

6. Noten

1. Brondocumenten

Bij het opstellen van deze richtlijn is gebruikt gemaakt van landelijke multidisciplinaire richtlijnen, richtlijnen van andere beroepsgroepen en bestaande standaarden binnen de openbare farmacie. Het betreft onder andere de Zorgstandaard COPD van de LAN, de CBO richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD, NHG Standaard COPD, KNMP handboek COPD, Landelijke Eerstelijns samenwerkings Afpraak COPD, Informatorium Medicamentorum, de medicatiebewaking uit de G-standaard en uit Commentaren Medicatiebewaking en de CBO richtlijn Palliatieve zorg voor mensen met COPD. Daarnaast is gebruik gemaakt van de internationale GOLD-richtlijn (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) versie 2010 en de herziene versie van 2013. Deze GOLD-richtlijnen zijn onder auspiciën van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) opgesteld door een brede, internationale groep deskundigen. De literatuurlijst geeft een volledig overzicht van alle geraadpleegde brondocumenten [*CBO 2000, CBO 2003, CBO 2009, CBO 2012, CBO 2011, GLI2012, GOLD 2010, GOLD 2013, Health Base 2011, Health Base 2013, KNMP 2011a, KNMP 2011b, KNMP 2013, LAN 2010, LAN 2011, LAN 2013, LESA 2007, NHG 2007, NHG Astma 2007, NHG COPD 2007, NHG Fractuur 2012, NHG hartfalen 2010, NHG Hoesten 2013, NHG preventie 2013*].

2. Diagnose COPD en begrippenkader

De diagnose COPD wordt gesteld bij patiënten ouder dan 40 jaar met klachten van dyspnoe en/of chronisch hoesten, al dan niet met het opgeven van slijm, in combinatie met een relevante rookhistorie (> 20 jaar roken of > 15 pakjaren) en een afwijkende FEV1/FVC ratio na gestandaardiseerde bronchusverwijding [*NHG COPD 2007*]/[*GOLD 2013*].

Er worden verschillende afkapwaarden gehanteerd bij spirometrie. Een veel gebruikte afkapwaarde ter bevestiging van de diagnose COPD is een FEV1/FVC-ratio < 0,7 na inhalatie van een bronchusverwijder. Dit afkappunt is echter leeftijdsonafhankelijk en het blijkt dat de FEV1/FVC-ratio met toenemende leeftijd afneemt: bij personen van 60 jaar of ouder kan een FEV1/FVC-ratio < 0,7 fysiologisch zijn. Hierdoor is er een risico op overdiagnostiek bij ouderen [*NHG COPD 2007*] [*GOLD 2013*]. De Task Force Global Lung Initiative van de European Respiratory Society heeft in 2012 andere afkapwaarden voor spirometrie geformuleerd, die onafhankelijk zijn van de leeftijd (3 tot 95 jaar), geslacht, lengte en herkomst. Deze afkapwaarden zijn statistisch correct en klinisch gevalideerd: indien de FEV1 en de FEV1/FVC waarden kleiner zijn dan het 5e percentiel (van de referentiewaarden), worden ze als afwijkend beschouwd [*GLI2012*].

Begrippen bij longfunctiemeting	
FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second)	Ademvolume dat na volledige inademing in de eerste seconde bij geforceerde uitademing kan worden uitgeblazen. Ook wel éénsecondewaarde genoemd. Deze waarde zegt iets over de ernst.
VC (vital capacity) FVC (Forced Vital Capacity)	Volumeverandering van de long tussen een maximale inademing en een maximale uitademing (vitale capaciteit). De procedure kan op verschillende manieren worden uitgevoerd. Als de VC bepaald wordt tijdens geforceerde uitademing (zoals bij gebruik van een FEV1-meter) spreekt men van geforceerde vitale capaciteit (FVC); dit is het volume dat na volledige inademing maximaal kan worden uitgeademd. Bij personen met een obstructieve longaandoening is de waarde van de FVC meestal wat lager dan de VC zoals die wordt bepaald tijdens rustige in- of uitademing.
FEV1/FVC	FEV1 als percentage van de FVC. Standaardindex om bronchusobstructie op te sporen en te kwalificeren. De tiffeneau-index is de FEV1 als percentage van de VC; deze index kan echter niet met elke spirometer worden bepaald.
Flow-volumecurve	Grafische weergave van de luchtstroomsterkte (y-as) tijdens uit- en inademing uitgezet tegen het uitgeademde of ingeademde volume (x-as). Aan de hand van deze curven, bepaald tijdens geforceerde uitademing, kan de betrouwbaarheid van de test worden geverifieerd en kan worden nagegaan of er obstructie aanwezig is.
Longfalen	Aanwezig bij hypoxie en/of hypercapnie gedefinieerd als een partiële arteriële zuurstofdruk (PaO_2) < 8 kPa en/of een partiële arteriële koolzuurdruk (PaCO_2) > 6,7 kPa.

3. Indeling COPD op basis van ziektelast

De eerste essentiële stap bij de beoordeling van de mate van COPD is zekerheid over de diagnose COPD [2]. Na het stellen van de diagnose COPD worden alle hoofddomeinen van de integrale gezondheidstoestand van de COPD patiënt geïnventariseerd en zo mogelijk geobjectiveerd in maat en getal. De Clinical COPD Questionnaire (CCQ-vragenlijst) en de Respiratory Illness Questionnaire (RIQ-MON 10 -lijst) kunnen gebruikt worden om de 'ervaren klachten en beperkingen' te inventariseren. De dyspnoe-score kan bepaald worden met de '(modified) Medical Research Council' ((m)MRC -vragenlijst) [10]. Deze gevalideerde vragenlijsten zijn bruikbaar om de niet-fysiologische domeinen te meten en geven een globale indruk of er in deze domeinen problemen bestaan.

