

Huisarts Wet 2007;50(8);362-79.

De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versies van de NHG-Standaarden COPD en astma bij volwassenen: diagnostiek (Huisarts Wet 2001;44:107-17) en COPD: behandeling (Huisarts Wet 2001;44:207-19).

Smeele IJM, Van Weel C, Van Schayck CP, Van der Molen T, Thoonen B, Schermer T, Sachs APE, Muris JWM, Chavannes NH, Kolnaar BGM, Grol MH, Geijer RMM

Belangrijkste wijzigingen

- De richtlijnen voor COPD en astma bij volwassenen zijn nu te vinden in twee afzonderlijke standaarden (NHG-Standaard COPD en NHG-Standaard Astma bij volwassenen).
- De definitie van COPD en de indeling in ernststadia zijn aangepast aan de internationale GOLD-richtlijn.
- 'Astma met persisterende obstructie' is vervangen door de dubbeldiagnose COPD én astma.
- Een prednisolontest voor de diagnostiek is niet meer vereist.
- De behandelingsindicatie ('frequente exacerbaties') voor acetylcysteïne is vervallen.

Kernboodschappen

- COPD komt vrijwel uitsluitend voor bij (ex-) rokers van 40 jaar en ouder.
- Bij patiënten uit deze risicogroep die de huisarts bezoeken met langdurige of recidiverende (≥ 2 per jaar) luchtwegklachten wordt spirometrie aanbevolen.
- Veranderingen van leefstijl, zoals stoppen met roken en meer bewegen, zijn de basis van het beleid.
- Klachten worden behandeld met kort- en

langwerkende luchtwegverwijders. Deze middelen hebben echter geen effect op het beloop van de longfunctie (FEV₁).

- Bij patiënten met COPD en twee of meer exacerbaties per jaar kunnen inhalatiecorticosteroiden overwogen worden.

Inleiding

De NHG-Standaard COPD geeft richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*). Richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van astma zijn te vinden in de NHG-Standaard Astma bij volwassenen. De bespreking van het beleid bij chronisch hoesten zonder spirometrisch aangetoonde luchtwegobstructie valt buiten het bestek van deze standaard. De NHG-Standaard COPD is gebaseerd op de CBO Richtlijnen over COPD die in samenwerking met de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), het NHG en het Wetenschappelijk Instituut van de Nederlandse Apothekers (WINAp) zijn ontwikkeld.¹

COPD komt vrijwel uitsluitend voor bij rokers ouder dan 40 jaar en wordt gekenmerkt door hoesten – al of niet in combinatie met slijm opgeven – en geleidelijk progressieve dyspnoe-klachten. De correlatie tussen de gepresenteerde klachten en beperkingen en de ernst van de luchtwegobstructie en het longfunctieverlies is matig.

Bij patiënten van 40 jaar en ouder met een relevante rookhistorie die de huisarts bezoeken met langdurige of recidiverende (≥ 2 keer per jaar) luchtwegklachten, wordt spirometrie aanbevolen; aan alle rokers wordt vervolgens een 'stoppen met roken'-interventie aangeboden.²

De behandelingsdoelen bij patiënten met COPD zijn:

- verminderen van de klachten;
- verbeteren van het inspanningsvermogen;
- normaliseren van de achteruitgang van de longfunctie (FEV₁);
- voorkómen van exacerbaties;
- uitstellen of voorkómen van invaliditeit en arbeidsongeschiktheid;
- verbeteren van de ziektegerelateerde kwaliteit van leven.

De huisarts kan de meeste patiënten met licht en matig ernstig COPD zelf volgen en behandelen, mits spirometrie in eigen beheer – in de eigen praktijk of elders – mogelijk is en de huisarts in staat is de uitslag van het longfunctieonderzoek te interpreteren. Voor hulpmiddelen en achtergrondinformatie voor verbetering van de kwaliteit van de zorg voor patiënten met COPD in de huisartsenpraktijk wordt verwezen naar de NHG-Praktijkwijzer Astma/COPD. Patiënten met ernstig COPD (FEV₁ < 50% van voorspeld) of met een minder ernstige longfunctiestoornis bij wie de behandelingsdoelen niet gehaald worden ondanks optimale behandeling, worden verwezen naar de longarts.

Het belangrijkste onderdeel van de behandeling is het bespreken van en het motiveren tot stoppen met roken omdat dit kan resulteren in een verbete-

ring van de longfunctie (FEV₁) op korte termijn en in een vertraging van de verdere achteruitgang van de FEV₁ op langere termijn. Een gedragsmatige aanpak ondersteund door medicamenteuze behandeling verdubbelt de kans op langdurige abstinentie (zie ook NHG-Standaard Stoppen met roken). Naast het stoppen met roken zijn er geen interventies beschikbaar die de levensverwachting gunstig beïnvloeden. Klachten worden symptomatisch behandeld met bronchusverwijders. Bij patiënten met frequente exacerbaties kan het aantal exacerbaties verminderd worden met inhalatiecorticosteroïden.

Achtergronden

Begrippen

- COPD is een aandoening die wordt gekarakteriseerd door een niet volledig reversibele luchtwegobstructie die in het algemeen progressief is en wordt veroorzaakt door een abnormale ontstekingsreactie van de longen op schadelijke deeltjes of gassen.³ Vanwege de eenvoud wordt in de verdere tekst met licht, matig ernstig, ernstig en zeer ernstig COPD de FEV₁-classificatie van de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) bedoeld (tabel 1). De ernst van COPD wordt echter behalve door de FEV₁ ook bepaald door de ernst van de dyspnoe en van andere klachten (hoesten, slijm opgeven), de ernst en frequentie van exacerbaties, de beperkingen van het inspanningsvermogen, de kwaliteit van leven en de aanwezigheid van comorbiditeit.

Tabel 1 Indeling van de ernst van COPD volgens de GOLD-criteria, en frequentieverdeling van ernststadia bij patiënten met COPD in de Nederlandse populatie			
GOLD-stadium	FEV ₁ /FVC*	FEV ₁ (% van voorspelde waarde)	Frequentieverdeling
I Licht	< 0,7	≥ 80	28%
II Matig ernstig	< 0,7	50-80	54%
III Ernstig	< 0,7	30-50	15%
IV Zeer ernstig	< 0,7	< 30 (of < 50 bij longfalen)	3%

* De grenswaarden van FEV₁/FVC en FEV₁ zijn waarden na bronchusverwijding.

De FEV₁/FVC-ratio daalt met de leeftijd; bij personen > 60 jaar kan een FEV₁/FVC-ratio < 0,7 fysiologisch zijn. Stel daarom de diagnose licht COPD bij personen > 60 jaar alleen na herhaalde spirometrie en in aanwezigheid van luchtwegklachten én een relevante rookhistorie of een andere risicofactor.

- FEV_1 (*éénsecondewaarde*) is het ademvolume dat na volledige inspiratie in de eerste seconde bij geforceerde expiratie kan worden uitgeblazen.
- VC (*vitale capaciteit*) is de volumeverandering van de long tussen een maximale inademing en een maximale uitademing. De manoeuvre kan op verschillende manieren worden uitgevoerd. Als de VC bepaald wordt tijdens geforceerde expiratie (zoals bij gebruik van een FEV_1 -meter) spreekt men van *geforceerde vitale capaciteit (FVC)*; dit is het volume dat na volledige inademing maximaal kan worden uitgeademd. Bij personen met een obstructieve longaandoening is de waarde van de FVC meestal wat lager dan de VC zoals die wordt bepaald tijdens rustige in- of uitademing.
- FEV_1/FVC -ratio, ook wel FER genoemd, is de FEV_1 als percentage van de FVC . Dit is de standaard-index om bronchusobstructie op te sporen en te kwantificeren. De *tiffeneau-index* is de FEV_1 als percentage van de VC ; deze index kan echter niet met elke spirometer worden bepaald.
- Een *flow-volumecurve* is een grafische weergave van de expiratoire of inspiratoire luchtstroomsterkte (flow) op de y-as uitgezet tegen het uitgeademde of ingeademde volume op de x-as. Aan de hand van deze curven, bepaald tijdens geforceerde uitademing, kan de betrouwbaarheid van de test worden geverifieerd en kan worden nagegaan of er obstructie aanwezig is.
- *Longfalen* is aanwezig bij hypoxie en/of hypercapnie gedefinieerd als een partiële arteriële zuurstofdruk (PaO_2) < 8 kPa en/of een partiële arteriële koolzuurdruk ($PaCO_2$) > 6,7 kPa.
- Een *exacerbatie* van COPD is een verslechtering van de conditie van de patiënt binnen één of enkele dagen, die wordt gekenmerkt door een toename van dyspnoe en hoesten – al of niet met slijm opgeven⁴ – die groter is dan de normale dag-tot-dag-variabiliteit.

Epidemiologie

De incidentie van COPD in de huisartsenpraktijk is gerekend over alle leeftijden ongeveer 2 per 1000 patiënten per jaar; de prevalentie is ongeveer 20 per 1000 patiënten per jaar. De incidentie en prevalentie stijgen van 1 respectievelijk 8 voor 40- tot 45-jarigen, naar 11 respectievelijk 118 voor 80- tot 85-jarigen.⁵ De man-vrouwverhouding neemt toe van 1,1:1 bij 40- tot 45-jarigen, tot 3:1 bij 80- tot 85-jarigen. COPD komt beduidend vaker voor bij mensen met een lagere opleiding, ook na correctie voor een hogere prevalentie van roken. De morbiditeitscijfers voor COPD zijn de laatste decennia gestegen, bij vrouwen meer dan bij mannen omdat steeds meer vrouwen zijn gaan roken. Door de vergrijzing

van de bevolking is de verwachting dat deze stijging zich de komende twintig jaar zal voortzetten. Bij naar schatting 10 tot 15% van de rokers wordt de diagnose COPD gesteld. Dit zijn veelal patiënten met (matig) ernstig COPD. Bij een op de drie rokers tussen 40 en 65 jaar komt COPD voor, maar is de diagnose (nog) niet gesteld; in die gevallen gaat het meestal om een lichte vorm van de aandoening.

Pathofysiologie en etiologie

COPD wordt gekenmerkt door een niet volledig reversibele en doorgaans progressieve luchtwegobstructie die het gevolg is van een chronisch inflammatoir proces gelokaliseerd in de centrale en perifere luchtwegen, het longparenchym en de pulmonale bloedvaten.⁶ Als gevolg hiervan ontstaan bronchusobstructie, hypersecretie van mucus, *airtrapping* en hyperinflatie ('tonvormige thorax'), en uiteindelijk gaswisselingsstoornissen, pulmonale hypertensie en cor pulmonale. Hyperinflatie (toename van de functionele reservecapaciteit bij een gelijktijdige toename van de totale longcapaciteit) speelt waarschijnlijk een rol bij het gevoel van dyspnoe bij patiënten met COPD.⁷

Vermindering van de (perifere) bronchusobstructie na bronchusverwijding zonder een noemenswaardige toename van de FEV_1 , leidt bij een deel van de patiënten met COPD tot een vermindering van de dyspnoe door een afname van de hyperinflatie en een toename van de VC .

Bij ongeveer 10% van de patiënten met COPD ontstaan metabole en systemische veranderingen – een gestoorde eiwitbalans en afname van de spiermassa – die leiden tot een verminderde voedingstoestand.⁸

Roken is verreweg de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van COPD.⁹ De meeste patiënten met COPD hebben veel gerookt. Het verschil in gevoeligheid voor de gevolgen van roken is voor een deel genetisch bepaald. COPD ontwikkelt zich pas na jarenlang roken. Er is een duidelijke correlatie tussen de totale tabaksconsumptie en de ernst van de longfunctievermindering. De relatie tussen passief roken en een verminderde longfunctie is minder duidelijk. Blootstelling aan rook van anderen leidt wel tot meer luchtwegklachten.

Andere risicofactoren voor COPD zijn:¹⁰

- chronische blootstelling van de longen aan kleine deeltjes zoals fijnstof;
- een laag geboortegewicht en vroeggeboorte;
- een aangeboren enzymtekort (alfa-1-antitrypsinedeficiëntie).

Exacerbaties van COPD kunnen worden uitgelokt door virale en bacteriële luchtweginfecties (50 tot

70%) en omgevingsfactoren zoals luchtvervuiling (10%). Bij circa 30% van de exacerbaties blijft de oorzaak echter onbekend.¹¹ Allergische prikkels spelen bij COPD meestal geen rol van betekenis.

Beloop

Het beloop en de prognose van COPD worden in eerste instantie vooral bepaald door het rookgedrag, de ernst van de luchtwegobstructie op het moment dat de aandoening wordt vastgesteld en de gevolgen daarvan voor de gezondheidstoestand. De fysiologische achteruitgang van de FEV₁ vanaf de leeftijd van 30 jaar is 25 tot 35 ml per jaar, bij rokers met COPD is dit ruim 60 ml per jaar. Bij ex-rokers neemt de FEV₁-daling in het algemeen weer af tot fysiologische waarden. Frequente lagere luchtweginfecties en exacerbaties zijn verantwoordelijk voor een extra achteruitgang van de FEV₁ van 10 tot 30 ml per jaar, afhankelijk van de ernst van de COPD. Naarmate de ziekte verder is voortgeschreden doen zich meer systemische effecten zoals gewichtsverlies voor. Samen met inspanningsintolerantie en comorbiditeit zoals hartfalen, bepalen deze effecten in dat stadium de verdere prognose wat betreft de kwaliteit van leven en de levensverwachting.^{12,13} Bij licht en matig ernstig COPD is de mate van progressie moeilijk te voorspellen.

Richtlijnen diagnostiek

Uitgangspunt is een patiënt van 40 jaar of ouder die rookt of gerookt heeft en die klachten heeft van dyspnoe en/of hoesten, al of niet in combinatie met het opgeven van slijm.

Anamnese¹⁴

Vraag naar klachten die kunnen passen bij COPD:

- hoesten: productieve (ochtend)hoest, chronisch hoesten (> 3 maanden);
- piepende ademhaling;
- dyspnoe;
- problemen met mucusklaring;
- ongewenst gewichtsverlies of spierkrachtverlies (bij het vermoeden van ernstiger COPD).

Vraag naar de mate van hinder van klachten:

- frequentie van de klachten (incidenteel, regelmatig, dagelijks), symptoomvrije intervallen;
- invloed van de klachten op het functioneren overdag (sociale contacten, hobby's) en 's nachts (het slapen);
- invloed van de klachten op het vermogen tot lichamelijke inspanning;

- ziekteverzuim; relatie van de klachten met het werk, gevolg van de klachten voor het werk.

Vraag naar risicofactoren voor COPD:

- roken: huidig of voormalig rookgedrag, aantal jaren dat men gerookt heeft en het gemiddelde aantal sigaretten per dag (eventueel uitgedrukt in aantal 'pakjaren': een pakjaar is gelijk aan 20 sigaretten per dag gedurende een jaar), op welke leeftijd men met roken is begonnen;
- beroep (schilders, chauffeurs, kappers, bakkers, werknemers in een omgeving met veel stof van bijvoorbeeld steen, metaal, graan).

Besteed aandacht aan psychosociale factoren:

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

Ga na of er sprake is van comorbiditeit die invloed heeft op de (medicamenteuze) behandeling, zoals diabetes mellitus (prednisolonkuur), ziekten van het bewegingsapparaat en hart- en vaatziekten (in verband met eventuele inspanningstraining).

Vraag bij het vermoeden van de dubbeldiagnose COPD én astma of bij twijfel tussen beide aandoeningen naar aanwijzingen voor een allergische oorzaak (relatie van de klachten met een allergische prikkel, atopische aandoening bij de patiënt zelf of bij naaste familieleden; zie NHG-Standaard Astma bij volwassenen).

Besteed bij differentiaaldiagnostische twijfel tussen COPD en hartfalen aandacht aan cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis, zoals hypertensie, een doorgemaakt myocardinfarct of angina pectoris, en vraag naar actuele klachten zoals hartkloppingen en pijn op de borst die past bij angina pectoris.

Lichamelijk onderzoek

De huisarts:¹⁵

- inspecteert de patiënt en let op de mate van dyspnoe, de ademhalingsfrequentie, het gebruik van hulpademhalingspijpen en de inspiratiestand;
- ausculteert hart en longen en let daarbij op de aanwezigheid van een verlengd exspirium, expiratoir piepen en crepiteren, en bepaalt bij ernstige dyspnoe de bloeddruk en de ademhalings- en hartfrequentie;
- meet gewicht en lengte, berekent daarmee de BMI en gaat na – als vroegere gegevens beschikbaar zijn – of er sprake is van ongewenst gewichtsverlies.

De huisarts verricht ander lichamelijk onderzoek als de anamnese daartoe aanleiding geeft, bijvoorbeeld bij anamnestiche aanwijzingen voor (bijkomend) hartfalen.

Aanvullend onderzoek

Spirometrie

- Bepaal de FEV₁, de FVC en een flow-volumecurve; herhaal de meting na bronchusverwijding bij een FEV₁/FVC-ratio < 0,7 (tabel 2).
- Herhaal de spirometrie na drie tot zes weken:
 - bij licht verlaagde waarden van de FEV₁/FVC-ratio of van de FEV₁ na bronchusverwijding;
 - bij twijfel tussen astma en COPD;
 - om het effect van de behandeling te evalueren.
 De noodzaak om bij ouderen met licht verlaagde waarden van de FEV₁/FVC-ratio en van de FEV₁ de spirometrie te herhalen, neemt vanzelfsprekend af met de leeftijd.
- De spirometers en de uitvoering van het spirometrisch onderzoek vereisen een aantal kwaliteitsvoorzorgen (zie NHG-Praktijkwijzer Astma/COPD). Afhankelijk van de plaatselijke mogelijkheden en de deskundigheid in de huisartsen-

praktijk om spirometrie te verrichten en longfunctie-uitslagen te interpreteren, wordt gekozen voor spirometrie in de eigen praktijk of op aanvraag in een diagnostisch centrum of longfunctielaboratorium.¹⁶ Zo nodig kan de huisarts ook kiezen voor een diagnostische verwijzing naar de longarts, met het verzoek om terugverwijzing na de diagnostische fase.

Overig aanvullend onderzoek

- Bij een discrepantie tussen de klachten en de longfunctieafwijkingen, zoals ernstige dyspnoe en betrekkelijk geringe longfunctieafwijkingen, of bij chronisch hoesten wordt een *X-thorax* aanbevolen om andere longaandoeningen op het spoor te komen.¹⁷
- Bij het vermoeden van hartfalen zie de NHG-Standaard Hartfalen.

In de vorige versie van de standaard werd een *prednisolontest* – spirometrie vóór en na een kuur met 30 mg prednisolon per dag gedurende twee weken – aanbevolen bij een bronchusobstructie die niet reversibel was na bronchusverwijding. Deze test wordt niet meer aanbevolen omdat het nut voor het beleid niet is aangetoond.¹⁸

Tabel 2	Spirometrie: procedure en interpretatie
Procedure	<ul style="list-style-type: none"> – Instrueer de patiënt 8 uur voorafgaand aan de test geen kortwerkende bronchusverwijders te gebruiken en gedurende 12 uur geen langwerkende bronchusverwijders – Bepaal de FEV₁, de FVC en een flow-volumecurve – Dien bij een FEV₁/FVC-ratio < 0,7 een bronchusverwijder toe via een dosisaerosol en inhalatiekamer in vier afzonderlijke puffs (salbutamol 100 microg of > 60 jaar ipratropium 20 microg) met een interval van 30 seconden – Herhaal de meting 10 tot 15 minuten na inhalatie van salbutamol of 30 minuten na ipratropium – Herhaal het spirometrisch onderzoek na drie tot zes weken bij licht verlaagde postbronchodilatatoire waarden van de FEV₁/FVC-ratio of van de FEV₁ en bij twijfel tussen astma en COPD
Interpretatie	<ul style="list-style-type: none"> – Een FEV₁/FVC-ratio < 0,7 na bronchusverwijding wijst op COPD* – De diagnose COPD mag alleen worden gesteld als er ook anamnestiche aanwijzingen zijn voor COPD (zie <i>Evaluatie</i>) – Een toename van de FEV₁ ten opzichte van de waarde vóór bronchusverwijding met ≥ 12% (of bij een kleiner longvolume met ≥ 200 ml) – ‘reversibiliteit na bronchusverwijding’ – wijst op astma (zie NHG-Standaard Astma bij volwassenen)

* De FEV₁/FVC-ratio daalt met de leeftijd; bij personen > 60 jaar kan een FEV₁/FVC-ratio < 0,7 fysiologisch zijn. Stel daarom de diagnose licht COPD bij personen > 60 jaar alleen na herhaalde spirometrie en in aanwezigheid van luchtwegklachten én een relevante rookhistorie of een andere risicofactor.

Evaluatie

- De diagnose COPD wordt gesteld bij patiënten ouder dan 40 jaar met klachten van dyspnoe en/of hoesten, al of niet met slijm opgeven, in combinatie met een relevante rookhistorie (> 20 jaar roken of > 15 pakjaren), én een FEV₁/FVC-ratio na bronchusverwijding van < 0,7. Omdat de referentiewaarden van de FEV₁/FVC-ratio dalen met de leeftijd, leidt het gebruik van een vast afkappunt van de FEV₁/FVC-ratio tot een toenemende kans op overdiagnostiek van COPD naarmate de leeftijd stijgt; dit geldt vooral bij patiënten ouder dan 60 jaar.¹⁹ COPD op basis van andere risicofactoren, zoals een laag geboortegewicht, chronische blootstelling aan kleine deeltjes of alfa-1-antitrypsinedeficiëntie, komt zelden voor.
- COPD is voldoende uitgesloten bij een FEV₁ > 80% van de voorspelde waarde én een FEV₁/FVC-ratio > 0,7.

- Een *verminderde voedingstoestand* is aanwezig bij patiënten met een BMI < 21 of ongewenst gewichtsverlies (> 5% binnen een maand of > 10% binnen een half jaar) (zie ook *Consultatie of verwijzing*).

Differentiaaldiagnostisch is een aantal – niet uitputtend beschreven – aandoeningen van belang:

- *Astma (tabel 3)*. Astma ontstaan na het 40^e jaar kan differentiaaldiagnostisch moeilijk te onderscheiden zijn van COPD, vooral als patiënten ook roken. Een klein deel van de patiënten met (ernstig) astma ontwikkelt daarnaast COPD (zie NHG-Standaard Astma bij volwassenen).²⁰ Bij patiënten met kenmerken van beide aandoeningen wordt de dubbeldiagnose COPD én astma gesteld en niet meer ‘astma met een persisterende obstructie’. Patiënten met COPD en met astma of allergische rinitis in de voorgeschiedenis worden behandeld volgens de richtlijnen van de NHG-Standaard Astma bij volwassenen.

Tabel 3	Verschillen tussen COPD en astma	
	<i>Astma</i>	<i>COPD</i>
Belangrijkste risicofactor	Atopie	Roken
Pathofysiologie	Luchtwegobstructie door inflammatie bronchuswand	Complex; luchtwegobstructie in bronchiën en perifere luchtwegen, maar ook door irreversibele beschadiging van het longparenchym
Vóórkomen	Alle leeftijden	Meestal > 40 jaar
Beloop	Overwegend gunstig met variabele symptomen	Overwegend chronisch met geleidelijk progressieve symptomen
Allergologisch onderzoek	Geïndiceerd	Niet geïndiceerd
Longfunctieonderzoek	Spirometrie (eventueel piekstroommeting)	Spirometrie
Longfunctie	Overwegend normaal (dan wel reversibele obstructie)	Blijvend verminderd (irreversibele obstructie)
Levensverwachting	(Vrijwel) normale levensverwachting bij optimale behandeling	Verminderde levensverwachting, ook bij optimale behandeling
Inhalatiecorticosteroïd (ICS)	Meestal geïndiceerd, behalve bij weinig frequente klachten	Niet geïndiceerd, behalve bij frequente exacerbaties

- *Hartfalen*. Hartfalen komt voor bij ruim 20% van de patiënten ouder dan 65 jaar met een huisartsdiagnose COPD als complicatie of als alternatieve diagnose (geen COPD maar wel hartfalen). Op grond van de anamnese en het lichamelijk onderzoek is niet altijd duidelijk of de afname van het inspanningsvermogen door COPD, door hartfalen of door een combinatie van beide wordt veroorzaakt (zie NHG-Standaard Hartfalen).
- Ziekten die gepaard gaan met een afname van het longvolume (*restrictieve longaandoeningen*) zoals (idiopathische) longfibrose, ‘stoflongen’ of ernstige kyfoscilose. Een FVC < 80% van de voorspelde waarde in combinatie met een FEV₁/FVC-ratio > 0,7 kan een aanwijzing zijn voor een restrictieve stoornis, maar is in de eerste lijn meestal het gevolg van een technisch onvoldoende uitgevoerde test.²¹
- *Interstitiële longaandoeningen* zoals extrinsieke allergische alveolitis (bijvoorbeeld door allergenen van duiven en parkieten).²²

Richtlijnen behandeling

Voorlichting

COPD is een chronische ontsteking van de luchtwegen waarbij de longfunctie versneld achteruitgaat. De belangrijkste oorzaak is roken. Roken veroorzaakt, bij daarvoor gevoelige personen, op den duur onherstelbare schade aan de longen, waardoor vanaf de leeftijd van 40 jaar functionele beperkingen kunnen ontstaan door kortademigheid. Stoppen met roken vertraagt deze versnelde achteruitgang van de longfunctie.

Infecties met virussen en bacteriën kunnen tijdelijk een verergering van de klachten veroorzaken, vooral bij patiënten met ernstig COPD. Bij een verergering van de klachten kunnen patiënten die goed zijn voorgelicht over het gebruik van kortwerkende bronchusverwijders de dosering zelf verhogen tot het geadviseerde maximum. Bij onvoldoende verbetering, bij een aanhoudende verhoogde behoefte aan bronchusverwijders of bij een toename van de dyspnoe in samenhang met koorts of algemeen ziekzijn, neemt de patiënt contact op met de huisarts.

Influenza leidt bij patiënten met COPD tot een grotere kans op complicaties. Influenzavaccinatie is daarom aangewezen. Voor het nut van pneumokokkenvaccinatie bij COPD is geen bewijs gevonden.²³

In aansluiting aan de gegeven mondelinge voorlichting, kan de huisarts de patiënt de NHG-Patiëntenbrieven ‘Adviezen bij COPD’, ‘COPD alge-

meen’, ‘Leven met COPD’, ‘Longfunctieonderzoek bij COPD’ en ‘Stoppen met roken bij COPD’ meegeven (zie de NHG-website: www.nhg.org, rubriek patiëntenvoorlichting). Deze brieven zijn gebaseerd op de NHG-Standaard en bevatten informatie over COPD en de behandeling ervan. Verder kan de huisarts de patiënt voor praktische informatie, steun en begeleiding wijzen op het bestaan van het Nederlands Astma Fonds (www.astmafonds.nl) en de Astma Patiëntenvereniging (Vbba).

Niet-medicamenteuze behandeling

Stoppen met roken

Stoppen met roken is de belangrijkste stap in de behandeling van COPD. Tabaksgebruik is een verslavingsziekte. Het verdient daarom aanbeveling hiervoor een gestructureerde aanpak te volgen, zoals een krachtig ‘stoppen met roken’-advies door de huisarts, gevolgd door intensieve begeleiding door bijvoorbeeld een deskundige praktijkondersteuner. Een gedragsmatige aanpak, ondersteund door medicamenteuze behandeling, verdubbelt de kans op abstinentie langer dan zes maanden. Voor meer informatie wordt verwezen naar de NHG-Standaard Stoppen met roken.²⁴ Bij diegenen die niet gemotiveerd zijn of bij wie het stoppen met roken niet lukt, is het zinvol op een later tijdstip opnieuw de motivatie om te stoppen en eventuele barrières te bespreken. Raad roken door huisgenoten in aanwezigheid van de patiënt af.

Bewegen

De huisarts adviseert de patiënt voldoende te bewegen (bijvoorbeeld dagelijks een half uur matig intensief wandelen, fietsen, zwemmen of fitness). Als de patiënt daar niet in slaagt door aanhoudende (angst voor) dyspnoe, overweegt de huisarts de patiënt te verwijzen naar een in longrevalidatie gespecialiseerde oefen- of fysiotherapeut voor inspanningstraining en ademhalingsoefeningen.²⁵ Bij patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit laat de huisarts voorafgaand aan inspanningstraining eerst ergometrie verrichten om het risico van cardiovasculaire complicaties in te schatten.²⁶

Bij patiënten met matig ernstig COPD (GOLD II) die ondanks optimale medische en fysiotherapeutische zorg beperkingen en participatieproblemen blijven ondervinden, verdient het aanbeveling een revalidatieprogramma te bespreken via verwijzing naar de longarts (zie *Consultatie en verwijzing*). Patiënten met ernstig COPD (GOLD III-IV) zullen in het algemeen al bij de longarts bekend zijn en

komen vrijwel allemaal in aanmerking voor een multidisciplinair longrevalidatieprogramma in een daartoe gespecialiseerd centrum.

Voedingstoestand

Bij een verminderde voedingstoestand (BMI < 21) bij patiënten met matig ernstig COPD (GOLD II) bij wie een andere oorzaak dan COPD onwaarschijnlijk is, overweegt de huisarts verwijzing naar de longarts voor verdere analyse en een behandelingsadvies.^{27,28}

Ademhalingsoefeningen

Bij blijvende kortademigheid kunnen ademhalingsoefeningen, zo nodig met instructie door een in longrevalidatie gespecialiseerde oefen- of fysiotherapeut, nuttig zijn.²⁹ Overweeg bij aanhoudende problemen met de mucusklaring verwijzing naar een oefen- of fysiotherapeut.³⁰

Psychosociale problematiek

Bij psychosociale problemen geeft de huisarts (emotionele) ondersteuning en adviezen. Bij ernstiger problematiek, zoals een angststoornis of depressie, stelt de huisarts zelf een behandeling in of verwijst de patiënt hiervoor naar een psycholoog of psychiater.³¹

Werk

De huisarts adviseert de patiënt bij werkgerelateerde problemen of belemmeringen contact op te nemen met de bedrijfsarts, waarna indien nodig overleg over afstemming van het beleid wordt gevoerd.³²

Medicamenteuze behandeling

Bij de behandeling van COPD wordt gebruikgemaakt van inhalatiemiddelen.³³ Toediening via een dosisaerosol en poederinhalator is minder bewerkelijk dan toediening via een vernevelaar, terwijl de werkzaamheid vergelijkbaar is. Het verdient aanbeveling het inhaleren voor te doen – in de huisartsenpraktijk of in de apotheek – en te observeren of de patiënt het zelf adequaat kan uitvoeren. Deze instructie moet ten minste eenmaal per jaar worden herhaald. Afgesproken wordt dat de patiënt de inhalator(en) meeneemt naar het spreekuur.

- Kies bij *adequate coördinatie* en *voldoende inspiratoire luchtstroomsterkte* een droge poederinhalator of een dosisaerosol.
- Kies bij *inadequate coördinatie* een droge poederinhalator, een dosisaerosol met inhalatiekamer of een inademinggestuurde dosisaerosol.
- Kies bij *onvoldoende inspiratoire luchtstroomsterkte* een dosisaerosol met inhalatiekamer of een inademinggestuurde dosisaerosol.

Streef naar uniformiteit in de toedieningsvorm bij gebruik van verschillende middelen.

Luchtwegverwijders

Met kort- en langwerkende luchtwegverwijders worden klachten en exacerbaties symptomatisch behandeld. Deze middelen hebben geen effect op het beloop van de longfunctie (FEV₁). Ga bij 'nieuwe' patiënten met COPD empirisch na welke luchtwegverwijder of combinatie van luchtwegverwijders het meest werkzaam is.³⁴

Begin met een van de volgende *kortwerkende* luchtwegverwijders (tabel 4):

- een *anticholinergicum* (ipratropium);
- een *bèta-2-sympathicomimeticum* (salbutamol, terbutaline).

Kies een andere soort luchtwegverwijder bij onvoldoende verbetering (aanhoudende klachten van dyspnoe) na twee weken, of voeg een middel van de andere soort toe.

Bij het niet behalen van behandelingsdoelen (aanhoudend klachten van dyspnoe, exacerbaties) bij patiënten met (matig) ernstig COPD (GOLD II-IV) wordt overgestapt op een onderhoudsbehandeling met een van de volgende *langwerkende* luchtwegverwijders (tabel 5):

- een *anticholinergicum* (tiotropium);
- een *bèta-2-sympathicomimeticum* (salmeterol of formoterol).

