

**RIZIV – CONSENSUS CONFERENTIE
SAMENVATTING VAN DE LITERATUUR**

Doelmatige aanpak van COPD in de eerste lijn

CHATER B., FOULON V., LAEKEMAN G., SIMOENS S.
Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg
en Farmaco-economie
K.U.Leuven

November 2011

Inhoudstafel

Deel 1: Aanpak van een lichte tot matige acute opstoot

0. Inleidende beschouwingen	2
Lichte tot matige acute opstoot van COPD	2
Doelstelling	2
Zoekstrategie	2
Inclusie / exclusie criteria	3
Kritische evaluatie van de literatuur	3
Gegevensanalyse en interpretatie	4
Resultaten van de zoekstrategie	4
1. Wat is de plaats van geneesmiddelen in de aanpak van lichte tot matige opstoten van COPD?	7
1.1 Correcte toepassing van inhalatietechniek en instructie	7
1.2 Gebruik van bronchusverwijders	7
1.2.1 (Her)starten van bronchusverwijders	7
1.2.2 Verhogen van de dosis en/of toedieningsfrequentie van bronchusverwijders	7
1.2.3 Aanpassen van de toedieningsvorm	8
1.3 Gebruik van mucolytica	8
1.4 Gebruik van orale corticosteroïden	8
1.4.1 Starten van orale corticosteroïden	8
1.4.2 Productkeuze, dosis en behandelingsduur	9
1.4.3 Nevenwerkingen	9
1.4.4 Patiënteneducatie	10
1.5 Gebruik van inhalatiecorticosteroïden	10
1.6 Gebruik van theofylline	10
2. Wat zijn de criteria voor het gebruik van antibiotica bij opstoten van COPD? Welke? Duur?	11
2.1 Opstarten van antibiotica	11
2.2 Keuze van het antibioticum en behandelingsduur	11
3. Wat is de plaats van niet-medicamenteuze behandelingen in de aanpak van lichte tot matige opstoten van COPD?	13
3.1 Fysiotherapie	13
3.2 Pulmonaire rehabilitatie (PR)	13
3.2.1 Tijdens acute opstoot	13
3.2.2 Na acute opstoot	13
4. Welk stappenplan kan gevolgd worden bij de aanpak van lichte tot matige opstoten van COPD?	13
Referentielijst deel 1	15

Deel 2: Chronische behandeling

0. Inleidende beschouwingen	20
Zoekstrategie	20
Verwerking literatuurgegevens	21
Resultaten van de zoekstrategie	21
Juryvragen over chronische behandeling	24
1. Welke is de plaats van geneesmiddelen bij chronische behandeling?	27
1.1 Richtlijnen in het algemeen	27
1.1.1 ATS / ERS	28
1.1.2 BAPCOC	28
1.1.3 BÄK/AWMF/KBV	28
1.1.4 GOLD	28
1.1.5 NICE	31
1.1.6 OMS	31
1.1.7 SPLF	32
1.2 Specifieke therapeutica	33
1.2.1 Bronchodilatoren	33
1.2.1.1 Algemeen	33
1.2.1.2 Vergelijking tussen kort- en langwerkende bronchodilatoren	35
1.2.1.3 Hoe kan indacaterol gepositioneerd worden?	44
1.2.1.4 Associatie van bronchodilatoren	47
1.2.1.5 Beta-agonisten	48
1.2.1.6 Anticholinergica	50
1.2.2 Xanthinederivaten	53
1.2.3 Inhalatiecorticoïden	55
1.2.4 Orale corticoïden	59
1.2.5 Mucolytica	61
1.2.6 Antitussiva	63
1.2.7 Chronisch toedienen van antibiotica	64
1.2.8 Antileukotriënen	66
1.2.9 Fosfodiësterase-4-inhibitoren	66
1.2.10 Antioxidantia	67
1.2.11 Vasodilatoren	68
1.2.12 Respiratoire stimulantia	68
1.2.13 Narcotica	68
1.2.14 Combinatietherapieën	69
1.2.14.1 Algemene gegevens	69
1.2.14.2 Kortwerkende beta-agonisten + anticholinergica / theofylline	69
1.2.14.3 Langwerkende beta-agonisten + kortwerkende anticholinergica	70
1.2.14.4 Langwerkende beta-agonisten + theofylline	71
1.2.14.5 Langwerkende beta-agonisten + inhalatiecorticoïden	71
1.2.14.6 Langwerkende beta-agonisten + langwerkende anticholinergica	72
1.2.14.7 Langwerkende beta-agonisten + inhalatiecorticoïden + langwerkende anticholinergica	72
1.3 Hulpmiddelen	78
1.3.1 Vernevelaars	78

1.3.2 Puffers	78
1.3.3 Voorzetkamers	79
2. Wat is de plaats van pulmonaire rehabilitatie in de aanpak van COPD?	80
Definitie	80
Doel	80
Inhoud	80
Indicaties	80
Evidentie	81
2.1 Fysiotherapie	83
2.1.1 Houding	86
2.1.2 Hulpmiddelen bij het stappen	86
2.1.3 Ademhalingstechnieken	87
2.1.4 Aanpak van angst en paniek	87
2.1.5 Praktijkoefeningen	87
2.1.6 Training van de ademhalingspijeren	88
2.1.7 Technieken om de luchtwegen vrij te maken	88
2.1.8 Training van de bekkenbodemspieren	89
2.2 Educatie	89
2.3 Psychosociale en gedragsmatige interventies	90
2.4 Voedingsadvies	91
3. Wat is de plaats van vaccinaties in de aanpak van COPD?	94
3.1 Influenza	94
3.2 Pneumokokken	94
3.3 Andere vaccins	95
Referentielijsten deel 2	96

Deel 3: Rookstop

0. Inleidende beschouwingen	113
Inleiding	113
Doelstelling	113
Zoekstrategie	113
Gegevensanalyse en interpretatie	114
Resultaten van de zoekstrategie	114
1. Wat is de plaats van de geneesmiddelen en van gedragstherapie bij de aanpak van rookstop bij COPD?	116
1.1 Het belang van rookstop	116
1.2 De verschillende opties	116
1.2.1 Farmacotherapie	117
1.2.1.1 Nicotine substitutie preparaten (NRT)	117
1.2.1.2 Bupropion	117
1.2.1.3 Nortryptiline	117
1.2.1.4 Varenicline	117
1.2.2 Gedragsinterventies	118
Referentielijst deel 3	119

Deel 4: Economische evaluatie

0. Inleidende beschouwingen	121
Economische evaluatie	121
Doelstelling	121
Zoekstrategie	121
Inclusie / exclusie criteria	122
Kritische evaluatie van de literatuur	124
Samenvatting van economische evaluaties	124
Resultaten van de zoekstrategie	124
1. Wat is de plaats van geneesmiddelen in de aanpak van lichte tot matige opstoten van COPD?	126
1.1 Gebruik van bronchusverwijders	126
1.2 Gebruik van mucolytica	126
1.3 Gebruik van orale corticosteroïden	126
1.4 Gebruik van theofylline	126
1.5 Gebruik van combinatietherapie	126
2. Wat zijn de criteria voor het gebruik van antibiotica bij opstoten van COPD? Welke? Duur?	127
3. Wat is de plaats van niet-medicamenteuze behandelingen in de aanpak van lichte tot matige opstoten van COPD?	128
4. Welk stappenplan kan gevolgd worden bij de aanpak van lichte tot matige opstoten van COPD?	128
5. Wat is de plaats van geneesmiddelen bij chronische behandeling?	129
5.1 Gebruik van betamimetica	129
5.2 Gebruik van inhalatiecorticosteroïden	130
5.4 Gebruik van anticholinergica	130
5.5 Gebruik van mucolytica	131
5.6 Gebruik van antileukotriënen	132
5.7 Gebruik van xanthinederivaten	132
5.8 Gebruik van roflumilast	132
5.9 Gebruik van combinatietherapie	132
5.10 Gebruik van antibiotica	133
6. Bestaat er een stappenplan? Is er een speciale rol voor bepaalde moleculen of klassen van geneesmiddelen bij specifieke fenotypes van COPD?	134
7. Wat is de plaats van pulmonaire rehabilitatie?	134
8. Wat is de plaats van vaccinaties?	134
9. Wat is de plaats van ziekenhuis thuis (hospital-at-home)?	135
10. Wat is de plaats van zelf behandeling?	135
11. Wat is de plaats van de geneesmiddelen en van gedragstherapie voor rookstop?	135
Referentielijst deel 4	137

Lijst met afkortingen

ACPRC	Association of Chartered Physiotherapists in Respiratory Care
AMP	Adenosine monofosfaat
ATS / ERS	American Thoracic Society and European Respiratory Society
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BAPCOC	Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
BTS	British Thoracic Society
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRDQ	Chronic Respiratory Disease Questionnaire
DEP	Débit Expiratoire de Pointe (=PEF)
DPI	Dry Powder Inhaler
ESW	Eén seconde waarde
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1s
FVC	Forced Vital Capacity
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IBKR	Incrementele Baten-Kostenratio
ICS	Inhaled Corticosteroids
IKER	Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio
IKUR	Incrementele Kosten-Utiliteitsratio
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LABA	Long-acting β -agonist
LAMA	Long-acting Muscarinic Antagonist
MDI	Metered Dose Inhaler
MEF	Maximal Expiratory Flow
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	Number Needed to Treat
OMS	Orde van Medische Specialisten
OR	Odds Ratio
p.o.	<i>per os</i>
PaO ₂	Partiële zuurstofdruk
PEF	Peak Expiratory Flow
q.i.d.	<i>quater in die</i>
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCTs	Randomized Clinical Trials
RIZIV	Rijksdienst voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SABA	Short-acting β -agonist
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
TDI	Transitional Dyspnea Index
VEMS	Volume Expiratoire Maximal seconde (= FEV1)

Deel 1.

Aanpak van een lichte tot matige acute opstoot

Lichte tot matige acute opstoot van COPD

Een opstoot van COPD wordt gedefinieerd als een episode in het natuurlijke verloop van de ziekte die gekenmerkt wordt door een verandering in dyspnee, hoest en/of sputum die anders is dan gewone dagelijkse variaties in de symptomen. De opstoot is acuut in aanvang en kan een aanpassing van de dagelijkse medicatie vereisen (GOLD).

Volgens BAPCOC wordt een *lichte tot matige acute opstoot van COPD* (differentieel ten opzichte van een ernstige of zeer ernstige acute opstoot) gekenmerkt door toegenomen dyspnee bij inspanning, sputumverandering, meer en intenser hoesten, koorts < 38.5°C gedurende minder dan 3 dagen, afwezigheid van persisterende symptomen na initiële therapie en afwezigheid van risicofactoren voor infectie met *P. aeruginosa*.

Doelstelling

Het doel van dit hoofdstuk is de internationale literatuur ivm de effectiviteit en veiligheid van de verschillende opties voor de aanpak van een lichte tot matige acute opstoot van COPD in de eerste lijn samen te vatten en te evalueren.

Bij het nagaan van de effectiviteit wordt gekeken naar:

- longfunctie (FEV1, FVC, PEF)
- bloedgaswaarden (PaO₂, PaCO₂)
- inspanningstolerantie
- symptomen (dyspneu-score (VAS), piepen of kortademigheid, hoesten met opgeven van sputum, hoesten zonder sputumproductie, nachtelijke klachten door kortademigheid, ...)
- kwaliteit van leven
- therapiefalen (bv. gedefinieerd als nieuw bezoek aan polikliniek)
- mortaliteit

Voor de farmaco-economische aspecten wordt verwezen naar deel 4.

Zoekstrategie

Richtlijnen werden verkregen via experts en/of via de link naar 'internationale guidelines' beschikbaar op de website van CEBAM (www.cebam.be).

Medline (PubMed) en **Embase** werden geconsulteerd voor het identificeren van bijkomende systematische reviews en gecontroleerde studies. Volgende zoekopdrachten werden daarbij uitgevoerd (gebaseerd op zoekopdrachten gerapporteerd in internationale richtlijnen):

PubMed

```
chronic[All Fields] AND obstructive[All Fields] AND ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields]) AND ("Lung Diseases, Obstructive"[Mesh] OR "Bronchitis, Chronic"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema"[Mesh] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) AND ("Anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[all fields] OR "antibiotics"[All fields]) AND (exacerbation[All fields] OR ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2011/07/15"[PDAT]))
```

```
("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Lung Diseases, Obstructive"[Mesh] OR "Bronchitis, Chronic"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema"[Mesh]) AND "chronic obstructive pulmonary disease"[all fields] AND ("Forced expiratory volume"[All fields] OR "Respiratory function tests"[All fields] OR "Functional residual capacity"[All Fields] OR "Vital capacity"[All fields] OR "spirometry"[all fields] OR "symptom score"[all fields] OR "clinical outcomes"[all fields] OR "tiffeneau"[all fields] OR "symptoms"[all fields]) AND ("pharmacotherapy"[all fields] OR "drug treatment"[all fields] OR "management"[all fields] OR "managing"[all fields] OR "treatment"[all fields] OR "drug therapy"[all fields]) AND "exacerbation"[all fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2011/07/15"[PDAT]))
```

Embase

```
'chronic obstructive lung disease'/exp/mj AND [humans]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [dutch]/lim) AND ('drug therapy' OR 'drug resistance') AND 'acute exacerbation' AND [2008-2012]/py AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim)
```

Inclusie / exclusie criteria

Richtlijnen werden als vertrekpunt gebruikt.

Systematische reviews en RCT's werden enkel meegenomen wanneer ze gepubliceerd werden in de tijdsperiode volgend op de onderzochte periode in de beschikbare richtlijnen, of wanneer nieuwe elementen, die niet opgenomen werden in richtlijnen of andere bronnen, bestudeerd werden.

Bijkomende inclusiecriteria waren dat de besproken behandeling beschikbaar moest zijn in België, dat de behandeling toepasbaar is in de eerste lijn, en dat relevante klinische uitkomsten werden bestudeerd.

Kritische evaluatie van de literatuur

De kwaliteit van de richtlijnen werd geëvalueerd aan de hand van het **AGREE II instrument** (AGREE Next Steps Consortium, 2009, gedownload op 06 juli 2011 van <http://www.agreetrust.org>).

Bij het evalueren van de literatuur werd het **GRADE systeem** gebruikt (zie www.gradeworkinggroup.org). Voor de evaluatie van de kwaliteit van de RCT's werd een **Jadad score** berekend.

Gegevensanalyse en interpretatie

De kenmerken en resultaten van de geïnccludeerde richtlijnen, systematische reviews en RCT's werden samengevat in tabellen door één onderzoeker (BC) en nagekeken door een andere onderzoeker (VF).

Resultaten van de zoekstrategie

In totaal werden 11 richtlijnen bestudeerd (zie bijlagen 1.1 en 1.2). Hiervan werden 8 richtlijnen weerhouden. Het gaat om de richtlijnen gepubliceerd door GOLD (Global initiative for Obstructive Lung Disease)(1), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK)(2), OMS (Orde van Medisch Specialisten, Nederland)(3), BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee)(4), ATS/ERS (American Thoracic Society and European Respiratory Society)(5), BTS/ACPRC (British Thoracic Society)(6), SPLF (Société de Pneumologie de la Langue Française)(7) en BÄK/AWMF/KBV (Bundesärztekammer /Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften / Kassenärztliche Bundesvereinigung, Duitsland)(8).

De resultaten van het toepassen van het AGREE II instrument, waarmee de kwaliteit van de richtlijnen werd geëvalueerd, worden weergegeven in bijlage 1.3.

De graden van aanbeveling die in de verschillende richtlijnen werden gebruikt, zijn weergegeven in bijlage 1.4.

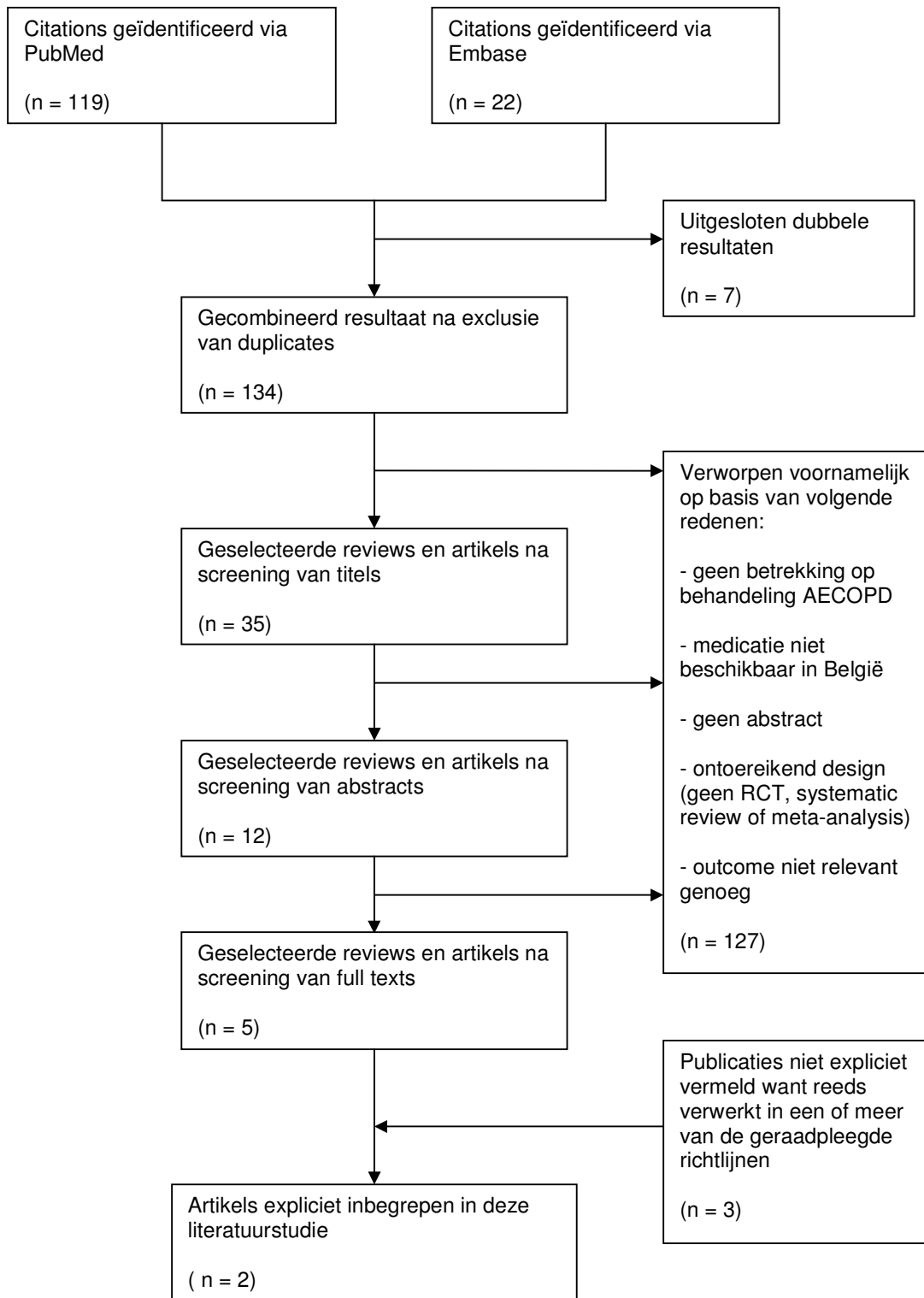
Een overzicht van de behandelopties die aan bod komen in de verschillende richtlijnen is weergegeven in tabel 1.1. Tabel 1.1 bevat voor elk van de behandelopties ook de datum tot wanneer de evidentie in de literatuur werd nagegaan bij het opstellen van de richtlijnen.

De resultaten van de zoekopdrachten in Pubmed en Embase zijn weergegeven in Figuur 1.1. Voor de zoekopdracht naar specifieke literatuur ivm pulmonaire rehabilitatie wordt verwezen naar deel 2.

De samenvattende tabellen van de studies die weerhouden werden, staan in bijlage 1.5.

Strategie?	Richtlijn										Datum tot wanneer evidentie beschikbaar
	ATS/ ERC VS / EU 2004	NGC VS 2007	LESA Nederland 2007	BTS/ ACPRC Engeland 2009	BAPCOC <i>nt ernstig</i> België 2009	SPLF Franstalig 2009	NICE Engeland 2010	OMS Nederland 2010	GOLD Worldwide 2010	BÄK/AWF/ KBV Duitsland 2011 ¹	
Correcte toepassing inhalatietechniek en instructie	X				Stap 1 (D)						2007
(Her)starten van bronchodilatoren		X			Stap 2 (D)						2007.
- Anticholinergica	X							1		A	2009
- Kortwerkende β-mimetica	X							1	X	A	30/06/10
- Toevoegen van langwerkende bronchodilator	X										08/2003
Vermeerderen van dosis en/of frequentie van bronchodilatoren					Stap 3		X		X (A)		30/06/10
Aanpassing toedieningsvorm: gebruik van voorzetkamer	X				Stap 4						2007
Aanpassing toedieningsvorm: gebruik van vernevelaar met mondstuk (geen masker)							X (2004)				2007
Theofylline		X					X (2004)	1-	X (IV; ZH)	B	30/06/10
Mucolytica					Stap 5; (A-)						2007
Corticoiden: oraal	X	X			Stap 6 (A)			1	X (A)	A	30/06/10
Antibiotica	X	X			Stap 7 (A)		X (2004)	1	X	B	30/06/10)
- Amoxicilline 3 x 1 g per dag gedurende 8 dagen					(D)						2007
- Amoxicilline + clavulaanzuur (3 x 875/125 mg; 8 d)					(D)						2007
- Cefuroxim axetil (3 x 500 mg; 8 d)					(D)						2007
- Moxifloxacin (400 mg / dag; 8 d)					(D)						2007 (
Inhalatiecorticoiden	X										08/2003
Combinaties							X (2004)	1/2		A	2009
Vernevelaars							X (2004)	2			2009
Puffers							X (2004)	2			2009)
Kinesitherapie		X									2007
- Gebruik van 'positive expiratory pressure mask'							X (2004)				2004)
Pulmonaire rehabilitatie						X (G1+ / G2+)					03/2008
- Tijdens exacerbatie				X (D)							11/01/06i
- Na exacerbatie				X (B)							11/01/06
Nazorg: therapieplan	X (ZH)						X (2004)		X (B)		30/06/10

Tabel 1.1: Overzicht behandelopties die besproken worden in de verschillende richtlijnen, met aanduiding van de graad van aanbeveling en van de datum tot wanneer de evidentie in de literatuur werd nagegaan bij het opstellen van de richtlijnen



Figuur 1.1: Resultaten zoekopdracht PubMed en Embase

1. Wat is de plaats van geneesmiddelen in de aanpak van lichte tot matige opstoten van COPD?

1.1 Correcte toepassing van inhalatietechniek en instructie

Zowel ATS/ERS als BAPCOC (aanbevelingsgraad D)¹ vermelden dat het nagaan van de inhalatietechniek en het eventueel bijsturen ervan de eerste stap is in de aanpak van een acute opstoot van COPD.

Het is zinloos de medicatie te wijzigen of de dosis te verhogen als de ingestelde therapie niet correct wordt toegepast (BAPCOC).

1.2 Gebruik van bronchusverwijders

1.2.1 (Her)starten van bronchusverwijders

Zowel ATS/ERS als BAPCOC (aanbevelingsgraad D), NICE, GOLD en BÄK/AWMF/KBV bevelen aan bij een acute opstoot kortwerkende bronchusverwijders te (her)starten. Hoewel uit de literatuur blijkt dat anticholinergica en β 2-agonisten hierbij een vergelijkbaar effect hebben (OMS; niveau 1; bewijskracht A1), gaat de voorkeur van GOLD (evidence A) en BÄK/AWMF/KBV (evidentiegraad A) naar het starten van een β 2-agonist. Er is verder geen bewijs dat een combinatie van β 2-agonisten en ipratropium een beter effect heeft bij een opstoot van COPD dan een van beide middelen alleen (OMS; niveau 1; bewijskracht A1).

OMS verwijst naar het gebrek aan literatuurgegevens om een aanbeveling te doen over de plaats van langwerkende bronchusverwijders in de aanpak van een acute opstoot. ATS/ERS adviseert bij een acute opstoot te overwegen of een langwerkende bronchusverwijder aan de onderhoudsbehandeling van de patiënt kan toegevoegd worden.

1.2.2 Verhogen van de dosis en/of toedieningsfrequentie van bronchusverwijders

Het verhogen van de dosis en/of toedieningsfrequentie van bestaande kortwerkende bronchusverwijderende therapie wordt aanbevolen door BAPCOC, GOLD en NICE.

In de richtlijn van BAPCOC worden volgende doseringsschema's voorgesteld:

Kort-werkende β 2-mimetica:

- Salbutamol 100 μ g: 2 inhalaties (puff) 4 tot 6 x per dag (indien acuut: eerste maal 2 tot 3 inhalaties) of
- Terbutaline 500 μ g: 1 inhalatie 4 x per dag

Kortwerkende anticholinergica:

- Ipratropiumbromide 20 μ gram: 2 tot 4 inhalaties 4 tot 6 x per dag (indien acuut: eerste maal 4 inhalaties)

¹ De aanbevelingsgraden in dit document verwijzen naar de aanbevelingsgraden in de oorspronkelijke richtlijnen

Vaste associaties van kortwerkende β 2-mimetica en anticholinergica:

- Ipratropiumbromide 20 μ gram + salbutamol 120 μ gram: 2 inhalaties (puff) 4 tot 6 x per dag (indien acuut: eerste maal 3 tot 4 inhalaties)
- Ipratropiumbromide 20 μ gram + fenoterol 50 μ gram: 1 tot 2 inhalaties (puff) 4 tot 6 x per dag (indien acuut: eerste maal 3 inhalaties)

1.2.3 Aanpassen van de toedieningsvorm

ATS/ERS, BAPCOC, GOLD en NICE (aanbevelingsgraad A) adviseren het gebruik van een doseeraerosol met voorzetskamer of een vernevelaar voor het toedienen van bronchusverwijders bij een acute opstoot. Beide toedieningsvormen blijken te resulteren in een vergelijkbare klinische respons (OMS, niveau 2, bewijskracht A1 en B). Bij de keuze van het systeem wordt best rekening gehouden met de benodigde dosis van het geneesmiddel, het vermogen van de patiënt om het apparaat te bedienen en de beschikbare mogelijkheden om de correcte toediening van de therapie op te volgen (NICE, aanbevelingsgraad D).

Bij het gebruik van een poederinhalator moet men nagaan of de patiënt nog voldoende inspiratoire stroom kan ontwikkelen om een adequate dosis van het geneesmiddel te inhaleren (BAPCOC).

1.3 Gebruik van mucolytica

Het nut van mucolytica in de aanpak van een acute opstoot van COPD is onduidelijk. Deze middelen worden bijgevolg niet aanbevolen (BAPCOC; aanbevelingsgraad A). Mucolytica hebben bovendien ongewenste effecten, o.a. op gastro-intestinaal vlak.

In een recente meta-analyse (Cazzola et al. 2009) (9;10) werd de doeltreffendheid van erdosteïne in de behandeling van (acute opstoten van) COPD nagegaan. Het betrof een analyse van 15 RCT's waaraan in totaal 1046 patiënten met COPD deelnamen. In de studies werd erdosteïne toegediend in een dosis van 300 mg, 2 tot 3 x per dag, en vergeleken met placebo of andere mucolytica. Erdosteïne had een positieve impact op de frequentie van hoesten (significant ten opzichte van placebo; $p=0.05$), en op de intensiteit van het hoesten (significant ten opzichte van placebo en andere behandelingen; $p<0.00001$). Erdosteïne had verder een positief effect op de viscositeit van het sputum (significant ten opzichte van placebo en andere behandelingen; $p=0.008$), maar niet op de purulentie van het sputum ($p=0.25$). De effectiviteit van de behandeling werd door artsen beoordeeld als goed/excellent/positief bij 297 van de 472 patiënten behandeld met erdosteïne, en bij 239 van de 465 patiënten behandeld met andere mucolytica.

1.4 Gebruik van orale corticosteroiden

1.4.1 Starten van orale corticosteroiden

Zowel ATS/ERS, BAPCOC (aanbevelingsgraad D), OMS, GOLD als BÄK/AWMF/KBV raden aan bij patiënten met een acute opstoot, die onvoldoende reageren op een behandeling met bronchusverwijders, orale corticosteroiden op te starten. Dit wordt zeker aangeraden bij patiënten met een FEV1 < 50% (BAPCOC, GOLD, BÄK/AWMF/KBV). NICE gebruikt als criterium voor het opstarten van orale corticosteroiden toegenomen ademloosheid die interfereert met het uitvoeren van dagelijkse activiteiten (aanbevelingsgraad B).

Literatuurgegevens tonen aan dat behandeling met systemische corticosteroiden, in vergelijking met placebo, resulteert in een significante vermindering van therapiefalen binnen 30 dagen (OMS, niveau 1, bewijskracht A1; GOLD), en leidt tot een verbetering van de FEV1 (OMS, niveau 1, bewijskracht A1; GOLD, evidence A), dyspnee score (OMS, niveau 1, bewijskracht A1) en bloedgasparameters (OMS, niveau 1, bewijskracht A1; GOLD, evidence A). Volgens GOLD (evidence A) en BÄK/AWMF/KBV (evidentiegraad A) verkorten ze bovendien de hersteltijd en reduceren ze het risico op vroeg herval.

In een recente Cochrane review (Walters, 2009) (10) werden de positieve effecten van systemische corticoïden op de primaire uitkomst, met name therapiefalen, bevestigd en versterkt. De gunstige effecten op secundaire uitkomsten zoals dyspnee, bloedgasen en longfunctie, die eerder alleen significant bleken in een vroeg stadium van de behandeling, werden volgens de review ook voldoende aangetoond bij het einde van de kuur.

1.4.2 Productkeuze, dosis en behandelingsduur

De voorkeur gaat naar prednisolone, dat werkzamer is dan dexamethasone (OMS, niveau 2, bewijskracht A2). Prednisolone wordt aanbevolen in een dosis van 20 tot 40 mg (BÄK/AWMF/KBV, evidentiegraad C), 30 mg (OMS; NICE, graad D) of 30 tot 40 mg per dag (BAPCOC; GOLD), gedurende 7 tot 10 (GOLD) of 14 dagen (BAPCOC, aanbevelingsgraad D; OMS; NICE, aanbevelingsgraad D; BÄK/AWMF/KBV, aanbevelingskracht B). Een prednisolonekuur van 10 dagen is werkzamer gebleken dan een kuur van 3 dagen (OMS, niveau 3, bewijskracht B); een kuur langer dan 14 dagen is niet zinvol (BAPCOC, aanbevelingsgraad A; NICE; OMS, niveau 3, bewijskracht B; BÄK/AWMF/KBV, aanbevelingskracht B).

Hoewel langzaam afbouwen van een prednisolonekuur niet noodzakelijk is (OMS, niveau 4, bewijskracht D), wordt in de NICE richtlijn verwezen naar het British National Formulary voor afbouwschema's (aanbevelingsgraad D).

1.4.3 Nevenwerkingen

Behandeling met systemische corticosteroiden gaat gepaard met meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Er is vooral een aanzienlijke kans op hyperglycemie (BAPCOC; OMS, niveau 1, bewijskracht A1). OMS beveelt daarom aan patiënten met diabetes mellitus gedurende een prednisolonekuur extra te controleren (nuchtere glycemie).

NICE beveelt aan om een behandeling ter preventie van osteoporose op te starten bij patiënten die regelmatig een behandeling met corticosteroiden moeten ondergaan (aanbevelingsgraad D).

1.4.4 Patiënteneducatie

Patiënten moeten duidelijk ingelicht worden over de duur van de behandeling, de manier van afbouwen en de ongewenste effecten die het gevolg kunnen zijn van een langdurige kuur (BAPCOC, aanbevelingsgraad D; NICE, graad D). NICE raadt verder aan patiënten die nood hebben aan orale corticosteroiden aan te moedigen om zich vroeg aan te melden, zodat ze maximaal voordeel halen uit de behandeling (aanbevelingsgraad D).

1.5 Gebruik van inhalatiecorticosteroiden

Budesonide alleen of in combinatie met formoterol kan een alternatief zijn voor orale glucocorticosteroiden in de behandeling van exacerbaties (OMS, niveau 2, bewijskracht A2; GOLD). Nochtans geniet volgens OMS orale prednis(ol)one vooralsnog de voorkeur boven geïnhaleerde budesonide eventueel in combinatie met formoterol.

1.6 Gebruik van theofylline

Er is geen bewijs dat het gebruik van theofylline een significant effect heeft bij de behandeling van lichte tot matige acute opstoten van COPD (BAPCOC; OMS, niveau 1, bewijskracht A1). Volgens BÄK/AWMF/KBV mag theofylline pas toegediend worden na anticholinergica, beta-2-mimetica en systemische corticoïden (aanbevelingskracht B).

Methylxanthines veroorzaken dosisgebonden klachten van misselijkheid en braken; ook tremoren, palpitaties en aritmieën treden frequenter op bij behandeling met methylxanthines in vergelijking met placebo (OMS, niveau 1, bewijskracht A1).

2. Wat zijn de criteria voor het gebruik van antibiotica bij opstoten van COPD? Welke? Duur?

2.1 Opstarten van antibiotica

Volgens BÄK/AWMF/KBV mogen antibiotica enkel opgestart worden bij vermoeden van een bacteriële infectie, wat waarschijnlijker is bij toegenomen sputumvolume en sputumpurulentie (aanbevelingskracht B).

ATS/ERS en NICE (aanbevelingsgraad A) gebruiken eveneens dit laatste criterium (opstarten bij patiënten met een acute opstoot van COPD waarbij het sputum meer purulent is dan daarvoor). Patiënten zonder meer purulent sputum hebben volgens NICE geen nood aan antibiotica, tenzij er op basis van radiografie van de borstkas of klinische tekens sprake is van pneumonie.

Op basis van de beschikbare evidentie beveelt GOLD aan antibiotica op te starten in aanwezigheid van de volgende drie klachten, nl. 1) toename van dyspnee, 2) toename van sputumvolume en 3) toename van sputumpurulentie (GOLD, evidence B). Antibiotica kunnen daarnaast ook opgestart worden bij twee van de drie klachten, waaronder toegenomen purulentie (GOLD, evidence C), en bij een ernstige exacerbatie waarbij mechanische ventilatie nodig is (GOLD, evidence B).

Volgens BAPCOC is het opstarten van antibiotica voorbehouden voor deterioratie ondanks maximaal toepassen van bronchusverwijders en orale corticoïden (aanbevelingsgraad D), en voor patiënten bij wie na 4 dagen correct toepassen van bronchusverwijders en orale corticoïden geen verbetering optreedt (aanbevelingsgraad D). Antibiotica zijn volgens BAPCOC eveneens aangewezen bij patiënten die erg ziek zijn (aanbevelingsgraad D). Door OMS wordt dit criterium gedefinieerd als klinische infectieverschijnselen (temperatuur > 38.5°C of algemeen ziekzijn) of een zeer slechte longfunctie (FEV1 < 30%). Volgens OMS moeten antibiotica ook opgestart worden bij patiënten met risicofactoren voor een ernstig beloop van een acute opstoot (leeftijd ≥ 65 jaar, ademhalingsfrequentie ≥ 30/min, systolische bloeddruk < 90 mmHg, desoriëntatie in tijd, plaats of persoon, nierfunctiestoornis en/of het risico op Legionella-infectie).

Antibiotica blijken een gunstig effect te hebben op de longfunctie en symptomen bij patiënten met een ernstige acute opstoot (OMS, niveau 1, bewijskracht A1). Patiënten met een ernstige acute opstoot blijken bovendien meest baat te hebben bij een behandeling met antibiotica (OMS, niveau 1, bewijskracht A1).

Het systematisch gebruik van antibiotica bij iedere lichte tot matige acute opstoot van COPD is niet gerechtvaardigd (BAPCOC, aanbevelingsgraad A).

2.2 Keuze van het antibioticum en behandelingsduur

Voor België beveelt BAPCOC volgend behandelplan aan:

Eerste keuze:

- 3 x per dag 1 gram amoxicilline, gedurende 8 dagen

Indien onvoldoende verbetering bij herevaluatie na 48 u:

- 3 x per dag [500 mg amoxicilline + 500/125 mg amoxicilline-clavulaanzuur] gedurende 8 dagen of
- 3 x per dag 875/125 mg amoxicilline-clavulaanzuur gedurende 8 dagen (aanbevelingsgraad D)

Bij niet-IgE gemedieerde allergie aan penicilline:

- 3 x per dag 500 mg cefuroxim axetil gedurende 8 dagen (aanbevelingsgraad D)

Bij echte IgE gemedieerde allergie aan β -lactamantibiotica (type I):

- 1 x per dag 400 mg moxifloxacin gedurende 8 dagen (aanbevelingsgraad D)

Dit is in overeenstemming met o.a. de NICE richtlijn, die vermeldt dat bij initiële empirische therapie best wordt geopteerd voor een aminopenicilline, macrolide of tetracycline (NICE). Hierbij moet rekening worden gehouden met het lokaal resistentiepatroon (ATS/ERS) en de aanbevelingen en richtlijnen van lokale microbiologen (NICE, aanbevelingsgraad D). De keuze van het antibioticum moet opnieuw geëvalueerd worden wanneer de gegevens van het antibiogram beschikbaar zijn (NICE, aanbevelingsgraad D).

In de BAPCOC richtlijnen wordt een behandelduur van 8 dagen vooropgesteld, onafhankelijk van de keuze van het antibioticum. Volgens BÄK/AWMF/KBV duurt de antibioticatherapie bij acute bacteriële opstoot in de regel 5-10 dagen. In een meta-analyse van studies bij patiënten met lichte tot matige opstoten van COPD werd nochtans geen verschil gevonden in klinische genezing tussen kortdurende (≤ 5 dagen) en langer durende (> 5 dagen) behandelingen (OMS, niveau 1, bewijskracht A1).

Bij meermaals recidiverende exacerbaties moet men bij patiënten met ernstgraad III en IV (GOLD) rekening houden met probleemkiemen (pseudomonas en gramnegatieve enterobacteriën) (BÄK/AWMF/KBV).

3. Wat is de plaats van niet-medicamenteuze behandelingen in de aanpak van lichte tot matige opstoten van COPD?

3.1 Fysiotherapie

Fysiotherapie die gebruik maakt van positive expiratory pressure masks moet overwogen worden bij bepaalde patiënten met exacerbaties van COPD om te helpen bij het verwijderen van sputum (NICE).

3.2 Pulmonaire rehabilitatie (PR)

Pulmonaire rehabilitatie werd door de ATS en ERS recent gedefinieerd als volgt: "Een op evidentie gebaseerde multidisciplinaire en uitgebreide interventie voor patiënten met een chronische luchtwegaandoening die symptomatisch zijn en vaak verminderde dagelijkse activiteit vertonen. Geïntegreerd in de individuele behandeling van de patiënt, is pulmonaire rehabilitatie er op gericht om de symptomen te verminderen, de functionele status te optimaliseren, de medewerking te verbeteren en de kosten voor gezondheidszorg te reduceren door het stabiliseren of omkeren van systemische manifestaties van de aandoening." (BTS guideline, p. i 12).

3.2.1 Tijdens acute opstoot

Het is aangewezen om een vorm van rehabilitatie op te starten tijdens een acute opstoot van COPD om de mobiliteit en functionaliteit van patiënten te behouden (BTS/ACPRC, aanbevelingsgraad D).

3.2.2 Na acute opstoot

Volgens BTS/ACPRC is het aangewezen om zo snel mogelijk na een acute opstoot van COPD een programma van pulmonaire rehabilitatie op te starten (aanbevelingsgraad B).

De SPLF beveelt eveneens aan om een programma van pulmonaire rehabilitatie op te starten na een acute opstoot van COPD, zeker indien deze geleid heeft tot hospitalisatie (aanbevelingsgraad G1+). (p. S37)

We vonden een recente Cochrane Systematic Review (Puhan et al, 2010) (11), waarin het effect van pulmonaire rehabilitatie, opgestart binnen de drie weken na een behandeling voor een acute exacerbatie, werd geëvalueerd. In totaal werden 9 kleinere studies van een matige methodologische kwaliteit in de review opgenomen. Op basis van gegevens uit vijf van deze studies werd aangetoond dat PR leidt tot een significante reductie in de kans op hospitalisatie (OR 0.22; 95% CI 0.08 tot 0.58), met een NNT van 4. Het risico op overlijden was eveneens significant gedaald (OR 0.28; 95% CI 0.10 tot 0.84), met een NNT van 6 (drie studies). De review toonde verder een significant verschil tussen controle en interventiegroepen wat betreft levenskwaliteit, zeker voor wat betreft de domeinen 'vermoeidheid' en 'dyspnee'.