Daarnaast wordt de voedingstoestand (gewichtsverlies, BMI), de longfunctiebeperking (spirometrie) en de mate van adaptatie op alle relevante domeinen (omgaan met dyspnoe en fysieke en sociale beperkingen, werkverzuim, rookgedrag, exacerbaties, gewichtsverlies, medicatiegebruik en fysieke activiteit) geïnventariseerd (zie toelichting hieronder).

Op basis van al deze gegevens wordt beoordeeld in welke mate van ziektelast de patiënt ingedeeld kan worden: lichte, matige of ernstige ziektelast. De criteria voor indeling in deze drie categorieën staan vermeld in tabel 1 en 2 (zie paragraaf 2.3.1) en zijn afkomstig van de Zorgstandaard COPD 2013 van de Long Alliantie Nederland [LAN2013]. De oude GOLD indeling op licht (I), matig ernstig (II), ernstig (III) en zeer ernstig (IV) wordt in deze richtlijn niet meer gehanteerd.

Beperkingen indeling oude GOLD stadia

De – oude - GOLD classificatie deelt de ernst van COPD in volgens longfunctie (spirometrie)-criteria op basis van de éénsecondewaarde (FEV1) als percentage van voorspeld (na luchtwegverwijding) en de verhouding tussen FEV1 en de Forced Vital Capacity (FVC):

(Oude) GOLD-classificatie	FEV1(% van voorspelde waarde)	FEV1/FVC	Prevalentie heden > toekomst
I Licht	≥ 80%	< 0,70	28% > +120%
II Matig ernstig	50-80%	< 0,70	54% > +27%
III Ernstig	30-50%	< 0,70	15% > +30%
IV Zeer ernstig	< 30% of < 50% bij aanwezigheid van longfalen	< 0,70	3% > +120%

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

NB2: De prevalentiecijfers per GOLD stadium gelden voor de Nederlandse populatie en zijn afkomstig van de COPD Zorgstandaard 2013 van de LAN [LAN 2013].

De beperking van de oude classificering is dat de indeling op basis van de FEV1 en FVC in de praktijk niet goed correleert met aspecten als kwaliteit van leven, ziektelast en prognose van de aandoening. Ook bij personen met een lichte bronchusobstructie is de kwaliteit van leven soms substantieel afgenomen [Ferrer 1997]. Een andere beperking van deze classificering is dat bij het hanteren van de vaste afkapwaarde FEV1/FVC < 0,7 het risico op overdiagnostiek bij ouderen bestaat (zie [2]). Tevens blijkt de mate van dyspnoe bij COPD een belangrijke voorspeller van de mortaliteit te zijn, maar de oude GOLD-classificering blijkt niet goed te corresponderen met de 5-jaarsoverleving [Nishimura 2002]. De oude GOLD-classificatie geeft dus een indruk van de gradatie van bronchusobstructie, maar niet van het (ziekte)stadium waarin de COPD patiënt verkeert [GOLD 2010, GOLD 2013].

Beoordeling risico op toekomstige exacerbaties

De beste voorspeller voor frequente exacerbaties (= 2 of meer per jaar) is een geschiedenis van eerder behandelde exacerbaties. Daarnaast neemt het risico op exacerbaties significant toe als de luchtweg beperking toeneemt [GOLD 2010, GOLD 2013].

Beoordeling van comorbiditeit

Cardiovasculaire ziektes (zoals hartfalen, atriumfibrilleren en hoge bloeddruk), depressie, angst, spierdysfunctie, metabool syndroom en diabetes, osteoporose en longkanker komen veelvuldig voor bij COPD patiënten. Deze comorbiditeiten kunnen in alle categorieën van COPD voorkomen: dus zowel bij lichte, matige als ernstige ziektelast. Het verdient aanbeveling om routinematig op deze aandoeningen te controleren en – indien aanwezig- adequaat te behandelen, omdat ze van invloed kunnen zijn op ziekenhuisopnames en mortaliteit bij COPD [GOLD 2013].

Voorkeur ziektelast indeling Zorgstandaard boven 'nieuwe' GOLD indeling

Combinatie van de beoordelingen van de bovengenoemde aspecten heeft in 2013 geleid tot een nieuwe GOLD- indeling van COPD in vier patiënten categorieën: groep A, B, C en D. COPD patiënten met een geringe luchtwegobstructie (oude GOLD classificatie 1 of 2) en een laag risico op exacerbaties (≤1 exacerbatie per jaar) worden ingedeeld bij groep A of B. Onder groep A vallen de patiënten met weinig symptomen (=(m) MRC 0-1 of CCQ ≤1) en onder groep B vallen de patiënten met meer symptomen (=(m)MRC ≥2 of CCQ >1). Een vergelijkbare systematiek wordt gevolgd voor de indeling in de groepen C en D. Hieronder vallen de patiënten met een aanzienlijke mate van luchtwegobstructie (oude GOLD classificatie 3 of 4) en een hoog risico op exacerbaties (≥2 exacerbaties per jaar). Onder groep C vallen de patiënten met weinig symptomen (=(m)MRC 0-1 of CCQ ≤1) en onder groep D vallen de patiënten met meer symptomen (=(m)MRC ≥2 of CCQ >1). De geneesmiddelvoorkeur hangt af van de categorie waarin de COPD patiënt valt [GOLD 2013].