Bij patiënten met ernstig COPD (GOLD III/IV) of met cardiale comorbiditeit is er een lichte voorkeur voor tiotropium vanwege verschillen in werkzaamheid (minder ziekenhuisopnamen, iets hogere FEV₁) en een iets gunstiger bijwerkingenprofiel (minder cardiotoxiciteit) in vergelijking met langwerkende bèta-2-sympathicomimetica (LWBM). Er zijn onvoldoende gegevens om bij licht of matig ernstig COPD een voorkeur uit te spreken. Zo nodig kunnen beide soorten langwerkende middelen worden gecombineerd.³⁵

Tabel 4 Kortwerkende luchtwegverwijders			
Middel	Inhalatiepoeder	Dosisaerosol	Maximum/dag
Bij sommige dosis-aerosolen of inhalatiepoeders gelden lagere (maximum)doseringen: raadpleeg het <i>Farmacotherapeutisch Kompas</i>			
Ipratropium*	4 dd 40 microg	4 dd 20 microg	320 microg
Salbutamol†	4 dd 100-400 microg	4 dd 100-200 microg	1600 microg
Terbutaline†	4 dd 250-500 microg		4000 microg

* Anticholinergicum; † bèta-2-sympathicomimeticum.

Tabel 5 Langwerkende luchtwegverwijders			
Middel	Inhalatiepoeder	Dosisaerosol	Maximum/dag
Tiotropium*	1 dd 18 microg		18 microg
Formoterol†	2 dd 6-12 microg	2 dd 12 microg	48 microg
Salmeterol†	2 dd 50 microg	2 dd 25 microg	100 microg

* Anticholinergicum; † bèta-2-sympathicomimeticum.

Tabel 6 Inhalatiecorticosteroiden*			
Middel	Inhalatiepoeder	Dosisaerosol	Maximum/dag
Bij sommige dosis-aerosolen of inhalatiepoeders gelden lagere (maximum)doseringen: raadpleeg het <i>Farmacotherapeutisch Kompas</i>			
Beclometason/ budesonide	2 dd 400 microg	2 dd 400 microg	1600 microg
Fluticason	2 dd 500 microg	2 dd 500 microg	1000 microg

* Indicatie: frequente exacerbaties (twee of meer in het voorafgaande jaar).

Overige middelen

- Overweeg behandeling met *inhalatiecorticosteroiden* (ICS) bij patiënten met *frequente exacerbaties* (twee of meer per jaar); begin bij hen

met een proefbehandeling met een ICS (tabel 6). Bij een afname van het aantal exacerbaties, gemeenten aan het aantal kuren orale corticosteroiden of antimicrobiële middelen of ziekenhuisopnamen

in verband met COPD, wordt de behandeling voortgezet. Als de exacerbaties niet afnemen, wordt de behandeling gestaakt.

- Overweeg bij patiënten met stabiel matig ernstig COPD ($FEV_1 > 50\%$ van de voorspelde waarde) die ICS gebruiken, ICS te staken en het verdere beleid te laten afhangen van het al of niet optreden van exacerbaties of een geleidelijkere toename van de luchtwegklachten in de aansluitende twee maanden.^{36,37}

De huisarts *begint* in het algemeen niet met een onderhoudsbehandeling met een vaste *combinatie* van een ICS en een LWBM omdat hiervoor uitsluitend een indicatie bestaat bij patiënten met ernstig of zeer ernstig COPD. Ditzelfde geldt voor een onderhoudsbehandeling met orale corticosteroiden.³⁸ *Acetylcysteïne* wordt niet meer aanbevolen bij COPD.³⁹

Controle

Bij een ‘nieuwe’ patiënt met COPD controleert de huisarts na een verandering van de medicamenteuze behandeling of de patiënt voldoende verbetering ervaart. Als een stabiele en acceptabele situatie is bereikt, wordt de frequentie van de controles verminderd tot bijvoorbeeld eenmaal per zes tot twaalf maanden.⁴⁰

Parameters voor het beloop zijn:

- de ernst van de klachten;
- het inspanningsvermogen;
- de kwaliteit van leven;
- de ervaren beperkingen;
- de FEV_1 .

De huisarts kan de ernst van de klachten en de beperkingen van het inspanningsvermogen door dyspnoe vastleggen met behulp van een korte vragenlijst.⁴¹ De (half)jaarlijkse controle bestaat uit:

- evaluatie van de klachten, de ervaren beperkingen, het inspanningsvermogen, de doorge maakte exacerbaties (aantal, ernst, duur) en het effect van de ingestelde behandeling op deze parameters;
- bespreken van problemen bij stoppen met roken en zo nodig extra begeleiding aanbieden;
- aandacht voor voldoende beweging, gezonde voeding en stabilisatie van het lichaamsgewicht;
- aandacht voor therapietrouw en inhalatie-techniek;
- inspectie van de patiënt, auscultatie van de longen en bepaling van het gewicht;
- eenmaal per jaar spirometrie (na

bronchusverwijding); bij een patiënt met licht COPD die gestopt is met roken, kan dit teruggebracht worden tot eenmaal per drie jaar;

- aandacht voor comorbiditeit zoals hartfalen (zie NHG-Standaard Hartfalen); vraag een X-thorax aan bij het vermoeden van andere long-aandoeningen zoals een pneumothorax, longcarcinoom of bij een afwijkend beloop bij een exacerbatie;
- aandacht voor bijwerkingen van de medicatie, vooral bij langdurig of frequent gebruik van orale corticosteroiden (zie NHG-Standaard Osteoporose);⁴²
- aandacht voor psychosociale factoren, zoals angst voor dyspnoe, gevoelens van schaamte, seksuele problemen en sociaal isolement; bespreken van mogelijkheid van steun door en contact met patiëntenverenigingen.

Consultatie of verwijzing

Consultatie of verwijzing naar de longarts of een dyspnoepolikliniek is aangewezen bij diagnostische problemen, wanneer de behandelingsdoelen niet of onvoldoende worden bereikt en bij patiënten met eindstadium COPD.

Diagnostische problemen

- Discrepantie tussen de ernst van de klachten en de objectieve (onder andere spirometrische) bevindingen.
- COPD op relatief jonge leeftijd (arbitrair < 50 jaar).
- Blijvende twijfel of het verminderde inspanningsvermogen het gevolg is van COPD dan wel van hartfalen.
- Bij een verminderde voedingstoestand bij patiënten met (matig) ernstig COPD (GOLD II-IV) na uitsluiting van andere oorzaken hiervan door de bepaling van de vetvrijemassa-index (VVMi).⁴³

Niet of onvoldoende bereiken behandelingsdoelen

- Een $FEV_1 < 50\%$ van de voorspelde waarde (GOLD III-IV) of $< 1,5$ liter, ondanks optimale behandeling.
- Snel progressief beloop (toename dyspnoe, afname inspanningsvermogen), ondanks maximale behandeling, ook bij een $FEV_1 > 50\%$ van de voorspelde waarde.
- Meer dan twee exacerbaties per jaar waarvoor de patiënt werd behandeld met orale corticosteroiden of antimicrobiële middelen, ondanks behandeling met ICS.

- Een mogelijke indicatie voor zuurstofbehandeling.
- Een mogelijke indicatie voor longrevalidatie.

Eindstadium COPD

De behandeling van patiënten met eindstadium COPD vergt vaak een intensieve begeleiding en een goede samenwerking met de medebehandelaar.⁴⁴ Aanbevolen wordt dat de huisarts en/of longarts in goed overleg overleg tijdig en op een rustig en voor de patiënt geschikt moment ter sprake brengen wat medisch nog wel en niet meer zinvol is.

Beleid bij exacerbaties

De behandeling en de frequentie van controles bij een exacerbatie worden bepaald door de ernst van het actuele klinische beeld en het effect van de ingestelde behandeling bij eerdere exacerbaties. Bij frequente exacerbaties kan de patiënt in een beperkt aantal gevallen zelf starten met medicatie bij een verergering van de symptomen. Voorwaarde hiervoor is dat de patiënt in staat is de symptomen te herkennen en weet wanneer hij contact moet opnemen als de zelf ingestelde behandeling niet aanslaat.⁴⁵

De huisarts:

- inspecteert de patiënt en onderzoekt de thorax;
- gaat de oorzaak van de exacerbatie na;
- beoordeelt of er een andere (cardiale) oorzaak van de verergering van de dyspnoe is.

Bij twijfel aan de ernst van de exacerbatie en het te volgen beleid (verwijzen of niet) kan de huisarts de zuurstofverzadiging meten met een saturatiemeter indien die beschikbaar is.⁴⁶

Bij de behandeling van de meeste exacerbaties kan de huisarts volstaan met:

- het (opnieuw) starten met bronchusverwijders (zie tabel 4), het tijdelijk verdubbelen van de dosis, of het combineren van twee soorten bronchusverwijders;⁴⁷

- bij onvoldoende effect daarvan, aangevuld met een kuur prednisolon 1 dd 30 mg gedurende zeven tot veertien dagen.⁴⁸

Soms is er sprake van een ernstige exacerbatie. Criteria daarvoor zijn:

- (een toename van de) dyspnoe in rust, moeite met uitspreken van een hele zin, niet plat kunnen liggen;
- ademhalingsfrequentie > 30/min (bij zeer ernstige exacerbaties neemt de ademfrequentie weer af!);
- hartslag > 120/min;
- gebruik van hulpademhalingsspieren.

Een eventueel gemeten zuurstofsaturatie > 92% maakt longfalen (hypoxie en/of hypercapnie) onwaarschijnlijk.

Zie tabel 7 voor de medicamenteuze behandeling van een ernstige exacerbatie. Wacht het effect ter plaatse af; in minder ernstige gevallen kan een controle binnen enkele uren worden afgesproken.

Bij verbetering geeft de huisarts:

- een kuur prednisolon, 1 dd 30 mg gedurende 7 tot 14 dagen;
- instructies voor het gebruik van bronchusverwijders gedurende de komende 24 uur (bijvoorbeeld een dubbele dosis of inhalatie via een inhalatiekamer).

De volgende dag wordt een controle afgesproken die bestaat uit:

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

Tabel 7 Medicamenteuze behandeling van ernstige exacerbaties		
Middel	Toedieningsvorm en dosis	Opmerkingen
Bèta-2-sympathicomimeticum, bijvoorbeeld salbutamol	<ul style="list-style-type: none"> – Dosisaerosol per inhalatiekamer (100 microg per keer in inhalatiekamer; 5 maal inademen; procedure 4-10 keer herhalen) – Eventueel per injectie (0,5 mg/ml 1 ml) 	<ul style="list-style-type: none"> – Herhaal inhalaties na enkele minuten – Voeg bij onvoldoende verbetering ipratropium toe (20 microg per keer in inhalatiekamer; procedure 2-4 keer herhalen) – Verwijs bij geen verbetering binnen een half uur

Antimicrobiële middelen zoals amoxicilline of doxycycline gedurende zeven tot tien dagen worden alleen geadviseerd bij klinische infectievervalsingen (temperatuur > 38 °C, algemeen ziekzijn) in combinatie met:⁴⁹

- een bekende zeer slechte FEV₁ (< 30% van de voorafspelde waarde) of
- onvoldoende verbetering na vier dagen.

Bij patiënten met (zeer) ernstig COPD kan de huisarts op grond van ervaringen bij eerdere exacerbaties (traag herstel, ziekenhuisopname) besluiten eerder een antimicrobiële kuur te starten.

Bij een ernstige exacerbatie verwijst de huisarts als:

- er binnen een half uur geen verbetering optreedt;
- er thuis onvoldoende zorgmogelijkheden zijn;
- bij eerdere exacerbaties altijd een ziekenhuisopname noodzakelijk was;
- uitputting leidt tot een afname van de ademfrequentie, verminderd bewustzijn en 'rustiger' worden van de patiënt. Dit zijn alarmsymptomen waarbij een spoedopname geïndiceerd is.

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

Totstandkoming

In mei 2005 begon een werkgroep van negen personen met de herziening van de NHG-Standaard COPD. De werkgroep bestond uit de volgende leden: dr. N.H. Chavannes, huisarts te Rotterdam, tevens als docent verbonden aan de Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht, prof.dr. T. van der Molen, huisarts en als hoogleraar verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen, dr. J.W.M. Muris, huisarts te Geulle en als universitair hoofddocent verbonden aan de Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht, dr. A.P.E. Sachs, huisarts te Groningen en als senior docentonderzoeker verbonden aan het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, prof.dr. C.P. van Schayck, als hoogleraar verbonden aan de Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht, dr. T. Schermer, biomedisch gezondheidswetenschapper, als senior onderzoeker en onderzoekskoördinator verbonden aan

het Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, dr. I.J.M. Smeele, huisarts te Eindhoven en coördinator COPD & Astma Huisartsen Advies Groep (CAHAG), dr. B.P.A. Thoonen, huisarts en als coördinator kaderopleiding Astma-COPD verbonden aan de huisartsopleiding van het Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, en prof.dr. C. van Weel, huisarts en als hoogleraar verbonden aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, hoofd van de afdeling huisartsgeneeskunde. Door de werkgroepleden is belangenverstrengeling gemeld. In februari 2007 werd de ontwerpstandaard voor commentaar verstuurd naar vijftig aselect gekozen huisartsen uit het NHG-ledenbestand en naar veertien leden van de CAHAG. Er werden vierentwintig commentaarformulieren retour ontvangen.

Tevens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten prof.dr. H.A.M. Kerstjens, longarts; prof.dr. P.N.R. Dekhuijzen, longarts; L.N.A. Willems, longarts; M. Danz, apotheker en A.C. van Loenen, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog en hoofdredacteur van het *Farmacotherapeutisch Kompas* namens het College voor zorgverzekeringen; E.M. de Vogel, ziekenhuisapotheker namens het Geneesmiddel Informatie Centrum KNMP/WINAp, dr. E. Kegels, huisarts en A. de Sutter, huisarts namens de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen; J. Winters en K. de Kock, huisartsen namens de NHG-Adviesraad Standaarden; T. Teunissen en H. van Mechelen namens het Astma Fonds. Vermelding als referent betekent overigens niet dat de referent de standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft.

In april 2007 werd de standaard becommentarieerd en met enkele wijzingen geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De begeleiding van de werkgroep en de eindredactie waren in handen van dr. R.M.M. Geijer, dr. B.G.M. Kolnaar, dr. M. Grol, allen huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG.

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Stichting Ketenkwaliteit COPD.

Noot 1 Brondocumenten

De brondocumenten voor de standaard zijn de CBO-richtlijnen voor COPD [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2005 en 2007, www.cbo.nl], de meest recente (2006) versie van de GOLD-richtlijn voor COPD [www.goldcopd.com] en de ERS/ATS-richtlijn [Celli 2004].

Noot 2 Actieve opsporing in de huisartsenpraktijk

Om de verwachte toename van ernstig COPD te verminderen, lijkt het voor de hand te liggen de aandoening in een vroeg stadium op te sporen in de huisartsenpraktijk (*case finding*), bijvoorbeeld bij patiënten met risicofactoren voor COPD die met een willekeurige klacht bij de huisarts komen [Van Schayck 2002]. In een systematische review [Wilt 2005] werd geconcludeerd dat in slechts één onderzoek [Segnan 1991] het geïsoleerde effect van spirometrie op het stoppen met roken is bestudeerd en dat in twee andere onderzoeken [Risser 1990, Sippel 1999] deze vraagstelling is benaderd. In twee van deze drie eerstelijns onderzoeken werd de randomisatiemethode niet duidelijk beschreven [Risser 1990, Sippel 1999], terwijl in één onderzoek de abstinentie niet gevalideerd werd [Sippel 1999]. De conclusie van deze review luidde dat de resultaten niet consistent zijn en de gevonden verschillen niet significant. Naast deze review zijn nog drie gerandomiseerde prospectieve onderzoeken over het effect van spirometrie op stoppen met roken gepubliceerd. In een onderzoek (n = 3077; COPD = 1026; open populatie) was de gevalideerde abstinentie na één jaar bij personen met COPD hoger dan bij personen met een normale longfunctie (16,3 versus 12,0%; p = 0,0003) [Bednarek 2006]. Ook in het tweede onderzoek (n = 410; COPD = 119; huisartsenpraktijk) was de niet-gevalideerde abstinentie langer dan één jaar bij rokers met COPD significant hoger dan bij rokers met een normale longfunctie (10 versus 2%; p < 0,001) [Stratelis 2006]. In het derde onderzoek (n = 558; COPD = 297; open populatie) werd geen statistisch significant verschil gevonden in gevalideerde continue abstinentie gedurende één jaar tussen deelnemers met COPD (FEV₁/FVC < 85% van voorspeld) en een normale longfunctie (10,1 versus 8,4%), maar wel tussen de groep met matig of ernstig COPD (FEV₁ < 70% van voorspeld) en de groep met een normale longfunctie (16,5 versus 8,4%; p < 0,05) en ook tussen de groep met matig tot ernstig COPD en de groep met licht COPD (FEV₁ > 70% van voorspeld) (16,5 versus 6,4%; p < 0,001) respectievelijk [Gorecka 2003].

Om de vraag te beantwoorden of de confrontatie met de uitslag van spirometrie resulteert in een grotere kans op abstinentie bij personen met COPD dan bij personen met een normale longfunctie, is de gekozen opzet van de genoemde onderzoeken niet adequaat; daartoe is een 2x2 onderzoeksopzet nodig waarin beide groepen verdeeld worden in een subgroep met confrontatie met het testresultaat plus een rookstopinterventie en een subgroep met alleen een rookstopinterventie.

Verder onderzoek zal moeten aantonen of actieve opsporing van COPD met behulp van spirometrie (*case finding*) in combinatie met een 'stoppen met roken'-interventie bij rokers van 40 jaar en ouder die de huisarts bezoeken (kosten)effectief is. Tot die tijd wordt actieve opsporing bij rokers van 40 jaar en ouder die om een willekeurige reden de huisarts bezoeken niet aanbevolen. Dit laat onverlet dat bij rokers van 40 jaar en ouder die de huisarts bezoeken in verband met langdurige of recidiverende luchtwegklachten, de gebruikelijke diagnostiek inclusief spirometrie gewenst is omdat chronische luchtwegklachten (hoesten, slijm opgeven, dyspnoe, piepen) gerelateerd zijn aan de prevalentie van COPD [Thiadens 1998, Price 2006]. Bovendien zijn chronische luchtwegklachten – naast recidiverende lagere luchtweginfecties – voorspellers van het ontwikkelen van COPD [Lindberg 2005, Kanner 2001].

Noot 3 Definitie COPD

Conform de CBO Richtlijn Keten zorg COPD wordt in deze standaard de definitie van de GOLD-richtlijn gehanteerd [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2005, www.goldcopd.com]. Deze GOLD-richtlijn (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) is onder auspiciën van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) opgesteld door een brede, internationale groep deskundigen. In deze richtlijn wordt COPD gedefinieerd als een aandoening die gekarakteriseerd wordt door een niet volledig reversibele luchtwegobstructie. De onderverdeling van COPD in emfyseem en chronische bronchitis is in de GOLD-richtlijn vervallen vanwege de overlap tussen beide aandoeningen. In de GOLD-richtlijn wordt de ernst van COPD ingedeeld op basis van de FEV₁ [Pauwels 2001, Fabbri 2003]. De indeling van de ernst van COPD op basis van de FEV₁ correspondeert niet goed met de kwaliteit van leven. Ook bij patiënten met een lichte bronchusobstructie is de kwaliteit van leven soms substantieel afgenomen [Ferrer 1997]. De mate van dyspnoe is een belangrijke voorspeller van de mortaliteit bij mild, matig en zeer ernstig COPD, terwijl de GOLD-stadiëring op basis van de FEV₁ niet goed correspondeert met de 5-jaarsoverleving [Nishimura 2002].

Noot 4 Definitie exacerbatie

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

Noot 5 Epidemiologie

De incidentie- en prevalentiecijfers zijn het gemiddelde van die van enkele Nederlandse huisartsenregistratieprojecten [Boezen 2006]. Uitgaande van deze cijfers is in een standaardpraktijk bij globaal 27 mannen en 18 vrouwen COPD geregistreerd. Deze gemiddelde prevalentiecijfers uit de huisartsenregistraties zijn opvallend vergelijkbaar met de gemiddelde cijfers uit bevolkingsonderzoeken in Nederland: circa 2% van de mannen en ruim 1% van de vrouwen heeft symptomen én een persisterende obstructie [Tabak 2002]. Onderdiagnostiek van COPD komt mogelijk vaker voor bij vrouwen dan bij mannen omdat huisartsen bij vrouwen minder vaak de diagnose COPD overwegen en bij vrouwen ook minder vaak aanvullende diagnostiek aanvragen [Chapman 2001, Watson 2004].

De verdeling naar ernst onder Nederlandse patiënten met COPD is gebaseerd op verschillende Nederlandse huisartsenregistraties [Hoogendoorn 2005]. De prevalentie van COPD stijgt vooral onder vrouwen (met 0,4% per jaar in de periode 1993-1997) omdat vrouwen sinds 1950 steeds meer zijn gaan roken, en lijkt zich bij mannen te stabiliseren [Tabak 2002]. COPD wordt veel vaker gediagnosticeerd bij mensen uit de lagere sociaaleconomische klassen [Tabak 2002]. Gegevens uit de huisartsenpraktijken over het voorkomen van COPD bij autochtone en allochtone Nederlanders wijzen niet op het bestaan van verschillen [Zantinge 2006]. Een mogelijk hogere prevalentie van COPD bij Turkse mannen van 40-65 jaar verdwijnt na correctie voor opleidingsniveau [Zantinge 2006]. In een Noors onderzoek was een laag opleidingsniveau in vergelijking met een universitair opleidingsniveau een risicofactor voor COPD na correctie voor beroepsexpositie en roken (OR 5,2; 95%-BI 2,0-13,4) [Bakke 1995]. Een review ondersteunt deze conclusie [Prescott 1999].

Gegevens over de cumulatieve (levenslange) incidentie van COPD bij rokers zijn schaars; in een Fins onderzoek (n = 1711;

dertig jaar follow-up; plattelandsbevolking) was de cumulatieve incidentie van COPD ($FEV_1/FVC < 0,7$) ruim 30% [Pelkonen 2006].

Noot 6 Pathofysiologie

De luchtwegobstructie bij COPD is doorgaans progressief en geassocieerd met een abnormale inflammatoire reactie van de longen op schadelijke partikels en gassen. De luchtwegobstructie wordt veroorzaakt door een combinatie van een ontsteking van de kleine luchtwegen (obstructieve bronchiolitis) en parenchym schade (emfyseem). De relatieve bijdrage van beide onderdelen varieert van persoon tot persoon. De luchtwegobstructie is per definitie dus niet volledig reversibel, maar een significante verbetering na gebruik van bronchusverwijders is wel verenigbaar met de diagnose COPD [Pauwels 2001]. Hoewel de pathofysiologische veranderingen in verschillende mate bij afzonderlijke patiënten aanwezig zijn, uiten zij zich in een gemeenschappelijke overeenkomstige klinische presentatie. In de centrale luchtwegen bestaan deze veranderingen vooral uit een exsudaat van macrofagen en T-lymfocyten, toename van slijmbekker- en kliercellen, disfunctie en afname van trilhaarepitheel, toename van gladde spiercellen en bindweefsel, degeneratie van kraakbeen en mucushypersecretie. Deze veranderingen treden ook op in de perifere luchtwegen, maar daar is de luchtwegobstructie het belangrijkste. Door de herhaalde beschadiging van de luchtwegwand neemt de collageenformatie toe en treedt littekenvorming op. Bij de veranderingen in het parenchym gaat het vooral om dilatatie en destructie van alveoli (centrilobulair emfyseem). De veranderingen in de pulmonale vaten betreffen vooral endotheeldisfunctie met verdikking van de intima en toename van glad spierweefsel [Heijdra 2004].

Noot 7 Hyperinflatie

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

Noot 8 Verminderde voedingstoestand

Een verminderde voedingstoestand komt voor bij 7% van de patiënten met licht COPD, bij 10% met matig ernstig COPD en bij 13% met ernstig COPD [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2005].

Noot 9 Roken en COPD

Personen die hun hele leven lang roken, sterven gemiddeld tien jaar eerder dan personen die nooit gerookt hebben. Ongeveer 25% van de oversterfte bij rokers is te wijten aan longkanker en COPD [Doll 2004]. De geschatte prevalentie van COPD ($FEV_1/FVC < 0,7$) bij rokers in de algemene bevolking van de Verenigde Staten is 14% bij mannen en vrouwen [Mannini 2000]. De prevalentie van niet eerder gediagnosticeerd COPD ($FEV_1/FVC < 0,7$) bij rokers van 40 jaar en ouder varieerde van 12% in een Grieks onderzoek tot 30% in een Nederlands onderzoek bij mannen [Tzanakis 2004, Geijer 2005]. Prevalentiecij-

fers op basis van de GOLD-richtlijn zijn geflatteerd omdat een gefixeerd afkappunt ($FEV_1/FVC < 0,7$) bij ouderen leidt tot overdiagnostiek [Hardie 2002]. Bij patiënten met COPD die blijven roken is de jaarlijkse afname van de FEV_1 gemiddeld 62 ml versus 31 ml bij diegenen die definitief stoppen [Anthonisen 1994, Kanner 2001]. Dit laatste valt binnen de fysiologische grenzen van longfunctieverlies. Bij een groep mannelijke rokers ($n = 399$; 40-65 jaar) was roken vóór de leeftijd van 16 jaar een onafhankelijke voorspeller van matig ernstig COPD vijf jaar later [Geijer 2006]. Lagere luchtweginfecties en/of exacerbaties van licht of matig COPD veroorzaken een geringe extra afname van de FEV_1 (7 ml) [Scanlon 2000]. Bij ernstig tot zeer ernstig COPD is de bijdrage van frequente exacerbaties ongeveer 23 ml FEV_1 -daling per jaar [Donaldson 2002].

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

Noot 10 Overige oorzaken COPD

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

In zeldzame gevallen speelt een aangeboren deficiëntie van een enzym (alfa-1-antitrypsine) een rol. Deze deficiëntie is een autosomaal recessieve aandoening. Alfa-1-antitrypsine gaat normaal gesproken het verlies aan elasticiteit in de longen tegen. Klachten treden op tussen het 35^e en 45^e jaar. Alfa-1-antitrypsine kan in het serum worden bepaald. Substitutie is technisch mogelijk, maar het nut van substitutie ter vertering van de achteruitgang van de longfunctie staat niet vast [ATS/ERS 2003]. Ook bij heterozygote dragers bestaat er mogelijk een licht verhoogd risico op het ontwikkelen van COPD [Hersh 2004].

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

Noot 11 Exacerbaties: oorzaken

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

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

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

Epidemiologische onderzoeken laten zien dat er frequent exacerbaties van COPD optreden wanneer de luchtvervuiling is toegenomen [WHO 1992]. Rookdeeltjes (SO₂, O₃, NO₂) worden geassocieerd met een toename van luchtwegklachten, ziekenhuisopnamen en mortaliteit vanwege COPD [Anderson 1997]. Ongeveer 9% van de ziekenhuisopnamen in verband met COPD lijkt gerelateerd aan luchtvervuiling, vooral 's zomers.

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

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

Noot 12 Prognose

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

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

Noot 13 Kwaliteit van leven

In vergelijking met de algemene populatie is de kwaliteit van leven (functionele beperkingen, psychisch welbevinden, sociaal functioneren) van patiënten met COPD verminderd [Van Manen 2001, Wijnhoven 2002]. De aanwezigheid van comorbiditeit heeft hierop een grote invloed [Wijnhoven 2002]. Bij patiënten met matig ernstig COPD heeft de mate van beperkingen door dyspnoe een sterker verband met de kwaliteit van leven dan de FEV₁ [Bestall 1999]. Vaak spelen ook psychologische factoren een rol, zoals angst voor kortademigheid of juist voor het overschrijden van de beperkte fysieke mogelijkheden. Bij patiënten met ernstig COPD komen angst en depressie vaker voor dan bij een controlegroep zonder COPD. Bij licht en matig COPD zijn hiervoor geen aanwijzingen [Van Manen 2002].

Noot 14 Anamnese

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

Noot 15 Lichamelijk onderzoek

De sensitiviteit en de specificiteit van het lichamelijk onderzoek bij matig ernstig COPD zijn gering en de reproduceerbaarheid van de bevindingen is wisselend [Badgett 1993, Muris 1990]. Bij oudere patiënten met COPD is het van belang na te

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

Noot 16 Spirometrie

Er is een groot aantal spirometers op de markt. Het apparaat en de uitvoering van het onderzoek dienen te voldoen aan de eisen van de ATS (American Thoracic Society) en/of van de ERS (European Respiratory Society). In de meeste elektronische spirometers wordt de luchtstroomsterkte (flow) gemeten in een standaardbuis, door meting van het drukverval over een bekende weerstand (pneumotachometer) of van de mate van afkoeling van een elektrisch verwarmde draad (anemometer), of door het tellen van het aantal omwentelingen van een kleine turbine. Door de flow te integreren met de tijd kan het verplaatste volume worden berekend [Quanjer 1993]. Bij de uitvoering van spirometrie moet worden voldaan aan de eisen van de ATS/ERS voor acceptabiliteit en reproduceerbaarheid van de metingen [Miller 2005]. De door de patiënt geblazen waarde wordt vergeleken met referentiewaarden (= voorspelde waarden) die ontleend zijn aan gezonde niet-rokende populaties [Quanjer 1993]. In een onderzoek waarin spirometrietesten in de huisartsenpraktijk werden vergeleken met die in een longfunctielaboratorium bij 388 personen met COPD, was het percentage niet-reproduceerbare tests in de huisartsenpraktijk en in het longfunctielaboratorium gelijk (18 versus 16%). Relevante longfunctieparameters waren marginaal, maar statistisch significant hoger in de huisartsenpraktijk [Schermer 2003].

Noot 17 Longcarcinoom

Bij het vermoeden van een longcarcinoom wordt in eerste instantie een voor-achterwaartse en dwarse X-thorax aangevraagd. Een tumor is op een foto te herkennen bij een grootte van > ± 1 cm. De sensitiviteit van een CT-scan is groter. Ongeveer 70 tot 80% van de nieuw ontdekte longcarcinomen bevindt zich op het moment van de diagnose in een niet meer curatief te behandelen stadium (www.oncoline.nl, geraadpleegd december 2006).

Noot 18 Prednisolontest

Onderscheid moet worden gemaakt tussen de diagnostische waarde van de test voor de differentiatie tussen COPD en astma, en de voorspellende waarde van de test voor de eventuele werkzaamheid van inhalatiecorticosteroïden (ICS).

- In een review over de waarde van diagnostische tests werd geen onderbouwing gevonden voor de prednisonostest [Borrill 2003]. In de GINA Guidelines wordt nog wel gesteld dat een aanhoudende verbetering van de FEV₁ na introductie van corticosteroiden kan pleiten voor astma.
 - In een Nederlands onderzoek (COOPT) bij patiënten met licht of matig ernstig COPD werd geen verband gevonden tussen een positieve prednisonostest (toename postbronchodilatatoire FEV₁ ≥ 10% van voorspeld) en de langetermijneffecten van fluticason (kwaliteit van leven, reductie van exacerbaties en vermindering van de longfunctiedaling) [Chavannes 2005]. In het enige andere vergelijkbare prospectieve onderzoek, de ISOLDE-studie, werd eveneens geconcludeerd dat er geen relatie bestond tussen de kortetermijnrespons op prednison en het langetermijneffect van fluticason op de kwaliteit van leven of op de achteruitgang van de longfunctie [Burge 2003].
- Op grond hiervan en omdat de test in de GOLD-richtlijn geen vereiste is om de diagnose COPD te stellen, is besloten de test te laten vervallen.

Noot 19 Referentiewaarden spirometrie en afkapwaarden

Referentiepopulatie. In Nederland worden meestal de referentieformules van de European Coal and Steel Community (ECSC) gehanteerd om de FEV₁ als percentage van de voorspelde waarde te berekenen [Quanjer 1993]. Deze referentiewaarden zijn gebaseerd op populaties gezonde, niet-rokende Kaukasische volwassenen van 18 tot 70 jaar. Diverse onderzoeken laten echter zien dat de ECSC-formules voor zowel mannen als vrouwen referentiewaarden opleveren die te laag uitvallen [Langhammer 2001, Brändli 1996, Rocca 1998, Falaschetti 2004] waardoor de ernst van een eventuele obstructie wordt onderschat. In een Nederlandse referentiepopulatie is bepaald dat vermenigvuldiging van de ECSC-referentiewaarde met een factor 1,08 een betere voorspelling van de FEV₁ oplevert. De aanbevolen referentieformules zijn hiermee: voor mannen 1,08*[4,30*lengte – 0,029*leeftijd – 2,49] en voor vrouwen 1,08*[3,95*lengte – 0,025*leeftijd – 2,60], waarbij lengte in meters en leeftijd in jaren. De oorspronkelijke ECSC-formules staan tussen de vierkante haakjes. Bij niet-Kaukasische personen moet een referentieformule worden gekozen die past bij de herkomst; veel spirometers en spirometrie software bieden de mogelijkheid te kiezen uit een reeks van referentieformules.

Afkapwaarden. De standaard hanteert voor de FEV₁/FVC-ratio een leeftijdsafhankelijk afkappunt van < 0,7 voor het vaststellen van obstructie conform de GOLD- en ATS/ERS-richtlijnen [Celli 2004]. Referentiewaarden van de FEV₁/FVC-ratio zijn onder andere leeftijdsafhankelijk, waardoor gebruik van een gefixeerd afkappunt leidt tot overdiagnostiek van COPD bij ouderen [Garcia 2004, Hardie 2002, Schermer 2006]. In een onderzoek (n = 1500 longfunctietests; academische ziekenhuizen in de VS) waarin de gefixeerde afkapwaarde van < 0,7 werd vergeleken met een FEV₁ beneden de ondergrens van normaal (*lower limit of normal* < 5%), was de discordantie tussen beide methoden minder dan 5% bij 42- tot 58-jarigen, terwijl de discordantie toenam van 9% bij 59- tot 63-jarigen tot 16% bij personen van 74 jaar en ouder [Roberts 2006]. Ongeveer 20% van overigens gezonde niet-rokende ouderen worden onterecht als COPD-patiënt geïdentificeerd als de GOLD-criteria worden gebruikt [Hansen 2007]. In andere publicaties adviseert men ook een statistisch afgeleide ondergrens (*lower limit of normal* < 5%) [Pellegrino 2005] of een FEV₁/FVC-ratio kleiner dan de voorspelde waarde (< 88% mannen, < 89% vrouwen) [Siafakis 1995] om normaal van afwijkend te onderscheiden.

Een gouden standaard voor COPD ontbreekt echter en er is weinig bekend over de klinische betekenis en prognose van de diagnose COPD in de grensgebieden van de bovengenoemde afkappunten. In een onderzoek (n = 399 rokers; 40 tot 65 jaar

oud; vijf jaar follow-up) was het risico op het ontwikkelen van matig ernstig COPD (GOLD II) bij personen met GOLD I vijf keer zo hoog als bij diegenen met een normale spirometrie (20 versus 4%) [Geijer 2006]. In een cohortonderzoek (n = 1623 mannen; middelbare leeftijd; circa 26 jaar follow-up) hadden personen met GOLD I na correctie voor confounders een verhoogd risico op sterfte in vergelijking met mannen met een normale spirometrie (HR 1,35; p = 0,05) [Stavem 2006].

Samenvattend: het gefixeerde afkappunt van de GOLD-richtlijn voor COPD (FEV₁/FVC-ratio < 0,7) staat ter discussie, onder andere vanwege het risico van overdiagnostiek bij gezonde personen ouder dan 60 jaar. Desondanks heeft de commissie besloten het gefixeerde afkappunt van de FEV₁/FVC-ratio in de standaard niet te vervangen door een statistisch afgeleid afkappunt (bijvoorbeeld FEV₁/FVC-ratio < 88% van voorspeld) om niet af te wijken van de bestaande richtlijnen (CBO, GOLD, ATS/ERS).

Noot 20 Astma en COPD

In de vorige versie van de standaard werd bij patiënten met aanwijzingen voor astma én COPD gesproken van astma met persisterende obstructie. Met de nieuwe GOLD-criteria voor COPD is deze diagnose vervallen [Pauwels 2001, Fabbri 2003]. Bij een klein deel van de patiënten met aanwijzingen voor COPD (relevante rookhistorie, FEV₁/FVC-ratio < 0,7 na bronchusverwijding) zonder anamnestiche aanwijzingen voor astma wordt een toename van de FEV₁ met ≥ 9% van de voorspelde waarde gezien. Dit wordt mogelijk verklaard door een afname van de COPD-gerelateerde hyperinflatie na bronchusverwijding [Calverley 2003].

Noot 21 Restrictieve longfunctiestoornis

Een restrictie in de longfunctie wordt gedefinieerd als een te lage totale longcapaciteit (TLC). Hierbij zijn de andere volumes eveneens afgenomen, vooral de VC en FEV₁. In een onderzoek (n = 1831) sloot een VC binnen de normale grenzen een restrictieve stoornis bepaald met volumemeting vrijwel uit. Bij minder dan 60% van de personen met een – spirometrisch – klassiek restrictief patroon werd dit bevestigd met volumemeting [Aaron 1999]. Geïsoleerde restrictieve stoornissen komen echter in de huisartsenpraktijk weinig voor en zijn onwaarschijnlijk zonder klinische aanwijzingen daarvoor, zoals een ernstige kyfoscoliose. Geadviseerd wordt bij een verlaagde (F)-VC het spirometrisch onderzoek te herhalen (eventueel aangevuld met een inspiratoire curve en een langzame vitale capaciteit) en bij een blijvend vermoeden – ook op klinische gronden – een X-thorax aan te vragen en te verwijzen naar een longfunctielaboratorium.

De conclusie luidt dat spirometrie geschikt is om restrictieve stoornissen uit te sluiten, maar niet om ze aan te tonen.

Noot 22 Overige differentiaaldiagnostiek

Differentiaaldiagnostisch komen vele andere longaandoeningen in aanmerking, zoals idiopathische longfibrose, pneumoconiosen en extrinsieke allergische alveolitis [Pauwels 2001].

Noot 23 Vaccinaties

In een Cochrane-review (twee onderzoeken; 180 personen) concludeerde men dat influenzavaccinatie bij patiënten met COPD het aantal exacerbaties vermindert, vooral door een reductie van het aantal exacerbaties als gevolg van influenza in de drie tot vier weken aansluitend aan de vaccinatie (gewogen gemiddelde verschil –0,37; 95%-BI –0,64 – –0,11) [Poole 2006].

In een Cochrane-review over het effect van pneumokokkenvaccinatie bij COPD zag men geen effect op het aantal exacerbaties (één onderzoek; n = 49; OR 1,43; 95%-BI 0,31-6,69), op het aantal pneumonieën (drie onderzoeken; n = 748; OR 0,89; 95%-BI 0,58-1,37) en evenmin op de mortaliteit [Granger 2006].

Conclusie: influenzavaccinatie wordt aanbevolen; voor het nut van pneumokokkenvaccinatie bij COPD is geen bewijs gevonden.

Noot 24 Stoppen met roken

Bij rokers in het algemeen resulteert farmacotherapie (nicotinevervangers, bupropion, nortriptyline, clonidine) – in combinatie met intensieve begeleiding – in vergelijking met placebo plus begeleiding in een 1,5 tot 2 maal grotere kans op stoppen met roken gedurende ten minste zes maanden [Silagy 2004, Hughes 2004, Gourlay 2004]. Clonidine wordt vanwege frequente bijwerkingen (sedatie, droge mond, hypotensie) niet aanbevolen [Gourlay 2004]. Het aantal onderzoeken bij patiënten met COPD is beperkt, maar de resultaten zijn in lijn met die van de onderzoeken bij rokers in het algemeen [Van der Meer 2003, Wagena 2005, Tashkin 2001]. In een aantal onderzoeken met een partiële nicotinereceptorantagonist (varenicline) bij gezonde rokers was de gevalideerde continue abstinente gedurende 12 tot 52 weken groter dan met bupropion [Klesges 2006]. Langetermijneffecten van dit middel zijn nog niet bekend, evenmin als de veiligheid bij rokers met COPD of andere comorbiditeit. Varenicline is nog te kort op de markt om een uitspraak over de plaatsbepaling te doen. Voor gedetailleerdere informatie wordt verwezen naar de NHG-Standaard Stoppen met roken en de CBO-Richtlijn Behandeling van tabaksverslaving [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2004].

Noot 25 Fysiotherapie: inspanningstraining

In diverse meta-analyses en richtlijnen wordt geconcludeerd dat longrevalidatie – waarvan inspanningstraining een essentieel onderdeel vormt – in vergelijking met een standaardbehandeling, een positief effect heeft op het inspanningsvermogen, de dyspnoe en de kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig COPD (GOLD III-IV) [Anonymous 1999, Cambach 1999, Lacasse 2002, Salman 2003, CBO 2005]. Geïsoleerde inspanningstraining resulteert bij patiënten met ernstig COPD in een verbetering van het inspanningsvermogen; het effect op de dyspnoe en de kwaliteit van leven is minder duidelijk [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2005]. Ook een revalidatieprogramma aansluitend aan een exacerbatie bij patiënten met ernstige COPD lijkt een gunstig effect te hebben op het aantal ziekenhuisopnamen en de mortaliteit, en lijkt de kwaliteit van leven en de inspanningstolerantie te verbeteren [Puhan 2005]. Uit een onderzoek bij patiënten met ernstig COPD bleek een wekelijks inspanningstraining onder supervisie van een fysiotherapeut in combinatie met een trainingsprogramma in de thuissituatie een effectieve manier te zijn om de gunstige effecten van revalidatie op de lange termijn te behouden [Cockram 2006].

Een overzicht van Nederlandse onderzoeken naar het effect van longrevalidatieprogramma's onderschrijft deze conclusie, zowel voor klinische en poliklinische als voor extramurale settings [Chavannes 2002]. Onderzoeken naar programma's die geheel vanuit de eerste lijn werden geïnitieerd en uitgevoerd zijn niet gevonden.

Uit twee systematische overzichten over het effect van inspanningstraining (mede) bij patiënten met overwegend matig ernstig COPD (GOLD II) bleek training te resulteren in een verbetering van het inspanningsvermogen. Uit een van beide overzichten bleek ook een vermindering van de dyspnoe, maar geen van beide overzichten liet een gunstig effect zien op de kwaliteit van leven [Salman 2003, Chavannes 2002].

Er is geen onderzoek gevonden naar het effect van inspanningstraining bij patiënten met licht COPD (GOLD I). Daarentegen bleek uit een observationeel onderzoek met een follow-up van twintig jaar (n = 2386; 81% GOLD I-II) dat lichamelijke activiteit equivalent aan twee uur per week fietsen of wandelen, geassocieerd was met een verminderd risico op zieken-

huisopname en sterfte, gecorrigeerd voor mogelijke confounders [Garcia 2006]. In een ander observationeel onderzoek (n = 6790; ruim elf jaar follow-up) was een matig of hoog niveau van regelmatige lichamelijke inspanning bij rokers geassocieerd met een verminderde FEV₁-daling en een lager risico op COPD vergeleken met een laag niveau van inspanning, gecorrigeerd voor mogelijke confounders [Garcia 2007].

Over de optimale intensiteit, frequentie en duur van de inspanningstraining is geen uitspraak mogelijk omdat onderzoek daarnaar ontbreekt. Een langere trainingsduur (tot achttien maanden) lijkt effectiever te zijn [Lacasse 2002, Salman 2003]. In de multidisciplinaire CBO Richtlijn Ketenzorg COPD wordt geadviseerd de intensiteit te titreren op geleide van de dyspnoe, minimaal driemaal per week te trainen, in ieder geval tot het trainingsdoel of het maximale effect is bereikt, en de duur af te laten hangen van de behandelingsdoelen, de kosteneffectiviteit en specifieke patiëntkenmerken [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2005]. De oefen- of fysiotherapeut stelt een op zelfredzaamheid gericht oefenprogramma samen, op basis van individuele beperkingen en een door de patiënt geformuleerd persoonlijk streefdoel [Bekering 1998].

Conclusie:

- bij patiënten met ernstig COPD verbetert een longrevalidatieprogramma – inclusief inspanningstraining – het inspanningsvermogen, de mate van dyspnoe en de kwaliteit van leven. Het effect van geïsoleerde inspanningstraining op het inspanningsvermogen is wel aangetoond, maar de werkzaamheid ten aanzien van de kwaliteit van leven en de dyspnoe is minder duidelijk;
- bij patiënten met matig ernstig COPD verbetert inspanningstraining – veelal als onderdeel van een revalidatieprogramma – het inspanningsvermogen, maar bewijs voor een effect op de dyspnoe of de kwaliteit van leven ontbreekt;
- onderzoek naar het effect van inspanningstraining bij patiënten met licht COPD ontbreekt;
- de werkgroep adviseert op grond van consensus alle patiënten met COPD te adviseren voldoende te bewegen. Daarnaast adviseert de werkgroep op basis van de besproken literatuur patiënten met (matig) ernstig COPD en functionele beperkingen door dyspnoe, zoals vastgesteld met de MRC-dyspnoescore (MRC-score > 2), te verwijzen naar een (in longrevalidatie gespecialiseerde) oefen- of fysiotherapeut.

Noot 26 Ergometrie

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

Concluderend wordt – om het risico van cardiovasculaire complicaties in te schatten – ergometrie (door longarts of cardioloog) voorafgaand aan inspanningstraining aanbevolen bij patiënten met matig ernstig COPD in combinatie met cardiovasculaire comorbiditeit en bij patiënten met ernstig COPD.

Noot 27 Voedingsinterventie

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

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

Conclusie:

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

Noot 28 Gewicht

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

Noot 29 Fysiotherapie: dyspnoe

In de fysiotherapie worden *pursed lips breathing*, actieve expiratie, training van de ademhalingsspieren en ontspanningsoefeningen toegepast om bij patiënten met COPD de dyspnoe te verminderen. In de CBO Richtlijn Keten zorg COPD wordt geconcludeerd dat er enkele aanwijzingen zijn voor een gunstig effect van deze technieken op dyspnoe, functionele reservecapaciteit en spierkracht, maar dat hard bewijs ontbreekt [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2005]. Niettemin wordt aanbevolen ze bij blijvende dyspnoe toe te passen.

In lijn daarmee adviseert de werkgroep de huisarts patiënten met (matig) ernstig COPD met – ondanks adequate medicamenteuze behandeling – aanhoudende klachten van dyspnoe te verwijzen naar een ter zake deskundige oefen- of fysiotherapeut. Bij moeite met spreken, al of niet beroepshalve, kan eventueel verwijzing naar een logopedist worden overwogen.

Noot 30 Fysiotherapie: mucusklaring

In een systematisch overzicht (zeven onderzoeken; 126 patiënten) werd geconcludeerd dat verschillende fysiotherapeutische technieken enig effect op de mucusklaring lijken te hebben, maar niet op de longfunctie. Gezien de kleine aantallen, de lage kwaliteit en de tegenstrijdige resultaten van de onderzoeken, is echter geen duidelijke uitspraak mogelijk over het effect [Jones 2000]. In de CBO Richtlijn Keten zorg COPD [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2005] worden tapotage en vibratie niet aanbevolen, maar wel het aanleren van expiratoire manoeuvres als huffen en hoesten. Dit is in lijn met de richtlijnen hierover van het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie en die van de Landelijke Samenwerkingsafpraak Paramedische zorg bij patiënten met COPD [Bekkering 1998, Nederlands Huisartsen Genootschap 2007].

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

Noot 31 Psychosociale interventies

Bij COPD zijn de volgende psychosociale interventies relevant: training in copingvaardigheden, relaxatieoefeningen, cognitieve gedragsmodificatie en stressmanagement [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2005]. Er zijn beperkte aanwijzingen dat deze verschillende vormen van psychosociale interventies bij patiënten met COPD (alle GOLD-stadia) een positief effect hebben op hun welbevinden en psychosociaal functioneren, maar de resultaten van onderzoeken hiernaar laten geen duidelijke conclusies toe [Lacasse 2001]. Zo zijn er aanwijzingen dat het aanleren van relaxatietraining kan leiden tot minder angst en spanning en tot een beter emotioneel evenwicht op korte termijn. Langetermijneffecten zijn niet bekend. Er zijn beperkte aanwijzingen dat cognitieve gedragstherapie leidt tot een afname van angst en depressie bij COPD-patiënten en een toename van het welbevinden [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2005, Kunik 2001].

Noot 32 Werk

Kunnen werken wordt door veel patiënten met COPD als positief ervaren; arbeidsparticipatie verhoogt hun kwaliteit van leven. Het wel of niet kunnen werken blijkt wel samen te hangen met subjectieve ziektekenmerken, maar niet met 'objectieve' kenmerken als longfunctie [Boot 2004]. Tegelijkertijd vergt het kunnen werken vaak grote adaptatie. Het blijkt dat patiënten zich vooral aanpassen door het ontkennen van werkgerelateerde belasting. Op grond hiervan kan men verwachten dat geanticipeerde rustperiodes het duurzaam functioneren in de werksituatie kunnen bevorderen [Orbon 2005].

Noot 33 Inhalatoren

Bij inhalatietherapie kan de huisarts kiezen tussen een poederinhalator (DPI) en een dosis-aerosol (pMDI). Bij correct gebruik zijn de diverse inhalatoren (vernevelaars, DPI en pMDI met en zonder voorzetkamer) even werkzaam [Dolovich 2005]. Bij *dosisaerosolen* zijn de dosisafgifte en de gemiddelde deeltjesgrootte onafhankelijk van de inspiratoire luchtstroomsterkte en wordt de longdepositie voornamelijk bepaald door de hand-longcoördinatie. Een eventueel coördinatieprobleem kan worden ondervangen door gebruik van een inhalatiekamer of een inadaminggestuurde (*breath-actuated*) dosis-aerosol.

Bij *poederinhalatoren* zijn de dosisafgifte en de longdepositie vooral afhankelijk van de inspiratoire stroomsterkte; bij een lagere inspiratoire stroomsterkte neemt de dosisafgifte uit het apparaat af en neemt de gemiddelde deeltjesgrootte toe, waardoor de longdepositie afneemt [Dekhuijzen 1998]. Bij sommige poederinhalatoren (vanwege de fysische eigenschappen van het apparaat) of dosis-aerosolen (door een kleinere deeltjesgrootte) is de longdepositie groter. Hierdoor zijn er voor één en hetzelfde preparaat verschillende adviesdoseringen, afhankelijk van de soort inhalator of dosis-aerosol.

Bij de keuze voor een inhalatievorm houdt de huisarts met bovenstaande kenmerken en met de inspiratoire luchtstroomsterkte en coördinatie van de patiënt rekening.

Om eventuele verwarring te verminderen, moet gestreefd worden naar uniformiteit bij gebruik van verschillende inhalatiemiddelen [Van der Palen 1999]. Samenwerking tussen huisarts en apotheker rond inhalatie-instructie zijn beschreven in de LESA Chronische medicatie bij astma/COPD en diabetes mellitus (www.nhg.org).

Noot 34 Kortwerkende luchtwegverwijders

Op basis van een Cochrane-review kan geconcludeerd worden dat kortwerkende bèta-2-agonisten een beter effect heb-

ben dan placebo op de klachten (dyspnoe, moeheid) en de longfunctie [Sestini 2002]. Ook kortwerkende anticholinergica zijn werkzaam dan placebo wat betreft de longfunctie [Liesker 2002]. De resultaten van onderzoeken met kortwerkende anticholinergica met als uitkomstmaat dyspnoe zijn enigszins tegenstrijdig [Mahler 1999, Dahl 2001, Rennard 2001]. De combinatie van kortwerkende bèta-2-agonisten en anticholinergica heeft een beter effect op de longfunctie dan monotherapie met de afzonderlijke componenten, maar niet op de klachten [Combivent 1994].

Noot 35 Langwerkende bronchusverwijders

Tiotropium, een langwerkend anticholinergicum, was in een Cochrane-review (negatieve onderzoeken; $n = 6584$; FEV₁ gemiddeld 1,0-1,3 l; FEV₁/VC gemiddeld 0,41-0,47) effectiever dan placebo wat betreft dyspnoe, longfunctie en aantal exacerbaties (NNT 14; 95%-BI 11-22). Er werd een klinisch niet-relevante verbetering van de kwaliteit van leven (SGRQ-verschil -3,3 eenheden) gevonden. Patiënten met tiotropium rapporteerden vaker een droge mond [Barr 2005]. In de drie onderzoeken met de hoogste gemiddelde FEV₁ was het resultaat wat betreft de exacerbatiefrequentie vergelijkbaar met het resultaat van alle onderzoeken gezamenlijk [Barr 2005]. In twee onderzoeken ($n = 1336$; één jaar follow-up) was de FEV₁-afname na één jaar – gerekend vanaf acht dagen na het begin van het onderzoek – met tiotropium 30 ml (95%-BI 7-53) minder dan met placebo of ipratropium. Dit effect moet met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden vanwege de mogelijkheid dat de maximale FEV₁ na acht dagen (na het begin van het onderzoek) nog niet was bereikt en de relatieve korte onderzoeksduur (één jaar) [Barr 2006].

Langwerkende bèta-2-agonisten waren in een Cochrane-review (23 onderzoeken; $n = 6061$, FEV₁ veelal < 50% van voorspeld of < 1,5 l) werkzaam dan placebo wat betreft longfunctie ($n = 2026$; toename FEV₁ 51 ml; 95%-BI 32-70) en exacerbatiefrequentie op korte termijn (< 6 maanden) ($n = 1741$; Peto-OR 0,72; 95%-BI 0,57-0,90; NNT 21) [Appleton 2006]. De effecten op de symptomen waren inconsistent en de werkzaamheid wat betreft de kwaliteit van leven was klinisch niet relevant ($n = \sim 3000$; SGRQ-verschil -2 eenheden).

In een meta-analyse bij patiënten met overwegend ernstig COPD van een directe vergelijking van langwerkende bèta-2-agonisten en tiotropium was de gemiddelde verandering van de FEV₁ ten opzichte van de uitgangswaarde bij tiotropium in geringe mate groter dan bij salmeterol (twee onderzoeken; FEV₁ 0,9-1,4 l; $n = 1460$; gewogen gemiddeld verschil 30 ml; 95%-BI 6-51 ml) [Barr 2006]. Er werden statistisch niet-significante verschillen gevonden ten gunste van tiotropium wat betreft dyspnoe (één onderzoek; $n = 688$; OR 1,08; 95%-BI 0,80-1,46), exacerbaties (twee onderzoeken; $n = 1460$; OR 0,86; 95%-BI 0,67-1,11), het aantal ziekenhuisopnamen (twee onderzoeken; $n = 1460$; OR 0,54; 95%-BI 0,29-1,01), overall sterfte (twee onderzoeken; $n = 1460$; OR 0,38; 95%-BI 0,09-1,66) en de kwaliteit van leven (één onderzoek; $n = 710$; OR 1,26; 95%-BI 0,93-1,69).

In een tweede meta-analyse (22 onderzoeken; > 3 maanden; $n = 15.267$; 57% ICS; FEV₁ veelal < 1,5 l of < 50% van voorspeld) waren (kort- en langwerkende) anticholinergica werkzaam dan placebo wat betreft ziekenhuisopnamen (5,7 [106/1866] versus 8,4% [142/1686]) en sterfte (0,22 [2/914] versus 0,77% [7/911]) [Salpeter 2006]. Kort- en langwerkende bèta-2-sympathomimetica waren niet werkzaam dan placebo wat betreft ziekenhuisopnamen (4,8 [22/458] versus 4,8% [22/453]) of sterfte (1,6 [21/1320] versus 0,7% [8/1084]) [Salpeter 2006]. In de directe vergelijking waren anticholinergica statistisch significant werkzaam dan bèta-2-sympathomimetica wat betreft ziekenhuisopnamen (0,83 [3/362]) versus 2,5% [11/437]), maar niet wat betreft sterfte (0 [0/611] versus 0,97% [6/618]). De meta-analyse had onvoldoende *power* om de langwerkende bronchusverwijders onderling te vergelijken.

Combinatie van tiotropium en LWBM. In een gerandomiseerd cross-overonderzoek bij patiënten met ernstig COPD ($n = 95$; FEV₁ 38%) resulteerde de combinatie van tiotropium en formoterol in een grotere verbetering van de longfunctie (FEV₁ en FVC) dan tiotropium alleen [Van Noord 2006]. In een ander onderzoek ($n = 449$; één jaar; FEV₁ -39%) kreeg ruim 60% van de deelnemers één of meer exacerbaties; er was geen statistisch significant verschil tussen de tiotropiumgroep (tio), de tiotropium+salmeterolgroep (tio/sal) en de tiotropium+salmeterol+fluticasongroep (tio/sal/flu) [Aaron 2007]. Wat betreft de secundaire uitkomstmaten was er een statistisch significant verschil ten gunste van tio/sal/flu vergeleken met tio wat betreft ziekenhuisopnamen en kwaliteit van leven. Er waren geen verschillen tussen tio en tio/sal. Onderzoek naar het effect van de combinatie van tiotropium en LWBM bij patiënten met matig ernstig COPD is niet gevonden.

Conclusie:

- de meeste in de meta-analyses geïnccludeerde onderzoeken zijn verricht bij patiënten met ernstig COPD (GOLD III/IV); er zijn geen onderzoeken gevonden bij patiënten met licht en matig COPD (GOLD I-II);
- in deze placebogecontroleerde onderzoeken is de werkzaamheid van tiotropium (dyspnoe, longfunctie, exacerbaties) en van langwerkende bèta-2-agonisten (longfunctie, exacerbaties) aangetoond;
- er zijn kleine maar relevante verschillen in werkzaamheid ten gunste van tiotropium in vergelijking met langwerkende bèta-2-agonisten bij (zeer) ernstig COPD (GOLD III/IV) wat betreft ziekenhuisopnamen en mogelijk wat betreft sterfte, waardoor er bij (zeer) ernstig COPD en bij patiënten met cardiale comorbiditeit een lichte voorkeur is voor tiotropium.

Noot 36 Inhalatiecorticosteroiden (ICS)

Exacerbaties. In de vorige versie van de standaard (2001) kon de huisarts kiezen voor een hoge dosis ICS bij frequente exacerbaties (drie of meer per jaar of in de voorafgaande winterperiode) bij patiënten met (matig) ernstig COPD volgens de toen gehanteerde ernstindeling (FEV₁ < 70%) [Paggiaro 1998, Burge 2000]. Na 2001 zijn er vijf onderzoeken bij patiënten met overwegend ernstig COPD (FEV₁ < 50%) gepubliceerd waarin een combinatiepreparaat van ICS en LWBM en ook de afzonderlijke componenten werden vergeleken met placebo (tabel 8) [Calverley 2003a, Calverley 2003b, Szafranski 2003, Hanania 2003, Calverley 2007]. In vier van de vijf onderzoeken waren ICS werkzaam dan placebo (uitkomstmaat aantal sterftekuren; zie tabel 8). De negatieve [Hanania 2003] of inconsistente – wel werkzaam wat betreft sterftekuren maar niet wat betreft exacerbaties [Calverley 2003b, Szafranski 2003] – resultaten kunnen deels worden verklaard door een te korte onderzoeksduur of door een te lage dosis ICS (zie tabel 8). In het TORCH-onderzoek was combinatietherapie van ICS en LWBM werkzaam dan monotherapie met ICS (matige of ernstige exacerbaties 1,13 versus 0,93; $p = 0,02$) maar niet wat betreft het aantal ziekenhuisopnamen (0,19 versus 0,17; $p = 0,56$) [Calverley 2007].

Daarnaast is een post-hocanalyse van het onderzoek van Burge verricht, waarin een groep met ernstig COPD (FEV₁ < 50%; $n = 391$) werd vergeleken met een groep met matig ernstig COPD (FEV₁ > 50%; $n = 359$) [Burge 2000, Jones 2003]. Bij personen met ernstig COPD was het aantal exacerbaties significant lager, maar niet bij diegenen met matig ernstig COPD (zie tabel 8). Als mogelijke oorzaak wordt een type-2-fout gesuggereerd, doordat een wel aanwezig verschil statistisch wordt gemist door onvoldoende *power*, onvoldoende exacerbaties, dan wel onvoldoende personen met frequente exacerbaties in de groep met matig ernstig COPD.

In een systematische review van bovengenoemde onderzoeken concludeerde men dat patiënten met matig ernstig of ern-

stig COPD (GOLD II-IV; zeven onderzoeken; $n = 3878$) die behandeld werden met ICS minder exacerbaties hadden (RR 0,67; 95%-BI 0,59-0,77) dan bij placebobehandeling, terwijl de bijwerkingen in het algemeen acceptabel waren [Gartlehner 2006]. De NNT was 12 (95%-BI 9-18): twaalf patiënten met matig ernstig COPD moeten gedurende ongeveer achttien maanden met ICS worden behandeld om één exacerbatie te voorkomen. Een subgroepanalyse van patiënten met matig ernstig COPD is niet verricht. In dezelfde review concludeerde men dat er geen bewijs is voor de werkzaamheid van ICS op het aantal exacerbaties bij patiënten met licht COPD (GOLD I; drie onderzoeken; $n = 191$).

Mortaliteit. In een retrospectieve databaseanalyse bij patiënten die waren ontslagen na een opname in verband met COPD ($n = 5500$) was het absolute risicoverschil in sterfte binnen één jaar bij patiënten > 65 jaar 1,4% (13,1% geen ICS versus 11,7% wel ICS; NNT = 71) en bij patiënten < 65 jaar 2,7% (6,0% geen ICS versus 3,3% wel ICS; NNT = 37) [Macie 2006]. In een meta-analyse van prospectieve onderzoeken ($n = 5085$; FEV₁ -58% van voorspeld; 4% mortaliteit) hadden de patiënten in de ICS-groep een lager overlijdensrisico dan de patiënten in de placebogroep (hazardratio 0,75; 95%-BI 0,57-0,99) [Sin 2005]. Het absolute risicoverschil was gering (2,1 versus 1,57 per 1000 patiëntjaren; NNT 189): om één sterfgeval te voorkomen moeten 189 personen gedurende één jaar worden behandeld. In het TORCH-onderzoek (zie ook tabel 8) werd geen statistisch significant verschil gevonden in sterfte in de groep met combinatie-therapie in vergelijking met de placebogroep (12,6% versus 15,2%; $p = 0,052$) en evenmin in de salmeterolgroep (13,5%) en de fluticasongroep (16,0%) in vergelijking met de placebogroep.

Middelen. De meeste ervaring bij de behandeling van COPD is opgedaan met fluticason, budesonide en beclometason. Er is nog onvoldoende bekend over de werkzaamheid van ciclesonide in vergelijking met de genoemde middelen en evenmin over de langetermijneffecten.

Conclusie:

- bij patiënten met frequente exacerbaties (arbitrair twee of meer per jaar) – dit betreft veelal patiënten met ernstig COPD (GOLD III-IV) – lijkt er voldoende bewijs te zijn voor een vermindering van het aantal exacerbaties [Burge 2000, Calverley 2003a, Calverley 2007, Gartlehner 2006];
- een vermindering van het aantal exacerbaties door ICS bij patiënten met GOLD II is niet overtuigend aangetoond, waarschijnlijk doordat slechts een klein aantal patiënten ($< 20\%$) in deze categorie te maken krijgt met frequente (≥ 2 per jaar) exacerbaties [Burge 2000, Paggiaro 1998, Jones 2003, Schermer 2006].

Noot 37 Staken ICS

In een RCT ($n = 373$, FEV₁ 48%) kregen patiënten met ten minste twee exacerbaties in het voorafgaande jaar na een run-inperiode van drie maanden (salmeterol 50 microg en fluticason 500 microg 2 dd) gedurende twaalf maanden alleen salmeterol dan wel salmeterol/fluticason [Wouters 2005]. Het percentage patiënten zonder exacerbatie varieerde van ongeveer 40 in de salmeterolgroep met een FEV₁ $< 50\%$, tot 60 in de salmeterolgroep met een FEV₁ $> 50\%$. Het aantal ernstige exacerbaties (orale corticosteroidkuur/ziekenhuisopname) was in de salmeterolgroep niet statistisch significant groter dan in de combinatiegroep (1,6 versus 1,3; $p = 0,15$). Het verschil in lichte exacerbaties was wel statistisch significant (1,3 versus 0,6; $p = 0,02$), evenals de toename van de dyspnoe en de afname van de FEV₁. De verslechtering trad meestal op in de eerste twee

maanden. In een andere RCT ($n = 244$; FEV₁ 57%) kregen patiënten na een run-inperiode van vier maanden (fluticason 500 microg 2 dd) fluticason of placebo gedurende zes maanden [Van der Valk 2002]. Het percentage patiënten zonder exacerbaties (corticosteroid/antibioticumkuur) in de placebogroep was kleiner dan in de fluticasongroep (43 versus 53%).

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

Noot 38 Orale steroïden onderhoudsbehandeling

Een Cochrane-review (24 RCT's; $n = 1029$; 80% mannen, overwegend GOLD II-III) liet een significante toename van de FEV₁ (gewogen gemiddeld verschil 53 ml; 95%-BI 22-84) zien na twee weken behandeling ten gunste van orale corticosteroiden, maar geen significant verschil in het risico op het optreden van een exacerbatie gedurende twee jaar behandeling met een lage dosis orale corticosteroiden (tot 10-15 mg/dag) [Walters 2005]. De gevonden verschillen in de kwaliteit van leven (gemeten met de CRQ) waren significant, maar klinisch niet relevant. Een significante toename van de functionele status (gestandaardiseerd gemiddeld verschil 0,44; 95%-BI 0,14-0,74) werd gevonden in de groep die werd behandeld met orale corticosteroiden (drie onderzoeken). Er was een toename van de bijwerkingen, zoals verhoogde bloedglucoseconcentratie, hypertensie en bijniersuppressie.

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

Noot 39 Acetylcysteïne

In het Broncus-onderzoek ($n = 523$; 75% GOLD II, 25% GOLD III) werd na drie jaar follow-up geen verschil in exacerbaties of FEV₁ gevonden tussen de placebogroep en de met acetylcysteïne (NAC) behandelde groep [Decramer 2005, Dekhuijzen 2006]. In de met NAC behandelde groep nam de functionele reservecapaciteit significant af. In een post-hocanalyse was het aantal exacerbaties lager bij de met NAC behandelde patiënten die geen inhalatiecorticosteroiden gebruikten dan bij de patiënten in de placebogroep (130 versus 187; $p = 0,04$).

In het Nederlandse COOPT-onderzoek ($n = 286$; chronische bronchitis en GOLD I-II) werd na drie jaar follow-up geen effect aangetoond van behandeling met NAC ten opzichte van placebo, met uitzondering van een geringe maar significante vermindering van het aantal exacerbaties (jaarlijks 15% reductie) bij het gebruik van acetylcysteïne door patiënten met COPD met het grootste aantal pakjaren [Schermer 2005].

In een Cochrane-review (26 onderzoeken; $n = 7335$) werd een kleine vermindering van het aantal exacerbaties gezien (gewogen gemiddelde verschil -0,05 per maand; 95%-BI -0,05-0,04) [Poole 2006]. Mogelijk dat dit effect alleen geldt voor degenen die geen inhalatiecorticosteroiden gebruiken [Poole 2006, Decramer 2005].

In deze Cochrane-review is een groot aantal kleine heterogene onderzoeken opgenomen met patiënten met chronische bronchitis en/of COPD. In de vorige versie van de standaard werd NAC bij frequente exacerbaties als optie genoemd.

Omdat in een groot en kwalitatief goed onderzoek [Decramer 2005] geen effect van NAC op exacerbaties werd gerapporteerd, wordt bij frequente exacerbaties de voorkeur gegeven aan ICS en vervalt bij deze indicatie de optie voor NAC.

Tabel 8 Effect op exacerbaties van behandeling met ICS versus placebo bij patiënten met COPD				
<i>Auteur (jaartal)</i>	<i>Gem. FEV₁, onderzoeksduur, aantal</i>	<i>ICS (microg/dg*)</i>	<i>+ (-) statistisch (niet) significant verschil</i>	<i>Commentaar</i>
Burge (2000) Jones (2003)	FEV ₁ 50% 3 jaar, 751	Flu (1000)	+ Exacerbaties (0,99/jaar versus 1,32/jaar) + Exacerbaties bij FEV ₁ < 50% (1,47/jaar versus 1,75/jaar) - Exacerbaties bij FEV ₁ > 50% (0,67/jaar versus 0,92/jaar)	Onderzoek van Jones is post-hocanalyse van onderzoek van Burge
Paggiaro (1998)	FEV ₁ 57% 0,5 jaar, 281	Flu (1000)	- Totaal exacerbaties + Matige plus ernstige exacerbaties (60 versus 86% van patiënten met ≥ 1 exacerbatie)	Korte duur; klein onderzoek
Calverley (2003a)	FEV ₁ 44% 1 jaar, 1465	Flu (1000)	+ Exacerbaties (1,05/jaar versus 1,30/jaar) + Corticosteroidkuren (0,50/jaar versus 0,76/jaar)	
Calverley (2003b)	FEV ₁ 36% 1 jaar, 1022	Bud (800)	- Exacerbaties (1,60/jaar versus 1,80/jaar) + Corticosteroidkuren (0,87/jaar versus 1,14/jaar)	Lage dosis
Szafranski (2003)	FEV ₁ 36% 1 jaar, 812	Bud (800)	- Ernstige exacerbaties (15% reductie) + Corticosteroidkuren (29% reductie)	Lage dosis
Hanania (2003)	FEV ₁ 42% 0,5 jaar, 723	Flu (500)	- Exacerbaties	Geen primaire uitkomstmaat, geen detailinformatie Korte duur/lage dosis
Calverley (2007)	FEV ₁ 44% 3 jaar, 6112	Flu (1000)	+ Exacerbaties (0,93/jaar versus 0,85/jaar)	Primaire uitkomstmaat was sterfte; hoog % uitval

* Dagdosis ICS (ICS = inhalatiecorticosteroid; flu = fluticason; bud = budesonide).

Noot 40 Controles

De richtlijnen voor de controles zijn gebaseerd op consensus binnen de werkgroep en sluiten aan bij de overwegingen en adviezen van de CBO Richtlijn Keten zorg COPD [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2005]. Er zijn geen onderzoeken die een zinvolle controlefrequentie bij een eenmaal

bekende en stabiele COPD-patiënt ondersteunen. De kwaliteit van leven neemt af bij een afnemende longfunctie, vooral bij een FEV₁ < 50% van de voorspelde waarde [Antonelli 2003]. Ook de comorbiditeit neemt dan toe, waarschijnlijk al bij een FEV₁ > 50%, hetgeen reden kan zijn de follow-upfrequentie te verhogen [Siafakas 1995]. Overwegingen om ook patiënten met

lichte klachten routinematig te controleren na de initiële diagnostische fase zijn ondersteuning van het antirookbeleid, herhaling van voorlichting, aanpassing van het medicamenteuze beleid en opsporing en begeleiding van comorbiditeit. Dit moet worden afgewogen tegen de belasting voor de patiënt en de behandelaar.

In een stabiele fase van licht COPD wordt geadviseerd de patiënt minimaal één keer per jaar te controleren en één keer per drie jaar spirometrie uit te voeren. Bij matig of ernstig COPD worden frequentere controles geadviseerd, onder andere vanwege comorbiditeit, en jaarlijks spirometrie. Anders dan bij astma is spirometrie niet zinvol als effectparameter van medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling, met uitzondering van stoppen met roken [Scanlon 2000].

Noot 41 *Controles/vragenlijsten*

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

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

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

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

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

Noot 42 *ICS en osteoporose*

De Lung Health Study (n = 412; drie jaar follow-up; leeftijd 57 jaar; triamcinolon 600 microg) liet een significante achteruitgang zien van de botdichtheid van de femurhals bij mannen, maar niet bij vrouwen (1,8%; p < 0,001) [Scanlon 2004]. Uit een case-controleonderzoek (n = 1708; leeftijd 63 jaar) bleek dat patiënten met COPD die een hoge dosering ICS (> 700 microg/dag) gebruiken, een verhoogd risico hebben op fracturen (oddsratio 1,8; 95%-BI 1,1-2,6) in vergelijking met patiënten

met COPD die nooit ICS hebben gebruikt [Lee 2004]. In een onderzoek bij oudere patiënten met astma of COPD (n = 982; gemiddelde leeftijd 81 jaar; 9,4 jaar follow-up) werd een dosisgerelateerde verhoging van het risico op een fractuur gevonden (RR [van gemiddelde dosis > 601 microg] 2,5; 95%-BI 1,6-3,9) ook na correctie voor confounders [Hubbard 2006]. Daarentegen zag men in een ander case-controleonderzoek (n = 9624 fracturen; gemiddelde leeftijd 81 jaar) geen verhoogd risico op een fractuur, met uitzondering van een kleine subgroep (< 1% van de populatie met ~2000 microg/dag; acht jaar follow-up) [Suisa 2004]. Een Cochrane-analyse uit 2002 (drie onderzoeken; astma/COPD) liet geen verhoogde afname van de botdichtheid of een verhoogd risico op een fractuur zien als gevolg van ICS-gebruik, evenmin als een meta-analyse (veertien longitudinale onderzoeken; astma/COPD) [Jones 2002, Halpern 2004].

De conclusie luidt dat er geen consistent bewijs is voor het verband tussen gebruik van ICS en het risico op fracturen. In recente internationale COPD-richtlijnen wordt geen specifieke diagnostiek of behandeling bij langdurig gebruik van ICS bij COPD aanbevolen. De werkgroep neemt deze aanbeveling over.

Noot 43 *Voedingstoestand*

De voedingstoestand wordt vastgesteld door bepaling van de BMI, van het gewichtsverloop en van de lichaamssamenstelling, uitgedrukt in de vetvrijemassa-index (VVMi) [Stratton 2003]. De VVMi wordt bepaald door meting van de huidplooidikte, bio-elektrische impedantieanalyse (BIA) of *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA). De BIA is een gevalideerde methode bij stabiele patiënten met matig, ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD II-IV), en is eenvoudig, patiëntvriendelijk en snel. Een DEXA-scan is betrouwbaar maar kostbaar en gaat gepaard met stralingsbelasting [Steiner 2002, CBO 2005].

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

Noot 44 *Eindstadium COPD*

Het is moeilijk aan te geven wanneer een patiënt het eindstadium van COPD ingaat. Bij een progressieve aandoening die niet meer reageert op curatieve behandeling en een levensverwachting van minder dan zes tot twaalf maanden, moet de (palliatieve) zorg meer gericht zijn op het bereiken van de optimale kwaliteit van leven voor de patiënt en zijn omgeving [Mast 2004]. Men spreekt van de terminale fase wanneer het overlijden op zeer korte termijn (één tot twee weken) valt te verwachten. Dat is het moment dat wordt gestopt met of wordt afgezien van behandelingen die het moment van overlijden zouden kunnen uitstellen. Gezien het onvoorspelbare verloop is niet goed te definiëren wanneer een COPD-patiënt de terminale fase ingaat.

Ter verlichting van het lijden kunnen verschillende middelen worden gebruikt. In een meta-analyse werd een statistisch significant effect gevonden van orale en parenterale toediening van opioïden op een vermindering van de dyspnoe bij patiënten met ernstig COPD [Jennings 2002]. Bij symptomen van angst en onrust kunnen benzodiazepinen een plaats hebben in de behandeling van COPD [Baas 2006]. Bij symptomen van een delier door bijvoorbeeld het stoppen van alcohol- en nicotinegebruik of als gevolg van bijwerkingen van opioïden en corticosteroiden kan haloperidol worden gegeven [Baas 2006].

Noot 45 *Zelfmanagement*

Uit een Cochrane-review (drie onderzoeken; n = 320) bleek dat de toepassing van exacerbatieactieplannen patiënten met COPD kan helpen bij het herkennen van, en adequaat reageren op exacerbaties, bijvoorbeeld door het zelf initiëren van prednisolon of een antibioticum. Er is geen bewijs dat zelfma-

nagement effect heeft op ziekenhuisopnamen, bezoek aan huisarts of spoedeisende hulp of gebruik van medicatie; het effect op exacerbaties is niet onderzocht [Turnock 2005]. Uit een onderzoek bleek dat een intensief educatieprogramma gedurende twee maanden onder leiding van getrainde hulpverleners voor patiënten met (ernstig) COPD na een jaar een reductie van ziekenhuisopnamen van circa 40% kan opleveren [Bourbeau 2003].

Noot 46 Zuurstofsaturatiemeter

De saturatiemeter is een handzaam apparaatje waarmee aan de vinger transcutaan de zuurstofverzadiging in het bloed kan worden gemeten [Van de Bosch 2005]. Over de toegevoegde waarde van de saturatiemeting bij het gebruikelijke onderzoek van patiënten met een exacerbatie van COPD is weinig bekend. In een onderzoek in de eerste lijn ($n = 229$ metingen) beïnvloedde de meting in 20% van de gevallen het beleid. Twee derde van de metingen leidde tot geruststelling van de patiënt en de huisarts. De meest voorkomende indicatie was COPD [Jones 2003].

Over een afkappunt voor hypoxie bestaat nog geen consensus. In een onderzoek bij patiënten met een COPD-exacerbatie was het optimale afkappunt voor hypoxie (arteriële $PO_2 < 60$ mmHg) een zuurstofsaturatie van 92% (100% sensitiviteit, 86% specificiteit) [Kelly 2001, Chavannes 2003]. Bij het vaststellen van hypoxie komt de saturatiemeting slechts in redelijke mate overeen met de arteriële bloedgasanalyse [Kelly 2001]. Bij COPD-exacerbaties wordt zuurstofbehandeling aanbevolen bij een O_2 -saturatie gemeten met een saturatiemeter $< 90\%$, onder controle van de P_aCO_2 [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg 2005].

Noot 47 Luchtwegverwijders bij een exacerbatie

In een Cochrane-review (vier RCT's; $n = 129$) werd geconcludeerd dat anticholinergica eenzelfde verbetering van de FEV_1 gaven als bèta-2-sympathomimetica. In dezelfde review bleek een combinatie van beide middelen geen duidelijk voordeel te hebben, noch op korte termijn (90 min) (95%-BI gewogen gemiddeld verschil $-0,08$ - $0,12$ l), noch op lange termijn (24 uur) (gewogen gemiddeld verschil $-0,05$ l; 95%-BI $-0,14$ - $0,05$ l) [McCrory, 2003]. Er bestaat onduidelijkheid over de optimale doseringen en het gewenste interval tussen de toedieningen in relatie tot de werkzaamheid en bijwerkingen. Een dosering van 800 tot 1000 microg salbutamol (4 tot 5 puffs van 200 microg) of een equivalente dosis van een ander bèta-2-sympathomimeticum toegediend via een dosis-aerosol met inhalatiekamer (of een ruim tienmaal zo hoge dosering via een vernevelaar) lijkt effectief en veilig bij een exacerbatie van COPD. Er zijn nog onvoldoende publicaties over de effectiviteit van langwerkende bèta-2-agonisten bij een acute exacerbatie van COPD om een uitspraak te doen over hun plaats bij de behandeling van een exacerbatie.

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

Noot 48 Corticosteroiden bij een exacerbatie

Een Cochrane-analyse (negen RCT's; $n = 921$; 30-60 mg prednisolon versus placebo, 4-56 dagen) rapporteerde een significant (en klinisch relevant) verschil in toename van de FEV_1 (gewogen gemiddeld verschil 140 ml; 95%-BI 80-200 ml). Therapie-falen (hernieuwd bezoek aan SEH, verslechtering leidend tot aanpassing van de behandeling, mechanische beademing of sterfte) werd minder vaak waargenomen bij gebruik van systemische steroïden (OR 0,48; 95%-BI 0,34-0,68; NNT 9) [Wood-Baker 2005]. Hyperglykemie werd vaker (10 versus 1%) gezien bij patiënten die werden behandeld met corticosteroiden

(OR 5,5; 95%-BI 1,6-19,0) [Wood-Baker 2005]. Een RCT ($n = 199$; 2 mg budesonide elke 6 uur per vernevelaar versus 30 mg prednisolon oraal) bij klinische patiënten met een acute COPD-exacerbatie rapporteerde geen significant verschil in de FEV_1 na drie dagen tussen beide met steroïden behandelde groepen, maar wel tussen de placebogroep en de beide met steroïden behandelde groepen [Maltais, 2002]. De auteurs concluderen dat vernevelde budesonide een alternatief kan zijn voor orale prednisolon. Bij ernstige exacerbaties heeft prednisolon vooralsnog de voorkeur boven budesonide per vernevelaar, omdat hiermee veel meer ervaring is opgedaan.

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

Noot 49 Antibiotica bij een exacerbatie

In een Cochrane-review (elf RCT's, twee eerstelijns- en negen tweedelijns-onderzoeken; $n = 917$; circa 40% ook systemische steroïden) was behandeling met antibiotica van exacerbaties van COPD – geassocieerd met een toename van hoesten en purulent sputum – werkzaam wat betreft sterfte op korte termijn (vier onderzoeken; $n = 356$; RR 0,23; 95%-BI 0,10-0,52) en therapiefalen (zes onderzoeken; $n = 705$; RR 0,67; 95%-BI 0,56-0,80) [Ram 2006]. Dit effect was het meest uitgesproken bij matig tot ernstig zieke patiënten en bij patiënten met ernstig COPD opgenomen in een ziekenhuis. In de twee eerstelijns-onderzoeken vond men geen verschil tussen antibiotica en placebo. Deze bevindingen zijn conform een eerdere meta-analyse [Saint 1995]. Vermeldenswaard is nog de spontane genezing na 21 dagen bij 55% van de patiënten met een exacerbatie in de placebogroep in een van de twee eerstelijns-onderzoeken [Anthonisen 1987].

Omdat matig tot ernstig zieke patiënten het meeste baat hebben bij antibiotica, wordt aanbevolen de behandeling van een exacerbatie met antibiotica te reserveren voor patiënten met ernstig COPD of voor patiënten met klinische infectieverschijnselen (temperatuur > 38 °C of algemeen ziekzijn). Omdat onderzoek naar de behandeling van een exacerbatie van COPD met klinische infectieverschijnselen ontbreekt, worden de richtlijnen van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) voor behandeling van een in de bevolking opgelopen pneumonie gehanteerd [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 in verband met een pneumonie) [Schouten 2005]. De keuze van het middel is empirisch en wordt mede bepaald door de vraag of ambulante behandeling mogelijk is. Bij de inschatting of ambulante behandeling mogelijk is, zijn de volgende risicofactoren voor een ernstig beloop van belang: leeftijd ≥ 65 jaar, ademhalingsfrequentie ≥ 30 /min, systolische bloeddruk < 90 mmHg, desoriëntatie in tijd, plaats of persoon, nierfunctiestoornis en/of het risico op een legionella-infectie.

Bij ambulante behandeling is orale doxycycline of amoxicilline de eerste keus. Er is onvoldoende onderzoek naar de optimale duur van de antibioticakuur. Gebruikelijk is om gedurende zeven tot tien dagen antibiotische therapie voor te schrijven [Stoller 2002].

Literatuur

- Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie www.nhg.org.
- Anonymus. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:818-900.
- Anonymus. Acute effects on health of smog episodes. Kopenhagen: World Health Organisation, 1992.
- Anonymus. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-40.
- Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest* 1999;115:869-73.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
- Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997;10:1064-71.
- 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.
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Althoff MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. *JAMA* 1994;272:1497-505.
- 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.
- Appleton S, Smith B, Veale A, Bara A. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001104.
- Baas AAF. Terminale zorg. In: Boot BS, Kerstjens HAM, redactie. *Zorg rondom COPD*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2006: 227-38.
- Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993;94:188-96.
- Bakke PS, Hanao R, Gulsvik A. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: a Norwegian community study. *Am J Epidemiol* 1995;141:1080-8.
- Bakker W, Dijkman JH. Rhonchi en crepitations: nomenclatuur en interpretatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:477-80.
- Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002876.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854-62.
- Beckham JD, Cadena A, Lin J, Piedra PA, Glezen WP, Greenberg SB, et al. Respiratory viral infections in patients with chronic, obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2005;50:322-30.
- Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, Czajkowska-Malinowska M, Regula J, Mieszko-Filipczyk G, et al. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax* 2006;61:869-73.
- Bekkering GE. KNGF-richtlijn COPD (chronische obstructieve longaandoeningen). *Ned Tijdschr Fysiotherapie* 1998;108:1-44.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.
- Boezen HM, Postma DS, Smit HA, Poos MJJC. Hoe vaak komt COPD voor en hoeveel mensen sterven eraan? (2006). http://www.rivm.nl/vtv/object_class/kom_copd.html.
- Boot CR, Van der Gulden JW, Orbon KH, Vercoulen JH, Akkermans R, Van Weel C, et al. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: differences between workers with and without sick leave. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77:357-62.
- Borrill Z, Houghton C, Sullivan PJ, Sestini P. Retrospective analysis of evidence base for tests used in diagnosis and monitoring of disease in respiratory medicine. *BMJ* 2003;327:1136-8.
- Bourbeau J, Julien M, Maltais F, Rouleau M, Beupre A, Begin R, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003;163:585-91.
- Brandli O, Schindler C, Kunzli N, Keller R, Perruchoud AP. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax* 1996;51:277-83.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003;58:654-8.
- Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003a;22:912-9.
- Calverley PM, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003b;361:449-56.
- Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003c;58:659-64.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- Cambach W, Wagenaar RC, Koelman TW, Van Keimpema AR, Kemper HC. The long-term effects of pulmonary rehabilitation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a research synthesis. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:103-11.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001;119:1691-5.

- Chavannes NH, Vollenberg JJ, Van Schayck CP, Wouters EF. Effects of physical activity in mild to moderate COPD: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2002;52:574-8.
- Chavannes NH. Pulse oximetry and respiratory disease in primary care. *Prim Care Respir J* 2003;12:2-3.
- Chavannes NH, Schermer TRJ. Predictive value and utility of oral steroid testing for treatment of COPD in primary care: the COOPT study. *Eur Respir J* 2005;26:A1355.
- Cockram J, Cecins N, Jenkins S. Maintaining exercise capacity and quality of life following pulmonary rehabilitation. *Respirology* 2006;11:98-104.
- COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994;105:1411-9.
- Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
- 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.
- Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, Van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
- Dekhuijzen PNR. Acetylcysteïne bij de behandeling van ernstig COPD. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1222-6.
- Dekhuijzen PNR. Inhalatiemedicatie bij volwassenen met obstructieve longaandoeningen: poeder of aerosol? *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1369-74.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
- 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.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
- Fabbri LM, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respir J* 2003;22:1-2.
- Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Borner M, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1004-8.
- Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J* 2004;23:456-63.
- Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000998.
- Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1997;127:1072-9.
- García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8.
- García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:458-63.
- García-Río F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J* 2004;24:397-405.
- 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.
- Geijer RM, Sachs AP, Hoes AW, Salome PL, Lammers JW, Verheij TJ. Prevalence of undetected persistent airflow obstruction in male smokers 40-65 years old. *Fam Pract* 2005;22:485-9.
- Geijer RM, Sachs AP, Verheij TJ, Salome PL, Lammers JW, Hoes AW. Incidence and determinants of moderate COPD (GOLD II) in male smokers aged 40-65 years: 5-year follow up study. *Br J Gen Pract* 2006;56:656-61.
- Geijer RM, Sachs AP, Verheij TM, Kerstjens HA, Kuyvenhoven MM, Hoes AW. Quality of life in smokers: focus on functional limitations rather than on lung function? *Br J Gen Pract* 2007; in druk.
- Gorecka D, Bednarek M, Nowinski A, Puscinska E, Goljan-Geremek A, Zielinski J. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. *Chest* 2003;123:1916-23.
- Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000058.
- Granger R, Walters J, Poole PJ, Lasserson TJ, Mangtani P, Cates CJ, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001390.
- Haddad S, Potvin L, Roberge D, Pineault R, Remondin M. Patient perception of quality following a visit to a doctor in a primary care unit. *Fam Pract* 2000;17:21-9.
- 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.
- Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
- Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest* 2007;131:349-55.
- Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
- Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey CS, Nordestgaard BG, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin P1/MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:843-9.
- Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
- Holleman DR Jr, Simel DL, Goldberg JS. Diagnosis of obstructive airways disease from the clinical examination. *J Gen Intern Med* 1993;8:63-8.

- Hoogendoorn M, Rutten-van Molken MP, Hoogenveen RT, Van Genugten ML, Buist AS, Wouters EF, et al. A dynamic population model of disease progression in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:223-33.
- Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. *Chest* 2006;130:1082-8.
- Hughes J, Stead L, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000031.
- Hurst JR, Wedzicha JA. Chronic obstructive pulmonary disease: the clinical management of an acute exacerbation. *Postgrad Med J* 2004;80:497-505.
- Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of adults. *Scand J Work Environ Health* 2002;28 Suppl 2:52-70.
- Jacobs JE, Van de Lisdonk EH, Smeele I, Van Weel C, Grol RP. Management of patients with asthma and COPD: monitoring quality of life and the relationship to subsequent GP interventions. *Fam Pract* 2001;18:574-80.
- Jacobs JE. Kwaliteit van leven bij patiënten met COPD: kunnen we deze meten en verbeteren? *Patient Care* 2004;31:127-34.
- Jacobs JE, Maille AR, Akkermans RP, Van Weel C, Grol RP. Assessing the quality of life of adults with chronic respiratory diseases in routine primary care: construction and first validation of the 10-item Respiratory Illness Questionnaire-monitoring 10 (RIQ-MON10). *Qual Life Res* 2004b;13:1117-27.
- Jansen HM, Sachs AP, Van Alphen L. Predisposing conditions to bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:2073-80.
- Jansveld CA, Bakker W, Braat MC. Rapport van de commissie Nomenclatuur Longgeluiden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:2380-3.
- Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
- Jones A, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy in bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Heart Lung* 2000;29:125-35.
- Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003537.
- Jones K, Cassidy P, Killen P. The feasibility and usefulness of oximetry measurements in primary care. *Prim Care Respir J* 2003;12:4-6.
- Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73.
- Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
- Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001;95:336-40.
- Klesges RC, Johnson KC, Simes G. Varenicline for smoking cessation: definite promise, but no panacea. *JAMA* 2006;296:94-5.
- Kocks JW, Tuinenga MG, Uil SM, Van den Berg JW, Stahl E, Van der Molen T. Health status measurement in COPD: the minimal clinically important difference of the clinical COPD questionnaire. *Respir Res* 2006;7:62.
- Kunik ME, Braun U, Stanley MA, Wristers K, Molinari V, Stoebner D, et al. One session cognitive behavioural therapy for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychol Med* 2001;31:1717-23.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn behandeling van tabaksverslaving. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2004.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Ketenzorg COPD. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2005.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn medicamenteuze therapie van COPD. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2007.
- Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, Martin S, Wong E, Guyatt GH, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003793.
- Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61.
- Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjerner L. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag Study. *Eur Respir J* 2001;18:770-9.
- Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:855-9.
- Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Hoffman S, Ohana B, et al. Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:95-102.
- Liesker JJ, Wijkstra PJ, Ten Hacken NH, Koeter GH, Postma DS, Kerstjens HA. A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. *Chest* 2002;121:597-608.
- Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundback B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest* 2005;127:1544-52.
- Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen NR. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Chest* 2006;130:640-6.
- 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.
- 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.
- Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683-9.
- Martinez FD. Natural history. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, editors. *Asthma and COPD*. London: Elsevier Science, 2002.
- Mast KR, Salama M, Silverman GK, Arnold RM. End-of-life content in treatment guidelines for life-limiting diseases. *J Palliat Med* 2004;7:754-73.
- McConnell TR, Klinger TA, Gardner JK, Laubach CA Jr, Herman CE, Hauck CA. Cardiac rehabilitation without exercise tests for post-myocardial infarction and post-bypass surgery patients. *J Cardiopulm Rehabil* 1998;18:458-63.
- McCroary DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta₂-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003900.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease.

- A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
- Muris JWM. Auscultatie van de longen in de huisartspraktijk: een literatuuroverzicht. *Huisarts Wet* 1990;33:258-62.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
- Orbon KH, Schermer TR, Van der Gulden JW, Chavannes NH, Akkermans RP, Schayck OP, et al. Employment status and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78:467-74.
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998;351:773-80.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
- Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006;130:1129-37.
- Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997;10:543-9.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002733.
- Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001287.
- Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:737-41.
- Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002;20:539-44.
- Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, Isonaka S, Halbert RJ. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest* 2006;129:1531-9.
- Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality – a systematic review. *Respir Res* 2005;6:54.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
- Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004403.
- 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.
- Risser NL, Belcher DW. Adding spirometry, carbon monoxide, and pulmonary symptom results to smoking cessation counseling: a randomized trial. *J Gen Intern Med* 1990;5:16-22.
- Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastrorade JG, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006;130:200-6.
- Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Anto JM, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1998;11:1354-62.
- Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-94.
- Sachs AP, Koeter GH, Groenier KH, Van der Waaij D, Schiphuis J, Meyboom-de Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995;50:758-63.
- Saint S, Bent S, Vittinghoff E. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60.
- Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2003;18:213-21.
- Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.
- Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-90.
- Scanlon PD, Connett JE, Wise RA, Tashkin DP, Madhok T, Skeans M, et al. Loss of bone density with inhaled triamcinolone in Lung Health Study II. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1302-9.
- Schermer T, Chavannes N, Wouters E. Effectiveness of N-acetylcysteine and fluticasone propionate in patients with COPD in general practice. *Eur Respir J* 2005;26:1351 [Epub ahead of print].
- Schermer T, Heijdra Y, Zadel S, Van den Bemt L, Boonman-de Winter L, Dekhuijzen R, et al. Flow and volume responses after routine salbutamol reversibility testing in mild to very severe COPD. *Respir Med* 2007;101:1355-62 (Epub ahead of print)..
- Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, Hartman J, Folgering HT, Bottema BJ, et al. Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2003;58:861-6.
- Schermer TR, Saris CG, Van den Bosch WJ, Chavannes NH, Van Schayck CP, Dekhuijzen PN, et al. Exacerbations and associated healthcare cost in patients with COPD in general practice. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006;65:133-40.
- Schermer TR, Quanjer PH. COPD screening in primary care: who is sick? *Prim Care Respir J* 2007;16:49-53.
- Schouten JA, Prins JM, Bonten MJ, Degener J, Janknegt RE, Hollander JM, et al. Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia. *Neth J Med* 2005;63:323-35.
- Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.

- Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;16:677-83.
- Segnan N, Ponti A, Battista RN, Senore C, Rosso S, Shapiro SH, et al. A randomized trial of smoking cessation interventions in general practice in Italy. *Cancer Causes Control* 1991;2:239-46.
- Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001495.
- Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117:380S-5S.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000146.
- Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-7.
- Sippel JM, Osborne ML, Bjornson W, Goldberg B, Buist AS. Smoking cessation in primary care clinics. *J Gen Intern Med* 1999;14:670-6.
- Sprangers MA, Aaronson NK. The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review. *J Clin Epidemiol* 1992;45:743-60.
- Stavem K, Sandvik L, Erikssen J. Can global initiative for chronic obstructive lung disease stage 0 provide prognostic information on long-term mortality in men? *Chest* 2006;130:318-25.
- Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD. *Eur Respir J* 2002;19:626-31.
- Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;346:988-94.
- Stratelis G, Molstad S, Jakobsson P, Zetterstrom O. The impact of repeated spirometry and smoking cessation advice on smokers with mild COPD. *Scand J Prim Health Care* 2006;24:133-9.
- Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Wallingford: CABI Publishing, 2003.
- Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:83-8.
- Szafrański 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.
- Tabak C, Smit HA. De morbiditeit van astma en COPD in Nederland; leemtes in kennis opgevuld door aanvullende analyses en actualisering van beschikbare gegevensbronnen. Bilthoven: RIVM, 2002.
- Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
- Thiadens HA, De Bock GH, Dekker FW. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998;316:1286-90.
- Turnock AC, Walters EH, Walters JA, Wood-Baker R. Action plans for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005074.
- Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004;125:892-900.
- Van den Bosch W, Schermer TRJ, Chavannes NH. Utility of pulse-oximetry in general practice. *Huisarts Wet* 2005;48:467-9.
- Van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, Van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002999.
- Van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, Ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:13.
- Van der Molen T, Kocks JW. Do health-status measures play a role in improving treatment in chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:57-61.
- Van der Palen J, Klein JJ, Van Herwaarden CL, Zielhuis GA, Seydel ER. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999;14:1034-7.
- Van Manen JG. Quality of life and comorbidity in COPD patients in general practice [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 2001a.
- Van Manen JG, Bindels PJ, IJzermans CJ, Van der Zee JS, Bottema BJ, Schade E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol* 2001b;54:287-93.
- Van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, IJzermans CJ, Van der Zee JS, Schade E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002;57:412-6.
- Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509-17.
- Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002;324:1370-3.
- Van der Valk P, Monnikhof E, Van der Palen J, Zielhuis G, Van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63.
- Van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet* 2006;367:550-1.
- Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, Van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2286-92.
- Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005374.
- Watson L, Vestbo J, Postma DS, Decramer M, Rennard S, Kiri VA, et al. Gender differences in the management and experience of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2004;98:1207-13.
- White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6. The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73-80.
- Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Hesselink AE, De Haan M, Schellevis FG. The influence of co-morbidity on health-related quality of life in asthma and COPD patients. *Respir Med* 2003;97:468-75.
- Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C, Kane RL, Linabery A, Tacklind J, et al. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005;1-7.

- Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JA. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001288.
- Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:480-7.
- Zantinge EM, Deville WJMJ, Heijmans MJWM. Allochtonen met astma, COPD of hooikoorts in Nederland: wat is er bekend? Utrecht: NIVEL, 2006.