4. Welk stappenplan kan gevolgd worden bij de aanpak van lichte tot matige opstoten van COPD?

In de richtlijnen van ATS/ERS, BAPCOC en GOLD wordt telkens een duidelijk stappenplan aangegeven voor de aanpak van acute opstoten van COPD. Deze stappenplannen zijn weergegeven in bijlage 1.6.

Referentielijst deel 1

- (1) global initiative for chronic obstructive lung disease (gold), global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2010.
- (2) 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. 2004 Feb.
- (3) Evidence Based Richtlijnontwikkeling, Orde van Medische Specialisten Nederland. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. 2010.
- (4) Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. Huisarts Nu 2009;38:311-28.
- (5) American Thoracic Society and European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 2004.
- (6) British thoracic society physiotherapy guideline development group. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. Thorax 2011;64:i1-i52.
- (7) Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO. Revue des Maladies Respiratoires 2011;27(Supplément 1).
- (8) BÄK, KBV, AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie COPD. 2011.
- (9) Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. Pulm Pharmacol Ther 2010 Apr;23(2):135-44.
- (10) Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD001288.
- (11) Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;(10):CD005305.

Deel 2.

Chronische behandeling

0. Inleidende beschouwingen

Zoekstrategie

Medline (PubMed) en **Embase** werden geconsulteerd voor het identificeren van bijkomende systematische reviews en gecontroleerde studies. Volgende zoekopdrachten werden daarbij uitgevoerd (gebaseerd op zoekopdrachten gerapporteerd in internationale richtlijnen):

Voor medicamenteuze behandeling

Pubmed

```
("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Lung Diseases, Obstructive"[Mesh] OR "Bronchitis, Chronic"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema"[Mesh]) AND "chronic obstructive pulmonary disease"[all fields] AND ("mortality"[all fields] OR "safety"[All fields] OR "health"[all fields] OR "lungfunction"[all fields] OR "exacerbation"[all fields] OR "quality of life"[all fields] OR "Forced expiratory volume"[All fields] OR "efficiency"[all fields] OR "efficiency"[all fields] OR "Respiratory function tests"[All fields] OR "Functional residual capacity"[All Fields] OR "Vital capacity"[All fields] OR "spirometry"[all fields] OR "symptom score"[all fields] OR "clinical outcomes"[all fields] OR "tiffeneau"[all fields] OR "symptom"[all fields]) AND ("pharmacotherapy"[all fields] OR "drug treatment"[all fields] OR "treatment"[all fields] OR "drug therapy"[all fields] OR "drug"[all fields]) AND ("stable COPD"[all fields] OR "moderate COPD"[all] OR "severe COPD"[all fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2011/08/02"[PDAT]))
```

```
COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND (hasabstract[text] AND Humans[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp] AND adult[MeSH] AND ("2010/6/30"[PDat] : "2011/8/2"[PDat]))
```

```
COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND systematic AND (hasabstract[text] AND Humans[Mesh] AND ("2010/6/30"[PDat] : "2011/8/2"[PDat]))
```

Embase

```
'chronic obstructive lung disease'/exp/mj AND [humans]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND ('drug therapy' OR 'drug resistance' OR 'drug' OR 'pharmacotherapy' OR 'treatment' OR 'managing') AND ('efficacy' OR 'efficiency' OR 'clinical outcomes' OR 'safety' OR 'mortality' OR 'lungfunction' OR 'lung function' OR 'quality of life' OR 'health') AND 'copd' AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2008-2012]/py
```


Voor pulmonaire rehabilitatie:

Pubmed

("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Lung Diseases, Obstructive"[Mesh] OR "Bronchitis, Chronic"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema"[Mesh]) AND "chronic obstructive pulmonary disease"[all fields] AND ("mortality"[all fields] OR "safety"[All fields] OR "health"[all fields] OR "lungfunction"[all fields] OR "exacerbation"[all fields] OR "quality of life"[all fields] OR "Forced expiratory volume"[All fields] OR "efficiency"[all fields] OR "efficiency"[all fields] OR "Respiratory function tests"[All fields] OR "Functional residual capacity"[All Fields] OR "Vital capacity"[All fields] OR "spirometry"[all fields] OR "symptom score"[all fields] OR "clinical outcomes"[all fields] OR "tiffeneau"[all fields] OR "symptom"[all fields]) AND (**"pulmonary rehabilitation"[all fields]**) AND ("stable COPD"[all fields] OR "moderate COPD"[all] OR "severe COPD"[all fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2011/08/02"[PDAT]))

COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND **"pulmonary rehabilitation"**[all fields] AND (hasabstract[text] AND Humans[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp] AND adult[MeSH] AND ("2010/6/30"[PDat] : "2011/8/2"[PDat]))

COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND systematic AND **"pulmonary rehabilitation"** AND (hasabstract[text] AND Humans[Mesh] AND ("2010/6/30"[PDat] : "2011/8/2"[PDat]))

Embase

'chronic obstructive lung disease'/exp/mj OR 'chronic obstructive lung disease' AND [humans]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND (**'pulmonary rehabilitation'/exp OR 'pulmonary rehabilitation'**) AND ('efficacy' OR 'efficiency'/exp OR 'efficiency' OR 'clinical outcomes' OR 'safety'/exp OR 'safety' OR 'mortality'/exp OR 'mortality' OR 'lungfunction' OR 'lung function'/exp OR 'lung function' OR 'quality of life'/exp OR 'quality of life' OR 'health'/exp OR 'health') AND ('copd'/exp OR 'copd') AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2008-2012]/py

De lezer wordt verwezen naar het hoofdstuk over exacerbaties voor volgende aspecten:

Inclusie- en exclusiecriteria

Kritische evaluatie van de literatuur

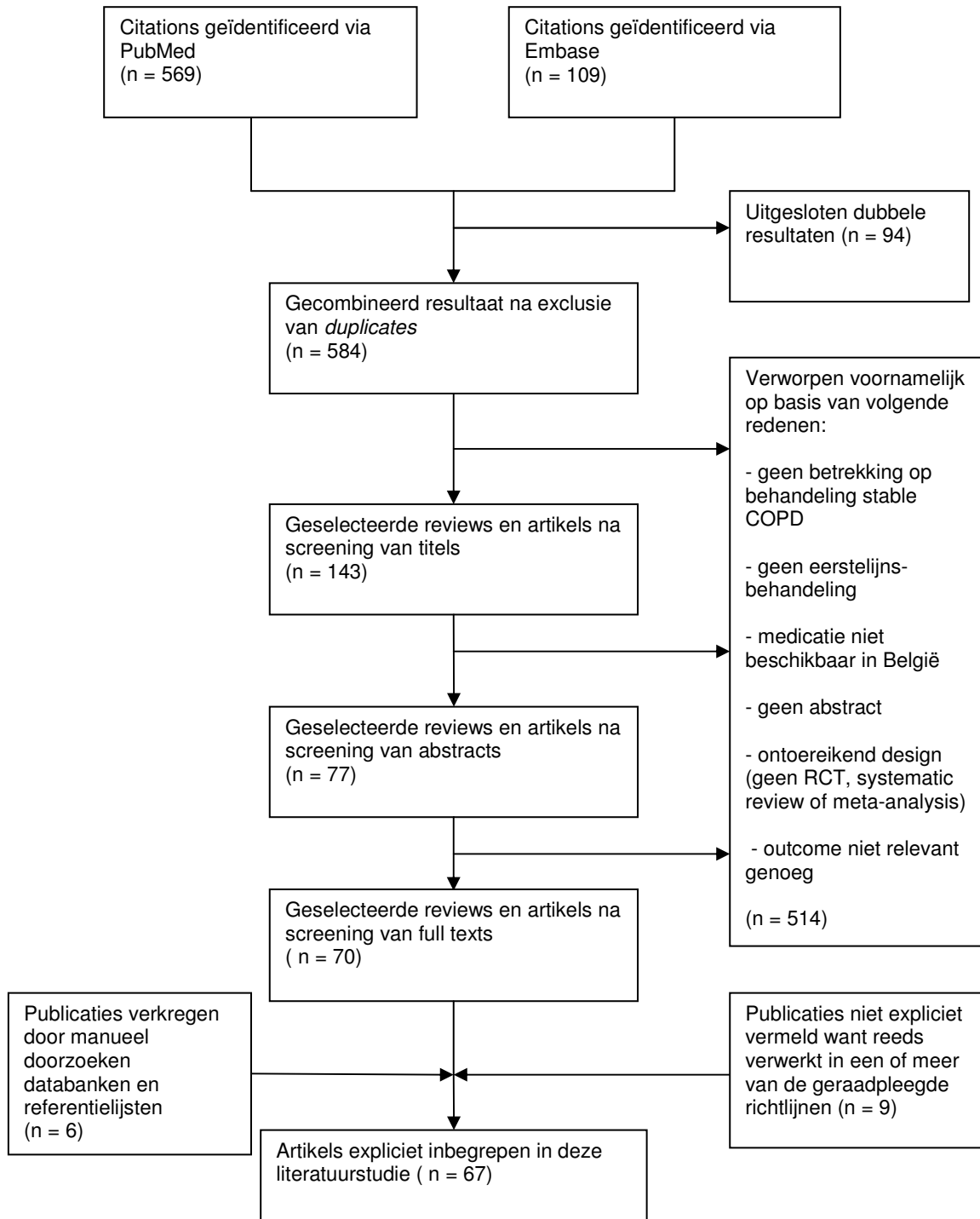
Verwerking literatuurgegevens

De kenmerken en resultaten van de geëvalueerde richtlijnen, systematische reviews en RCT's werden samengevat in tabellen door één onderzoeker (BC) en nagekeken door een andere onderzoeker (GL of VF).

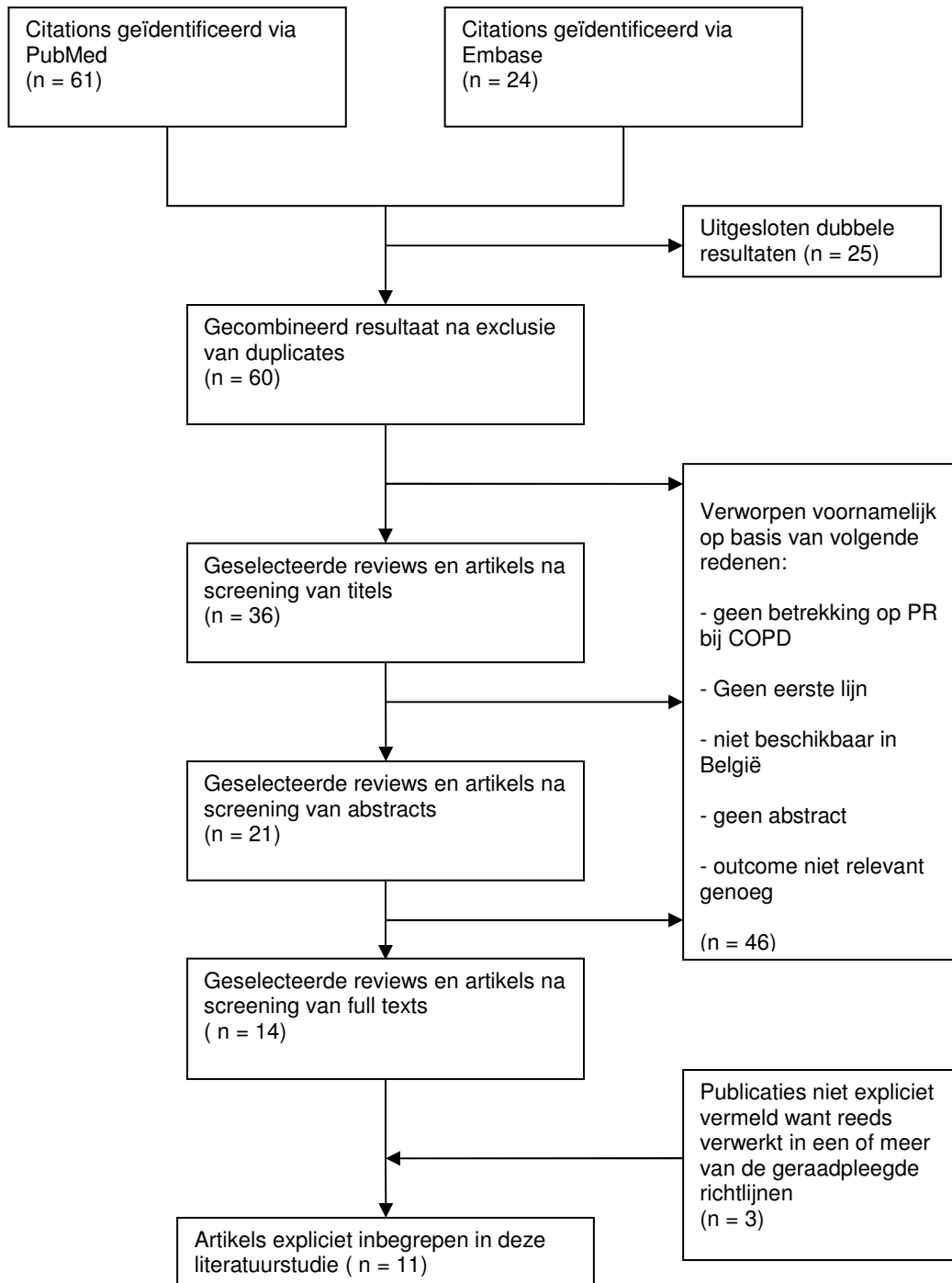
Resultaten van de zoekstrategie

De resultaten van de zoekopdrachten in Pubmed en Embase zijn weergegeven in Figuren 2.1. en 2.2.

De samenvattende tabellen van de studies die weerhouden werden, staan in bijlage 2.1.



Figuur 2.1: Bijkomende zoekopdracht Pubmed en Embase - medicamenteuze behandeling



Figuur 2.2: Resultaten zoekopdracht Pubmed en Embase – pulmonaire rehabilitatie

Juryvragen over chronische behandeling

1. Welke is de plaats van de geneesmiddelen bij chronische behandeling?

Betamimetica (korte, lange en ultralangwerkende)?

Inhalatiecorticoïden?

Anticholinergica?

Xanthinederivaten?

Combinaties: mucolytica; antileukotriënen; orale corticoïden, antibiotica?

Welke is de (vergelijkende) doeltreffendheid en de doelmatigheid?

Welke gegevens bestaan er over dosis, vorm, duur van de behandeling en veiligheid?

2. In hoeverre bestaat er een stappenplan? Is er een speciale rol voor bepaalde moleculen of klassen van geneesmiddelen bij specifieke fenotypes van COPD?

3. Wat is de plaats van pulmonaire rehabilitatie? (exercise training, nutrition counseling, education, psychosocial and behavioral intervention?)

4. Wat is de plaats van vaccinaties?

CHRONISCHE BEHANDELING (ALLE STADIA)	Richtlijn										
	ATS/ ERC	NGC	LESA	BTS/ ACPRC	BAPCOC	SPLF	NICE	COPD	GOLD	BÄK/AWF/ KBV	BÄK/AWF/ KBV
	VS / EU 2004	VS 2007	Nederland 2007	Engeland 2009	België 2009	Franstalig 2009	Engeland 2010	Nederland 2010	Worldwide 2010	I-II Duitsland 2011 ¹	III-IV Duitsland 2011 ¹
Strategie?											
Bronchodilatoren (algemeen)	X				X	X (G1+)			X (A)		
Kort werkende betamimetica (SABA)	X	X				X	X (2004)	1	X (A)	A	A
Lang werkende betamimetica (LABA)	X	X				X (G2+)	X (2010n)	1	X (A)	A	A
Ultralang werkende betamimetica											
Kort werkende muscarine antagonisten (SAMA)	X	X				X	X (2004)	1	X (A)	A	A
Lang werkende muscarine antagonisten (LAMA)	X	X				X (G2+)	X (2010n)	1	X (A)	A	A
Orale betamimetica						X					
Xanthinederivaten (theofylline)	X	X			X (D)	X (G2-)	X (2004)	1	X (B)		
Inhalatiecorticoiden (ICS)	X	X			X (B)	X	X (2010n)	1	X (A)		B
Orale corticoiden		X						1-			
- Korte termijn						X (G2+)	X (2010-)		X		
- Lange termijn						X (G1-)	X (2004-)		X (A-)		A -
Mucolytica	X	X			X (A-)	X (G2-)	X (2004 en 2010)	2-	X (D-)	B -	B -
Antitussiva		X				X (G1-)	X (2004-)		X (D-)	B -	B -
Antibiotica	X (-)	X				X (G2-)	X (2004-)	1-	X (A-)		
Antileukotriënen	X (-)					X (G1-)			X (-)		
Fosfodiesterase 4 inhibitoren (roflumilast)									X (B)		
Anti-oxidantia (N-acetylcysteine, alpha-tocopherol, beta-caroteen)		X					X (2010-)		X (B)		
Vasodilatoren (NO)	X (-)								X (-)		
Respiratoire stimulantia	X										
Narcotica (oraal, parenteraal)									X		
Combinaties		X								A	
- Algemeen: bronchodilatoren						X			X (A)		
- SABA + SAMA	X	X									
- LABA + SAMA	X										
- LABA + LAMA											
- LABA + ICS	X					X (G2+)	X (2010n)	1	X (A)		
- LAMA + (LABA + ICS)							X (2010n)				
- (LABA + ICS) + LAMA							X (2010n)				
- LABA + theofylline	X						X (2010n)		X		
- betamimetica + theofylline		X									
- anticholinergica + theofylline		X									
Vernevelaars	X						X (2004)			X	X
Puffers	X						X (2004)			X	
Voorzetkamers							X (2004)				

Tabel 2.1: Overzicht medicamenteuze behandelopties die besproken worden in de verschillende richtlijnen, met aanduiding van de graad van aanbeveling

CHRONISCHE BEHANDELING (ALLE STADIA)	Richtlijn
--------------------------------------	-----------

Strategie?	ATS/ ERC	NGC	LESA	BTS/ ACPRC	BAPCOC	SPLF	NICE	COPDn	GOLD	BAK/AWF/ KBV Duitsland 2011 ¹
	VS / EU 2004	VS 2007	Nederland 2007	Engeland 2009	België 2009	Franstalig 2009	Engeland 2010	Nederland 2010	Worldwide 2010	
Pulmonaire rehabilitatie: - Exercise training	X	X			X	X (G1+) X (G1+ / G2+)	X (2004 en 2010n) X X X	A/B	X	X
- Nutrition counselling	X								X	
- Education	X								X	
- Psychosocial and behavioral intervention	X					X (G2+)	X		X	
Kinesitherapie										X
- Bewegen			X							
- Ademhalingsoefeningen			X	X (C-D)	X	X (G1+) X (G1-)	X (2004)	X		
- Kloppen, trillen				X (D-C- D)						
- Houding (schoudergordel actief of passief fixeren, vooroverbuigen in zithouding, vooroverbuigen bij staan of liggen)				X (B-B-D)						
- Walking aids (rollator, gutter rollator, energiebesparende technieken)				X (C)						
- Ventilation feedback training				X (D)						
- Aanpak van angst en paniek				X (C)						
- Praktijkoefeningen				X (A)						
- Training van de ademhalingsspieren				X (C-D)		X (G1+ / G2+)		B		
- Airway clearance techniques				X (D)						
- Bekkenbodetraining										
Educatie			X				X (2004)		X	
- Nagaan van de behoefte aan educatie						X				
- Therapeutische educatie, o.a. inhalatietechniek					X	X			X (B)	
- Impact op vaardigheden, coping en gezondheidstoestand									X (A)	
- Impact op rookstop									X (B)	
- Impact op reageren op exacerbaties									X (B)	
- Impact op beslissingen bij het levenseinde										
Aanpak van angst en depressie	X					X (G1+)	X (2004)			
Nutritie:		X								
- controle BMI	X		X				X (2004)			X
- anabole steroïden								X		
- vermageren								X		
- orale supplementen en training										
Rookstop:										
- Algemeen	X	X	X		X	X (G1+)	X (2004 en 2010n)		X (A)	
- Counselling	X					X (G1+)			X	
- Gedragstherapie (+ farmacotherapie)						X (G2+)		1		
- Nicotine vervang therapie (NRT)	X (1 ^e lijn)	X				X (G1+)		X (1-3)	X	
- Bupropion	X (1 ^e lijn)	X				X (G2+)		X (1-4)	X	
- Nortryptiline	X (2 ^e lijn)							X (1-4)	X	
- Varenicline						X (G1+)		X (1-3)	X	
Vaccinatie		X								
- Influenza (jaarlijks)	X				X (A)	X (G1+)	X (2004)	1	X (A)	
- Pneumokokken (5-jaarlijks)	X				X (C)	X (G2+)	X (2004)	1- 1-	X (B)	

Tabel 2.2: Overzicht niet-medicamenteuze behandelopties die besproken worden in de verschillende richtlijnen, met aanduiding van de graad van aanbeveling

1. Welke is de plaats van geneesmiddelen bij chronische behandeling?

Eens de diagnose van COPD gesteld worden volgende therapeutische doelstellingen nagestreefd (GOLD):

- Symptomen verlichten
- Verslechteren van de ziekte-toestand voorkomen
- Tolerantieniveau verhogen
- Gezondheidstoestand verbeteren
- Complicaties voorkomen en behandelen
- Exacerbaties voorkomen en behandelen
- Mortaliteit reduceren

Deze doelstellingen moeten gehaald worden met een minimum aan nevenwerkingen. Dat is een uitdaging omdat COPD-patiënten meestal lijden aan comorbiditeiten. De mate waarin hoger genoemde therapeutische streefdoelen bereikt worden hangt af van de individuele patiënt. Het resultaat blijft niet beperkt tot COPD alleen. Het kan zich op meerdere terreinen manifesteren.

Intentioneel screenen blijft nog steeds controversieel. Enerzijds beschikt men, naast rookstop, momenteel niet over een therapie die het natuurlijke verloop van COPD beïnvloedt. Anderzijds moet iedere roker, ongeacht of hij nu COPD heeft of niet, stoppen met roken. En over de impact van de confrontatie van de roker of de COPD patiënt met het resultaat van zijn spirometrie bestaat geen consensus. Er bestaat een zekere consensus rond 'case-finiding' in hoog risicogroepen met klachten (bv. hoesten en/of dyspnoe bij een roker of risicoberoep > 40 jaar) (Expert opinie).

Het is niet de bedoeling om therapiereductie na te streven. Luchtwegobstructie is de primaire stoornis bij COPD. Therapeutische benadering vraagt om inzet van farmacologische en niet-farmacologische middelen (GOLD).

1.1 Richtlijnen in het algemeen

Volgende uitkomsten worden frequent gehanteerd in de richtlijnen:

- Symptomen: dyspneu aan de hand van de TDI; vermoeidheid
- Exacerbaties: meestal aantal en frequentie
- Longfunctie: FEV1, FVC, PEF
- Kwaliteit van leven: o.a. Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ), St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ)
- Inspanningstolerantie: meestal aan de hand van de loopafstand

- Bijwerkingen
- Mortaliteit

Richtlijnen worden in het algemeen vermeld volgens de complementariteit van de boodschappen.

1.1.1 ATS / ERS – AMERICAN THORACIC SOCIETY and EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY

Deze richtlijnen zijn nagenoeg identiek met de GOLD (zie aldaar).

1.1.2 BAPCOC – BELGIAN ANTIBIOTIC POLICY COORDINATION COMMITTEE

Deze richtlijn is vooral bedoeld voor acute exacerbaties en volgt voor wat de meer chronische aanpak betreft voornamelijk de NICE en GOLD richtlijnen.

1.1.3 BÄK/AWMF/KBV – BUNDESÄRZTEKAMMER / ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN / KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Geeft vooral overzicht van therapeutica.

1.1.4 GOLD – GUIDELINES FOR OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Algemeen kan GOLD als basis worden genomen om de andere richtlijnen te toetsen.

Tabel 2.1 : Definitie van de ‘levels of evidence’

Categorie	Bronnen voor evidentie	Definitie
A	RCTs Rijk aan gegevens	Evidentie komt van eindpunten uit kwaliteitsvolle RCTs uitgevoerd met een patiëntenpopulatie representatief voor de populatie waarvoor de aanbeveling geldt. Het aantal patiënten en studies is voldoende talrijk
B	RCTs Beperkte omvang	Evidentie komt uit studies met een beperkt aantal patiënten, <i>posthoc</i> -, of subgroep analyse van studies, of uit meta-analyse van RCTs. Niveau B wordt toegekend wanneer er maar een beperkt aantal RCTs voorhanden zijn, wanneer het over kleinschalige studies gaat, wanneer de geïncludeerde populatie verschilt van de doelpatiënten of wanneer de resultaten enigszins inconsistent zijn
C	Niet gerandomiseerde studies Observationele studies	Evidentie komt van niet gecontroleerde of niet gerandomiseerde studies, of van observationele studies

D	Opinie van expertpanel	Dit niveau van evidentie wordt enkel gegeven in geval er onvoldoende literatuur voorhanden is, maar toch nood bestaat aan een richtlijn. Consensus binnen een expertpanel steunt op klinische expertise of kennis die niet valt binnen de hierboven genoemde criteria.
---	------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Volgende krachtlijnen werden weerhouden:

- Farmacologische therapie wordt best **geïndividualiseerd** teneinde symptomen te voorkomen en te controleren en om de frequentie en ernst van exacerbaties te reduceren, de gezondheidstoestand te verbeteren en inspanningstolerantie te verhogen.
- Hygiënische en educatieve maatregelen spelen een belangrijke rol bij **rookstop** (Evidence A).
- Meeste studies hebben aangetoond dat de bestaande medicaties voor COPD de voor de ziekte typerende lange termijn **achteruitgang in longfunctie niet wijzigen**.¹⁻⁶ (Evidence A). Daarom is behandeling gericht op verminderen van de symptomen en/of complicaties.
- Er is zeer beperkte evidentie dat regelmatige behandeling met langwerkende β 2-agonisten, inhalatiecorticoïden en combinaties hiervan de snelheid van achteruitgang van de longfunctie kunnen verminderen⁷ (Evidence B).
- Gezien COPD gewoonlijk progressief is, zijn de aanbevelingen voor farmacologische behandeling gebaseerd op de volgende **algemene principes** (geen niveau van evidentie aangegeven):
 - Behandeling is eerder cumulatief in functie van de ziekte-toestand.
 - Regelmatige behandeling moet voor lange tijd op hetzelfde niveau gehouden worden tenzij beduidende nevenwerkingen optreden of de ziekte erger wordt.
 - Nauwgezette monitoring is vereist om te verzekeren dat het specifieke doel van een therapie gehaald wordt zonder een onaanvaardbare kost voor de patiënt. Het effect van behandeling van COPD treedt mogelijk sneller op na behandeling met bronchodilatatoren en inhalatiecorticoïden dan vroeger werd gedacht⁸. Voorlopig is er geen effectieve manier om te voorspellen of een behandeling al dan de exacerbaties zal reduceren.

De behandeling gebeurt volgens het stadium van ernst. In de GOLD wordt hiervoor een schema gebruikt. Er bestaat evidentie voor behandeling van patiënten in stadium II.

Figuur 2.1: overzicht farmacologische behandelingsstrategieën van COPD (GOLD)

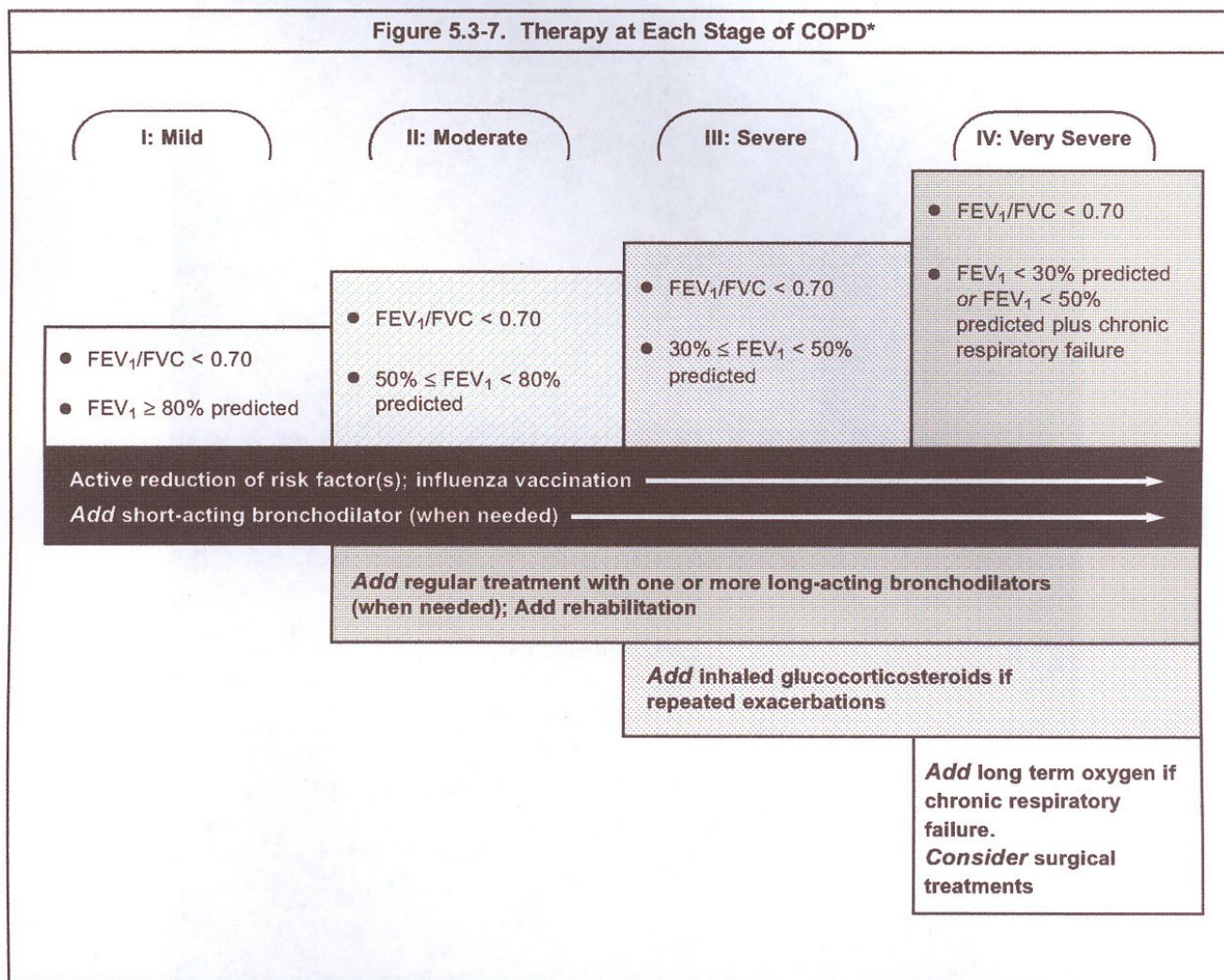
Pharmacologic Therapy by Disease Severity

Figure 5.3-7 provides a summary of recommended treatment at each stage of COPD. For patients with few or intermittent symptoms (*Stage I: Mild COPD*), use of a short-acting inhaled bronchodilator as needed to control dyspnea is sufficient. If inhaled bronchodilators are not available, regular treatment with slow-release theophylline should be considered.

In patients with *Stage II: Moderate COPD* to *Stage IV: Very Severe COPD* whose dyspnea during daily activities is not relieved despite treatment with as-needed short-acting bronchodilators, adding regular treatment with

a long-acting inhaled bronchodilator is recommended (**Evidence A**). Regular treatment with long-acting bronchodilators is more effective and convenient than treatment with short-acting bronchodilators (**Evidence A**). There is insufficient evidence to favor one long-acting bronchodilator over others. For patients on regular long-acting bronchodilator therapy who need additional symptom control, adding theophylline may produce additional benefits (**Evidence B**).

Patients with *Stage II: Moderate COPD* to *Stage IV: Very Severe COPD* who are on regular short- or long-acting bronchodilator therapy may also use a short-acting bronchodilator as needed.



*Postbronchodilator FEV₁ is recommended for the diagnosis and assessment of severity of COPD.

1.1.5. NICE – NATIONAL INSTITUTE for HEALTH and CLINICAL EXCELLENCE

Zie algoritme *management of stable COPD*: overzicht in de analyse van de guidelines: chronische behandeling (p.82).

De verdienste van NICE bestaat erin via het vermelde algoritme de plaats te bepalen van rookstop, educatieve maatregelen, behandeling van geassocieerd hartfalen, aandacht voor de BMI, chronische productieve hoest en angst en depressie.

De graden van aanbeveling zijn analoog aan GOLD.

1.1.6. OMS – ORDE van MEDISCHE SPECIALISTEN

Niveau van aanbevelingen

1	1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijke van elkaar uitgevoerde onderzoeken niveau A1 of A2
2	Tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C
4	Mening van deskundigen

Gradering van bewijskracht

A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen

De Nederlandse richtlijn werd geactualiseerd met gegevens over cardiovasculaire sterfte bij gebruik van anticholinergica of langwerkende betamimetica. Dit heeft geleid tot een nuancering van de aanbeveling, waarbij de lichte voorkeur voor anticholinergica bij cardiovasculaire comorbiditeit niet meer geldt.

1.1.7. SPLF – SOCIETE de PNEUMOLOGIE de LANGUE FRANCAISE

Graden van aanbeveling worden niet verklaard (cf. symboliek G+). Deze richtlijnen komen sterk overeen met GOLD:

- Kortwerkende bronchodilatoren in geval van intermitterende (= niet dagelijkse) dyspnee (COPD stadium I) (G2+).
- Langwerkende bronchodilatoren bij patiënten in stadium II tot IV met dagelijkse ademnood (G2+). **Er zijn geen criteria om één bepaalde bronchodilatator te verkiezen boven de andere.**
- Bij onvoldoende resultaat kan theofylline worden toegevoegd met bepaling van plasmaspiegels, wegens het nauwe therapeutische venster (G2+).
- Kortwerkende bronchodilatoren hebben de functie van redmedicatie bij dyspnee in patiënten met COPD stadium II tot IV (G2+). We beschikken niet over voldoende elementen om voor toedienen van hoge doses bronchodilatoren met een vernevelaar als basistherapie in te stellen. Vernevelaars worden dus niet aanbevolen (G2-). Vernevelen kan eventueel bij gestabiliseerde patiënten met ernstige COPD wanneer de klinische situatie van de patiënt beter evolueert dan met een conventionele behandeling. Bij het merendeel van de patiënten zal een voorzetkamer evenwel het beoogde effect geven. Therapie met vernevelaar geeft vaak aanleiding tot verwaarlozen van de basistherapie met langwerkende bronchodilatoren of inhalatiecorticoïden. Langwerkende bronchodilatoren zijn immers niet beschikbaar om via verneveling te worden toegediend (expert opinie).
- Een combinatie van een **inhalatiecorticosteroid** met een **langwerkend betamimeticum** is aangewezen bij patiënten behandeld met bronchodilatoren en een FEV1 van minder dan 50% van de voorspelde (stadium III en IV) (< 60% van de voorspelde waarde bij behandeling met salmeterol + fluticasone propionaat). Een dergelijke behandeling kan de frequentie van de exacerbaties verminderen en de leefkwaliteit verbeteren (sterke aanbeveling G1+).

1.2 Specifieke therapeutica

1.2.1 Bronchodilatoren

1.2.1.1 Algemeen

Wat beloven ze ?

Bronchodilatoren bevorderen de **toename van de één secondewaarde, de afname van de hyperinflatie** in rust en tijdens inspanning^{31,32} en verbeteren de **inspanningstolerantie**. De mate waarin deze veranderingen plaats vinden is niet^{11,33} makkelijk voorspelbaar op basis van de verbetering in FEV₁ (GOLD)¹. De bijdrage tot de toename van de één secondewaarde wordt des te belangrijker naarmate de COPD vordert. (ATS / ERS: preklinisch, geen maat van evidentie).

Bronchodilerende medicatie neemt een centrale plaats in bij het behandelen van COPD³⁵⁻³⁸ (Evidentie A). Ze worden symptomatisch of geregeld toegepast, naargelang de symptomen. (GOLD; SPLF: G1+).

Wat rest van de beloften in de klinische praktijk ?

- De doeltreffendheid van bronchodilatoren mag niet enkel via respiratoire parameters worden geëvalueerd, maar moet ook bijkomende uitkomsten includeren zoals verbetering van symptomen, dagelijkse activiteiten, inspanningstolerantie en de snelheid waarmee symptomen verlichten (NICE: graad D van aanbeveling).
- Er bestaat **geen directe relatie tussen respiratoire parameters (FEV1; PEF) en de symptomatologie**^{11,33}. Die houdt hoogstwaarschijnlijk verband met de afname van de hyperinflatie, gecorreleerd met een reductie van de dyspnee bij rust en verbeterde inspanningstolerantie^{31,32,41-43 35-38,63} (SPLF: hoge graad van evidentie).
- Er bestaat geen klinische voorkeur voor gebruik van de ene of andere klasse⁶⁴ (SPLF).
- Voor patiënten met **weinig frequente klachten kan volstaan worden met kortwerkende bronchusverwijders** (kortwerkende β 2-agonisten of ipratropium of combinatie kortwerkende β 2-agonisten-ipratropium). Bij onvoldoende klinische controle of, indien patiënten hun medicatie als onderhoud gebruiken, is een langwerkende bronchusverwijder aangewezen (OMS; SPLF: **G1+**).^{7,8,60,61}
- Bij COPD in stabiele toestand is het voorschrijven van **geïnhaleerde bronchodilatoren al dan niet in combinatie met ICS** aanbevolen om **symptomen en leefkwaliteit** te verbeteren^{12,16,29} en de frequentie van exacerbaties te verminderen^{46,52,55,62} (SPLF: **G1 +**)

¹ Verbetering van de respiratoire parameters vertoont een sterkere relatie met de hoeveelheid bronchodilatator gefixeerd in het longweefsel, wat wijst op het belang van de juiste inhalatietechniek⁶³ (SPLF)

- Na **4-6 weken** behoort de **reactie van de patiënt op de medicatie geëvalueerd** te worden (zowel de effectiviteit als de bijwerkingen) (OMS).
- Geregelde bronchodilaterende therapie kan achteruitgang van de longfunctie niet voorkomen of de prognose verbeteren in *Stadium I: Mild COPD*³⁴ (GOLD: Evidentie B; SPLF: matige graad van evidentie)
- Ze dragen bij tot een **vermindering van de gepercipieerde kortademigheid**.^{9,10} (ATS/ERS)
- Kortwerkende bronchodilatoren kunnen de **inspanningstolerantie** plots doen toenemen.^{9,11} Anticholinergica q.i.d. kunnen de **gezondheidsgerelateerde leefkwaliteit** over een periode van 3 maand verbeteren in vergelijking met placebo.¹² (ATS / ERS: geen graad van evidentie; NICE).
- Bronchodilatoren vertonen een relatief vlakke dosis-antwoordcurve wanneer de FEV1 als uitkomst wordt genomen³⁵⁻³⁸. Opvoeren van de dosis van een beta-agonist of een anticholinergicum is wellicht nuttig bij exacerbaties³⁹ (**Evidentie B**) maar helpt niet noodzakelijk bij een stabiele toestand⁴⁰ (**Evidentie C**) (GOLD).
- **Alle categorieën** bronchodilators verhogen de inspanningstolerantie in COPD, zonder significant effect op de FEV1^{32,41-43} (**Evidentie A**) (GOLD).
- **Chronische behandeling met langwerkende bronchodilatoren**⁴⁴ is effectiever en biedt meer comfort dan behandelen met kortwerkende bronchodilatoren^{12,16,29,45} (**Evidentie A**) (GOLD). Bij een FEV1 \geq 50% van de voorspelde zijn langwerkende beta-agonisten of langwerkende anticholinergica aangeraden (NICE: Grade D)
- **Geregeld gebruik van een langwerkende beta-2-agonist**¹² of van een kort- of langwerkend anticholinergicum verbetert de gezondheidstoestand^{12,16,29,45}. (GOLD)
- Toedienen via MDI (aërosolen onder druk) of DPI (poederinhalatoren verdient de voorkeur. De meerwaarde van een voorzetskamer speelt mogelijks een rol bij patiënten die niet in staat zijn een MDI of DPI correct te gebruiken (ATS / ERS: geen verwijzing naar bronnen in de literatuur; aangevuld met expert opinie).
- Bij onvoldoende effect moet de therapietrouw en inhalatietechniek gecontroleerd worden². Indien nodig moet de toedieningsvorm aangepast worden (spacer of vernevelaar). Wanneer ook dat niet helpt kunnen orale sympathomimetica in retardvorm worden ingezet³. Wanneer de toegediende medicatie niet tot niet tot een verbetering van de symptomen en/of de longfunctie leidt is overschakeling op een andere bronchodilatator te proberen (COPDd; OMS: geen graad van aanbeveling). Er kan **eventueel nog aanvullende medicatie** worden voorgeschreven, in eerste instantie nog een tweede langwerkend middel, ondanks gebrek aan bewijs (OMS; SPLF).

² SPLF raadt aan om bij elke consultatie de inhalatietechniek te controleren (G2+).

³ In België zijn geen retardvormen van betamimetica beschikbaar. Volgens GOLD geeft orale therapie minder snel effect en meer nevenwerkingen (Evidentie graad A)⁴⁸

- Volgens sommige richtlijnen zijn snel- en kortwerkende bronchodilatoren economisch voordeliger, maar ze moeten frequenter worden toegediend met mogelijks lagere therapietrouw (COPDd). Dat geldt voor COPD I en II patiënten (het gros van de patiënten bij de huisarts), die misschien zelfs geen langwerkend bronchodilatoren nodig hebben, omdat ze zelden last van dyspnoe hebben. Dit geldt niet voor de COPD III of IV patiënten, gezien het gunstige effect op exacerbaties (expertopinie).
- Nevenwerkingen (OMS)
 - In een **drietal meta-analyses en twee onderzoeken** is het risico op ernstige bijwerkingen (ernstige exacerbaties, sterfte) van luchtwegverwijders geanalyseerd. Wat betreft sterfte wordt onderscheid gemaakt in **respiratoire, cardiovasculaire en totale mortaliteit**.⁵⁰⁻⁵⁵ⁱ.
 - De **resultaten** van de meta-analyses en onderzoeken betreffende ernstige bijwerkingen en sterfte bij gebruik van kort-en langwerkende luchtwegverwijders zijn **inconsistent**⁴.
Per definitie is inhalatietherapie relatief veilig, gezien het geringe systemische effect. Voor zover er ernstige bijwerkingen zijn, zijn deze toch relatief zeldzaam, en komen zij in de klinische praktijk nauwelijks voor, zoals ook bevestigd in grootschalig klinisch onderzoek zoals de Torch en de Uplift studie (expertopinie).

Samengevat

Bronchodilatoren verhogen de inspanningstolerantie. Er bestaat geen rechtstreeks verband tussen deze inspanningstolerantie en de FEV1. Bronchodilatoren kunnen achteruitgang van de respiratoire performantie niet tegengaan.

Langwerkende brochodilatoren zijn te verkiezen boven kortwerkende omwille van een hoger comfort voor de patiënt. Er bestaat onvoldoende evidentie over mogelijke risico's van langwerkende bronchodilatoren.

1.2.1.2 Vergelijking tussen kort- en langwerkende bronchodilatoren

OMS vergelijkt verschillende uitkomsten

Symptomen:

⁴ Dit heeft deels te maken met de gekozen uitkomstmaat (overall sterfte of respiratoire of cardiovasculaire mortaliteit) en deels met het samenvoegen van kort en langwerkende middelen in de analyses van Salpeter et al. Dit bemoeilijkt het beoordelen van het risico van de afzonderlijke geneesmiddelen. Bovendien was in geen van de (in de meta-analyses besproken) onderzoeken mortaliteit een primair of secundair eindpunt.

- (Niveau 1) Salmeterol en ipratropium hebben vergelijkbare effecten op dyspneu (gemeten met de Transitional Dyspnoe Index =TDI). Tevens is er een vergelijkbare noodzaak voor het gebruik van aanvullende redmedicatie bij patiënten in beide groepen. De effecten van formoterol op symptomen zijn niet consistent. (A1)⁵⁶
- (Niveau 1) Er is geen significant verschil tussen salmeterol en tiotropium in dyspneu en in het gebruik van noodmedicatie. (A1)^{57,58}
- (Niveau 1) Er is een significante afname van de dyspneu-score (gemeten met de Transitional Dyspnoe Index =TDI) bij gebruik van tiotropium in vergelijking met ipratropium. (A1)⁵⁷

Longfunctie:

- (Niveau 1) Salmeterol geeft significant meer bronchusverwijding (FEV1 en PEF) dan ipratropium. De effecten van formoterol op longfunctie zijn niet consistent. (A1)⁵⁶.
- (Niveau 1) Tiotropium geeft meer bronchusverwijding dan salmeterol (p<0,05). (A1 Barr, 2006; A2 Donohue, 2002)^{57,58}.
- (Niveau 1) Tiotropium geeft meer bronchusverwijding dan ipratropium. (A1)⁵⁷

Exacerbaties:

- (Niveau 1) Er zijn geen verschillen gevonden tussen langwerkende β 2-agonisten en kortwerkende anticholinergica wat betreft de invloed op het aantal exacerbaties. (A1)⁵⁶
- (Niveau 1) Er zijn geen significante verschillen tussen langwerkende anticholinergica en langwerkende β 2-agonisten op het aantal exacerbaties en ziekenhuisopnames. (A1)⁵⁷
- (Niveau 1) Tiotropium reduceert de kans op een exacerbatie in vergelijking met ipratropium (OR 0,64; 95% BI 0,4-0,92) (A1)⁵⁷.

Kwaliteit van leven:

- (Niveau 1) Er is geen significant verschil tussen salmeterol en ipratropium wat betreft de kwaliteit van leven (Chronic Respiratory Questionnaire, CRQ). De data voor formoterol zijn inconsistent. (A1 Appleton 2006)⁵⁶
- (Niveau 1) Er is geen significant verschil in kwaliteit van leven (St George Respiratory Questionnaire, SGRQ) tussen salmeterol en tiotropium⁵. (A1 Barr 2006)⁵⁷(A2 Donohue 2002)⁵⁸

Inspanningstolerantie

(Niveau 1) Er is geen significant verschil tussen salmeterol en ipratropium wat betreft inspanningstolerantie gemeten met de St George Respiratory Questionnaire. (A1)⁵⁶

⁵ Een expert laat opmerken dat een wandeltest van 6 minuten beter toelaat de patiënt te evalueren dan de geciteerde vragenlijstn (expertopinie).

Ziekenhuisopnames en sterfte

(Niveau 1) Het gebruik van (kort- en langwerkende) anticholinergica liet een klein, statistisch significant verschil zien in vergelijking met het gebruik van β 2-agonisten ten aanzien van ziekenhuisopnames (significant minder ziekenhuisopnames), maar niet met betrekking tot sterfte. (A1)⁵⁹

Bijwerkingen

(Niveau 1) Patiënten met tiotropium hebben meer klachten van een droge mond dan patiënten met salmeterol of ipratropium. Ook treden vaker urineweginfecties op in vergelijking met ipratropiumgebruikers. (A1)⁵⁷

Alhoewel urineweginfecties kunnen optreden, worden ze in de klinische praktijk niet of zelden gezien. Accomodatiestoornissen en glaucoom treden frequenter op (expertopinie)

Samengevat

Salmeterol en tiotropium hebben een vergelijkbare therapeutische doeltreffendheid (cf. symptomen en gebruik van redmedicatie). Respiratoire parameters verbeteren meer met tiotropium dan met salmeterol. Exacerbaties verminderen gelijkmatig met tiotropium en langwerkende beta-2-agonisten. Kwaliteit van leven en inspanningstolerantie evolueren gelijkaardig met langwerkende beta-agonisten en anticholinergica. Er worden iets minder ziekenhuisopnames gezien met anticholinergica dan met beta-2-agonisten. Urineweginfecties en droge mond treden vaker op met tiotropium dan met salmeterol of ipratropium.

In hoeverre brengen bijkomende referenties nieuwe elementen aan qua vergelijking tussen bronchodilatoren?

Vogelmeier (2011)²⁰³

Besluit: Tiotropium voorkomt sterker exacerbaties dan salmeterol bij patiënten (rokers) met matige tot ernstige COPD (**matige graad** van evidentie).

Type studie: gerandomiseerde dubbelblinde gecontroleerde dubbel dummy studie

Patiënten: meer dan 7000 patiënten met $FEV1 \leq 70\%$ van voorspelde waarde

Interventie: vergelijking tussen 18 μ g tiotropium en 50 μ g salmeterol éénmaal daags gedurende 1 jaar.

Primair eindpunt: tijd tot eerste exacerbatie

Van den Bruel (2010) ²⁰⁴

Besluit: tiotropium voorkomt sterker exacerbaties dan ipratropium en salmeterol. De klinische relevantie van de verschillen zijn discutabel. Selectie-bias is mogelijk (funnel plot) (**matige graad** van evidentie).

Type studie: meta-analyse

Patiënten: meer dan 13.000 patiënten met matige tot ernstige COPD: FEV1 \leq 36-51% van voorspelde waarde

Interventies: vergelijkingen met ipratropium, placebo en salmeterol

Primair eindpunt: frequentie van exacerbaties en hospitalisaties

Gershon 2011 ²⁰⁵

Besluit: wie eerst langwerkende beta-2-agonisten krijgt voorgeschreven bij de behandeling van matige COPD lijkt een lagere mortaliteit te vertonen dan wie langwerkende anticholinergica krijgt voorgeschreven (1,14 BI 95% 1,09-1,19) (**lage graad** van evidentie).

Type studie: retrospectieve cohortestudie

Patiënten: meer dan 46.000 met een gemiddelde leeftijd van 77 jaar, tot 5,5 jaar opvolging

Interventies: langwerkende anticholinergica en beta-2-agonisten

Primair eindpunt: algemene mortaliteit

Sing 2011 ²⁰⁶

Besluit: bij patiënten die een tiotropium vernevelaar gebruiken verhoogt de mortaliteit met 52% ten opzichte van placebo (**lage graad** van evidentie). Oplossing voor verneveling is niet op markt in België.

Type studie: systematische review en meta-analyse

Patiënten: meer dan 6500 in verschillende stadia van COPD

Interventie: tiotropium vernevelaar of placebo

Primair eindpunt: algemene mortaliteit

Rodrigo 2009 ²⁰⁷

Besluit: tiotropium verhoogt niet significant de kans op ernstige nevenwerkingen of mortaliteit in vergelijking met salmeterol of placebo (**matige graad** van evidentie).

Type studie: systematische review en meta-analyse

Patiënten: meer dan 18.000 met FEV1 gemiddelde 41% van voorspelde waarde

Interventie: tiotropium, langwerkende beta-2-agonisten, inhalatiecorticoiden, placebo.

Primair eindpunt: samengesteld eindpunt van ernstige cardiovasculaire accidenten, al dan niet dodelijk.

Stephenson (2011) ²⁰⁸

Besluit: het gebruik van kort- en langwerkende anticholinergica gaat gepaard met een toegenomen kans op acute urinaire retentie. Mannelijke patiënten die zowel kort- als langwerkende anticholinergica nemen en deze met benigne hyperplasie van de prostaat lopen het meest risico (**lage** graad van evidentie).

Type-studie: nested, case-control.

Patiënten: meer dan 500.000 met uitsluiting van patiënten die al een voorgeschiedenis hadden van acute urinaire retentie.

Interventie: anticholinergica versus geen anticholinergica.

Primair eindpunt: acute urinaire retentie.

Welte (2008) ²⁰⁹

Eénmaal daags 24 µg formoterol is gelijkwaardig aan tweemaal 12 µg. Een éénmaal daagse toediening verbetert mogelijk de therapietrouw, maar daarvoor levert de studie geen bewijs (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: gerandomiseerd, dubbelblind, parallel, multicenter

Patiënten: meer dan 300 patiënten in totaal: stadium II-III GOLD met salbutamol volgens noodzaak

Interventie: formoterol via Novolizer® in de aangegeven dosering, gedurende 12 weken.

Primair eindpunt: FEV1 vóór toedienen van formoterol.

Bateman (2008) ²¹⁰

Tiotropium gedurende 6 weken geeft resultaten vergelijkbaar met de combinatie salmeterol + fluticasone in patiënten met matige tot ernstige COPD, ondanks de ongunstiger respiratoire parameters bij de tiotropiumpatiënten bij aanvang van de studie. De resultaten van deze piloot studie vragen om bevestiging in een grootschalige studies (**lage** graad van evidentie).

Type-studie: gerandomiseerd, dubbelblind, triple dummy, multicentrisch.

Patiënten: 107 in totaal; FEV1 ≤ 80% van voorspelde waarde.

Interventie: tiotropium versus fluticasone/salmeterol gedurende 6 weken.

Primair eindpunt: FEV1 op dag 43.

Yohannes (2011) ²¹¹

Het gaat hier om een zogezegde meta-analyse, maar valt uiteen in diverse eindpunten, waarvoor slechts een deel van de patiënten worden gebruikt (**lage** graad van evidentie).

Troosters (2010) ²¹²

Behandeling met tiotropium toegevoegd aan conventionele COPD-behandeling verbetert de longfunctie en de leefkwaliteit. De longfunctie ging trager achteruit en tiotropium vertraagde het

opstarten van bijkomende onderhoudstherapie. Tiotropium verlaagde de mortaliteit, maar niet significant (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, parallel.

Patiënten: meer dan 800 in totaal; rokers met FEV1 \leq 70%.

Interventie: tiotropium versus placebo gedurende 4 jaar.

Primair eindpunt: longfunctie (FEV1).

Bateman (2010) ²¹³

Eénmaal daags tiotropium met de Respimat® inhaler (niet op de markt in België)⁶ verbeterde de longfunctie, verminderde het risico op exacerbatie en verhoogde de leefkwaliteit na 48 weken behandeling. Nevenwerkingen waren vergelijkbaar. Fatale accidenten verschilden niet significant tussen tiotropium groepen (5 en 10 µg per dag) en placebo (**matige** graad van evidentie).

Johansson (2008) ²¹⁴

Gebruik van tiotropium verbetert de longfunctie in patiënten met lichte COPD (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd.

Patiënten: meer dan 200 in totaal; FEV1 tussen 70 en 60% van voorspelde waarde.

Interventie: tiotropium versus placebo gedurende 12 weken.

Primair eindpunt: FEV1 .op dag 1, 15 en 85.

Tashkin (2010) ²¹⁵

Het gaat over een subgroep analyse van de 'UPLIFT' studie op diverse respiratoire eindpunten zonder uitgesproken therapeutische resultaten (**lage** graad van evidentie).

Cote (2009) ²¹⁶

Formoterol 12 µg vergeleken met salmeterol 50 µg, geeft 5 en 30 minuten na toedienen betere FEV1 waarden. De vaststellingen werden gedaan na 28 dagen therapie. Inspanningstolerantie was beter en er werd minder redmedicatie gebruikt bij formoterol (**lage** graad van evidentie).

Type-studie: gerandomiseerd, multicentrisch, open label in parallel.

Patiënten: meer dan 250 in totaal; FEV1 minder dan 70% maar tenminste 35% van voorspelde waarde.

Interventie: formoterol versus salmeterol gedurende 28 dagen.

Primair eindpunt: FEV1 5 seconden na toedienen van geneesmiddel.

⁶ Alhoewel de Respimat® inhaler niet beschikbaar is in België bestaat er evidentie voor kinetische en klinische equivalentie tussen de Handihaler® en Respimat® [bron: Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5 µg via Respimat and 18 µg via Handihaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. Respiratory Medicine 2010; 104: 228-236 : studie uitgevoerd met Japanse patiënten].

Berton (2010)²¹⁷

De associatie formoterol + tiotropium verbeterde beter dan formoterol de dynamische hyperinflatie en de inspanningstolerantie bij patiënten met matige tot ernstige COPD. Patiënten met ernstige functiestoornissen hadden meest baat bij de combinatie (**lage** graad van evidentie).

Type-studie: gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, crossover.

Patiënten: 33 ex-rokers met post-bronchodilatator FEV1 < 70%.

Interventie: formoterol + tiotropium versus formoterol + placebo.

Primair eindpunt: FEV1, inspiratoire capaciteit.

Rodrigo (2008)²¹⁸

Patiënten met stabiele matige tot ernstige COPD hebben baat bij gebruik van langwerkende beta-2-agonisten, zonder verhoogd risico op respiratoir overlijden. De studie suggereert een superioriteit van tiotropium ten opzichte van langwerkende beta-2-agonisten. De meta-analyse includeerde ook patiënten die langwerkende beta-2-agonisten met inhalatiecorticoïden gebruikten (**lage** graad van evidentie).

Type-studie: meta-analyse

Patiënten: meer dan 20.000 patiënten met stabiele COPD

Interventie: langwerkende beta-2-agonisten versus placebo of anticholinergica gedurende tenminste 4 weken.

Primair eindpunt: exacerbaties, uitval uit de studie of mortaliteit.

Kaplan (2010)²²⁰

Tiotropium verhoogt de leefkwaliteit van COPD patiënten. Toevoegen van andere bronchodilatoren en inhalatiecorticoïden verhoogt verder de leefkwaliteit, maar de resultaten zijn niet consistent (**zeer lage** graad van evidentie).

Type-studie: systematische review.

Patiënten: aantal rokende COPD-patiënten in studie genomen niet gespecificeerd.

Interventie: tiotropium versus placebo of een actieve comparator, duur niet gespecificeerd.

Primair eindpunt: kwaliteit van leven.

Kliber (2010)²²¹

Regimes met inhalatiecorticoïden gecombineerd met een langwerkende bronchodilatator reduceren de mortaliteit met 20%. Langwerkende beta-2-agonisten of anticholinergica veranderen de mortaliteit niet in vergelijking met placebo (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: meta-analyse.

Patiënten: meer dan 30.000 patiënten; > 19 jaar.

Interventie: combinatie salmeterol/fluticasone of formoterol/budesonide versus placebo, salmeterol/fluticasone versus tiotropium of salmeterol alleen, salmeterol of tiotropium versus placebo.

Primair eindpunt: totale mortaliteit.

Cazzola (2010) ²⁶⁵

Er geen duidelijk verhoogd risico qua mortaliteit of cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten die een langwerkend anticholinerg geneesmiddel inhaleren. Deze besluitvorming komt uit een 4-jaar lopende studie met meer dan 19.000 patiënten waarin het risico van tiotropium vergeleken werd met placebo. Toch moet vermeld worden dat hoog-risicopatiënten uitgesloten werden indien ze leden aan coronaire aandoeningen, hartfalen, ritmestoornissen, hypoxemie met noodzaak tot zuurstoftherapie en een serumcreatinine vertoonden van > 2 mg/dl. In de dagelijkse praktijk is het moeilijk deze patiënten uit te sluiten. De risico-baten verhouding blijft gunstig voor tiotropium, ondanks de recente berichten over een verhoogd aantal cardiovasculaire accidenten bij patiënten die kortwerkende anticholinergica gebruiken. Een algemeen besluit blijft moeilijk gezien in gecontroleerde studies de risicopopulatie werd uitgesloten.

(**zeer lage graad** van evidentie)

Type-studie: review

Patiënten: meer dan 19.000 diverse COPD-patiënten

Interventie: tiotropium.

Primair eindpunt: opvolgen van cardiovasculaire en respiratoire parameters en cardiovasculaire accidenten.

Calverley (2010) ²⁹⁷

Post hoc analyse van de TORCH study toonde aan dat salmeterol en fluticasone, of gecombineerd geen verhoogd risico gaven op cardiovasculaire accidenten in patiënten met matige tot ernstige COPD. In de combinatiegroep was het aantal accidenten in net significant verminderd. (**lage graad** van evidentie).

Type studie: *post hoc* analyse van RCT.

Patiënten: > 6000 rokers of ex-rokers met matige tot ernstige COPD.

Interventie: salmeterol (50 µg) / fluticasone (500 µg) / combinatie: 2x daags.

Eindpunt: alle ernstige cardiovasculaire accidenten.

Decramer (2009) ²⁹⁸

Post hoc analyse van de UPLIFT studie wijst mogelijks op een verminderde jaarlijkse daling van de post bronchodilatator FEV1 voor patiënten in stadium GOLD II die tiotropium gebruikten ten opzichte van placebo (lage graad van evidentie).

Type studie: *post hoc* analyse van RCT.

Patiënten: > 2700: GOLD stadium II (rokers); FEV1 en FVC < 70% van voorspelde waarde.

Interventie: tiotropium 18 µg per dag.

Eindpunt: jaarlijkse achteruitgang van FEV1 (post bronchodilatator).

Besluiten uit de aanvullende literatuur

Recente literatuur richt zich herhaaldelijk op therapeutische doeltreffendheid en veiligheid van tiotropium, al dan niet op vergelijkende basis met betamimetica. Over het algemeen vallen de resultaten steeds gunstiger uit voor tiotropium. De graad van evidentie is matig tot zeer laag voor de meeste vaststellingen.

Wat suggereert de bijkomende literatuur qua werkzaamheid van tiotropium?

- Tiotropium vermindert een iets sterker het aantal exacerbaties dan langwerkende beta-2-agonisten en kortwerkende anticholinergica. Er bestaat discussie over de klinische relevantie van de verschillen.
- Tiotropium vertraagt de achteruitgang van de respiratoire functies ten opzichte van placebo, meer bepaald bij patiënten met GOLD stadium II.
- Tiotropium toegevoegd aan formoterol verbetert de inspanningstolerantie meer dan formoterol alleen.
- Langwerkende beta-2-agonisten en tiotropium beïnvloeden de mortaliteit niet.
- In één meta-analyse verlagen de combinaties salmeterol/fluticasone en formoterol/fluticasone de mortaliteit wel. Dit is de enige studie waarin inhalatiecorticoïden een gunstig effect blijken te hebben op mortaliteit (de richtlijnen geven deze boodschap niet; zie ook incidentie van pneumonie onder E. Inhalatiecorticoïden).

Wat suggereert bijkomende literatuur qua veiligheid?

- Nevenwerkingen treden meer op met tiotropium dan met langwerkende beta-2-agonisten. De literatuur maakt melding van verhoogde incidentie van urinaire retentie, vooral bij patiënten met benigne prostaathyperplasie. In de praktijk wordt deze nevenwerking bijna niet gezien.
- In therapeutische dosis werden niet meer cardiovasculaire nevenwerkingen gemeld met tiotropium dan met placebo wanneer risicopatiënten uitgesloten werden.
- Mortaliteit evolueert mogelijk gunstiger wanneer met langwerkende betamimetica gestart wordt in plaats van met tiotropium.
- Betamimetica verhogen het aantal ernstige cardiovasculaire accidenten niet. Er is een neiging tot een vermindering van het aantal accidenten met de combinatie salmeterol/fluticasone

Wat kon nog uit bijkomende literatuur afgeleid worden?

- Op korte termijn (weken) werkt formoterol sneller dan salmeterol. Formoterol vermindert het gebruik van redmedicatie sterker dan salmeterol.

1.2.1.3 Hoe kan indacaterol gepositioneerd worden?

Dahl (2010) ²²²

Indacaterol éénmaal daags verbetert de klinische situatie gedurende 24 uur even goed als tweemaal daags langwerkende beta-agonisten bij patiënten met matige tot ernstige COPD (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, dubbel dummy, parallel

Patiënten: meer dan 1700 patiënten met stabiele matige tot ernstige COPD

Interventie: indacaterol (300 en 600 µg) versus formoterol (12 µg 2x daags) of placebo gedurende 52 weken.

Primair eindpunt: FEV1 24u na geneesmiddel.

Donohue (2010) ²²³

Indacaterol is therapeutisch minstens even doeltreffend als tiotropium (**lage** graad van evidentie).

Type-studie: naadloze aanpassingen mogelijk in een gedeeltelijk open opzet.

Patiënten: Meer dan 1600 met FEV1 post inhalatie van gemiddeld 56% ten opzichte van de voorspelde waarde.

Interventie: dagdosis indacaterol 150 of 300 µg, tiotropium 18 µg, placebo gedurende 26 weken.

Primair eindpunt: FEV1 dalwaarde.

Buhl (2011) ²²⁴

Indacaterol verbetert de klinische uitkomsten significant ten opzichte van tiotropium (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblinde, multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde studie in parallel, met dubbel dummy.

Patiënten: meer dan 1500 met FEV1 tussen 30 en 80% van voorspelde waarde.

Interventie: indacaterol 150 µg/d of tiotropium 18 µg/d gedurende 12 weken.

Primair eindpunt: FEV1 en dyspnee.

Feldman (2010) ²²⁵

150 µg per dag geeft een klinisch significante bronchodilatatie, vermindert de nood aan redmedicatie en heeft niet meer nevenwerkingen dan placebo (**hoge** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblinde, multicentrische, placebo gecontroleerde fase III studie.

Patiënten: meer dan 400 met FEV1 tusse 30 en 80% van voorspelde waarde.

Interventie: indacaterol (150 µg/d) versus placebo gedurende 12 weken.

Primair eindpunt: FEV1 dalwaarde.

Laforce (2011) ²²⁶

Eénmaal daags 300 µg indacaterol geeft een sterkere bronchodilatatie dan tweemaal daags salmeterol gedurende 24 uur, en dat vanaf de eerste dosis (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebo gecontroleerde en gekruiste studie.

Patiënten: 68; zonder verdere specificatie.

Interventie: indacaterol (300 µg/d) of placebo of salmeterol (deze laatste in open label) gedurende 14 dagen met *wash-out* periode van 14 dagen.

Primair eindpunt: FEV1 dalwaarde.

Jones (2011) ²²⁷

Indacaterol verbetert de dyspnee en de algemene gezondheidstoestand minstens even goed, zonet beter, dan de gekende bronchodilaterende behandelingen voor COPD (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: meta-analyse van 3 studies.

Patiënten: meer dan 700

Interventie: indacaterol 150 en 300 µg/d versus actieve comparatoren (formoterol, salmeterol, placebo) of tiotropium deze laatste in open label).

Primair eindpunt: kwaliteit van leven en algemene gezondheidstoestand.

Magnussen (2010) ²²⁸

De studie pleit voor een éénmaal daagse toediening. Een posologie van éénmaal daags verhoogt mogelijks de therapietrouw (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, cross-over studie.

Patiënten: 83 patiënten voleindigden de studie.

Interventie: indacaterol 300 µg/d versus salmeterol (50 µg 2x daags) of placebo gedurende 14 dagen met uitwasperiode van 14 dagen.

Primair eindpunt: FEV1 dalwaarden.

Kornmann (2011) ²²⁹

Indacaterol éénmaal daags leidt tot een significant hogere verbetering van dyspnee dan tweemaal daags salmeterol 50 µg (**hoge** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd.

Patiënten: meer dan 800 met FEV1 tussen 80 en 30%.

Interventie: indacaterol (150 µg/d) versus salmeterol (2x 50 µg/d) of placebo.

Primair eindpunt: spirometrie.

Korn (2011) ²³⁰

Indacaterol éénmaal daags leidt tot een significant hogere bronchodilatatie dan tweemaal daags salmeterol 50 µg. Ademnood nam af en redmedicatie moest minder gebruikt worden (**hoge** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, dubbeldummy, gerandomiseerd, parallel.

Patiënten: meer dan 1100 met FEV1 tussen 30 en 800 ste

Interventie: indacaterol (150 µg/d) versus salmeterol (2x 50 µg/d) gedurende 12 weken.

Primair eindpunt: dalwaarden respiratoire parameters.

Balint (2010) ²³¹

De doses indacaterol van 150 en 300 µg werken even snel als salbutamol en sneller dan de combinatie salmeterol-fluticasone (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, crossover.

Patiënten: 86 voleindigden de studie.

Interventie: indacaterol 150 en 300 µg/d versus salmeterol/fluticasone (50/500; 2x daags) gedurende 14 dagen met uitwasperiodes van 14 dagen.

Primair eindpunt: FERV1, 5 minuten na geneesmiddel.

Vogelmeier (2010) ²³²

Eénmaal daags 150 of 300 µg indacaterol resulteert gedurende 24 uur in een bronchodilatatie met een snelle aanvang bij patiënten met een matige tot ernstige COPD. Deze posologie wordt goed verdragen. De doeltreffendheid laat zich vergelijken met tiotropium, en de werking treedt sneller in (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, dubbel dummy, gerandomiseerd, cross over

Patiënten: meer dan 150 patiënten voleindigden de studie

Interventie: indacaterol 150 en 300 µg/d versus tiotropium 18 µg/d gedurende 14 dagen met uitwasperiodes van 14 dagen.

Primair eindpunt: FEV1 dalwaarden.

Hosoe (2011) ²⁶⁶

Gebruik van indacaterol leidt tot een 24-uur durende bronchodilatatie met snel intreden van de werking. Farmacokinetiek en veiligheid lijken niet te verschillen tussen een Kaukasische en Japanse populatie. Alhoewel formoterol wordt vernoemd in de methodologie, wordt niet gerapporteerd over vergelijkingen qua werkzaamheid tussen beide (zeer lage graad van evidentie).

Type-studie: vergelijking van gegevens uit twee studies (dubbelblind, gerandomiseerd, gekruist).

Patiënten: ongeveer 90 patiënten met matige tot ernstige COPD

Interventie: indacaterol (150, 300 en 600 µg) versus formoterol 12 µg of placebo.

Primair eindpunt: FEV1

Bauwens (2009) ²⁶⁷

Een éénmalige toediening van indacaterol heeft gedurende 24 uur een bronchodilaterend effect en wordt goed verdragen. Een dosis van 150, 300 en 600 µg per dag is minstens even doeltreffend als tweemaal daags 12 µg formoterol (lage graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, dubbele dummy, crossover

Patiënten: 51 patiënten met matige tot ernstige COPD

Interventie: indacaterol: 150, 300 en 600 µg/d.

Primair eindpunt: FEV1.

Indacaterol samengevat

Eénmaal daags indacaterol laat zich vergelijken met de bestaande langwerkende bronchodilatoren bij patiënten met matige tot ernstige COPD. De werking treedt sneller op dan deze van tiotropium. De werkzaamheid van indacaterol richt zich vooral op respiratoire parameters. Er is nood aan langdurige studies gericht op harde klinische uitkomsten (bijvoorbeeld incidentie van exacerbatie, hospitalisatie), gemeten op een voldoende grote populatie, representatief voor de dagelijkse praktijk.

Volgens de bestaande klinische studies is indacaterol vergelijkbaar met placebo qua nevenwerkingen.

1.2.1.4 Associatie van bronchodilatoren

Associatie van twee klassen bronchodilatoren (langwerkende beta-agonisten + anticholinergica) kan de FEV1 verbeteren zonder therapeutisch resultaat op de symptomen of de exacerbaties ^{14,65-68}. De leefkwaliteit verbetert wel significant met de combinatie salmeterol +

tiotropium ten opzichte van tiotropium in monotherapie, maar de verbetering is niet therapeutisch relevant⁶⁵ (SPLF).

1.2.1.5 Beta-agonisten

Wat beloven ze ?

Het bronchodilaterend werkingsmechanisme berust op stijging van het intracellulaire c-AMP (Adenosine Monofosfaat) (ATS/ERS)

Wat rest er van in de klinische praktijk ?

- Het effect laat langer op zich wachten dan bij astma. Langwerkende betamimetica werken trager dan korter werkende (formoterol werkt sneller dan salmeterol¹³). De mogelijke therapeutische betekenis van deze wachttijd in de chronische behandeling is niet duidelijk (ATS/ESR).
- Als redmedicatie worden kortwerkende beta-mimetica aangeraden (fenoterol, salbutamol, terbutaline) (COPDd: aanbeveling A). Er zijn geen bewijzen voor tachyfyllaxis^{72,73}. OMS evalueert kortwerkende betamimetica op een aantal parameters:
 - **Symptomen:** (Niveau 1) kortwerkende β 2-agonisten geven een significante afname van dyspnoe en vermoeidheidsklachten bij COPD en een FEV1 <70% voorspeld. (A1)⁷⁶ (= meta-analyse 13 RCTS) (OMS).
 - **Longfunctie:** (Niveau 1) Het gebruik van kortwerkende β 2-agonisten leidt tot een significante toename van FEV1, FVC en ochtend PEF bij patiënten met COPD en een FEV1 <70% voorspeld.(A1)⁷⁶ (OMS).
 - **Inspanningstolerantie:** (Niveau 1) Het gebruik van kortwerkende β 2-agonisten leidt niet tot een verbeterd inspanningstolerantie bij patiënten met COPD en een FEV1<70% voorspeld. (A1)⁷⁶ (OMS). Deze vaststelling komt niet overeen met wat GOLD voorhoudt (zie p. 2.14).
- Voor onderhoudstherapie worden lang- en langzaam werkende beta-mimetica (formoterol, salmeterol) aanbevolen (COPDd: aanbeveling A).
- De geobserveerde werkingsduur is afhankelijk van het gekozen therapeutisch eindpunt. Een stijging van de FEV1 kan worden waargenomen tot 6 uur na toedienen van albuterol/salbutamol. Een significante stijging langer dan 4 uur is onwaarschijnlijk¹⁴. Bronchodilaterende eigenschappen verdwijnen binnen de 4 tot 6 uur (GOLD graad A van evidentie; SPLF: hoge graad van evidentie)^{14,74}. Levalbuterol biedt geen voordeel in vergelijking met de beschikbare beta-agonisten⁷⁵ (GOLD).
- Lang werkende beta-agonisten verhogen respiratoire parameters gedurende tenminste 12 uur in COPD BPCO.^{15,16, 55,79,83,84,86} (ATS/ESR; GOLD: evidentie A)

- Langwerkende geïnhalerde β -agonisten verbeteren de **gezondheidstoestand**, mogelijk in hogere mate dan ipratropium^{16,17}.. Bovendien verminderen deze geneesmiddelen **symptomen**, het gebruik van **redmedicatie** en doen ze de **tijd tussen exacerbaties** toenemen in vergelijking met placebo (ATS/ESR).
- Langwerkende beta-2-sympathomimetica leiden tot een vermindering van de **ademnood** zowel overdag als 's nachts^{15,79,80} tot een verbetering van de **longfunctie**,⁸¹ tot een verhoging van de leefkwaliteit¹⁷ en een reductie van exacerbaties.⁸² (ATS/ERS)(OMS: niveau 1; A1)^{53,56}
- ⁷Salmeterol vertraagt de afname van de FEV1 significant, maar de klinische relevantie is beperkt in de TORCH studie (zwakke graad van evidentie).⁷
- Volgens de ene bron verhogen langwerkende beta-2-sympathomimetica de leefkwaliteit,¹⁷ volgens een andere zijn er geen klinisch relevante effecten van langwerkende β 2-agonisten op de diverse 'kwaliteit van leven'-dimensies gevonden. (OMS: A1)⁵⁶.
- Er werd geen consistent effect gevonden voor salmeterol op de 6 minuten looptest. (OMS: Niveau 1; A1)⁵⁶. Vermindering van sterft werd niet aangetoond bij gebruik van langwerkende beta-2-agonisten (OMS Niveau 1; A1)⁵³
- De bestaat een relatief nauwe relatie tussen dosis en therapeutisch antwoord (ATS/ESR).
- Nevenwerkingen zijn dosis gerelateerd (ATS/ESR; COPd; GOLD; SPLF)
 - hartritmestoornissen en ischemie vooral bij chronische hypoxemie³⁰ (palpataties, vroegtijdige ventriculaire contracties, angina pectoris), leiden niet tot complicaties bij stabiele cardiovasculaire patiënten;
 - tremor treedt op bij verneveling van hoge doses en kan verminderd worden door gebruik van een spacer;
 - slaapstoornissen worden vooral gezien met hoge doses langwerkende beta-2-mimetica¹⁷ ;
 - metabole stoornissen, zoals hypokalemie (kans verhoogt bij gebruik van thiazidediuretica⁶⁹) en verhoogd zuurstofgebruik bij rust⁸⁵ zijn ook dosis gebonden, maar hebben wellicht te maken met tachyphylaxis; ze zouden meer voorkomen bij patiënten met mildere vormen van COPD¹⁸. Ze vormen geen majeur probleem zoals ook transiënte vormen van hypoxie met gedaalde PaO₂.^{19 20}.

Ultralangwerkende beta-agonisten werden in geen enkele richtlijn besproken.

⁷ Le **ralentissement du déclin du VEMS** associé à la prise de **salmétérol** est **significatif mais de faible** amplitude dans l'étude TORCH (**niveau de preuve faible**).⁷

Sommige richtlijnen vermelden nog orale betamimetica. Deze spelen geen rol meer en zijn ook niet meer ter beschikking in België (SPLF : **G2+**; expertopinie)⁹³

Samengevat

Kortwerkende beta-2-agonisten blijven aangewezen als redmedicatie. Hun therapeutische werking houdt niet langer dan 4 uur aan. Symptomen en longfunctie verbeteren met kortwerkende beta-2-agonisten bij patiënten met een FEV1 < 70% van de voorspelde waarde, maar niet de inspanningstolerantie.

Langwerkende beta-2-agonisten werken gedurende ongeveer 12 uur. Ze verbeteren de algemene gezondheidstoestand en symptomen, ze verminderen het gebruik van redmedicatie en verlengen de periode tussen exacerbaties. Mortaliteit vermindert niet bij gebruik van beta-2-agonisten.

Bij normaal gebruik zijn er geen ernstige nevenwerkingen.

1.2.1.6 Anticholinergica

Wat beloven ze?

Deze geneesmiddelen blokkeren de respiratoire muscarinereceptoren²¹ (ATS/ESR). Het gaat meer bepaald over de **M3 receptoren (alle anticholinergica) en M2 receptors** (kortwerkende anticholinergica)⁸⁸. Ze hebben een modulerende invloed op de neurotransmissie ter hoogte van de preganglionaire synaps, maar deze laatste werking is minder belangrijk bij COPD⁴⁹ (GOLD). Anticholinergica werken bronchusverwijdend, verminderen mucussecretie, verminderen dyspneu-gevoel, verbeteren de lichamelijke inspanningstolerantie en reduceren exacerbaties^{23,24} bij patiënten met COPD (COPDd).

Wat rest er van in de klinische praktijk?

- Als redmedicatie worden kortwerkende anticholinergica (ipratropium) aangeraden (COPDd: aanbeveling A). Voor onderhoudstherapie wordt tiotropium aanbevolen (COPDd: aanbeveling A; NICE Grade D)
- **Maximale werking** van snelwerkende anticholinergica (vb ipratropiumbromide) treedt in **20-30 minuten na inhalatie** (ATS/ERS; COPDd) en houdt echter tot **8 uur langer** aan **dan** die van de **snelwerkende beta-2-sympathomimetica**⁴⁸. Daarom wordt bij regelmatig gebruik een 2-3 malige toediening per dag aanbevolen (COPDd; GOLD: evidentie A; SPFL). Toch moeten enkele kanttekeningen gemaakt worden bij wat we onder werking verstaan (OMS):

- **Symptomen:** (Niveau 1) de beschikbare onderzoeken laten geen eenduidig effect van kortwerkende anticholinergica op symptomen zien bij mensen met COPD GOLD II-IV. (A2)^{12,16,77}
- **Longfunctie:** (Niveau 1) ipratropium geeft een significante toename in longfunctie (uitgedrukt in FEV1) bij mensen met COPD GOLD II-IV. (A1 Liesker, 2002; A2 Rennard,2001; A2 Mahler,1999; A2 Dahl, 2001)^{12,16,77,78}
- **Exacerbaties:** (Niveau 1) reductie van het aantal exacerbaties is niet aangetoond bij gebruik van kortwerkende anticholinergica. (A1)⁵³
- **Inspanningstolerantie:** (Niveau 1) kortwerkende anticholinergica hebben significante effecten op inspanningsvermogen.(A1)⁷⁸. Tiotropium geeft ook een significante verbetering (verlenging) van de inspanningstijd ten opzichte van placebo. (Niveau 1) (A2:)^{32,47,90,91}
- **Leefkwaliteit:** (Niveau 1) Er is een significante toename in kwaliteit van leven (St George Respiratory Questionnaire, SGRQ) met tiotropium in vergelijking met ipratropium. (A1)⁵⁷
- **Mortaliteit:** (Niveau 1) vermindering van sterfte bij gebruik van kortwerkende anticholinergica is niet aangetoond. (A1)⁵³
- o Tiotropium blijft gedurende 36 uur op deze receptoren gebonden, wat een éénmalige toediening per dag verrechtvaardigt ²² (ATS/ERS). Tiotropiumbromide geeft een 24-uur lange bronchodilatatie en is daarmee superieur aan het 4-uur werkende ipratropiumbromide. Wat de maximaal bereikbare bronchodilatatie betreft (i.e. toename van FEV1) zijn beide stoffen niet significant verschillend.^{22,27-29 87,89} (COPDd; SPLF: sterke graad van evidentie).
- o Behandeling met een langwerkend anticholinergicum vermindert de frequentie van exacerbaties ⁴⁶ en verhoogt de doeltreffendheid van rehabilitatie therapie ^{47,87}. (GOLD; SPLF: matige graad van evidentie).
- o De meeste klinische studies tonen bij vergelijking van de snelwerkende beta-2-sympathomimetica met de snelwerkende anticholinergica een gelijkaardig goede werking aan ^{25,26}, volgens een andere studie is er evenwel een beter lange-termijneffect voor anticholinergica ¹⁴ (COPDd).
- o Met tiotropium vermindert FEV1 mogelijks minder snel bij patiënten met matige COPD (stadium II GOLD) en bij patiënten die geen langwerkende beta-agonisten of inhalatiecorticoïden gebruiken (SPLF: zwakke graad van evidentie).⁵² Meer onderzoek is nodig om deze vaststelling te onderschrijven (expert opinie).
- o Nevenwerkingen zijn dosis-afhankelijk.
 - Er wordt melding gemaakt van prostaatlijden, hartritmestoornissen en glaucoom. Maar deze bijwerkingen zijn niet frequent. Verder worden nog vermeld: droge mond, metaalsmaak in de mond (ipratropium). Paradoxe bronchoconstrictie werd vermeld bij astmapatiënten maar is niet bevestigd bij COPD (ATS/ERS: COPDd; GOLD).