In Nederland wordt niet de nieuwe GOLD indeling (A t/m D), maar de indeling op ziektelast volgens de zorgstandaard COPD van de Long Alliantie Nederland (versie 2013) aangehouden (zie tabel 1 en 2)[LAN 2013].

4. Differentiaal diagnose hartfalen

Klachten die op COPD wijzen kunnen ook gebaseerd zijn op andere aandoeningen, zoals astma of hartfalen. Deze aandoeningen komen regelmatig samen met COPD voor door de gemeenschappelijke pathogenese in het roken [CBO 2010]. Zo hebben COPD-patiënten een verhoogd risico op hartfalen en is COPD een sterke en onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Diagnostiek van hartfalen is bemoeilijkt in aanwezigheid van COPD door aanzienlijke overeenkomsten in klachten en bevindingen bij diagnostische testen, zoals X-thorax en spirometrie. Echocardiografie is bij COPD-patiënten vaak moeilijker interpreteerbaar door de toegenomen luchthoudendheid van de thorax. Om hartfalen uit te sluiten is bepaling van brain natriuretic peptide (BNP) en N-terminal-pro-BNP (NT-pro-BNP) een goede mogelijkheid [CBO 2010, NHG hartfalen 2010]. In de NHG standaard hartfalen is voor acuut ontstane symptomen 100 pg/ml gekozen als afkapwaarde voor BNP (en 400 pg/ml voor NT-pro-BNP). Bij deze afkapwaarde van 100 pg/ml is de positief voorspellende waarde 79% voor de diagnose hartfalen en de negatief voorspellende waarde 89%. Bij geleidelijk ontstane symptomen passend bij hartfalen is een lagere afkapwaarde voor BNP gekozen van 35 pg/ml (en 125 pg/ml voor NT-pro-BNP) [NHG hartfalen 2010].

5. Kengetallen COPD

De prevalentiecijfers genoemd in de KNMP-richtlijn COPD zijn gebaseerd op de kengetallen zoals genoemd in de Zorgstandaard COPD [LAN 2013].

Het Nationaal Kompas voor de Volksgezondheid rapporteert op basis van vijf huisartsenregistraties iets lagere prevalentiecijfers van COPD, namelijk 2,2% voor mannen en 1,7% voor vrouwen in 2003 [RIVM 2010]. Een onderzoek onder volwassenen (≥ 40 jaar) in de omgeving van Maastricht laat echter een duidelijk verschil zien tussen de prevalentie van COPD en de registratie van COPD in de dokterspraktijk. De prevalentie van COPD bleek 24% te zijn, was hoger voor mannen (28,5%) dan voor vrouwen (19,5%) ($P=0,002$) en nam toe met leeftijd en aantal pakjaren van roken. De prevalentie van de (oude) GOLD-classificatie II of hoger was 10%. In de dokterspraktijk bleek de prevalentie van – gediagnosticeerde- COPD slechts 8,8% te zijn [Vanfleteren 2012]. Volgens De NHG Preventie Consult module COPD zijn er naar schatting 300.000 mensen in Nederland met niet-gediagnosticeerde COPD, naast de 320.000 mensen met bekend COPD [9]. Verklaringen voor deze onderschatting kunnen zijn dat niet alle patiënten met chronische hoestklachten en slijm opgeven bij de huisarts bekend zijn; dat patiënten met luchtwegobstructie langzaam gewend kunnen zijn aan de benauwdheid en/of hun leven hierop hebben aangepast en deze klacht niet meer als dusdanig ervaren; dat niet alle gevallen van COPD (direct) door de huisarts onderkend worden [Vandevoorde 2007, NHG COPD 2007, LAN 2010, SFK 2009, RIVM 2010].

6. Farmaceutische zorg apotheker

In verschillende studies is de waarde van intensieve interventies door de apotheker bij COPD patiënten aangetoond.

Khdour (Verenigd Koninkrijk, 2009) onderzocht het effect van een ziekte- en medicatie management programma bij COPD patiënten, waarbij de nadruk gelegd werd op zelfmanagement. De RCT ($n= 173$) werd uitgevoerd in één polikliniek. De interventie bestond uit een individuele training door een clinical pharmacist over medicatie en ziekte van gemiddeld 1 uur, inclusief het bijhouden van een dagboek, symptoombestrijding door onder meer ademhalingsoefeningen en bewegingsadviezen, exacerbatie-plan-van-aanpak en stoppen-met-roken adviezen. Daarnaast was er een follow-up bijeenkomst na 6 maanden en werd na 3 en 6 maanden telefonisch contact opgenomen door de clinical pharmacist. Uit de resultaten bleek dat een intensieve interventie door een apotheker de therapietrouw (78% vs 60% in de controlegroep) en de kennis (75% vs 59% in de controlegroep) bij COPD patiënten (FEV1 gemiddeld 1 liter en opnames afgelopen jaar bij ruim 60 % patiënten) kan verbeteren. Ook het aantal bezoeken aan de Eerste Hulp en

ziekenhuisopnames verminderden ten opzichte van de controlegroep (resp. met 50%; $p=0,02$ en 60%; $p=0,01$) in de twaalf maanden follow-up. Als derde verbeterde deze interventie de aspecten van de Health Related Quality of Life (HRQoL), zoals symptomen (HRQoL-score -7,5; $p=0,04$) en impact van de ziekte (HRQoL-score -7,4; $p=0,03$) [Khdour 2009].

Gallefoss (Noorwegen, 2004) onderzocht het effect van een uitgebreide, multidisciplinaire interventie in een polikliniek longziekten voor COPD en astma patiënten waarbij een apotheker was betrokken. De interventie bestond uit het uitdelen van een brochure inclusief dagboek en vier sessies van 2 uur: één sessie door een apotheker, waarbij het doel, goed gebruik en het te verwachten effect van farmacotherapie werden besproken en verder één sessie met een arts, één met een verpleegkundige en één met fysiotherapeut. Deze sessies werden gevolgd door individuele sessies bij de verpleegkundige en de fysiotherapeut. Er werden 62 COPD patiënten geïncludeerd. De interventie bleek te resulteren in 50% minder gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders als noodmedicatie. Ook resulteerde de interventie in minder bezoeken aan de huisarts. COPD patiënten die geen voorlichting hadden gekregen bezochten gemiddeld drie keer zo vaak hun huisarts. [Gallefoss 2004].

Mann en Zaiken (2009) deden in de Verenigde Staten onderzoek in een polikliniek interne geneeskunde naar een interventie waarbij de apotheker het elektronisch medicatiedossier (inclusief aantekeningen en uitslagen van spirometriemetingen en labwaarden) beoordeelde en vervolgens adviezen gaf over benodigde herhaling van spirometrie voor monitoring doeleinden en eventuele wijzigingen in medicatieregime. Er werden 87 COPD patiënten geïncludeerd.

Er werd 80 keer geadviseerd om een nieuwe spirometrie uit te voeren. Dit advies werd in 75% van de gevallen gevolgd. De apotheker gaf op basis van de spirometrie meting bij 14 patiënten een advies om inhalatiemedicatie toe te voegen of te wijzigen. De meest voorkomende medicatiewijziging betrof de toevoeging van langwerkende anticholinergica [Mann 2009].

Ondanks een relatief korte onderzoeksperiode concluderen de onderzoekers dat een adviserende rol van een apotheker kan leiden tot een positieve invloed op het monitoren door spirometrie en mogelijke optimalisering van medicatiegebruik.

Hogg et al. (Canada, 2009) onderzochten het effect van multidisciplinaire samenwerking voor complexe patiënten (> 50 jaar) met chronische aandoeningen in de eerste lijn, waaronder COPD. De auteurs concluderen dat de zorg voor complexe patiënten in de eerste lijn verbeterd kan worden door het vormen van een speciaal anticiperend team waaraan ook een verpleegkundige en een apotheker deelnemen, maar dat verder onderzoek nodig is om te evalueren hoe dit het meest effectief en efficiënt kan. Aan het gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoek namen 316 patiënten van 8 gezondheidscentra deel. In de interventiegroep betrof het 22 COPD patiënten en 21 COPD patiënten in de controle groep. Na een follow up van 12-18 maanden werd een verbetering gezien van de kwaliteit van de chronische zorg en in iets minder mate ook verbetering van de preventieve zorg (op basis van indicatoren). De auteurs konden echter geen verbetering in de gekozen uitkomstmaten op patiëntniveau (zoals klinische uitkomsten of kwaliteit van leven) aantonen [Hogg 2009].

Jarab et al (Jordanië, 2012) hebben het effect van farmaceutische zorg aan COPD patiënten op gezondheids-gerelateerde uitkomsten (kwaliteit van leven) onderzocht. In een RCT van 133 COPD patiënten, werd de interventiegroep ($n=66$, 6 maanden follow up) door een klinische apotheker op een gestructureerde wijze onderwezen over COPD en over het omgaan met de symptomen van COPD. Primaire uitkomst was verbetering van gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven. Secundaire uitkomsten waren kennis van COPD, therapietrouw en ziekenhuisopnames. Op de primaire uitkomsten werd geen verschil tussen interventie en controlegroep waargenomen. Er waren wel significantie verbetering ten aanzien van kennis van COPD ($p<0,0001$), therapietrouw ($p<0,05$) en reductie in ziekenhuisopnames ($p<0,05$) in de interventie groep ten opzichte van de controle groep [Jarab 2012].

Tommelein et al (België, 2013) hebben in de PHARMACOP trial de effectiviteit van een farmaceutisch zorgprogramma bij COPD patiënten in de openbare apotheek onderzocht. Tijdens deze RCT ($n=734$, 170 openbare apotheken, 3 maanden follow up) werden bij 371 patiënten interventies uitgevoerd volgens een

geprotocolleerd zorgprogramma en kregen 363 controlepatiënten de gebruikelijke zorg. De interventies waren gericht op inhalatietechniek en therapietrouw aan onderhoudsmedicatie. Dit waren tevens de primaire uitkomsten van de studie. Secundaire uitkomsten waren het aantal exacerbaties, dyspnoe, COPD specifieke en algemene gezondheidsstatus en rookgedrag. Aan het eind van de trial waren de inhalatiescores (verschil 13,5%, $p < 0,0001$) en de therapietrouw (verschil 8,51%, $p < 0,0001$) significant hoger in de interventiegroep dan in de controle groep. Er was een significant lager aantal ziekenhuisopnames (ten gevolge van een ernstige exacerbatie) in de interventie groep ten opzichte van de controle groep (9 vs 35; $RR=0,28$, $p=0,003$). Op de andere uitkomstmaten werd geen verschil gezien tussen de beide groepen. De auteurs concluderen dat pragmatische zorgprogramma's in de openbare apotheek kunnen bijdragen aan het verbeteren van farmacotherapeutische regimes bij COPD-patiënten en aan de reductie van het aantal ziekenhuisopnames [Tommelein 2013].

In 2011 is een kosteneffectiviteit studie verschenen over een zelfmanagement programma voor COPD patiënten, dat geleid werd door klinische apothekers in Noord-Ierland. De RCT ($n=127$, follow up 12 maanden) includeerde COPD patiënten ouder dan 45 jaar met een $FEV_1\%$ pred van 30-80%. De interventiegroep kreeg een educatie- en zelfmanagementprogramma van de apotheker, de controlegroep kreeg de gebruikelijke zorg. De primaire uitkomst was de geschatte kosten die per QALY (Quality-Adjusted Life Year) werden gewonnen. De interventie groep bleek zowel minder kostbaar (-£671; 95%CI: -£1584 tot -£68) als meer effectief (0,065; 95%CI: 0,000-0,128) dan de controlegroep. De auteurs concluderen dat de interventie door de apotheker kosten effectief is ten opzichte van de gebruikelijke zorg [Khdour 2011].

Hammerlein et al. (Duitsland, 2011) hebben bij 757 astma- en COPD-patiënten de kwaliteit van de inhalatietechniek en het effect van een eenmalige interventie door openbare apothekers daarop onderzocht. De patiënten werd bij aanvang een interview afgenomen, hun inhalatietechniek werd op 21 punten beoordeeld, fouten werden teruggekoppeld en ze kregen opnieuw een instructie over het juiste gebruik van hun inhalatiemedicatie. Na 4 tot 6 weken werd hun inhalatietechniek opnieuw gestructureerd beoordeeld. Uit de resultaten bleek dat bij aanvang 78,9% van de patiënten tenminste 1 fout maakte tijdens het inhaleren. Bij de herbeoordeling na 4 tot 6 weken bleek nog maar 28,3% van de patiënten tenminste 1 fout te maken tijdens het inhaleren. De auteurs concluderen dat de inhalatietechniek bij astma- en COPD patiënten slecht is en dat de openbare apothekers een significante bijdrage kunnen leveren aan het verbeteren hiervan [Hammerlein 2011].

Geconcludeerd kan worden dat intensieve interventies bij COPD patiënten, gericht op patiënteducatie en zelfmanagement [29][34][45], bijdragen aan een betere inhalatietechniek, verbeterde therapietrouw, minder ziekenhuisopnames, minder bezoeken aan de huisarts en kosteneffectief zijn.

7. Online farmaceutische zorg- en dienstverlening

Het leveren van informatie of diensten online dient te gebeuren volgens de KNMP-richtlijn 'Online farmaceutische zorg- en dienstverlening'. Deze stelt dat aandoeninggerelateerde informatie (niet patiëntgebonden en los van een zorgvraag) wetenschappelijk correct, onafhankelijk en actueel dient te zijn. Bovendien dient deze informatie niet gebruikt te worden om de patiënt aan te zetten tot het afnemen van diensten en producten. Met informatiemateriaal en/of informatiecampagnes levert de apotheker een bijdrage aan de maatschappelijke bewustwording over de oorzaken en gevolgen van COPD. Op de apotheekwebsite kan de apotheker informatiemateriaal beschikbaar stellen over COPD en over preventieve maatregelen die het risico op het ontwikkelen van COPD verkleinen, zoals informatie over stoppen met roken, voeding en bewegen. Tevens kan via de apotheekwebsite de 'COPD-risicotest', die onderdeel is van het NHG Preventieconsult COPD, aangeboden worden [8]. De apotheker kan verwijzen naar websites van algemeen erkende en onafhankelijke organisaties [33].

8. COPD preventie

Het lijkt voor de hand te liggen COPD in een vroeg stadium op te sporen, maar een vroege behandeling leidt niet tot een gunstigere prognose van COPD. Wel kan men dan eerder inzetten op stoppen met roken, verlichting van symptomen, verbetering van kwaliteit van leven en eventueel reductie van exacerbatiefrequentie [LAN 2010]. Sinds 2013 is de 'PreventieConsult module COPD' van het NHG beschikbaar, die zich richt op het opsporen van personen met een hoog risico op COPD. Naar schatting zijn er in Nederland 300.000 mensen met niet-gediagnosticeerde COPD, naast de 320.000 mensen met bekend COPD. Vroege opsporing van rokende COPD patiënten in combinatie met een stoppen-met-roken interventie lijkt kosteneffectief te zijn.

Het preventieconsult COPD richt zich op nog onbekende COPD-patiënten en werkt met een gevalideerde vragenlijst met 10 vragen: de 'COPD-risico test'. De score op de test wordt door de huisarts berekend en wijst uit of er sprake is van geen, een licht verhoogd of een hoog risico op COPD. Personen zonder een hoog risico krijgen een algemeen of persoonlijk leefstijladvies. Bij personen met een hoog risico wordt nadere diagnostiek uitgevoerd, zoals spirometrie.

Patiënten bij wie de diagnose COPD wordt gesteld, worden behandeld en begeleid volgens de landelijke richtlijnen voor COPD. De 'COPD-risicotest' kan via individuele benadering aangeboden worden (dus tijdens spreekuur, via posters, wachtkamer of website) of via populatiegerichte benadering. In het laatste geval krijgen bijvoorbeeld –groepsgewijs– alle patiënten tussen de 40 en 70 jaar, waarbij geen COPD of astma gediagnosticeerd is, een persoonlijke uitnodiging om de risico test in te vullen. Uit pilotonderzoek van het 'PreventieConsult module COPD' bij dertien huisartsenpraktijken, blijkt dat de populatiegerichte benadering goed uitvoerbaar is en geschikt om nog onbekende COPD patiënten op te sporen, met name onder personen met een lage sociaaleconomische status. Per normpraktijk werden acht tot negen nieuwe COPD patiënten opgespoord. De individuele benadering blijkt minder effectief te zijn dan de populatiegerichte benadering [NHG preventie 2013].

Naast de huisarts kan de apotheker een rol spelen in de (vroege) opsporing van COPD, door het individueel aanbieden van de 'COPD-risico test' in de apotheek (balie, publieksruimte, via posters/website) of door mee te werken aan een populatiegerichte benadering, in samenwerking met de huisartsen. Over deze rol van de apotheker zijn twee studies gepubliceerd. Castillo et al concludeerden dat de vroege opsporing van COPD bij hoog risico patiënten door een apotheker met behulp van een screeningsvragenlijst en zo nodig hierna een spirometriemeting haalbaar is. Van de 254 aangesproken patiënten was bijna driekwart (n=161) geïnteresseerd om de COPD risicoscreeningslijst in te vullen. Van deze groep bleek 65% hoog risico patiënten (n=100). Bij 22% (n=21) was sprake van longobstructie ($FEV_1/FVC < 0.7$), waarvan 62% mild, 33% matig en 5% ernstig. Deze patiënten werden verwezen naar een polikliniek longziekten voor verder onderzoek. Hiervan ging 52% (n=11) ook daadwerkelijk [Castillo 2009].

In een ander onderzoek van Stratelis et al onderzocht men de effecten van het uitnodigen van rokers tussen de 40 en 55 jaar voor spirometriemetingen via advertenties en posters in gezondheidscentra, waaronder apotheken, en lokale media, met als doel het opsporen van COPD. Naast het afnemen van de longfunctietest werd ook informatie gegeven over het verband tussen roken en COPD, over de belangrijkste symptomen van COPD en het doel van een longfunctietest. Van de geschatte populatie rokers tussen de 40 en 55 jaar in het onderzoeksgebied (n=5332) reageerden 512 deelnemers (9.6%). Deelnemers bij wie al COPD of astma was gediagnosticeerd werden geëxcludeerd. In totaal hadden 371 rokers geen longobstructie en werden 141 rokers geclassificeerd als COPD patiënt (27%). Hiervan werd 85% gezien als mild (n=120), 13% gematigd (n=13) en 2% ernstig (n=3) volgens de maatstaven van de European Respiratory Society. Volgens GOLD maatstaven had 29% COPD (n=150). De auteurs concluderen dat met de gebruikte methode een groep relatief jonge rokers met een hoge incidentie van ongediagnosticeerde COPD reageert [Stratelis 2004].

9. Indicatie COPD

De indicatie COPD is nodig om volledige en juiste farmaceutische zorg te leveren. Daarom dient deze indicatie vastgelegd te zijn in het patiëntendossier. De indicatie kan niet per definitie opgemaakt worden uit de voorgeschreven medicatie. De diagnose wordt door de huisarts of specialist vastgesteld [2][3]. Vaak wordt de farmacotherapeutische behandeling al gestart voordat de definitieve diagnose is gesteld. Het is dan van belang om later, als de diagnose wel is gesteld, deze alsnog op te vragen en vast te leggen in het AIS. Als een patiënt een gecombineerde diagnose astma en COPD heeft, dan wordt deze behandeld volgens de richtlijnen voor astma [NHG Astma 2007, NHG COPD 2007]. Vanuit het oogpunt van medicatiebewaking is de differentiatie tussen de indicatie astma en de indicatie COPD minder belangrijk (zie 2.3.2). De geneesmiddelen waarop bewaakt wordt en de adviezen zijn voor een groot deel hetzelfde. Voor COPD specifiek wordt bewaakt op barbituraten en morfinomimetica. Bij astma wordt nog specifiek bewaakt op jodiumhoudende contrastmiddelen, NSAID's en salicylaten [Health Base 2013, KNMP 2013].

10. COPD vragenlijsten

De behandeling van COPD dient niet alleen op de ernst van de COPD zelf te worden afgestemd, maar juist ook op de ervaren beperkingen en klachten. Om deze beperkingen en klachten bij COPD patiënten te bepalen kan gebruik gemaakt worden van verschillende gevalideerde vragenlijsten. Voorbeelden hiervan zijn de Clinical COPD Questionnaire (CCQ), de (modified) Medical Research Council-Dyspnoea score ((m)MRC), de Respiratory Illness Questionnaire (RIQ-MON 10) en de COPD Assessment Test (CAT).

De CCQ bestaat uit tien vragen waarmee de ziektegerelateerde gezondheidstoestand op het gebied van symptomen, functionele en mentale status kan worden beoordeeld [Van der Molen 2003, Kocks 2006]. Met de MRC kan de mate van functionele beperkingen door de dyspnoe worden gemeten in zes gradaties (0-5) [Bestall 1999]. In de modified MRC ((m)MRC) zijn de eerste twee items samengevoegd waardoor er nog vijf gradaties overblijven (0-4). De 10-Item Respiratory Illness Questionnaire (RIQ-MON 10) is een korte vragenlijst, die de ziektelast meet op het gebied van fysieke en mentale klachten en fysieke en sociale beperkingen. Deze vragenlijst is niet specifiek voor COPD, maar kan gebruikt worden bij volwassen eerstelijns patiënten met respiratoire aandoeningen [Jacobs 2004a, Jacobs 2004b]. De CAT bestaat uit 8 vragen waarmee, in breder perspectief dan de (m)MRC, de impact van COPD op het dagelijks leven en welzijn van de patiënt gemeten kan worden en hoe dit verandert in de loop van de tijd [GOLD 2013] (zie ook http://www.catestonline.org/english/index_Dutch.htm ; <http://ccq.nl> en <http://copd.about.com/od/copdbasics/a/MMRCdyspneascale.htm>). Een juiste manier van afnemen van de vragenlijsten is nodig om goede scores te verkrijgen. Degene die de vragenlijsten afneemt en/of uitleg geeft hierbij, dient hiervan op de hoogte te zijn. Met de vragenlijsten kan op een systematische manier de ervaren beperkingen en klachten worden bepaald en door de tijd worden gevolgd. Het is een belangrijk instrument om mee te nemen in de bepaling van de ziektelast-categorie [3].

11. WGBO

De Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst (WGBO) schept het juridisch kader voor de relatie tussen patiënt en zorgverlener. De wet is bedoeld om de rechtspositie van patiënten te versterken; de wet formaliseert onder andere het recht van patiënten om voor hun behandeling een geïnformeerde beslissing te nemen. Hiervoor is het nodig dat de apotheker de patiënt informeert, voordat er een behandelingsovereenkomst wordt gesloten over de farmaceutische behandeling en de rol die de apotheker en de apotheekmedewerkers hierbij vervullen. De patiënt kan dan gemotiveerd toestemmen in de behandeling. De apotheker is verplicht een patiëntendossier over de behandeling in te richten en bij te houden. De patiënt moet toestemming geven voor het vastleggen van persoonsgegevens en het beschikbaar stellen van zijn gegevens aan andere zorgverleners. Met toestemming van de patiënt mag de apotheek informatie opvragen bij andere zorgverleners om verantwoorde farmaceutische zorg te kunnen leveren (zie 2.2).

12. Effect kortwerkende bronchusverwijders

Er worden verschillende kortwerkende bronchusverwijders toegepast bij COPD en hun effect wordt proefondervindelijk nagegaan. De werkingsduur van een kortwerkende beta-2-agonist houdt gemiddeld 4 tot 6 uur aan, de werkingsduur van een kortwerkend anticholinergicum kan tot 8 uur na toediening aanhouden. Kortwerkende bèta-2-agonisten geven een significante afname van dyspnoe en vermoeidheid en een significante toename van de longfunctie bij mensen met COPD en een voorspelde FEV1<70%, zowel bij 'zo nodig' gebruik, als bij regelmatige toediening [Sestini 2002, GOLD 2013]. Kortwerkende anticholinergica (ipratropium) geven ook een significante toename in longfunctie. Bovendien hebben kortwerkende anticholinergica significante effecten op het inspanningsvermogen [Liesker 2002]. Maar de resultaten van onderzoeken met kortwerkende anticholinergica met als uitkomstmaat dyspnoe zijn enigszins tegenstrijdig [Mahler 1999, Dahl 2001, Rennard 2001]. De combinatie van kortwerkende bèta-2-agonisten en anticholinergica heeft een beter effect op de longfunctie dan monotherapie met de afzonderlijke componenten, maar niet op de klachten [Combivent 1994]. Een dergelijke combinatie geeft ook minder kans op bijwerkingen in vergelijking met het verhogen van de dosering van een enkel middel [GOLD 2013].

13. Effect langwerkende bronchusverwijders

Het effect van inhalatie van langwerkende beta-2-agonisten houdt gemiddeld 12 uur (of langer) aan. Formoterol en salmeterol geven een significante verbetering van de FEV1, het longvolume, dyspnoe, gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven en het aantal exacerbaties, maar ze hebben geen effect op de mortaliteit of op het tempo waarmee de longfunctie achteruitgaat [GOLD 2013].

Sinds 2010 is indacaterol in de handel. Dit is een langwerkende beta-2-agonist geregistreerd voor onderhoudsbehandeling van COPD. Na inhalatie treedt de werking binnen vijf minuten in en houdt tot 24 uur aan. De bijwerkingen die bij 1-10% van de patiënten optreden zijn onder meer nasofaryngitis, sinusitis en bovenste luchtweginfectie [KNMP 2013]. Het bronchusverwijdende effect is significant groter dan dat van salmeterol en formoterol, en vergelijkbaar met dat van tiotropium. Indacaterol heeft een significant effect op kortademigheid, de gezondheids status en het aantal exacerbaties [GOLD 2013]. Studies waar de progressie van COPD op lange termijn bij behandeling met indacaterol direct wordt vergeleken met placebo of andere bronchusverwijders ontbreken. Indacaterol kan overwogen worden als naast een langwerkend anticholinergicum behoefte is aan een langwerkend bèta-2-sympaticomimeticum voor eenmaal daagse dosering in verband met geringe therapietrouw. Eenmaal daagse inhalatie lijkt geassocieerd te zijn met een betere therapietrouw dan een regime van meerdere keren per dag inhaleren [Breekveldt 2007]. Indacaterol is alleen als droogpoeder inhalator (DPI) beschikbaar.

Een andere langwerkende beta-2 agonist is olodaterol, geregistreerd voor onderhoudsbehandeling van COPD. Dit middel is sinds 2014 beschikbaar als oplossing voor inhalatie via de softmist inhaler. In twee gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken is olodaterol 1dd5 microgram vergeleken met formoterol 2dd12 microgram. Er waren geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen: de gunstige effecten op de longfunctie en de kwaliteit van leven tussen olodaterol en formoterol bleken overeen te komen en het bijwerkingen profiel was vergelijkbaar [GVS 2014].

De werkingsduur van het langwerkende anticholinergicum tiotropium is meer dan 24 uur. Tiotropium geeft een significante daling van het aantal exacerbaties en daaraan gerelateerde ziekenhuisopnames, en geeft verbetering van de symptomen (zoals dyspnoe) en de gezondheids status [GOLD 2013]. Uit een meta analyse bij patiënten met overwegend ernstig COPD bleek dat tiotropium meer bronchusverwijding geeft dan salmeterol. Er werden echter geen significante verschillen gevonden tussen tiotropium en salmeterol op het aantal exacerbaties, ziekenhuisopnames, overall sterfte en wat betreft dyspnoe en kwaliteit van leven [Barr 2006]. Uit een meta analyse in 2011 zijn aanwijzingen naar voren gekomen dat gebruikers van de tiotropium softmist inhaler (SMI) in vergelijking met placebo een verhoogd risico hebben van 52% om te overlijden, met name aan fataal myocardinfarct. Dit risico werd niet gevonden voor de gebruikers van tiotropium via de droogpoederinhalator (DPI) [Singh 2011]. Als reactie hierop is de Tiotropium Safety and Performance in RespiMat (TIOSPIR) studie opgezet. In deze clinical trial met 17135 patiënten met COPD, mediane studie duur 835 dagen, werden de veiligheid (sterfte) en

effectiviteit (tijd tot eerste exacerbatie) van dagelijkse inhalatie van 2,5 µg en 5 µg tiotropium via de soft mist inhaler vergeleken met de dagelijkse inhalatie van 18 µg tiotropium via de droogpoederinhalator. Er was geen significant verschil tussen de drie studiegroepen ten aanzien van sterfte: hazard ratio(HR) 5 µg SMI vs 18 µg DPI = 0,96 (95%CI: 0,84-1,09), HR 2,5 µg SMI vs 18 µg DPI = 1,0 (95%CI: 0,87-1,14). Er was tevens geen verschil tussen de groepen ten aanzien van de eerste exacerbatie: HR 5 µg SMI vs 18 µg DPI = 0,98 (95%CI: 0,93-1,03). Patiënten met stabiele cardiale aandoeningen werden geïncludeerd in deze studie en er was geen verschil in mortaliteit voor degenen met aritmie in de historie. De incidentie van grote cardiovasculaire gebeurtenissen was gelijk in de drie studiegroepen [Wise 2013]. Kritiek op deze studie is dat de uitkomstmaat (=sterfte) samengesteld was en bestond uit myocardiinfarct, plotse dood, CVA of overlijden door andere cardiovasculaire oorzaken. Loke et al hebben die uitkomsten afzonderlijk berekend en vonden een statistisch significante associatie tussen het gebruik van tiotropium 5 microgram per softmistinhaler en fataal myocardiinfarct in vergelijking met de poederinhalator (21/11441 versus 3/5694. Absoluut risicoverschil 0,1%, number needed to harm (NNH) was 1000). Een ander kritiekpunt is dat er geen uitspraak gedaan kan worden of het gebruik van tiotropium de mortaliteit reduceert in COPD patiënten, aangezien er geen placebo groep is meegenomen in de TIOSPIR studie.

De bevindingen van Loke et al zetten vraagtekens bij de conclusies van het TIOSPIR onderzoek dat het gebruik van tiotropium cardiaal veilig is [Loke 2014].

Sinds 2013 zijn glycopyrronium en aclidinium, twee nieuwe langwerkende anticholinergica, in de handel voor de behandeling van COPD. Aclidinium wordt tweemaal daags toegediend per inhalatie. In een systematische review (10 trials, n=3922) is het effect en de veiligheid van aclidinium in vergelijking met placebo en andere langwerkende bronchusverwijders, waaronder tiotropium en formoterol, onderzocht bij mensen met matig tot ernstig COPD. Hieruit blijkt dat de effecten van aclidinium op relevante COPD uitkomsten (zoals longfunctie, gezondheidsstatus, gebruik van noodmedicatie en kortademigheid overdag) vergelijkbaar zijn met andere L langwerkende bronchusverwijders. Aclidinium lijkt ook gunstige effecten te hebben op nachtelijke symptomen, inspanningstolerantie en reductie van exacerbaties, maar hiervoor is nog meer onderzoek nodig om duidelijke conclusies te kunnen trekken. Er zijn nog geen onderzoeksgegevens ten aanzien van het gebruik van aclidinium langer dan een jaar [Ulrik 2012a]. Glycopyrronium wordt eenmaal daags toegediend per inhalatie. In vergelijking met placebo geeft glycopyrronium, bij patiënten met matig-tot-ernstig COPD, een verbetering van de longfunctie, de inspanningstolerantie en een vermindering van exacerbaties, van kortademigheid en gebruik van noodmedicatie. Glycopyrronium heeft een sneller bronchusverwijdend effect, maar (na 52 weken) vergelijkbare effecten op de longfunctie (FEV1) als tiotropium. Ook ten aanzien van de reductie van exacerbaties versus placebo, zijn glycopyrronium en tiotropium vergelijkbaar. Er zijn echter nog geen lange termijn studies van glycopyrronium met als primaire uitkomst (het aantal) exacerbaties gepubliceerd [D'Urzo 2011, Beeh 2012, Kerwin 2012, Ulrik 2012b]. Geconcludeerd kan worden dat gezien de beperkte ervaring, het kostenaspect en het ontbreken van lange termijngegevens, terughoudendheid geboden is bij het gebruik van glycopyrronium en aclidinium.

14. Voorkeur bronchusverwijders

De luchtwegobstructie bij COPD wordt gekenmerkt door afwijkingen in het bronchiolaire compartiment die al vroeg in het ziekteverloop (oude GOLD-classificatie I) optreden. