1 Highland</i>

Aanbevelingen

ICS worden niet aanbevolen om de achteruitgang in longfunctie (FEV₁) bij COPD te vertragen. ICS zijn ook niet geïndiceerd om vanwege mortaliteitsreductie voor te schrijven. ICS in een dosering van 500-1000 µg per dag worden geadviseerd bij patiënten met COPD in GOLD-stadium III-IV met frequente exacerbaties. Als criterium hiervoor wordt door de werkgroep de arbitraire grens van twee of meer exacerbaties per jaar gehanteerd. Ook bij patiënten in GOLD-stadium II met frequente exacerbaties kan deze aanpak overwogen worden, hoewel een wetenschappelijke onderbouwing hiervoor ontbreekt.

Literatuur

- Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002; 113: 59-65.
- Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006; 253-62.
- Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-Term Effects of Inhaled Corticosteroids on FEV1 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *Ann Int Med* 2003; 138.
- Sin DD, Wu I, Anderson J, Anthonisen N, Buist A, Sherwood P, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992-7.

1.7 Osteoporose en inhalatiecorticosteroiden bij COPD

Verantwoording van de literatuur

Er is een aantal factoren die het risico op het ontstaan van osteoporose bij patiënten met COPD verhogen. Voorbeelden zijn een genetische aanleg, inactiviteit, malnutritie, roken en gebruik van orale of systemische corticosteroiden. Met betrekking tot orale corticosteroiden (OCS) volgt de werkgroep de conclusies en aanbevelingen van de werkgroep osteoporose uit 2002 [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2002].

Literatuuronderzoek laat een tweetal meta-analyses zien. In 2004 verrichtten Halpern et al een meta-analyse naar het effect van inhalatiecorticosteroiden op de botdichtheid bij mensen met astma en COPD [Halpern, 2004]. Veertien onderzoeken konden geïnccludeerd worden. Daarna is nog een meta-analyse van Gartlehner et al uit 2006 verschenen [Gartlehner, 2006]. Zij onderzochten de effectiviteit en veiligheid van inhalatiecorticosteroiden bij mensen met COPD.

Uitkomstparameters

Bijwerkingen

Er werden geen significante veranderingen in de botmineraaldichtheid (BMD) of een verhoogd risico op osteoporotische fracturen gezien [Gartlehner, 2006; Halpern, 2004].

Conclusie

Niveau 1	Langdurig gebruik van inhalatiecorticosteroïden is niet geassocieerd met significante veranderingen in de BMD of met osteoporotische fracturen. <i>A1 Gartlehner, Halpern</i>
-----------------	--

Aanbeveling

Bij langdurig gebruik van inhalatiecorticosteroïden wordt geen specifieke diagnostiek of therapie met betrekking tot osteoporose aanbevolen.

Literatuur

- Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006; 4: 253-62.
- 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.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, et al. Richtlijn Osteoporose. Utrecht, CBO, 2002.

1.8 Combinatie van ICS en LABA

Verantwoording van de literatuur

Nannini et al publiceerden in 2004 een meta-analyse over het effect van combinatietherapie van een inhalatiecorticosteroïd (ICS) en een langwerkend β 2-mimeticum in één inhalator ten opzichte van placebo en de monobestanddelen [Nannini, 2004]. Hierin zijn zes gerandomiseerde studies opgenomen met in totaal 4118 patiënten. Hoewel in vier van de zes onderzoeken ook patiënten met GOLD II zijn opgenomen, betrof de meerderheid van de patiënten GOLD III-IV [Calverley, 2002, Dal Negro, 2003, Hanania, 2003, Mahler, 2002, Szafranski, 2003, Calverley, 2003]. In alle studies geldt dat er geen analyses afhankelijk van het GOLD-stadium werden gepresenteerd.

Calverley et al hebben een onderzoek verricht naar het effect van de combinatietherapie fluticason en salmeterol, versus salmeterol, versus fluticason, versus placebo op de mortaliteit [Calverley, 2007]. In totaal deden 6112 patiënten mee in dit driejarig onderzoek.

Uitkomstparameters

Symptomen

Uit de Cochrane-review van Nannini bleek dat combinatietherapie ten opzichte van placebo een significante verbetering van symptomen liet zien. Combinatietherapie ten opzichte van de monobestanddelen liet conflicterende uitkomsten zien [Nannini, 2004].

Budesonide/formoterol reduceerde symptomen binnen één week behandeling significant meer dan budesonide alleen, formoterol alleen en placebo. Dit effect hield 12 maanden aan [Szafranski, 2003]. Tevens trad een significante verbetering op in de mate van

kortademigheid en in het aantal klachtenvrije nachten. Budesonide/formoterol reduceerde de behoefte aan rescue-medicatie vergeleken met placebo en budesonide alleen. Salmeterol/fluticason veroorzaakte een toename in nachten zonder klachten en afname in mate van kortademigheid en verbetering in dyspneu-score en vermoeidheidsscore [Mahler, 2002].

Longfunctie

Voor wat betreft longfunctie lieten de combinatietherapieën een klein significant verschil zien ten opzichte van ICS alleen [Nannini, 2004]. Fluticason/salmeterol leidde tot een kleine verbetering in longfunctie ten opzichte van salmeterol (WMD van de FEV₁ 0,06 l, 95% BI: 0,02-0,10), maar budesonide/formoterol liet geen significante verbetering van de longfunctie zien ten opzichte van formoterol (gemiddeld 21% verbetering ten opzichte van baseline, 95% BI 0,42-1069).

Exacerbatiefrequentie

Een gepoolde analyse laat zien dat beide combinatietherapieën effectiever zijn in het reduceren van exacerbaties dan placebo (RR = 0,76, 95% BI: 0,68-0,84) en de lang werkende β 2 mimetica (RR = 0,85, 95% BI: 0,77-0,95) [Nannini, 2004]. Dit geldt niet voor de vergelijking met de ICS (RR = 0,91, 95% BI: 0,81-1,02).

De klinische betekenis van deze uitkomst hangt voor de patiënt af van het aantal exacerbaties die hij of zij doormaakt. De number needed to treat om een exacerbatie te voorkomen ligt tussen de 2,2 en 3,57. Dit geldt voor de behandeling gedurende 1 jaar met een combinatietherapie ten opzichte van placebo.

Kwaliteit van leven

De review van Nannini gaf conflicterende uitkomsten voor wat betreft de kwaliteit van leven [Nannini, 2004]. Er was geen verschil in kwaliteit van leven tussen de combinatie fluticason/salmeterol en fluticason en tussen de combinatie fluticason/salmeterol en salmeterol. De combinatie budesonide/formoterol liet wel een verbetering in kwaliteit van leven zien ten opzichte van budesonide, maar niet ten opzichte van formoterol.

Bijwerkingen

Behandeling met formoterol/budesonide toonde een gelijke mate van bijwerkingen ten opzichte van budesonide alleen en formoterol alleen [Nannini, 2004]. Behandeling met salmeterol/fluticason resulteerde in een verhoogde frequentie van oropharyngeale candidiasis (combinatie 8%, fluticason 7%, salmeterol 2%, placebo 2%).

Overige parameters

Er was geen significant verschil in mortaliteit tussen de verschillende behandelgroepen en placebo [Calverley, 2007].

Commentaar

Van belang is de selectie van patiënten in deze verschillende studies. Sommige studies selecteerden zowel responders als niet-responders op β 2-mimetica, terwijl andere studies dit niet deden. In sommige studies werd co-medicatie toegestaan, in andere studies was dit

beperkt. De wash-out-perioden van medicatie varieerden per studie. De ernst van COPD varieerde per studie.

Conclusie

Niveau 1	Combinatie van een LABA en een ICS heeft een gunstig effect op symptomen, longfunctie, exacerbatiefrequentie en kwaliteit van leven ten opzichte van placebo (GOLD [II]-III-IV). De gevonden verschillen zijn deels wel en deels niet significant voor de combinatie versus de aparte componenten. <i>A1 Nannini</i>
-----------------	---

Aanbeveling

De werkgroep acht het rationeel een combinatie van ICS en LABA voor te schrijven aan patiënten met GOLD III-IV met tenminste twee exacerbaties in het afgelopen jaar, een duidelijke afname in kwaliteit van leven en symptomatologie, nadat gebleken is dat alleen een langwerkende bronchusverwijder of alleen een ICS onvoldoende verbetering geeft.

Literatuur

- Calverley PM. Effect of budesonide/formoterol on severe exacerbations and lung function in moderate to severe COPD. *Thorax* 2002; 57: 44.
- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists study group (TRISTAN). Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-56.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
- Dal Negro RW, Pomari C, Tognella S, Micheletto C. Salmeterol and fluticasone 50 µg/250 µg bid in combination provides a better long-term control than salmeterol 50 µg bid alone and placebo in COPD patients already treated with theophylline. *Pulm Pharm Ther* 2003; 16: 241-6.
- Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 µg)/salmeterol (50 µg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834-43.
- Mahler DA, Wire D, Horstman CN, Chang J, Yates T, Fischer T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-91.
- Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *The Cochrane database of systematic review*, juli 2004.
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.

1.9 Mucolytica en anti-oxidantia

Verantwoording van de literatuur

In 2005 verscheen de publicatie van Decramer et al waarin het effect van N-acetylcysteïne specifiek bij COPD-patiënten werd onderzocht [Decramer, 2005]. In dit onderzoek (523 COPD-patiënten, gemiddelde leeftijd 62 jaar, 79% mannen, FEV₁ 57% van voorspeld, 75% GOLD-stadium II/25% GOLD-stadium III) werd dagelijkse orale toediening van 600 mg N-acetylcysteïne vergeleken met placebo, toegevoegd aan 'usual care'. Patiënten werden gestratificeerd op basis van ICS-gebruik.

Uitkomstparameters

Longfunctie

In de studie van Decramer et al waren er geen significante verschillen in FEV₁ en vitale capaciteit tussen de N-acetylcysteïne (NAC) en de de placebogroep [Decramer, 2005]. Er werd wel een significante daling van de functionele residuele capaciteit (FRC) gevonden in de interventiegroep na drie jaar (4,46 l naar 4,09 l) in vergelijking met de placebogroep (4,34 l naar 4,34 l; $p < 0,003$ tussen de twee groepen).

Exacerbatiefrequentie

In de studie van Decramer werd geen effect gevonden op exacerbaties in de totale groep, evenmin voor subgroepen op basis van rookstatus of GOLD-stadium. Subgroepanalyse toonde dat het aantal exacerbaties bij patiënten, die geen inhalatiecorticosteroiden gebruikten, lager was in de groep die NAC gebruikte in vergelijking met de placebogroep (130 versus 187, $p = 0,04$) [Decramer, 2005].

Kwaliteit van leven

In de Broncus-studie werd de gezondheidstoestand van de patiënten geïnventariseerd middels de St George's Respiratory Questionnaire en Euroqol-5D [Decramer, 2005]. Er was geen significant verschil tussen beide groepen ($p = 0,358$).

Bijwerkingen

In de Broncus-studie waren de bijwerkingen van NAC niet verschillend van placebo [Decramer, 2005].

Commentaar

In de Broncus-studie was de totale follow-up in de interventiegroep significant langer dan in de placebogroep; dit kan de resultaten van het onderzoek hebben vertekend [Decramer, 2005]. Ongeveer 70% van de patiënten in beide groepen gebruikten inhalatiecorticosteroiden, hetgeen de uitkomsten beïnvloed kan hebben.

Conclusies

Niveau 2	Longfunctie Er is geen invloed van N-acetylcysteïne (NAC) op de jaarlijkse afname van FEV ₁ en vitale capaciteit bij patiënten met COPD GOLD-stadium II en III. <i>A2 Decramer</i>
-----------------	---

Niveau 2	Exacerbaties NAC heeft geen invloed op het aantal exacerbaties voor de totale groep patiënten. In een post-hoc analyse bleek NAC een significante daling in het aantal exacerbaties te veroorzaken bij patiënten die geen inhalatiecorticosteroiden gebruikten. <i>A2 Decramer</i>
-----------------	---

Niveau 2	Kwaliteit van leven Er is geen invloed van N-acetylcysteïne op het verloop van de kwaliteit van leven bij patiënten met GOLD stadium II en III. <i>A2 Decramer</i>
-----------------	--

Aanbeveling

N-acetylcysteïne wordt niet aanbevolen om de achteruitgang in longfunctie bij COPD GOLD II/III te vertragen, noch om de exacerbatiefrequentie te reduceren, of om de kwaliteit van leven te verbeteren.

Literatuur

- Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, Herwaarden C van, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteïne on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552-60.

1.10 Theofylline

Verantwoording van de literatuur

Na selectie van de literatuur bleven twee publicaties over. In de Cochrane-review van Ram et al werden 20 onderzoeken geïnccludeerd, alle RCT's waarin orale theofylline werd vergeleken met een placebo [Ram, 2002]. Hoewel de maximale follow-up duur van deze studies 90 dagen bedroeg, is toch besloten deze studie te includeren in de analyse voor de richtlijn. Alle geïnccludeerde studies hadden een cross-over design met wash-out periode. In totaal werden 488 COPD-patiënten (gemiddelde leeftijd 58-69 jr; gemiddelde FEV₁ 0,96-1,15 l; GOLD-stadium [II]-III-IV) in de meta-analyse betrokken. Sommige resultaten hebben betrekking op een klein aantal patiënten. De toegestane co-medicatie varieerde per studie:

in vier studies was het gebruik van luchtwegverwijders niet toegestaan, de patiënten van 12 studies mochten hun voorgeschreven medicatie (luchtwegverwijders en inhalatiecorticosteroiden) tijdens de studie continueren en in 4 studies werd het gebruik van co-medicatie niet beschreven.

Rossi et al beschreven een 12 maanden durende gerandomiseerde studie waarin in vier armen het gebruik van formoterol (2 dd 12 µg of 2 dd 24 µg) en theofylline (streefwaarde plasma 8-20 mg/L) werd vergeleken met placebo [Rossi, 2002]. De studiepoulatie bestond uit patiënten met COPD (n=622, 80% mannen, gemiddelde leeftijd 63 jr, gemiddelde FEV₁ 1,37 l, GOLD-stadium [II]-III-IV). In deze analyse werden de studiearmen met theofylline (209 patiënten) en placebo (220 patiënten) vergeleken. In deze studie was alleen het gebruik van inhalatiecorticosteroiden toegestaan als co-medicatie (46% in de theofylline- en 49% in de placebogroep).

Uitkomstparameters

Symptomen

Noch in de Cochrane-review noch in de studie van Rossi werd een significant effect van theofylline gevonden op subjectieve kortademigheidklachten (VAS-score) of op andere symptomen [Ram, 2002; Rossi, 2002]. In de studie van Rossi had formoterol overigens wel een positief effect [Rossi, 2002].

Longfunctie

In de Cochrane-review werd een significante toename van de FEV₁ beschreven bij patiënten met theofylline (gemiddeld verschil 100 ml, 95%BI 40-160 ml) [Ram, 2002]. Tevens werd een significant toegenomen FVC in deze groep gemeten (gemiddeld verschil 210 ml, 95%BI 100-320 ml). Er werden geen significante effecten gevonden op FRC, PEF, TLC en RV.

In de studie van Rossi was de gemiddelde FEV₁ in de groep die behandeld werd met theofylline na 12 maanden 130 ml hoger in vergelijking met placebo [Rossi, 2002]. Ook de formoterolgroepen (formoterol 12 µg (211 patiënten) en formoterol 24 µg (214 patiënten)) werden vergeleken met theofylline. Formoterol 12µg had een gunstiger invloed op de FEV₁ dan theofylline (verschil 80 ml, p=0,026). Bij de dosering van 24 µg werd geen statistisch significant verschil gevonden.

Exacerbatiefrequentie

In de Cochrane-review werd geen effect gevonden op de duur en/of frequentie van exacerbaties bij vergelijking van theofylline met placebo (uitkomstparameter van twee studies, 45 patiënten) [Ram, 2002]. In de studie van Rossi bleken minder vaak exacerbaties en COPD-gerelateerde ziekenhuisopnames op te treden in de theofyllinegroep in vergelijking met placebo (aanvullende medicatie vanwege exacerbatie: 20% versus 34%, ziekenhuisopnames 6 versus 20) [Rossi, 2002]. Bij gebruik van formoterol traden minder vaak lichte exacerbaties op dan bij gebruik van theofylline (p≤0,035).

Kwaliteit van leven

Patiënten gaven de voorkeur aan theofylline ten opzichte van placebo (RR 2,3, 95%BI 1,3-4,1) [Ram, 2002]. In de studie van Rossi was de SGRQ-score in de theofyllinegroep significant beter dan in de placebogroep (p=0,013) [Rossi, 2002].

Inspanningstolerantie

De VO₂max (uitkomstparameter in twee studies, 32 patiënten) liet een significante verbetering zien in de theofyllinegroep (gemiddelde verschil 195 ml, 95%BI 113-278 ml). De zes minuten loopafstand toonde in de verschillende studies geen significant verschil bij vergelijking van theofylline met placebo (gemiddelde verschil 33 meter) [Ram, 2002].

Overige

Arteriële bloedgasanalyse

Zes studies in de Cochrane-review (156 patiënten) rapporteerden een significante verbetering van PaO₂ (WMD (weighted mean difference) 3,2 mmHg, 95%BI 1,2-5,1 mmHg) en een significante afname van PaCO₂ (WMD -2,4 mmHg, 95%BI (-3,5 - -1,2 mmHg)) in de met theofylline behandelde groepen ten opzichte van placebo [Ram, 2002].

Bijwerkingen

Patiënten die theofylline gebruikten bemerkten significant vaker misselijkheid (RR 7,7, 95%BI 1,5-39,9) [Ram, 2002; Rossi, 2002].

Commentaar

De review van Ram betreft 20 studies met in totaal 448 patiënten en een follow-up van slechts drie maanden. Een aantal resultaten uit de review van Ram zijn gebaseerd op een erg klein aantal patiënten [Ram, 2002].

Bij de studie van Rossi moet worden opgemerkt dat de uitval in de theofyllinegroep groter was dan in de andere groepen, inclusief de placebogroep [Rossi, 2002]. Dit kan de resultaten van de studie beïnvloeden. Ook het feit dat theofylline als monotherapie is onderzocht en er onvoldoende vergelijking is uitgevoerd met andere medicatie, maken de resultaten klinisch minder relevant voor de Nederlandse praktijk. In Nederland zijn theofyllinepreparaten geen middelen van eerste keus vanwege de geringe therapeutische breedte, de bijwerkingen en de effectieve alternatieven in de vorm van geïnhaleerde kort- en met name langwerkende luchtwegverwijders.

Conclusies

Niveau 1	Dagelijkse toediening van theofylline verhoogt de FEV ₁ met 100-130 ml en verbetert de kwaliteit van leven bij patiënten die geen andere luchtwegverwijders gebruiken (GOLD [II]-III-IV). Het effect op de exacerbatiefrequentie is in de literatuur niet eenduidig. Behandeling met theofylline is geassocieerd met bijwerkingen zoals gastro-intestinale klachten, ritmestoornissen en convulsies.
	A1 <i>Ram</i>
	A2 <i>Rossi</i>

Niveau 2	<p>In vergelijking met formoterol (12 µg 2dd) heeft theofylline een minder gunstig effect op klachten en FEV₁. Daarnaast is het aantal lichte exacerbaties hoger en ervaren patiënten meer bijwerkingen van theofylline.</p> <p>A2 Rossi</p>
-----------------	--

Aanbeveling

Theofylline heeft een bewezen effectiviteit bij COPD, maar het bronchusverwijdende effect is kleiner dan van geïnhaleerde bronchusverwijders en de toxiciteit is groter. De waarde van theofylline, toegevoegd aan geïnhaleerde luchtwegverwijders, is niet goed onderzocht. Theofylline kan op proef toegepast worden wanneer de combinatie van betamimetica en anticholinergica (en eventueel inhalatiecorticosteroiden) onvoldoende effect heeft. De behandelaar dient op de hoogte te zijn van de geringe therapeutische bandbreedte, de (soms ernstige) bijwerkingen inclusief interacties met verschillende andere medicamenten.

Literatuur

- Ram FS, Jones PW, Castro AA, De-Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003902.
- Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058-69.

1.11 Orale corticosteroiden

Verantwoording van de literatuur

In juli 2005 is een Cochrane-analyse gepubliceerd over de plaats van orale corticosteroiden bij COPD [Walters, 2005]. Er werden 24 RCT's geïnccludeerd, waarbij orale corticosteroiden werden vergeleken met placebo bij patiënten met COPD (1029 patiënten, 836 mannen, gemiddelde leeftijd 52-70 jr, overwegend GOLD II-IV (15 studies), rokers en ex-rokers). Het gebruik van andere medicatie was gematched in beide groepen. De behandeling duurde drie weken of minder in 19 studies. Een hoge dosis orale corticosteroiden (30-40 mg prednison per dag) werd gebruikt in 21 studies.

Uitkomstparameters

Symptomen

Er werd een klein significant verschil met betrekking tot piepen gevonden bij patiënten behandeld met orale corticosteroiden in vergelijking met placebo. Geen significante verschillen werden gevonden voor dyspneu, hoest en sputum tussen beide groepen.

Longfunctie

Er was een significante toename in FEV₁ na twee weken behandeling (WMD 53 ml; 95%BI 22,21-84,39) in het voordeel van orale corticosteroiden in 14 studies met 396 patiënten. Er zouden zeven patiënten behandeld moeten worden met 30-40 mg orale corticosteroiden per dag (95%BI 5-12) voor één extra patiënt met een toename van de FEV₁>20% van de uitgangswaarde.

Exacerbatiefrequentie

Er was geen significant verschil in risico op het optreden van een exacerbatie of mate van ernstige exacerbaties gedurende twee jaar behandeling met een lage dosis orale corticosteroiden (tot 10-15 mg/dag).

Kwaliteit van leven

De gevonden verschillen in health-related quality of life (CRQ) waren significant, maar lager dan de minimum clinically important difference (MCID).

Inspanningstolerantie

Een significante toename van functionele capaciteit (WMD 0,44, 95%BI 0,14-0,74) werd gevonden in de groep behandeld met orale corticosteroiden (drie studies). Een significante toename in de 12 minuten looptest werd gevonden bij patiënten behandeld met orale prednison (drie studies).

Bijwerkingen

Er was een toename in bijwerkingen ten gevolge van orale corticosteroiden, zoals verhoogde bloedglucose, hypertensie, bijniersuppressie en afname in serum osteocalcine.

Conclusie

Niveau 1	Orale corticosteroiden hebben een geringe toegevoegde waarde bij de behandeling van mannen met COPD GOLD-stadium II-IV, maar de effecten wegen niet op tegen de nadelen. <i>A1 Walters</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Onderhoudsbehandeling met orale corticosteroiden wordt in geen van de GOLD-stadia geadviseerd.
--

Literatuur

- Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD005374. Review.

1.12 Antibiotica als onderhoudsbehandeling

Verantwoording van de literatuur

De resultaten van de zoekacties volgens genoemde criteria hebben geen relevante artikelen opgeleverd na selectie op basis van de titel. Verdere zoekacties leverde een systematische review op, die de effectiviteit van profylactische antibioticatoediening bij patiënten met chronische bronchitis (met en zonder luchtwegobstructie) heeft onderzocht [Black, 2003]. In de meta-analyse waren negen RCT's met in totaal 1055 geïnccludeerde patiënten (gemiddelde leeftijd 15-77 jaar, $\geq 67\%$ mannen, GOLD-stadia niet vermeld) opgenomen. De duur van de RCT's varieerde van drie maanden tot vijf jaar. Echter, alle studies zijn vóór 1970 verricht. De inclusiecriteria van de patiënten in de gevonden onderzoeken zijn onbekend.

Uitkomstparameters

Exacerbatiefrequentie

Profylactische antibioticatoediening reduceerde het risico op het krijgen van een exacerbatie in vergelijking met placebo (RR 0,91, 95%BI 0,84-0,99). Er was een tendens dat ook het aantal exacerbaties per persoon per jaar verminderde bij profylactisch antibioticagebruik. Dit was echter niet statistisch significant (weighted mean difference (WMD): -0,15, 95%BI -0,34-0,4). De number-needed-to-treat om een exacerbatie te voorkomen was 14.

Overige

Er was een significante vermindering van het aantal ziektedagen per behandeld persoon per maand (WMD: -0,95, 95%BI -1,89 - -0,01, 22% vermindering).

Bijwerkingen

De met antibiotica behandelde patiëntengroep rapporteerde iets meer bijwerkingen in vergelijking met de placebogroep (aantal bijwerkingen; WMD per behandelde patiënt per jaar: 0,01, 95%BI 0-0,02).

Commentaar

Voorzichtigheid is geboden bij het interpreteren van deze data, aangezien de trials meer dan 35 jaar geleden zijn uitgevoerd. Tegenwoordig is er mogelijk een ander gevoeligheidspatroon en zijn er nieuwere antibiotica in omloop.

Conclusie

Niveau 1	Profylactisch antibioticagebruik vermindert het risico op het krijgen van een exacerbatie en vermindert het aantal ziektedagen per maand bij patiënten met COPD en chronische bronchitis. Echter deze data zijn > 35 jaar oud. <i>A1 Black</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Vanwege onvoldoende actuele data over effectiviteit en zorgen over bijwerkingen en resistentieontwikkeling, worden profylactische antibiotica als onderhoudsbehandeling bij COPD niet aanbevolen.

Literatuur

- Black P, Staykova T, Chacko E, Ram FS, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis (Cochrane review). In the Cochrane Library, issue 4, 2003. Chichester, UK:

1.13 Toedieningsvormen

Inleiding

Ten behoeve van de behandeling van COPD heeft pulmonale toediening van medicatie door middel van inhalatie de voorkeur [GOLD, 2005]. Het gewenste effect wordt snel bereikt, een lagere dosering is nodig en er zijn minder systemische bijwerkingen. Er zijn verschillende toedieningsvormen beschikbaar, zoals droog poeder inhalatoren (DPI), dosisaërosolen (pMDI), eventueel in combinatie met een voorzetkamer en vernevelaars. Verschillende factoren, zoals het farmacon, de toedieningsvorm en patiëntfactoren, zoals de inhalatietechniek, de luchtwegdoorgankelijkheid en de ademspierfunctie, beïnvloeden de dosisafgifte, de deeltjesgrootteverdeling en dientengevolge mogelijk het klinische effect. Daarnaast zijn er ook overwegingen van praktische aard, zoals het aanbod van de verschillende farmaca in relatie tot de toedieningsvormen, alsook de voorkeur van de patiënt, gebruiksgemak en acceptatie op langere termijn.

Uitgangsvraag

Is er verschil in effectiviteit (vermindering klachten) bij gebruik van verschillende toedieningsvormen?

Samenvatting van de literatuur

Na selectie van de literatuur bleef er één recente review over. Dolovich et al onderzochten middels een systematische review de effectiviteit van verschillende inhalatoren voor de afgifte van bronchusverwijders en steroïden [Dolovich, 2005].

Er werden zeven studies (RCT) geïnccludeerd met in totaal 175 COPD-patiënten (outpatients). Er werd geen evidence gevonden voor verschil in effectiviteit van anticholinergica en β 2-mimetica toegediend via vernevelaars, DPI en pMDI met en zonder voorzetkamer. Er zijn te weinig gegevens bekend van deze patiëntenpopulatie om een

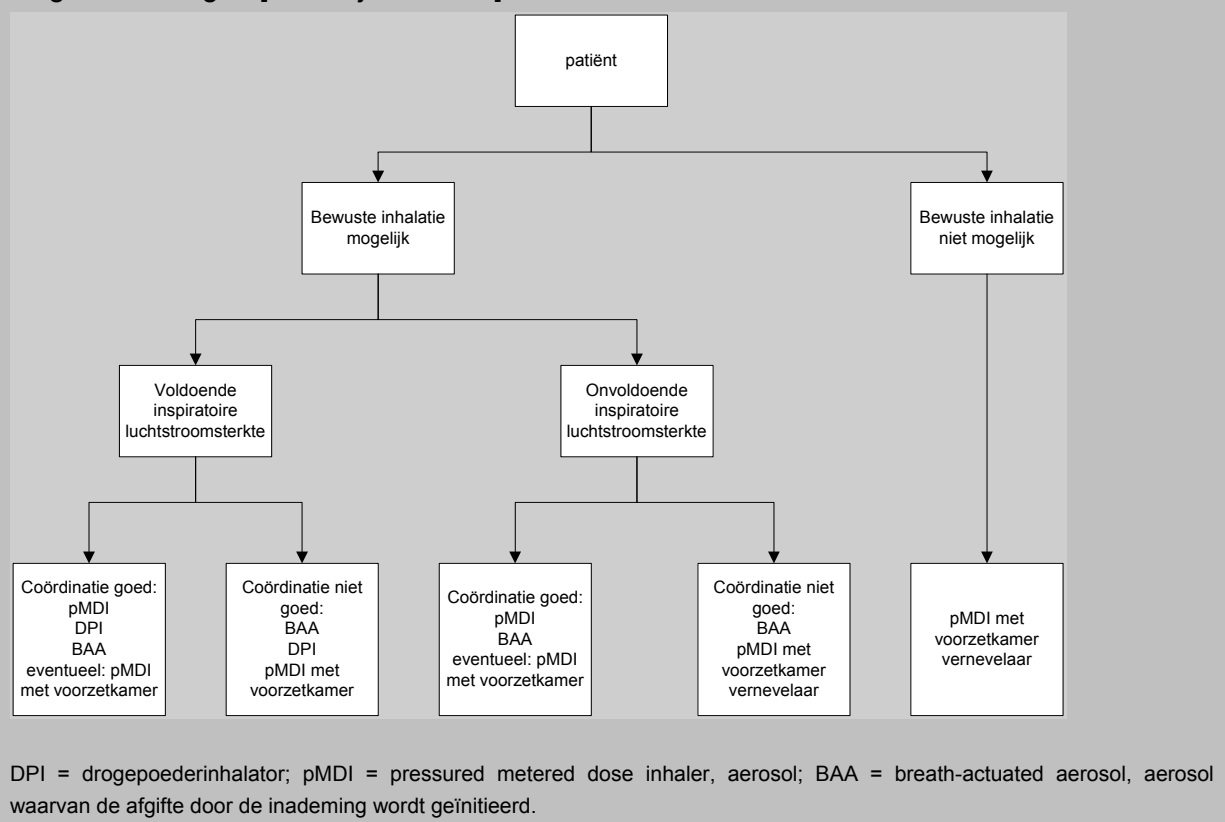
uitspraak te kunnen doen over combinatiepreparaten (combivent®), inhalatiesteroïden en langwerkende bronchusverwijders.

Aangezien verschil in effectiviteit dus geen selectie criterium is, zijn andere aspecten van belang bij het maken van een keuze voor een inhalator:

1. Beschikbaarheid van diverse preparaten in verschillende inhalatoren (hetzelfde inhalatortype voor diverse preparaten heeft de voorkeur [Palen van der, 1999].
2. Mate van correct gebruik van de inhalator, rekening houdend met patiëntfactoren (onder andere leeftijd, co-morbiditeit) en klinische setting [Dekhuijzen, 1998].
3. Economische aspecten (kosten en duurzaamheid van de inhalator).
4. Patiëntenvoorkeur danwel voorkeur medisch personeel.

Aanbeveling

Stroomdiagram met keuzemogelijkheden van inhalatietherapie bij patiënten met obstructieve longaandoeningen [Dekhuijzen, 1998].



Literatuur

- Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2005 (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop).
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest 2005; 127: 335-71.
- Van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, Zielhuis GA, Seydel ER. Multiple inhalers confuse asthma patients. Eur Respir J 1999; 14: 1034-7.
- Dekhuijzen PN. Inhalatiemedicatie bij volwassenen met obstructieve longaandoeningen: poeder of aerosol? Ned Tijdschr Geneesk 1998; 142: 1369-74.

1.14 Ademstimulantia

Respiratoire stimulantia kunnen gebruikt worden om de hypercapnie tijdens een acute exacerbatie COPD te bestrijden. Incidenteel worden zij ook ingezet bij een stabiele patiënt met ernstig COPD en chronische hypercapnie. Er zijn geen studies die voldoen aan de criteria voor toelating in deze richtlijn.

Het meest gebruikte middel is Doxapram. Dit werkt centraal, vergroot de respiratoire drive en stimuleert de werking van het diafragma. Eén studie liet zien dat Doxapram resulteert in afname van de acidose en een daling van de PaCO₂ bij een acute exacerbatie COPD [Moser, 1973]. Het effect is echter meestal kort. Eén van de bijwerkingen kan zijn dat de patiënt geagiteerd wordt of verder uitput. Doxapram intraveneus wordt meestal toegediend in een dosering van 3 mg per minuut gedurende de eerste twee uur, daarna 1,5 mg per minuut. Doxapram wordt niet aanbevolen bij stabiel COPD.

Orale ademstimulantia kunnen worden overwogen bij een chronisch hypercapnische COPD-patiënt. Er zijn geen voorspellende factoren die aangeven of een patiënt wel of niet op deze medicamenten zal reageren. Indien deze behandeling wordt overwogen, kan gebruik gemaakt worden van acetazolamide (Diamox) 2 dd 250 mg per os (cave toename metabole acidose) of progestativa (Provera) 2 dd 30 mg per os.

Literatuur

- Moser KM, Luchsinger PC, Adamson JS, McMahon SM, Schlueter DP, Spivack M, et al. Respiratory stimulation with intravenous doxapram in respiratory failure. A double-blind cooperative study., NEJM 1973; 288: 427-31.

HOOFDSTUK 2: MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN EEN EXACERBATIE

2.1 Wat wordt verstaan onder een exacerbatie?

Er is wereldwijd geen breed geaccepteerde definitie van een 'acute exacerbatie COPD'. De internationale richtlijnen hanteren een combinatie van klinische symptomen om een acute exacerbatie te beschrijven [ACP/ACCP, 2001, Finnish, 2004, GOLD, 2005, NCCCC/NICE, 2004]:

- Toename van dyspneu
- Toename van sputumvolume
- Toename van sputumpurulentie
- Toename hoesten [GOLD, 2005, NCCCC/NICE, 2004]

Tevens wordt beschreven dat patiënten met een acute exacerbatie van COPD ook minder specifieke klachten, zoals malaise, insomnia, vermoeidheid, depressie, verwardheid, verminderde inspanningstolerantie en koorts, kunnen vertonen.

Oorzaken van een exacerbatie

Acute exacerbaties kunnen uitgelokt worden door:

- Tracheobronchiale infecties (viraal/bacteriëel)
- Blootstelling aan omgevingsfactoren (NO₂, ozon, SO₂)
- In 30% van de exacerbaties is er geen oorzaak aan te wijzen

Differentiaal diagnostisch moet bij COPD-patiënten, die zich presenteren met bovengenoemde klachten, ook gedacht worden aan pneumonie, pneumothorax, linker ventrikel falen/pulmonaal oedeem, longembolie, longcarcinoom, bovenste luchtweg-obstructie, aspiratie en pleurale effusie.

Ernst van een exacerbatie

Ook voor de beschrijving van de ernst van een exacerbatie bestaat geen gevalideerde stadiëring. In de meeste gevallen gaat het om lichte (extra medicatie in de thuissituatie zonder tussenkomst van arts) of matig ernstige exacerbaties (extra medicatie in de thuissituatie met tussenkomst van arts), waarbij geen dyspneu in rust of respiratoire insufficiëntie optreedt.

Soms is er sprake van een ernstige exacerbatie (ziekenhuisopname vereist). Criteria daarvoor zijn:

- (een toename van de) dyspneu in rust, moeite met uitspreken van een hele zin, niet plat kunnen liggen;
- ademhalingsfrequentie >25/min (bij zeer ernstige exacerbaties neemt de ademfrequentie weer af!);
- hartfrequentie >110/min;
- fors gebruik van hulpademhalingsspieren.

Conclusie

Niveau 4	Onder een exacerbatie wordt verstaan een aanhoudende verslechtering van de conditie van de patiënt (24 uur) ten opzichte van de stabiele situatie en buiten de normale fluctuatie, met een acuut begin en de noodzaak tot aanpassing van de medicatie bij patiënten met COPD. <i>D Rodriguez-Roisin</i>
-----------------	---

Literatuur

- American College of Physicians (ACP) and American College of Chest Physicians (ACCP). ACP/ACCP Management of acute exacerbations of COPD algorithm. *Ann Intern Med* 2001; 134: 595-9.
- Finnish Medical Society Duodecim. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [CD-ROM]. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2005 Mar 2 [various].
- Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2005 (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop).
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions, National Institute for Health and Clinical Excellence (NCCCC/NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 S1: 1-232.
- Rodriguez-Roisin R. Toward a Consensus Definition for COPD Exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398S–401S.

2.2 Luchtwegverwijders bij een exacerbatie COPD

Verantwoording van de literatuur

Kortwerkende β 2-mimetica, anticholinergica of een combinatie van beide worden gebruikt in de behandeling van een acute exacerbatie COPD [GOLD 2005, ATS/ERS 2004].

McCrory en Brown publiceerden een Cochrane-review waarbij β 2-mimetica- en anticholinergicatoediening bij patiënten met een exacerbatie COPD werd bestudeerd [McCrory, 2002]. Hierin zijn vier RCT's geïnccludeerd waarin ipratropium werd vergeleken met β 2-mimetica en vijf RCT's waarin een vergelijking werd gemaakt een combinatie van beide middelen versus β 2-mimetica alleen (447 patiënten met een exacerbatie COPD, gemiddelde leeftijd 57,6-69,2 jr, FEV₁ dag 1 exacerbatie 0,44-0,93 l).

Er zijn nog onvoldoende publicaties over de effectiviteit van langwerkende β 2-mimetica bij patiënten met een acute exacerbatie COPD. Er kan dus nog geen uitspraak worden gedaan over hun rol bij de behandeling van een exacerbatie.

Uitkomstparameters

Longfunctie

In de review van McCrory vergeleken vier onderzoeken de effecten van ipratropium versus β 2-mimetica. Geconcludeerd werd dat anticholinergica eenzelfde response op FEV₁ gaven als β 2-mimetica (WMD 0,0 l, 95%BI -0,19-0,19 l). In vijf onderzoeken werd een vergelijking gemaakt van de combinatie van beide middelen versus β 2-mimetica alleen. De combinatie van beide middelen had geen duidelijk voordeel ten opzichte van β 2-mimetica alleen, noch op korte termijn (90 min) (95%BI WMD -0,08-0,12 l) noch op lange termijn (24 uur) (WMD -0,05 l, 95%BI -0,14-0,05 l) [McCrory, 2002].

Overige

Er werd geen verschil in PaO₂ gevonden tussen beide interventies [McCrory, 2002].

Commentaar

Er zijn aanwijzingen dat tijdens een exacerbatie COPD een hogere dosis effectiever is dan de standaarddosis bij de behandeling met bronchusverwijders via dosisaërosol plus voorzetkamer. Er zijn echter onvoldoende en inadequate data beschikbaar.

Conclusies

Niveau 1	Anticholinergica en β 2-mimetica hebben een vergelijkbaar effect op luchtwegverwijding bij patiënten met een acute exacerbatie COPD. Er is geen bewijs dat een combinatie van β 2-mimetica en ipratropium een beter effect heeft bij een exacerbatie COPD dan een van beide middelen. <i>A1 McCrory</i>
-----------------	--

Aanbeveling

Bij een exacerbatie kan men op klinische gronden besluiten te behandelen met een combinatie van kortwerkende β 2-mimetica en anticholinergica of met één van deze middelen. Over de rol van langwerkende preparaten is op grond van de literatuur nog geen aanbeveling te doen.

Literatuur

- American Thoracic Society/European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD.
http://www.ersnet.org/lrPresentations/copd/files/main/contenu/pages/full_text.pdf.
- McCrory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympaticomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systemic Reviews 2002, Issue 3 Art. No.: CD003900.DOI: 10.1002/14651858.CD003900.

2.3 Orale (en parenterale) corticosteroïden bij een exacerbatie COPD

Verantwoording van de literatuur

De waarde van behandeling met glucocorticosteroïden bij patiënten met een exacerbatie COPD wordt in onderstaande publicaties besproken. Wood-Baker publiceerde in 2005 een Cochrane-review waarin de effecten van corticosteroïden (oraal of parenteraal) bij patiënten met een exacerbatie COPD beschreven worden [Wood-Baker, 2005]. Er werden 10 RCT's geïnccludeerd (951 patiënten met een acute exacerbatie COPD, 80% man, gemiddelde leeftijd 61,5-72 jaar), waarin toediening van 30-60 mg prednisolon po/iv gedurende vier dagen-acht weken werd vergeleken met placebo.

Uitkomstparameters

Symptomen

Twee van de 10 studies rapporteerden een significante afname van dyspneu-score (gemeten middels VAS) (SMD 0,41 VAS-units, 95%BI 0,09-0,73 units) [Wood-Baker,2005].

Longfunctie

Patiënten, die corticosteroïden gebruikten, lieten een significante (en klinisch relevante) toename van FEV₁ zien (WMD 140 ml, 95%BI 80-200 ml) [Wood-Baker, 2005].

Kwaliteit van leven

In geen van de onderzoeken was de kwaliteit van leven of inspanningstolerantie een uitkomstmaat.

Overige

De belangrijkste uitkomstparameter was 'therapiefalen'. Dit werd gedefiniëerd als: hernieuwd bezoek aan SEH of polikliniek, verslechtering van COPD leidend tot aanpassing van de behandeling, noodzaak tot mechanische beademing of sterfte. Het gebruik van systemische corticosteroïden leidde significant minder vaak tot therapiefalen (OR 0,48, 95%BI 0,34-0,68, NNT 9) [Wood-Baker].

Twee van de 10 studies rapporteerden een significante PaO₂ verbetering bij het gebruik van corticosteroïden versus placebo (SMD 0,35, 95%BI 0,03-3,38 units, echter er was significante heterogeniteit tussen beide studies) [Wood-Baker, 2005].

Bijwerkingen

Significant meer bijwerkingen werden gezien bij patiënten die behandeld werden met corticosteroïden (OR 2,29, 95%BI 1,55-3,38). Hyperglycemie was de belangrijkste bijwerking die optrad (OR 5,48, 95%BI 1,58-18,96) [Wood-Baker, 2005].

Commentaar

Gebruikelijk is om prednisolon voor te schrijven in doseringen van 30-40 mg gedurende 10-14 dagen [GOLD]. Door Sayiner et al is aangetoond dat een prednisonkuur van 10 dagen effectiever is dan een kuur van drie dagen [Sayiner, 2001].

In een gerandomiseerd onderzoek bij 142 patiënten met een exacerbatie van COPD was dexamethason minder effectief dan prednisolon wat betreft symptomen (piepen) en longfunctie (FEV₁) [Li, 2003]. Uitsluipen heeft geen meerwaarde in onderzoek bij patiënten met astma. Dergelijke studies zijn voor zover bekend niet uitgevoerd bij patiënten met COPD [Hurst, 2004].

Keuze tussen prednisolon versus prednison

Er zijn twee redenen om de voorkeur te geven aan prednisolon boven prednison:

1. Prednison is farmacologisch inactief en pas werkzaam na omzetting in prednisolon. Daarom heeft prednisolon de voorkeur bij zeer ernstige leverfunctiestoornissen.
2. Bij hoge doseringen is prednisolon patiëntvriendelijker omdat voor prednison een grotere hoeveelheid tabletten vereist is.

Conclusies

Niveau 1	Behandeling met systemische corticosteroïden laat een significante vermindering zien van therapiefalen binnen 30 dagen en verbetering van de FEV ₁ , dyspneuscore en bloedgasparameters in vergelijking met placebo. Behandeling met systemische corticosteroïden gaat gepaard met meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Er is een aanzienlijke kans op hyperglycemie. <i>A1 Wood-Baker</i>
Niveau 3	Een prednisolonkuur van 10 dagen is effectiever dan een kuur van drie dagen. Een kuur langer dan 14 dagen is waarschijnlijk niet zinvol. <i>B Sayiner</i>
Niveau 2	Prednisolon is werkzamer dan dexamethason. <i>A2 Li</i>
Niveau 4	'Uitsluipen' van een prednisolonkuur is niet noodzakelijk. <i>D Hurst</i>

Aanbeveling

De werkgroep adviseert ambulante en klinische patiënten met COPD (GOLD II-IV) met een exacerbatie die onvoldoende verbetert op luchtwegverwijders, te behandelen met prednisolon 30 mg gedurende 7-14 dagen.
Bij patiënten met de diagnose diabetes mellitus wordt aanbevolen de (nuchtere) glucose gedurende een prednisolonkuur extra te controleren.

Literatuur

- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. September 2005.
- Hurst JR, Wedzicha JA. Chronic obstructive pulmonary disease: the clinical management of an acute exacerbation. *Postgraduate Med J* 2004; 80: 497-505.
- Li H, He G, Chu H, Zhao L, Y H. A step-wise application of methylprednisolone versus dexamethasone in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2003; 8: 199–204.
- Sayiner A, Aytumur ZA, Cirit M. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001; 119: 726-30.
- Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JAE. Systemic corticosteroids for acute exacerbation of chronic obstructive disease. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2005, Issue 1 Art. No.: CD001288.DOI: 10.1002/14651858.CD001288.pub2.

2.4 Antibiotica bij een exacerbatie COPD

Verantwoording van de literatuur

McCrary et al publiceerden in 2001 een systematische review over het management van acute exacerbaties bij COPD [McCrary, 2001]. Ten aanzien van antibioticagebruik werden in deze review 11 gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken geïnccludeerd. In deze RCT's waren 1092 patiënten met een exacerbatie van COPD of chronische bronchitis opgenomen, die gedurende 3-14 dagen gevolgd werden. Patiënten kregen antibiotica (veelal amoxicilline of tetracycline) danwel een placebo, waarbij de longfunctie, de ernst van de symptomen en het aantal ziektedagen werden geëvalueerd. Opvallend was dat, naast een drietal wat grotere studies, ook een aantal onderzoeken met kleine patiëntenaantallen werden meegenomen in deze review. Ook waren de meeste geïnccludeerde onderzoeken erg gedateerd. Een meta-analyse van gepoolde data werd niet uitgevoerd.

Uitkomstparameters

Symptomen

McCrary et al vonden met name bij patiënten met een ernstige exacerbatie gunstige effecten van antibiotica op de symptomen van een exacerbatie. Bij patiënten met een milde exacerbatie werd geen verschil gezien tussen de antibioticagroep en de placebogroep [McCrary, 2001].

Longfunctie

Verschillende, in de review van McCrary geïnccludeerde onderzoeken, onderzochten het effect van antibiotica op de longfunctie (PEF, FEV₁, FVC). Hieruit bleken wisselende resultaten. In enkele onderzoeken werd wel een verschil gezien tussen antibiotica en placebo ten gunste van antibiotica; in andere niet. In slechts één onderzoek was het verschil tussen antibiotica en placebo statistisch significant (PEFR +10,75 l/min, 95% BI 4,95-16,54) [McCrary, 2001].

Overig

In één van de onderzoeken, die in de review van McCrory werd geanalyseerd, werd gekeken naar de duur van de antibioticabehandeling. Uit deze retrospectieve analyse kwam als resultaat naar voren dat de meeste patiënten baat zouden hebben bij een medicatieduur van zes tot tien dagen. Hierbij werd echter geen follow-up uitgevoerd [McCrory, 2001].

Commentaar

Er is betrekkelijk weinig placebo-gecontroleerd onderzoek gedaan naar het effect van antibiotica bij een exacerbatie van COPD. In de meeste andere studies worden verschillende antibiotica met elkaar vergeleken. Opmerkelijk was de spontane genezing na 21 dagen bij 55% van de exacerbaties in de placebogroep in een studie bij patiënten met (matig) ernstig COPD [Anthonissen, 1987].

Conclusies

Niveau 1	Er is gedateerd bewijs voor een gunstig effect van antibiotica op de longfunctie (piekstroom) en symptomen bij de behandeling van een acute ernstige exacerbatie COPD. <i>A1 McCrory</i>
Niveau 1	Patiënten met een ernstige exacerbatie hebben het meeste baat bij antibiotica. <i>A1 McCrory</i>
Niveau 4	Er is onvoldoende onderzoek gedaan naar de optimale duur van behandeling met antibiotica.

Overige overwegingen

1. In één review wordt de aanbeveling gedaan om niet iedere patiënt met een exacerbatie COPD per definitie te behandelen met antibiotica [Sohy, 2002]. Immers, veel patiënten met COPD zijn chronisch gekoloniseerd met micro-organismen. Hierdoor hoeft een positieve sputumkweek niet te betekenen dat de gevonden bacteriesoort de oorzaak van de exacerbatie is. Bovendien kan ook een virale verwekker toename van sputumvolume en purulentie geven. Aangezien patiënten met ernstigere exacerbaties - die vooral voorkomen bij ernstig COPD - meer baat hebben bij antibiotica, wordt aanbevolen behandeling met antibiotica te reserveren voor patiënten met ernstig COPD of met klinische infectieverschijnselen (temperatuur >38,5°C of algemeen ziekzijn).
2. Vanwege het ontbreken van onderzoek naar de behandeling van een exacerbatie van COPD met klinische infectieverschijnselen, heeft de werkgroep ervoor gekozen de richtlijnen te hanteren van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) voor behandeling van een in de bevolking opgelopen pneumonie [Schouten, 2005]. De meest voorkomende verwekkers van een dergelijke pneumonie zijn *S. pneumoniae*, *H. influenzae* en *M. Catarrhalis*; betrouwbare gegevens over verwekkers van een exacerbatie van COPD ontbreken. In Nederland is de resistentie van *S. pneumoniae*

en H. influenzae voor amoxicilline of doxycycline anno 2005 laag (<15% bij patiënten die opgenomen zijn wegens een pneumonie) [Schouten, 2005]. In de meeste gevallen zal geen recent antibiogram van de patiënt bekend zijn. De keuze van het middel is dan 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. Bij ambulante behandeling is oraal doxycycline of amoxicilline de eerste keus. Bij klinische behandeling is amoxicilline of penicilline de eerste keus, terwijl bij ernstiger ziekzijn - zoals de aanwezigheid van twee of meer risicofactoren of het risico op Legionella - gekozen kan worden tussen monotherapie met moxifloxacin of combinatietherapie met penicilline plus ciprofoxin of beta-lactam plus een macrolide.

3. Er is onvoldoende onderzoek naar de optimale duur van antibiotica. Gebruikelijk is om 5-10 dagen antibiotische therapie voor te schrijven [Stoller, 2002]. De SWAB beveelt aan te behandelen tot 72 uur na normaliseren van de temperatuur. Bij een aangetoonde verwekker wordt 14 dagen behandeling aanbevolen in geval van *S. aureus* en 14-21 dagen bij *L. pneumophila*, *M. pneumoniae* of *Chlamydia* spp [Schouten, 2005].

Aanbeveling

Bij een patiënt met een exacerbatie van COPD én klinische infectieverschijnselen (temperatuur $> 38,5^{\circ}\text{C}$ of algemeen ziekzijn) of een zeer slechte longfunctie ($\text{FEV}_1 < 30\%$), maakt de huisarts of de longarts een inschatting of ambulante behandeling mogelijk is aan de hand van risicofactoren voor een ernstig beloop (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).

Patiënten in de thuissituatie met een exacerbatie van COPD én klinische infectieverschijnselen (temperatuur $> 38,5^{\circ}\text{C}$ of algemeen ziekzijn) of een zeer slechte longfunctie ($\text{FEV}_1 < 30\%$), worden behandeld met een antibioticakuur (amoxicilline, doxycycline of een ander breed spectrum antibioticum) tot 72 uur na het normaliseren van de temperatuur; gebruikelijk is 5-10 dagen.

Klinische patiënten met een exacerbatie van COPD én risicofactoren voor een ernstig beloop (zie eerder), worden behandeld met antibiotica - empirisch of op geleide van een recent antibiogram indien beschikbaar - volgens de richtlijnen van de Nederlandse Werkgroep Antibiotica beleid (SWAB) voor de behandeling van een pneumonie.

Literatuur

- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.

- McCrory, Brown C, Gelfand SE, DC Bach PB. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. Chest 2001; 119: 1190-209.
- Schouten JA, Prins JM, Bonten MJ, Degener J, Janknegt RE, Hollander JM, et al. Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia. Ned Tijdschr Geneesk 2005; 63: 323-35.
- Sohy C, Pilette C, Niederman MS, Sibille Y. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and antibiotics: what studies are still needed? Eur Respir J 2002; 19: 966-75.
- Stoller JK. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med 2002; 365: 988-94.

2.5 Combinatie corticosteroiden en antibiotica bij een exacerbatie COPD

Verantwoording van de literatuur

In een dubbelblind onderzoek van Sachs et al werd bij 71 patiënten (10 patiënten met astma, 61 patiënten met COPD) in de huisartsenpraktijk met een exacerbatie van astma of COPD, antibiotica (amoxicilline, cotrimoxazol) of een placebo toegediend als aanvulling op de behandeling met orale corticosteroiden [Sachs, 1995]. De duur van de kuur was zeven dagen.

Uitkomstparameters

Symptomen

Tussen de drie groepen was geen verschil in symptoomscore (piepen of kortademigheid, hoesten met opgeven van sputum, hoesten zonder sputumproductie en nachtelijke klachten door kortademigheid).

Longfunctie

De piekstroomwaarden (PEF) verschilden niet significant tussen de drie groepen.

Conclusie

Niveau 3	Er is geen additioneel effect van antibiotica bij ambulante patiënten met een milde exacerbatie, die met een korte kuur orale corticosteroiden worden behandeld. <i>B Sachs</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Er zijn geen gegevens gevonden van onderzoek waarin de waarde van antibiotica, toegevoegd aan corticosteroiden, werd onderzocht bij ambulante of klinische patiënten met COPD én klinische infectieverschijnselen, met een zeer slechte longfunctie of patiënten die onvoldoende verbeteren met een prednisolonkuur.

Aanbeveling

Bij ambulante en klinische patiënten met een exacerbatie van COPD wordt een antibioticum toegevoegd aan prednisolon bij:

- een zeer slechte longfunctie ($FEV_1 < 30\%$) of een andere risicofactor voor een ernstig beloop zoals ademhalingsfrequentie $\geq 30/\text{min}$, systolische bloeddruk $< 90 \text{ mmHg}$, desoriëntatie in tijd, plaats of persoon;
- klinische infectieverschijnselen zoals koorts ($\text{temp} > 38^\circ\text{C}$);
- onvoldoende verbetering na 2-4 dagen behandeling met prednisolon.

Literatuur

- Sachs APE, 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.

2.6 Inhalatiecorticosteroiden bij een exacerbatie COPD

Verantwoording van de literatuur

Na selectie van de literatuur resteerde een publicatie van Maltais et al uit 2002 [Maltais, 2002]. Zij vergeleken (dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerd) inhalatiecortico-steroiden (2 mg budesonide elke zes uur) met orale toediening (30 mg prednison) bij 199 in het ziekenhuis opgenomen patiënten met een acute exacerbatie COPD.

Uitkomstparameters

Longfunctie

Er werd geen significant verschil gevonden in de postbronchodilatatoire FEV_1 na drie dagen behandeling tussen de budesonide- en prednison-groep. Er was wel een significant verschil tussen de placebogroep en beide steroidbehandelde groepen.

Kwaliteit van leven

Er werd geen verschil gevonden in hospitalisatieduur tussen de drie onderzoeksgroepen. Dit kan als een indicator voor de kwaliteit van leven worden gezien.

Overige parameters

De onderzoekers vonden geen verschil tussen de drie behandelingsarmen voor wat betreft de fysieke gesteldheid, beoordeeld door een arts. Ook in het bloedbeeld werden geen verschillen gezien. Er waren meer patiënten met een klinisch relevante daling van de $PaCO_2$ ($\geq 5 \text{ mmHg}$) in de prednisongroep dan in de budesonidegroep ($p < 0,05$).

Bijwerkingen

Er werden geen verschillen in bijwerkingen gevonden tussen de drie groepen. Wel had een groter aantal patiënten in de prednisongroep hyperglycemie na afloop van het onderzoek in vergelijking met de budesonide- en de placebogroep. De loss-to-follow-up vanwege bijwerkingen was groter in de budesonidegroep dan in de prednisongroep.

Commentaar

De auteurs concludeerden dat vernevelde budesonide een alternatief kan zijn voor orale prednison, waarbij budesonide minder systemische bijwerkingen geeft. Meer wetenschappelijk onderzoek is geïndiceerd om de effecten van inhalatiesteroïden bij de behandeling van een acute exacerbatie COPD te kunnen bepalen.

Conclusie

Niveau 2	Vernevelde budesonide kan een alternatief zijn voor orale prednison bij exacerbaties. <i>A2 Maltais</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Budesonide per vernevelaar is mogelijk een alternatief voor prednisolon (één onderzoek). Gegevens over de haalbaarheid in de eerste lijn en patiëntenervaringen ontbreken.

Aanbeveling

Bij een exacerbatie van COPD heeft prednisolon vooralsnog de voorkeur boven budesonide per vernevelaar.

Literatuur

- Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 698-703.

2.7 Theofylline bij een exacerbatie COPD

Verantwoording van de literatuur

De zoekactie leverde een publicatie van de Cochrane Collaboration op uit 2003 [Barr, 2003]. Hierna verscheen in 2005 nog een RCT van Duffy et al [Duffy, 2005]. Barr et al includeerde vier RCT's met in totaal 169 patiënten. Methylxanthines werden vergeleken met placebo bij patiënten met een acute exacerbatie COPD. In enkele studies werden ook corticosteroïden toegediend. Duffy et al vergeleken intraveneus aminofylline met placebo bij 80 patiënten die werden opgenomen met een niet-acidotische exacerbatie COPD. De patiënten werden ook behandeld met β 2-agonisten en anticholinergica via verneveling, extra zuurstof, prednison 30 mg per dag gedurende 10 dagen en zondig antibiotica.

Uitkomstparameters

Symptomen

Er werden geen significante verschillen gevonden in symptoomscores [Barr, 2003; Duffy, 2005].

Longfunctie

Er werden geen significante verschillen gevonden in longfunctieparameters.

Bijwerkingen

Methylxanthines veroorzaakten significant meer bijwerkingen zoals misselijkheid en braken. Ook tremoren, palpitations en aritmieën traden frequenter op in de methylxanthine-groep [Barr, 2003]. In het onderzoek van Duffy et al werd significant meer misselijkheid gerapporteerd in de aminofylline-groep ten opzichte van placebo. Hoofdpijn en palpitations werden even vaak gerapporteerd in beide groepen [Duffy, 2005]

Overige parameters

De pCO₂ daalde gering, maar significant na aminofylline in vergelijking met placebo (p = 0,01), maar het beloop toonde geen verschil met de placebogroep [Duffy, 2005].

Commentaar

Data uit RCT's over de rol van theofylline bij acidotische exacerbaties COPD zijn niet beschikbaar.

Conclusie

Niveau 1	Theofylline heeft geen gunstig effect bij de behandeling van een acute exacerbatie van COPD. Methylxanthines veroorzaken significant vaker klachten van misselijkheid en braken. Ook tremoren, palpitations en aritmieën treden frequenter op tijdens behandeling met methylxanthines in vergelijking met placebo. <i>A1 Barr, Duffy</i>
-----------------	---

Aanbeveling

De toevoeging van theofylline bij de behandeling van een exacerbatie COPD wordt niet aanbevolen.

Literatuur

- Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD002168.
- Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Thorax 2005; 60: 713-7.

2.8 Toedieningsvormen bij een exacerbatie

Verantwoording van de literatuur

Exacerbaties COPD gaan gepaard met toenemende luchtwegobstructie, hyperinflatiestand van de thorax met afvlakking van het diafragma en zwakte van de ademhalingsspieren. Deze pathofysiologische veranderingen zouden consequenties kunnen hebben voor de effectiviteit van de verschillende toedieningsvormen.

De 'natte' vernevelaar is de gebruikelijke (en door de ATS/ERS richtlijn aanbevolen) toedieningsvorm van inhalatietherapie bij patiënten met een acute exacerbatie COPD in de tweede lijn [ATS/ERS, 2004]. De dosisaërosol met voorzetkamer heeft echter een aantal voordelen ten opzichte van een vernevelaar: een lagere dosering volstaat, er treedt geen contaminatie op, minder handelingen zijn vereist, de voorzetkamer is draagbaar en comfortabeler in gebruik.

De review van Dolovich et al beschrijft slechts één publicatie waarin droog poeder inhalatoren zijn geëvalueerd bij patiënten met een exacerbatie COPD (68 patiënten met een acute exacerbatie COPD, gemiddelde leeftijd 42,8 jaar) [Dolovich, 2005].

In de meta-analyse van Turner et al zijn 405 astma- en 102 COPD-patiënten, die zich presenteerden op de spoedeisende hulp danwel opgenomen moesten worden in verband met een acute exacerbatie astma of COPD, de longfunctieverbetering (ΔFEV_1) vergeleken na toediening van bronchusverwijders via verneveling, via dosisaërosol met voorzetkamer of via dosisaërosol alleen. Er werden 12 RCT's geïncludeerd, waarvan vijf studies zowel astma- als COPD-patiënten includeerden en drie studies waaraan alleen COPD-patiënten deelnamen [Turner, 1997].

Mandelberg vergeleek bij 50 patiënten (13 COPD en 37 astma, 21 mannen, gemiddelde leeftijd 64,6 jaar, gemiddelde FEV_1 % pred 30,5) met een ernstige acute obstructie, 200 μ g salbutamol via een dosisaërosol met Volumatic® met 0,5 ml (2500 μ g) via een vernevelaar [Mandelberg, 1997].

Uitkomstparameters

Longfunctie

Het gemiddelde effect van behandeling van de 12 studies was $-0,02$ (95%BI $-0,2 - +0,16$). Er werd geen evidence gevonden voor substantiële verschillen tussen vernevelaar en dosisaërosol met voorzetkamer [Turner, 1997].

Mandelberg vond eveneens geen verschil in longfunctieverbetering tussen beide interventies (FEV_1 1,18 l vs 1,17 l) [Mandelberg, 1997].

Dolovich concludeerde dat het beschreven onderzoek geen significante verschillen laat zien tussen de effectiviteit van DPI en vernevelaar, echter meer onderzoek is vereist om een uitspraak te kunnen doen over het gebruik van DPI in de acute fase van een exacerbatie COPD [Dolovich, 2005].

Commentaar

De beschreven studies zijn gedateerd, klein van opzet en de patiëntenkarakteristieken zijn niet altijd duidelijk omschreven. Het is onbekend in hoeverre de gevonden resultaten voor

patiënten met een exacerbatie astma van toepassing zijn op patiënten met een exacerbatie COPD.

Conclusie

Niveau 2	Luchtwegverwijders, toegediend via een dosisaërosol met voorzetkamer zijn even effectief als via een vernevelaar, in de acute fase van een exacerbatie COPD. <i>A1 Turner</i> <i>B Mandelberg</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Bij een exacerbatie van COPD kan voor de toediening van inhalatiemedicatie, in plaats van een jetvernevelaar, ook een dosisaërosol met voorzetkamer worden gebruikt, tenzij patiënten niet in staat zijn deze (correct) te gebruiken.

Literatuur

- American Thoracic Society/European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD.
http://www.ersnet.org/InPresentations/copd/files/main/contenu/pages/full_text.pdf
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2005; 127: 335-71.
- Mandelberg A, Chen E, Noviski N, Priel IE. Nebulized wet aerosol treatment in emergency department - Is it essential? Comparison with large spacer device for metered-dose inhaler. *Chest* 1997; 112: 1501-5.
- Turner MO, Patel A, Ginsburg S, Fitzgerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1736-44.

HOOFDSTUK 3: FARMACOLOGISCHE ONDERSTEUNING BIJ STOPPEN MET ROKEN

Verantwoording van de literatuur

Voor de vraag: 'welke farmacologische ondersteuning zinvol is bij het stoppen met roken door patiënten met COPD', is gebruik gemaakt van de wetenschappelijke onderbouwing van de CBO richtlijn Behandeling van Tabaksverslaving [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2004]. De resultaten van de meest recente Cochrane-reviews over nicotinevervangende middelen (bupropion, nortriptyline en clonidine) zijn in de evidence tabellen in bijlage 1 weergegeven [Silagy, 2004; Hughes, 2004; Gourlay, 2004]. Deze studies hebben veelal betrekking op rokers in het algemeen, het aantal studies naar behandeling van stoppen met roken bij patiënten met COPD is beperkt. In enkele reviews is een aantal extra trials opgenomen sinds de verschijning van de de richtlijn tabaksverslaving, maar deze hebben de gevonden resultaten niet of nauwelijks beïnvloed. Voor een uitgebreide bespreking van de literatuur wordt verwezen naar de CBO-richtlijn Behandeling van Tabaksverslaving.

Conclusies

Niveau 1	Farmacotherapie (nicotinevervangers, bupropion, nortriptyline en clonidine) resulteert in een 1,5-2 maal grotere kans om een stoppoging met roken gedurende ten minste zes maanden vol te houden. <i>A1 Silagy, Hughes</i>
Niveau 1	Ook bij rokers met COPD verdubbelt farmacotherapie de kans om een stoppoging gedurende ten minste zes maanden vol te houden. <i>A1 Meer</i>
Niveau 1	Het percentage vrouwen dat stopt met roken is lager dan dat van mannen, onafhankelijk van de interventie. <i>A1 Scharf</i>

Overige overwegingen

In vrijwel alle studies werden patiënten, zowel in de interventiearm als in de placeboarm, ondersteund met enige vorm van begeleiding bij het stoppen met roken. Het aantal studies, dat farmacotherapeutische ondersteuning bij stoppen met roken bij patiënten met COPD onderzocht, is betrekkelijk gering in vergelijking met het aantal studies bij rokers in het algemeen [LHS, 1994, Tashkin 2001, Wagena 2005-B]. Er lijkt geen verschil in effectiviteit tussen bupropion en nortriptyline [Wagena, 2005-A].

Aanbevelingen

De meest relevante aanbevelingen van de CBO richtlijn Behandeling van Tabaksverslaving:

- Bij iedere vorm van begeleiding aan rokers, die 10 of meer sigaretten per dag roken, behoort informatie gegeven worden over farmacotherapie.
- Nicotinevervangende middelen zijn veilige en effectieve middelen om mensen te helpen te stoppen met roken. Nicotinevervangende middelen kunnen ook gebruikt worden bij mensen met hart- en vaatziekten.
- Gezien het bijwerkingenprofiel verdient het aanbeveling het voorschrijven van bupropion of nortriptyline te laten samengaan met tenminste twee afspraken met een arts; de eerste om te controleren op contra-indicaties en de tweede om een vervolgesprek met de roker te voeren.

Aanbeveling werkgroep:

Vanwege de gezondheidsrisico's van (blijven) roken en de hogere succespercentages van 'stop met roken'-interventies gecombineerd met farmacotherapie in vergelijking met een enkelvoudig stopadvies, wordt aanbevolen rokers met COPD een dergelijk gecombineerde interventie – bij herhaling - aan te bieden.

Vanwege bijwerkingen is clonidine geen eerste keus.

Literatuur

- Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD000058.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000058.pub2.
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD000031.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub2.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn behandeling van tabaksverslaving. Utrecht: CBO, 2004.
- Scharf D, Shiffman S. Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled- and meta-analyses of clinical trials of bupropion SR. *Addiction* 2004; 99: 1462-9.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD000146.
- Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571-5.
- Van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, Van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003;(2):CD002999.
- Wagena EJ, Knipschild P, Zeegers MPA. Should nortriptyline be used as a first-line aid to help smokers quit? Results from a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2005; 100: 317–26. (A)
- 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. (B).

HOOFDSTUK 4: ALTERNATIEVE MEDICATIE

Uitgangsvraag

Zijn alternatieve geneesmiddelen (homeopathie) effectief als onderhoudsbehandeling bij stabiel COPD?

Verantwoording van de literatuur

Na selectie van de literatuur bleef slechts één onderzoek over [Yangchun, 2003]. De artikelen die afvielen, gingen over andere vormen van alternatieve geneeswijzen zoals acupunctuur en muziektherapie. Bij nadere bestudering van het overgebleven onderzoek ging het niet om patiënten met COPD, maar om patiënten met chronische bronchitis in remissie. In het artikel werd niet beschreven of er ook sprake was van longfunctiestoornissen.

Conclusie

Niveau 4

Er is op dit moment geen onderzoek bekend dat alternatieve geneesmiddelen effectief zouden zijn als onderhoudsbehandeling van stabiel COPD.

Aanbeveling

Alternatieve geneesmiddelen worden door de werkgroep niet aanbevolen als therapie voor COPD.

Literatuur

- Yangchun L, Naihong W, Na W, Guanping L. Clinical observation in 31 cases of chronic bronchitis at remission stage treated with bufei keli. Journal of Traditional Chinese Medicine 2003; 24: 246-50.

HOOFDSTUK 5: MEDICATIE BIJ EINDSTADIUM COPD

Wanneer is een patiënt in de terminale fase?

De resultaten van de zoekacties hebben geen relevante artikelen opgeleverd na selectie op basis van de titel. Tevens ontbreken richtlijnen van ATS/ERS.

Omschrijving

De benadering van COPD-patiënten in hun laatste fase is vergelijkbaar met patiënten met een andere aandoening. Aangezien COPD vaak al jaren bestaat en het verloop niet voorspelbaar is, met perioden van acute achteruitgang afgewisseld met stabielere fasen, is het moeilijk aan te geven wanneer een patiënt de 'end of life' fase-ingaat. Indien de ziekte van patiënten met een progressieve aandoening niet meer reageert op curatieve behandeling en waarbij de verwachting van overlijden binnen 6-12 maanden is, moet de zorg gericht zijn op lichamelijke, psychologische, sociale en spirituele domeinen. Het doel van deze palliatieve zorg is het bereiken van de beste kwaliteit van leven voor de patiënt en diens omgeving [Mast, 2004].

Voorspellers van mortaliteit van COPD-patiënten zijn FEV₁, voedingsstatus, hypoxie en hypercapnie. Deze prognostische factoren zijn slechts marginaal bruikbaar bij de individuele patiënt. Mede daarom is het bij COPD-patiënten niet goed mogelijk te definiëren wanneer gestart moet worden met palliatieve zorg. Een pragmatische benadering is om al in een vroeg stadium de inhoud van de zorg te richten op ondersteuning en verlichting. Het is van belang dat elk domein aandacht krijgt.

Van de terminale fase wordt gesproken wanneer het overlijden op afzienbare termijn (1 à 2 weken) valt te verwachten. Dat is het moment dat gestopt of afgezien wordt van het geven van behandelingen, die het moment van overlijden zouden kunnen uitstellen (het toedienen van bloed, voeding of antibiotica).

Conclusie

Niveau 4	Gezien het onvoorspelbaar verloop is niet goed te definiëren wanneer een COPD-patiënt de terminale fase in gaat en gestart moet worden met palliatieve zorg.
-----------------	--

Is er medicatie (morfine, zuurstof, dormicum, antidepressivum) bekend die effectief (vermindering kortademigheid) is voor patiënten in de terminale fase van COPD?

In de laatste fase van COPD zullen vooral dyspneu-klachten, angst en onrust op de voorgrond staan. Dyspneu wordt gedefiniëerd als een onaangename bewustwording van het ademen. Dit is een subjectieve beleving van de patiënt. Indien COPD-patiënten, ondanks een optimale en maximale standaardbehandeling, nog ernstige dyspneu-klachten ervaren, is het aantal interventiemogelijkheden beperkt.

Medicamenteuze behandeling

Morfine

In de meta-analyse van Jennings et al wordt een statistisch significant effect gevonden van orale en parenterale toediening van opiaten op vermindering van dyspneu-sensatie bij patiënten met ernstig COPD [Jennings, 2002].

Conclusie

Niveau 1	Morfine heeft een significant effect op vermindering van dyspneu-sensatie bij patiënten met ernstig COPD. <i>A1 Jennings</i>
-----------------	---

Niet medicamenteuze behandeling

Zuurstof

Zuurstoftherapie verbetert de overleving bij COPD-patiënten met ernstige hypoxemie [Crockett, 2000]. Er zijn echter onvoldoende studies die het effect van zuurstoftherapie op de kwaliteit van leven en het verminderen van symptomen van COPD-patiënten bestudeerd hebben. Er is geen verband bekend tussen dyspneu-sensatie en de mate van hypoxemie.

Aandachtspunten:

- Houding: aandacht voor goede positie in stoel of bed
- Evenwicht tussen activiteit en ontspanning
- Fysiotherapie: ontspanningsoefeningen en 'huftechniek'

Conclusie

Niveau 4	Er zijn onvoldoende gegevens over de effecten van zuurstof op de kwaliteit van leven en het verminderen van symptomen van COPD-patiënten in de terminale fase.
-----------------	--

Delier

Bij een meerderheid van terminale patiënten komen symptomen van een delier voor. Uitlokkende factoren zijn stoppen van alcohol en nicotine en bijwerkingen van opiaten, benzodiazepines en corticosteroiden.

Aanbeveling [Baas, 2007]

Morfine

Bij ernstige dyspneu kan morfine worden gegeven in de volgende doseringen:

Startdosis: 4-6 dd 2,5-5 mg subcutaan / 4-6 dd 15 mg oraal
Bij onvoldoende effect de uitgangsdosering met 50% verhogen

Onderhoudsdosis: 24 uursbehoefte: dagdosis in preparaten met vertraagde afgifte
Extra morfinebehoefte: 15% van de 24 uursdosis extra

Benzodiazepines

Bij symptomen van angst en onrust kunnen benzodiazepines een plaats hebben in de behandeling bij COPD:

- Oxazepam 3 dd 5-10 mg
- Lorazepam 3 dd 1-4 mg
- Diazepam 1-2 dd 2-10 mg
- Levomepromazine 6,5-12,5 mg a.n.

Delier

Haloperidol 1-2 dd 0,5-2 mg p.o.

Literatuur

- Baas AAF. Terminale Zorg. In: Boot BS, Kerstjens HAM, (red.). Zorg rondom COPD. Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2007. pp. 227-238.
- Crockett AJ, Moss JR, Cranston JM, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2000; (4): CD001744.
- 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.
- 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.

HOOFDSTUK 6: ORGANISATIE VAN DE ZORG

Algemeen

Er is geen evidence die algemeen toepasbare afspraken tussen zorgverleners, over wie welk deel van de zorg op medicamenteus gebied van COPD op zich neemt, ondersteunt. Twee algemene principes zijn dat, naarmate de ernst van het COPD toeneemt, de waarschijnlijkheid toeneemt dat een multidisciplinaire en meer specialistische aanpak voor de patiënt meer voordeel oplevert en dus geïndiceerd is. Het tweede is dat er tussen de verschillende hulpverleners goed afgesproken moet zijn wie welke taken op zich neemt qua coördinatie en daadwerkelijke uitvoering.

Een voorbeeld van een dergelijke afspraak op landelijk niveau is tussen huisartsen en longartsen vastgelegd in de Landelijke Transmurale Afspraak (LTA) COPD. De werkgroep neemt de aanbevelingen, op enkele kleine tekstuele veranderingen na, over [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2005]. Aspecten, specifiek voor de medicamenteuze behandeling van COPD, welke daarin niet besproken worden zullen in dit hoofdstuk aan de orde komen.

Welke zorgverlener coördineert de medicamenteuze zorg rondom de patiënt met COPD? Dit met oog op co-morbiditeit en co-medicatie (interacties, contra-indicaties)

De voorschrijver informeert zich over co-morbiditeit en co-medicatie en houdt daarmee rekening bij het voorschrijven. In het geval van geprotocolleerde taakdelegatie gaat de long/praktijkverpleegkundige bijwerkingen en eventuele nieuwe co-morbiditeit na. Bij medicatiewijziging is het nagaan van bijwerkingen en co-morbiditeit de verantwoordelijkheid van de voorschrijver. De apotheek heeft een controlerende, signalerende en adviserende rol naar de voorschrijver en patiënt wat betreft de medicatiebewaking (zowel interacties en contra-indicaties als controle op dosering en dubbelmedicatie). De werkgroep beveelt aan dat mensen met COPD gebruik maken van één apotheek opdat de apotheek haar medicatiebewakende taak kan waarmaken. Tevens wordt een koppeling van het ziekenhuis of huisartsinformatiesysteem aan de database van de apotheek aanbevolen vanuit oogpunt van medicatiebewaking en veiligheid.

Aanbeveling

De voorschrijvend longarts of huisarts informeert zich over co-morbiditeit en co-medicatie en houdt daarmee rekening bij het voorschrijven en is daarvoor verantwoordelijk. De apotheek heeft een controlerende, signalerende en adviserende rol naar de voorschrijver en patiënt en heeft op dat gebied een eigen verantwoordelijkheid.

Is er medicatie voor COPD die alléén door de longarts mag worden voorgeschreven?

Alhoewel er volgens de wet geen voorbehouden zijn, zijn er echter praktijksituaties waarbij er een sterke voorkeur bestaat dat de longarts de medicatie indiceert en voorschrijft. Dit met name op grond van de ernst van de COPD, het (bij)werkingsprofiel van de behandeling en/of

de noodzaak tot het hebben van voldoende ervaring met de desbetreffende behandeling. Concreet gaat het om:

Onderhoudsbehandeling met antibiotica

De aanbeveling hierover luidt: *'Vanwege onvoldoende actuele data over effectiviteit en zorgen over bijwerkingen en resistentieontwikkeling worden profylactische antibiotica niet aanbevolen'*. Er kunnen individuele gevallen zijn waarbij, op bijvoorbeeld historische gronden en/of een gebrek aan andere therapeutische opties, toch de voorkeur aan antibiotica wordt gegeven, bijvoorbeeld bij (zeer) ernstig COPD bij patiënten die frequente infecties hebben. Gezien de risico's van resistentieontwikkeling en bijwerkingen dient dit dan uitsluitend door de longarts geïndiceerd te worden. Ook de iteratie van deze medicatie dient door de longarts te geschieden teneinde een regelmatige evaluatie goed mogelijk te maken.

Vernevelapparatuur

In veruit de meeste gevallen heeft longmedicatie via een vernevelaar géén voordelen boven reguliere inhalatiemedicatie, met name niet boven dosisaërosol via voorzetkamer. De aanbeveling uit de richtlijn luidt: *'Luchtwegverwijders, toegediend via een dosisaërosol met voorzetkamer, zijn even effectief als via een vernevelaar in de acute fase van een exacerbatie COPD'*. Mocht de situatie van een COPD-patiënt zodanig zijn dat behandeldoelen niet worden gehaald met gebruikelijke inhalatoren, is er qua ernst van de aandoening een indicatie voor verwijzing naar de specialist voor diagnostiek en eventuele aanpassing van de medicatie o.a. conform de Landelijke Transmurale Afspraak COPD. Het is dan aan het oordeel van de longarts of medicatie via vernevelapparatuur kans maakt de toestand van de patiënt te verbeteren. Zorgvuldige aandacht moet worden besteed aan de selectie van de juiste vernevelaar. De selectie vindt plaats in overleg tussen zorgverleners.

Chronisch zuurstof

Zuurstoftoediening kan van nut zijn in het verminderen van klachten, zoals moeheid en hoofdpijnklaften en daarmee het verbeteren van de kwaliteit van leven, met name bij patiënten die in hun slaap of bij inspanning desatureren. Gezien het diagnostisch proces en de noodzakelijke follow up dient indicatiestelling en controleren daarvan via de longarts te geschieden, conform de LTA COPD en de richtlijn Zuurstof Thuis [LTA COPD 2001, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2000].

Theofyllines

De aanbeveling ten aanzien van theofyllines luidt: *'Theofylline kan op proef toegepast worden wanneer de combinatie van betamimetica en anticholinergica (en evt. inhalatiecorticosteroiden) onvoldoende effect hebben. De behandelaar dient op de hoogte te zijn van de smalle therapeutische breedte, de (soms ernstige) bijwerkingen inclusief interacties met verschillende andere medicamenten'*. Gezien het beperkte aantal (in het algemeen meer ernstige) patiënten dat hiervoor in aanmerking komt en de geringe ervaring die een huisarts hiermee kan opbouwen, dient indicatiestelling en follow-up hiervan door de longarts te geschieden.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert het indiceren en controleren van onderhoudsbehandeling met antibiotica, theofyllines, inhalatiemedicatie via een vernevelaar en chronisch zuurstof door de longarts te laten geschieden.

Op welke wijze kan de onderlinge communicatie tussen voorschrijvers en tussen voorschrijvers en afleveraar ten aanzien van medicamenteuze therapie van COPD het beste worden vorm gegeven?

De werkgroep neemt hiervoor de aanbeveling vanuit de LTA COPD over. Indien de huisarts de behandeling verandert bij een patiënt, die mede onder controle staat van de longarts, zal hij de longarts bericht doen van zijn bevindingen en ingestelde behandeling. Ook de longarts geeft regelmatig (tenminste één keer per jaar) schriftelijk bericht over zijn controles, behandeling van exacerbaties of wijziging in de medicatie. Deze berichten kunnen eventueel aan de patiënt worden meegegeven, bijvoorbeeld voorafgaand aan het consult bij de longarts.

Indien in chronische medicatie wijzigingen worden aangebracht, signaleert de voorschrijver dit op het recept, zowel wat betreft het nieuwe als het te staken medicament.

Aanbeveling

Minimaal éénmaal per jaar bericht de behandelend longarts de huisarts over het verloop van de behandeling en wijziging van medicatie. De huisarts meldt wijziging van medicatie, tussentijdse behandeling van exacerbaties (door de huisarts) en relevante wijziging ten aanzien van co-morbiditeit schriftelijk aan de longarts. De apotheek wordt van medicatiewijzigingen op de hoogte gebracht via het recept.

Wie is verantwoordelijk voor de voorlichting aan patiënten met COPD betreffende de medicamenteuze therapie en (herhaalde) inhalatie-instructie?

De zorgverleners spreken met elkaar af wie welke voorlichting aan de patiënt geeft. Farmaceutische zorg bij COPD kan bij een goede samenwerking tussen huisarts en apotheker zodanig georganiseerd worden, dat de kwaliteit van de farmaceutische zorg verbetert.

Afstemming rond de begeleiding van de chronische medicatie kan het optimaal gebruik van geneesmiddelen en de therapietrouw bevorderen. Op FTO-niveau kunnen huisartsen en apothekers als groep werkafspraken maken.

Het is mogelijk dat in de tweede lijn een beleid gevoerd wordt dat de afspraken uit het FTO doorkruist. Daarom vragen de werkafspraken tussen huisartsen en apothekers om afstemming met andere behandelaars zoals longartsen, COPD-verpleegkundigen en paramedici.

Aanbeveling

Afstemming over wie welke zorg of voorlichting verzorgt en de onderlinge consistentie hiervan is essentieel. De betrokken zorgverleners dienen hiervoor zorg te dragen.

Op welke punten dienen er afspraken gemaakt te worden rondom prescriptie en verstrekking van medicatie?

Voor een optimale zorg voor de patiënt is het van belang dat de voorschrijvend longarts of huisarts, apotheek en/of praktijk- en longverpleegkundige onderling afspraken maken wie wat doet. Hierbij kan gedacht worden aan de volgende onderwerpen:

- *Diagnose*: het kan van belang zijn dat de apotheek en/of de longverpleegkundige op de hoogte is van de indicatie en co-morbiditeit van de patiënt. Er dienen afspraken gemaakt te worden wanneer welke informatie over indicatie en co-morbiditeit gedeeld wordt met de apotheek en/of longverpleegkundige.
- *Medicatiebewaking*: medicatiebewakingssignalen (bijv. doseringscontrole, interacties en contra-indicaties) worden zowel bij de voorschrijver (mits werkend met een geautomatiseerd medisch dossier) bij de apotheek gemeld. Er dienen afspraken gemaakt te worden wie primair welke signalen afhandelt. Met name indien een zorgverlener (nog) niet geautomatiseerd is, kan de zorgverlener die wél geautomatiseerd is hierin bijvoorbeeld ondersteuning bieden.
- *Herhaalmedicatie*: de voorschrijver is verantwoordelijk voor het uitschrijven van medicatie. Er dienen echter afspraken gemaakt te worden wie bijhoudt wanneer de chronische medicatie op is en hoeveel herhalingen er gegeven mogen worden.
- *Voorlichting*: er moeten afspraken gemaakt worden wie waarover voorlichting geeft en hoe vaak. Deze voorlichting betreft onder andere de werking en bijwerkingen van geneesmiddelen, inhalatie-instructie, stoppen met roken.

Er zijn diverse hulpmiddelen beschikbaar, die bij het vaststellen van de taakverdeling en de invulling daarvan ingezet kunnen worden. Dit zijn:

- voor transmurale afspraken: LTA COPD, zie <http://nhg.artsennet.nl>;
- voor afspraken binnen de eerste lijn: LESA Chronische medicatie bij astma/COPD en diabetes mellitus type 2 en bijbehorende checklist voor afstemming van werkzaamheden tussen huisarts, apotheek en/of derden, zie <http://nhg.artsennet.nl>;
- voorlichting aan patiënten: NHG-patiëntenbrieven (o.a. te raadplegen via <http://nhg.artsennet.nl>), KNMP-folders, informatie van patiëntenvereniging (www.astmafonds.nl), www.apotheek.nl (informatie over geneesmiddelen en aandoeningen voor de patiënt, waaronder astma/COPD);
- NHG-praktijkwijzer Astma en COPD;
- FPZ-handboek Astma/COPD van de KNMP.

Aangezien deze hulpmiddelen met name betrekking hebben op samenwerking binnen de eerste lijn dient gestreefd te worden naar actieve participatie van een longarts, afgevaardigd vanuit een regionaal longartsenoverleg, bij voorkeur in een FT(T)O.

Aanbeveling

Op loco-regionaal niveau dienen er afspraken gemaakt te worden over medicatiebewaking, herhaalmedicatie en voorlichting rondom medicatie tussen voorschrijvers (huisarts en longarts) en afleveraars. Aanbevolen wordt om daarbij gebruik te maken van de volgende beschikbare hulpmiddelen: LTA COPD, LESA Chronische medicatie bij astma/COPD en diabetes mellitus type 2, NHG-praktijkwijzer Astma en COPD, FPZ-handboek Astma/COPD van de KNMP.

Wat is de rol van de apotheker bij de medicamenteuze behandeling van COPD?

De apotheek heeft de deskundigheid om op de volgende punten invulling te geven aan de zorg:

- informatie over werking, bijwerking en gebruik van de medicatie;
- begeleiding van de keuze van het juiste inhalatie-apparaat conform afspraken met voorschrijvers;
- synchroniseren van de chronische medicatie (één herhaalmoment voor alle chronische medicatie) en bijhouden wanneer de medicatie op is en hier feedback over geven naar patiënt en/of voorschrijver conform afspraken);
- (praktijkoverstijgende) SFK/WINAp-searches op niet-optimale therapie en verkeerd geneesmiddelgebruik;
- advisering in en afhandelen van medicatiebewakingssignalen.
- het geven van inhalatie-instructie conform afspraken met de voorschrijvers;
- off-label prescriptie; dit bewaken en terugkoppelen, conform richtlijnen apothekers;
- transmurale medicatie informatie overdracht, bij opname en ontslag.

In het algemeen geldt dat er afspraken gemaakt dienen te worden over hoe aan deze taken invulling wordt gegeven, in samenhang met de uitvoering van de taakstelling op dit gebied door de andere zorgverleners. Hiermee kan worden voorkomen dat bepaalde informatie te vaak (en mogelijk verwarrend en/of tegenstrijdig) wordt gegeven en andere informatie onvoldoende.

Aanbeveling

Naast de uitgifte van medicatie heeft bij medicamenteuze therapie van COPD de apotheek een taak op het gebied van: off-label prescriptie, advisering in en afhandelen van medicatiebewakingssignalen, bewaking niet-optimale therapie en verkeerd geneesmiddelengebruik, informatie over werking, bijwerking en gebruik van de medicatie. Bij de taken op het gebied van begeleiding van de keuze van het juiste inhalatie-apparaat en het geven van inhalatie-instructie dient gestreefd te worden naar afspraken met voorschrijvers hierover.

Literatuur

- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, et al. Richtlijn Ketenzorg COPD. CBO, Utrecht, 2005.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, et al. Richtlijn Zuurstofbehandeling thuis. CBO, Utrecht, 2000
- Nederlands Huisartsen Genootschap en Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Landelijke Transmurale Afspraak COPD. NHG, Utrecht, 2001.
- Boomsma LJ, Van Horssen N, Verduijn MM, Dijkers FW, Heijboer-Vinks IC, Brunninkhuis WJM, et al. Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Chronische medicatie bij astma/COPD en diabetes mellitus type 2. NHG, Utrecht, 2006.
- Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-praktijkwijzer Astma en COPD. NHG, Utrecht.
- KNMP. FPZ-handboek Astma/COPD.