- Een behandeling met 18 µg geïnhaleerd tiotropium gedurende 21 dagen leidt niet tot verminderde klaring van mucus in de luchtwegen.⁷⁰ (GOLD).
- Volgens bepaalde auteurs zou de incidentie van cardiovasculaire accidenten toenemen bij COPD patiënten behandeld met ipratropium of tiotropium^{51,71} (lage graad van evidentie). Een retrospectieve analyse van klinische studies kon deze waarneming niet bevestigen⁵⁰ (matige graad van evidentie). Dat is ook het geval voor een prospectieve studie gedurende 4 jaar, die een reductie van de cardiovasculaire mortaliteit suggereert⁵² (matige graad van evidentie). Globaal (Niveau 1) is er geen consistent bewijs voor een verhoogd risico op sterfte (ongeacht de langwerkende anticholinergica). (A1)^{51-54,59,92} (OMS)

Samengevat

Kortwerkende anticholinergica hebben een plaats als redmedicatie bij chronische behandeling van COPD. Hun werking treedt binnen de 30 minuten in en houdt langer aan dan deze van snel en kort werkende beta-2-agonisten. Bij bepaalde categorieën van patiënten verbetert ipratropium de longfunctie. Zowel ipratropium als tiotropium verbeteren de inspanningstolerantie. Tiotropium verbetert de leefkwaliteit meer dan ipratropium. Klassieke nevenwerkingen van anticholinergica kunnen zich manifesteren. Er is geen consistent bewijs voor een verhoogde mortaliteit.

Vergelijkende studies

- Tiotropium verbetert de gezondheidstoestand en vermindert exacerbaties en hospitalisaties in vergelijking met zowel placebo als gewoon (regular) ipratropium.^{29,87} Het is minstens equivalent aan langwerkende β-agonisten in zijn effect en in één clinical trial bleek het superieur te zijn ten opzichte van salmeterol wat een aantal uitkomstmaten (measures) betrof over een periode van 6 maand gezien.⁵⁸ (ATS/ERS)
- Tiotropiumbromide geeft een **24-uur durende bronchodilatatie** en is daarmee **superieur aan het 4-uur werkende ipratropiumbromide**. Wat de maximaal bereikbare bronchodilatatie betreft (i.e. toename van FEV1) zijn beide stoffen niet significant verschillend (COPDd).

Algemene besluiten voor bronchodilatoren

Kortwerkende bronchodilatoren behouden hun functie als redmedicatie. Langwerkende bronchodilatoren hebben een functie als onderhoudsmedicatie. De richtlijnen beschouwen tiotropium als gelijkwaardig met langwerkende beta-2-agonisten. Recentere literatuur geeft een zekere superioriteit aan tiotropium ten opzichte van langwerkende beta-2-agonisten qua exacerbaties, inspanningstolerantie en achteruitgang van de respiratoire functies.

Theoretisch geven anticholinergica meer urinaire complicaties. De huidige toedieningswijze van tiotropium leidt niet tot een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit bij een populatie met een laag risico.

Indacaterol laat zich vergelijken met langwerkende bronchodilatoren wat respiratoire parameters betreft op korte termijn. Voor indacaterol is er nood aan voldoende grootschalige studies met klinisch relevante eindpunten op lange termijn.

1.2.2 Xanthinederivaten

Xanthinederivaten worden enkel peroraal gebruikt.

Wat beloven ze?

- Het werkingsmechanisme berust op een niet specifieke remming van fosfodiësterase waardoor de intracellulaire cyclische AMP spiegels stijgen in de gladde spieren van de luchtwegen. Nog andere werkingsmechanismen werden voorgesteld. De klinische betekenis ervan is nog onduidelijk.^{94,95,101-103} (ATS/ERS; GOLD).
- Naast bronchusverwijding werd bij patienten met COPD ook een toename van de ademspierkracht⁹⁶ en de inspiratoire spierfunctie theofylline¹⁰³ alsook een toename van de ejectiefractie van het rechterventrikel waargenomen maar de klinische betekenis hiervan voor langdurige behandeling is nog niet duidelijk (COPDd; GOLD: graad van evidentie B).

Hoe vertalen de beloften zich in de klinische praktijk?

- Xanthinederivaten zijn moeilijk te hanteren door hun nauwe therapeutische index. Preparaten waaruit ze traag worden vrijgesteld maken het grillig farmacokinetisch patroon beheersbaar. Bronchodilaterende eigenschappen manifesteren zich bij hoge doses, met een grotere kans op toxiciteit.^{94,95} (ATS/ERS; GOLD: graad van evidentie A; SPLF: hoge graad van evidentie). Een mogelijk dosis-werkingsverband is eveneens beperkt door toxiciteit³⁶ (ATS/ERS; GOLD).
- Theofylline werkt zwakker bronchodilaterend dan beta-agonisten en anticholinergica. Theofylline wordt pas ingezet na falen van bronchodilaterende beta-agonisten en anticholinergica^{94,95} (OMS; COPDd: graad van aanbeveling A = sterke aanbeveling; SPLF) of bij patiënten die geen inhalatietherapie kunnen gebruiken (NICE: graad van aanbeveling D). In vergelijking met formoterol (12 µg 2dd) heeft theofylline een minder gunstig effect op klachten en FEV1. Daarnaast is het aantal lichte exacerbaties hoger en ervaren patiënten meer bijwerkingen van theofylline. (A2)⁸⁴ (OMS).
- Lage doses theofylline verminderen **exacerbaties** maar verbeteren de longfunctie niet na gebruik van bronchodilatoren (GOLD: graad van evidentie B).¹⁰⁴ Het therapeutisch effect

van theofylline wordt geëvalueerd aan de hand van dagelijkse activiteiten, inspanningstolerantie en respiratoire parameters (NICE: graad van aanbeveling D). Dagelijkse toediening van theofylline verhoogt de FEV1 met 100-130 ml en verbetert de kwaliteit van leven bij patiënten die geen andere luchtwegverwijders gebruiken (GOLD [II]-III-IV). Het effect op de exacerbatiefrequentie is in de literatuur niet eenduidig (OMS: Niveau 1).

- Patiënten dienen de laagste effectieve dosis te gebruiken. Therapeutische plasmaspiegels situeren zich tussen 8–14 µg/ml (ATS/ERS). Bij de hoogste doseringen van theofylline (10-15 µg/ml) verbeteren de symptomen en de inspanningstolerantie⁹⁶⁻⁹⁹ (COPDd).
- Doorgaans worden deze geneesmiddelen tweemaal daags ingenomen als retardpreparaten ('s morgens en 's avonds). Er zijn preparaten beschikbaar voor dagelijkse éénmalige toediening (ATS/ERS). Vertraagde vrijstelling is te verkiezen bij chronische therapie (COPDd; NICE: aanbeveling graad D). Alle klinische studies met therapeutische eindpunten werden met dergelijke preparaten uitgevoerd, maar de werkingsduur van deze preparaten is niet exact gekend (GOLD; SPLF).
- Xanthinederivaten zijn geschikt voor onderhoudsbehandeling. Hun werking treedt traag in en maakt hen niet bruikbaar als redmedicatie (ATS/ERS). Ongeveer 1 op 2 patiënten reageert gunstig op theofyllinepreparaten¹⁰⁰. ‚Responders‘ kunnen geïdentificeerd worden door een stabiele toestand theofylline af te bouwen over 3 dagen. Wanneer in de periode van 1 tot 3 dagen na stoppen de dyspnoe toeneemt en de respiratoire parameters verslechteren is verderzetten van de therapie verantwoord (COPDd). Bij patiënten die geen last hebben van nevenwerkingen heeft de associatie van theofylline met (bijvoorbeeld langwerkende) beta-agonisten mogelijk een klinisch voordeel ten opzichte van monotherapie met een bronchodilatator (SPFL: matige graad van evidentie).¹⁰⁶
- De belangrijkste nevenwerkingen situeren zich ter hoogte van het hart (ritmestoornissen) en het centraal zenuwstelsel (convulsies). Andere nevenwerkingen: hoofdpijn, nausea, braken, diarree, slapeloosheid en maagirritatie (ATS/ERS; GOLD; SPLF; OMS: A1)^{84,105}
- Interacties: roken, anticonvulsiva en rifampicine verlagen de plasmaspiegels. Plasmaspiegels kunnen verhogen bij respiratoire acidose, hartfalen, levecirrhose en andere therapeutica zoals macrolide antibiotica, ciprofloxacine, cimetidine en allopurinol (ATS/ERS; COPDd). Bij dergelijke combinaties moet de dosis theofylline verlaagd worden (NICE: graad van aanbeveling D).
- Oudere patiënten met comorbiditeit en comediatie gebruiken beter geen theofylline. Zij kunnen bovendien een afwijkende farmacokinetiek vertonen (NICE: graad van aanbeveling: D; SPFL)¹⁰⁷

Samengevat

Wat xanthinederivaten betreft, bestaat er vooral therapeutische ervaring met theofylline. Theofylline wordt pas ingezet bij onvoldoende resultaat met bronchodilaterende therapie. Plasmamonitoring is noodzakelijk in het begin van de behandeling. Neveneffecten situeren zich ter hoogte van het hart en het centraal zenuwstelsel. Er dient rekening gehouden te worden met klinisch relevante medicamenteuze interacties.

Welke boodschap komt uit aanvullende literatuur?

Er werden geen aanvullende publicaties over theofylline gevonden, wel over meer selectieve fosfodiësterase-4-inhibitoren. Hiervoor wordt verwezen naar een specifieke bijdrage onder hoofdstuk K.

1.2.3 Inhalatiecorticoïden

Wat beloven ze?

- Corticoïden grijpen inop meerdere fasen van het inflammatoir proces. Het effect van corticoïden is beperker bij COPD dan bij astma. Gegevens uit klinische studies wijzen op een bescheiden toename van de FEV1 na bronchodilatoren en een licht verminderen van brochiale reactiviteit bij stabiele COPD.^{2,3,108} (ATS/ERS).
- Bewijsvoering voor de activiteit van inhalatiecorticoïden steunt op toepassing van hoge doses. De werking treedt traag op en er is geen duidelijk dosis-werkingsverband (ATS/ERS; COPDd; GOLD). Bovendien werden klinische studies met relatief hoge doses uitgevoerd (GOLD).

Hoe vertalen de beloften zich in de klinische praktijk?

- De klinische uitkomsten variëren bij toepassen van inhalatiecorticoïden:
 - patiënten met een FEV1 minder dan 50% van de voorspelde waarde (stadium III = ernstige COPD en stadium IV zeer ernstige COPD) en geregelde exacerbaties, zien het **aantal exacerbaties per jaar** verminderen en zien ook een minder sterke achteruitgang van hun situatie (ATS/ERS; COPDd: graad van evidentie B; GOLD: graad van evidentie A).^{2,7,17,61,112,113}. Volgens OMS is de NNT 12¹¹⁹⁻¹²¹ (A1). SPLF neemt een gematigder standpunt in (zwakke graad van evidentie)^{128,129}
 - er is **geen invloed op de FEV1**, onafhankelijk van het stadium van COPD^{2-4,108,110,111} (ATS/ERS; COPDd; OMS: A1; GOLD: graad van evidentie A; SPLF: zwakke graad van evidentie)^{2, 121, 123,126, 7,127,}

- Inhalatiecorticosteroiden geven een verbetering van **kwaliteit van leven** bij patiënten met ernstig COPD, maar de klinische relevantie van deze verbetering is nog onduidelijk (OMS: A1)¹²⁰;
 - Inhalatiecorticoïden verminderen de mortaliteit niet (OMS: A1; SPFL: sterke graad van evidentie)^{53,121,122, 55}
 - Er bestaat geen relatie tussen het effect op korte termijn en doeltreffendheid bij chronische therapie¹³².
- Volgens COPDd verdient het aanbeveling de noodzaak om inhalatiecorticoïden voort te zetten geregeld te onderzoeken (COPDd). Sommige patiënten gaan slechter wanneer ze stoppen met inhalatiecorticoïden¹¹⁴ (GOLD; SPLF: matige graad van evidentie)^{130,131}. Om het nut van een therapie met inhalatiecorticoïden na te trekken, kunnen ze afgebouwd worden. Wanneer de toestand slechter wordt kan de therapie terug ingesteld worden¹⁰⁹ (ATS/ERS).
 - ICS in een **dosering van 500-1000 µg per dag worden geadviseerd bij patiënten met COPD in GOLD-stadium III-IV met frequente exacerbaties**. Als criterium hiervoor wordt door de werkgroep de arbitraire grens **van twee of meer exacerbaties per jaar** gehanteerd. Ook bij patiënten in **GOLD-stadium II met frequente exacerbaties kan deze aanpak overwogen worden**, hoewel een wetenschappelijke onderbouwing hiervoor ontbreekt (OMS).
 - De kans op pneumonie neemt toe met inhalatiecorticoïden, terwijl de mortaliteit niet vermindert^{55,115,116} (GOLD). Ook NICE waarschuwt onder andere voor pneumonie bij gebruik van inhalatiecorticoïden en raadt aan de nevenwerkingen met de patiënt te bespreken (aanbeveling graad A). OMS en SPLF bevestigen het optreden van pneumonieën (OMS: A1)^{121,123} (SPLF: hoge graad van evidentie)^{55,133,134}
 - Bij inhalatiecorticoïden is er geen bewijs voor het optreden van nevenwerkingen zoals osteoporose, perifeer spierlijden en cataract (ATS/ERS; COPDd; GOLD; SPFL).
 - Gegevens over botdensiteit zijn contradictorisch. Verminderde femorale mineralisatie wordt gerapporteerd met triamcinolone¹⁰⁸, maar met budesonide verhoogt de botdensiteit en heeft geen invloed op het aantal breuken^{3,117}. Daling van de botdensiteit werd niet gezien in een 3 jaar durende studie met hoge doses fluticasone propionaat in monotherapie of geassocieerd met salmeterol. De studie werd uitgevoerd bij patiënten met een hoge prevalentie voor osteoporose¹¹⁸. Volgens OMS is er geen speciale diagnostiek met betrekking tot osteoporose nodig bij chronisch gebruik van inhalatiecorticoïden. OMS bevestigt de gegevens over botdichtheid (OMS: A1)^{120,125}. Volgens SPLF is er verband tussen gebruik van inhalatiecorticoïden en niet-vertebrale breuken (zwakke graad van evidentie)¹³⁵. Het risico op alle breuken bij de totale populatie neemt niet significant toe (RR = 0,97; BI 95% = 0,84-1,1); patiënten op doses ≥ 700 µg/d vertonen wel een toegenomen risico ten opzichte van patiënten niet behandeld

- met inhalatiecorticoïden (RR = 1,68; BI 95 % = 1,10-2,57) (SPLF: zwakke graad van evidentie).
- Inhalatiecorticoïden verhogen de kans op diverse types cataract (RR = 2,6; BI 95% 1,7-4,0) (SPLF: zwakke graad van evidentie) ¹³⁶. Dezelfde bron spreekt ook van een zwak risico op glaucoom.
 - Fragiliseren van subcutane bloedvaten ('easy bruising') wordt gemeld met inhalatiecorticoïden ^{2,3}. Wondheling verloopt trager, vooral bij mannen en correcte inhalatietechniek (SPLF: matige graad van evidentie) ¹³⁷
 - Lokale effecten manifesteren zich als orale candidiase en irritatie van de stembanden, leidend tot heesheid (SPLF: sterke graad van evidentie).

Samengevat

Het mogelijk nut van inhalatiecorticoïden ligt in het verminderen van het aantal exacerbaties. De FEV1 verbetert niet, onafhankelijk van het stadium van COPD. Er dient rekening gehouden te worden met frequenter optreden van pneumonie en mogelijke lokale nevenwerkingen (candidiase, irritatie van de stembanden).

In hoeverre brengen bijkomende referenties nieuwe elementen aan?

Agarwal (2010) ²³³

Inzet van inhalatiecorticoïden heft een beperkt effect op exacerbaties, onafhankelijk van de longfuctie bij het begin van de therapie. Over het algemeen schijnen het voordeel van inhalatiecorticoïden overschat te worden (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: systematische review en metaregressie van 11 RCT's.

Patiënten: meer dan 8000 met FEV1 < 50%

Interventie: inhalatiecorticoïd versus placebo.

Primair eïnpunt: optreden van exacerbaties.

Sobieraj (2008) ²³⁴

Inhalatiecorticoïden, geassocieerd aan langwerkende beta-2-agonisten verminderen het risico op exacerbaties maar geven meer kans op pneumonie en orale candidiase, vergeleken met de langwerkende beta-2-agonisten in monotherapie. De tevredenheid van patiënten over zijn gezondheidstoestand neemt significant toe, maar vertaalt zich niet in een klinisch relevante verbetering. Patiënten haken wel minder af wanneer ze de combinatietherapie krijgen. Het voordeel van de combinatie dient nauwgezet afgewogen (**matige** graad van evidentie).

Type studie: meta-analyse

Type-studie: meta-analyse van 9 RCT's

Patiënten: meer dan 7900 patiënten met FEV1 < 80% van de voorspelde waarde.

Interventie: combinatie inhalatiecorticoïden/langwerkende bronchodilatoren versus langwerkde bronchodilatoren in monotherapie.

Primair eindpunt: exacerbaties.

Laperre (2009) ²³⁵

Inhalatiecorticoïden verminderen de onstekingsverschijnselen en kunnen de achteruitgang in longfunctie vertragen bij patiënten die nog geen corticoïden hebben gebruikt. Langwerkende beta-agonisten versterken deze effecten niet (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: RCT, placebo gecontroleerd.

Patiënten: 140 patiënten, rokers of ex-rokers, GOLD stadium II en III.

Interventie: fluticasone versus fluticasone/ salmeterol (500/50 µg) versus placebo, 2x daags gedurende 30 maanden.

Primair eindpunt: cellulaire parameters voor inflammatie.

Sin (2009) ²³⁶

Budesonide gedurende 12 maanden verhoogt de kans op pneumonie niet. En kan veilig worden gebruikt bij COPD patiënten (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: meta-analyse.

Patiënten: meer dan 7000 met FEV1 minder dan 45%

Interventie: budesonide, al dan niet met formoterol versus formoterol alleen; minstens 6 maanden opvolging.

Primair eindpunt: pneumonie of ernstige nevenwerkingen.

Singh (2010) ²³⁷

De huidige klinische, biologische en epidemiologische gegevens suggereren dat langdurig gebruik van inhalatiecorticoïden de kans op pneumonie vergroten. Besluiten over mogelijke verschillen tussen corticoïden onderling kunnen niet worden getrokken. Hiervoor is er nood aan degelijke directe vergelijkende studies met voldoende patiënten, correcte diagnostiek van pneumonie samen met radiologische en microbiologische bevestiging (**zeer lage** graad van evidentie).

Type-studie: meta-analyse.

Patiënten: meer dan 23000 patiënten (geen verdere specificatie).

Interventie: inhalatiecorticoïden versus placebo.

Primair eindpunt: pneumonie en mortaliteit door pneumonie.

Calverley (2011) ²³⁸

Pneumonie komt minder vaak voor dan exacerbaties in COPD. De verhoogde incidentie van pneumonie heeft mogelijk te maken met voortdurende exacerbaties. Meer onderzoek is nodig over sneller opsporen van exacerbaties en het voorkómen van pneumonie (**hoge** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, dubbel dummy, gerandomiseerd, parallel.

Patiënten: meer dan 1300 patiënten uit de INSPIRE trial.

Interventie: salmeterol/fluticasone (50/500 µg 2x daags) versus tiotropium (18 µg/d) gedurende 2 jaar.

Primair eindpunt: pneumonie en aan pneumonie gerelateerde complicaties.

Loke (2011) ²³⁹

Langdurige blootstelling aan fluticasone en budesonide verhoogt matig maar significant de kans op fracturen bij COPD patiënten (**lage** kwaliteit van evidentie).

Type-studie: systematische review en metta-analyse.

Patiënten: 69.000 patiënten (geen verdere specificatie)

Interventie: fluticasone en budesonide al dan niet gecombineerd met langwerkende beta-2-agonisten versus langwerkende beta-2-agonisten in monotherapie of placebo; studieduur van minstens 24 weken.

Primair eindpunt: fracturen.

Samengevat

Langdurig inzetten van inhalatiecorticoïden heeft een gunstig effect op het aantal exacerbaties. Patiënten rapporteren bovendien een betere leefkwaliteit. De klinische symptomen verbeteren nochtans niet merkbaar.

Verhoogde frequentie van fracturen wordt als nevenwerking gemeld bij COPD-patiënten die langdurig inhalatiecorticoïden nemen. Over de relatie tussen pneumonie en gebruik van inhalatiecorticoïden bestaat discussie. De verhoogde frequentie van pneumonieën bij COPD-patiënten is mogelijks gerelateerd aan het voortduren van exacerbaties.

1.2.4 Orale corticoïden

Algemeen

Orale corticoïden zijn **niet geïndiceerd bij stabiele COPD** omwille van de vele **nevenwerkingen** en vooral **myopathie** van de skeletspieren. Nevenwerkingen kunnen al optreden bij relatief lage dagdoses (< 10 mg prednisolone equivalent) en kan de ontwikkeling van respiratoire insufficiëntie

in de hand werken^{138,139}. Orale corticoïden hebben een plaats bij exacerbaties (ATS/ERS; COPDd: graad van aanbeveling A)^{110,111,138}.

Een meta-analyse wijst op een positief antwoord van de FEV1 in ongeveer 10% van de gevallen¹⁴⁶. Er is meer kans op een positief antwoord indien toedienen van een bronchodilaterend middel de FEV1 doet toenemen met minstens 200ml of 12% ten opzichte van de basiswaarde. Dat criterium is evenwel niet gevalideerd¹³².

Korte termijn

- Orale corticoïden zijn geen valabele predictor voor de doeltreffendheid van inhalatiecorticoïden^{2,132}. Er bestaat onvoldoende evidentie om een klinische studie te organiseren met orale glucocorticoïden in COPD-patiënten (stadium II, III, IV) (GOLD).

Lange termijn

- Algemeen wordt langdurig inzetten van orale corticoïden in geen van de GOLD stadia aangeraden (OMS; SPLF: graad van aanbeveling G1-).
- Orale corticosteroiden hebben een geringe toegevoegde waarde bij de behandeling van mannen met COPD GOLD-stadium II-IV, maar de effecten wegen niet op tegen de nadelen. (A1)¹⁴⁵
- In twee retrospectieve studies werd het effect onderzocht van orale glucocorticoïden op de FEV1 van patiënten met matige tot ernstige COPD. Door de methodologische gebreken moeten de resultaten met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden^{141,142} (GOLD; SPLF).
- Het aantal prospectieve studies is beperkt^{111,144}. Langdurige toediening van systemische corticoïden wordt afgeraden bij COPD (graad van evidentie A: GOLD). Enkel wanneer ze niet kunnen worden afgebouwd, zijn systemische corticoïden verantwoord. De dosis moet zo laag mogelijk gehouden worden (NICE 2004: graad van aanbeveling D). Stoppen van orale corticoïden had in een kleinschalige studie (n=38) geen negatieve gevolgen qua exacerbaties gedurende de daaropvolgende 6 maanden (matige graad van evidentie)¹¹¹ (SPLF).
- Qua nevenwerkingen:
 - Steroïd myopathie draagt bij tot spierzwakte, verminderd functioneren en ademhalingsdepressie^{139,143} (GOLD; SPLF)
 - Er moet rekening gehouden worden met een dosis-afhankelijke mortaliteit¹⁴⁰
 - Mogelijk treedt iatrogene osteoporose op. (COPDd). Dat verrechtvaardigt profylactische behandeling op basis van monitoring. Eens over 65 jaar moet profylactische behandeling per definitie ingesteld (NICE 2004: graad van aanbeveling D).
- De risico-baten verhouding is negatief voor een langdurige orale behandeling met corticoïden bij COPD^{111,144} (SPLF).

Samengevat

Orale corticoïden zijn niet aangeraden bij COPD. Sommige richtlijnen geven orale corticoïden een plaats bij exacerbaties.

1.2.5 Mucolytica

- Toediening van N-acetylcysteïne, ambroxol en myrtol ter eliminatie van sputum wordt niet aanbevolen (COPDd: graad van aanbeveling B). De **grote multicentrische placebo gecontroleerde gerandomiseerde BRONCUS trial** kon voor acetylcysteïne in een dagdosis van **600mg gedurende 3 jaar geen reductie** van de **exacerbatierate** aantonen bij de algemene populatie. Enkel patiënten zonder inhalatiecorticoïden (= subgroep) zagen het aantal exacerbaties verminderen (zie ook L. Antioxidantia)¹⁵⁸ (COPDd; SPLF). Carbocysteïne (1500 mg/dag) zou het aantal exacerbaties verminderen bij patiënten niet behandeld met inhalatiecorticoïden¹⁶² (GOLD) Het gaat over een Chinese populatie met weinig rokers (SPLF). Nice (2010) raadt af mucolytica systematisch toe te dienen om het aantal exacerbaties te verminderen in geval van stabiele COPD.
- OMS veralgemeent: N-acetylcysteïne wordt niet aanbevolen om de achteruitgang in longfunctie bij COPD GOLD II/III te vertragen, noch om de exacerbatiefrequentie te reduceren, of om de kwaliteit van leven te verbeteren.
 - Er is geen invloed van N-acetylcysteïne op de jaarlijkse afname van FEV1 en vitale capaciteit bij patiënten met COPD GOLD-stadium II en III. (A2)¹⁵⁸.
 - Er is geen invloed van N-acetylcysteïne op het verloop van de kwaliteit van leven bij patiënten met GOLD stadium II en III. (A2)¹⁵⁸
- COPDd besluit dat op basis van **tegenstrijdige studieresultaten** momenteel het inzetten van **acetylcysteïne of ambroxol ter profylaxe van exacerbaties niet kan aanbevolen** worden¹⁵⁹⁻¹⁶¹ (COPDd; GOLD; SPLF: graad van aanbeveling G 2-).
- Het therapeutisch eindpunt richt zich voornamelijk op het verminderen van het aantal exacerbaties en mildert de eerste negatieve aanbeveling:
 - Data uit een Cochrane review van studies geven aan dat deze geneesmiddelen een rol kunnen spelen in het verminderen van het aantal exacerbaties¹⁴⁷ (ATS/ERS).
 - Bij sommige patiënten met visceus sputum kan toedienen van N-acetylcysteïne en ambroxol helpen^{190, 191} (COPDd: graad van evidentie D). Het uiteindelijk therapeutisch voordeel blijft beperkt en systematisch toedienen van mucolytica is niet aanbevolen (GOLD:graad van evidentie D).

- Volgens meerdere gecontroleerde studies¹⁴⁹⁻¹⁵⁴ en meta-analyses^{148,155,156} vindt er bij profylactische toediening in dagdoses van 400-1200mg acetylcysteïne een lichte reductie plaats van acute exacerbaties tijdens de wintermaanden (COPDd).
- Er is evidentie dat N-acetylcysteïne, een geneesmiddel met mucolytische en anti-oxidatieve eigenschappen, het aantal exacerbaties van COPD kan verminderen bij patiënten die nog geen inhalaticorticoïden gebruiken¹⁴⁸ (ATS/ERS).
- Een **reductie van exacerbaties en ongemakken** werd ook voor een orale toediening gedurende **6 maanden van 75mg ambroxol** bij patiënten met COPD beschreven¹⁵⁷ (COPDd).
- Een Cochrane studie wijst op een matige vermindering van het aantal exacerbaties en dagen werkverlet door mucolytica, bij patiënten niet behandeld met inhalaticorticoïden¹⁶³ (SPLF).
- COPDd raadt af hoge hoeveelheden vloeistof toe te dienen om de expectoratie te bevorderen, gezien het gevaar voor *Cor pulmonale*. Vloeistofoediening is enkel verantwoord bij gedehydrateerde patiënten. Geïnhaleerde beta-2-agonisten (eventueel met hypertone NaCl-oplossing) en theofylline verhogen de expectoratie (Graad van evidentie D). Anderzijds raadt NICE aan om mucolytica toe te dienen aan patiënten met chronische productieve hoest met sputulm. De therapie moet verder gezet worden wanneer de symptomen verbeteren (de frequentie van de hoest en de hoeveelheid sputum vermindert (NICE 2004: graad B van aanbeveling).

Samengevat

De richtlijnen geven geen eenduidige aanbevelingen voor het inzetten van mucolytica bij COPD. Mogelijks vermindert het aantal exacerbaties bij subpopulaties die geen inhalaticorticoïden gebruiken.

In hoeverre brengen bijkomende referenties nieuwe elementen aan?

Cazzola (2010)²⁴⁰

Bespreekt het nut van erdosteïne, niet op de markt in België (**lage** graad van evidentie)

Type-studie: meta-analyse.

Patiënten: meer dan 1000 patiënten met stabiele COPD.

Interventie: erdosteïne geassocieerd aan antibiotica + bronchodilatoren (patiënten met exacerbaties) of bronchodilatoren alleen (stabiele patiënten) versus placebo of mucolytica.

Primair eindpunt: respiratoire symptomen.

Moretti (2009) ²⁶⁸

Erdosteïne reduceert het aantal exacerbaties en hospitalisaties bij stabiele COPD-patiënten, en verbetert hun kwaliteit van leven. In de geëvalueerde studies werd erdosteïne wel gecombineerd met antibiotica (zeer lage graad van evidentie)

Type-studie: dubbelblind, placebo gecontroleerd.

Patiënten: aantal niet gespecificeerd; alle behandeld met een bepaald antibioticum.

Interventie: langdurige behandeling met erdosteïne in combinatie met antibiotica.

Einpunten: exacerbaties, hospitalisaties, nevenwerkingen.

Samengevat

Recente literatuur brengt geen nieuwe elementen aan.

Ze behandelt erdosteïne, geassocieerd aan onder andere antibiotica. Erdosteïne is niet op de markt in België.

1.2.6 Antitussiva

- Bij productieve hoest zijn antitussiva niet geïndiceerd (NICE: graad van aanbeveling D). Bij niet-productieve nachtelijke hoest kan de toediening van antitussiva tijdelijk (beperkt) geïndiceerd zijn. (COPDd: aanbevelingsgraad B).
- Bij toenemende niet-productieve hoest zijn antitussiva voor maximaal 14 dagen geïndiceerd. (COPDd).
- Hoest heeft protectieve functie ¹⁶⁴ (GOLD: graad van evidentie D; SPLF) –vooral belangrijk bij hypercapnie – en bijgevolg kan de regelmatige inname van antitussiva bij patiënten met stabiele COPD niet aanbevolen worden.¹⁶⁴ **De toediening ervan moet beperkt blijven tot maximaal 2 à 3 weken (COPDd: Evidentiegraad D).** In het bijzonder moet bij de toename van hoest bij zware exacerbaties van COPD waarvan de oorzaken behandeld worden, codeïne respectievelijk narcotica vermeden worden om een ademhalingsdepressie en/of een verergering van de hypercapnie te vermijden (COPd).
- **Bij verstoring van de nachtrust door hoest kan toediening 's avonds van voldoende hooggedoseerde antitussiva (vb. 60mg codeïne, 20mg paracodeïne) voordelig zijn.** Indien nodig kan hoeststilling gebeuren met codeïnevrije antitussiva (vb clobutinol, noscapine) (COPd).
- Nevenwerkingen kunnen optreden: ademhalingsdepressie is dosis afhankelijk en verslaving behoort tot de mogelijkheden (COPDd).
- Globaal wordt afgeraden om antitussiva voor te schrijven bij COPD (aanbeveling G-1).

Samengevat

Antitussiva hebben geen vaste plaats in de behandeling van COPD.

1.2.7 Chronisch toedienen van antibiotica

- **Er zijn geen data om aan te tonen dat chronisch toegediende antibiotica doeltreffend zijn** in het wijzigen van symptomen, exacerbaties of achteruitgang van de longfunctie¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ (GOLD; AST/ERS; NICE 2004: graad van evidentie D). Er is geen indicatie om antibiotica profylactisch voor te schrijven (SPLF: graad van aanbeveling G2-)
- Er is geen effect van antibiotica op de frequentie waarmee exacerbaties optreden over een periode van 5 jaar. Antibiotica chemoprophylaxis gedurende de wintermaanden heeft ook geen zin (GOLD; SPLF).¹⁶⁸ . Bovendien bestaat er een risico op bijwerkingen en resistentievorming (OMS). Één prospectieve dubbelblinde klinische studie suggereert een **preventieve rol van erythromycine** in het optreden van exacerbaties (zwakke graad van evidentie) (SPLF).¹⁷⁰
- Antibiotica hebben enkel een plaats bij exacerbaties van infectueuze aard (GOLD: graad van evidentie A). Profylactisch antibioticagebruik vermindert het risico op het krijgen van een exacerbatie en vermindert het aantal ziektedagen per maand bij patiënten met COPD (OMS: A1).^{169,170}
- Positieve keeluitstrijkjes rechtvaardigen nog geen gebruik van antibiotica, vermits bij 1 op 3 stabiele COPD patiënten bacteriële groei kan worden aangetoond¹⁷¹. Onderzoek van indicatoren voor infecties (fibrinogeen, CRP, procalcitonine) heeft zijn nut niet bewezen (SPLF: graad van aanbeveling: G1-).

Samengevat

Antibiotica hebben enkel een plaats bij exacerbaties van infectueuze aard in COPD patiënten. Effecten en mogelijke complicaties op lange termijn zijn onvoldoende gekend.

In hoeverre brengen bijkomende referenties nieuwe elementen aan?

He (2010)²⁶⁹

Behandeling van COPD-patiënten met erythromycine kan de onsteking van de luchtwegen en het aantal exacerbaties verminderen (**lage** kwaliteit van evidentie).

Type-studie: dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie.

Patiënten: 36 met FEV1 tussen 30 en 70%

Interventie: erythromycine (3x daags 125 mg) versus placebo gedurende 6 maanden.

Primair eindpunt: exacerbaties en cellulaire parameters voor inflammatie in sputum.

Berim (2011) ²⁷⁰

Tal van vragen dienen beantwoord te worden alvorens te starten met een routinematige behandeling van COPD patiënten met antibiotica. Wat wordt verstaan onder 'langdurig'? Welke toedieningswijze? Puls- versus continue therapie? Welk antibioticum is optimaal?

De risico's van een langdurige behandeling moeten steeds afgewogen worden tegenover de baten. Hoofdzorg blijft de mogelijke kans op multiresistentie van micro-organismen, zowel in als buiten de longen, bijvoorbeeld in het gastro-intestinaal systeem. Totnogtoe is deze vrees evenwel ongegrond gebleken.

Resultaten van aan de gang zijnde en geplande studies moeten uitwijzen bij welke groepen patiënten antibioticatherapie nuttig kan zijn.

(Zeer lage graad van evidentie)

Type-studie: review van 8 RCT's.

Patiënten: niet vermeld.

Interventie: toedienen van macroliden gedurende 3 tot 12 maanden of fluoroquinolones gedurende 8 weken.

Primair eindpunt: exacerbaties, hospitalisaties, mortaliteit.

Albert (2011) ²⁷¹

Een dosis van 250 mg azithromycine gedurende 1 jaar, toegevoegd aan de gewone therapie, vermindert de frequentie van exacerbaties en verhoogt de kwaliteit van leven. De studie werd uitgevoerd met een geselecteerde populatie. Gehoorverlies werd gezien bij een kleine minderheid van patiënten. Het mogelijk effect op bacteriële resistentie is niet gekend (hoge graad van evidentie).

Type-studie: gerandomiseerd, placebo gecontroleerd.

Patiënten: 1577 van minstens 40 j oud.

Interventie: azithromycine 250 mg/d versus placebo, toegevoegd aan bestaande therapie.

Primair eindpunt: periode tot de eerste exacerbatie.

Samengevat

Inzetten van antibiotica heeft als bedoeling het aantal exacerbaties te verminderen. Dat schijnt ook te lukken in de gepubliceerde studies (erythromycine en azithromycine).

Tal van vragen blijven evenwel bestaan bij het gebruik van antibiotica. Vooreerst over de criteria om dergelijke therapieën op te starten. Bovendien is er nog onvoldoende kennis over mogelijke effecten op lange termijn (resistentie, invloed op de bacteriële flora).

1.2.8 Antileukotriënen

Therapeutische doeltreffendheid werd niet aangetoond voor de anti-leukotriënen in de behandeling van COPD.¹⁷² **COPD is bijgevolg geen indicatie voor het gebruik van antileukotriënen (G1 -) (SPLF; ATS/ERS; COPDd; GOLD;).**

1.2.9 Fosfodiësterase-4-inhibitoren

Wat beloven ze?

Het mechanisme berust op een verminderde afbraak van intracellulair cyclisch AMP (GOLD).

Hoe vertalen de beloften zich in de praktijk?

- Eénmaal daags toegediend heeft roflumilast geen directe bronchodilaterende werking, alhoewel het de FEV1 verhoogt in patiënten behandeld met salmeterol en tiotropium (GOLD).¹⁷³
- Roflumilast vermindert het aantal exacerbaties in patiënten (stadium III en IV) met herhaalde exacerbaties en die behandeld worden met orale glucocorticoïden. De resultaten werden geëvalueerd via een composiet eindpunt gebaseerd op matige exacerbaties behandeld met orale of systemische glucocorticoïden of acute exacerbaties met hospitalisatie of dodelijke afloop (GOLD: graad van evidentie B)¹⁷³
- Hetzelfde effect werd gezien wanneer roflumilast toegevoegd wordt aan inhalaticorticoïden (GOLD: graad van evidentie B).
- Roflumilast mag niet gecombineerd worden met theofylline (cf. gemeenschappelijk werkingsmechanisme).
- Algemeen vertonen fosfodiësterase-4-inhibitoren meer nevenwerkingen dan inhalatietherapie (GOLD)^{173,174}
 - De meest gerapporteerde nevenwerkingen zijn: nausea, verminderde eetlust, buikpijn, diarree, slaapstoornissen en hoofdpijn. De nevenwerkingen schijnen vooral in het begin op te treden en nemen af gedurende de behandeling.
 - Gemiddeld verliezen patiënten 2 kg aan lichaamsgewicht in gecontroleerde studies. Gebruik door patiënten met ondergewicht moet vermeden worden.
 - Roflumilast moet met terughoudendheid worden gebruikt bij patiënten met depressie.

Samengevat

Er bestaat slechts matige evidentie voor gebruik van roflumilast bij COPD. De adviezen in de richtlijnen zijn gebaseerd op een beperkt aantal studies.

Chong (2011) ²⁷²

Fosfodiësterase-4-inhibitoren (roflumilast en cilomilast) verbeteren de longfunctie in vergelijking met placebo, maar ze hebben weinig invloed op de kwaliteit van leven. Gastro-intestinale nevenwerkingen en gewichtsverlies zijn vaak voorkomende nevenwerkingen. De optimale plaats van fosfodiësterase-4-inhibitoren in de behandeling van COPD moet nog bepaald worden. Meer lange termijn studies zijn nodig om te weten in welke mate deze klasse van therapeutica de achteruitgang van FEV1 waarden, de behoefte aan zorgen en de mortaliteit gunstig beïnvloedt (matige graad van evidentie).

Type-studie: Cochrane review met 23 RCT's

Patiënten: meer dan 9000 met FEV1 lager dan 80%

Interventie: roflumilast of cilomilast versus placebo, tot een jaar lang.

Einpunten: FEV1, exacerbaties, leefkwaliteit, inspanningstolerantie, nevenwerkingen.

Rennard (2011) ²⁷³

Roflumilast reduceert de frequentie van exacerbaties in een subpopulatie van COPD patiënten, al dan niet in behandeling met inhalatiecorticoïden (lage graad van evidentie).

Type-studie: post hoc analyse van 2 RCT's

Patiënten: meer dan 2600 met matig tot ernstig COPD

Interventie: roflumilast 500 µg versus placebo.

Primair eindpunt: exacerbaties, longfunctie, leefkwaliteit, nevenwerkingen.

Samengevat

Recente literatuur behandelt cilomilast en roflumilast. Beide geneesmiddelen worden vergeleken met placebo. Er zijn geen resultaten beschikbaar van rechtstreekse vergelijkingen met theofyllinepreparaten. Verbetering van de longfunctie met deze geneesmiddelen zegt nog niets over mogelijke evolutie van de longfunctie. Bij subpopulaties van COPD-patiënten zou roflumilast het aantal exacerbaties verminderen. Er treedt gewichtsverlies op als bijwerking.

1.2.10 Antioxidantia

- Antioxidantia zouden de frequentie van exacerbaties verminderen (graad van evidentie B) ^{149,152,153,175}. De BRONCUS-studie toonde echter geen effect op de frequentie van exacerbaties, uitgezonderd bij een subpopulatie van patiënten niet behandeld met inhalatiecorticoïden ¹⁵⁸ (GOLD).
- Behandelingen met alfa-tocoferol (vitamine E) of beta-caroteen is niet aangeraden (NICE: graad van aanbeveling A).

1.2.11 Vasodilatoren

- Veel geneesmiddelen, inclusief geïnhaleerde stikstof oxide (NO) en orale calcium-antagonisten worden gegeven bij COPD patiënten om pulmonaire arteriële druk te verminderen en/of de progressie van pulmonaire hypertensie te voorkomen (cf. verminderde 'afterload' voor het rechterventrikel). In alle gevallen resulteerde dat in een **verslechtering van de ventilatie / perfusie verhouding en een vermindering in pO₂**, hetgeen elk voordelig effect teniet deed (ATS/ERS; GOLD).^{176,177}
- Andere **nevenwerkingen** (vb. perifere oedemen bij calcium-antagonisten) **wegen zwaarder door dan de bescheiden voordelen van deze geneesmiddelen (ATS/ERS)**.
- NO is gecontraïndiceerd bij stabiele COPD (GOLD).

1.2.12 Respiratoire stimulantia

Almitrine bismesylate is een specifiek oraal perifeer chemoreceptorstimulans die de ventilatie / perfusie verhouding in de long wijzigt. Oraal gegeven kan het de oxygenatie in COPD verbeteren. Het kan ook perifere neuropathie geven, vandaar dat het gebruik beperkt is. Doxapram en almitrine mogen niet toegediend worden bij COPD⁸. (ATS/ERS; COPd graad van evidentie B).
180-182

1.2.13 Narcotica

- Toediening van morfine kan bij zware dyspnee tot verlichting bijdragen. Omwille van beduidende ongewenste effecten (o.a. ademhalingsdepressie) moet de toediening beperkt worden tot een kleine groep patiënten met een invaliderend dyspneegevoel. De therapie moet in rust worden ingesteld (GOLD; COPDd: Evidentiegraad C)¹⁸⁴⁻¹⁸⁸
- Ook GOLD geeft opioïden (oraal en parenteraal) een plaats in de behandeling van dyspnee bij patiënten in een ver gevorderd stadium¹⁸⁹. Het is niet duidelijk of vernevelde vormen actief zijn.

De toepassing van narcotica heeft een palliatief karakter.

⁸ Geen registratie in België

1.2.14 Combinatietherapieën

1.2.14.1 Algemene gegevens

- Het verhogen van het aantal geneesmiddelen verhoogt de kostprijs van de therapie en vermindert de therapietrouw (COPDd).
- Indien de symptomen blijven aanhouden onder monotherapie, kunnen geneesmiddelen van verschillende klassen gecombineerd worden: Onder de doeltreffende combinaties worden gerekend: (1) beta-2-agonisten en theofylline; (2) anticholinergica en theofylline (NICE 2010: graad van aanbeveling D).
- De volgende strategie kan gehanteerd worden bij het instellen van een combinatietherapie voor patiënten met ademnood of herhaalde exacerbaties, spijs gebruik van kortwerkende beta-agonisten:
 - Bij een FEV1 < 50% van de voorspelde: langwerkende beta-agonisten + inhalatiecorticoïden of een langwerkend anticholinergicum (NICE 2010: graad van aanbeveling D);
 - Patiënten met stabiele COPD en een FEV1 ≥ 50% van de voorspelde waarde, met ademnood spijs gebruik van langwerkende beta-agonisten: ofwel (1) een langwerkende beta-agonist + inhalatiecorticoïd in dezelfde inhaler, ofwel (2) een langwerkend anticholinergicum indien het inhalatiecorticoïd in sterkte wordt verminderd of niet wordt verdragen (NICE 2010: graad van aanbeveling D)
 - Bij patiënten met blijvende ademnood onder langwerkende beta-agonisten + inhalatiecorticoïden, onafhankelijk van hun FEV1: voeg een langwerkend anticholinergicum toe (NICE 2010).
 - Bij patiënten met blijvende ademnood onder een langwerkend anticholinergicum, onafhankelijk van hun FEV1: voeg een combinatie van een mangwerkende beta-agonist + inhalatiecorticoïd toe (NICE 2010: graad van aanbeveling D).
- De keuze van geneesmiddel(en) wordt bepaald door de mogelijkheid om de frequentie van exacerbaties te verminderen, mogelijke nevwewkingen en kostprijs (NICE 2010: graad van aanbeveling D).

1.2.14.2 Kortwerkende beta-agonisten + anticholinergica / theofylline

- Combinatie van kortwerkende middelen (salbumol/ ipratropium) geeft een grotere verandering in spirometrie over 3 maanden dan elk van beide middelen alleen (ATS/ERS).¹⁹⁰

- Combinatie van snelwerkende beta-2-sympathomimetica en anticholinergica^{14,193} respectievelijk theofylline¹⁰¹ heeft ten opzichte van de enkelvoudige stoffen een bijkomend bronchusverwijdend effect (Aanbevelingsgraad A: sterke aanbeveling)(Evidentiegraad A) (COPDd).
- Bij oudere patiënten met neveneffecten na inhalatie van beta-2-sympathomimetica (tremor, tachycardie) kunnen nevenwerkingen beperkt worden door vermindering van het beta-2-sympathomimeticum en bijkomende toediening van een anticholinergicum (COPDd).
- Een combinatie van anticholinergicum met snelwerkende beta-2-mimeticum doet het aantal exacerbaties dalen in vergelijking met de enkelvoudige toediening (COPDd)^{43,194}
- Combinatie van beta-2-sympathomimeticum met een anticholinergicum en/of theofylline kan tot verbetering van de longfunctie^{14,67,193} en de gezondheidstoestand^{23,43} bijdragen (COPDd).

1.2.14.3 Langwerkende beta-agonisten + kortwerkende anticholinergica

- Combinatie van lang-werkende geïnhaleerde β -agonisten en ipratropium leidt tot minder exacerbaties dan elk van beiden op zich (ATS/ERS). Ipratropiumbromide toevoegen aan salmeterol verbetert echter de symptoomcontrole niet (COPDd)¹⁹¹
- Door de combinatie van formoterol en ipratropiumbromide wordt de symptoomscore wel gunstig beïnvloed (COPDd)⁶⁷
- OMS maakt een systematische evaluatie van de combinatie aan de hand van verschillende uitkomsten:
 - **Symptomen** (Niveau 1): er is een significant verschil in perioden van dyspneu (=TDI) en minder noodzaak voor aanvullende medicatie in het voordeel van de combinatietherapie versus salmeterol als monotherapie. Gepoolde data voor symptoomscore laten echter geen significant verschil zien (A1)⁵⁶
 - **Longfunctie:** (Niveau 2) Combinatie van salbutamol en ipratropium geeft een significant grotere bronchusverwijding dan beide middelen afzonderlijk. Ook de FVC en de MEF 25-75% is significant groter met de combinatie. (A2 en B naargelang de referentie)^{14,113,192} (Niveau 1) Combinatietherapie van ipratropium plus langwerkende β 2-agonisten heeft kleine, maar significante effecten op de longfunctie ten opzichte van monotherapie. (A1)⁵⁶
 - **Exacerbaties** (Niveau 1) Combinatietherapie resulteert in minder exacerbaties (in vergelijking met monotherapie van de β 2-agonisten salbutamol of metaproterenol), maar niet in vergelijking met een monotherapie ipratropium. (A1 of A2 volgens de referentie)^{198,199}. (Niveau 2) Toevoeging van langwerkende β 2-agonisten aan ipratropium heeft na 24 weken geen toegevoegde waarde boven een ipratropium alleen, voor wat betreft verbetering van symptomen, longfunctie, aantal exacerbaties en kwaliteit van leven. (A2)¹⁹⁸. (Niveau 1) Er is geen significant verschil in het aantal doorgemaakte

- exacerbaties tussen beide behandelingen van kortwerkende β 2-agonisten + langwerkende β 2-agonisten versus langwerkende β 2-agonisten. (A1)⁵⁶
- **Leefkwaliteit** (Niveau 1) Patiënten die combinatietherapie kregen verbeterden significant op de Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) en de St George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Ook waren er in die groep significant meer patiënten die een klinisch relevante verbetering scoorden. (A1)⁵⁶

1.2.14.4 Langwerkende beta-agonisten en theofylline

- Combinatie van langwerkende β -agonisten en theofylline geeft schijnbaar een grotere spirometrische verandering dan elk van beide alleen (ATS/ERS)..¹⁰⁶
- Ook anticholinergica + theofylline zijn zinvol wanneer monotherapie onvoldoende resultaat geeft (NICE 2010: graad van aanbeveling D).

1.2.14.5 Langwerkende beta-agonisten en inhalatiecorticoiden

- Combinatie van LABA en ICS in één inhaler lijkt een handige manier om de behandeling toe te dienen (ATS/ERS).^{61,113,192}
- Initiële resultaten uit trials wijzen op een beduidend bijkomend effect op longfunctie en een vermindering van symptomen voor toediening van combinatietherapie in vergelijking met de afzonderlijke samenstellende stoffen^{61,112,113,192,195} (AST/ERS; GOLD: graad van evidentie A). De gevonden verschillen zijn deels wel en deels niet significant voor de combinatie versus de aparte componenten. (OMS: A1)^{124, 200-202}. Er is een significante reductie in het aantal exacerbaties ten opzichte van monotherapie met ICS of LABA. (OMS: A1)^{124,200}. Het verschil in werkzaamheid van combinatiebehandeling met langwerkende β 2-agonist en een inhalatiecorticosteroid vergeleken met een monotherapie met inhalatiecorticosteroid of langwerkende β 2-agonist betreffende de vermindering van exacerbaties is afhankelijk van de gebruikte uitkomstmaat (verschil in aantal exacerbaties wel statistisch significant maar het verschil in het aantal personen met tenminste één exacerbatie). (OMS: A1)^{124,200,53}
- Bij combinatiebehandeling vergeleken met placebo of inhalatiecorticosteroid monobehandeling was er een klinisch weinig relevant absoluut verschil in sterfte van 1 tot 2%. (A1)⁵³
- De grootste effecten in termen van exacerbaties en gezondheidstoestand worden gezien in patiënten met een FEV₁ <50% van de voorspelde waarde (< 60 % voor de combinatie salmeterol + fluticasone), waar combinatie van behandeling duidelijk beter is dan elk van de componenten apart (ATS/ERS; NICE 2010). Volgens COPDd is er over de andere voordelen van dergelijke combinatiepreparaten voorlopig geen evidentie (COPDd voorhanden zijnde

studies spreken elkaar tegen)¹²⁴. Volgens SPLF neemt ook de leefkwaliteit toe (graad van evidentie G2+).^{55,61,112,113,192,195} Volgens dezelfde bron vertraagt de combinatie salmeterol + fluticasone de negatieve evolutie op de FEV1 gedurende 3 jaar ten opzichte van de respectievelijke monotherapieën (SPLF: zwakke graad van evidentie)⁷.

- Grootschalig prospectief onderzoek kon geen statistisch effect op mortaliteit aantonen, alhoewel bij patiënten met een FEV1 lager dan 60% van de voorspelde waarde, vertraagden langwerkende beta-agonist, inhalatiecorticoïd zowel als de combinatie de snelheid waarmee de longfunctie verminderde (GOLD; SPLF)^{7,55}
- OMS acht het rationeel een combinatie van inhalatiecorticosteroid en langwerkende β 2-agonist voor te schrijven aan patiënten met GOLD III-IV met tenminste twee exacerbaties in het afgelopen jaar, een duidelijke afname in kwaliteit van leven en symptomatologie, nadat gebleken is dat alleen een langwerkende bronchusverwijder of alleen een inhalatiecorticosteroid onvoldoende verbetering geeft.
- De combinatietherapie verhoogt de kans op pneumonie (GOLD; SPLF)¹⁹⁶

1.2.14.6 Langwerkende beta-agonisten en langwerkende anticholinergica

- In patiënten met een FEV1 < 50% van de voorspelde, kan deze combinatie worden ingezet wanneer inhalatiecorticoïden niet verdragen worden (NICE 2010: graad van aanbeveling D).

1.2.14.7 Langwerkende beta-agonisten + inhalatiecorticoïden + langwerkende anticholinergica

Toevoegen van de combinatie langwerkende beta-agonist + inhalatiecorticoïd aan tiotropium geeft bijkomende voordelen. Het aantal exacerbaties vermindert niet met de triple therapie ten opzichte van tiotropium in monotherapie. Patiënten met triple therapie ervaren wel een betere leefkwaliteit en hebben betere FEV1 waarden. Ze werden ook minder gehospitaliseerd (GOLD; NICE 2010: graad van aanbeveling D).^{65, 197}

Samengevat

Qua combinatietherapie worden de richtlijnen gerespecteerd zoals weergegeven in de GOLD. Combinatie van bronchodilaterende medicatie krijgt de voorkeur ten opzichte van de bronchodilatoren afzonderlijk. Het voordeel van toegevoegde inhalatiecorticoïden is niet eenduidig.

In hoeverre brengen bijkomende referenties nieuwe elementen aan?

Tashkin (2011) ²⁴¹

Associatie van formoterol en tiotropium verhoogt de longfunctie significant beter dan tiotropium in monotherapie, ondanks verschillen in subgroepen (**lage** graad van evidentie).

Type-studie: post hoc analysis

Patiënten: 255 patiënten met matige tot ernstige COPD.

Interventie: formoterol + tiotropium versus tiotropium alleen, gedurende 12 weken.

Primair eindpunt: FEV1

Van Noord (2010) ²⁴²

Associatie van tiotropium en salmeterol toegevoegd aan bestaande therapie verbetert op klinisch relevante wijze obstructie van de luchtwegen en dyspnee. Het gebruik van redmedicatie vermindert eveneens. De resultaten lijken logisch, maar de patiënten mochten orale corticoïden gebruiken in variabele doses, wat de resultaten beïnvloed kan hebben (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblinde, gerandomiseerde, gekruiste studie.

Patiënten: COPD-patiënten met FEV1 \leq 60

Interventie: combinatie van salmeterol + tiotropium versus salmeterol en tiotropium alleen, gedurende 6 weken.

Primair eindpunt: spirometrie (FEV1 en FVC).

Welsh (2011) ²⁴³

De auteurs vergelijken inhalatiecorticoïden geassocieerd aan langwerkende beta-2-agonisten met tiotropium op diverse eindpunten (**zeer lage** graad van evidentie).

Wang (2010) ²⁴⁴

De auteurs vergelijken tiotropium + formoterol met tiotropium in monotherapie op verschillende eindpunten (**lage** kwaliteit van evidentie).

Mills (2011) ²⁴⁵

De auteurs gebruiken verschillende meta-analytische technieken om aan te tonen dat combinatietherapie een voordeel heeft, weliswaar afhankelijk van de gebruikte geneesmiddelen (**matige** graad van evidentie).

Cazzola (2011) ²⁴⁶

De studie bevestigt de snelle aanzet van werking van formoterol wanneer gecombineerd met een inhalatiecorticoïd. Twee toedieningsvormen met de combinatie (waaronder de turbohaler) geven gelijkwaardige resultaten die superieur zijn aan formoterol in monotherapie. Snelle inzet van

werking betekent een voordeel voor patiënten met COPD, meer in het bijzonder voor wie last heeft van nachtelijke of ochtendlijke symptomen tengevolge van reversiebele bronchospasmen (**lage** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, dubbel dummy, gerandomiseerd, gekruist.

Patiënten: 28 COPD patiënten (rokers of ex-rokers).

Interventie: formoterol/beclomethasone (12/200 µg) versus formoterol/budesonide (9/320 µg) versus formoterol (9 µg). enkelvoudige dosis met één dag tussentijd.

Primair eindpunt: FEV1 op verschillende tijdstippen na dosering.

Singh (2008)²⁴⁷

Specifieke geleiding van de luchtwegen gedurende 4 uur was na 14 dagen behandeling significant beter met triple therapie (salmeterol/fluticasone + tiotropium) vergeleken met salmeterol/fluticasone of tiotropium alleen. De FEV1 op dag 14 verbeterde ook significant met de triple therapie ten opzichte van de beide andere behandelingen. De inspiratoire capaciteit gaf eveneens significante verbetering met de triple therapie ten opzichte van afzonderlijke behandelingen (**lage** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, dubbel dummy, gekruist, gerandomiseerd.

Patiënten: 41 patiënten met FEV1 tussen 30 en 75% van voorspelde waarde.

Interventie: salmeterol/fluticasone en tiotropium, al dan niet gecombineerd, gedurende 14 dagen met 14 dagen uitwasperiode.

Primair eindpunt: geleiding van de luchtwegen (sGaw oppervlakte onder de curve gedurende 0-4 uur).

Karner (2011)²⁴⁸

Deze studie beoogde het inschatten van het therapeutisch effect en mogelijke risico met langdurig tiotropium en langwerkende beta-2-agonist/inhalatiecorticoïd. Algemene besluiten worden gehinderd door een te laag aantal patiënten en de heterogeniteit tussen de studies (**lage** graad van evidentie).

Type-studie: review van 3 RCT's.

Patiënten: meer dan 1000 COPD-patiënten, geen stadia gekarakteriseerd.

Interventie: tiotropium versus combinatie inhalatiecorticoïd/langwerkende beta-2-agonisten ten opzichte van beide behandelingen samen.

Eindpunten: mortaliteit, exacerbaties en hospitalisaties.

Worth (2010)²⁵²

Slechts één week behandeling met budesonide/formoterol volstaat om de inspanningstolerantie (fietstest) sterker te verbeteren dan formoterol of placebo, 1 en 6 uur na inhalatie. De combinatie

verminderde de dynamische hyperinflatie ten opzichte van formoterol of placebo na 1 uur. Deze bevindingen suggereren dat COPD-patiënten meer inspanning aankunnen met de combinatie (**lage** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblinde, multicentrische, gerandomiseerde, gekruiste studie.

Patiënten: 111 patiënten met FEV1 < 50% met ipratropium als onderhoudsmedicatie.

Interventie: budesonide, formoterol, combinatie of placebo.

Primair eindpunt: inspanningstolerantie.

Jenkins (2009)²⁵³

Behandeling met salmeterol/fluticasone vermindert mogelijk de mortaliteit in vergelijking met placebo bij COPD-patiënten in het stadium GOLD-II (**hoge** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, gerandomiseerd

Patiënten: meer dan 6000, GOLD stadium II, III en IV.

Interventie: salmeterol, fluticasone, combinatie of placebo.

Primair eindpunt: mortaliteit over 3 jaar.

Halpin (2011)²⁵⁴

Indirecte vergelijking tussen budesonide/formoterol en salmeterol/fluticasone suggereert minder gevallen van pneumonie met de eerste associatie (**lage** kwaliteit van evidentie).

Type-studie: systematische review en gecorrigeerde indirecte analyse.

Patiënten: patiënten uit 12 RCT's.

Interventie: salmeterol + flucitasone versus formoterol + budesonide

Primair eindpunt: pneumonie gerelateerde complicaties.

Rodrigo (2009)^{9 255}

Het voordeel van de combinatie langwerkende beta-2-agonisten/ inhalatiecorticoïden ten opzichte van langwerkende beta-2-agonisten in monotherapie voldeed niet aan de vooraf bepaalde criteria voor klinisch relevante verbetering en er werden ook ernstige nevenwerkingen gemeld (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: systematische review.

Patiënten: meer dan 12400 met stabiele COPD.

Interventie: langwerkende beta-2-agonisten met en zonder inhalatiecorticoïden.

Primair eindpunt: exacerbaties en mortaliteit.

⁹Cited in Singh(54) & Kliber(19) and commented on by Frith(55)

Puhan (2009)²⁵⁸

Er bestaat geen evidentie om een bepaalde monotherapie te verkiezen boven een andere om het aantal exacerbaties te verminderen. Toegevoegde inhalatiecorticoïden verminderen exacerbaties enkel bij patiënten met een FEV1 \leq 40% (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: systematische_review.

Patiënten: meer dan 26700 met stabiele COPD.

Interventie: langwerkende beta-2-agonisten of tiotropium

Primair eindpunt: exacerbaties

Calverley (2010)²⁵⁹

De auteurs maken een analyse van de effecten met de combinatie beclomethasone of budesonide /formoterol versus formoterol mono op respiratoire functies. De combinatietherapie heeft een gunstiger effect dan de monotherapie. Het aantal exacerbaties verschilde niet tussen de groepen (**matige** graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, dubbel dummy, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd

Patiënten: meer dan 700 patiënten met stabiele ernstige COPD.

Interventie: budesonide+ formoterol versus beclomethasone + formoterol versus formoterol.

Eindpunten: longfunctie en exacerbaties.

Baker (2009)²⁷⁴

Combinatie van inhalatiecorticoïden met langwerkende beta-2-agonisten geeft het sterkste therapeutisch resultaat. Wanneer tiotropium in monotherapie wordt vergeleken met langwerkende beta-2-agonisten, is de kans op exacerbaties en verlaten van de studie minder groot met tiotropium dan met langwerkende beta-2-agonisten (zeer lage graad van evidentie).

Type-studie: meta-analyse met vergelijking van verschillende behandelingen.

Patiënten: meer dan 31000.

Interventie: langwerkende bronchodilatoren, al dan niet met inhalatiecorticoïden.

Eindpunten: exacerbaties, totale mortaliteit en verlaten van de studie.

Gaebel (2011)²⁷⁵

Triple therapie (langwerkende anticholinergica / langwerkende beta-2-agonisten / inhalatiecorticoïden) voorkomt hospitalisatie en ernstige COPD exacerbaties beter dan tiotropium in monotherapie. Er bestaat onvoldoende evidentie voor een superioriteit van de triple therapie over een combinatietherapie met langwerkende bronchodilatoren (zeer lage graad van evidentie)

Type-studie: review van 4 studies

Patiënten: matig tot ernstig COPD.

Interventie: triple therapie, combinatie met langwerkende bronchodilatoren of enkel tiotropium.

Primair eindpunt: hospitalisaties, exacerbaties, longfunctie, leefkwaliteit, longfunctie.

Mansori (2010)²⁷⁶

COPD patiënten met een FEV1 < 65% en een vitale capaciteit < 70% van de voorspelde hebben meer baat bij een combinatie van salmeterol + fluticasone dan met salmeterol in monotherapie.

Respiratoire parameters werden gevolgd (lage graad van evidentie).

Type-studie: dubbelblind, gerandomiseerd.

Patiënten: 40 patiënten met FEV1 ≤ 65%, reeds behandeld met theofylline en ipratropium.

Interventie: salmeterol versus de combinatie salmeterol + fluticasone.

Primair eindpunt: FEV1. FVC en PEF.

Samengevat

Combinaties in het algemeen

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

Combinatietherapie van één bronchodilatator met een inhalatiecorticoïd verbetert de respiratoire parameters. Het effect op exacerbaties hangt af van de respiratoire toestand van de patiënt: hoe slechter deze toestand, hoe sterker de combinatie het verschil maakt. Dat verklaart wellicht waarom sommige auteurs geen sterkere werking zien en de nevenwerkingen laten doorwegen.

Specifieke combinaties

- Er treden minder pneumonieën op met formoterol + budesonide dan met salmeterol + fluticasone.
- Met salmeterol + fluticasone vermindert mogelijk de mortaliteit.
- Formoterol + budesonide verhoogt de inspanningstolerantie meer dan de budesonide alleen. Formoterol werkt sneller wanneer gecombineerd met een inhalatiecorticoïd.
- Formoterol verbetert respiratoire parameters wanneer toegevoegd aan tiotropium.
- Twee bronchodilatoren (waaronder tiotropium) geassocieerd aan inhalatiecorticoïden hebben een gunstiger effect op het aantal exacerbaties en hospitalisaties dan bronchodilatoren in monotherapie.
- Tiotropium + salmeterol toegevoegd aan bestaande therapie vermindert logischerwijze het gebruik van redmedicatie.

1.3 Hulpmiddelen

- Training is nodig voor voldoende longdepositie¹⁸³. Samenspraak met de patiënt en geregelde controle is nodig (GOLD).
- Doeltreffendheid moet aan de hand van de symptomen blijken (GOLD).

In hoeverre brengen bijkomende referenties nieuwe elementen aan?

Ram (2011)²⁶⁴

De Respimat inhaler (niet op de markt in België) kan de vergelijking doorstaan met andere inhalatietoestellen (**lage** graad van evidentie).

1.3.1 Vernevelaars

NICE (2004)

- Vernevelaars zijn aangewezen bij patiënten met persisterende pulmonale klachten, ondanks gebruik van MDI (drijfgas) of DPI (poeder) (ook GOLD).
- Volgende criteria moeten vervuld zijn om vernevelaars te blijven gebruiken (ook GOLD):
 - verminderen van de symptomen;
 - verhoogde capaciteit voor dagelijkse activiteiten;
 - betere inspanningstolerantie;
 - gunstiger respiratoire parameters
- De patiënt of zijn omgeving moeten in staat zijn de toestellen correct te gebruiken. De nodige professionele dienstverlening moet verzekerd zijn.
- De toestellen moeten gecertificeerd zijn (indien mogelijk via de *European Committee for Standardisation*, CEN).

1.3.2 Puffers

NICE (2004)

- Een MDI is de meest aangewezen vorm om bronchodilatoren toe te dienen (eventueel met spacer) (NICE 2004). DPI's zijn mogelijks handiger en geven een betere penetratie in de luchtwegen, maar dat staat niet vast bij COPD (GOLD).
- De patiënt moet de nodige training en instructie krijgen, met controle op de correcte toepassing. Herhaalde instructie is wenselijk. Indien hij niet in staat is een MDI te hanteren wordt gezocht naar een alternatief (NICE 2004)

1.3.3 Voorzetkamers

NICE (2004)

- De voorzetkamer moet passen op de MDI.
- Volgende wijze van gebruik is aanbevolen:
 - op iedere puf dient een inhalatie te volgen;
 - de tijd tussen puffen en inademen moet minimaal zijn;
 - ritmisch ademhalen is even doeltreffend als één enkele inspiratie.
- Eénmaal per maand schoonmaken volstaat. De voorzetkamer wordt gereinigd met water en vloeibare zeep. Drogen gebeurt aan de lucht. Het mondstuk moet telkens met detergent schoon gemaakt worden.

De meest recente richtlijnen zijn deze van de European Respiratory Society (ERS) en de International Society for Aerosols in Medicine (ISAM).

Samengevat

Richtlijnen geven geen graad A aanbevelingen qua hulpmiddelen. Degelijke en herhaalde instructie van de patiënt blijft noodzakelijk.

2. Wat is de plaats van pulmonaire rehabilitatie in de aanpak van COPD?

Definitie

Zoals aangegeven in deel 1, wordt voor de omschrijving van pulmonaire rehabilitatie (PR) meestal de definitie van de ATS gevolgd. Hierin wordt PR omschreven als “een op evidentie gebaseerde multidisciplinaire en uitgebreide interventie voor patiënten met een chronische luchtwegaandoening die symptomatisch zijn en vaak verminderde dagelijkse activiteit vertonen” (BTS guideline, p. i 12). Andere organisaties (SPLF, NICE) geven een vergelijkbare definitie van pulmonaire rehabilitatie. OMS gebruikt als term ‘longrevalidatie’.

Doel

Pulmonaire rehabilitatie focust op een aantal problemen die mogelijk onvoldoende aangepakt worden door farmacotherapeutische maatregelen. Het gaat om verminderde lichaamsbeweging, sociale isolatie, verandering van gemoed (inclusief depressie), spieratrofie, en gewichtsverlies. PR heeft tot doel de symptomen te verminderen, de levenskwaliteit te verbeteren en de fysieke en emotionele deelname aan activiteiten van het dagelijks leven te verhogen (GOLD).

Inhoud

Volgens de SPLF bestaat pulmonaire rehabilitatie idealiter uit 1) lichamelijke oefeningen, 2) ademhalingsfysiotherapie, 3) gepersonaliseerde therapeutische educatie, 4) hulp bij het stoppen met roken, 5) voedingsadvies en 6) psychosociale begeleiding. ATS/ERS voegt daar 7) outcome assessment en 8) bevorderen van het langdurig opvolgen van de aanbevelingen van de rehabilitatie aan toe. NICE weerhoudt lichamelijke oefeningen, therapeutische educatie, voedingsadvies en psychologische / gedragsmatige interventies (NICE, aanbevelingsgraad A).

Hieronder worden achtereenvolgens de aanbevelingen i.v.m. fysiotherapie, educatie, voedingsadvies en psychosociale interventies besproken. Voor de aanpak van rookstop verwijzen we naar deel 3.

Indicaties

Volgens BTS/ACPRC en GOLD heeft pulmonaire rehabilitatie nut bij alle patiënten met COPD (BTS/ACPRC, evidentieniveau 1++, aanbevelingsgraad A; GOLD). SPLF, NICE en OMS preciseren dat pulmonaire rehabilitatie moet voorgesteld worden aan alle patiënten met COPD die onvoldoende ademhalingscapaciteit hebben of die zichzelf functioneel beperkt voelen door de COPD (SPLF; NICE, aanbevelingsgraad D). Het gaat in het bijzonder om patiënten die, ondanks een optimale aanpak van hun aandoening, last hebben van dyspnee of inspanningsintolerantie (SPLF, aanbevelingsgraad G1+) of die door hun gezondheidstoestand minder sociale activiteiten kunnen uitvoeren (SPLF, aanbevelingsgraad G1+). Volgens GOLD is er geen evidentie dat

rokers minder baat zouden hebben van een programma van PR, maar algemeen wordt aangenomen dat rokers enkel aan een PR programma kunnen deelnemen als ze ook instemmen met het volgen van een rookstop programma. Sommige data lijken er op te wijzen dat rokers minder vaak een programma van PR afwerken dan niet-rokers (GOLD, evidence B).

OMS en GOLD stellen voor om de screening op mogelijke indicatie voor (componenten van) pulmonaire rehabilitatie uit te voeren middels enkele inventariserende vragen en bijvoorbeeld middels de MRC-dyspneescore (GOLD, evidence B). Bij patiënten met GOLD stadium 2 is een MRC score >2 een behulpzaam instrument om die groep te selecteren die mogelijk het meeste baat heeft bij longrevalidatie (OMS, niveau 4, evidentiegraad D).

De SPLF beveelt verder aan om alle absolute en relatieve contra-indicaties uit te sluiten (voornamelijk cardiovasculair; door NICE gepreciseerd als onstabiele angina pectoris of een recent myocard infarct) (SPLF, aanbevelingsgraad G1+) en om na te gaan in welke mate de patiënt gemotiveerd is. Motivatie is belangrijk en verbetert de therapietrouw aan het PR programma (SPLF, aanbevelingsgraad G2+; GOLD).

Om de therapietrouw te bevorderen beveelt NICE aan om de programma's aan te bieden op uren die geschikt zijn voor de patiënten, in gebouwen die gemakkelijk bereikbaar zijn en toegankelijk zijn voor patiënten met beperkingen (NICE, aanbevelingsgraad D). OMS stelt dat behandeling in het gezondheidszorgcircuit in aanmerking komt indien dit in het openbare of particuliere circuit niet haalbaar blijkt of op voorhand als onhaalbaar beschouwd kan worden.

Plaatsen zouden binnen een redelijke termijn beschikbaar moeten zijn (NICE, aanbevelingsgraad D).

Patiënten moeten verder bewust gemaakt worden van de voordelen van pulmonaire rehabilitatie en het engagement dat nodig is om die te verwerven (NICE, aanbevelingsgraad D).

Evidentie

In de richtlijnen wordt uitdrukkelijk verwezen naar de evidentie waarop de aanbevelingen in verband met pulmonaire rehabilitatie gebaseerd zijn. Wij vonden bijkomend een beperkt aantal reviews en studies waarin bepaalde aspecten in verband met de effectiviteit van pulmonaire rehabilitatie werden bestudeerd. Een samenvatting van de evidentie wordt hieronder weergegeven:

- PR leidt tot een vermindering van dyspnee (ATS/ERS; NICE IV en Ia; OMS, niveau 1; GOLD, evidence A).
- In een recente RCT (Bianchi, 2011) (4)²⁷⁷ werd aangetoond dat een kort programma van pulmonaire rehabilitatie (4 weken) een effect had op de intensiteit van de dyspnee, maar niet op de kwaliteit ervan (kwalitatieve beoordeling door patiënten).

- PR leidt tot een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van de functionele en maximale inspanningscapaciteit (ATS/ERS; NICE, Ia; OMS, niveau 1; GOLD, evidence A).
- PR leidt tot een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van de levenskwaliteit / gezondheidstoestand van de patiënt (ATS/ERS; NICE, Ia; OMS, niveau 1; GOLD, evidence A).
- De resultaten i.v.m. levenskwaliteit en inspanningscapaciteit werden bevestigd in een review waarbij programma's van pulmonaire rehabilitatie in de thuissituatie vergeleken werden met standaard zorg (Vieira, 2010) (5)²⁷⁸. In een andere review (Moullec, 2011) (6)²⁷⁹ wordt geconcludeerd dat pulmonaire rehabilitatie inderdaad leidt tot verbetering van de levenskwaliteit, maar dat het onduidelijk is hoe dit precies gebeurt en welke componenten van pulmonaire rehabilitatie de grootste meerwaarde hebben. We vonden nog één bijkomende studie waarin werd aangetoond dat een intensief programma van pulmonaire rehabilitatie (3 weken) leidt tot een verbetering van de inspanningscapaciteit, dyspnee en levenskwaliteit, zowel bij mannen als bij vrouwen, en dat de effecten vergelijkbaar zijn voor patiënten met milde en meer ernstige vormen van COPD (van Leupoldt, 2008) (7)²⁸⁰.
- PR vermindert angst en depressie geassocieerd met COPD (GOLD, evidence A). Wij vonden één bijkomende observationele studie waarin werd aangetoond dat een programma van 4 weken, uitgevoerd volgens de ATS/ERS standaarden, leidt tot een vermindering van depressieve symptomen, gemeten op basis van de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ($p = 0.002$) en tot een reductie van 10.4 % in de prevalentie van depressie ($p = 0.017$) (Bratas, 2010) (8)²⁸¹.
- PR verbetert overleving (GOLD, evidence B)
- PR heeft geen direct effect op ziekteprogressie gemeten als FEV1, maar is wel effectief wanneer de term ziekteprogressie breed geïnterpreteerd wordt (inclusief symptomen, inspanningscapaciteit, gezondheidstoestand,...) (ATS/ERS).
- In een recente gepaarde studie (Stav, 2009) (9)²⁸² werd aangetoond dat bij patiënten die gedurende drie jaar een programma van pulmonaire rehabilitatie volgden de achteruitgang in FEV1 significant kleiner was dan bij een controlegroep ($p < 0.001$). Inspanningscapaciteit verbeterde al na een korte periode van PR en werd aangehouden gedurende de hele studieperiode ($p < 0.01$). Na drie jaar werd bij de controlegroep een daling in BMI gezien, terwijl er in de groep die PR volgde een lichte stijging werd opgemerkt ($p < 0.05$).
- De effecten van PR zijn niet alleen aan inspanningstraining (incl. krachttraining) toe te schrijven maar ook relaxatie-, adem oefeningen en psychotherapie (OMS, niveau 3), en wellicht ook educatie (OMS, niveau 4) dragen hiertoe bij.

- De gegevens in verband met kosten voor de gezondheidszorg lijken er op te wijzen dat PR kosten effectief is (ATS/ERS). Er is een trend naar een daling van het aantal dagen hospitalisatie en het totale aantal hospitalisaties voor patiënten met COPD in de jaren volgend op een programma van PR in vergelijking met de voorafgaande jaren (NICE Ia; GOLD, evidence A).
Volgens OMS heeft PR een positief effect op de medische consumptie (niveau 1).
- In een recente systematische review (Beauchamp, 2011) (10)²⁸³ werd het effect van de duur van de pulmonaire rehabilitatie op verschillende uitkomstmaten bestudeerd. Hieruit bleek dat langere programma's een gunstiger effect hebben op de kwaliteit van leven. De resultaten voor inspanningscapaciteit zijn minder duidelijk. Volgens deze review kunnen er omwille van het beperkt aantal studies (slechts vijf studies weerhouden) echter geen definitieve conclusies getrokken worden over de optimale duur van een PR programma.
- Een recente longitudinale RCT (Spencer, 2010)²⁸⁴ toonde aan dat bij patiënten met een matige vorm van COPD die gedurende 8 weken een programma van pulmonaire rehabilitatie volgen en die een goede verbetering vertonen van de inspanningscapaciteit en de levenskwaliteit, deze verbeteringen aanhouden tot 12 maanden na de behandeling, indien ze ofwel wekelijks onder supervisie blijven trainen of thuis blijven oefenen (11)²⁸⁴.
- Uit de resultaten van een prospectieve observationele studie bij oudere COPD patiënten (Di Meo, 2008) (12)²⁸⁵ blijkt dat patiënten met de ergste fysieke beperkingen het meeste nut hebben van een rehabilitatieprogramma. Volgens de auteurs is dit een aanwijzing dat oudere patiënten niet moeten uitgesloten worden van een PR programma op basis van hun leeftijd of fysieke beperkingen.

2.1 Fysiotherapie

In 2009 publiceerde de British Thoracic Society Physiotherapy Guideline Group aanbevelingen i.v.m. fysiotherapie voor volwassen patiënten met luchtwegaandoeningen. Een deel van deze aanbevelingen handelt over de aanpak van COPD. Specifiek met betrekking tot pulmonaire rehabilitatie vermeldt de richtlijn dat:

- Een programma van PR oefeningen moet bevatten om de spieren van het bewegingsstelsel te trainen (BTS/ACPRC, evidentieniveau 1++, aanbevelingsgraad A)
- Een programma van PR oefeningen moet bevatten om de kracht van de onderste en bovenste ledematen te trainen (BTS/ACPRC, evidentieniveau 1++, aanbevelingsgraad A)

Deze aanbevelingen zijn ook opgenomen in de documenten van OMS en SPLF, en worden daar verder gepreciseerd:

- In het kader van PR moet een training van de onderste ledematen gerealiseerd worden (SPLF, aanbevelingsgraad G1+)
- Er moet voorgesteld worden om zowel te trainen op uithouding als op kracht (SPLF, aanbevelingsgraad G2+)
- De trainingsintensiteit van patiënten met COPD wordt bepaald aan de hand van de fysieke conditie van de patiënt en de haalbaarheid en veiligheid van de trainingsintensiteit. Voor patiënten die hoogintensieve duurtraining verdragen kan deze vorm van training in aanmerking komen (OMS)
- Er zijn geen preferentiële trainingsmodaliteiten, maar er wordt aanbevolen om te trainen op 50 tot 80% van de maximale aerobe kracht of op het vooropgestelde hartritme, met een duur van 30 tot 45 minuten per sessie, 3 tot 5 keer per week, voor een totaal van 12 tot 30 sessies (SPLF, OMS)
- Indien het trainingsdoel of maximale effect is behaald kan waarschijnlijk met een lagere frequentie (2 maal per week) worden volstaan om het effect te behouden, mits de intensiteit op peil blijft (OMS)
- Bij het bepalen van de programmaduur dient rekening gehouden te worden met de behandeldoelen, de specifieke patiëntkenmerken en met kosteneffectiviteit. Een programma duur van 8-12 weken met minimaal 3 sessies per week (totaal minimaal 24 sessie's) lijkt minimaal noodzakelijk voor een goed resultaat (OMS)
- Bij patiënten die hoog intensieve training (>70% maximaal vermogen) als oncomfortabel ervaren, het slecht verdragen of bij wie het als riskant wordt beschouwd, kan laagintensieve duurtraining in aanmerking komen en/of (aanvullende) intervaltraining en/of weerstandstraining overwogen worden (OMS)
- Intervaltraining is te overwegen ter verbetering van het inspanningsvermogen van COPD patiënten, met name bij die patiënten bij wie duurtraining niet haalbaar blijkt (OMS)
- De kracht van de training moet aangepast worden aan de vooruitgang van de patiënt (SPLF, aanbevelingsgraad G2+; OMS), door de weerstand te gebruiken waarbij de hartfrequentie behouden blijft op het vooropgestelde niveau (SPLF) of op grond van het gevoel van dyspnee of inspanning (Borgscore 5-6 / 10) (OMS)
- Weerstandstraining van de beenspieren kan op proef, als aanvulling of alternatieve training overwogen worden bij patiënten bij wie de spierkracht duidelijk verlaagd is en bij wie ADLactiviteiten, waarbij de spiergroep betroffen is, problemen opleveren, en bij patiënten wier ventilatoire beperking duurtraining vrijwel onmogelijk maakt (OMS)

- Bij patiënten met ernstige inspanningsintolerantie, of na een exacerbatie of een verblijf op een reanimatie-afdeling kan electrostimulatie van de onderste ledematen voorgesteld worden (SPLF, aanbevelingsgraad G2+).
- Er wordt voorgesteld om aan de training van de onderste ledematen een training van de bovenste ledematen toe te voegen (SPLF, aanbevelingsgraad G2+; OMS).

De evidentie voor de aanbevelingen i.v.m. inspanningstraining kan als volgt worden samen gevat:

- Geïsoleerde inspanningstraining, in aanvulling op de standaard (medicamenteuze) behandeling, leidt bij oudere COPD patiënten (gemiddeld 65 jaar), met gemiddeld een GOLD stadium III (FEV1 1.06 l, 44% voorspeld):
 - o tot verbetering van het inspanningsvermogen (OMS, niveau 1)
 - o waarschijnlijk tot vermindering dyspneeklachten (OMS, niveau 2)
 - o mogelijk tot verbetering van kwaliteit van leven (OMS, niveau 3)
- De effecten van geïsoleerde inspanningstraining op kwaliteit van leven lijken geringer dan van multicomponent longrevalidatie (OMS, niveau 1)
- Er zijn aanwijzingen dat een hogere trainingsintensiteit tot een grotere verbetering in inspanningsvermogen leidt dan een lagere intensiteit bij patiënten met matig COPD (gemiddeld GOLD II) (OMS, niveau 2)
- Patiënten met ernstig COPD (gemiddeld GOLD III) zijn vaak niet in staat een hoge trainingsintensiteit te bereiken bij duurtraining (OMS, niveau 3)
- Middels laagintensieve trainingsprogramma's (50-60% van maximaal vermogen) kunnen bij patiënten met matig en ernstig COPD (GOLD II en III) ook relevante verbeteringen worden verkregen, zoals verbetering van dyspnee en kwaliteit van leven (OMS, niveau 2).
- Dyspnee is een goed bruikbare maat om de trainingsintensiteit te monitoren (OMS, niveau 1)
- De relatieve effecten van verschillende trainingsfrequenties zijn niet goed onderzocht; meestal wordt 3 maal per week getraind (OMS, niveau 2)
- De minimale trainingsduur is 6 weken; het is aangetoond dat een langere duur van een trainingsprogramma (tot een trainingsduur van 18 maanden) tot grotere trainingsresultaten leidt bij patiënten met COPD (OMS, niveau 1; GOLD, evidence B). Bij patiënten met een FEV1 <35% is een trainingsprogramma van minder dan 6 maanden (mogelijk) suboptimaal (OMS, niveau 1).
- Na longrevalidatie blijven effecten (hoewel afnemend in grootte) op inspanningsvermogen en kwaliteit van leven tot 12 (OMS, niveau 1) of 18 maanden (OMS, niveau 3) aantoonbaar
- Intervaltraining leidt bij COPD patiënten (gemiddeld GOLD III):
 - o tot verbetering van het inspanningsvermogen (OMS, niveau 2)

- tot verbetering van dyspnee (OMS, niveau 2)
- mogelijk tot verbetering van kwaliteit van leven (OMS, niveau 3)

Deze effecten zijn vergelijkbaar met die van duurtraining (OMS, niveau 3)

- Middels weerstandstraining is de spierkracht bij COPD patiënten te vergroten wat kan resulteren in een toegenomen loopafstand (OMS, niveau 2).
- De effecten van weerstandstraining op dyspnee en kwaliteit van leven zijn vergelijkbaar met die van duurtraining (OMS, niveau 2).
- Training van de bovenste extremiteiten doet bij COPD patiënten de kracht en uithoudingsvermogen ervan toenemen (OMS, niveau 2)

De richtlijn van de BTS bevat naast de expliciete bepalingen over pulmonaire rehabilitatie een hele reeks aanbevelingen in verband met houding, hulpmiddelen bij het stappen, ademhalings technieken, aanpak van angst en paniek, praktijkoefeningen, training van de ademhalings spieren, technieken om de luchtwegen vrij te maken en training van de bekkenbodemspieren. Een deel van deze aanbevelingen wordt ook vermeld in andere richtlijnen (SPLF, NICE, OMS, GOLD), al dan niet onder de hoofding 'pulmonaire rehabilitatie'.

2.1.1 Houding

- Adviseer het passief fixeren van de schoudergordel om de efficiëntie van de ademhalings spieren te verhogen en de kortademigheid te verbeteren (BTS/ACPRC, evidentieniveau 4, aanbevelingsgraad D)
- Ga na of voorover leunend zitten een effect heeft op de kortademigheid (BTS/ACPRC, evidentieniveau 2+, aanbevelingsgraad C)
- Adviseer patiënten bij wie voorover leunend zitten effectief is, over aangepaste vormen van voorover leunen bij staan of liggen (BTS/ACPRC, evidentieniveau 4, aanbevelingsgraad D)

2.1.2 Hulpmiddelen bij het stappen

- Ga na wat de effectiviteit is van een (gutter) rollator bij patiënten die last hebben van kortademigheid (BTS/ACPRC, evidentieniveau 1+, aanbevelingsgraad B). Volgens GOLD verbetert het gebruik van een rollator de wandelafstand en reduceert het de dyspnee bij patiënten met ernstig COPD (GOLD, evidence C).
- Leer patiënten geïndividualiseerde energiebesparende technieken om het optreden van dyspnee bij dagelijkse activiteiten te beperken (BTS/ACPRC, evidentieniveau 4, aanbevelingsgraad D)

-

2.1.3 Ademhalingstechnieken

- Leer patiënten met COPD ademhalingscontrole bij rust om te zien of dit helpt om dyspnee te verlichten (BTS/ACPRC, evidentieniveau 4, aanbevelingsgraad D)
- Leer uitademen met getuite lippen ('pursed lip breathing') om de ademhalingsnelheid te verminderen en herstel te bevorderen (BTS/ACPRC, evidentieniveau 2+, aanbevelingsgraad C). Volgens OMS is deze techniek op pathofysiologische gronden zinvol bij COPD patiënten met emfyseem (met verlies aan elastische retractiekracht en trachiobronchiale collaps) (OMS, niveau 2-4, evidentiegraad B-D)
- Men kan overwegen om patiënten met (ernstig) COPD (GOLD III-IV) de techniek van actieve expiratie te leren in combinatie met 'pursed lip breathing', zowel in rust als bij inspanning (OMS, niveau 3-4, evidentiegraad B-D).
- Leer uitademen op inspanning ('blow as you go!') als een mogelijke strategie om dyspnee te verminderen (BTS/ACPRC, evidentieniveau 4, aanbevelingsgraad D; OMS, niveau 4, evidentiegraad D)
- Leer ontspannen, trager en dieper ademen als een mogelijke strategie om bij inspanning meer effectieve ventilatie te vergemakkelijken (BTS/ACPRC, evidentieniveau 3, aanbevelingsgraad D; OMS, niveau 3, evidentiegraad C)
- Leer tempo ademhaling ('paced breathing') als een strategie om controle te houden op de ademhaling en dyspnee te verminderen bij inspanning (BTS/ACPRC, evidentieniveau 4, aanbevelingsgraad D)
- Middenrifademhaling wordt best niet routinematig getraind bij patiënten met ernstig COPD (BTS/ACPRC, evidentieniveau 2+, aanbevelingsgraad C; OMS, niveau 3, evidentiegraad BC)
- Ventilation feedback training is niet geïndiceerd bij patiënten met COPD (BTS/ACPRC, evidentieniveau 2+, aanbevelingsgraad C)

2.1.4 Aanpak van angst en paniek

- Leer patiënten met COPD houdings-, ademhalings- en relaxatietechnieken om om te gaan met angst en paniekaanvallen (BTS/ACPRC, evidentieniveau 4, aanbevelingsgraad D).
- Volgens OMS kunnen ontspanningsoefeningen overwogen worden bij mensen met COPD die zich angstig of gespannen voelen, alhoewel op dit moment onvoldoende gegevens bekend zijn om te kunnen beoordelen of het effectief is (OMS, niveau 1, bewijskracht A1)

2.1.5 Praktijk oefeningen

- Bij het nagaan van de inspanningstolerantie aan de hand van een praktijktekst (in functie van het voorschrijven van oefeningen of zuurstof) moet het aanbevolen aantal praktijkwandelingen worden uitgevoerd (BTS/ACPRC, evidentieniveau 2+, aanbevelingsgraad C)

2.1.6 Training van de ademhalingspijeren

- Overweeg het toevoegen (aan een algemeen trainingsprogramma) van oefeningen om de inademiingspijeren te trainen wanneer vermoed wordt dat zwakte van de ademhalingspijeren bijdraagt tot de problemen van de patiënt (BTS/ACPRC, evidentieniveau 1++, aanbevelingsgraad A; SPLF, aanbevelingsgraad G1+)
- Overweeg oefeningen om de inademiingspijeren te trainen in de aanpak van COPD om de ademhalingspijeren te versterken en/of uithouding te verbeteren (BTS/ACPRC, evidentieniveau 1+, aanbevelingsgraad A; OMS, niveau 1, evidentiegraad A1)
- Het overwegen van het onderhouden van een trainingsprogramma voor de inademiingspijeren is nodig (BTS/ACPRC, evidentieniveau 2+, aanbevelingsgraad D)
- Er wordt voorgesteld om een training te realiseren tegen een weerstand van minimum 30% van de maximale inademiingsdruk en om gebruik te maken van systemen met drempelwaarden (SPLF, aanbevelingsgraad G2+).
- Volgens OMS zijn er aanwijzingen dat expiratoire weerstandstraining gedurende 3 maanden een verbetering geeft van de expiratoire ademcapaciteit en van het inspanningsvermogen, bij patiënten met ernstig COPD (GOLD III) (OMS, niveau 3, evidentiegraad B)
- Hulpmiddelen die controle toelaten van het ademhalingspatroon en het debiet moeten verkozen worden boven hulpmiddelen die deze functionaliteiten niet hebben (BTS/ACPRC, evidentieniveau 2+, aanbevelingsgraad D)

2.1.7 Technieken om de luchtwegen vrij te maken

- Het is aanbevolen om bij alle patiënten met COPD technieken te gebruiken en aan te leren om de expiratoire flow te moduleren (SPLF, aanbevelingsgraad G1+). Volgens OMS is dit vooral aangewezen bij mensen met COPD die mucusretentie hebben en dit niet of onvoldoende kunnen expectoreren of een onjuiste techniek hebben.
- Overweeg de actieve cyclus van ademhalingstechnieken (inclusief geforceerde uitademing techniek), autogene drainage en gewone of oscillerende positieve expiratoire druk bij patiënten met stabiele COPD die nood hebben aan een techniek om het verwijderen van secreties te vergemakkelijken (BTS/ACPRC, evidentieniveau 1+, aanbevelingsgraad C). OMS benadrukt dat de fysiotherapeut een keuze moet maken uit de diverse interventies, en deze moet aanpassen aan het individuele probleem (OMS).

Patiënten moeten geleerd worden om de technieken zelfstandig te kunnen uitvoeren (OMS)

- Houdingsdrainage kan vooraf gaan aan of gecombineerd worden met andere interventies, bijvoorbeeld geforceerde expiratie techniek bij patiënten met veel mucus (OMS, niveau 4, evidentiegraad D). BTS beveelt aan om houdingsdrainage enkel te incorporeren als het bijkomend helpt bij het vrijmaken van de luchtwegen en geen nadelige effecten heeft (BTS/ACPRC, evidentieniveau 1+, aanbevelingsgraad D)
- Men kan patiënten die een mucusprobleem hebben, stimuleren actief te zijn en te bewegen, naast de eventuele andere interventies (OMS, niveau 3, evidentiegraad B)
- Er wordt niet aanbevolen om gebruik te maken van externe en interne kloppingen, manueel of mechanisch; trillingen; oscillaties; technieken van hyperinflatie (SPLF, aanbevelingsgraad G1-; OMS, niveau 4, evidentiegraad D)
- Manuele ondersteuning van de thorax bij het hoesten en of huffen kan geprobeerd worden bij COPD patiënten met expiratoire spierzwakte (OMS)

2.1.8 Training van de bekkenbodemspieren

- Patiënten met COPD moeten bevraagd worden i.v.m. (in)continentie (BTS/ACPRC, evidentieniveau 3, aanbevelingsgraad D)
- Alle patiënten met chronische hoest moeten, onafhankelijk van de mate van (in)continentie, geleerd worden om de bekkenbodemspieren aan te spannen vooraleer geforceerd uit te ademen of te hoesten (BTS/ACPRC, evidentieniveau 3, aanbevelingsgraad D)
- Bij problemen met incontinentie moeten patiënten doorverwezen worden naar een fysiotherapeut die hierin gespecialiseerd is (BTS/ACPRC, evidentieniveau 3, aanbevelingsgraad D)

2.2 Educatie

Hoewel algemeen wordt aangenomen dat educatie een essentieel onderdeel is in de zorg voor elke chronische aandoening, is de rol van educatie in COPD niet goed bestudeerd (GOLD). Studies hebben aangetoond dat educatie alleen geen verbetering geeft van de bewegingsprestaties of de longfunctie (GOLD, evidence B), maar een rol kan spelen in het verbeteren van de vaardigheden, de mogelijkheden om met de ziekte om te gaan, en de gezondheidstoestand.

Patiënteneducatie in verband met rookstop heeft de grootste impact op het verloop van de ziekte (GOLD, evidence A; zie deel 3). Educatie verbetert ook de respons op exacerbaties (GOLD, evidence A). Vroegtijdige discussies over de aanpak bij het levenseinde kunnen verder leiden tot

een beter begrip en effectieve therapeutische beslissingen bij het levenseinde (GOLD, evidence B).

Volgens OMS en GOLD moet een educatieprogramma gericht zijn op volgende pijlers: het verstrekken van noodzakelijke kennis, het aanleren van noodzakelijke vaardigheden, het verstrekken van concrete richtlijnen voor het zelfstandig bijstellen van therapie of veranderen van gedrag, technieken en methodieken gericht op gedragsverandering (waaronder rookstop), het bevorderen van een actieve zelfverantwoordelijke houding bij de patiënt, advies over wanneer hulp te zoeken en discussies over het levenseinde. Uit deze omschrijvingen blijkt dat OMS en GOLD met 'educatie' en 'zelfmanagement' eerder het geheel van activiteiten die deel uitmaken van pulmonaire rehabilitatie beogen dan enkel educatie.

Er zijn verschillende vormen van educatie mogelijk, gaande van het meegeven van folders over informatieve sessies tot workshops waarin patiënten vaardigheden trainen. Educatie blijkt meest effectief wanneer het interactief is en plaats vindt in kleine groepjes (GOLD, evidence B).

Het aantal concrete aanbevelingen i.v.m. educatie is eerder beperkt:

- Het is aanbevolen om gebruik te maken van een diagnostische tool om de educatieve noden in kaart te brengen (SPLF, aanbevelingsgraad G2+). In de praktijk zal het meestal gaan om volgende thema's: kennis van de aandoening, basisbehandeling, behandeling bij opstoten, vroege aanwijzingen van een decompensatie, rookstop, aanpak van dyspnee en fysieke activiteiten (SPLF, aanbevelingsgraad G2+; GOLD). SPLF voegt er nog seksualiteit aan toe; volgens GOLD moet ook de aanpak bij het levenseinde tot de topics behoren.
- Het is aanbevolen om een therapeutisch educatieprogramma op te stellen dat integraal deel uit maakt van de pulmonaire rehabilitatie (SPLF, aanbevelingsgraad G2+), en bij uitbreiding van alle aspecten van de zorg voor COPD patiënten (GOLD). Educatieve boodschappen kunnen plaats vinden in velerlei settings, en moeten deel uit maken van elke consultatie, van bij de diagnose over de follow-up (GOLD).

2.3 Psychosociale en gedragsmatige interventies

Bij patiënten met COPD is de kwaliteit van leven verminderd in vergelijking met de algemene populatie. Deze verminderde kwaliteit van leven manifesteert zich met name ten aanzien van functionele beperkingen in het dagelijks leven, gevolgd door het psychisch welbevinden en sociaal functioneren (OMS, niveau 2, evidentiegraad B-D)

Geen enkele bekende determinant is sterk genoeg om de mate van de kwaliteit van leven bij patiënten met COPD voldoende te verklaren. De aanwezigheid van co-morbiditeit heeft een belangrijke invloed (OMS, niveau 2, evidentiegraad B)

Bij patiënten met ernstig COPD komt depressie en angst vaker voor dan bij de een controle groep zonder COPD. Bij licht en matig COPD zijn hiervoor geen aanwijzingen (OMS, niveau 3, evidentiegraad B)

- Het is aanbevolen om als onderdeel van een programma van PR gespreksgroepen voor te stellen of cognitieve/gedragsmatige technieken met als doel het psychisch lijden van patiënten, en indirect van hun omgeving, te verminderen (SPLF, aanbevelingsgraad G2+; OMS, niveau 2-3, evidentiegraad B). Volgens OMS is het wenselijk om dit ook aan te bieden aan patiënten met minder ernstig COPD (GOLD I en II) (OMS, niveau 3, evidentiegraad C).
- Bij (psychosociale) zorg voor de COPD patiënt dient ook de partner (of sociaal netwerk) betrokken te worden en moet rekening worden gehouden met coping en ondersteuning vanuit het sociale netwerk (OMS).
- COPD patiënten met psychiatrische problematiek, zoals depressie en angststoornissen, dienen hiervoor te worden behandeld, hetzij door de arts zelf, hetzij na verwijzing naar een psycholoog of psychiater (OMS). Een behandeling met antidepressiva moet voorgesteld worden bij bevestiging van de diagnose van depressie (SPLF, aanbevelingsgraad G2+; OMS, niveau 2-3).
- De mogelijkheid voor een behandeling met antidepressiva moet ook bij andere COPD patiënten met psychische problemen geëvalueerd worden (SPLF, aanbevelingsgraad G1+; OMS, niveau 2-3),

2.4 Voedingsadvies

Het voorkomen van een verminderde voedingstoestand bij COPD patiënten met FEV1 > 80 % voorspeld (GOLD I) is 6,5%; bij patiënten met GOLD II is het voorkomen 10,5% en bij FEV1 < 50% (GOLD III-IV) is het voorkomen 13% (OMS, niveau 2, evidentiegraad B).

Een verminderde voedingstoestand bij patiënten met matig, ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD II – IV) is negatief geassocieerd met kwaliteit van leven, algeheel functioneren en geeft een verhoogd risico op heropname voor COPD (OMS). Bij ernstig COPD GOLD III is er een statistisch significant licht verhoogde kans op sterfte (OMS). Bij personen met minder ernstig COPD is deze relatie niet aangetoond (OMS). Een significante reductie in BMI is een

onafhankelijke risicofactor voor mortaliteit in COPD patiënten (GOLD, evidence A). Verlies van gewicht (> 3 eenheden BMI) is geassocieerd met een verhoogde kans op overlijden bij zowel personen met als zonder COPD (OMS, niveau 2, evidentiegraad B).

Voor de beoordeling van de voedingstoestand van patiënten met COPD is bepaling van de BMI en het gewichtsverloop noodzakelijk. Bij een BMI ≤ 21 en/of ongewenst gewichtsverlies van $>10\%$ in 6 maanden of $>5\%$ in 1 maand (na uitsluiting van andere oorzaken) of bij COPD stadium GOLD II-IV is bepaling van de lichaamssamenstelling geïndiceerd (OMS, niveau 2, evidentiegraad B-D).

Bij patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD III-IV) en behoud van lichaamsgewicht, die beperkingen in hun dagelijks functioneren ervaren, kan verdere diagnostiek naar de lichaamssamenstelling overwogen worden (OMS, niveau 2, evidentiegraad B).

- Het doorlopen van een trainingsprogramma impliceert dat systematisch de voedingsinname verhoogd wordt, zeker bij ondervoeding (bij BMI < 21 , bij gewichtsverlies van $> 10\%$ gedurende de laatste 6 maanden of wanneer de vetvrije massa index $< 25^{\text{e}}$ percentiel) (SPLF, aanbevelingsgraad G1+; OMS)
- Bij ondervoede patiënten is het aanbevolen om orale supplementen en inspanningstraining te combineren, omdat dit leidt tot toename van het gewicht en van de spiermassa (SPLF, aanbevelingsgraad G1+; OMS)
- Geïsoleerde dieetinterventie bij patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD (GOLD III-IV) en verminderde voedingstoestand heeft geen effect op zowel lichaamsgewicht, longfunctie (FEV1), de kracht van de ademhalingspijpen (onder andere de maximale inspiratoire monddruk, PIMax), de conditie (6 min looptest) of kwaliteit van leven (Chronic Respiratory Questionnaire, CRQ) (OMS, niveau 1, A1)
- Bij de evaluatie van de dieetinterventie zou op een aantal belangrijke aspecten gelet moeten worden zoals gewichtsverloop, de verandering van de lichaamssamenstelling, de voedselinname en het voedselpatroon, de spierkracht, de klachten en het ziekteverloop (OMS, niveau 2, evidentiegraad B)
- Er moet niet gezocht worden naar manieren om patiënten met COPD te laten vermageren (SPLF, aanbevelingsgraad G1-). Stabilisatie van het gewicht bij patiënten met matig of ernstig COPD en BMI ≥ 25 heeft immers een gunstig effect op de overleving. Dieetinterventie is pas geïndiceerd indien andere medische redenen gewichtsreductie vereisen (OMS).
- Indien dieetinterventie geïndiceerd is bij COPD patiënten met BMI > 30 , is de behandeling gericht op gewichtsvermindering met behoud van spiermassa door het

intensiveren van lichamelijke inspanning en een adequate inname van eiwitten en energie (OMS)

Samengevat

Pulmonaire rehabilitatie in het algemeen

Elementen van pulmonaire rehabilitatie (PR) waar de meeste richtlijnen het over eens zijn, zijn: (1) lichamelijke oefeningen; (2) ademhalingsfysiotherapie; (3) gepersonaliseerde therapeutische educatie; (4) hulp bij rookstop; (5) voedingsadvies; (6) psychosociale begeleiding;

Sommige richtlijnen (o.a. GOLD) ondersteunen PR voor alle patiënten, terwijl de meeste andere richtlijnen PR voorbehouden voor alle patiënten met onvoldoende ademhalingscapaciteit of functionele beperkingen. Rookstop is een belangrijke voorwaarde, alsook de motivatie van de patiënt.

Wat mag de patiënt verwachten qua resultaat?

- Er bestaat sterke evidentie voor het verminderen van de dyspnee met PR. Volgens recente literatuur kan het effect al na enkele weken optreden. Met name de inspanningscapaciteit en de levenskwaliteit verbeteren.
- Stemmingsstoornissen (angst en depressie) verbeteren onder invloed van PR.
- De achteruitgang van respiratoire parameters (FEV1) gaat minder snel met PR.
- PR is kosten-effectief.
- De resultaten van langdurige PR houden tot 12 maanden aan na stoppen van het programma.

Welke vormen van PR bestaan er, en met welke uitkomst?

- Fysiotherapie richt zich op krachttraining van onderste en bovenste ledematen. Er wordt getraind op 50 tot 80% van de maximale aërobe capaciteit. Indien de patiënt deze zware training niet verdraagt wordt overgeschakeld naar een interval- of duurtraining. Het programma duurt minimaal 6 weken en wordt tot 18 maanden volgehouden. De bedoeling bestaat erin om het inspanningsvermogen en de leefkwaliteit te verhogen. Educatie om de aangeleerde vaardigheden te kaderen. Het in kaart brengen van de educatieve noden wordt aanbevolen.
- Psychosociale en gedragsmatige interventies hebben zowel betrekking op de patiënt zelf als op het gebruik van zijn sociaal netwerk.
- Voedingsadvies richt zich op mogelijke onevenwichtige voedingsgewoonten van de patiënt. De BMI wordt gehanteerd als richtinggevend: zowel te lage (BMI < 21) als te hoge (BMI > 30) waarden vragen om een specifieke aanpak. Voedingsadvies dient te kaderen in een ruimere aanpak van PR (zie hoger).

3. Wat is de plaats van vaccinaties in de aanpak van COPD?

3.1 Influenza

In alle richtlijnen wordt een jaarlijkse vaccinatie tegen influenza aanbevolen (ATS/ERS; BAPCOC, aanbevelingsgraad A; SPLF, aanbevelingsgraad G1+; NICE; OMS; GOLD). BAPCOC specificeert dat het vaccin best kan worden toegediend tussen begin oktober en eind november, op een moment waarop de patiënt geen respiratoire infectie heeft.

Vaccinatie tegen influenza zou bij patiënten met COPD de kans op het ontwikkelen van ernstige exacerbaties en het risico op overlijden reduceren met 50% (Nichol et al, 1999²⁸⁶; Nichol et al, 1999²⁸⁷; Wongsurakiat et al, 2003²⁸⁸; Wongsurakiat et al, 2004²⁸⁹) (ATS/ERS; GOLD, evidentie A). Volgens OMS vermindert vaccinatie tegen influenza bij COPD patiënten wel het aantal exacerbaties in het daaropvolgende jaar, maar heeft het geen duidelijke invloed op de longfunctie, het aantal ziekenhuisopnamen en de sterfte tijdens een griepedemie (Gross et al, 1995²⁹⁰; Nichol et al, 1988²⁹¹; Poole et al, 2000²⁹²) (OMS, niveau 1, bewijskracht A1 en B).

We vonden één bijkomende prospectieve klinische studie bij 87 patiënten met COPD waarin de invloed van influenzavaccinatie op het aantal *outpatient visits* en hospitalisaties werd nagegaan (Menon et al, 2008)²⁶². De incidentie van acute respiratoire infecties en acute exacerbaties daalde van 28.6 /100 patiënt-jaren in het jaar voorafgaand aan de vaccinatie tot 9.7/100 patiënt-jaren na vaccinatie ($p=0.005$). Deze daling was het grootst in de groep met ernstig COPD (33.14/100 patiënt-jaren versus 8.42/100 patiënt-jaren). Het aantal outpatient visits en hospitalisaties daalde voor de totale patiëntengroep van respectievelijk 8 en 14 naar 4 en 4. De globale effectiviteit van de vaccinatie werd geschat op 67%.

3.2 Pneumokokken

In de meeste richtlijnen wordt ook een vaccinatie tegen pneumokokken aanbevolen (ATS/ERS; BAPCOC; SPLF, aanbevelingsgraad G1+; NICE; GOLD). Volgens de Nederlandse richtlijn is pneumokokkenvaccinatie op de indicatie COPD echter niet aangewezen.

In een aantal richtlijnen wordt verwezen naar studies waarin werd aangetoond dat vaccinatie tegen pneumokokken het risico op bacteremie reduceert (Ernst et al, 2007²⁹³; Nichol et al, 1999²⁹⁴) (ATS/ERS; SPLF). GOLD verwijst naar literatuur die aantoont dat vaccinatie tegen pneumokokken de incidentie van *community acquired pneumonia* (CAP) bij COPD patiënten jonger dan 65, met een FEV1 < 40%, reduceert (Alfageme et al, 2006²⁹⁵) (GOLD, evidentie B).

In de Nederlandse richtlijn wordt echter verwezen naar een systematische review uit 2002 (Watson et al, ²⁹⁶) waaruit blijkt dat pneumokokkenvaccinatie bij patiënten met COPD in

geïndustrialiseerde landen niet effectief is ter preventie van pneumonie of sterfte daaraan (OMS, niveau 1, bewijskracht A1).

Het literatuuronderzoek leverde een bijkomende systematische review op uit 2010 (Walters et al, 2010) ²⁶¹ waarin de effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie op de preventie van pneumokokkeninfecties bij patiënten met COPD werd nagegaan. In deze review worden de resultaten van 7 RCT's besproken. Algemeen genomen was de kans op het oplopen van een pneumonie niet significant lager in de vaccinatiegroepen dan in de controlegroepen (OR 0.72; 95% CI: 0.51-1.0). Gepoolde data van twee studies toonden verder geen significant effect van vaccinatie op het risico op het ontwikkelen van een acute exacerbatie. Er werd daarnaast ook geen significant effect gevonden op het aantal ziekenhuisopnames (data van twee studies), het aantal consultaties op een spoedafdeling (één studie), of de kans op overlijden.

Gezien het slechts ging om 7 RCT's met in totaal 1709 deelnemers, zijn de auteurs van de review voorzichtig in het formuleren van conclusies, en bevelen ze grotere RCT's aan om de mogelijke effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie, zoals die gesuggereerd wordt in longitudinale studies, aan te tonen ¹⁰. In voetnoot wordt een aanvullende expertopinie weergegeven.

3.3 Andere vaccins

We identificeerden één dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT waarin het effect van een oraal Haemophilus influenza vaccin op de ernst van acute exacerbaties werd nagegaan bij 38 patiënten met COPD (Tandon et al, 2010) ²⁶³. Vaccinatie leidde tot een reductie in het aantal mild tot ernstige exacerbaties waarvoor een behandeling met corticosteroïden nodig was ($p=0.05$). De duur van de episodes werd gereduceerd met 37% ($p=0.01$) en het aantal voorgeschreven antibioticakuren daalde met 56% ($p=0.03$). Het aantal exacerbaties dat een ziekenhuisopname nodig maakte was gereduceerd met 90% ($p=0.04$).

¹⁰ Ik volg de stelling dat men bij een “*pneumococcenvaccinatie*” vooral op een mogelijk gunstig effect op een systemische ziekte moet hopen, niet zozeer op de incidentie van exacerbaties of pneumonie. Op zich een voldoende reden om zich te laten vaccineren, gezien de hoge mortaliteit van een pneumococcenpneumonie met sepsis (opinie expert).

Referentielijsten deel 2

1. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. Nov 16 1994;272(19):1497-1505.
2. 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*. May 13 2000;320(7245):1297-1303.
3. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. Jun 24 1999;340(25):1948-1953.
4. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. May 29 1999;353(9167):1819-1823.
5. Monninkhof E, van der Valk P, van der Palen J, van Herwaarden C, Zielhuis G. Effects of a comprehensive self-management programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Nov 2003;22(5):815-820.
6. Gallefoss F. The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Patient Educ Couns*. Mar 2004;52(3):259-266.
7. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 15 2008;178(4):332-338.
8. Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. Apr 2005;60(4):301-304.
9. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar 1996;153(3):967-975.
10. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 1999;160(2):542-549.
11. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Jun 1992;5(6):659-664.
12. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest*. Apr 1999;115(4):957-965.
13. Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: A crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration*. 1999;66(5):434-439.
14. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest*. May 1994;105(5):1411-1419.
15. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax*. Jul 1995;50(7):750-754.
16. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 1 2001;164(5):778-784.
17. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 1997;155(4):1283-1289.

18. Amoroso P, Wilson SR, Moxham J, Ponte J. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. *Thorax*. Sep 1993;48(9):882-885.
19. Wilson SR, Amoroso P, Moxham J, Ponte J. Modification of the thermogenic effect of acutely inhaled salbutamol by chronic inhalation in normal subjects. *Thorax*. Sep 1993;48(9):886-889.
20. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 1999;160(3):1028-1030.
21. On LS, Boonyongsunchai P, Webb S, Davies L, Calverley PM, Costello RW. Function of pulmonary neuronal M(2) muscarinic receptors in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. May 2001;163(6):1320-1325.
22. Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest*. Feb 2000;117(2 Suppl):63S-66S.
23. Patrick DM, Dales RE, Stark RM, Laliberte G, Dickinson G. Severe exacerbations of COPD and asthma. Incremental benefit of adding ipratropium to usual therapy. *Chest*. Aug 1990;98(2):295-297.
24. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest*. Oct 1990;98(4):835-839.
25. Braun SR, McKenzie WN, Copeland C, Knight L, Ellersieck M. A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med*. Mar 1989;149(3):544-547.
26. Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, et al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90-day multi-center study. *Am J Med*. Nov 14 1986;81(5A):81-90.
27. Gillissen A, Buhl R, Rabe KF, Vogelmeier C, Welte T. [Bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Med Klin (Munich)*. May 13 2005;100(5):246-254.
28. Calverley PM. The future for tiotropium. *Chest*. Feb 2000;117(2 Suppl):67S-69S.
29. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. Feb 2002;19(2):209-216.
30. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest*. Aug 1998;114(2):411-415.
31. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest*. Sep 2006;130(3):647-656.
32. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. Jun 2004;23(6):832-840.
33. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. Sep 1988;138(3):624-629.
34. Celli BR, Rassulo J, Make BJ. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med*. Jun 5 1986;314(23):1485-1490.
35. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J*. Apr 1991;4(4):415-420.
36. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *Bmj*. Dec 10 1988;297(6662):1506-1510.
37. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis*. May 1989;139(5):1188-1191.
38. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. Oct 1988;138(4):850-855.
39. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med*. Jul 1992;86(4):317-325.

40. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest*. Jun 1987;91(6):804-807.
41. Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax*. Jun 2004;59(6):471-476.
42. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest*. Feb 1995;107(2):401-405.
43. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis*. May 1987;135(5):1069-1074.
44. Donohue JF, Hanania NA, Fogarty C, Campbell SC, Rinehart M, Denis-Mize K. Long-term safety of nebulized formoterol: results of a twelve-month open-label clinical trial. *Thorax*. Aug 2008;2(4):199-208.
45. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Feb 2004;23(2):241-249.
46. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med*. Sep 6 2005;143(5):317-326.
47. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. Mar 2005;127(3):809-817.
48. Shim CS, Williams MH, Jr. Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. Oct 1983;75(4):697-701.
49. Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley P, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*: Chapman and Hall; 1995:391-417.
50. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest*. Dec 2006;130(6):1695-1703.
51. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. Sep 24 2008;300(12):1439-1450.
52. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Oct 9 2008;359(15):1543-1554.
53. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. Nov 6 2007;147(9):639-653.
54. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. Sep 16 2008;149(6):380-390.
55. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Feb 22 2007;356(8):775-789.
56. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD006101.
57. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax*. Oct 2006;61(10):854-862.
58. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. Jul 2002;122(1):47-55.
59. 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*. Oct 2006;21(10):1011-1019.

60. Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, et al. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med.* Jan 2008;102(1):10-19.
61. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* Jan 2003;21(1):74-81.
62. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J.* Mar 2006;27(3):547-555.
63. Derom E, Strandgarden K, Schelfhout V, Borgstrom L, Pauwels R. Lung deposition and efficacy of inhaled formoterol in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med.* Sep 2007;101(9):1931-1941.
64. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* Mar 15 2005;171(6):591-597.
65. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* Apr 17 2007;146(8):545-555.
66. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest.* Mar 2006;129(3):509-517.
67. D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium : a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest.* May 2001;119(5):1347-1356.
68. Matera MG, Caputi M, Cazzola M. A combination with clinical recommended dosages of salmeterol and ipratropium is not more effective than salmeterol alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* Sep 1996;90(8):497-499.
69. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest.* Oct 1990;98(4):811-815.
70. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J.* May 2004;23(5):698-702.
71. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* Aug 1 2002;166(3):333-339.
72. van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CL, et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. *Bmj.* Dec 7 1991;303(6815):1426-1431.
73. Nisar M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PM. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* Sep 1992;146(3):555-559.
74. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax.* May 1991;46(5):355-359.
75. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest.* Sep 2003;124(3):844-849.
76. 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(4):CD001495.
77. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, 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.* Apr 2001;163(5):1087-1092.
78. 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.* Feb 2002;121(2):597-608.
79. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J.* Apr 1997;10(4):815-821.

80. Grove A, Lipworth BJ, Reid P, et al. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax*. Jul 1996;51(7):689-693.
81. Maesen BL, Westermann CJ, Duurkens VA, van den Bosch JM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. May 1999;13(5):1103-1108.
82. Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax*. Aug 1981;36(8):585-589.
83. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med*. May 1995;89(5):357-362.
84. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*. Apr 2002;121(4):1058-1069.
85. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J*. Jun 1993;14(6):744-750.
86. Celli BR. What is the best pharmacological treatment to prevent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Pol Arch Med Wewn*. Apr 2008;118(4):172-174.
87. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Feb 2002;19(2):217-224.
88. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci*. 1999;64(6-7):457-464.
89. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax*. Apr 2000;55(4):289-294.
90. Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2006;73(4):420-427.
91. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest*. Sep 2005;128(3):1168-1178.
92. Salpeter SR. Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(1):11-18.
93. Faustini A, Marino C, D'Ovidio M, Perucci CA. The concurrent COPD mortality doubles the mortality estimate from COPD as underlying cause in Lazio, Italy. *Respir Med*. Sep 2007;101(9):1988-1993.
94. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax*. Mar 1993;48(3):227-232.
95. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Jun 8 1989;320(23):1521-1525.
96. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Aug 9 1984;311(6):349-353.
97. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. Oct 1993;148(4 Pt 1):1030-1036.
98. Evans WV. Plasma theophylline concentrations, six minute walking distances, and breathlessness in patients with chronic airflow obstruction. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Dec 15 1984;289(6459):1649-1651.

99. Cooper CB, Davidson AC, Cameron IR. Aminophylline, respiratory muscle strength and exercise tolerance in chronic obstructive airway disease. *Bull Eur Physiopathol Respir.* Jan-Feb 1987;23(1):15-22.
100. Kirsten DK, Wegner RE, Jorres RA, Magnussen H. Effects of theophylline withdrawal in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* Oct 1993;104(4):1101-1107.
101. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* May 1985;131(5):747-751.
102. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med.* Jun 1988;9(2):325-336.
103. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med.* Jun 1988;9(2):311-324.
104. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology.* Sep 2006;11(5):603-610.
105. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4):CD003902.
106. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest.* Jun 2001;119(6):1661-1670.
107. Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. *Drugs Aging.* 2008;25(5):415-443.
108. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* Dec 28 2000;343(26):1902-1909.
109. Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, Calverley PM. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. ISOLDE Study Group. *Respir Med.* Mar 1999;93(3):161-166.
110. Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J, et al. Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The Danish Society of Respiratory Medicine. *Respir Med.* Oct 1999;93(10):715-718.
111. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 2000;162(1):174-178.
112. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* Oct 15 2002;166(8):1084-1091.
113. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* Feb 8 2003;361(9356):449-456.
114. van der Valk P, Monninkhof 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.* Nov 15 2002;166(10):1358-1363.
115. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* Nov 26 2008;300(20):2407-2416.
116. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* Feb 9 2009;169(3):219-229.
117. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J.* Jun 2002;19(6):1058-1063.
118. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest.* Dec 2009;136(6):1456-1465.

119. Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med.* Jul 2002;113(1):59-65.
120. 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.* May-Jun 2006;4(3):253-262.
121. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD002991.
122. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* Dec 2005;60(12):992-997.
123. Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* Jun 17 2003;138(12):969-973.
124. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD006829.
125. 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.* Feb 2004;92(2):201-207; quiz 207-208, 267.
126. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest.* Mar 2007;131(3):682-689.
127. Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax.* Nov 2003;58(11):937-941.
128. Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax.* Feb 2008;63(2):122-128.
129. Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J.* May 2008;31(5):927-933.
130. Choudhury AB, Dawson CM, Kilvington HE, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial. *Respir Res.* 2007;8:93.
131. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, 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.* Jun 2005;60(6):480-487.
132. 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.* Aug 2003;58(8):654-658.
133. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 15 2007;176(2):162-166.
134. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan 1 2008;177(1):19-26.
135. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* Apr 1 2004;169(7):855-859.
136. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med.* Jul 3 1997;337(1):8-14.
137. Tashkin DP, Murray HE, Skeans M, Murray RP. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients: results from Lung Health Study II. *Chest.* Oct 2004;126(4):1123-1133.
138. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 1994;150(1):11-16.

139. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis*. Sep 1992;146(3):800-802.
140. Schols AM, Wesseling G, Kester AD, et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J*. Mar 2001;17(3):337-342.
141. Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic airflow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J*. Jan 1988;1(1):22-26.
142. Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur J Respir Dis*. Jul 1985;67(1):56-64.
143. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 1996;153(6 Pt 1):1958-1964.
144. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest*. May 1996;109(5):1156-1162.
145. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD005374.
146. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. Feb 1 1991;114(3):216-223.
147. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001287.
148. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Bmj*. May 26 2001;322(7297):1271-1274.
149. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis*. Aug 1983;64(6):405-415.
150. Jackson IM, Barnes J, Cooksey P. Efficacy and tolerability of oral acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis: a double-blind placebo controlled study. *J Int Med Res*. 1984;12(3):198-206.
151. Parr GD, Huitson A. Oral Fabrol (oral N-acetyl-cysteine) in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest*. Oct 1987;81(4):341-348.
152. Rasmussen JB, Glenow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J*. Apr 1988;1(4):351-355.
153. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med*. Aug 1994;88(7):531-535.
154. Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, Isidori P, Tubaldi A, Sanguinetti CM. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration*. Nov-Dec 1999;66(6):495-500.
155. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther*. Feb 2000;22(2):209-221.
156. Stey C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramer MR. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J*. Aug 2000;16(2):253-262.
157. Olivieri D, Zavattini G, Tomasini G, et al. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long-term multicenter trial. Protective effect of ambroxol against winter semester exacerbations: a double-blind study versus placebo. *Respiration*. 1987;51 Suppl 1:42-51.
158. Decramer M, Rutten-van Molken 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*. Apr 30-May 6 2005;365(9470):1552-1560.

159. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration*. 1996;63(3):174-180.
160. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest*. Oct 1987;92(4):618-620.
161. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest*. Jan 1990;97(1):75-83.
162. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. Jun 14 2008;371(9629):2013-2018.
163. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001287.
164. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. Aug 1998;114(2 Suppl Managing):133S-181S.
165. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their working party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *Br Med J*. May 28 1966;1(5499):1317-1322.
166. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J*. Oct 14 1961;2(5258):979-985.
167. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J*. Jan 30 1960;1(5169):297-303.
168. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J*. Nov 1 1969;4(5678):265-269.
169. Black P, Staykova T, Chacko E, Ram FS, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD004105.
170. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1 2008;178(11):1139-1147.
171. Rosell A, Monso E, Soler N, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. Apr 25 2005;165(8):891-897.
172. Uesry JB, Self TH, Muthiah MP, Finch CK. Potential role of leukotriene modifiers in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy*. Sep 2008;28(9):1183-1187.
173. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. Aug 29 2009;374(9691):695-703.
174. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. Aug 29 2009;374(9691):685-694.
175. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. British Thoracic Society Research Committee. *Thorax*. Nov 1985;40(11):832-835.
176. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax*. Aug 1997;52 Suppl 3:S16-21.
177. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. Feb 17 1996;347(8999):436-440.
178. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J*. Feb 2007;29(2):279-283.
179. Ishida W, Kajiwara T, Ishii M, et al. Decrease in mortality rate of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with statin use: a population-based analysis in Japan. *Tohoku J Exp Med*. Jul 2007;212(3):265-273.

180. Bardsley PA, Howard P, DeBacker W, et al. Two years treatment with almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J*. Mar 1991;4(3):308-310.
181. Watanabe S, Kanner RE, Cutillo AG, et al. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. Nov 1989;140(5):1269-1273.
182. Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, Trenk D, Kronenberger H. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. May 1994;105(5):1383-1391.
183. Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med*. Nov 2007;101(11):2395-2401.
184. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest*. Jul 1987;81(3):287-292.
185. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J*. Sep 1991;4(8):926-931.
186. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax*. May 1989;44(5):387-390.
187. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 1998;157(6 Pt 1):1877-1880.
188. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med*. Dec 31 1981;305(27):1611-1616.
189. van Enckevort PJ, TenVergert EM, Bonsel GJ, et al. Technology assessment of the Dutch Lung Transplantation Program. *Int J Technol Assess Health Care*. Spring 1998;14(2):344-356.
190. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration*. 1998;65(5):354-362.
191. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J*. May 2000;15(5):878-885.
192. 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*. Dec 2003;22(6):912-919.
193. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. *Chest*. Dec 1997;112(6):1514-1521.
194. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res*. May 1994;65(2):161-171.
195. Hanania NA, Darken P, Horstman D, 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*. Sep 2003;124(3):834-843.
196. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J*. Sep 2009;34(3):641-647.
197. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 15 2009;180(8):741-750.
198. Chapman KR, Arvidsson P, Chuchalin AG, et al. The addition of salmeterol 50 microg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. Chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. May-Jun 2002;9(3):178-185.

199. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA*. Nov 5 2003;290(17):2301-2312.
200. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD006826.
201. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD003794.
202. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD003794.
203. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011 Mar 24;364(12):1093-103.
204. Van den Bruel A, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2010;10:50.
205. Gershon A, Croxford R, To T, Stanbrook MB, Upshur R, Sanchez-Romeu P, et al. Comparison of inhaled long-acting beta-agonist and anticholinergic effectiveness in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011 May 3;154(9):583-92.
206. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215.
207. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Moral VP, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review with meta-analysis. *Respiratory Medicine* 2009 Oct;103(10):1421-9.
208. Stephenson A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershon AS, Austin PC, et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Arch Intern Med* 2011 May 23;171(10):914-20.
209. Welte T, Metzenauer P, Hartmann U. Once versus twice daily formoterol via Novolizer for patients with moderate to severe COPD--a double-blind, randomised, controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21(1):4-13.
210. Bateman ED, van DM, Sagriotis A. Comparable spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol plus fluticasone in patients with COPD: a pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21(1):20-5.
211. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: A meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respiratory Care* 2011;56(4):477-87.
212. Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010 Jul;36(1):65-73.
213. Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, Dahl R, Towse L, Massey D, et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med* 2010 Oct;104(10):1460-72.
214. Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordstrom L, Gerken F, Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim Care Respir J* 2008 Sep;17(3):169-75.
215. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. *Respir Med* 2010 Oct;104(10):1495-504.
216. Cote C, Pearle JL, Sharafkhaneh A, Spangenthal S. Faster onset of action of formoterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2009 Feb;22(1):44-9.

217. Berton DC, Reis M, Siqueira AC, Barroco AC, Takara LS, Bravo DM, et al. Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med* 2010 Sep;104(9):1288-96.
218. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008 May;133(5):1079-87.
219. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010;11:149.
220. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: A systematic review. *Primary Care Respiratory Journal* 2010;19(4):315-25.
221. Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010;11:56.
222. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010 Jun;65(6):473-9.
223. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Jul 15;182(2):155-62.
224. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011 May 26.
225. Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11.
226. Laforce C, Aumann J, de Teresa PL, Iqbal A, Young D, Owen R, et al. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 mug) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther* 2011 Feb;24(1):162-8.
227. Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med* 2011 Jun;105(6):892-9.
228. Magnussen H, Verkindre C, Jack D, Jadayel D, Henley M, Woessner R, et al. Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med* 2010 Dec;104(12):1869-76.
229. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011 Feb;37(2):273-9.
230. Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011 May;105(5):719-26.
231. Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:311-8.
232. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res* 2010;11:135.
233. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: A systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest* 2010 Feb 1;137(2):318-25.
234. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther* 2008 Aug;30(8):1416-25.
235. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, Jansen DF, van SA, Thiadens HA, et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009 Oct 20;151(8):517-27.
236. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):712-9.

237. Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A critical review and update. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010;16(2):118-22.
238. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011 Mar;139(3):505-12.
239. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011 Aug;66(8):699-708.
240. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2010;23(2):135-44.
241. Tashkin DP, Varghese ST. Combined treatment with formoterol and tiotropium is more efficacious than treatment with tiotropium alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease, regardless of smoking status, inhaled corticosteroid use, baseline severity, or gender. *Pulm Pharmacol Ther* 2011 Feb;24(1):147-52.
242. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med* 2010 Jul;104(7):995-1004.
243. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews Online*;2010.
244. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Respirology* 2011;16(2):350-8.
245. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Clinical Epidemiology* 2011;3(1):107-29.
246. Cazzola M, Pasqua F, Ferri L, Biscione G, Cardaci V, Matera MG. Rapid onset of bronchodilation with formoterol/beclomethasone Modulite and formoterol/budesonide Turbuhaler as compared to formoterol alone in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2011 Feb;24(1):118-22.
247. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008 Jul;63(7):592-8.
248. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews Online*;2011.
249. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Oct 15;180(8):741-50.
250. 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 Apr 17;146(8):545-55.
251. Cazzola M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, Di MF, Sanduzzi A, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20(5):556-61.
252. Worth H, Forster K, Eriksson G, Nihlen U, Peterson S, Magnussen H. Budesonide added to formoterol contributes to improved exercise tolerance in patients with COPD. *Respir Med* 2010 Oct;104(10):1450-9.
253. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary

- disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
254. Halpin DMG, Gray J, Edwards SJ, Morais J, Singh D. Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: A systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice* 2011;65(7):764-74.
 255. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2009 Oct;136(4):1029-38.
 256. Singh S, Loke YK. An overview of the benefits and drawbacks of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:189-95.
 257. Frith PA. Combination therapy with long-acting (beta)-agonists plus inhaled corticosteroids is no more effective than LABA monotherapy for mortality outcomes and severe exacerbations in moderate to very severe COPD and is associated with serious adverse effects. *Evidence-Based Medicine* 2010 Jun;15(3):78-9.
 258. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter RG, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med* 2009;7:2.
 259. Calverley PMA, Kuna P, Monso E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: A randomised controlled trial. *Respiratory Medicine* 2010;104(12):1858-68.
 260. He ZY, Ou LM, Zhang JQ, Bai J, Liu GN, Li MH, et al. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;80(6):445-52.
 261. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2010; 11: CD001390.
 262. Menon B, Gurnani M, Aggarwal B. Comparison of outpatient visits and hospitalisations, in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after influenza vaccination. *Int J Clin Pract* 2008 Apr;62(4):593-8.
 263. Tandon MK, Phillips M, Waterer G, Dunkley M, Comans P, Clancy R. Oral immunotherapy with inactivated nontypeable *Haemophilus influenzae* reduces severity of acute exacerbations in severe COPD. *Chest* 2010 Apr;137(4):805-11.
 264. Ram FS, Carvallho CR, White J. Clinical effectiveness of the Respimat inhaler device in managing chronic obstructive pulmonary disease: evidence when compared with other handheld inhaler devices. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:129-39.
 265. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. The cardiovascular risk of tiotropium: is it real? *Expert Opin. Drug Saf.* 2010; 9(5): 783-792.
 266. Hosoe, M., et al. "Efficacy, safety and pharmacokinetics of indacaterol in Caucasian and Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of data from two randomized, placebo-controlled studies." *Clin. Drug Investig.* 2011; 31.(4): 247-55.
 267. Bauwens, O., et al. "24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in subjects with COPD: comparison with placebo and formoterol." *Curr. Med Res. Opin.* 2009; 25 (2): 463-70
 268. Moretti, M. "Erdosteine: its relevance in COPD treatment." *Expert Opin. Drug Metab Toxicol.* 2009; 5 (3): 333-43.
 269. He, Z. Y., et al. "Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease." *Respiration* 2010; 80 (6) : 445-52.
 270. Berim, I. and S. Sethi. "The benefits of long-term systemic antimicrobial therapy in chronic obstructive pulmonary disease." *Ther. Adv. Respir Dis* 2011;; 5 (3): 207-16.
 271. Albert, R. K., J. Connett, and M. D. Bailey. "Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD." *The New England Journal of Medicine* 365.8 (2011): 689-98.

272. Chong, J., et al. "Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease." *Cochrane database of systematic reviews (Online)*: 2011.
273. Rennard, SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröcker D, Martinez FJ. "Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD." *Respir.Res.* 2011;12: 18
274. Baker, W. L., E. L. Baker, and C. I. Coleman. "Pharmacologic treatments for chronic obstructive pulmonary disease: A mixed-treatment comparison meta-analysis." *Pharmacotherapy* 2009; 29 (8): 891-905.
275. Gaebel, K., et al. "Triple therapy for the management of COPD: A review." *COPD* 2011; 8 (3): 206-43.
276. Mansori, F., et al. "The effect of inhaled salmeterol, alone and in combination with fluticasone propionate, on management of COPD patients." *Clin.Respir.J.* 2010; 4 (4): 241-47.
277. Bianchi R, Gigliotti F, Romagnoli I, Lanini B, Castellani C, Binazzi B, et al. Impact of a rehabilitation program on dyspnea intensity and quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011;81(3):186-95.
278. Vieira DS, Maltais F, Bourbeau J. Home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2010 Mar;16(2):134-43.
279. Moullec G, Laurin C, Lavoie KL, Ninot G. Effects of pulmonary rehabilitation on quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2011 Mar;17(2):62-71.
280. von Leupoldt A, Hahn E, Taube K, Schubert-Heukeshoven S, Magnussen H, Dahme B. Effects of 3-week outpatient pulmonary rehabilitation on exercise capacity, dyspnea, and quality of life in COPD. *Lung* 2008 Nov;186(6):387-91.
281. Bratas O, Espnes GA, Rannestad T, Walstad R. Pulmonary rehabilitation reduces depression and enhances health-related quality of life in COPD patients--especially in patients with mild or moderate disease. *Chron Respir Dis* 2010;7(4):229-37.
282. Stav D, Raz M, Shpirer I. Three years of pulmonary rehabilitation: inhibit the decline in airflow obstruction, improves exercise endurance time, and body-mass index, in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2009;9:26.
283. Beauchamp MK, Janaudis-Ferreira T, Goldstein RS, Brooks D. Optimal duration of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic obstructive pulmonary disease - a systematic review. *Chron Respir Dis* 2011;8(2):129-40.
284. Spencer LM, Alison JA, McKeough ZJ. Maintaining benefits following pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2010 Mar;35(3):571-7.
285. Di Meo F, Pedone C, Lubich S, Pizzoli C, Trallesi M, Incalzi RA. Age does not hamper the response to pulmonary rehabilitation of COPD patients. *Age Ageing* 2008 Sep;37(5):530-5.
286. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999 Mar 2;130(5):397-403.
287. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 Jul 14;282(2):137-44.
288. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003 Jun;86(6):497-508.
289. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004 Jun;125(6):2011-20.
290. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995 Oct 1;123(7):518-27.

291. Nichol GM, Frith PA, Latimer KM, McCarthy PJ, Oliver JR. Effect of exercise on atrial natriuretic peptide (ANP) levels in patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1988 Aug;138(2):488.
 292. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Gates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002733.
 293. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jul 15;176(2):162-6.
 294. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999 Nov 8;159(20):2437-42.
 295. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006 Mar;61(3):189-95.
 296. Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002 May 22;20(17-18):2166-73.
 297. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65: 719-725.
 298. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-1178
-

Deel 3.

Rookstop

0. Inleidende beschouwingen

Inleiding

In alle richtlijnen wordt veel aandacht besteed aan het belang en de aanpak van rookstop bij patiënten met COPD.

Doelstelling

Het doel van dit hoofdstuk is de internationale literatuur ivm de effectiviteit van de verschillende opties voor de aanpak van rookstop bij patiënten met COPD samen te vatten en te evalueren.

Bij het nagaan van de effectiviteit wordt voornamelijk gekeken naar de graad van abstinentie na 6 of 12 maanden.

Voor de farmaco-economische aspecten wordt verwezen naar deel 4.

Zoekstrategie

Richtlijnen werden verkregen via experts en/of via de link naar 'internationale guidelines' beschikbaar op de website van CEBAM (www.cebam.be).

Medline (PubMed) en **Embase** werden geconsulteerd voor het identificeren van bijkomende systematische reviews en gecontroleerde studies. Volgende zoekopdrachten werden daarbij uitgevoerd (gebaseerd op zoekopdrachten gerapporteerd in internationale richtlijnen):

PubMed

```
("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Lung Diseases, Obstructive"[Mesh] OR "Bronchitis, Chronic"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema"[Mesh]) AND "chronic obstructive pulmonary disease"[all fields] AND ("mortality"[all fields] OR "safety"[All fields] OR "health"[all fields] OR "lungfunction"[all fields] OR "exacerbation"[all fields] OR "quality of life"[all fields] OR "Forced expiratory volume"[All fields] OR "efficiency"[all fields] OR "efficiency"[all fields] OR "Respiratory function tests"[All fields] OR "Functional residual capacity"[All Fields] OR "Vital capacity"[All fields] OR "spirometry"[all fields] OR "symptom score"[all fields] OR "clinical outcomes"[all fields] OR "tiffeneau"[all fields] OR "symptom"[all fields]) AND ("smoking cessation"[all fields]) AND ("stable COPD"[all fields] OR "moderate COPD"[all] OR "severe COPD"[all fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2011/08/02"[PDAT]))
```

```
COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND "smoking cessation"[all fields] AND (hasabstract[text] AND Humans[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp] AND adult[MeSH] AND ("2010/6/30"[PDat] : "2011/8/2"[PDat]))
```

```
COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND systematic AND "smoking cessation" AND (hasabstract[text] AND Humans[Mesh] AND ("2010/6/30"[PDat] : "2011/8/2"[PDat]))
```

Embase

```
'chronic obstructive lung disease'/exp/mj OR 'chronic obstructive lung disease' AND [humans]/lim AND
```

([english]/lim OR [french]/lim) AND 'smoking cessation' AND ('efficacy' OR 'efficiency'/exp OR 'efficiency' OR 'clinical outcomes' OR 'safety'/exp OR 'safety' OR 'mortality'/exp OR 'mortality' OR 'lungfunction' OR 'lung function'/exp OR 'lung function' OR 'quality of life'/exp OR 'quality of life' OR 'health'/exp OR 'health') AND ('copd'/exp OR 'copd') AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2008-2012]/py

De lezer wordt verwezen naar het hoofdstuk over exacerbaties voor volgende aspecten:

- Inclusie- en exclusiecriteria
- Kritische evaluatie van de literatuur

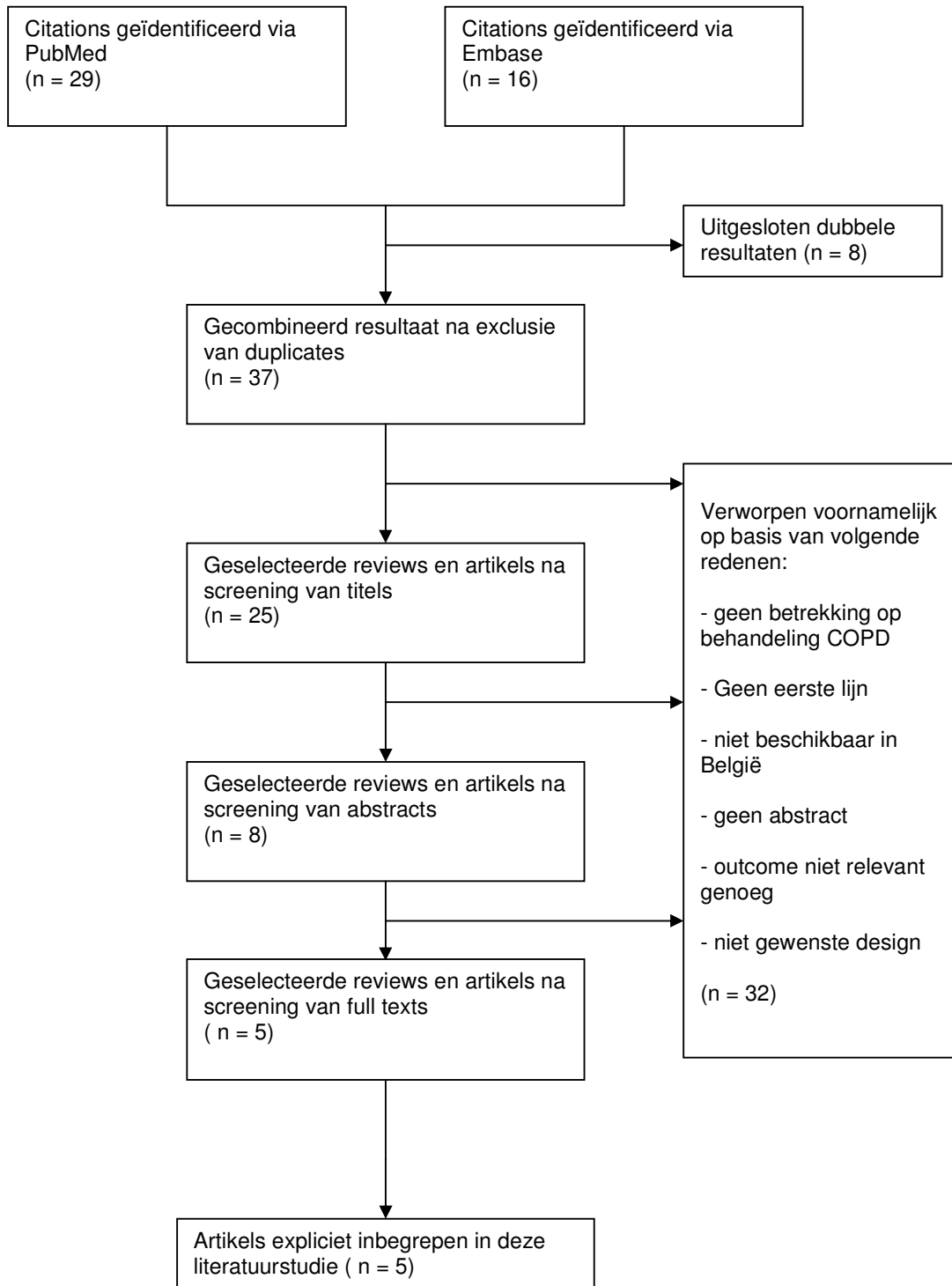
Gegevensanalyse en interpretatie

De kenmerken en resultaten van de geïncludeerde richtlijnen, systematische reviews en RCT's werden samengevat in tabellen door één onderzoeker (BC) en nagekeken door een andere onderzoeker (VF).

Resultaten van de zoekstrategie

In totaal werden 11 richtlijnen bestudeerd (zie bijlagen 1.1 en 1.2). Zeven richtlijnen bevatten aanbevelingen ivm rookstop. Het gaat om de richtlijnen gepubliceerd door GOLD (Global initiative for Obstructive Lung Disease) (1), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK) (2), OMS (Orde van Medisch Specialisten, Nederland) (3), BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee) (4), ATS/ERS (American Thoracic Society and European Respiratory Society) (5), SPLF (Société de Pneumologie de la Langue Française) (6), en LESA (Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraken, Nederland) (7).

De resultaten van de zoekopdrachten in Pubmed en Embase zijn weergegeven in Figuur 3.1. De samenvattende tabellen van de studies die weerhouden werden, staan in bijlage 3.1.



Figuur 3.1: Resultaten zoekopdracht PubMed en Embase

1. Wat is de plaats van de geneesmiddelen (nicotine substitutie preparaten, nortriptyline, bupropion en varenicline) en van gedragstherapie bij de aanpak van rookstop bij COPD patiënten?

1.1 Het belang van rookstop

Rookstop is een essentiële factor in de prognose van COPD. Het is de meest (kosten)effectieve methode om blootstelling aan risicofactoren voor COPD te verminderen. Rookstop kan het verlies aan longfunctie voorkomen of uitstellen, en heeft een gunstig effect op de mortaliteit (1;2;4). Hoe vroeger gestopt wordt met roken, hoe gunstiger het effect (5).

NICE verwijst expliciet naar een aantal studies waarin enerzijds werd aangetoond dat rookstop leidt tot een kleiner verlies in FEV1 dan in de controlegroep (evidentie Ib) en anderzijds dat rookstop leidt tot een daling van de prevalentie van chronische hoest, chronische productie van fluimen, piepen en kortademigheid (evidentie Ib) (2).

In een review uit 2008 bestudeerden Godtfredsen et al de beschikbare literatuur over de impact van rookstop op COPD gerelateerde morbiditeit en mortaliteit (8). Ze concludeerden dat rookstop bij patiënten met milde tot matige COPD leidt tot een initiële winst in FEV1, waarna het verlies aan FEV1 gelijk loopt met het verlies in een populatie die nooit gerookt heeft. Bij patiënten met ernstig COPD wordt de achteruitgang van het FEV1 vertraagd door rookstop in vergelijking met mensen die blijven roken. De weinige studies met een voldoende lange follow-up lijken aan te tonen dat rookstop het relatieve risico op exacerbaties en ziekenhuisopname vermindert. Deze risicovermindering lijkt echter afhankelijk van de duur van de rookstop en de cumulatieve blootstelling aan tabak.

Godtfredsen et al concludeerden verder dat rookstop leidt tot een progressieve daling van algemene en COPD-gerelateerde mortaliteit, in vergelijking met patiënten die blijven roken, maar dat het risico op overlijden bij ex-rokers groter blijft dan bij mensen die nooit gerookt hebben, zelfs na vele jaren rookstop (8).

1.2 De verschillende opties

De meeste richtlijnen verwijzen enkel naar algemene studies over de effectiviteit van de verschillende interventies om patiënten bij rookstop te begeleiden, of algemene richtlijnen over de aanpak van rookstop (ATS/ERS, BAPCOC, SPLF, GOLD).

NICE en OMS lijsten de evidentie ivm rookstop bij patiënten met COPD wel op. OMS vermeldt daarbij bovendien dat er meer onderzoek nodig is naar de effectiviteit van algemene gedrags- en farmacotherapeutische interventies ivm stoppen met roken bij COPD.

In de literatuurstudie identificeerden we twee recente reviews waarin de effectiviteit van de verschillende rooktopinterventies bij COPD werd geëvalueerd (9;10), en twee bijkomende studies (11;12).

1.2.1 Farmacotherapie

In een recente review, gebaseerd op 9 RCT's (9), werd berekend dat de gemiddelde graad van abstinentie op 12 maanden, bij gebruik van farmacotherapie, 12.3% bedraagt. Dit is hoger dan bij standaard zorg (1.4%), minimale counselling (2.6%) en intensieve counselling (6.0%).

1.2.1.1 Nicotine substitutie preparaten (NRT)

Volgens NICE is er te weinig evidentie om aan te tonen dat bepaalde vormen van NRT effectiever zijn dan andere.

1.2.1.2 Bupropion

Bupropion versus placebo

NICE verwijst naar een meta-analyse van 10 RCTs waarin werd aangetoond dat de odds ratio voor rookstop met bupropion versus placebo op 6 en 12 maanden 2,16 bedraagt. De resultaten voor een subgroep van patiënten met respiratoire aandoeningen bleek consistent te zijn met deze gepoolde data.

NICE verwijst daarnaast naar een studie waarin werd aangetoond dat de graad van abstinentie bij gebruik van bupropion (sustained release) significant hoger is in vergelijking met placebo (evidentie Ib) (2).

Bupropion versus NRT

NICE verwijst naar twee RCTs waarin bupropion vergeleken werd met NRT. Bupropion bleek significant beter dan nicotine pleisters (OR 2,07 voor rookstop op 12 maanden); de OR voor bupropion + nicotine pleisters versus bupropion alleen was 1.28. Tussen nicotine kauwgum en bupropion werd geen significant verschil gezien.

1.2.1.3 Nortryptiline

Volgens OMS zijn er onvoldoende data over de effectiviteit van de afzonderlijke werking van nortryptiline, los van gedragstherapie, als hulpmiddel bij stoppen met roken bij COPD (OMS, niveau 4, D).

1.2.1.4 Varenicline

In de literatuurstudie identificeerden we één specifiek project waarin de effectiviteit van varenicline voor rookstop bij COPD werd nagegaan (12). Uit de resultaten van deze dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie bleek dat het aantal patiënten dat geen tabak gebruikte na 12 weken behandeling significant groter was dan in de placebogroep ($p < 0.0001$). Dit was eveneens het geval na

24 weken ($p < 0.0001$) en na 52 weken ($p = 0.0008$). De nevenwerkingen van deze behandeling waren in overeenstemming met deze gerapporteerd in eerdere studies met vareniciline.

1.2.2 Gedragsinterventies

In de meta-analyse van Strassmann werd berekend dat de combinatie van counseling met NRT een groter effect heeft op de graad van abstinentie in vergelijking met standaard zorg (OR 5.08; 95% CI 4.32-5.97, $p < 0.0001$) of enkel counseling (OR 2.80; 95% CI 1.49-5.26; $p = 0.001$) (10). De combinatie van counseling met een antidepressivum bleek eveneens beter dan enkel counseling (OR 1.83; 95% CI 1.18-2.83; $p = 0.007$) (10). Het verschil tussen enkel counseling en standaard zorg was net niet significant (OR 1.81; $p = 0.07$) (10). Het is echter onduidelijk of het in de besproken studies ging om minimale counseling of intensieve interventies.

In een recente paper (11) werd de impact van counseling + het voorstellen van NRT of bupropion in de huisartsenpraktijk nagegaan. Deze aanpak leidde tot een verdubbeling van de kans op stoppen met roken ten opzichte van standaard zorg. Het effect was echter niet significant ($p = 0.027$ op basis van zelfrapportering; $p = 0.083$ op basis van biochemische parameters).

1.2.2.1 Minimale interventies (minimal counseling)

Volgens OMS zijn er aanwijzingen dat een op de Minimale Interventie Strategie gebaseerde specifieke interventie voor COPD in de huisartsenpraktijk effectief is (OMS, niveau 1, A2)

1.2.2.2 Intensieve interventies (intensive counseling)

Intensieve gedragsinterventies gecombineerd met farmacotherapie leveren meer stoppers op dan geen behandeling of alleen gedragsinterventies (OMS, niveau 1, A1).

Referentielijst deel 3

- (1) global initiative for chronic obstructive lung disease (gold), global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2007.
- (2) 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. 2004.
- (3) Evidence Based Richtlijnontwikkeling, Orde van Medische Specialisten Nederland. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. 2010.
- (4) Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. Huisarts Nu 2009;38:311-28.
- (5) American Thoracic Society and European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 2004.
- (6) Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO. Revue des Maladies Respiratoires 2011;27(Supplément 1).
- (7) Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak COPD. Huisarts en Wetenschap 2007 Jul;50(8):S21-S27.
- (8) Godfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. Eur Respir J 2008 Oct;32(4):844-53.
- (9) Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. Thorax 2010 Aug;65(8):711-8.
- (10) Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. Eur Respir J 2009 Sep;34(3):634-40.
- (11) Hilberink SR, Jacobs JE, Breteler MH, de VH, Grol RP. General practice counseling for patients with chronic obstructive pulmonary disease to quit smoking: impact after 1 year of two complex interventions. Patient Educ Couns 2011 Apr;83(1):120-4.
- (12) Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest 2011 Mar;139(3):591-9.

Deel 4.

Economische evaluatie

Economische evaluatie

Economische evaluatie is een instrument dat toelaat om de kosten-effectiviteit of doelmatigheid van een behandeling voor (een opstoot van) COPD te bepalen. Informatie over doelmatigheid is van belang voor meerdere actoren. Beleidsmensen kunnen de schaarse middelen in de gezondheidszorg besteden op basis van de resultaten van economische evaluaties. Het RIZIV kan een beroep doen op economische evaluaties om besluiten rond terugbetaling te vellen. Farmaceutische bedrijven voeren economische evaluaties uit om de waarde van een geneesmiddel aan te tonen. Dergelijke studies kunnen ook het voorschrijfgedrag en de klinische praktijk van artsen beïnvloeden.

De toepassing van economische evaluatie en kosten-effectiviteit in de gezondheidszorg zorgt ervoor dat de volksgezondheid wordt gemaximaliseerd met het beperkte gezondheidszorgbudget. Informatie uit economische evaluaties wordt in toenemende mate aangewend bij de prijszetting en/of terugbetaling van geneesmiddelen in meer en meer landen (bijvoorbeeld, Australië, België, Frankrijk, Duitsland, Nederland, Nieuw-Zeeland, Zweden en het Verenigd Koninkrijk) (1). Meer kosten-effectieve geneesmiddelen worden beloond met een betere prijs en/of terugbetaling.

De resultaten van een economische evaluatie kunnen vergeleken worden met een drempel kosten-effectiviteitswaarde. Deze drempelwaarde geeft de maximale kost per eenheid effectiviteit weer die de samenleving bereid is te betalen voor een gezondheidsinterventie. Bijvoorbeeld NICE in Engeland en Wales hanteert een drempelwaarde van £20,000-£30,000 per QALY. Een onderzoek naar de besluiten van NICE tussen 1999 en 2005 concludeerde dat gezondheidsinterventies met een ratio boven £30,000 per QALY minder kans hadden om aanbevolen te worden (2). Oordelen over wat men beschouwt als een (on)aanvaardbare drempelwaarde worden geveld door de adviserende commissies van NICE, die bestaan uit clinici en gezondheidsmanagers van de NHS, statistici, gezondheidseconomen en patiënten (3).

Een gedetailleerde bespreking van de methodologie van economische evaluatie valt buiten het opzet van dit rapport, maar kan teruggevonden worden in de gespecialiseerde literatuur (4-6).

Doelstelling

Het doel van dit hoofdstuk is de internationale literatuur ivm de kosten-effectiviteit van de aanpak van (een lichte tot matige acute opstoot van) COPD in de eerste lijn samen te vatten en de methodologische kwaliteit van economische evaluaties te beoordelen.

Zoekstrategie

Bij de selectie van studies werden volgende gegevensbanken geraadpleegd:

- Medline (PubMed);
- NHS Economic Evaluation Database.

De zoekstrategie had betrekking op richtlijnen, literatuurstudies en primaire economische evaluaties. Volgende zoekopdrachten werden uitgevoerd:

1) Pubmed:

("Bronchitis, Chronic/economics"[Mesh] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/economics"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema/economics"[Mesh] OR "COPD"[All Fields]) AND ("costs"[All Fields] OR "pharmacoeconomics"[All Fields] OR "economic evaluation"[All Fields] OR "cost-effectiveness"[All Fields] OR "cost effectiveness"[All Fields] OR "cost-utility"[All Fields] OR "cost utility"[All Fields] OR "cost-benefit"[All Fields] OR "cost benefit"[All Fields]) AND ("antibiotics"[All Fields] OR "bronchodilators"[All Fields] OR "corticosteroids"[All Fields] OR "physiotherapy"[All Fields] OR "drug"[All Fields] OR "pharmacotherapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "management"[All Fields] OR "hospital at home"[All Fields]) AND ("2003/12/31"[PDAT] : "3000"[PDAT])

2) NHS Economic Evaluation Database:

COPD or chronic obstructive pulmonary disease or chronic bronchitis or emphysema and cost-effective, from 2004 to 2011 in NHS Economic Evaluation Database

Over het algemeen besteden COPD richtlijnen geen aandacht aan farmaco-economische evaluaties, behalve de NICE richtlijnen uit 2010 (7). Economische evaluaties vermeld in de NICE richtlijnen werden opgenomen in onze studie indien ze voldeden aan onze inclusiecriteria.

Literatuurstudies van economische evaluaties werden als vertrekpunt gebruikt. Primaire economische evaluaties werden enkel meegenomen wanneer ze gepubliceerd werden in de tijdsperiode volgend op de onderzochte periode in de beschikbare literatuurstudies, of wanneer nieuwe elementen, die niet opgenomen werden in literatuurstudies, bestudeerd werden.

Inclusie / exclusie criteria

Een inclusie criterium was dat de besproken behandeling toepasbaar is in de eerste lijn voor COPD (opstoten). Een geneesmiddel wordt enkel geëvalueerd indien het op de Belgische markt beschikbaar is. Studies gerapporteerd in het Nederlands, Frans, Engels, Duits of Spaans werden in overweging genomen.

De farmaco-economische evidentie werd afgeleid uit economische evaluaties. Een economische evaluatie wordt gedefinieerd als de vergelijkende analyse van minstens twee technologieën op basis van zowel de kosten als het effect op de gezondheid (8). Studies die niet aan deze definitie voldeden

werden uitgesloten (bijvoorbeeld cost-of-illness studies). Volgende interventies werden in overweging genomen: geneesmiddelen (bronchusverwijders, mucolytica, corticosteroïden, betamimetica, anticholinergica, xanthinederivaten, antileukotriënen, theofylline, antibiotica), fysiotherapie, pulmonaire rehabilitatie, vaccinatie, zelf behandeling, hospital-at-home. De kosten-effectiviteit van rookstop strategieën werd uitsluitend bestudeerd bij COPD patiënten en niet bij patiënten met een andere diagnose. De alternatieve behandeling kon bestaan uit: 'doe niets', placebo, ander geneesmiddel, andere technologie.

In het algemeen worden drie technieken van economische evaluatie aangewend: kosten-effectiviteitsanalyse, kosten-utiliteitsanalyse en kosten-batenanalyse.

Een kosten-effectiviteitsanalyse vergelijkt twee technologieën op basis van hun kosten en één gemeenschappelijk effect op de gezondheid. Dit effect op de gezondheid kan bijvoorbeeld uitgedrukt worden als het aantal levensjaren, het aantal dagen zonder COPD opstoot, het aantal opstoten per jaar, de tijd tussen opeenvolgende opstoten, het aantal succesvol behandelde patiënten, het aantal vermeden overlijdens, enz. Het resultaat van een kosten-effectiviteitsanalyse wordt weergegeven door de IKER van technologie 2 ten opzichte van technologie 1:

$$IKER = (K_2 - K_1) / (E_2 - E_1)$$

met

K_2 : kost van technologie 2; K_1 : kost van technologie 1;

E_2 : gezondheidseffect van technologie 2; E_1 : gezondheidseffect van technologie 1.

Er bestaan twee speciale gevallen van de kosten-effectiviteitsanalyse: de kosten-minimaliseringsanalyse en de kosten-gevolgenanalyse. De kosten-minimaliseringsanalyse heeft als uitgangspunt dat de alternatieve technologieën identieke effecten hebben op de gezondheid. De economische evaluatie herleidt zich dan tot een vergelijking van de kosten en het identificeren van het goedkoopste alternatief. In een kosten-gevolgenanalyse kan men de impact van een technologie op de kosten en meerdere effectiviteitsmaatstaven nagaan.

In een kosten-utiliteitsanalyse kenmerkt men een gezondheidstoestand door rekening te houden met de levensverwachting en de kwaliteit van leven. Een voorbeeld van een maatstaf die levensverwachting en kwaliteit van leven samen brengt is de QALY. Het resultaat van een kosten-utiliteitsanalyse wordt weergegeven door de IKUR van technologie 2 ten opzichte van technologie 1:

$$IKUR = (K_2 - K_1) / (QALY_2 - QALY_1)$$

met

K_2 : kost van technologie 2; K_1 : kost van technologie 1;

$QALY_2$: aantal QALYs gegenereerd door technologie 2;

$QALY_1$: aantal QALYs gegenereerd door technologie 1.

In tegenstelling tot een kosten-effectiviteitsanalyse en een kosten-utiliteitsanalyse waarbij het

gezondheidseffect wordt uitgedrukt aan de hand van een effectiviteitsmaatstaf, gebruikt men een monetaire eenheid bij de kosten-batenanalyse. Een kosten-batenanalyse bestaat uit het identificeren, meten en waarderen van de kosten K en het effect op de gezondheid (de baten B) van een technologie. Het doel van zulke analyse is na te gaan of de baten groter zijn dan de kosten, zodat de technologie efficiënt is vanuit een maatschappelijk perspectief. Het resultaat van een kosten-batenanalyse wordt weergegeven door:

- de netto baat van technologie 2 ten opzichte van technologie 1; of
- de IBKR van technologie 2 ten opzichte van technologie 1:

$$\text{Netto baat} = (B_2 - B_1) - (K_2 - K_1)$$

$$\text{IBKR} = (B_2 - B_1) / (K_2 - K_1)$$

met

K_2 : kost van technologie 2; K_1 : kost van technologie 1;

B_2 : baten van technologie 2; B_1 : baten van technologie 1.

Kritische evaluatie van de literatuur

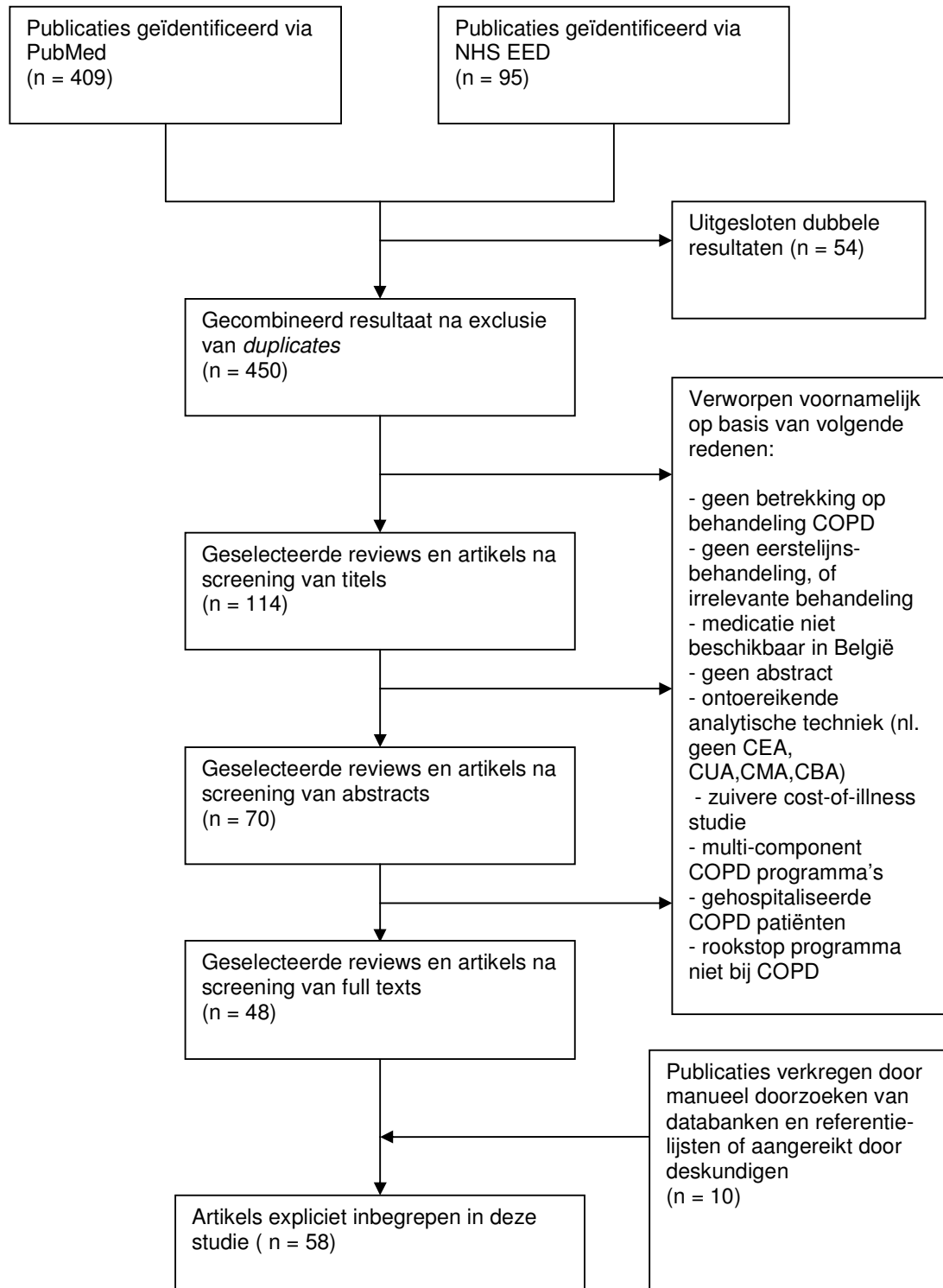
De methodologische kwaliteit van economische evaluaties werd beoordeeld door rekening te houden met het studieperspectief, studie design (economische evaluatie op basis van een klinische studie of op basis van een beslissingsmodel), maatstaven van kosten en gezondheidseffect, tijdshorizon, sensitiviteitsanalyse.

Samenvatting van economische evaluaties

Economische evaluaties werden samengevat in tabellen aan de hand van volgende criteria: studie land, techniek van economische evaluatie (kosten-effectiviteitsanalyse, kosten-utiliteitsanalyse en kosten-batenanalyse), patiëntengroep, interventie, alternatief, kosten en gezondheidseffect, en conclusies. Deze tabellen werden opgesteld door één onderzoeker (BC) en nagekeken door een andere onderzoeker (SS).

Resultaten van de zoekstrategie

In totaal werden 450 artikels geïdentificeerd, waarvan 54 voldeden aan de inclusiecriteria. De resultaten van de zoekopdrachten zijn weergegeven in Figuur 1.



Figuur 1: Resultaten zoekopdracht

1. Wat is de plaats van geneesmiddelen in de aanpak van lichte tot matige opstoten van COPD?

1.1 Gebruik van bronchusverwijders

Er werden geen relevante economische evaluaties gevonden.

1.2 Gebruik van mucolytica

Eén Zwitserse economische evaluatie bestudeerde het preventief gebruik van N-acetylcysteïne bij opstoten van chronische bronchitis (9). Deze evaluatie toonde aan dat therapie leidt tot een daling in het aantal opstoten, het aantal dagen werkafwezigheid en het risico op hospitalisatie in vergelijking met geen behandeling. Bovendien daalden de gezondheidszorgkosten met 20% en de kosten van productiviteitsverlies met 40%. Artikels uit Cochrane reviews wijzen erop dat de verbetering in effectiviteit normaal gezien kleiner is en dat dus de kosten-effectiviteit van N-acetylcysteïne overschat wordt. Een behandeling met N-acetylcysteïne is waarschijnlijk meer kosten-effectief in patiënten met meer ernstige COPD (10-12).

1.3 Gebruik van orale corticosteroïden

Er werden geen relevante economische evaluaties gevonden.

1.4 Gebruik van theofylline

Er werden geen relevante economische evaluaties gevonden.

1.5 Gebruik van combinatietherapie

Een literatuurstudie vatte de resultaten samen van drie Amerikaanse economische evaluaties die de kosten-effectiviteit van de combinatietherapie fluticasone propionate / salmeterol berekenden in vergelijking met ipratropium vanuit het perspectief van de derde betaler (13). De fluticasone/salmeterol combinatie vermindert het risico op bezoek aan de spoedgevallendienst of ziekenhuisopname aan lagere of gelijke gezondheidszorgkosten.

2. Wat zijn de criteria voor het gebruik van antibiotica bij opstoten van COPD? Welke? Duur?

Het antibioticum met de laagste prijs is niet noodzakelijk het meest kosten-effectieve antibioticum bij opstoten van COPD omwille van het feit dat effectiviteit (vooral de kans op hospitalisatie) en therapietrouw verschillen tussen antibiotica (14). Met andere woorden, de kans op eerstelijns therapie succes is de belangrijkste factor in het bepalen van de kosten-effectiviteit van een antibioticum (15).

De literatuur toont aan dat nieuwe generaties van antibiotica een gunstig farmaco-economisch profiel hebben in vergelijking met eerste generatie antibiotica bij opstoten van COPD. De hogere prijzen van de nieuwere antibiotica worden gecompenseerd door een lagere kans op therapiefalen, meer tijd tussen opstoten, een lagere kans op hospitalisatie en lagere totale kosten (10;16). Dit is omdat hospitalisatie en kosten van therapiefalen de twee belangrijkste componenten zijn in de totale gezondheidszorgkosten van COPD opstoten, terwijl geneesmiddelen verantwoordelijk zijn voor een kleiner percentage van de totale gezondheidszorgkosten.

- Meerdere economische evaluaties suggereren dat fluoroquinolones kosten-effectief zijn in vergelijking met aminopenicillines, macrolides en tetracyclines bij opstoten van COPD (17;18).
- Een Amerikaanse economische evaluatie toonde aan dat gemifloxacin gepaard gaat met een verbetering in klinische effectiviteit en een daling in gezondheidszorgkosten en kosten van productiviteitsverlies in vergelijking met clarithromycine (19).
- Aggressieve antibacteriële therapie specifiek gericht tegen resistente organismen in hoog risico patiënten blijkt kosten-effectief te zijn in vergelijking met geen therapie of therapie met oudere antibiotica (15).

Het beperkt aantal economische evaluaties laat echter niet toe om het meest kosten-effectieve antibioticum bij opstoten van COPD te identificeren (18). Bovendien is het moeilijk om de resultaten tussen studies te vergelijken aangezien economische evaluaties verscheidene effectiviteitsmaatstaven hanteren op basis van symptomen, klinisch of bacteriologisch succes. Dergelijke effectiviteitsmaatstaven capteren niet de volledige gezondheidsimpact van COPD opstoten en houden geen rekening met de kwaliteit van leven van de patiënt.

De meeste economische evaluaties werden uitgevoerd in Europa en Noord-Amerika (één studie in België). Ook al zijn de specifieke kosten resultaten niet toepasbaar op België, het besluit dat nieuwere antibiotica leiden tot lagere totale kosten (ondanks hun hogere prijs) werd bevestigd in elk bestudeerd land.

3. Wat is de plaats van niet-medicamenteuze behandelingen in de aanpak van lichte tot matige opstoten van COPD?

3.1 Fysiotherapie

Er werden geen relevante economische evaluaties gevonden.

3.2 Pulmonaire rehabilitatie

Er werden geen relevante economische evaluaties gevonden.

3.3 Ziekenhuis thuis (hospital-at-home)

De cost-of-illness literatuur toont aan dat de hospitalisatiekosten, andere kosten van ambulante zorg en geneesmiddelenkosten de belangrijkste componenten zijn van de gezondheidszorgkosten van COPD opstoten. Met andere woorden, grotere besparingen kunnen gerealiseerd worden door de hospitalisatieduur te verminderen in plaats van door de geneesmiddelenkosten te verminderen. Deze logica heeft geleid tot het invoeren van ziekenhuis thuis programma's (standaard medicamenteuze therapie, ondersteuning door verpleegkundige, medisch advies): het opzet is dat ziekenhuiskosten worden verminderd aan een gelijke of betere effectiviteit voor de patiënt. De literatuur suggereert dat ziekenhuis thuis programma's kosten-effectief zijn: ze genereren gelijke of betere effectiviteit aan lagere gezondheidszorgkosten voor geselecteerde patiënten voor wie hospitalisatie niet noodzakelijk is (18;20-23). Er treedt wel een verschuiving van kosten van het ziekenhuis naar ambulante zorg op, maar de kostenbesparingen in het ziekenhuis overtreffen de extra kosten in ambulante zorg (23). Ook dient er een netwerk voor het verstrekken van ambulante zorg thuis in een land ter beschikking te zijn om dergelijke programma's mogelijk te maken. Ziekenhuis thuis programma's worden op dit moment niet toegepast in België.

4.4 Zelf behandeling

Een Nederlandse economische evaluatie onderzocht de kosten-effectiviteit van een self-management programma met o.a. behandeling van een opstoot door de patiënt zelf in vergelijking met een self-management programma alleen vanuit het perspectief van de gezondheidszorgbetaler (24). De auteurs concludeerden dat zelf behandeling van opstoten kosten-effectief is omdat het gepaard gaat met een kleiner aantal dagen met opstoten en kostenbesparingen door minder hospitalisaties en contacten met gezondheidswerkers.

4. Welk stappenplan kan gevolgd worden bij de aanpak van lichte tot matige opstoten van COPD?

Er werden geen relevante economische evaluaties gevonden.

5. Wat is de plaats van geneesmiddelen bij chronische behandeling?

Verschillen in studie design, interventies, de keuze van alternatieve behandeling, effectiviteitsmaatstaven, en de analyse van onzekerheid maken het moeilijk om een uitspraak te formuleren over de kosten-effectiviteit van chronische behandeling met geneesmiddelen.

De kosten en effectiviteit van een geneesmiddel dienen in rekening gebracht te worden over de tijdsperiode die de impact van het geneesmiddel weerspiegelt. Er bestaat onzekerheid over de impact op overleving van sommige COPD geneesmiddelen. Inclusie van dergelijk effect in economische evaluaties zal de kosten-effectiviteit van COPD geneesmiddelen waarschijnlijk verbeteren (25).

Aangezien niet elke economische evaluatie een geneesmiddel vergelijkt met de huidige standaardbehandeling in België, is de waarde van economische evaluaties van chronische behandeling van COPD voor besluitvorming beperkt.

Een Amerikaanse economische evaluatie op basis van een retrospectieve enquête en een tarificatiedatabank onderzocht de kosten-effectiviteit bij COPD patiënten die minstens éénmaal per jaar een geneesmiddel namen (inhalatiecorticosteroïdes, lang werkende beta2 agonisten, anticholinergica, of xanthinederivaten) in vergelijking met geen behandeling (26). Aan de hand van deze vergelijking tracht de studie het belang van therapietrouw aan te tonen. Medicamenteuze behandeling leidt tot een lager risico van hospitalisatie en lagere gezondheidszorgkosten in vergelijking met geen behandeling.

5.1 Gebruik van betamimetica

Er is weinig evidentie over de kosten-effectiviteit van formoterol. Eén economische evaluatie suggereert dat formoterol gepaard gaat met een verbetering in longfunctie en in kwaliteit van leven, maar ook met hogere gezondheidszorgkosten in vergelijking met placebo en in vergelijking met ipratropium (25;27).

Volgens een Britse economische evaluatie vanuit het perspectief van de gezondheidszorg betaler is salmeterol kosten-effectief in vergelijking met placebo voor patiënten met milde tot matige COPD (22;25;27). Een Amerikaanse economische evaluatie bevestigt de kosten-effectiviteit van salmeterol in vergelijking met placebo (28). De kosten-effectiviteit is het gevolg van de daling in opstoten en in hospitalisatiedagen, de verbetering in levensverwachting en in kwaliteit van leven met salmeterol in vergelijking met placebo.

Een Duitse economische evaluatie bepaalde de kosten-effectiviteit van indacaterol in vergelijking met tiotropium of in vergelijking met salmeterol in patiënten met matige tot ernstige COPD (29). Indacaterol was meer effectief en goedkoper dan elk van de twee alternatieve behandelingen, ook al waren de verschillen in kosten en in effectiviteit beperkt. De kosten-effectiviteit werd ook beïnvloed door de tijds horizon van de economische evaluatie, met name de impact van behandeling op COPD ernst, achteruitgang van longfunctie en mortaliteit.

5.2 Gebruik van inhalatiecorticosteroïden

Een Amerikaanse economische evaluatie maakte gebruik van een retrospectieve observationele tarificatiedatabank om de kosten-effectiviteit van inhalatiecorticosteroïden in vergelijking met placebo in te schatten bij patiënten met matige tot ernstige COPD (30;31). Inhalatiecorticosteroïden verminderen het risico op opstoten en zijn waarschijnlijk kosten-effectief. Een Nederlandse economische evaluatie vanuit het perspectief van de samenleving bevestigt de kosten-effectiviteit van inhalatiecorticosteroïden in vergelijking met placebo (25). Een tweede Amerikaanse economische evaluatie op basis van een tarificatiedatabank suggereert dat inhalatiecorticosteroïden meer effectief (minder opnames in spoedgevallendienst en in het ziekenhuis) en goedkoper zijn dan ipratropium.

Economische evaluaties wijzen op de kosten-effectiviteit van fluticasone in vergelijking met placebo wanneer de incrementele kosten-effectiviteitsratio wordt beoordeeld op basis van algemeen aanvaarde drempelwaarden (22;25;27;32;33). De kosten-effectiviteit vloeit voort uit de daling in de frequentie en ernst van opstoten, hetgeen resulteert in kostenbesparingen door het vermijden van hospitalisaties (32). De kosten-effectiviteit van fluticasone verbetert naargelang de ernst van COPD toeneemt (25;27).

Een Spaanse economische evaluatie berekende de gezondheidsimpact en kosten van ongepast overgebruik van inhalatiecorticosteroïden (met name gebruik niet in overeenstemming met richtlijnen) in vergelijking met gepast gebruik vanuit maatschappelijk perspectief (34). Het percentage van patiënten dat inhalatiecorticosteroïden ongepast gebruikt is 18%. Ongepast gebruik leidt tot een daling in fysieke gezondheid en een stijging in kosten. Factoren geassocieerd met ongepast gebruik zijn scholing, een geschiedenis van hartziekte, depressie, allergie en fysieke gezondheid. De design van deze studie liet niet toe om de richting van causaliteit vast te stellen. Het ongepast overgebruik van inhalatiecorticosteroïden kan even goed het gevolg als de oorzaak zijn van de slechtere fysieke toestand van patiënten.

5.3 Gebruik van orale corticosteroïden

Er werden geen relevante economische evaluaties gevonden.

5.4 Gebruik van anticholinergica

De kosten-effectiviteit van ipratropium hangt af van de alternatieve behandeling waarmee het vergeleken wordt. Ipratropium alleen en ipratropium in combinatie met salbutamol zijn meer effectief en goedkoper dan salbutamol alleen (25;27;35). Dit is het gevolg van een lager aantal opstoten, hetgeen zich vertaalt in lagere kosten van bijkomende behandeling en hospitalisatie. Ipratropium lijkt kosten-effectief te zijn in vergelijking met placebo (25). Vertrekkend vanuit de veronderstelling van gelijke effectiviteit, berekent een economische evaluatie dat de gezondheidszorgkosten van ipratropium kleiner zijn dan die van salbutamol (17). Tenslotte vindt een Amerikaanse economische evaluatie dat ipratropium gepaard gaat met een groter risico van opnames in de spoedgevallendienst

of in het ziekenhuis en grotere gezondheidszorgkosten in vergelijking met salmeterol en in vergelijking met een inhalatiecorticosteroïde (36).

Tiotropium is meer effectief dan andere monotherapieën en gaat gepaard met minder kosten van hospitalisatie en minder andere gezondheidszorgkosten (behalve geneesmiddelen). Wanneer men rekening houdt met de geneesmiddelenkosten, is tiotropium ofwel meer effectief en goedkoper dan alternatieve behandelingen ofwel kosten-effectief op basis van algemeen aanvaarde drempelwaarden van kosten-effectiviteit voor patiënten met matige tot ernstige COPD (37). Een meer recente Italiaanse economische evaluatie bevestigde de kosten-effectiviteit van tiotropium (38). Ook al was er onzekerheid over de berekende kosten en was de tijdshorizon beperkt tot 1 jaar, gaf een Britse economische evaluatie de aanbeveling om COPD patiënten die behandeld worden met ipratropium of salmeterol over te schakelen naar een behandeling met tiotropium (39). Een studie uit Singapore suggereert dat tiotropium meer kosten-effectief is bij meer ernstige vormen van COPD (40).

De gunstige kosten-effectiviteit heeft voornamelijk betrekking op tiotropium in vergelijking met ipratropium (27). Er bestaat meer onzekerheid over de kosten-effectiviteit van tiotropium in vergelijking met salmeterol omwille van het geringe verschil in de kosten en in het aantal QALYs tussen deze behandelingen (41). Een recente Amerikaanse economische evaluatie toont aan dat de kosten-effectiviteit van tiotropium in vergelijking met salmeterol afhangt van de therapietrouw van patiënten met matige COPD (42).

De kosten-effectiviteit van tiotropium wordt hoofdzakelijk beïnvloed door de samenstelling van de patiëntenpopulatie in termen van de ernst van COPD, door de frequentie van opstoten en door de kosten van opstoot-gerelateerde hospitalisaties (43). Aangezien deze factoren verschillen van land tot land, is er nood aan een Belgische economische evaluatie van tiotropium. Methodologische beperkingen zijn de variëteit aan effectiviteitsmaatstaven gebruikt in economische evaluaties, hetgeen vergelijkingen tussen studies moeilijk maakt, en het beperkt aantal economische evaluaties op basis van observationele data over tiotropium.

De gunstige kosten-effectiviteit van tiotropium gerapporteerd in de internationale literatuur staat in contrast met een recente Belgische economische evaluatie van tiotropium in vergelijking met geen tiotropium vanuit het perspectief van de gezondheidszorg betaler (RIZIV en patiënt) (41). Behandeling met tiotropium verhoogt de gezondheidszorgkosten met een zeer beperkte winst aan QALYs. Als gevolg hiervan is tiotropium niet kosten-effectief (een incrementele kost van € 1,244,023 per gewonnen QALY) omwille van de relatief hoge prijs van tiotropium, een laag aantal hospitalisaties zonder behandeling met tiotropium en een niet significant behandelingseffect met betrekking tot het vermijden van opstoot-gerelateerde hospitalisaties.

5.5 Gebruik van mucolytica

Een economische evaluatie beoordeelde de kosten-effectiviteit van erdosteine in vergelijking met placebo in Italiaanse patiënten met matige COPD vanuit het maatschappelijk perspectief (44). Behandeling met erdosteine gedurende acht maanden leidt tot minder opstoten, minder hospitalisaties

en een betere kwaliteit van leven aan een lagere totale kost. Data over kwaliteit van leven werden niet gebruikt om QALYs te berekenen.

5.6 Gebruik van antileukotriënen

Er werden geen relevante economische evaluaties gevonden.

5.7 Gebruik van xanthinederivaten

Eén economische evaluatie geeft aan dat theofylline minder effectief is (minder behandelingsmaanden zonder complicaties) en duurder dan ipratropium (17;25;27).

5.8 Gebruik van roflumilast

Eén Britse economische evaluatie berekende de kosten-effectiviteit van roflumilast, een orale phosphodiesterase IV (PDE4) inhibitor, in vergelijking met placebo in patiënten met ernstige COPD vanuit het perspectief van de NHS en het perspectief van de samenleving (45). Bij patiënten met ernstige COPD werden geen significante verschillen in effectiviteit (het aantal opstoten, percentage van patiënten met verbetering in St George's Respiratory Questionnaire score) vastgesteld, terwijl roflumilast duurder was dan placebo. Bij patiënten met zeer ernstige COPD was roflumilast meer effectief en goedkoper dan placebo omwille van een significante daling in het aantal opstoten.

5.9 Gebruik van combinatietherapie

Omwille van het beperkt aantal studies en grote verschillen in resultaten is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de kosten-effectiviteit van combinatietherapie met tiotropium in vergelijking met een andere combinatietherapie of in vergelijking met tiotropium alleen (37;41).

Een Amerikaanse economische evaluatie op basis van een observationele studie suggereert dat combinatietherapie met een lang werkende beta2 agonist en een inhalatiecorticosteroïde kosten-effectief is in vergelijking met placebo, waarbij combinatietherapie de levensverwachting verlengt aan een grotere gezondheidszorgkost (25). Volgens een Canadese economische evaluatie verbetert de kosten-effectiviteit van combinatietherapie met een lang werkende beta2 agonist en een inhalatiecorticosteroïde naargelang de ernst van COPD toeneemt (46).

De chronische behandeling van COPD met fluticasone propionate / salmeterol is kosten-effectief in vergelijking met placebo, voornamelijk omwille van een daling in het aantal opstoten en het aantal dagen in het ziekenhuis (28;47). Meer recente internationale en Amerikaanse economische evaluaties bevestigen de kosten-effectiviteit van fluticasone propionate / salmeterol en wijzen ook op het groter aantal gewonnen QALYs met fluticasone propionate / salmeterol in vergelijking met placebo (48;49). Een nadeel van de internationale studie is ontbrekende kosten en utiliteitswaarden omwille van patiënten attritie tijdens de studie.

Combinatietherapie met fluticasone propionate / salmeterol is kosten-effectief in vergelijking met anticholinergica. Een Amerikaanse economische evaluatie bewijst dat fluticasone propionate /

salmeterol meer effectief en goedkoper is dan kort- en langwerkende anticholinergica (50). Twee Amerikaanse economische evaluaties op basis van een tarificatiedatabank tonen aan dat fluticasone propionate / salmeterol leidt tot minder COPD-gerelateerde events (opnames in spoedgevallendienst of in het ziekenhuis), een betere therapietrouw, en gelijke of lagere gezondheidszorgkosten in vergelijking met ipratropium alleen of in combinatie met salbutamol (51;52). Een methodologische beperking van deze studies is dat de economische evaluatie gebaseerd is op een retrospectieve cohort analyse.

Een Italiaanse economische evaluatie toont aan dat fluticasone propionate / salmeterol kosten-effectief is in vergelijking met salmeterol alleen voor patiënten met (zeer) ernstige COPD vanuit het perspectief van de NHS (53). Deze economische evaluatie was gebaseerd op een beslissingsmodel, waarbij assumpties dienden gemaakt te worden omwille van de heterogeniteit van de verschillende informatiebronnen en de beperkte beschikbaarheid van Italiaanse data. In een Amerikaanse economische evaluatie was fluticasone propionate / salmeterol meer effectief (daling in het aantal opstoten) en goedkoper dan salmeterol alleen voor patiënten met ernstige COPD, ook al was er enige onzekerheid over de schatting van de gezondheidszorgkosten (54).

Volgens een Amerikaanse economische evaluatie op basis van een retrospectieve observationele tarificatiedatabank, is combinatietherapie met fluticasone propionate / salmeterol meer effectief (minder opnames in spoedgevallendienst en in het ziekenhuis) en goedkoper dan ipratropium (36).

Een internationale economische evaluatie suggereert dat budesonide / formoterol meer effectief en goedkoper is dan placebo in Australië en Canada, en kosten-effectief is in Zweden (55). Combinatietherapie met budesonide / formoterol gaat gepaard met minder ernstige opstoten en de besparingen geassocieerd met minder opstoten (en minder hospitalisaties) compenseren geheel of gedeeltelijk de kost van budesonide / formoterol. De tijdshorizon van deze economische evaluatie was wel beperkt tot drie maanden.

Een literatuurstudie identificeerde twee bijkomende economische evaluaties van budesonide / formoterol (56). Een Zweedse economische evaluatie bevestigde de kosten-effectiviteit van budesonide / formoterol in vergelijking met ofwel budesonide alleen, ofwel formoterol alleen, ofwel placebo voor patiënten met (zeer) ernstige COPD. Volgens een Italiaanse economische evaluatie is budesonide / formoterol ook kosten-effectief in vergelijking met salmeterol voor patiënten met (zeer) ernstige COPD. De incrementele kosten-effectiviteit werd geschat op €1,392 per vermeden opstoot en €3.48 per symptoom vrije dag, ook al bestaan er geen drempelwaarden voor dergelijke kosten-effectiviteitsratios.

5.10 Gebruik van antibiotica

Er werden geen relevante economische evaluaties gevonden.

6. Bestaat er een stappenplan? Is er een speciale rol voor bepaalde moleculen of klassen van geneesmiddelen bij specifieke fenotypes van COPD?

Er werden geen relevante economische evaluaties gevonden.

7. Wat is de plaats van pulmonaire rehabilitatie?

Omwille van verschillen in de inhoud en omvang van pulmonaire rehabilitatie programma's tussen studies, is het niet mogelijk om een uitspraak te formuleren over de kosten-effectiviteit van individuele programma's. Er kan wel een conclusie getrokken worden met betrekking tot pulmonaire rehabilitatie in het algemeen: de internationale literatuur (voornamelijk uit Canada, Groot-Brittannië en Verenigde Staten) toont consistent aan dat pulmonaire rehabilitatie kosten-effectief is: pulmonaire rehabilitatie is ofwel meer effectief en goedkoper dan gebruikelijke behandeling ofwel kosten-effectief op basis van algemeen aanvaarde drempelwaarden van kosten-effectiviteit (17;22;57-60). De kosten-effectiviteit is het gevolg van de daling in het aantal hospitalisatiedagen (en bijhorende kostenbesparingen) en de verbetering in de kwaliteit van leven van patiënten. De kosten-effectiviteit van pulmonaire rehabilitatie werd aangetoond bij verschillende graden van ernst van COPD. Geen enkele economische evaluatie heeft de meest kosten-effectieve component binnen een pulmonair rehabilitatie programma geïdentificeerd of de kosten-effectiviteit op lange termijn bestudeerd.

Een recente Britse economische evaluatie bestudeerde de kosten-effectiviteit van pulmonaire rehabilitatie in ambulante zorg in vergelijking met pulmonaire rehabilitatie in het ziekenhuis vanuit het perspectief van de NHS (61). Aangezien er onzekerheid was over de schattingen van kosten en QALYs en aangezien de verschillen in de kosten en QALYs tussen de twee interventies relatief klein waren, is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over kosten-effectiviteit.

8. Wat is de plaats van vaccinaties?

Een literatuurstudie besprak twee economische evaluaties over de kosten-effectiviteit van OM-85 BV, een oraal vaccin ter preventie van COPD opstoten, in patiënten met matige tot ernstige COPD (62). Dit vaccin leidt tot minder opstoten en een kortere duur van antibiotica behandeling. De hieruit volgende kostenbesparingen overtreffen de kosten van het vaccin. Met andere woorden, deze bacteriële immunostimulant is kosten-effectief.

Een Amerikaanse economische evaluatie op basis van een retrospectieve cohort studie bestudeerde de kosten-effectiviteit van een pneumokokken en griepvaccinatie in vergelijking met geen vaccinatie

(16). Vaccinatie was meer effectief (minder hospitalisaties en lagere mortaliteit) en goedkoper in termen van gezondheidszorgkosten dan geen vaccinatie.

9. Wat is de plaats van ziekenhuis thuis (hospital-at-home)?

De beperkte literatuur over de kosten-effectiviteit van ziekenhuis thuis programma's suggereert geen verschil in effectiviteit tussen de verscheidene vormen van dergelijke programma's en klassieke hospitalisatie (60;63). Ook al daalt de duur van hospitalisatie, de meerkost van ziekenhuis thuis programma's overstijgt de besparingen op het gebied van hospitalisatie. Ziekenhuis thuis programma's zijn dus niet kosten-effectief. Wel dient opgemerkt te worden dat sommige studies patiënten includeerden die waarschijnlijk niet in aanmerking kwamen voor een ziekenhuis thuis programma. Sommige auteurs argumenteren dat ziekenhuis thuis programma's kosten-effectief kunnen zijn in geselecteerde patiëntenpopulaties, zonder dit echter te bewijzen (60).

10. Wat is de plaats van zelf behandeling?

De kosten-effectiviteit van zelf behandeling (consultatie met apotheker bestaande uit educatie over COPD en medicatie, het belang van therapietrouw, inhalatietechniek, management van COPD symptomen via oefeningen en ademhalings technieken) werd onderzocht in vergelijking met gebruikelijke zorg in Noord-Ierland (64). Zelf behandeling is meer effectief en goedkoper dan gebruikelijke zorg, en gaat gepaard met een daling in het aantal ziekenhuisdagen, opname in spoedgevallendienst en consultaties met huisartsen. Welke componenten van het programma het meest bijdragen tot de kosten-effectiviteit werd niet geëvalueerd. Deze studie recruteerde patiënten uit één centrum en de resultaten kunnen niet zomaar gegeneraliseerd worden. Een bijkomende beperking is dat enkel de geneesmiddelenkosten van de behandeling van opstoten werd gemeten.

11. Wat is de plaats van de geneesmiddelen en van gedragstherapie voor rookstop?

Enkel twee Nederlands economische evaluaties hebben de kosten-effectiviteit van rookstop programma's specifiek onderzocht bij COPD patiënten.

In vergelijking met gebruikelijke behandeling, zijn minimaal advies (< 90 min), intensief advies (> 90 min) en intensief advies in combinatie met medicatie kosten-effectief wanneer beoordeeld op basis

van algemeen aanvaarde drempelwaarden van kosten-effectiviteit vanuit het perspectief van de gezondheidszorg betaler (65). De kosten-effectiviteit verbetert naarmate de intensiteit van rookstop programma's toeneemt. Ook al is er meer onzekerheid rond deze schattingen, zowel intensief advies plus antidepressiva als intensief advies plus nicotine substitutie preparaten zijn kosten-effectief in vergelijking met gebruikelijke behandeling. Intensief advies in combinatie met medicatie is meer effectief en goedkoper dan intensief advies alleen. De kosten-effectiviteit is voornamelijk afhankelijk van het percentage van patiënten die abstinēt zijn.

Een economische evaluatie bestudeerde de kosten-effectiviteit van antidepressiva als onderdeel van rookstop programma's voor COPD patiënten vanuit het perspectief van de samenleving (66). Bupropion wordt vergeleken met nortriptyline of placebo, telkens in combinatie met rookstop advies en telefoongesprekken. Bupropion is ongeveer even effectief als nortriptyline, maar gaat gepaard met lagere kosten voor de samenleving. In vergelijking met placebo is bupropion meer kosten-effectief dan nortriptyline.

Referentielijst deel 4

- (1) Simoens S. Use of economic evaluation in decision making: evidence and recommendations for improvement. *Drugs* 2010;70(15):1917-26.
- (2) Raftery J. Review of NICE's recommendations, 1999-2005. *BMJ* 2006 May 27;332(7552):1266-8.
- (3) Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ* 2004 Jul 24;329(7459):224-7.
- (4) Simoens S. Health economic assessment: a methodological primer. *Int J Environ Res Public Health* 2009 Dec;6(12):2950-66.
- (5) Simoens S. Health economic assessment: cost-effectiveness thresholds and other decision criteria. *Int J Environ Res Public Health* 2010 Apr;7(4):1835-40.
- (6) Simoens S. How to assess the value of medicines? *Frontiers in Pharmacoeconomics and Health Outcomes* 2010;in press.
- (7) National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence 2010 [cited 2011 Aug 3]; Available from: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49425/49425.pdf>
- (8) Drummond M, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3 ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- (9) Grandjean EM, Berthet PH, Ruffmann R, Leuenberger P. Cost-effectiveness analysis of oral N-acetylcysteine as a preventive treatment in chronic bronchitis. *Pharmacol Res* 2000 Jul;42(1):39-50.
- (10) Perfetto EM, Mullins CD, Subedi P, Li-McLeod J. Selection of clinical, patient-reported, and economic end points in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther* 2001 Oct;23(10):1747-72.
- (11) Poole PJ, Black PN. Preventing exacerbations of chronic bronchitis and COPD: therapeutic potential of mucolytic agents. *Am J Respir Med* 2003;2(5):367-70.
- (12) Sadowska AM, Verbræcken J, Darquennes K, De Backer WA. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. 2006;2007/11/30(4):425-34.
- (13) Yawn BP, Raphiou I, Hurley JS, Dalal AA. The role of fluticasone propionate/salmeterol combination therapy in preventing exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:165-78.
- (14) Halpern MT, Higashi MK, Bakst AW, Schmier JK. The economic impact of acute exacerbations of chronic bronchitis in the United States and Canada: a literature review. *J Manag Care Pharm* 2003 Jul;9(4):353-9.
- (15) Grossman RF. Cost-effective therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect* 2000 Mar;15(1):71-81.
- (16) Faulkner MA, Hilleman DE. The economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2002 Mar;3(3):219-28.
- (17) Ruchlin HS, Dasbach EJ. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2001;19(6):623-42.
- (18) Simoens S, Decramer M. Pharmacoeconomics of the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007 Apr;8(5):633-48.
- (19) Jivcu C, Gotfried M. Gemifloxacin use in the treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:291-300.
- (20) Bakerly ND, Davies C, Dyer M, Dhillon P. Cost analysis of an integrated care model in the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. 2009;2009/09/05(4):201-8.
- (21) Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003 Jan;21(1):58-67.
- (22) Nowak D, Berger K, Lippert B, Kilgert K, Caeser M, Sandtmann R. Epidemiology and health economics of COPD across Europe: a critical analysis. *Treat Respir Med* 2005;4(6):381-95.

- (23) Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ* 1998 Jun 13;316(7147):1791-6.
- (24) Effing T, Kerstjens H, van der Valk P, Zielhuis G, van der Palen J. (Cost)-effectiveness of self-treatment of exacerbations on the severity of exacerbations in patients with COPD: the COPE II study. 2009;2009/09/09(11):956-62.
- (25) Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG. Pharmacoeconomics in COPD: lessons for the future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3(1):71-88.
- (26) Stuart BC, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, Davidoff A, Shaffer T, Yang HW, et al. Impact of maintenance therapy on hospitalization and expenditures for Medicare beneficiaries with chronic obstructive pulmonary disease. 2010;2011/02/22(5):441-53.
- (27) D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Kavookjian J. An appraisal of pharmacoeconomic evidence of maintenance therapy for COPD. *Chest* 2006 Jun;129(6):1693-708.
- (28) Earnshaw SR, Wilson MR, Dalal AA, Chambers MG, Jhingran P, Stanford R, et al. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 microg) in the treatment of COPD. *Respir Med* 2009 Jan;103(1):12-21.
- (29) Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, et al. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: A once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respir Med* 2011 Jul 15.
- (30) Akazawa M, Biddle AK, Stearns SC. Economic assessment of early initiation of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease using propensity score matching. 2008;2008/07/22:1003-16.
- (31) Akazawa M, Stearns SC, Biddle AK. Assessing treatment effects of inhaled corticosteroids on medical expenses and exacerbations among COPD patients: longitudinal analysis of managed care claims. 2008;2008/08/02(6):2164-82.
- (32) Highland KB. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: is there a long-term benefit? 2004;2004/03/17(2):113-9.
- (33) van der Palen J, Monninkhof E, van d, V, Sullivan SD, Veenstra DL. Cost effectiveness of inhaled steroid withdrawal in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (Structured abstract). *Thorax* 2006;61:29-33.
- (34) de Miguel-Diez J, Carrasco-Garrido P, Rejas-Gutierrez J, Martin-Centeno A, Gobartt-Vazquez E, Hernandez-Barrera V, et al. Inappropriate overuse of inhaled corticosteroids for COPD patients: impact on health costs and health status. *Lung* 2011 Jun;189(3):199-206.
- (35) Minkoff NB. Analysis of the current care model of the COPD patient: a health outcomes assessment and economic evaluation. *J Manag Care Pharm* 2005 Jul;11(6 Suppl A):S3-S7.
- (36) Akazawa M, Halpern R, Riedel AA, Stanford RH, Dalal A, Blanchette CM. Economic burden prior to COPD diagnosis: a matched case-control study in the United States. *Respir Med* 2008 Dec;102(12):1744-52.
- (37) Mauskopf JA, Baker CL, Monz BU, Juniper MD. Cost effectiveness of tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of the evidence. *J Med Econ* 2010;13(3):403-17.
- (38) Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, Miravittles M. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy. *Eur J Health Econ* 2010 Nov 18.
- (39) Gani R, Griffin J, Kelly S, Rutten-van MM. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2010 Mar;19(1):68-74.
- (40) Lee KH, Phua J, Lim TK. Evaluating the pharmacoeconomic effect of adding tiotropium bromide to the management of chronic obstructive pulmonary disease patients in Singapore. 2006;2006/04/26(12):2190-6.
- (41) Neyt M, Devriese S, Thiry N, Van den Bruel A. Tiotropium's cost-effectiveness for the treatment of COPD: a cost-utility analysis under real-world conditions. 2010;2010/09/17:47.
- (42) Naik S, Kamal KM, Keys PA, Mattei TJ. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (Structured abstract). *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2010;2:25-36.
- (43) Rice KL, Kunisaki KM, Niewoehner DE. Role of tiotropium in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2(2):95-105.
- (44) Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, Da PR, Dolcetti A, Grandi P, et al. The effect of long-term treatment with erdoesteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res* 2004;30(4):143-52.

- (45) Rutten-van Molken MP, van Nooten FE, Lindemann M, Caesar M, Calverley PM. A 1-year prospective cost-effectiveness analysis of roflumilast for the treatment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2007;25(8):695-711.
- (46) Chuck A, Jacobs P, Mayers I, Marciniuk D. Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2008 Nov;15(8):437-43.
- (47) Fritscher L, Chapman KR. Seretide: a pharmaco-economic analysis. *J Med Econ* 2008;11(3):555-70.
- (48) Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, Spencer M, Calverley PM, Jones PW, et al. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J* 2010 Mar;35(3):532-9.
- (49) Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD. *Am J Manag Care* 2009 Apr;15(4):226-32.
- (50) Dalal AA, Roberts MH, Petersen HV, Blanchette CM, Mapel DW. Comparative cost-effectiveness of a fluticasone-propionate/salmeterol combination versus anticholinergics as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:13-22.
- (51) Delea TE, Hagiwara M, Dalal AA, Stanford RH, Blanchette CM. Healthcare use and costs in patients with chronic bronchitis initiating maintenance therapy with fluticasone/salmeterol vs other inhaled maintenance therapies. *Curr Med Res Opin* 2009 Jan;25(1):1-13.
- (52) Rascati KL, Akazawa M, Johnsrud M, Stanford RH, Blanchette CM. Comparison of hospitalizations, emergency department visits, and costs in a historical cohort of Texas Medicaid patients with chronic obstructive pulmonary disease, by initial medication regimen. 2007;2007/08/19(6):1203-13.
- (53) Dal Negro R, Eandi M, Pradelli L, Iannazzo S. Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients (Structured abstract). 2007;Volume(2):169-76.
- (54) Dalal AA, St CM, Petersen HV, Roberts MH, Blanchette CM, Manavi-Zieverink K. Cost-effectiveness of combination fluticasone propionate-salmeterol 250/50 microg versus salmeterol in severe COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:179-87.
- (55) Mittmann N, Hernandez P, Mellstrom C, Brannman L, Welte T. Cost effectiveness of budesonide/formoterol added to tiotropium bromide versus placebo added to tiotropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Australian, Canadian and Swedish healthcare perspectives. 2011;2011/04/21(5):403-14.
- (56) Halpin DM. Symbicort: a pharmaco-economic review. 2008;2008/01/01(2):345-62.
- (57) Dal Negro R. Optimizing economic outcomes in the management of COPD. 2008;2008/05/21(1):1-10.
- (58) Golmohammadi K, Jacobs P, Sin DD. Economic evaluation of a community-based pulmonary rehabilitation program for chronic obstructive pulmonary disease (Structured abstract). 2004;Volume(3):187-96.
- (59) Hodgkin JE. Pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med* 1990 Sep;11(3):447-60.
- (60) Molken MP, Van Doorslaer EK, Rutten FF. Economic appraisal of asthma and COPD care: a literature review 1980-1991. *Soc Sci Med* 1992 Jul;35(2):161-75.
- (61) Waterhouse JC, Walters SJ, Oluboyede Y, Lawson RA. A randomised 2 x 2 trial of community versus hospital pulmonary rehabilitation, followed by telephone or conventional follow-up. 2010;2010/02/12(6):i-v, vii.
- (62) Cazzola M, Rogliani P, Curradi G. Bacterial extracts for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a point of view. *Respir Med* 2008 Mar;102(3):321-7.
- (63) Soderstrom L, Tousignant P, Kaufman T. The health and cost effects of substituting home care for inpatient acute care: a review of the evidence. *CMAJ* 1999 Apr 20;160(8):1151-5.
- (64) Khmour MR, Agus AM, Kidney JC, Smyth BM, Elnay JC, Crealey GE. Cost-utility analysis of a pharmacy-led self-management programme for patients with COPD. *Int J Clin Pharm* 2011 Aug;33(4):665-73.
- (65) Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax* 2010 Aug;65(8):711-8.
- (66) Van Schayck CP, Kaper J, Wagena EJ, Wouters EF, Severens JL. The cost-effectiveness of antidepressants for smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Addiction* 2009 Dec;104(12):2110-7.