

AANPAK VAN ACUTE EXACERBATIES VAN COPD IN DE AMBULANTE PRAKTIJK

K. ELINCK, A. VINTS, Y. SIBILLE, B. GÉRARD

TOTSTANDKOMING

Deze aanbeveling verscheen in februari 2009 en valt onder de redactionele verantwoordelijkheid van de Multidisciplinaire Werkgroep Ambulante Praktijk van de Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee - BAPCOC).



OMSCHRIJVING

Elinck K, Vints A, Sibille Y, Gérard B. Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica: Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. *Huisarts Nu* 2009;38:311-28.

INLEIDING

Doelstellingen

De belangrijkste doelstelling van deze aanbeveling is het ontwikkelen van evidence-based klinische praktijkrichtlijnen voor het gebruik van antibiotica bij een acute exacerbatie van COPD in een ambulante setting.

Met de implementatie van deze aanbeveling willen de auteurs het ontstaan van antibioticaresistentie voorkomen of beperken en het overmatige gebruik, het onjuiste gebruik of het gebruik van nieuwe antibiotica wanneer de bestaande antibiotica nog steeds effectief zijn, verminderen.

Deze aanbeveling geeft een antwoord op de volgende klinische vragen:

- Wat zijn de diagnostische criteria voor een acute exacerbatie bij COPD?
- Wat is het nut van technische onderzoeken?
- Hoe evalueer ik de ernst?
- Hoe optimaliseer ik bronchodilatatie?
- Welke patiënt moet ik behandelen met systemische glucocorticosteroiden?
- Wanneer start ik antibiotica en welk antibioticum kies ik?
- Wat zijn de indicaties voor hospitalisatie?
- Hoe optimaliseer ik zuurstoftherapie tijdens het transport naar het ziekenhuis?
- Hoe kan het aantal exacerbaties of de ernst ervan verminderen?

Deze aanbeveling is niet van toepassing op de volgende situaties: astma, nood aan chronische ventilatie, tracheostomie, uitgebreide bronchiëctasieën, mucoviscidose, bronchiolitis obliterans, immunosuppressie, verblijf in een rusthuis.

Deze aanbeveling richt zich tot alle artsen die betrokken zijn bij de ambulante behandeling van patiënten met een acute

exacerbatie van COPD. Dit zijn zowel huisartsen, pneumologen, spoedartsen als geriateren.

Deze aanbeveling is van toepassing op patiënten in België vermits er in het ontwikkelingsproces is rekening gehouden met de resultaten van het microbiologische overzicht van de Belgische resistentiepatronen van invasieve infecties met pneumokokken. Het Universitair Ziekenhuis van Gasthuisberg (Leuven) fungeerde in 2005 als nationaal referentielaboratorium voor de surveillance van *Streptococcus pneumoniae*. De verslagen van deze surveillance zijn op te vragen bij het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV, www.iph.fgov.be). Daarnaast werd rekening gehouden met het resistentiepatroon van *Haemophilus influenzae* (peillaboratorium dr. F. Crockaert, francoise.crockaert@bordet.be). De resistentiecijfers worden eveneens geregistreerd op Europees niveau en per land. Ze zijn beschikbaar via www.rivm.nl/earss.

De doelstelling van deze aanbeveling is artsen te helpen bij het nemen van beslissingen over de meest gepaste en doeltreffende behandeling voor hun patiënten. Om te vermijden dat deze aanbeveling onderhevig is aan bias en de huidige medische kennis niet weerspiegelt, zijn de aanbevelingen gebaseerd op een systematische review van de literatuur (zie *bijlage*) en niet alleen op de consensus van experts.

Achtergrond

De Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee - BAPCOC) koos het onderwerp 'Acute exacerbaties van COPD' omdat hiervoor zeer frequent antibiotica worden voorgeschreven.

Het verzamelen van gegevens in verband met epidemiologie, pathogenese en behandeling van acute exacerbaties van COPD wordt bemoeilijkt door het gebrek aan een uniforme definitie.

COPD staat in de VS op de vierde plaats van chronische aandoeningen en is tevens de vierde doodsoorzaak bij mensen ouder dan 45 jaar ¹. Er bestaat een waaier aan opvattingen over wanneer antibiotica nuttig zijn en over de keuze van het antibioticum.

Definities

COPD

COPD wordt gedefinieerd als een luchtwegobstructie die niet volledig reversibel is na het toedienen van therapie, dit in tegenstelling tot astma ¹.

Bij de ernstindeling van COPD in de stabiele fase heeft de FEV₁-classificatie een centrale plaats (uitgedrukt in een percentage van de referentiewaarde 'voorspelde' waarde; zie *tabel 1*). Deze indeling is louter pragmatisch. De afkapwaarden voor FEV₁ zijn

niet klinisch gevalideerd. Dit verklaart de diversiteit aan FEV₁-classificaties in de verschillende bekende richtlijnen. Er is geen perfect verband tussen het stadium van luchtstroombeperking en de symptomatologie. In deze aanbeveling wordt voor de indeling van ernst van stabiele COPD de GOLD-classificatie gebruikt. Hierbij wordt stabiele COPD ingedeeld in vier stadia van ernst. Waar mogelijk, is aangegeven of er een wetenschappelijke conclusie of aanbeveling geldt voor alle patiënten met COPD of alleen voor een selecte groep patiënten met COPD (bijvoorbeeld alleen patiënten met ernstige COPD).

Acute exacerbatie van COPD

Er bestaat geen uniforme definitie voor een acute exacerbatie van COPD. De meeste definities bevatten één of meer van de volgende symptomen: toename van de dyspneu, toename van de hoeveelheid sputa of toename van de purulentie van de sputa. In de NICE-richtlijn van 2004 wordt een acute exacerbatie van COPD omschreven als *“een aanhoudende verslechtering van een eerder stabiele toestand, erger dan de ‘gewone’ variaties van dag tot dag en met een acuut begin”*³. In de GOLD-richtlijn spreekt men van toegenomen dyspneu als belangrijkste symptoom, vaak met wheezing, toegenomen hoest en sputum, verandering van kleur en viscositeit van de sputa en koorts¹.

Epidemiologie

COPD

COPD staat in de VS op de vierde plaats van de chronische aandoeningen en is tevens de vierde doodsoorzaak bij mensen ouder dan 45 jaar³. Men voorspelt dat COPD in 2020 de derde belangrijkste doodsoorzaak wordt en de vijfde belangrijkste oorzaak van DALY's (*disability-adjusted life years*)^{4,5}. De gemiddelde levensverwachting van een patiënt met COPD vermindert bij mannen met acht jaar en bij vrouwen met tien jaar.

De prevalentie van COPD, chronische bronchitis en emfyseem samen bij personen ouder dan 40 jaar, zou in Europa bij benadering 9 tot 10% bedragen⁶. Volgens de resultaten van het Intego-netwerk stijgt de incidentie in België vanaf de leeftijdsgroep van 35 tot 39 jaar met een maximum in de leeftijdsgroep van 65 tot 69 jaar⁷.

Dit betekent dat in België de diagnose van COPD het frequentst wordt gesteld in de leeftijdsgroep van 65 tot 69 jaar (65/430). De man/vrouw ratio in deze leeftijdsgroep bedraagt 50/15.

Momenteel ziet men COPD voornamelijk bij mannen en in lagere sociaaleconomische bevolkingsgroepen. Door een toename van roken bij vrouwen zal COPD ook bij hen frequenter voorkomen⁸.

Een toename van de prevalentie van COPD is te verwachten in de nabije toekomst gezien de populatie rokers en ex-rokers ouder wordt.

Acute exacerbaties van COPD

Het gebrek aan een uniforme definitie van een exacerbatie van COPD bemoeilijkt het verzamelen van epidemiologische gegevens.

De evolutie van matig en ernstig COPD wordt gekenmerkt door acute exacerbaties. De frequentie van exacerbaties is zeer variabel tussen patiënten, maar is meestal gecorreleerd met de ernst en de duur van de onderliggende COPD. Zo weet men uit onderzoek dat exacerbaties vaker voorkomen bij een FEV₁ < 50%⁹.

Patiënten met een hoge frequentie van exacerbaties hebben meer kans op herval en op nieuwe episodes van exacerbaties. Herhaalde exacerbaties hebben een belangrijke impact op de levenskwaliteit en vereisen een adequate aanpak. Tevens hebben zij belangrijke sociaaleconomische gevolgen¹⁰. Een exacerbatie is de belangrijkste reden tot hospitalisatie bij COPD-patiënten. In vergelijking met stabiele COPD gaat een acute exacerbatie gepaard met een toegenomen mortaliteit op korte termijn. Een slechte onderliggende longfunctie en cardiovasculaire comorbiditeit verhogen in belangrijke mate het risico van mortaliteit. Of het aantal exacerbaties een invloed heeft op de progressie van de ziekte is onduidelijk, maar hiervoor zijn er wel aanwijzingen^{11,12}.

DIAGNOSTIEK EN EVALUATIE VAN DE ERNST¹³

In de aanbeveling wordt gebruikgemaakt van de niveaus van bewijskracht en aanbevelingsgraden [AG] volgens het herziene SIGN-gradingsysteem (*Scottish Intercollegiate Network*)¹⁴.

Anamnese [AG D]

De arts informeert naar:

- pijn op de borst;
- koorts;
- het aantal exacerbaties en het verloop van vorige exacerbaties (ziekenhuisopnames, antibioticagebruik);

Tabel 1: FEV₁-classificatie volgens de GOLD-richtlijn¹.

		FEV ₁ /FVC Tiffeneau ²	FEV ₁ in % van de voorspelde waarde	Chronische symptomen/complicaties
Stadium 1	Milde COPD	<70%	≥80%	Al of niet met chronische symptomen (dyspneu en/of hoest en/of sputum)
Stadium 2	Matige COPD	<70%	50% ≤ FEV ₁ < 80%	Al of niet met chronische symptomen (dyspneu en/of hoest en/of sputum)
Stadium 3	Ernstige COPD	<70%	30% ≤ FEV ₁ < 50%	Al of niet met chronische symptomen (dyspneu en/of hoest en/of sputum)
Stadium 4	Zeer ernstige COPD	<70%	FEV ₁ < 30% of < 50% met chronisch respiratoir falen	Respiratoir falen of tekenen van rechter hartdecompensatie

(FVC= Forced Vital Capacity, FEV₁= Forced Expiratory Volume in one second)

- de toestand van de patiënt vóór de exacerbatie (resultaat vorige longfunctie: FEV₁ en (F)VC in percentages van de voorspelde waarde en in liters);
- de toename van de beperking van het inspanningsvermogen door dyspneu;
- een duidelijke verandering van kleur, volume en viscositeit sputa;
- hoest: duur, frequentie, hevigheid, uitlokkende factoren;
- medicatie: product, dosis, toedieningsvorm, inhalatietechniek, therapietrouw, is de doseeraerosol leeg;
- algemeen ziek zijn;
- nachtelijke klachten;
- nood aan extra bronchodilatatie;
- mantelzorg;
- vaccinatiestatus: influenza en/of pneumokokken.

Klinisch onderzoek [AG D]

Inspectie van de patiënt en onderzoek van de thorax. Men zal hierbij o.a. letten op de graad van evolutie t.o.v. de stabiele fase:

- graad van dyspneu (hoe spreekt de patiënt: zinnen, woorden?);
- gebruik van hulpademhalingspijpen;
- ademhalingsfrequentie;
- hartfrequentie;
- bloeddruk;
- verminderde alertheid (zeker belangrijk bij patiënten met gekende ernstige luchtstroombeperking);
- verergering of nieuw optreden van centrale cyanose;
- ontwikkeling van perifeer oedeem;
- tekenen van rechter hartfalen;
- longauscultatie;
- percussie van de thorax: is er pleuravocht?

Technisch onderzoek

Mogelijk zinvol

- Thoraxradiografie wordt aanbevolen bij twijfel over de mogelijke aanwezigheid van een pneumonie, decompensatio cordis of pneumothorax ^{1,3,15} [AG C].
- Pulsoximetrie is zinvol wanneer er klinische tekenen zijn van een ernstige acute exacerbatie ³ [AG D].
- ECG wordt vooral aangeraden in een spoedsetting om comorbiditeit uit te sluiten ^{1,3} [AG D].
- Theofyllinespiegels moeten worden gecontroleerd binnen de 24 uur na het opstarten van theofylline [AG D].

Niet zinvol

- Spirometrie: is niet nuttig op het moment van de exacerbatie gezien de spirometrische veranderingen meestal gering zijn en de test in deze omstandigheden voor de patiënt vaak zeer lastig is ^{1,3,15} [AG D].
- Het is wel belangrijk om over spirometrische gegevens te beschikken uit de stabiele fase [AG D].
- Sputumkweek wordt in de ambulante praktijk niet aanbevolen ³, omdat het niet eenvoudig is een sputumstaal van hoge kwaliteit af te nemen. Het resultaat laat ook te lang op zich wachten om het beleid te kunnen beïnvloeden [AG D] ¹⁶. Bovendien kan men eveneens commensalen of bacteriën kweken die niet de oorzaak zijn van de infectie. Dit zijn bacteriën die niet onmiddellijk een antibiotische behandeling vereisen [AG D].

Evaluatie van de ernst [AG D]

Sommige exacerbaties zijn niet ernstig en meestal zelflimiterend. Andere zijn ernstig, kunnen leiden tot hospitalisatie en gaan gepaard met een verhoogde mortaliteit (zie tabel 2). In de ambulante praktijk bestaat er geen gevalideerd klinisch instru-

Tabel 2: Gradaties in toename of verandering van de symptomen t.o.v. de stabiele fase.

Niet-ernstige exacerbatie	Ernstige exacerbatie	Zeernstige exacerbatie/ alarmsymptomen
Afwezigheid van symptomen van een (zeer) ernstige acute exacerbatie: • dyspneu ↑ bij inspanning • sputumverandering + • hoesten ↑ • koorts <38,5°C en <3 dagen • afwezigheid van persistente symptomen na initiële therapie • geen risicofactoren voor infectie met <i>P. aeruginosa</i>*	Afwezigheid van alarmsymptomen: • (toename) dyspneu in rust • sputumverandering +++ • hoest ↑↑ • koorts >38,5°C • ademhaling > 25/min • hartslag >110/min • (toename) gebruik hulpademhalingspijpen in rust (toename van de dyspneu in rust) • moeite met uitspreken van volledige zin, niet plat kunnen liggen • (toename van de) cyanose • erg zieke patiënten • nieuw optreden van purse lip breathing • nieuw optreden van perifeer oedeem • opvallende afname van ADL • geen risicofactoren voor infectie met <i>P. aeruginosa</i>*	• dyspneu leidt tot uitputting • acute ernstige dyspneu en geen effect van bronchodilatatie binnen de 30 minuten • duizeligheid en verwardheid ++ (kan wijzen op hypercapnie) • ademhalingsfrequentie ↓ • bewustzijn ↓ • toename van hypoxaemie • abnormaal lage systolische bloeddruk (kan wijzen op longembolus) zeker als er geen reactie is op zuurstoftherapie ¹ • risicofactoren voor infectie met <i>P. aeruginosa</i>*
↓	↓	↓
Beleid: zie blz. 314	Beleid: zie blz. 315	Dringend verwijzen: zie blz. 317

* Risicofactoren voor infectie met *Pseudomonas aeruginosa* ¹: recente hospitalisatie, frequent gebruik van antibiotica (vier kuren per jaar), zeer ernstige COPD: stadium IV ¹ in stabiele fase en *P. aeruginosa* geïsoleerd bij vorige exacerbatie of kolonisatie tijdens de stabiele fase.

ment om een ernstige exacerbatie te onderscheiden van een niet-ernstige.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE [AG D]

Een acute toename van de symptomen kan door uiteenlopende oorzaken worden veroorzaakt (zie tabel 3). Thoracale pijn en koorts zijn eerder ongewone symptomen van een acute exacerbatie van COPD en verhogen de a-priori kans voor andere diagnoses. Een correcte anamnese en klinisch onderzoek helpen de differentiaaldiagnose te maken. Bij twijfel over de mogelijke aanwezigheid van een pneumonie, decompensatio cordis of een pneumothorax is een thoraxfoto aangewezen (zie technisch onderzoek blz. 313). Bij voldoende criteria voor hartfalen in combinatie met COPD is het aangewezen primair het hartfalen te behandelen als het onduidelijk blijft of de oorzaak van de verslechtering pulmonaal of cardiaal is. Bij twijfel over een longembool dient de patiënt verwezen te worden naar het ziekenhuis.

Tabel 3: Oorzaken voor de toename van de symptomen bij COPD.

- Pneumonie
- Aritmie
- Congestief hartfalen ¹⁷
- Ribfracturen/thoraxtrauma
- Pneumothorax
- Bovensteluchtwegobstructie
- Pleurale effusie
- Gebruik van slaap- en kalmeermiddelen of van β -blokkers ¹⁸
- Longembool
- Longkanker
- Hyperventilatie

BELEID

De behandeling van een exacerbatie van COPD evenals de frequentie van de controles zal men afstemmen op ⁸:

- de ernst van het actuele klinische beeld: dit is de resultante van de ernst van de onderliggende COPD buiten de acute opstoot en de ernst van de exacerbatie die hierop wordt geënt;
- het therapieschema buiten de acute opstoot;
- het effect van de therapie bij vorige exacerbaties;
- het risico van een infectie met *P. aeruginosa* ¹ en het antibioticagebruik vóór de exacerbatie.

Therapie bij een niet-ernstige acute exacerbatie

Stap 1: Correcte toepassing van de inhalatietechniek

De eerste stap is nagaan of de inhalatietechniek correct wordt toegepast en instructie ¹⁹⁻²² [AG D]. Het is nuttig een aantal belangrijke stappen van de inhalatietechniek te scoren met behulp van een eenvoudige checklist en het inhalatiemateriaal van de patiënt of placebomateriaal. Motiveer de patiënt om bij elk dokterscontact zijn inhalatiemedicatie en toebehoren mee te brengen. Vervolgens corrigeert men de foute handelingen tot ze correct worden herhaald. Dit neemt bij een eerste controle gemiddeld vijf minuten in beslag. Bij een tweede controle

is daar nog gemiddeld twee minuten voor nodig. Het is zinloos de medicatie te wijzigen of de dosis te verhogen zonder dat de vorige therapie correct werd toegepast (zie tabel 4).

Tabel 4: Correcte toepassing van de inhalatietechniek volgens het inhalatiemateriaal.

Doseeraerosol	Inhalator schudden vóór gebruik, <i>uitademen</i> , goed rechtop zitten, langzaam inademen tegelijk met het indrukken van de verstuiver, ten minste vijf seconden de adem inhouden.
Voorzetkamer met doseeraerosol	Doseeraerosol schudden vóór gebruik; één puff per keer of meer afhankelijk van de grootte van de voorzetkamer; onmiddellijk na het verstuiven vijfmaal rustig inademen om het neerslaan van het geneesmiddel op de wand te beperken; plastic voorzetkammers wekelijks wassen en laten drogen aan de lucht of met haardroger. Afdrogen met doek kan statische elektriciteit veroorzaken met neerslag van geneesmiddel op de wand tot gevolg. Controleer of het klepmechanisme nog functioneert.
Poederinhalator	<i>Uitademen</i> vóór inhalatie (niet door inhalator), krachtig en diep inademen, adem vijf seconden vasthouden.

Stap 2: (Her)starten van bronchusverwijders

(Her)starten van bronchusverwijders: kortwerkende β_2 -mimetica of anticholinergica, eventueel combinaties bij onvoldoende effect [AG D] ^{1,3,8,15}. Er is geen bewijs dat theofylline een significant effect heeft ²³. De *American College of Physicians (ACP)* ¹⁵ raadt anticholinergica aan als eerste keuze omwille van het gunstige bijwerkingsprofiel terwijl *GOLD* ¹ β_2 -mimetica aanbeveelt als eerste keuze.

Stap 3: Vermeerderen van de dosis en/of de frequentie van bronchusverwijders

De derde stap in de therapie bij een niet-ernstige acute exacerbatie is het vermeerderen van de dosis en/of de frequentie van bronchusverwijders ^{1,3,8} (zie doseringsschema).

Doseringsschema

Kortwerkende β_2 -mimetica:

- salbutamol 100 μ g: twee inhalaties (puff) vier- tot zesmaal per dag (indien acuut: eerste maal twee tot drie inhalaties) of
- terbutaline 500 μ g: één inhalatie viermaal per dag.

Of kortwerkende anticholinergica:

- ipratropiumbromide 20 μ g: twee tot vier inhalaties vier- tot zesmaal per dag (indien acuut: eerste maal vier inhalaties).

Eventueel associatie van kortwerkende β_2 -mimetica en anticholinergica: vaste associaties:

- ipratropiumbromide 20 μ g + salbutamol 120 μ g: twee inhalaties vier- tot zesmaal per dag (indien acuut: eerste maal drie tot vier inhalaties);
- ipratropiumbromide 20 μ g + fenoterol 50 μ g: één tot twee inhalaties vier- tot zesmaal per dag (indien acuut: eerste maal drie inhalaties).

Stap 4: Aanpassing toedieningsvorm

De vierde stap is het aanpassen van de toedieningsvorm: overweeg een voorzetkamer met doseeraerosol. Indien de patiënt en/of de arts een voorkeur hebben voor poederinhalatoren omwille van een geringe hand-mondcoördinatie, omwille van de smaak of omdat ze minder hoestprikkels uitlokken, moet men zich bij een exacerbatie afvragen of de patiënt nog een voldoende inspiratoire stroom kan ontwikkelen. Men zal hier bij voorkeur een doseeraerosol met voorzetkamer voorschrijven^{24,25}. Men zal altijd streven naar uniformiteit in de toedieningsvorm bij gebruik van verschillende middelen (zie *Inhalatietechniek*)²⁶.

Inhalatietechniek

- de doseeraerosol schudden vóór gebruik;
- één puff per keer of meer afhankelijk van de grootte van de voorzetkamer;
- onmiddellijk na het verstuiven vijfmaal rustig inademen om het neerslaan van het geneesmiddel op de wand te beperken;
- plastic voorzetkamers wekelijks wassen en laten drogen aan de lucht of met een haardroger;
- afdrogen met een doek kan statische elektriciteit veroorzaken met neerslag van het geneesmiddel op de wand tot gevolg.

Stap 5: De plaats van mucolytica

Gezien het nut van mucolytica (ook op het moment van een exacerbatie) onduidelijk is, worden zij niet aanbevolen [AG A]. Mucolytica hebben bovendien bekende ongewenste effecten, o.a. op het gastro-intestinale vlak.

Stap 6: Orale corticosteroïden

Bij onvoldoende effect na twee dagen van de vorige stappen kan bij afwezigheid van contra-indicaties een kuur met orale corticosteroïden worden gestart [AG A], bijvoorbeeld *30 tot 40 mg prednisolon elke morgen gedurende zeven tot veertien dagen* [AG D]^{1,3,8,27}.

Dit wordt a fortiori aangeraden bij patiënten met een basis $FEV_1 < 50\%$ ¹.

Een kuur van meer dan veertien dagen wordt afgeraden gezien hiervan in studies geen voordeel kan worden aangetoond [AG A]. Patiënten moeten duidelijk ingelicht worden over de optimale duur van een kuur, de manier van afbouw en de ongewenste effecten die het gevolg zijn van een langdurige kuur [AG D].

Glucocorticoïden kunnen oraal of intraveneus gegeven worden; intraveneuze toediening werkt echter niet sneller. Bij patiënten met een acute exacerbatie van COPD, behandeld met glucocorticoïden, treden frequent ongewenste effecten op. Hyperglykemie wordt het meest frequent geobserveerd. Vooral patiënten met een gekende diabetes mellitus hebben hiervoor therapie nodig.

Bij de meeste niet-ernstige exacerbaties in de ambulante praktijk zullen de hogervermelde maatregelen volstaan [AG A] [studies 1+].

Stap 7: Antibiotica

Geen enkele studie rechtvaardigt het systematisch voorschrijven van antibiotica bij iedere niet-ernstige exacerbatie in de ambulante praktijk [AG A] [studies 1+].

Antibiotica worden voorbehouden voor:

- erg zieke patiënten [AG D];
- deterioratie ondanks het maximaal toepassen van de vorige stappen [AG D];
- wanneer na vier dagen geen verbetering optreedt, ondanks maximale bronchodilatatie en orale glucocorticoïden [AG D]²⁸.

*Wat de keuze van het antibioticum betreft²⁹, is de eerste keuze amoxicilline driemaal 1 g per dag per os gedurende acht dagen*³⁰ [AG D].

Indien een herevaluatie na 48 uur wijst op onvoldoende verbetering, vervangt men de helft van de totale dagdosis amoxicilline door amoxicilline-clavulaanzuur: driemaal [500 mg amoxicilline + 500 mg amoxicilline-clavulaanzuur]. Om praktische redenen kan men er echter voor kiezen amoxicilline volledig te vervangen door amoxicilline-clavulaanzuur: driemaal 875/125 mg per dag per os gedurende acht dagen [AG D].

Een alternatief bij niet-IgE gemedieerde allergie aan penicilline: cefuroxim axetil driemaal 500 mg per dag per os gedurende acht dagen [AG D].

Bij echte IgE-gemedieerde allergie aan β -lactamantibiotica (type I)³¹ is het alternatief moxifloxacin, eenmaal 400 mg per dag per os gedurende acht dagen²⁹ [AG D].

Therapie bij een ernstige acute exacerbatie

Voor de criteria voor een ernstige exacerbatie: zie tabel 2, blz. 313.

Stap 1: Therapietrouw en inhalatietechniek nagaan

De eerste stap bij een ernstige exacerbatie is de therapietrouw en de inhalatietechniek nagaan en indien nodig, instructies geven.

Stap 2: Associatie van β_2 -mimetica met anticholinergica

Associatie van β_2 -mimetica met anticholinergica (ipratropiumbromide) via doseeraerosol met voorzetkamer³² (zie doseringsschema op blz. 316).

Het is zinvol een voorzetkamer in de auto te hebben. Wacht het effect ter plaatse af en herhaal eventueel na enkele minuten de inhalaties. In minder ernstige gevallen kan een controle binnen enkele uren afgesproken worden. Verwijs indien er bij acute ernstige dyspneu binnen een half uur geen verbetering optreedt (zie blz. 317). Wanneer de patiënt een onderhoudstherapie met een langwerkend β_2 -mimetica tweemaal per dag krijgt, is het veilig dit tijdelijk af te bouwen naar eenmaal per dag 's avonds. Een combinatie van een hoge dosis kortwerkende β_2 -mimetica met de onderhoudsdosis van langwerkende β_2 -mimetica tweemaal per dag verhoogt volgens de BAPCOC-werkgroep het risico van aritmieën. Wanneer de langwerkende β_2 -mimetica

worden toegediend met een poederinhalator, moet men zich afvragen of de patiënt nog voldoende inspiratoire kracht kan ontwikkelen om een adequate longdepositie te verzekeren.

Doseringsschema

Kortwerkende β_2 -mimetica in associatie met kortwerkende anticholinergica met voorzetkamer:

- salbutamol 100 µg: twee inhalaties (puffs) vier- tot zesmaal per dag (indien acuut: eerste maal twee tot drie inhalaties) of
- terbutaline 500 µg: één inhalatie viermaal per dag
- associëren met ipratropiumbromide 20 µg: twee tot vier inhalaties vier- tot zesmaal per dag (indien acuut: eerste maal vier inhalaties).

Vaste associaties:

- ipratropiumbromide 20 µg + salbutamol 120 µg: twee inhalaties vier- tot zesmaal per dag (indien acuut: eerste maal drie tot vier inhalaties);
- ipratropiumbromide 20 µg + fenoterol 50 µg: één of twee inhalaties vier- tot zesmaal per dag (indien acuut: eerste maal drie inhalaties).

Eén (puff) inhalatie per keer in de voorzetkamer, telkens schudden. Onmiddellijk na het inbrengen van de puff kan de patiënt vijf keer rustig in- en uitademen.

Stap 3: Aanpassen van de toedieningsvorm

Verkijs bij zeer ernstige exacerbaties verneveling zonder masker maar met een mondstuk³³. Het is belangrijk dat de ogen minimaal blootgesteld worden aan de bronchodilatoren gezien deze geslotenhoekglaucoom kunnen veroorzaken³⁴. De hygiëne van de vernevelaar is uiterst belangrijk; deze toestellen kunnen namelijk gecontamineerd zijn met al of niet resistente Gram-negatieve bacteriën, zoals *Pseudomonas aeruginosa*³⁵. Na de exacerbatie dient de verneveling (zie doseringsschema) vervangen te worden door de vertrouwde vorm van de inhalatiemedicatie.

Doseringsschema

Anticholinergica in associatie met kortwerkende β_2 -mimetica via verneveling:

- ipratropiumbromide 500 µg + fenoterol 1250 µg per 4 ml vier- tot zesmaal een monodosis per dag (vaste associatie);
- ipratropiumbromide 500 µg + salbutamol 2,5 mg per 2,5 ml vier- tot zesmaal een monodosis per dag (vaste associatie);
- ipratropiumbromide 500 µg/2 ml (2 ml) + salbutamol 5 mg/ml (0,5 ml of 10 druppels) vier- tot zesmaal een monodosis per dag.

Stap 4: Gebruik van theofylline en andere methylxanthines

Wat het gebruik van theofylline en andere methylxanthines betreft, kwamen de NICE-, GOLD- en Finse richtlijnen tot een consensus dat er onvoldoende evidentie bestaat om bij een acute exacerbatie van COPD het gebruik van theofylline volledig te verlaten^{1,3,27} [AG D]. Theofylline wordt enkel aanbevolen wanneer kortwerkende β_2 -mimetica in associatie met anticholinergica via verneveling aan maximale dosering onvoldoende resultaat geven [AG D].

Bij theofylline moet men bedacht zijn op mogelijke interacties met andere geneesmiddelen [AG D].

Bij patiënten die reeds vooraf perorale theofylline toegediend kregen, kan bij gebruik van intraveneuze theofylline toxiciteit ontstaan [AG D].

Theofyllinespiegels moeten strikt gecontroleerd worden binnen de 24 uur na het opstarten ervan [AG D].

Stap 5: Orale corticosteroïden

Bij afwezigheid van contra-indicaties: start een kuur met orale corticosteroïden [AG A], bijvoorbeeld 30 tot 40 mg prednisolon elke morgen gedurende zeven tot veertien dagen [AG D]³. Dit wordt a fortiori aangeraden bij patiënten met een basis $FEV_1 < 50\%$ ¹.

Een kuur van meer dan veertien dagen wordt afgeraden gezien studies hiervan geen voordeel konden aantonen [AG D]. Patiënten moeten duidelijk ingelicht worden over de optimale duur van een kuur, de manier van afbouw en de ongewenste effecten die het gevolg zijn van een langdurige kuur [AG D]. Het is nuttig een glucocorticoïd (PO of IV) in de dokterstas te hebben.

Glucocorticoïden kunnen oraal of intraveneus gegeven worden; intraveneuze toediening werkt echter niet sneller. Bij patiënten met een acute exacerbatie van COPD, behandeld met glucocorticoïden, treden frequent ongewenste effecten op. Hyperglykemie wordt het meest frequent geobserveerd. Vooral patiënten met gekende diabetes mellitus hebben hiervoor therapie nodig.

Stap 6: Antibiotica

Antibiotica worden zeker geadviseerd bij [AG A] [studies 1+]:

- zwaar zieke patiënten;
- een bekende zeer slechte longfunctie in de stabiele fase: $FEV_1 < 50\%$ van de voorspelde waarde;
- aanwezigheid van sterk purulent sputum;
- deterioratie ondanks maximaal toepassen van vorige stappen.

Wat de keuze van het antibioticum betreft²⁹, is de eerste keuze amoxicilline driemaal 1 g per dag per os gedurende acht dagen³⁰ [AG D].

Indien een herevaluatie na 48 uur wijst op onvoldoende verbetering, vervangt men de helft van de totale dagdosis amoxicilline door amoxicilline-clavulaanzuur: driemaal [500 mg amoxicilline + 500 mg amoxicilline-clavulaanzuur]. Om praktische redenen kan men er echter voor kiezen amoxicilline volledig te vervangen door amoxicilline-clavulaanzuur: driemaal 875/125 mg per dag per os gedurende acht dagen [AG D].

Een alternatief bij niet-IgE gemedieerde allergie aan penicilline is cefuroxim axetil driemaal 500 mg per dag per os gedurende acht dagen [AG D].

Bij echte IgE-gemedieerde allergie aan β -lactamantibiotica (type I)³¹ is het alternatief moxifloxacin eenmaal 400 mg per dag per os gedurende acht dagen²⁹ [AG D].

VERWIJZEN [AG D]

Wanneer?

- wanneer uitputting leidt tot een afname van de ademfrequentie, een verminderd bewustzijn, acute verwardheid of het 'rustiger' worden van de patiënt;
- bij acute ernstige dyspneu en geen effect van maximale bronchodilatatie (zie schema op blz. 318) binnen een half uur;
- bij een ernstige exacerbatie en één van de volgende situaties:
 - ernstige onderliggende COPD ($FEV_1 < 50\%$ van de vooraf gespeelde waarde of $< 1,5$ liter),
 - respiratoire insufficiëntie in het verleden,
 - eerdere exacerbaties die ziekenhuisopname vereisten,
 - onvoldoende zorgmogelijkheden thuis,
 - voorafbestaande slechte algemene conditie,
 - belangrijke comorbiditeit (cardiaal lijden en insuline-dependente diabetes mellitus),
 - veranderingen thoraxradiografie,
 - ongewoon lage systolische bloeddruk (kan wijzen op longembool ¹),
 - $SpO_2 < 90\%$ ³.

Zuurstoftherapie bij transport

Zuurstoftherapie kan leiden tot respiratoir falen, hypercapnie en acidose. Wees dus uiterst voorzichtig met zuurstoftherapie en geef maximum één tot twee liter zuurstof per minuut om de saturatie boven de 90% te houden [AG C] ³. De oximeter geeft geen informatie over P_{CO_2} of de pH [AG D]. Geef blind zuurstof wanneer u niet beschikt over een pulsoximeter [AG D] en verminder de zuurstoftoediening als de saturatie meer dan 93% bedraagt of wanneer de patiënt duizelig wordt (wijst op hypercapnie) [AG D]. Wees ook uiterst voorzichtig met zuurstoftoediening bij patiënten met gekend type-2-respiratoir falen ³⁶ [AG D]. Bij aankomst op de spoedopname dienen de bloedgasen gecontroleerd te worden [AG D].

PREVENTIE VAN EXACERBATIES

Rookstop

Rookstop is de meest essentiële factor voor de prognose. Meer dan 95% van de patiënten met COPD heeft gerookt. De helft van deze rokers heeft chronische bronchitis. Minstens 15 tot 20% van de rokers ontwikkelt één of andere vorm van luchtwegobstructie (COPD). Roken versnelt de fysiologische afname van de longfunctie. Alleen stoppen met roken kan de verergering van deze natuurlijke evolutie tegengaan. De belangrijkste interventie is dan ook tijdig en herhaald bespreken van rookstop en ondersteuning aanbieden. Een belangrijk aandachtspunt hierbij is het gericht screenen van rokers ouder dan 40 jaar met klachten van chronisch hoesten, recidiverende luchtweginfecties of kortademigheid d.m.v. spirometrie ⁹. Voor de concrete aanpak van rookstop verwijzen wij naar de aanbevelingen van Domus Medica ³⁷ en SSMG ³⁸ over stoppen met roken.

Inhalatietechniek

Het goed aanleren van het gebruik van de voorgeschreven inhalatiemedicatie met een regelmatig controle van ade-

quaat gebruik (eenmalige uitleg blijkt onvoldoende te zijn) wordt aanbevolen (zie tabel 4 op blz. 314). Vraag steeds aan de patiënt alle inhalatiemateriaal mee te brengen bij een consult [AG D] ³.

Kortwerkende en langwerkende bronchodilatoren

Twee belangrijke richtlijnen pleiten voor een stapsgewijze aanpak, waarbij duidelijk gesteld wordt dat geen enkele van deze geneesmiddelen in staat is op lange termijn de achteruitgang van de longfunctie te beïnvloeden ^{1,3}.

Voor stadium I (milde COPD) pleiten de richtlijnen om te starten met kortwerkende bronchodilatoren bij patiënten die occasioneel of chronisch symptomen hebben. GOLD pleit ervoor om vanaf COPD stadium II te starten met langwerkende bronchodilatoren, omdat deze effectiever zouden zijn en gemakkelijker voor de patiënt, maar wel duurder. NICE stelt voor om te starten met langwerkende bronchodilatoren als de patiënten nog niet symptoomvrij worden met kortwerkende bronchodilatoren en zeker bij patiënten met twee of meer exacerbaties per jaar. Voor de gekende ongewenste effecten van LABA's: zie *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* ³⁹ en *Folia Pharmacotherapeutica* ⁴⁰.

Inhalatiecorticosteroïden

Sommige richtlijnen, waaronder de Finse ²⁷, stellen voor inhalatiecorticosteroïden slechts te geven aan patiënten die gunstig reageren op een proeftherapie met orale corticosteroïden. Zowel de GOLD- ¹ als de NICE-richtlijnen ³ raden deze aanpak echter af, omdat de reactie op orale corticosteroïden niet zou toelaten om te voorspellen hoe patiënten reageren op een langetermijnbehandeling met inhalatiecorticosteroïden. Inhalatiecorticosteroïden worden hier aangeraden bij patiënten met een FEV_1 van 50% of lager, die twee of meer exacerbaties per jaar doormaken, met nood aan antibiotica of systemische glucocorticoïden [AG B].

Theofylline

Het effect van orale theofyllines op het optreden van exacerbaties is onduidelijk. Wel is aangetoond dat theofylline bij COPD-patiënten de FEV_1 en FVC in geringe mate doet verbeteren. De hoge frequentie van ongewenste effecten, interacties en de noodzaak om regelmatig de serumspiegel te bepalen, hebben voor gevolg dat er voor theofylline bij de onderhoudsbehandeling van COPD slechts eerder bij uitzondering een plaats is ³⁴. Theofylline wordt aanbevolen bij matige of ernstige COPD wanneer de combinatie van langwerkende bronchodilatatie via inhalatie en inhalatiecorticosteroïden onvoldoende controle biedt van de symptomen ³ [AG D].

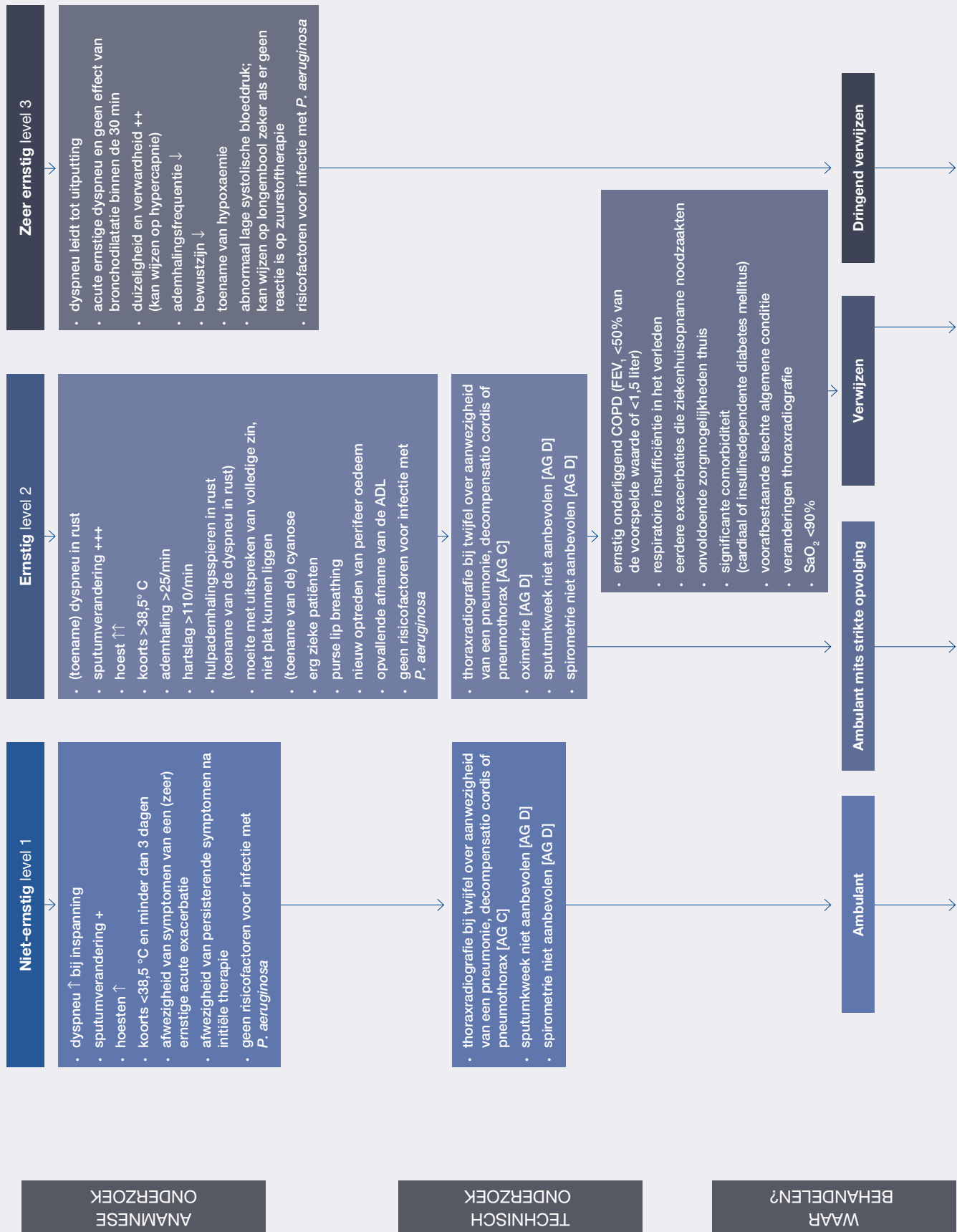
Influenzavaccinatie

Vaccinatie tegen influenza wordt aanbevolen. Het optimale tijdstip voor vaccinatie is begin oktober tot einde november. Men kan de vaccinatie het best toedienen op het moment dat de patiënt geen respiratoire infectie heeft ⁴¹ [AG A].

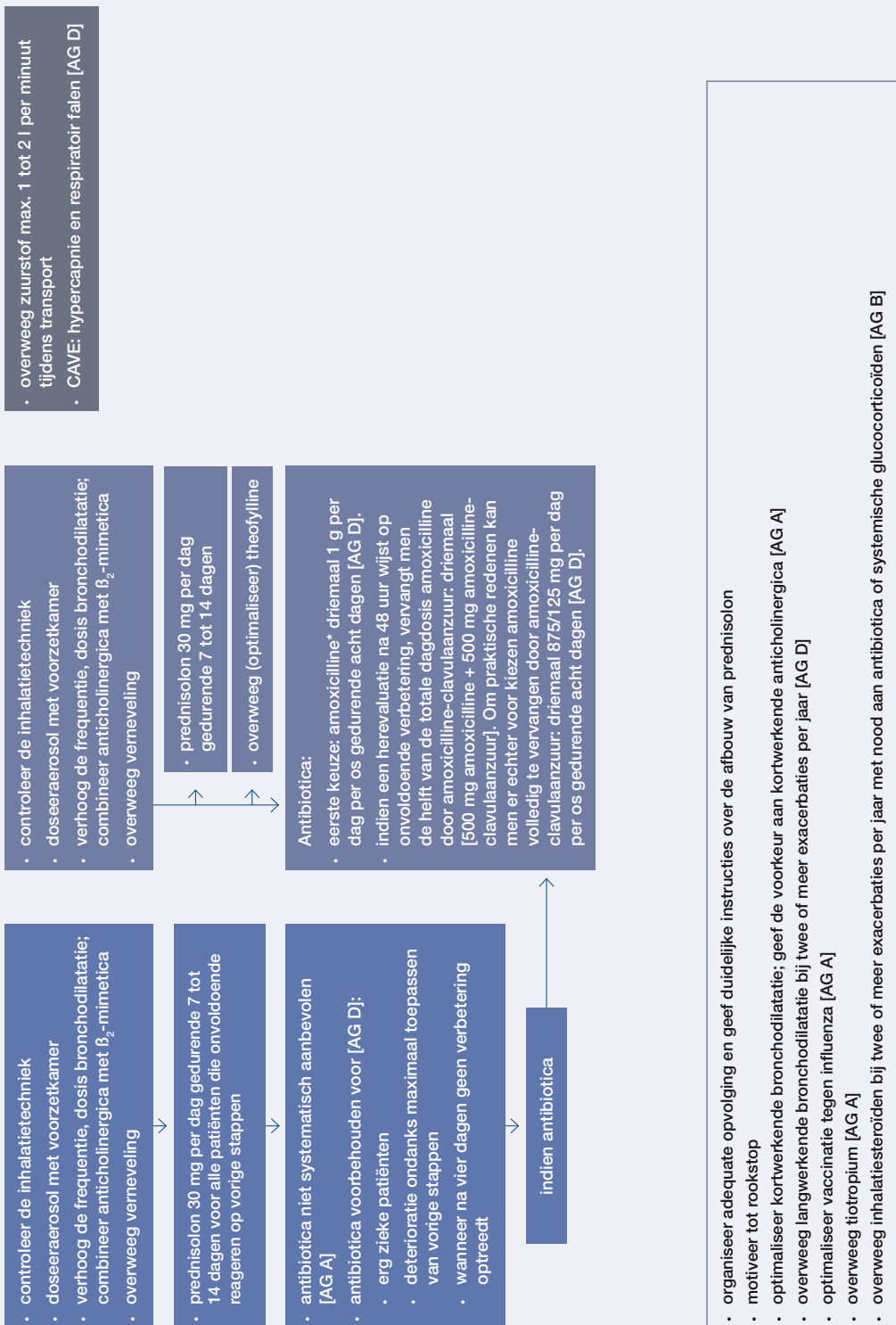
AANPAK VAN ACUTE EXACERBATIES VAN COPD IN DE AMBULANTE PRAKTIJK

Exacerbaties kunnen geassocieerd zijn met een toename van dyspneu of sputumvolume, sputumpurulentie en hoest.

Schat de ernst in en beslis waar de patiënt behandeld moet worden.



BEHANDELING



* Alternatief bij niet-IgE gemedieerde allergie aan penicilline: cefuroxim axetili driemaal 500 mg per dag per os gedurende 8 dagen [AG D].
Alternatief bij echte IgE-gemedieerde allergie aan β -lactamantibiotica (type I): moxifloxacin eenmaal 400 mg per dag per os gedurende 8 dagen [AG D].

Pneumokokkenvaccinatie

De Hoge Gezondheidsraad in België beveelt vaccinatie tegen pneumokokken aan bij patiënten met COPD. Een rappel mag pas na vijf jaar uitgevoerd worden, gezien het verhoogde risico van immunoallergische reacties bij een meer vroegtijdige rappel ⁴¹ [AG C].

Mucolytica

Op basis van de huidige gegevens kan worden gesteld dat er geen bewijzen zijn om orale mucolytica een plaats te geven in de preventie van exacerbaties [AG A].

Optimaliseren lichamelijk prestatievermogen

Bij patiënten met ernstige COPD is een longrevalidatieprogramma een 'evidence-based' therapie geworden. Zeker bij ernstige COPD dient vooraf een inspanningsonderzoek te gebeuren. Inspanningstraining wordt, indien ook andere componenten van longrevalidatie geïndiceerd zijn, bij voorkeur gegeven binnen een longrevalidatieprogramma op de tweede lijn ⁹.

Lichte tot matige COPD wordt in de eerste plaats behandeld door huisartsen. Het is aanbevolen dat huisartsen bij patiënten met lichte tot matige COPD lichamelijke oefeningen aanraden, bijvoorbeeld fietsen, wandelen of zwemmen. Het is bewezen dat de inspanningstolerantie significant verbetert door een fysiek activiteitenprogramma [studies 1++]. Concreet kan dit betekenen dat de huisarts de patiënt stimuleert om, onder begeleiding, gedurende minstens drie maanden tweemaal per week lichamelijke activiteiten te ondernemen.

Het effect van lichamelijke activiteit op het aantal opnamedagen of exacerbaties gemeten aan het aantal kuren prednison, werd niet onderzocht. Hiervoor bestaan er wel indirecte bewijzen. Er wordt geen eenduidig effect op dyspneu gevonden. Dyspneu is echter wel een subjectieve uitkomst. Evenmin is er een significant effect aangetoond op de levenskwaliteit of het ziekteverloop op lange termijn. In de studies worden oefeningen voor algemene en specifieke spiergroepen aanbevolen ⁴².

Ademhalingsoefeningen

Ademhalingsoefeningen kunnen worden overwogen bij patiënten die zich angstig of gespannen voelen. Zij kunnen tijdelijk de ademfrequentie verlagen en dyspneu en angst verminderen en de thoraxexcursies verbeteren. '*Pursed lips breathing*', waarbij men inademt door de neus en uitademt tegen een lichte weerstand gevormd door getuete lippen, in rust en vooral bij dyspneu, kan nuttig zijn ⁹.

Zelfmanagementprogramma's

Gestructureerde zelfmanagementprogramma's kunnen positieve effecten hebben. Nazorg is van belang om terugval naar ongezond gedrag te voorkomen. Rookstop, fysieke training, inhalatie-instructie en het vroegtijdig herkennen en (zelfstandig) behandelen van exacerbaties vormen vaak een onderdeel van deze zelfmanagementprogramma's ⁹.

RANDVOORWAARDEN

De aanbeveling werd in verschillende LOK-groepen gepresenteerd (zowel Nederlandstalige als Franstalige en zowel bij huisartsen als bij pneumologen). Aan de hand van casussen werd de richtlijn toegelicht en de praktische haalbaarheid nagegaan door de artsen te vragen de richtlijn in de praktijk toe te passen.

Uit de aanbevelingstekst blijkt dat antibiotica slechts bij ernstige exacerbaties of bij ernstig zieke patiënten geïndiceerd zijn. Toch worden ze nog te snel voorgeschreven en reeds bij het eerste contact.

Het beklemtonen van de eerste stappen in het behandelingsplan, o.a. controle van de medicatie en de inhalatietechniek, kan bij sommige artsen en patiënten een weerstand vormen. Nochtans vraagt dit maximum vijf minuten tijd. Daarnaast is een foutieve inhalatietechniek soms de uitlokkende factor van een exacerbatie en betekent correctie reeds een essentiële stap in de behandeling ervan. Vervolgens is het belangrijk om de toedieningsvorm aan te passen aan de inspiratoire kracht om een adequate symptoomcontrole te verzekeren.

Tot slot blijft een acute exacerbatie van COPD een aandoening die een strikte opvolging vereist. Men dient duidelijke afspraken te maken en de patiënt frequent te evalueren.

Artsen en patiënten hebben soms een valse geruststelling bij een antibioticakuur en menen dat hierdoor de opvolging een stuk eenvoudiger wordt.

RESEARCHAGENDA

- Gestandaardiseerde classificatie van de ernst van de exacerbatie in de klinische praktijk op de eerste lijn.
- Meer klinische studies in de eerste lijn over:
 - wanneer zijn systemische glucocorticoïden effectief?
 - wanneer is er nood aan antibiotica?
 - wanneer zijn systemische glucocorticoïden en antibiotica vereist?
 - welke diagnostische middelen zijn nuttig in het arsenaal van de huisarts?

TOTSTANDKOMING

De multidisciplinaire ontwikkelingsgroep, met leden van zowel universitaire als niet-universitaire ziekenhuizen, bestaat uit huisartsen en specialisten in de pneumologie, inwendige geneeskunde, infectiologie en microbiologie. In de multidisciplinaire werkgroep Ambulante Praktijk van de Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC) zetelen dr. B. Gérard, dr. T. Cox, prof. dr. F. Gordts, dr. G. De Loof, prof. dr. M. De Meyere (voorzitter), dr. N. Denecker, prof. dr. D. Paulus, dr. Y. Valcke, dr. S. Van Lierde, dr. A. Vints, prof. em. L. Verbist.

Een search (voor meer informatie over het verrichte literatuuronderzoek en de resultaten, zie bijlage) en een eerste ontwerp van de aanbevelingstekst werden gerealiseerd door de auteurs en gedurende enkele jaren kregen zij feedback hierover in vergaderingen of per e-mail. Conflict of interest van de auteurs: geen.

Dit rapport is opgesteld volgens de aanvaarde validiteitscriteria voor klinische praktijkrichtlijnen en is gebaseerd op de principes van het 'Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation in Europe' (AGREE)-instrument.

Volgens de procedure van alle BAPCOC-aanbevelingen voor de ambulante praktijk is er jaarlijks een update indien er nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn. Indien nodig, verschijnt er een nieuwe uitgave om de twee jaar.

Deze richtlijn is extern gevalideerd door externe klinische experts en door experts in de methodologie van richtlijnontwikkeling via het *Belgian Center of Evidence-Based Medicine (CEBAM)*. Voor een gedetailleerde beschrijving van de methodologie: zie www.cebam.be

BAPCOC financierde de aanbeveling en superviseerde de vorderingen van dit ontwikkelingsproces. De overheid respecteerde de onafhankelijkheid van deze aanbeveling.

Noten

noot 1

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2007. www.goldcopd.com

noot 2

- FEV₁ (*forced expiratory volume in one second of een secondewaarde*) is het volume geblazen in één seconde bij geforceerde expiratie vanuit volledige inspiratie.
- De VC (*vital capacity of vitale capaciteit*) is het volume dat na volledige uitademing maximaal kan worden ingeademd bij een rustige ademhaling. Als de VC bepaald wordt tijdens geforceerde expiratie (zoals bij gebruik van een FEV₁-meter) wordt gesproken van *forced vital capacity of geforceerde vitale capaciteit (FVC)*. De FVC is het volume dat na een volledige inademing maximaal kan worden uitgeademd. De FVC is meestal wat lager dan de VC.
- De verhouding van FEV₁ tot FVC wordt *Tiffeneau-index* genoemd (de normale ratio bedraagt 75%-80%). Een Tiffeneau-index <70% wordt beschouwd als een vroegtijdig teken van luchtwegobstructie. In vergelijking met FEV₁ heeft deze index een hogere sensitiviteit om luchtwegobstructie vroegtijdig op te sporen. Bv. bij een fibrotische long (geen obstructieve longziekte) kan de FEV₁ flink gedaald zijn, maar is de VC doorgaans in gelijke mate gedaald zodat de Tiffeneau-index normaal of zelfs hoognormaal is.

noot 3

- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Clinical Guideline 12, February 2004. www.nice.org.uk/CG012

noot 4

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498-504.

noot 5

- Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;17:982-94.

noot 6

- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.

noot 7

- Bartholomeeusens S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk: resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Leuven: KULeuven, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, 2001.

noot 8

- Smelee IJM, Van Weel C, Van Schayck CP, et al. NHG-Standaard COPD. *Huisarts Wet* 2007;50:362-79. www.artsennet.nl

noot 9

- Richtlijn Keten zorg COPD. Stichting Ketenkwaliteit COPD, 2005. www.cbo.nl

noot 10

- Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 1999;21:576-91.

noot 11

- Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.

noot 12

- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul E, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.

noot 13

Tot op heden bestaat er geen gestandaardiseerde classificatie van de ernst van exacerbaties. Dit maakt het interpreteren van klinische studies moeilijk.

De meest recente versie van de GOLD-richtlijnen heeft een indeling opgesteld voor acute exacerbaties van COPD. De auteurs baseren zich hiervoor op de ernst tijdens de stabiele fase. De meest geciteerde classificatie van de ernst van een acute exacerbatie van COPD is ontwikkeld in 1987 na een studie (1) over de werkzaamheid ('efficacy') van antibiotica bij acute exacerbaties van COPD. Dit zijn de zogenaamde 'Winnipeg Criteria' of 'Anthonisen criteria'. Deze criteria zijn eveneens gevalideerd in deze studie. We wensen ons daarop niet te baseren. In deze studie waarbij deze classificatie voor het eerst werd gebruikt, was er een verband waarneembaar tussen de graad van ernst en de respons op antibiotica. Dit suggereerde dat deze schaal valide is. Nochtans kon men in een volgende cohortstudie (2) geen verband aantonen tussen de graad van ernst (bepaald met deze schaal) en herval na een behandeling in de ambulante praktijk (3). Men onderscheidt drie gradaties van ernst (type -1= de meest ernstige vorm) op basis van symptomen (zie bijlage: beschrijving van de studies).

- (1) Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- (2) Ball P, Harris J, Lowson D, et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *QJM* 1995;88:61-8.
- (3) Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Evidence report/technology assessment: Number 19. AHRQ Publication No. 00-E020, September 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville.

noot 14

Niveaus van bewijskracht en aanbevelingsgraden volgens het herziene SIGN-grading systeem (Scottisch Intercollegiate Network).

Niveaus van bewijskracht

1++	Meta-analyses, systematische reviews van RCT's, of RCT's van hoge kwaliteit met een zeer laag risico van bias.
1+	Goed uitgevoerde meta-analyses, systematische reviews of RCT's met een laag risico van bias.
1-	Meta-analyses, systematische reviews of RCT's met een hoog risico van bias.
2++	Hoogkwalitatieve systematische reviews van case-control- of cohortstudies, hoogkwalitatieve case-control- of cohortstudies met een zeer laag risico van verstoringe factoren of bias en met een grote waarschijnlijkheid dat het verband oorzakelijk is.
2+	Goed uitgevoerde case-control- of cohortstudies met een laag risico van verstoringe factoren of bias en met een redelijke waarschijnlijkheid dat het verband oorzakelijk is.
2-	Case-control- of cohortstudies met een hoog risico van verstoringe factoren of bias en met een significant risico dat het verband niet causaal is.
3	Niet-analytische studies, bv. case reports, case series.
4	Opinies van experts.

Aanbevelingsgraden [AG]

[AG A]	Ten minste één meta-analyse, systematische review, of RCT met niveau 1++, en onmiddellijk toepasbaar op de doelgroep; of een geheel van literatuurgegevens voornamelijk bestaande uit niveau 1+ studies, onmiddellijk toepasbaar op de doelgroep en die in het algemeen consistente resultaten aantonen.
[AG B]	Een geheel van literatuurgegevens bestaande uit niveau 2++ studies, onmiddellijk toepasbaar op de doelgroep en die in het algemeen consistente resultaten aantonen; of geëxtrapoleerde bewijskracht uit niveau 1++ of 1+ studies.
[AG C]	Een geheel van literatuurgegevens bestaande uit graad 2+ studies, onmiddellijk toepasbaar op de doelgroep en die in het algemeen consistente resultaten aantonen; of geëxtrapoleerde bewijskracht uit niveau 2++ studies.
[AG D]	Niveau van bewijskracht 3 of 4; of geëxtrapoleerde bewijskracht uit niveau 2+ studies.

noot 15

- Bach PB, Brown C, Gelfand SE, Mc Crory DC. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. Clinical practice guideline, part 2. *Ann Intern Med* 2001; 134:600-20.

noot 16

- Van Hensbergen W, de Haan M, Van Keimpema ARJ. Practicum huisarts-geneeskunde: een serie voor opleiding en nascholing. Elsevier gezondheidszorg, 2001.

Een derde van de huisartsen kreeg het resultaat laattijdig, zodat het beleid niet beïnvloed werd.

- Johnson PH, Macfarlane JT, Humphreys H. How is sputum microbiology used in general practice? *Respir Med* 1996;90:87-8.
- De Bleser D. Sputumonderzoek in de huisartsenpraktijk. *Folia Diagnostica* 1996;5:23-8.

Buiten de exacerbatie is het resultaat van de gramkleuring en de cultuur positief bij de helft van de patiënten door kolonisatie ($>10^6$ cfu mL⁻¹ of $>10^5$ cfu mL⁻¹ voor *Streptococcus Pneumoniae*). Stalen die met een protected brush worden verkregen, zijn meer accuraat maar uiteraard niet van toepassing in de huisartsenpraktijk.

- Sohy C, Pilette C, Niederman MS, Sibille Y. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and antibiotics: what studies are still needed? *Eur Respir J* 2002;19:966-75.
- Martinez JA, Rodriguez E, Bashda T, et al. Quantitative study of bacterial flora in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1994;105:976.

noot 17

Patiënten met chronische bronchitis bezoeken de huisarts in 14% van de gevallen ook wegens hartfalen; bij patiënten met emfyseem is dit 20%. Verergering van de symptomen bij een (vermoedelijke) COPD-patiënt kan berusten op een exacerbatie van COPD, ontwikkelen van hartfalen of beide.

- Lambrechts H. In het huis van de huisarts. Verslag van het Transitieproject. Lelystad: Meditekst, 1991.

noot 18

Cardioselectieve β -blokkers zouden de FEV₁ en het antwoord op β_2 -mimetica niet beïnvloeden. De veiligheid op lange termijn staat echter nog niet vast. Men staakt het best de cardioselectieve β -blokker na onverklaarbare verergering van het obstructief lijden kort na het opstarten ervan [AG D].

- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 4.

noot 19

- Van 't Veer, Lameijer W, De Ley M, Toben F. Leren inhaleren: beter gebruik van poederinhalatoren door voorlichting en instructie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:216-20.

noot 20

- Dreessen R, Muris J. Van inhalatietragiek tot inhalatietechniek. *Huisarts Wet* 1997;40:48-50.

noot 21

- Dekhuijzen P. Inhalatiemedicatie bij volwassenen met obstructieve long-aandoeningen: poeder of aerosol? *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1369-74.

noot 22

- Van Grunsven PM, Dompeling E, Van Schayck CP, et al. De lange adem van de CARA-patiënt. Een observatie van de inhalatietechniek. *Huisarts Wet* 1994;37:14-6.

noot 23

- McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 4.

noot 24

- Vrouwen, patiënten met gedaalde spierkracht en patiënten met een meer ernstige exacerbatie hebben een suboptimale inspiratoire stroom voor adequate therapie. Voor een diskus is een lagere inspiratoire stroom vereist dan voor een turbohaler.
- van der Palen J. Piek inspiratoire stroom door diskus en turbuhaler. *Huisarts Wet* 2001;44:9-12.

noot 25

- Van Grunsven P. Behandeling van acute, ernstige dyspneu bij astma en COPD in de huisartspraktijk. Een literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 1997;40:54-62.

noot 26

- van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, et al. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999;14:1034-7.

noot 27

- Finnish Medical Society Duodecim. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [CD-ROM]. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2007 Feb 7.

noot 28

In een RCT met 63 patiënten met een acute exacerbatie van COPD ziet men dat op de vijfde dag de symptomen niet meer verschillen van de symptomen tijdens de stabiele situatie. Tevens vindt men bij aanvang dat patiënten met purulent sputum significant ernstigere symptomen vermelden dan patiënten met mucoïd sputum. De patiënten met purulent sputum kregen antibiotica en werden dubbelblind gerandomiseerd in twee groepen (5 dagen versus 10 dagen antibiotica). De behandelingsduur betekende geen significant verschil voor de evolutie. De patiënten met mucoïd sputum werden dubbelblind gerandomiseerd in twee groepen (14 dagen een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden versus placebo). Inhalatiecorticosteroiden beïnvloeden de evolutie van een exacerbatie met mucoïd sputum niet significant.

- Woolhouse IS, Hill SL, Stockley RA. Symptom resolution assessed using a patient directed diary card during treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2001;56:947-53.

noot 29

- Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Editie 2008.

noot 30

Deze keuze van antibiotica is ondersteund door drie van de vier auteurs van de aanbeveling en alle experts van de Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Dr. Yves Sibille, derde auteur, distantieert zich van deze keuze en pleit voor het onmiddellijk starten van amoxiclavulaanzuur, indien een antibioticum gewenst is.

noot 31

De incidentie van echte penicillineallergie wordt erg overschat. Onmiddellijke IgE-gemedieerde reacties kunnen aanleiding geven tot anafylactische shock (<1 uur na inname) bij 0,004 tot 0,015% van de blootgestelde individuen, frequenter bij personen tussen de 20 en 49 jaar. Deze reactie kan zich uiten onder verschillende vormen: erythema, pruritus, angio-oedeem, urticaria, bronchospasme, larynxoedeem, hyperperistaltiek, hypotensie of cardiale aritmie, Quincke-oedeem 1 tot 72 uur na inname. Aangezien er 5 tot 10% kruisallergie met cefalosporines gerapporteerd wordt, raadt men in dit geval geen cefalosporine aan.

noot 32

Uit een systematisch literatuuronderzoek van veertien studies (waarvan zes dubbelblind) blijkt dat een voorzetskamer sneller en eenvoudiger is in het gebruik dan vernevelapparatuur.

- Van Grunsven PM. Behandeling van acute, ernstige dyspneu bij astma en COPD in de huisartspraktijk. Een literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 1997; 40:54-62.

noot 33

- Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Evidence report/technology assessment: Number 19. AHRQ Publication No. 00-E020, september 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville.

noot 34

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical Knowledge Summaries NHS. Last revisited in August 2007. www.cks.library.nhs.uk

noot 35

- Richtlijn. Het gebruik van vernevelapparaten in de thuissituatie: indicatiestelling, zorgproces, hulpmiddelen en organisatie. TNO Preventie en Gezondheid, 2003. www.cbo.nl

noot 36

Type-2-respiratoir falen: O₂ gedaald, CO₂ verhoogd, HCO₃ verhoogd of normaal, pH normaal of verlaagd.

noot 37

- Gailly J. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Stoppen met roken. *Huisarts Nu* 2006;35(7):395-425.

noot 38

- Gailly J. Recommandations de Bonne Pratique. Arrêter de fumer. Bruxelles, SSMG, 2005.

noot 39

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI). Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2007, p. 125. Brussel. www.bcfi.be

noot 40

- Herziene aanbevelingen van 'GINA' voor astma, en van 'Gold' voor COPD. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:1-6.

noot 41

- Website van de Hoge Gezondheidsraad: www.health.fgov.be/CSH_HGR

noot 42

- Chavannes NH, Vollenberg JJH, van Schayck CP, Wouters EFM. Effects of physical activity in mild to moderate COPD: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2002;52:574-8.

Bijlage: Literatuuroverzicht

Criteria om in aanmerking te komen voor dit literatuuroverzicht

Type studies

De evaluatie van de literatuur over antibacteriële therapie voor acute exacerbaties van COPD is gebaseerd op bestaande evidence-based richtlijnen, op de resultaten van meta-analyses en systematische reviews, of op gerandomiseerde en gecontroleerde studies met voldoende statistische power.

Exclusiecriteria: studies waarbij patiënten met astma niet duidelijk konden geïdentificeerd worden.

Periode: 1966-2007

Type deelnemers

Patiënten met een acute exacerbatie van COPD gedefinieerd als een toename van de dyspneu, een toename van de hoeveelheid sputa of de purulentie van de sputa en eventueel een toename van de hoest.

Type interventie

Antibiotische behandeling, met vermelding van soort antibiotica, dosis, duur en wijze van toediening.

Type uitkomstmaat

Primair: verdwijnen van dyspneu en hoest, nood aan opname bij ambulante patiënten, longfunctietesten PEF of FEV₁.

Secundair: mortaliteit, ongewenste effecten, falen van de therapie, verdwijnen sputumveranderingen, nood aan bijkomende antibiotica, duur arbeidsongeschiktheid, levenskwaliteit, herval of terugkerende exacerbatie.

Zoekstrategie voor de identificatie van de studies

Bestaande richtlijnen en samenvatting van bestaande evidentie

Door het gebruik van de verschillende zoekmachines op het internet, TRIP DatabasePlus en de website van Farmaka (www.farmaka.be), werden de volgende richtlijnen en samenvattingen van bestaande evidentie over de behandeling van een acute exacerbatie van COPD behouden¹⁻¹⁴. Deze publicaties werden onder meer gebruikt om na te gaan of relevante studies of meta-analyses ontbraken bij deze 'search'. Bovendien hebben zij een belangrijke bijdrage geleverd voor de uitspraken die op consensus zijn gebaseerd.

MEDLINE: trefwoorden

MEDLINE (1966-2005), IPA (1967-2000), Current Contents, Cochrane Library 2005 issue 4: CDSR, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) en Controlled Clinical Trials (CCT) register.

• Meta-analyses en systematische reviews

'META-ANALYSIS' OR 'SYSTEMATIC REVIEW' IN PT
OR
'MEDLINE' OR 'LITERATURE' OR 'REVIEW' OR 'META-ANALYSIS' OR 'SYSTEMATIC REVIEW' IN AB
AND
'ANTIBIOTIC*' IN MESH
OR
'ANTIBIOTIC' IN AB
OR
'BRONCHITIS' / ALL SUBHEADINGS
OR
'EXACERBATION' IN F*

• Originele studies

'DOUBLE-BLIND METHOD' IN PT
AND
'RANDOM CONTROLLED TRIAL*' OR 'RANDOMISED CONTROLLED TRIAL*' OR 'RANDOM ALLOCATION'
OR 'CLINICAL TRIAL' IN PT
AND
'ANTIBIOTIC*' IN MESH
OR
'ANTIBIOTIC' IN AB
OR
'BRONCHITIS' / ALL SUBHEADINGS
OR 'EXACERBATION' IN F*

Methode van de review

Aan de hand van de hierboven vermelde zoekstrategie werden publicaties behouden uit PubMed, the Cochrane Library, DARE en CCTR. Om relevante publicaties op te sporen werd eerst de abstract van alle publicaties gelezen. De meerderheid van de geschrapte studies in alle categorieën handelen over astma of CAP. Deze methode werd enkel gebruikt voor de systematische reviews en de RCT's die betrekking hebben op antibioticagebruik bij acute exacerbaties van COPD. Voor de overige behandelingsstrategieën en diagnostische mogelijkheden baseerden wij ons hoofdzakelijk op het literatuuronderzoek van de AHRQ, de systematische reviews van de Cochrane Collaboration of waar beschikbaar, op recenter literatuuronderzoek uit de hogervermelde richtlijnen.

Beschrijving van de studies

Technisch onderzoek

• Thoraxradiografie

Drie cohortstudies van onvoldoende kwaliteit zoeken naar klinische factoren die een abnormale thoraxradiografie bij patiënten met een acute exacerbatie van COPD kunnen voorspellen. De anamnese en klinische tekenen en symptomen die geassocieerd zijn met congestief hartfalen en pneumonie, zijn statistisch significante maar geen exact voorspellende factoren van de afwijkingen die men op een thoraxradiografie vindt (respectievelijk longoedeem en een infiltraat). Bij patiënten met een acute exacerbatie van COPD (tenminste in het ziekenhuis behandelde patiënten) is het aantal afwijkingen op thoraxradiografie hoog vergeleken met patiënten met astma¹.

Het betreft hier een retrospectieve cohortstudie van lage kwaliteit; 685 episodes van een acute exacerbatie van COPD worden bestudeerd en 16% van de thoraxradiografieën wordt als abnormaal geprotocolleerd. De sensitiviteit bedraagt 0,76 en de specificiteit 0,41; de predictieve waarde van de positieve test 0,20 en de predictieve waarde van de negatieve test 0,90.

• Echothorax

Eén studie van onvoldoende kwaliteit (geen blinding, indeling in groepen volgens klinisch oordeel en niet at random) bekijkt de waarde van een echo van de longen bij het differentiëren van longoedeem en een exacerbatie van COPD¹.

• Spirometrie

Waar spirometrie centraal staat bij de diagnose van COPD, zijn er weinig gegevens beschikbaar over het nut van spirometrie bij een acute exacerbatie van COPD. Drie prospectieve cohortstudies van onvoldoende kwaliteit in eenzelfde centrum bestuderen verschillende aspecten van spirometrie¹.

In een studie met 90 patiënten met een gemiddelde FEV₁ van 30,9% vindt men vóór de behandeling een zwakke maar statistisch significante correlatie tussen FEV₁ geschat door de artsen en FEV₁ gemeten met pneumotachograaf. De artsen hebben de neiging om de FEV₁ te overschatten¹.

De correlatie tussen FEV₁ en de PaO₂ is niet statistisch significant. De correlatie tussen FEV₁ en de PaCO₂ en pH is zwak maar statistisch significant. Eén studie met 70 patiënten onderzoekt de correlatie tussen FEV₁ gemeten met een spirometer en de arteriële bloedgassen.

De studiepopulatie heeft tijdens de stabiele fase een basiswaarde voor FEV₁ van 57% van de voorspelde waarde en bij de exacerbatie van 25,7% van de voorspelde waarde¹.

Eén studie met 199 patiënten met een gemiddelde FEV₁ van 30,2% van de voorspelde waarde vindt een sterke correlatie ($r=0,84$; $p<0,001$) tussen FEV₁ en PEF, beide gemeten met een spirometer. Bij een minderheid van de patiënten is het absolute verschil tussen FEV₁ en PEF groter dan 10%.

Guiding auteurs oorspronkelijke studie

Hieruit besluiten de auteurs dat PEF de FEV₁-waarde niet kan vervangen. De PEF-waarden, gemeten met een 'bedside' (mini-Wright) piekstroommeter, zouden nog slechter gecorreleerd kunnen zijn met de FEV₁-waarden. De minipekstroommeter kan de FEV₁ niet vervangen. Mogelijk is de accuracy beter bij patiënten die getraind zijn in het uitvoeren van een PEF. Bij de opvolging van patiënten blijft PEF nuttiger dan sporadische FEV₁-metingen¹.

Antibiotica

• Placebogecontroleerde studies

In dertien RCT's¹⁵⁻²⁷, één meta-analyse²⁸ en twee systematische reviews^{1,29} wordt het effect van antibiotica t.o.v. placebo bestudeerd.

Eén RCT³⁰ werd geëxcludeerd omdat de populatie uitsluitend bestond uit patiënten die nood hadden aan mechanische ventilatie. Een tweede studie³¹ werd geëxcludeerd omdat de patiënten ingedeeld werden in de antibioticagroep volgens het oordeel van een arts en niet willekeurig.

Vijf studies handelen over een totaal van 628 ambulant behandelde patiënten^{16,17,19,21,27}, de andere acht studies handelen over gehospitaliseerde patiënten.

De vijf studies in de ambulante praktijk zijn dubbelblind uitgevoerd.

- Vier van deze vijf studies bij 402 ambulant behandelde patiënten kunnen geen statistisch significant effect (symptomen, duur van de symptomen, PEF) aantonen van antibiotica t.o.v. placebo^{17,19,21,27}. De onderzochte antibiotica en doses zijn: 5 à 7 dagen oxytetracycline 250 mg 4 per dag of 500 mg 2 per dag; 7 dagen amoxicilline 750 mg 2 per dag of 500 mg 3 per dag; 7 dagen co-trimoxazol 160/800 mg 2 per dag [studies 1+]. Eén van deze vier studies²⁷ werd niet opgenomen in de meta-analyse²⁸ omdat dit artikel verscheen na de 'search' van de meta-analyse en omdat enkel werd gezocht naar Engelstalige studies.
- Eén van de vijf studies bij 173 ambulant behandelde patiënten met 362 exacerbaties kan vooral bij de meer ernstige exacerbaties een positief effect van antibiotica aantonen ten opzichte van placebo¹⁶. Anthonisen definieerde de ernst van de exacerbaties na analyse van zijn studieresultaten. Hij gebruikt 10 d trimethoprim-sulfamethoxazol 160/800 mg 2 per dag of 10 d amoxicilline 250 mg 4 per dag of 10 d doxycycline 200 mg (eerste dag) gevolgd door 100 mg de volgende dagen.

De meta-analyse²⁸ includeert in totaal acht van de dertien bovenvermelde studies, waarvan vier in de ambulante praktijk plaats hadden. Er werd geen significante heterogeniteit gevonden. De

meta-analyse is relevant omdat ze de resultaten van studies in de ambulante praktijk afzonderlijk samenvoegt. De globale 'effect size' voor de subgroep van patiënten uit de ambulante praktijk bedraagt 0,17 (95% BI van 0,03 tot 0,30). Dit resultaat is randsignificant op het vlak van klinische relevantie. Daarentegen bedraagt de globale 'effect size' voor de subgroep van gehospitaliseerde patiënten 0,38 (95% BI van 0,13 tot 0,62).

Type-1-exacerbaties	Alle volgende cardinale symptomen: • toename dyspneu • toename sputumvolume • toename sputumpurulentie
Type-2-exacerbaties	Twee van de drie symptomen beschreven onder type-1-exacerbaties
Type-3-exacerbaties	Minstens één van de drie symptomen beschreven onder type-1-exacerbaties PLUS minstens één van de volgende symptomen: • bovensteluchtweginfectie <5 dagen (keelpijn, rhinorrhoe) • koorts zonder andere oorzaak • toename wheezing • toename hoest • toename hartfrequentie of ademhalingsfrequentie met 20% vergeleken met de basiswaarden

Duiding

De resultaten van de meta-analyse ²⁸ zijn moeilijk klinisch interpreteerbaar omdat verschillende uitkomsten (symptoomscores, duur van de exacerbatie en piekstroom) samengevoegd worden in één effectmaat. Toch suggereert dit resultaat dat ambulant behandelde patiënten minder effect ondervinden van antibiotica dan gehospitaliseerde patiënten. Bovendien werd het resultaat van de studie van Sachs ²⁷ niet opgenomen in de meta-analyse. Het is een studie waarin men geen significant positief effect van antibiotica kan aantonen zodat de resultaten van de meta-analyse, waarin de resultaten van deze studie niet zijn opgenomen, gerelativeerd moeten worden. De resultaten van de meta-analyse doen vermoeden dat antibiotica een geringe verbetering geven van de longfunctie, voornamelijk bij gehospitaliseerde patiënten. Een geringe toename van de longfunctie kan vooral betekenis hebben voor patiënten met een zeer slechte longfunctie.

• Behandelingsduur

Er bestaat weinig evidentie over de duur van de therapie met antibiotica ²⁹. Eén retrospectieve studie vond een klinisch positieve respons bij 70% van de patiënten die behandeld werden met amoxicilline gedurende zes tot tien dagen ²⁹.

Bronchodilatatie

• β_2 -mimetica versus ipratropium en β_2 -mimetica gecombineerd met ipratropium versus β_2 -mimetica alleen

In een Cochrane review ³² bestudeert men het effect van ipratropium versus β_2 -mimetica en het effect van een combinatietherapie van deze twee producten ten opzichte van een monotherapie. Negen

RCT's worden geïncludeerd. In vier studies vergelijkt men het effect van ipratropium t.o.v. β_2 -mimetica. In vijf studies vergelijkt men het effect van ipratropium gecombineerd met kortwerkende β_2 -mimetica t.o.v. β_2 -mimetica alleen. De meest bestudeerde uitkomst is FEV₁. De vier studies die beide producten in monotherapie vergelijken, vinden geen verschil in werkzaamheid tussen ipratropium en β_2 -mimetica voor wat FEV₁ na 90 minuten betreft. Twee van deze studies geven ook resultaten voor PaO₂ en vinden geen verschil voor deze uitkomst tussen ipratropium en β_2 -mimetica. De vijf studies waarin de combinatie wordt vergeleken versus monotherapie, kunnen geen verschil tussen ipratropium en β_2 -mimetica versus β_2 -mimetica alleen aantonen voor wat FEV₁ na 90 minuten betreft en na 24 uur [studies 1++].

Duiding

In prospectief vergelijkende studies toont men aan dat het effect van ipratropiumbromide en β_2 -mimetica vergelijkbaar is. Na het bereiken van maximale bronchodilatatie met een bepaalde klasse bronchodilatator kan men echter geen voordeel aantonen van het toevoegen van een andere klasse zowel op korte termijn als na 24 uur. De meeste studies zijn echter te klein om een minimaal klinisch belangrijk effect aan te tonen. Bovendien zijn de bestudeerde doses vaak lager dan de gebruikelijke doses in de praktijk ¹.

• Ongewenste effecten

Ipratropiumbromide is over het algemeen geassocieerd met minder ongewenste effecten dan β_2 -mimetica. Het dient echter wel met voorzichtigheid te worden toegediend bij voorafbestaande urineretentieproblemen. β_2 -mimetica kunnen bij risicopatiënten aritmieën uitlokken. Deze zijn gewoonlijk niet levensbedreigend ¹.

• Studies die verschillende doseringen vergelijken

In een studie van voldoende kwaliteit vergelijkt men na twee uur het effect van 2,5 mg salbutamol verneveld elke 20 minuten t.o.v. dezelfde dosis verneveld om het uur. De auteurs vinden geen significant verschil tussen beide doseringen voor FEV₁ na twee uur en het aantal hospitalisaties. Het aantal ongewenste effecten (niet-gespecificeerd) stijgt echter significant in de groep die frequenter, nl. om de 20 minuten, een dosis krijgt. Er is geen verschil tussen de kaliumspiegels in beide behandelingsgroepen ¹.

• Verneveling versus subcutane toediening

In een studie van lage kwaliteit bij een gemengde populatie met acute ernstige dyspneu t.g.v. astma of COPD vindt men geen verschil tussen de twee toedieningsvormen voor o.a. PEFR. In beide groepen is er geen intubatie vereist ¹.

• Theofylline en andere methylxanthines

Een Cochrane review ³³ includeert drie gepubliceerde RCT's en één abstract met een totaal van 169 patiënten. Methylxanthines werden vergeleken met placebo specifiek bij patiënten met een acute exacerbatie van COPD. Men vond geen voordeel van methylxanthines voor wat FEV₁ en symptoomscores betreft. Methylxanthines gaven aanleiding tot meer ongewenste effecten, nl. nausea en braken.

Duiding

De resultaten van deze review hebben een aantal beperkingen. Er worden slechts drie RCT's en één abstract geïncludeerd. De studies hebben kleine patiëntenaantallen (respectievelijk 50, 52 en 39). De gemiddelde leeftijd van de patiënten was laag, nl. 65 jaar. Een beperkt aantal uitkomsten werd gemeten ⁴.

Systemische glucocorticoïden**• Placebogecontroleerde studies ¹**

Zes dubbelblinde placebogecontroleerde RCT's, echter hoofdzakelijk bij gehospitaliseerde patiënten met een acute exacerbatie van COPD, geven een sterk bewijs dat een kuur met systemische glucocorticoïden (IV methylprednisolone 0,5 mg/kg om de 6 uur, 100 mg hydrocortison IV binnen de 15 min, prednisolon 30 mg po 1 per dag 14 d, methylprednisolon IV 100 mg binnen de 30 min, prednison PO 60 mg 9 d in afbouw) voordelen biedt. Het risico van falen van de therapie (augmentatie van de therapie, sterfte, intubatie, herval) wordt gereduceerd met ongeveer 10% en de eensecondewaarde verbetert maximaal met 0,12 liter gedurende de eerste uren tot dagen van de therapie. De dosis toegediend de eerste dag, varieert van een equivalent van 20 mg tot 500 mg methylprednisolon IV of PO [studies 1++].

• Systematische reviews en meta-analyses van placebogecontroleerde studies

Een systematische review ³⁴ van acht dubbelblinde placebogecontroleerde RCT's toont dat systemische glucocorticoïden een significante verbetering van FEV₁ (>20%) geven. Twee studies tonen verbetering van klinisch relevante uitkomsten (dood, intubatie, augmentatie van therapie, hospitalisatieduur, herval).

Eén gepubliceerde studie en twee abstracts kunnen geen significante verbetering aantonen van de spirometrische parameters na toediening van systemische glucocorticoïden. Deze twee abstracts staan niet vermeld onder de bespreking van de afzonderlijke bovenvermelde RCT's.

Een systematische Cochrane review ³⁵ met tien RCT's vindt dat systemische glucocorticoïden een verbetering geven van de FEV₁ tot 72 uur na therapie t.o.v. placebo (WMD 140 ml; 95% BI 80-200 ml). Na 72 uur wordt geen voordeel meer gevonden van systemische glucocorticoïden t.o.v. placebo. Het falen van de therapie gedurende de eerste 30 dagen wordt statistisch significant beïnvloed in het voordeel van glucocorticoïden (NNT 9; 95% BI 6-14). De mortaliteit is niet verschillend in beide behandelingsgroepen [studies 1++].

• Ongewenste effecten vermeld in de studies

Bij een korte therapie treedt significant minder hyperglykemie op die behandeling vereist dan bij een lange kuur (4% versus 15%; p=0,002). Twee derde van de patiënten die behandeling vereisen, is bekend met diabetes mellitus. Hyperglykemie treedt bijna uitsluitend op de eerste 30 dagen van de behandeling ⁴. Daarnaast ziet men meer ernstige infecties zoals een pneumonie bij de lange kuur. Deze toename is echter niet statistisch significant. In de systematische Cochrane review ³⁵ vindt men één ongewenst effect per zes behandelde patiënten (95% BI 4-10). De OR voor hyperglykemie bedraagt hier 5,48 (95% BI 1,58-18,96).

Studies die een verschillende toedieningsduur vergelijken

Eén studie toont aan dat er voor de klinische uitkomsten (augmentatie van therapie, dood, intubatie) geen significante verschillen zijn tussen een kuur van 12 dagen en een kuur van 8 weken glucocorticoïden (prednison in afbouw na methylprednisolon IV 125 mg om de 6 uur de eerste 72 uur).

Duiding

Er bestaat nog onduidelijkheid over de juiste dosis en duur van een therapie met systemische glucocorticoïden. Kleinere studies suggereren dat lagere doses en een kortere behandelingsduur effectief zouden zijn ⁴.

Mucolytica bij exacerbaties

Zes studies, twee van onvoldoende kwaliteit, met een totaal van 198 patiënten vinden geen statistisch significante verandering van de FEV₁. Wel vinden een studie van voldoende kwaliteit en een andere studie van onvoldoende kwaliteit een subjectieve vermindering van de sputumviscositeit ¹.

Preventie van exacerbaties**• Rookstop bij COPD**

Voor rookstop verwijzen we naar de aanbevelingen van Domus Medica ³⁶ en SSMG ³⁷ over rookstop.

• Kortwerkend anticholinergicum of β_2 -mimeticum via inhalatie

Recente meta-analyses tonen aan dat kortwerkende anticholinergica leiden tot minder exacerbaties en respiratoire mortaliteit dan een kortwerkend β_2 -mimeticum. Ook de combinatie van een kortwerkend anticholinergicum en een kortwerkend β_2 -mimeticum biedt een klein voordeel t.o.v. een kortwerkend β_2 -mimeticum alleen ³⁸ [studies 1++].

• Langwerkend β_2 -mimetica via inhalatie

Een Cochrane Review ³⁹ besluit dat een behandeling met langwerkende β_2 -mimetica slechts een zeer geringe toename van de FEV₁ geeft. Het effect op de levenskwaliteit en symptomatologie over het geheel van geïncludeerde studies is eveneens verwaarloosbaar. Over het nut van langwerkende β_2 -mimetica bij COPD zijn zowel studies over de werkzaamheid van salmeterol als van formoterol gepubliceerd. Beide producten geven een vergelijkbare verbetering van de FEV₁, levenskwaliteit en frequentie van exacerbaties t.o.v. placebo. Over het effect van deze middelen op de jaarlijkse achteruitgang van de longfunctie werd geen onderzoek gevonden. Ondanks het massale gebruik van langwerkende β_2 -mimetica bij COPD is er geen bewijs dat zij eventueel een winst betekenen op lange termijn t.o.v. kortwerkende β_2 -mimetica of anticholinergica [studies 1++].

• Langwerkend anticholinergicum via inhalatie: tiotropium

In een systematische Cochrane review ⁴⁰ met meta-analyse van negen RCT's (6 584 patiënten) vindt men dat tiotropium het aantal exacerbaties en het aantal hospitalisaties vermindert in vergelijking

met placebo of ipratropium bij patiënten met matig ernstig COPD. Men moet 14 (95% BI van 11 tot 22) patiënten gedurende één jaar met tiotropium behandelen om één exacerbatie te voorkomen en 30 (95% BI van 22 tot 61) patiënten om één hospitalisatie te vermijden. In vergelijking met langwerkende β_2 -mimetica vond men voor deze uitkomsten geen verschil. Slechts één studie vergeleek tiotropium met ipratropium [studies 1++].

• Vaccinatie tegen influenza

In een systematische Cochrane review met meta-analyse van negen RCT's⁴¹ wordt het effect van een vaccinatie tegen influenza vergeleken met placebo. Vier studies onderzoeken specifiek het effect bij COPD-patiënten. De andere vijf studies bestuderen het effect bij ouderen en hoogrisicopatiënten onder wie patiënten met chronische longziekten. Een influenzavaccin vermindert significant het aantal exacerbaties per individu na drie weken en tevens het aantal patiënten met een laattijdige exacerbatie [studies 1++].

• Vaccinatie tegen pneumokokken

Het ultieme bewijs van het preventieve effect van vaccinatie tegen pneumokokken met een (23-valent) polysaccharidepneumokokkenvaccin is zo goed als onmogelijk te leveren via gerandomiseerde, gecontroleerde studies. Voor een oordeel over de aanwezigheid van een mogelijk additief beschermend effect, naast dat van influenzavaccinatie, tegen exacerbaties of invasieve infecties bij patiënten met COPD al dan niet ouder dan 65 jaar, zijn nog onvoldoende bewijzen beschikbaar. Momenteel zijn er geen RCT's beschikbaar die specifiek bij COPD-patiënten kunnen aantonen dat een pneumokokkenvaccin leidt tot minder exacerbaties.

• Mucolytica als preventie van exacerbaties

In een systematische Cochrane review⁴² van 23 RCT's wordt het effect van mucolytica onderzocht bij chronische bronchitis en COPD. Deze review heeft echter methodologische tekorten. Tweeëntwintig studies zijn dubbelblind. In de helft van de studies werd N-acetylcysteïne gebruikt in verschillende doseringen (van 400 tot 1200 mg, meestal 600 mg).

Men moet zes patiënten gedurende twee maanden behandelen met mucolytica om één exacerbatie op een periode van zes maanden te voorkomen. Het aantal ziekte-dagen daalt met 0,56 (95% BI van -0,77 tot -0,35) dagen per maand per patiënt. Wat de longfunctie en ongewenste effecten betreft, ziet men geen significante verschillen.

In een studie gepubliceerd na de hierboven vermelde systematische review⁴³, werden 523 patiënten behandeld gedurende drie jaar met 600 mg acetylcysteïne per dag. De resultaten zijn tegenstrijdig met de resultaten van de bovenvermelde review. Acetylcysteïne is niet effectief bij de preventie van de achteruitgang van de longfunctie en de preventie van exacerbaties bij patiënten met COPD [studies 1++].

Referentielijst

- 1 AHRQ rapport. Dit rapport is gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek tot juni 1999 (www.ahrq.gov/clinic/copdsum.htm). Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Evidence report/technology assessment: Number 19. AHRQ Publication No. 00-E020, september 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville.

- 2 Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical Knowledge Summaries NHS. Last revisited in August 2007. www.cks.library.nhs.uk
- 3 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2007. www.goldcopd.com
- 4 National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Clinical Guideline 12, February 2004. www.nice.org.uk/CG012
- 5 SIGN, June 2002. Community management of lower respiratory tract infection in adults. www.sign.ac.uk
- 6 Clinical Evidence, December 2007.
- 7 American College of Physicians (ACP), American Society of Internal Medicine (ASIM) and American College of Chest Physicians (ACCP). Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001;134:600-20.
- 8 Lacasse Y, Ferreira I, Brooks D, et al. Critical appraisal of clinical practice guidelines targeting chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2001;161:69-74.
- 9 Finnish Medical Society Duodecim. COPD. In: EBM Guidelines. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd. 2007, Feb 7.
- 10 Australian and New Zealand Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease, 2006.
- 11 Smeele IJM, Van Weel C, Van Schayck CP, et al. NHG-Standaard COPD. *Huisarts Wet* 2007;50:362-79. www.artsennet.nl
- 12 Landelijke Transmurale Afspraak COPD. www.artsennet.nl/LTA
- 13 CBO. Keten zorg COPD, 2005. www.cbo.nl
- 14 CBO. Richtlijn voor het gebruik van vernevelapparaten in de thuissituatie. www.cbo.nl
- 15 Alonso Martinez JL, Rubio Obanos MT, Samperiz Legarra AL, et al. Antibiotic treatment for acute episodes of chronic obstructive pulmonary disease. *An Medicina Interna* 1992;9:377-80.
- 16 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- 17 Elmes PC, Fletcher CM, Dutton AA. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis. *BMJ* 1957;2:1272-5.
- 18 Elmes PC, King TK, Langlands JH, et al. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *BMJ* 1965;2:904-8.
- 19 Fear EC, Edwards G. Antibiotic regimens in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1962;56:153-62.
- 20 Hansen M, Evald T, Balslov S, et al. A randomised double-blind trial between amoxicillin and placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Resp J* 1990;3(suppl 10):89.
- 21 Jørgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA, et al. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:7-11.
- 22 Manresa F, Blavia R, Martin R, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic bronchitis. *Lancet* 1987;2:394-5.
- 23 Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. A controlled study using tetracycline. *Ann Intern Med* 1982;97:18-21.
- 24 Petersen ES, Esmann V, Høncke P, et al. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis. An evaluation using pulmonary function tests. *Acta Med Scand* 1967;182:293-305.
- 25 Pines A, Raafat H, Plucinski K, et al. Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *BMJ* 1968;2:735-8.
- 26 Pines A, Raafat H, Greenfield JS, et al. Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1972;66:107-15.
- 27 Sachs AP, Koëter GH, Groenier KH, et al. 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.
- 28 Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A metaanalysis. *JAMA* 1995;273:957-60.
- 29 Bach PB, Brown C, Gelfand SE, Mc Crory DC. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001;134:600-20.
- 30 Nouria S, Marghi S, Belghith M, et al. Once daily oral ofloxacin in chronic

- obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.
- 31 Berry DG, Fry J, Hindley CP, et al. Exacerbations of chronic bronchitis: treatment with oxytetracycline. *Lancet* 1960;1:137-9.
 - 32 Mc Crory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 1.
 - 33 Barr RG, Rowe BH, Camargo JR. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 2. Update 2005, Issue 4.
 - 34 Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002;162:2527-36.
 - 35 Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 4.
 - 36 Gailly J. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Stoppen met roken. *Huisarts Nu* 2006;35(7):395-425.
 - 37 Gailly J. Recommandations de Bonne Pratique. Arrêter de fumer. Bruxelles, SSMG, 2005.
 - 38 Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropiumbromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.
 - 39 Appleton S, Poole P, Smith B et al. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.
 - 40 Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 4.
 - 41 Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 4.
 - 42 Poole PJ, Black PN: systematic review. *BMJ* 2001;322:1271-4.
 - 43 Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.