BIJLAGE 1: EVIDENCE TABELLEN

Evidence tabel: GOLD-stadium en gezondheidstoestand (health status)

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Antonelli	2003	Observationeel	381	Alle GOLD stadia Gem. lft. 73, 79% man, 21% nog rokend	-	St George Respiratory Questionnaire (SGRQ): componenten 'symptomen', 'activiteiten', 'impact' en totaal	-	Relatie SGRQ en GOLD stadium	Hoger GOLD stadium gerelateerd aan slechtere gezondheids-toestand, zowel voor componenten als totaal (p<0,001). SGRQ score voor ca. 20% verklaard door mate van luchtwegobstructie (FEV ₁)	C

Evidence tabel: kortwerkende luchtwegverwijders als onderhoudsbehandeling bij COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Sestini	2002	Cochrane systematische review	296	(ptn met chronische bronchitis of COPD, tenminste 212 mannen, FEV ₁ <70% voorspeld	7 dgn-4 wkn	Salbutamol, fenoterol, terbutaline, bitolterol, pirbuterol, reproterol, orciprenaline	placebo	Symptomen Longfunctie Exacerbatie Inspanningstolerantie Patiëntenvoorkeur	Sign afname dyspnoe (p=0,003) en vermoeidheidsklachten (p=0.0003); sign toename FEV ₁ (WMD 0,14 l, 95%BI 0,04-0,25), FVC (WMD 0,3 l, 95%BI 0,02-0,6), ochtend PEF (WMD 29,2 l/min, 95%BI 0,25-58,1); Placebogebruikers 2x zoveel kans op uitval i.v.m. kortwerkende luchtwegverwijders (46 vs 22 ptn, RR 0,49, 95%BI 0,33-0,73); geen evidence dat kortwerkende LWV leidt tot verbeterd inspanningsvermogen; ptn-voorkeur voor kortwerkende B2-agonisten i.v.m. placebo (OR 9,04, 95%BI 4,6-17,6)	A2
Liesker	2002	systematische review	657	gem lft 58-72 jr, gem FEV ₁ 0,7-1,7 l, GOLD stadia niet vermeld		Ipratropium (10 studies), Oxitropium (6 studies), Atropine (4 studie)	placebo	ΔFEV ₁ ; ΔWmax; ΔVO ₂ max; Δloopafstand	16/17 studies hebben sign toename FEV ₁ (128-300 ml) gevonden; 4/8 studies sign effecten op ΔWmax; 6/12 sign effecten op ΔVO ₂ max; 4/6 studies vonden sign verbetering van de 6-12 MWD	A1
Mahler	1999	RCT	411	COPD ptn gem lft 63.5 jr, 74% man, gem FEV ₁ 40% van voorspeld/ GOLD II-IV	12 wkn	Salmeterol 2 dd 42 µg of ipratropium 4 dd 36 µg	placebo	Dyspnoescore; FEV ₁ ; noodzaak aanvullende medicatie; kwaliteit van leven	sign verbetering dyspnoe-score (TDI), sign toename FEV ₁ (p<0,026); verminderde noodzaak voor gebruik aanvullende/rescue medicatie bij ptn; sign hogere kwaliteit van leven score (Chronic respiratory Disease Questionnaire) i.v.m. placebo (p =0,007)	A2
Dahl	2001	Dubbelblinde RCT	780	COPD ptn gem lft 63,7 jr, 75% man, gem FEV ₁ 45% pred / GOLD II-III	12 wkn	Formoterol 2 dd 12 µg of 2 dd 24 µg of ipratropium 4 dd 40 µg	placebo	Symptomen; AUC FEV ₁ ; kwaliteit van leven	ΔFEV ₁ 0,137 l vs placebo; geen verminderde noodzaak voor gebruik aanvullende/rescue medicatie (p=0,147); geen effect ipratropium op kwaliteit van leven	A2
Rennard	2001	Dubbelblinde RCT	405	gem lft 63,1 jr, 63% man, gem FEV ₁ 1.5 l/ GOLD II-III	12 wkn	Salmeterol 2 dd 42 µg of ipratropium 4 dd 36 µg	placebo	FEV ₁ ; exacerbaties; kwaliteit van leven	toename FEV ₁ p<0,001; sign minder exacerbaties (p<0,005), verminderde noodzaak voor gebruik aanvullende/rescue medicatie; geen effect op kwaliteit van leven.	A2

Evidence tabel: vergelijking langwerkende luchtwegverwijders als onderhoudsbehandeling bij COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Appleton	2006	Cochrane systematische review	23 RCT's totaal 6061 ptn	Ptn met COPD (heterogene populaties)	16-20 wkn	50 µg salmeterol, soms 100 µg salmeterol, formoterol 12 of 18 µg	placebo	Symptomen (dyspnoe), FEV ₁ , PEF, 6 min looptest, exacerbatie, gebruik noodmedicatie, kwaliteit van leven	inconsistent effect op symptomen tijdens gebruik LABA's, sign toename longfunctie bij ptn, behandeld met LABA's (51 ml (95%BI 32-70)); Salmeterol heeft sign effect op exacerbatiefrequentie (Peto OR 0,72; 95%BI 0,57-0,90; NNT 21); geen klinisch relevante effecten op de diverse kwaliteit van leven scores	A1
Barr	2006	systematische review van RCT's	9 RCT's, totaal 8002 ptn	Ptn met klinisch stabiel COPD; gem. lft. 59-68 jr; 56-99 % man, gem FEV ₁ 0,9-1,4 l, GOLD stadium II-IV	12 wkn-12 mnd	Tiotropium 1 dd 18 µg via handihaler	Langwerkende β2-mimetica	symptomen, kortademigheid; ΔFEV ₁ en FVC; exacerbaties, ziekenhuisopnames, rescue medicatie, mortaliteit; kwaliteit van leven; inspanningsvermogen; bijwerkingen	Tiotropium: sign daling TDI i.v.m. placebo (OR 1,96, 95%BI 1,4 – 2,7); gem toename FEV ₁ t.o.v. de uitgangs-FEV ₁ bij tiotropium sign groter dan bij placebo (WMD 129,5 95%BI 110-149 ml). Sign resultaten ook voor FVC en ochtend PEF en gem achteruitgang longfunctie t.o.v. uitgangswaarde; Tiotropium reduceerde de kans op exacerbatie i.v.m. placebo (OR 0,74, 95%BI 0,66-0,83). Ook kans op ziekenhuisopname t.g.v. een exacerbatie was verminderd (OR 0,69, 95%BI 0,55-0,87), NNT = 13 om een exacerbatie te voorkomen NNT = 38 om een ziekenhuisopname te voorkomen; tiotropium gaf een sign daling op SGRQ-score i.v.m. placebo (WMD -3,3, 95%BI -4,6- -2,0); belangrijkste bijwerkingen: droogheid van de mond en urineweginfecties	A1
Verkindre	2006	RCT	100 ptn	Ptn met ernstig COPD; gem lft 59-61 jr; 94% man, gem. FEV ₁	12 wkn	Tiotropium 1dd 18 µg via handihaler	placebo	FVC, IC en inspanningsvermogen (shuttle walk test)	Significante effecten van tiotropium ivm placebo op pre dose FVC (0,20±0,08l) en predose IC (0,15± 0,07l) na 12 weken behandelen en een significante toename in gelopen afstand op de SWT (36 m ± 14 m na 12 weken)	A2

				1,05-1,08 l, GOLD stadium III-IV						
Casaburi	2005	RCT	91 ptn	Ptn met klinische diagnose COPD; gem. lft: 67 jr, 57% man, gem FEV ₁ 0,88l, GOLD stadium II-IV	25 wkn	Tiotropium 1dd 18 µg via handihaler	placebo	Inspanningsvermogen aan de hand van loopduur bij een tredmolen test op 80% van de maximale snelheid	Vershil in uithoudingsduur tussen tiotropium en placebo was na 5 weken 1,65 min., vervolgens na 8 weken pulmonary rehab. 5,35 min en vervolgens 12 weken na het stoppen van de rehab. 6,60 minuten (alle waarden significant)	A2
O'Donnell	2004	RCT	187 ptn	Ptn met klinisch stabiel COPD; gem. lft. ≈60 jr); ≈ 70% man, gem FEV ₁ 44% pred.; GOLD stadium II-IV	6 wkn	Tiotropium 1dd 18 µg via handihaler	placebo	Longfunctie (pre – en post dose (135 min. na dosis)(VC,IC,RV,FRC) en post dose inspanningsduur middels fietstest op 75% Wmax	Tiotropium verbeterde pre- en post dose waarden van VC, IC,RV en FRC ivm placebo na de 6 weken behandeling. De post-dose inspanningsduur verbeterde met 105 ± 40 s ivm placebo. Op het isotime punt nam de Borg score met 0,9 eenheden af.	A2
Maltais	2005	RCT	261 ptn	Ptn met klinische diagnose COPD (ATS-criteria) gem lft 62,5 jr; 72% man gem. FEV ₁ , 1,2 L (4,3% pred); GOLD stadium II-IV	6 wkn	Tiotropium 1dd 18 µg via handihaler	placebo	Fietsergometrie op 75 % Wmax en longfunctie.	Vershil in duur van de inspanningstest tussen tiotropium en placebo na 6 weken behandelen was 2,25 uur na dosis: 236 ± 58 s, p=0.0001 en 8 uur na dosis: 171 ± 58 s, p=0,0035. Verschil in ervaren dyspneu is zowel na 2,25 als na 8 uur 1 Borg eenheid in het voordeel van tiotropium Tiotropium reduceert hyperinflatie (rust en tijdens inspanning)	A2

Evidence tabel: Combinatie van luchtwegverwijders als onderhoudsbehandeling bij COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Sin	2003	Review (niet placebo gecontroleerd)	1399	'advanced' COPD, gem lft 61-63 jr, FEV ₁ 0,9-1,1 l	12 wkn	ipratropium+albuterol of ipratropium+metaproterenol	Monotherapie ipratropium of β2 agonist	RR exacerbatie	Combinatietherapie resulteerde in 32% minder exacerbaties i.v.m. β2-agonisten als monotherapie (RR 0,68, 95%BI 0,51-0.91). Geen sign verschil met ipratropium	A1
Combi-vent	1994	RCT	534	gem lft 63,4 jr, 65% man, FEV ₁ 1,0 l / FEV ₁ % voorspeld 37, GOLD II-IV	85 dgn	4 dd 100 µg albuterol/120 µg albuterol sulfate of 4 dd 21 µg ipratropium bromide of 4 dd combivent (theofylline + corticosteroiden toegestaan)		Symptomen; longfunctie (FEV ₁ , FVC,MEF25-75%)	Geen verschil in symptoomscore; sign grotere bronchusverwijding dan albuterol of ipratropium afzonderlijk, ook sign grotere response combivent op FVC en MEF25-75%	A2
Chapman	2002	RCT	408	64% man, 44% rokers, FEV ₁ gem. 45%, GOLD [II]-III-IV	24 wkn	Salmeterol 2 dd 50 µg + ipratropiumbromide (salbutamol zn)	Placebo + ipratropiumbromide (salbutamol zn)	Dag/nacht symptomen; FEV ₁ , PEF; exacerbaties; kwaliteit van leven	Geen sign verschillen in dag/nacht symptomen tussen beide groepen; FEV ₁ en PEF sign hoger in wk 4, 8 en 16 bij ptn met additief salmeterol (p<0,005), in wk 24 waren deze verschillen niet meer sign; geen sign verschillen in aantal exacerbaties en kwaliteit van leven score tussen beide groepen	A2
Calverley	2003	Niet gerandomiseerde trial	660	gem lft 63,8 jr, 497 man, FEV ₁ 1,28 l / FEV ₁ % voorspeld 45,5	3 bezoeken/interval 4 wkn	400 µg salbutamol via voorzetkamer + 80 µg ipratropium via voorzetkamer of vise versa	400 µg salbutamol + 80 µg ipratropium gelijktijdig via voorzetkamer	Longfunctie: (FEV ₁ , FVC)	Salbutamol en ipratropium sign verbetering FEV ₁ + FVC. Ipratropium toegevoegd aan salbutamol extra FEV ₁ toename 63 ml. Indien eerst ipratropium en dan salbutamol extra toename van 39 ml (p<0.0001). Geen sign verschil tussen postbronchodilatatoire FEV ₁ na additieve toediening en gelijktijdige toediening	B

Evidence tabel: Onderlinge vergelijking luchtwegverwijders als onderhoudsbehandeling bij COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Appleton	2006	Cochrane review	2652 ptn	gem lft 63-65 jr, gem FEV ₁ 0,84-1,33 l, gem FEV ₁ % pred 33-44%, gem GOLD III	>4 wkn	Salmeterol 2dd 42-50 µg of formoterol 2dd 12-24 µg of: ipratropium + salmeterol	Ipratropium 4dd 36-40 µg of: salmeterol	Symptomen; ΔFEV ₁ en PEF; exacerbaties; rescue medicatie; kwaliteit leven; inspanningsvermogen	vergelijkbare effecten dyspnoe (TDI) (0,1 unit (95%BI – 0,38 – 0,59); vergelijkbare noodzaak gebruik aanvullende/rescue medicatie bij ptn in beide groepen (MD 0,34, 95%BI –0,20 – 0,88); effecten formoterol op symptomen niet consistent; Salmeterol sign meer bronchusverwijding (FEV ₁ -PEF) dan ipratropium (MD FEV ₁ – 0,06 l, (95%BI –0,11 – 0); effecten formoterol op longfunctie niet consistent en leken klinisch niet van belang; geen sign verschil tussen # exacerbaties in de verschillende groepen (Peto OR salmeterol vs ipratropium 1,23 (95%BI 0,84 – 1,8); geen sign verschil tussen salmeterol en ipratropium in kwaliteit leven (CRQ-score MD –0,58, 95%BI –3,5 – 2,35). Data voor formoterol waren inconsistent en meta-analyse was niet mogelijk; geen sign verschil tussen versch. groepen in inspanningstolerantie, (6 minuten looptest) (salmeterol MD 10,47, 95%BI –1,24 – 22,19) en shuttle walk test distance (formoterol)	A1
Barr	2006	systematische review	9 RCT's, totaal 8002 ptn	Ptn met klinisch stabiel COPD; gem. lft. 59-68 jr; 56-99 % man gem FEV ₁ 0,9-1,4 l, GOLD II-IV	12 wkn-12 mnd	Tiotropium 1 dd 18 µg via handihaler	Placebo, ipratropium bromide of langwerken de β ₂ -mimetica	symptomen, kortademigheid; ΔFEV ₁ en FVC; exacerbaties, ziekenhuisopnames, rescue medicatie, mortaliteit; kwaliteit leven; inspanningsvermogen; bijwerkingen	Geen sign verschil tussen salmeterol en tiotropium op TDI, sign afname dyspnoe-score bij gebruik tiotropium i.v.m. ipratropium (OR 2,01, 95%BI 1,26-3,20); Gem toename FEV ₁ tiotropium sign groter dan salmeterol (WMD 29 ml, 95%BI 6,5 – 51,5 ml), evenals FVC en ochtend PEF; gem toename FEV ₁ t.o.v. de uitgangsftev ₁ bij tiotropium sign groter dan ipratropium 4dd (WMD 150 ml, 95%BI 106-194 ml) evenals FVC en ochtend PEF; vergelijkbare effecten tiotropium en salmeterol op exacerbatiefrequentie en # ziekenhuis-opnames;	A1

									Tiotropium reduceerde kans exacerbatie i.v.m. ipratropium (OR 0,64, 95%BI 0,4 - 0,92) (NNT 13); tiotropiumgebruik gaf sign verandering in SGRQ-score i.v.m. ipratropium (WMD -3,3, 95%BI -4,7 - -2,2); tiotropiumgroep ervoeren meer droogheid van de mond dan ipratropiumgroep en salmeterolgroep. meer urineweg-infecties t.o.v. ipratropiumgebruikers	
Donohue	2002	Dubbelblinde RCT	213 salmeterol, 209 tiotropium, 201 placebo	75% man, gem. lft. 65, gem. 10 jr. COPD, gem. 47 pakjaren, gem. FEV ₁ 1,10 l	6 mnd	Salmeterol 50 µg aerosol 2dd Tiotropium 18 µg dry powder inhalatie 1dd	Placebo (double dummy)	dyspnoe, spirometrie (FEV ₁ , FVC, PEF), kwaliteit leven, bijwerkingen	Geen sign verschillen in symptomen en dyspnoescore en noodmedicatie tussen de verschillende groepen; ΔFEV ₁ : tiotropium 52 ml > salmeterol (p=0,0088); FVC: tiotropium beter dan salmeterol (p < 0,05). PEFR: tiotropium beter dan salmeterol (p < 0,05). Kwaliteit van leven: geen verschillen	A2
Appleton	2006	Cochrane review	1610 ptn	Gem. lft 63,5-65 jr gem FEV ₁ 1,25-1,33 l, FEV ₁ % pred 42-44%	>4 wkn	Salmeterol 2dd 42-50µg + 4dd 36-40 µg ipratropium	Salmeterol 2dd 42-50µg	Symptomen; ΔFEV ₁ en PEF; exacerbaties; rescue medicatie; kwaliteit leven; inspanningsvermogen	Sign verschil dyspnoescore combinatie t.o.v. salmeterol mono (N = 761) (MD 0,85, 95%BI 0,46 – 1,24), gepoolde data symptoomscore geen sign verschil; sign mindere noodzaak aanvullende medicatie bij combinatie (-0,64 puffs/dag, 95%BI -1,11- -0,23); Combinatie heeft sign effecten op longfunctie t.o.v. mono: FEV ₁ AUC MD 1,38 l, 95%BI 0,98 – 1,77; toename FEV ₁ /baseline combinatie 8% vs salmeterol 5%; ΔPEF_combinatie > ΔPEF_salmeterol; geen sign verschil in # exacerbaties tussen beide behandelingen; combinatie scoorde sign hoger t.o.v. uitgangswaarde op CRQ (MD 0,4, 95%BI 0,1-0,7) en SGRQ (MD 2 units, 95%BI -3,49 – 0,52). Ook waren er in die groep sign meer ptn, met een klinisch relevante verbetering (combinatie 40% vs monotherapie 13%)	A1
Salpeter	2006	Systematische review	15276 ptn	gem. lft. 60 jr, meeste ptn FEV ₁ < 50% pred (GOLD stadium III)	gem. 20 mnd (3-60)	Formoterol, ipratropium, salmeterol, tiotropium, albuterol (wisselende doseringen)	placebo, of een van andere genoemde behandelingen	ernstige exacerbaties en mortaliteit	In de directe vergelijking waren anticholinergica statistisch significant werkzamer dan beta-2-sympathicomimetica ten aanzien van ziekenhuisopnames (0,83% [3/362]) vs. 2,5% [11/437] RR=1,95 (BI:1,06-3,59)) maar niet met betrekking tot sterfte (0% [0/611]) vs. 0,97% [6/618]).	A1

Resultaattabel onderlinge vergelijking luchtwegverwijders en anticholinergica

	symptomen	longfunctie	exacerbatie	Kwaliteit van leven	inspanningstolerantie	overige	bijwerkingen
LABA'S versus ipratropium							
Mahler GOLD II-IV	Dyspnoe:salmeterol=ipratropium Noodmedicatie:salmeterol=ipratropium	ΔFEV_1 :salm>ipra	Exacerbatiefrequentie: salmeterol<ipratropium	Salm>ipra			
Rennard GOLD II-III	Dyspnoe:salmeterol=ipratropium	ΔFEV_1 :salm=ipra	Exacerbatiefrequentie: Salmeterol=ipratropium	Salm=ipra	Salm=ipra		
Dahl GOLD II-III	Symptoomscore: formoterol<ipratropium	ΔFEV_1 :form>ipra	Exacerbatiefrequentie: Formoterol=ipratropium	Form>ipra			
LABA'S versus tiotropium							
Donohue (Chest) FEV ₁ 1,1 l	Dyspnoe:salmeterol=tiotropium Noodmedicatie:salmeterol=tiotropium	ΔFEV_1 : tio>salm ΔFVC : tio>salm ΔPEF : tio>salm		Tio=salm			
Barr (2005) GOLD II-IV	Dyspnoe:salmeterol=tiotropium	ΔFEV_1 : tio>salm	Exacerbatiefrequentie: tio=LABA'S ZH opname: tio=LABA'S	Tio=LABA'S			
Brusasco (2003) GOLD II-IV		ΔFEV_1 : tio>salm					
Ipratropium versus tiotropium							
Barr (2005) GOLD II-IV	Dyspnoe: tio<ipr	ΔFEV_1 : tio>ipra	Exacerbatiefrequentie: tio<ipra ZH opname: tio<ipra	Tio>ipra			
Combivent versus ipratropium							
Combiventtrial GOLD II-IV	Dyspnoe: combi=ipratropium Noodmedicatie: combi=ipratropium	ΔFEV_1 : combi>ipra ΔFVC combi>ipra ΔMEF combi>ipra					
Chapman 2002 GOLD II-IV			Exacerbatiefrequentie: combi=ipra				

=: even effectief; >: effectiever dan; <: minder effectief dan

Evidence tabel: Inhalatiecorticosteroïden als onderhoudsbehandeling bij COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie *	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Gartlehner	2006	Systematische review: Effectiviteit: Albers, Bourbeau, Burge, Calverley, Calverley, van Grunsvan, Lung Health study group, Paggiaro, Pauwels, Renkema, Szafranski, Vestbo, Veiligheid: Cumming, Garbe 97, Garbe 98, Hubbard, Israel, Jick, Johnell, Jones, Lee&Weiss, Mitchel, Smeeth	12 onderzoeken naar de effectiviteit van ICS n=5618 en 11 onderzoeken naar de veiligheid van ICS	GOLD II-IV	>6 mnd	ICS	placebo	Exacerbatie, mortaliteit, kwaliteit van leven, symptomen, functionele capaciteit, veiligheid	In de ICS groep minder exacerbaties, t.o.v. placebo groep, er werd geen verschil in mortaliteit gevonden. Op het gebied van kwaliteit van leven, functionele capaciteit en symptomen werden wisselende uitkomsten gevonden. Er lijkt uit observationeel onderzoek een dosis-relatie te bestaan tussen ICS en cataract, glaucoom. Osteoporotische fracturen waren zeldzaam. Subanalyse van patiënten met licht COPD liet geen verschil zien tussen ICS en placebo, voor wat betreft exacerbaties.	A1
Highland	2003	Meta analyse 6 onderzoeken (Burge, lung health study research group, Pauwels, Renkema, Vestbo, Weir)	3571		24 tot 54 mnd			Daling in FEV ₁	Vershil in gemiddelde daling van alle studies in FEV ₁ tussen de placebogroep en ICS groep is -5,0 ±3,2 ml/jr	A1
Alsaeedi	2002	Systematische review van 9 placebo gecontroleerde, gerandomiseerde studies: Bourbeau, Burge, lung health study group, Paggiaro, Pauwels, Renkema, Senderovitz, Vestbo, Weir	3976		Tenminste 6 mnd	Verschillende ICS: budesonide, fluticason, triamcinolon, beclomethason	placebo	Aantal exacerbaties	Inhalatiecorticosteroïden verminderden het aantal exacerbaties met bijna 1/3. Ze hebben geen effect op de mortaliteit.	A1

Evidence tabel: Osteoporose en inhalatiecorticosteroiden bij COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Gartlehner	2006	Systematische review Effectiviteit: Albers, Bourbeau, Burge, Calverley, Calverley, van Grunsvan, Lung Health study group, Paggiaro, Pauwels, Renkema, Szafranski, Vestbo, Veiligheid: Cumming, Garbe 97, Garbe 98, Hubbard, Israel, Jick, Johnell, Jones, Lee&Weiss, Mitchel, Smeeth	12 onderzoeken naar de effectiviteit van ICS n=5618 en 11 onderzoeken naar de veiligheid van ICS	GOLD II-IV	>6 mnd	ICS	placebo	Exacerbatie, mortaliteit, kwaliteit van leven, symptomen, fuctionele capaciteit, veiligheid	Ptn met mild tot matig COPD in de ICS groep hadden minder exacerbaties, t.o.v. placebo groep, er werd geen verschil in mortaliteit gevonden, op het gebied van kwaliteit van leven, functionele capaciteit en symptomen werden wisselende uitkomsten gevonden. Uit observationeel bewijs lijkt een dosis-relatie tussen ICS en cataract, glaucoom. Osteoporotische fracturen waren zeldzaam.	A1
Halpern	2004	Systematische review	14 onderzoeken	Volwassenen met astma en COPD	> 12 mnd	ICS	Niet ICS gebruikers	BMD	Langdurig gebruik van ICS (minimaal 12 mnd) liet geen significante veranderingen in de BMD zien	A1

Resultaattabel Inhalatiecorticosteroïden versus placebo

ICS vs plac	inclusie FEV ₁ ; all FEV ₁ /VC < 0.7	mean FEV ₁	Exac	QOL	Sympt
Pauwels	50-100% post; bdr <10%pred	77%	?	?	?
Vestbo	geen bdr (WEL FEV ₁ /VC < 0.7)	86%	n.s.	?	n.s.
Paggiaro	35-90 wrsl pre; revers < 15%	57%	sign	?	sign
Burge	< 85% post	50%	sign	sign	sign
LHS	30-90% pre of post?	68%	sign	n.s.	sign
Calverley Lancet	25-70 pre; BDR < 10%pred	44%	n.s.	n.s.	?
Calverley ERJ	<50% pre	36%	n.s.	sign	sign
Szafranski	<50% wrsl pre	36%	sign	?	?
Albers		90%	n.s.	n.s.	n.s.
Bourbeau	65% < pre, post < 80%	36,5%	?	n.s.	n.s.
Van Grunsven	BDR < 9% FEV ₁ %	96%	n.s.	?	?
Renkema	FEV ₁ < 80%	64%	n.s.		sign

Evidence tabel: Combinatie van inhalatiecorticosteroiden en luchtwegverwijders als onderhoudsbehandeling bij COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Nannini	2004	Cochrane review, 6 RCT's, 4118 deelnemers. (Calverley, Dal Negro, Hanania, Mahler, Szafranski, Tristan study).	4118	Praktisch allen in GOLD III-IV. Mogelijk klein aantal GOLD II in Tristan studie		Combinatiepreparaten Flu/salm en Bud/form	Placebo en de monobestanddelen apart	Effect combinatie therapie ICS en langwerkend b2-mimeticum t.o.v. placebo en de mono-bestanddelen	Combinatietherapie t.o.v. placebo sign verschillen in kwaliteit van leven, symptomen en exacerbaties. Combinatietherapie t.o.v. monobestanddelen: verschillende uitkomsten.	A1
Calverley	2007	RCT	6112	gem. lft. 65 jr, gem. 75% man, gem. aantal rokers 43%, gem. GOLD III (II-IV)	3 jr	Combinatiepreparaat Flu/salm	Placebo en de monobestanddelen apart	Mortaliteit (primaire uitkomstmaat)	Geen significant verschil tussen de vier groepen m.b.t. mortaliteit	A2

Evidence tabel: Mucolytica en anti-oxidantia als onderhoudsbehandeling bij COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Decramer	2005	Dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT	256 N-acetylcysteïne, 267 placebo (na follow-up 186 en 168)	gem lft 62 jr, 79% man, FEV ₁ % pr 57, 75% GOLD II/ 25% GOLD III, allen ooit gerookt, 51% interventie- en 41% in placebogroep rokers	3 jr	600 mg orale N-acetylcysteïne	Placebo	Longfunctie FEV ₁ , VC, FRC, diffusiecapaciteit; aantal exacerbaties; kwaliteit van leven	Geen sign verschillen daling FEV ₁ , VC en diffusiecapaciteit, sign FRC daling in interventiegroep; Aantal exacerbaties niet verschillend, behalve voor subgroep die geen inhalatiecorticosteroïden gebruikte (p=0,04); beide groepen ervoeren alleen in 1 ^e jr onderzoek een betere gezondheid. Geen sign verschil tussen beide groepen (p=0.358).	A2

Evidence tabel: Theofylline als onderhoudsbehandeling bij COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Ram	2002	Cochrane systematische review van RCT's, allen cross-over design	20 RCT's, totaal 488 ptn	Ptn met COPD, gem lft 58-69 jr, gem. baseline FEV ₁ : 0,96-1,15 l inclusiecriteria variëren per RCT	7-90 dgn	Orale theofylline	Placebo	Dyspnoe, longfunctie, exacerbatieduur/freq, inspanningsvermogen, patiëntenvoorkeur, bloedgasmetingen, bijwerkingen	FEV ₁ : + 0,10 l (95%BI: 0,04-0,16), FVC: + 0,21 l (95%BI: 0,10-0,32), Patiëntvoorkeur voor theofylline: RR: 2,27 (95%BI: 1,26-4,11), Misselijkheid: RR: 7,67 (95%BI: 1,47-39,94), PaO ₂ -toename WMD 3,2 mmHg, 95%BI 1,2-5,1 mmHg, PaCO ₂ -afname WMD -2,4 mmHg, 95%BI -3,5—1,2 mmHg Overige resultaten niet sign	A1
Rossi	2002	RCT	209 theofylline 220 placebo complete follow-up: 128 theofylline 161 placebo (+211 in formoterol 12 µg en 214 in formoterol 24 µg)	80% man, gem. lft. 63 jr, gem. 8,4 jr. COPD, FEV ₁ gem.: 1,37 l, GOLD tenminste stadium II	12 mnd met 3 maandenlijks onderzoek	Orale slow-release theofylline / Formoterol 2 dd 12 µg / Formoterol 2 dd 24 µg	Placebo	Symptomen (kortademigheid, hoesten, sputum), AUC FEV ₁ na 12 mnd, exacerbaties, ziekenhuisopname, kwaliteit van leven, bijwerkingen	Geen verschil symptoomscore FEV ₁ : + 0,13 (p<0,001) na 12 mnd, FEV ₁ : Formoterol 12 µg versus theofylline: + 0,08 (p=0,026) Minder exacerbaties in theofyllinegroep i.v.m. placebo (20% versus 34%). Minder in formoterolgroepen i.v.m. theofylline (p≤0,035) Bij theofylline meer neiging tot stoppen vanwege bijwerkingen dan bij formoterol (p<0,001)	A2

Evidence tabel: Orale corticosteroïden als onderhoudsbehandeling bij COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Walters	2005	Systematische review	1029	836 man, gem lft 52-69,9 jr, overwegend GOLD II-III (15 studies), rokers en ex-rokers	≤ 3 wkn (19 studies)	Prednisolone 30-40 mg/dg (21 studies)	Placebo	Symptomen (13 studies), FEV ₁ (23 studies), exacerbatiefrequentie (4 studies), kwaliteit van leven (3 studies), inspanningstolerantie (6 studies), bijwerkingen (6 studies)	klein sign verschil m.b.t. piepen, geen sign verschillen voor dyspnoe, hoest en sputum; sign toename FEV ₁ na 2 wkn behandeling (WMD 53,30 ml; 95%BI 22,21-84,39 (14 studies met 396 ptn).; geen sign verschil in risico optreden exacerbatie of mate ernstige exacerbaties gedurende 2 jr behandeling met lage dosis orale corticosteroiden (tot 10-15 mg/dag); verschillen in health-related quality of life (CRQ) sign, maar klinisch niet significant; sign toename functionele capaciteit (SMD 0,44, 95%BI 0,14-0,74) bij orale corticosteroiden (3 studies). Sign toename 12 min looptest bij orale prednison (3 studies).	A1

Evidence tabel: Antibiotica als onderhoudsbehandeling bij COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Mate van bewijs
Staykova	2003	Review	1055	chronische bronchitis met/zonder obstructie exacerbatiefrequentie: 2 exacerbaties/6mnd – 1 exacerbatie/3jr	3 mnd– 5 jr	Antibiotica (tetracycline, penicilline, trimethoprim, sulfadimidine en sulfafenazol)	Placebo	Reductie exacerbatierisico (RR 0,91, 95%BI 0,84-0,99) Reductie aantal ziektedagen/mnd/pat (WMD: -0,95, 95%BI -1,89—0,01, 22% vermindering) Aantal bijwerkingen; WMD/pat/jr: 0,01, 95%BI 0–0,02). Voorzichtigheid geboden met conclusies, gezien zeer verouderde data	A1

Evidence tabel: Luchtwegverwijders bij een exacerbatie van COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs	Opmerkingen
McCorry	2002	Meta-analyse 9 RCT's	447	Ptn met exacerbatie COPD	90 min – 24 uur	1.lpratropium 2.lpratropium na β2 agonist 3.combinatie	1.β2 agonisten 3.β2 agonist	Longfunctie, bloedgas- metingen, bijwerkingen	Vergelijkbare response op FEV ₁ en PaO ₂ na 90 min en na 24 uur. Geen additief effect. Geen voordeel combi- natie. Weinig bijwerkingen	A1	Studies met kleine ptn-aan- tallen geïnclu- deerd

Evidence tabel: Antibiotica bij een exacerbatie van COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs	Opmerkingen
McCroy	2001	Review, 11 RCT's over antibiotica	1092	Ptn met exacerbatie COPD of chronische bronchitis	3-14 dagen	Antibiotica (veelal tetracycline of amoxicilline)	Placebo	Longfunctie, ernst symptomen, ziektedagen	Gunstig effect van antibiotica, vooral bij ernstige exacerbaties	A1	(Oude) studies met kleine ptn-aantallen geïnccludeerd

Evidence tabel: Orale corticosteroïden bij een exacerbatie van COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Wood-Baker	2005	Meta-analyse	951	Acute exacerbatie COPD, 80% man	4dgn – 8 wkn	30-60mg prednison po/iv	placebo	1. Therapie-falen 2. Longfunctie 3. Dyspnoe-score 4. ABG 5. Opnameduur 6. Bijwerkingen 7. Hyperglycemie	1. OR 0,48 (0,34-0,68) NNT 9 2. 140ml (80-200ml) 3. 0,41 VAS units (0,09-0,73) 4. 0,35 units (0,03-0,67) 5. geen uitspraak: range -2-0 dgn 6. OR 2,29 (1,55-3,38) 7. OR 5,48 (1,58-18,96)	A1
Singh	2002	Systematische review	678	Exacerbatie COPD	4,4 uur-16 dgn	100mg eenmalig-40mg 16dgn po/iv	placebo	1. Therapie-falen 2. Longfunctie 3. Opnameduur	1. 37 vs 48% (p<0,05) 2. sign verbetering FEV ₁ 3. afname 1,2-2 dgn	A1
Sayiner	2001	Randomised single blind studie, niet placebo-gecontroleerd	36	Exacerbatie COPD FEV ₁ <35%pr	6 mnd	Groep 1 methylprednisolon 0,5mg/kg 4dd/3dgn	Groep 2 methylprednisolon dg 1-3: 0,5mg/kg 4dd dg 4-6: 0,5mg/kg 2dd dg 7-10: 0,5mg/kg 1dd	1. PaO ₂ 2. FEV ₁ 3. Re-exacerbatie <6mnd	1. ↑groep 2>↑groep1 (p=0,012) 2. ↑groep 2>↑groep1 (p=0,019) NS	B
Li	2003	Randomised single blind studie, niet placebo-gecontroleerd	142	Exacerbatie COPD	7 dgn	Methylprednisolon dag 1-3: 2 mg/kg dag 4-6: 40 mg na 7-14dgn:30 mg prednison po afbouw 5 mg per 3dgn tot 5mg/dg	Dexamethason 0.375 mg/kg na 7-14 dgn:30 mg prednison po afbouw 5 mg per 3dgn tot 5mg/dg	1. symptomen 2. longfunctie 3. ABG 4. sputum	symptoomscore MP 26.1 naar 15.4 symptoomscore DXM 25.8 naar 21.6 FEV1pr_MP 46.7 naar 67.5% FEV1pr_DXM 50.1naar 58.9% (p<0.05) ABG NS Sputum NS	

Evidence tabel: Inhalatiesteroïden bij een exacerbatie van COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs	Opmerkingen
Maltais	2002	Multicenter dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT	199	Opname i.v.m. exacerbatie COPD post BD FEV ₁ 0,9 l, 37 vrouwen	10 dgn	2mg budesonide à 6 uur/72u, dan 2000 µg budesonide via Turbuhaler/24 uur gedurende 7 dgn (+verneveling atrovent/ ventolin, antibiotica, zuurstof)	30mg prednison p.o. à 12 uur/72u, dan 40 mg prednison/24uur gedurende 7 dgn (+verneveling atrovent/ ventolin, antibiotica, O ₂)	Post BD FEV ₁ dag 3 Reductie PaCO ₂ ≥ 5mmHg	ΔFEV ₁ dag 3 in PRED en BUD groep > placebo ΔFEV ₁ PRED vs BUD NS ΔPaCO ₂ PRED > ΔPaCO ₂ BUD (p<0,05)	A2	Gezien tendens, bij respiratoir insufficiënte ptn systemische corticosteroïden aanbevolen. Minder bijwerkingen inhalatiesteroïden.

Evidence tabel: Combinatie orale corticosteroïden en antibiotica bij een exacerbatie van COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs
Sachs	1995	RCT	71	61 lichte exacerbatie COPD in huisarts-praktijk (+10 astma ptn), gem. lft. 51,7 jr, 30% man, 41% rokers, 28 % ex-rokers	35 dgn	Orale steroïden + amoxicilline of + co-trimoxazol	Orale steroïden + placebo	PEF, symptoomscore, lichaamstemperatuur, sputumkweek, falen behandeling	Geen sign. verschil	B

Evidence tabel: Theofylline bij een exacerbatie van COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs	Opmerkingen
Barr	2001	Meta-analyse	169	Ziekenhuisopname i.v.m. acute exacerbatie COPD, lft 65 jr	7 dgn	Theofylline	Placebo	FEV ₁ , symptoomscore, bijwerkingen, opnameduur	Geen verschil FEV ₁ , symptoomscore, opnameduur Meer bijwerkingen in theofyllinegroep	A1	Gelimiteerde data qua follow-up
Duffy	2005	RCT	80	Ziekenhuisopname i.v.m. acute exacerbatie COPD, gem. lft. 68 jr, 50% man, FEV ₁ gem. 0,65 l	5 dgn, en 6 wkn na ontslag	Aminofylline	Placebo	Postbronchodillatoir FEV ₁ , arteriële pH waarde, FVC, mate van kortademigheid, opnameduur, bijwerkingen	Geen sign. Verschil in postbronchodillatoir FEV ₁ , mate van kortademigheid, FVC, opnameduur. Kleine significante stijging in arteriële pH-waarde in de aminofyllinegroep, significant meer klachten van misselijkheid in de aminofyllinegroep	A2	

Evidence tabel: Verschillende toedieningsvormen bij een exacerbatie van COPD

Auteur	Jaartal	Type onderzoek	Aantal patiënten	Patiëntenpopulatie* (evt. GOLD stadium)	Follow-up	Interventie	Controle-interventie	Uitkomstmaat	Inhoudelijk resultaat	Mate van bewijs	Opmerkingen
Mandelberg	1997	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	50	13 COPD en 37 astma, 21 man, gem lft 64,6 jr, gem FEV ₁ %pred 30,5	45 min	2500 µg salbutamol via vernevelaar	200 µg salbutamol via volumatic	ΔFEV ₁	Geen sign verschil	B	
Turner	1997	Meta-analyse	507	Volw. ptn met exacerbatie astma of COPD, opgenomen of behandeld op SEH		Dosisaërosol+voorzetkamer (93%) en dosisaërosol alleen	Vernevelaar	ΔFEV ₁	Geen sign verschil tussen verschillende toedieningsvormen	A1	
Dolovich	2005	Meta-analyse 1 publicatie DPI in acute setting COPD	68	ptn met exacerbatie COPD behandeld op SEH, gem lft 42,8 jr		Turbuhaler 2.5 mg	2,5 mg terbutaline pMDI + Nebuhaler	ΔFEV ₁ ; peakflow heartrate RR	Geen sign verschillen in FEV ₁ , peakflow, heartrate, RR	A1	Aanvullend onderzoek vereist

Evidence tabellen: Farmacologische ondersteuning bij stoppen met roken

(Cochrane) reviews placebogecontroleerde studies farmacotherapie van stoppen met roken

Auteur	Middel	Aantal trials	OR continue abstinentie > 6 mnd (95%BI)	Commentaar
Silagy 2004	Nicotine- vervangers	103	1,77 (1,66-1,88)	Geen essentieel verschil tussen toedieningsvorm (kauwgom, pleisters, nasale spray, inhalatie, sublingulae tbl)
Hughes 2004	Anti- depressiva	Bupropion (19) Nortriptyline (4)	2,06 (1,77-2,40) 2,79 (1,70-4,59)	
Gourlay 2004	Clonidine	6	1,89 (1,30-2,74)	Frequent bijwerkingen
Scharf 2004	Bupropion	12	Mannen 2,53 (1,88-3,40) Vrouwen 2,47 (1,92-3,17)	Bupropion verhoogt de kans om te stoppen bij mannen en vrouwen in gelijke mate. Absoluut gezien hebben vrouwen minder kans van slagen dan mannen, zowel bij placebo (OR 0,75, 95%BI 0,59-0,94) als bij bupropion (OR 0,79, 95%BI 0,65-0,95)

Placebogecontroleerde studies bij stoppen met roken bij patiënten met COPD

Auteur	Middel	Aantal trials	Resultaten	Commentaar
v.d. Meer 2003	Nicotine- vervangers/ bupropion	LHS 1994 (NRT vs placebo) Tashkin (Bupr vs placebo)	RR 3,81 (3,27-4,44) RR 1,74 (1,01-3,0)	1 jaar continue abstinentie 26 wkn continue abstinentie
Wagena 2005-B	Bupropion/ Nortriptyline	1 (255)	Bupropion vs placebo 18,9% (3,6-34,2) Nortriptyline vs placebo 12,9 % (-0,8-26,4%)	Ook inclusie van GOLD 0 (~40%); abstinentie 26 wkn

BIJLAGE 2: GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ATS	American Thoracic Society
AUC	Area under the curve
BAA	Breath actuated aerosol
95%BI	95% betrouwbaarheidsinterval
BMD	botmineraaldichtheid
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRQ	Chronic Respiratory Disease Questionnaire
dd	maal daags
dg	dag
dgn	dagen
DPI	drogepoederinhalator
ERS	European Respiratory Society
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 second
FRC	Functionele Residuele Capaciteit
FVC	Forced Vital Capacity
gem	gemiddeld
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
i.v.	intraveneus
i.v.m.	in vergelijking met
ICS	Inhalatiecorticosteroïden
jr	jaar
jrn	jaren
l	liter
LA	long-acting
LABA	long-acting β 2-agonist
lft	leeftijd
μ g	microgram
LTA	Landelijke Transmurale Afspraak
MCID	minimum clinically important difference
MD	mean difference
MEF	Mean Expiratory Flow
mg	milligram
ml	milliliter
mnd	maand(en)
NAC	N-acetylcysteïne
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NNT	number needed to treat
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
OCS	Orale corticosteroïden
OR	odds ratio

p.o	per os
pat	patiënt
PEF	Peak Expiratory Flow
PICO	Patient Interventie Controle Outcome
pMDI	pressured metered-dose inhaler
pred	predicted
ptn	patiënten
RCT	randomized controlled trial
RIVM	RijksInstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne
RR	Relatief Risico
RV	Residueel Volume
SA	Short-acting
SABA	Short-acting β 2-agonist
SEH	Spoedeisende hulp
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire
sign	significant
SMD	Standardized Mean Difference
SWAB	Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid
t.g.v.	ten gevolge van
t.o.v.	ten opzichte van
TDI	transitional dyspnea index
TLC	Totale Long Capaciteit
UMC	Universitair Medisch Centrum
VAS	Visual Analogue Scale
vs	versus
WINAP	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers
wkn	weken
WMD	Weighted mean difference

BIJLAGE 3: OVERZICHT BELANGENVERKLARINGEN WERKGROEP

Activiteiten die de leden van de werkgroep Med COPD in de afgelopen drie jaar hebben ontplooid op uitnodiging van of met subsidie van de farmaceutische industrie.

Werkgroep lid	Firma	Activiteit	Anders
Dekhuijzen, P.N.R.	GlaxoSmithKline	Consultatie/advisering Congres/andere reis Wetenschappelijk onderzoek	
	Astra Zeneca	Consultatie/advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres/andere reis	
	Altana	Consultatie/advisering Wetenschappelijk onderzoek	
	Ivax	Consultatie/advisering Wetenschappelijk onderzoek	
	Boehringer-Ingelheim/Pfizer	Consultatie/advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres/andere reis	
Broeders, M.E.A.C.	Medapharma/Viatris	Consultatie/advisering	
	GlaxoSmithKline	Congres/andere reis	
Geijer, R.M.M.	Geen		
Grandia, L.	Geen		
Grol, M.H.	Geen		
Kerstjens, H.A.M.	GlaxoSmithKline	Consultatie/advisering Wetenschappelijk onderzoek Cursus	
	Astra Zeneca	Consultatie/advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres/andere reis	
	Boehringer/Pfizer	Consultatie/advisering Wetenschappelijk onderzoek Cursus	
	Novartis	Wetenschappelijk onderzoek	
Molen, T. van der	Altana	Consultatie/advisering Wetenschappelijk onderzoek Cursus	
	Astra Zeneca	Consultatie/advisering Wetenschappelijk onderzoek Cursus	
	GlaxoSmithKline	Wetenschappelijk onderzoek Cursus	
	Boehringer Ingelheim	Consultatie/advisering Cursus	
Muris, J.W.M.	Boehringer Ingelheim	Cursus	
Rudolphus, A.	Astra Zeneca	Consultatie/advisering Cursus Congres/andere reis	
	Astra Zeneca	Consultatie/advisering Cursus	
	Pfizer/B-I	Consultatie/advisering Cursus	
Smeele, I.J.M.	GlaxoSmithKline	Consultatie/advisering	Hoofdstuk boek over COPD
	Zamban	Consultatie/advisering	
Tuut, M.K.	Geen		
Willems, L.N.A.	Pierre Fabre	Wetenschappelijk onderzoek	
	Amgen	Congres/andere reis	
	Astra Zeneca	Congres/andere reis	

BIJLAGE 4: BESCHRIJVING LITERATUURSEARCHES

De PICO-methodiek is hierbij toegepast, per vraag zijn hieronder de belangrijkste termen voor Medline genoemd. Er is gezocht vanaf 1989.

P= free text via Chronic near obstructive near pulmonary near disease, thesaurustermen "Lung-Diseases-Obstructive"/ all subheadings or "Bronchitis-Chronic"/ all subheadings or "Pulmonary-Emphysema"/ all subheadings or "Pulmonary-Disease-Chronic-Obstructive"/ all subheadings.

Inperking tot vier talen (nederlands, engels, Duits, Frans), zo mogelijk op studietype via zoekfilters voor onder andere systematische reviews/meta-analyses of rct's.

Naar rookstatus en geslacht is een aparte zoekactie gedaan waarbij de P en de talen gecombineerd zijn met de termen hieronder genoemd bij resp 1 = rookstatus en 2 = geslacht. Voor de vragen hieronder genoemd is alleen in het resultaat (in de full text) gekeken of deze van invloed zijn.

Per vraag wordt beknopt de zoekactie aangegeven, + = operator "and".

Uitgangsvraag	Beschrijving searchstrategie voor Medline
Hoofdstuk 1. Onderhoudsbehandeling van stabiel COPD	
Is er een relatie tussen klachten (hoesten, kortademigheid, sputumproductie) en GOLD stadium?	Klachten: "Cough"/ all or "Respiratory-Sounds"/ all or "Sputum"/ all en de free text hiervoor. Gold stadium: health status
Wat is, rekening houdend met de rookstatus (1) en het geslacht (2), de effectiviteit (3) (vermindering klachten, kwaliteit van leven, mate van bronchusobstructie, inspanningsvermogen) en optimale dosering van β 2-mimetica (5)?	1. Rookstatus: "Smoking"/ all or "Smoking-Cessation"/ all or "Tobacco-Use-Disorder"/ all or "Tobacco-Smoke-Pollution"/ all. 2. Geslacht: belangrijkste termen, sex ratio or "Sex-Factors" or gender or "Gender-Identity" or "Sex-Characteristics" or "Sex-Differentiation"/ all or "Sex" or "Sex-Determination-Analysis"/ all or "Women's-Health"/ all Zoekactie P + 3 + 4 + 5 3. Effectiviteit uitgedrukt in : "Forced-Expiratory-Volume"/ all or "Respiratory-Function-Tests"/ all or explode "Functional-Residual-Capacity"/ all or explode "Vital-Capacity"/ all or explode "Spirometry"/ all or de free text termen voor deze termen or tiffeneau or (flow near volume near curve) or fvc or (forced near vital near capacity) Of klachten (zie hierboven) of "Activities-of-Daily-Living"/ all, explode "Leisure-Activities"/ all, explode "Work"/ all, "Quality-of-Life"/ all subheadings 4. administration-and-dosage in sh or optimal* near dos* or (low near dos*) or (high near dos*) or (chang* near dos*) 5. β 2-mimetica: kortwerkend: Terbutaline, Salbutamol, Fenoterol, Albuterol,

	langwerkend: Salmeterol, Formoterol
Wat is, rekening houdend met de rookstatus en het geslacht, de effectiviteit (vermindering klachten, kwaliteit van leven, mate van bronchusobstructie, inspanningsvermogen) en optimale dosering van anticholinergica(6)?	Zoekactie P + 3 + 4 + 6 6. anticholinergica: Kortwerkend: Ipratropium Langwerkend: Tiotropium
Wat is, rekening houdend met de rookstatus en het geslacht, de effectiviteit (vermindering klachten, kwaliteit van leven, mate van bronchusobstructie, inspanningsvermogen) en optimale dosering van de combinatie van kortwerkende luchtwegverwijders (7)?	Zoekactie P + 3 + 4 + 7. combinatie kortwerkend = Terbutaline or Salbutamol or Fenoterol or Albuterol or Ipratropium
Wat is, rekening houdend met de rookstatus en het geslacht, de effectiviteit (vermindering klachten, kwaliteit van leven, mate van bronchusobstructie, inspanningsvermogen) en optimale dosering van inhalatiecorticosteroïden (8)?	Zoekactie P + 3 + 4 + 8 8. Beclomethason (beclometason) or Budesonide or Fluticason or Triamcinilon
Wat is, rekening houdend met de rookstatus en het geslacht, de effectiviteit (vermindering klachten, kwaliteit van leven, mate van bronchusobstructie, inspanningsvermogen) en optimale dosering van de combinatie van inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β 2-mimetica?	Zoekactie P + 3 + 4 + 8 en (Salmeterol or Formoterol)
Wat is, rekening houdend met de rookstatus en het geslacht, de effectiviteit (vermindering klachten, kwaliteit van leven, mate van bronchusobstructie, inspanningsvermogen) en optimale dosering van mucolytica (9) en anti-oxidantia (10)?	Zoekactie P + 3 + 4 + 9 +10 9. Acetylcysteïne (acetylcysteine) or Broomhexine or Carbocysteine 10. Antioxidants/ all or Oxidants/all
Wat is, rekening houdend met de rookstatus en het geslacht, de effectiviteit (vermindering klachten, kwaliteit van leven, mate van bronchusobstructie, inspanningsvermogen) en optimale dosering theofylline (11)?	Zoekactie P + 3 + 4 + 11 11. Theofylline
Wat is, rekening houdend met de rookstatus en het geslacht, de effectiviteit (vermindering klachten, kwaliteit van leven, mate van bronchusobstructie, inspanningsvermogen) en optimale dosering van orale corticosteroïden(12)?	Zoekactie P + 3 + 4 + 12 12. "Prednisone"/ all or explode "Prednisolone"/ all
Wat is, rekening houdend met de rookstatus en het geslacht, de effectiviteit (vermindering klachten, kwaliteit van leven, mate van bronchusobstructie, inspanningsvermogen) en optimale dosering van antibiotica (13)?	Zoekactie P + 3 + 4 + 13 13. explode "Anti-Bacterial-Agents"/ all
Is er verschil in effectiviteit (vermindering klachten) bij gebruik van verschillende toedieningsvormen(14)?	Zoekactie P + 3 + 4 + 14 14. Aerosol (autohaler) or qvar or powder inhaler (turbuhaler, diskhaler, diskus) or mdr or inhalation chamber (volumatic, nebuhaler)

	Zoektermen: administration-inhalation/all or metered-dose-inhalers/all or qvar or (autohaler near device) or (powder near inhaler) or turbuhaler? or diskhaler? or discus or explode nebulizers-and-vaporizers/all
Hoofdstuk 2. Medicamenteuze behandeling van een exacerbatie	
Wat wordt verstaan onder een exacerbatie (15)?	Zoekactie P + 13 + 15 15. Exacerbatie exacerbation or (complications in sh)
Wat is de effectiviteit (vermindering klachten (benauwdheid), sputumproductie, hoesten, blijvende morbiditeit, mortaliteit) en optimale dosering van luchtwegverwijders?	Zoekactie P + 3 + 4
Wat is de effectiviteit (vermindering klachten (benauwdheid), sputumproductie, hoesten, blijvende morbiditeit, mortaliteit) en optimale dosering van antibiotica?	Zoekactie P + 3 + 4 + 13
Wat is de effectiviteit (vermindering klachten (benauwdheid), sputumproductie, hoesten, blijvende morbiditeit, mortaliteit) en optimale dosering van de combinatie van corticosteroïden en antibiotica?	Zoekactie P + 3 + 4 + 12 + 13
Wat is de effectiviteit (vermindering klachten (benauwdheid), sputumproductie, hoesten, blijvende morbiditeit, mortaliteit) en optimale dosering van orale corticosteroïden?	Zoekactie P + 3 + 4 + 12
Wat is de effectiviteit (vermindering klachten (benauwdheid), sputumproductie, hoesten, blijvende morbiditeit, mortaliteit) en optimale dosering van inhalatiecorticosteroïden?	Zoekactie P + 3 + 4 + 12
Wat is de effectiviteit (vermindering klachten (benauwdheid), sputumproductie, hoesten, blijvende morbiditeit, mortaliteit) en optimale dosering van theofylline?	Zoekactie P + 3 + 4 + 11
Is er verschil tussen de verschillende toedieningsvormen van de medicatie bij een exacerbatie van COPD?	Zoekactie P + 14 + 15
Hoofdstuk 3. Farmacologische ondersteuning bij stoppen met roken	
Welke farmacologische ondersteuning is zinvol voor het stoppen met roken door patiënten met COPD?	Zoekactie in Cochrane stoppen met roken gebruikte termen: smoking cessation
Hoofdstuk 4. Alternatieve medicatie	
Zijn alternatieve geneesmiddelen (homeopathie) (16) effectief als onderhoudsbehandeling bij stabiel COPD?	Zoekactie P + 16 16. explode "Complementary-Therapies"/ all subheadings
Hoofdstuk 5. Medicatie bij end-stage COPD	
Wanneer is de patiënt in de terminale fase (17)?	Zoekactie P + 17 17. disease-progression/all or terminally-ill/all or explode treatment-outcome/all or (end near stage) or (terminall* near ill) or (severe near ill*) or (end near

	phase)
Is er medicatie (morfine, zuurstof, dornicum, antidepressivum) (18) bekend die effectief (vermindering kortademigheid) is voor patiënten in de terminale fase van COPD?	Zoekactie P + 17 + 18 18. hypnotics-and-sedatives/all or explode morphine/all or explode analgesics/all or explode oxygen-inhalation-therapy/all or midazolam/all or explode antidepressive-agents/all or explode benzodiazepines/all
Hoofdstuk 6. Organisatie	
Geen uitgangsvragen voor searches	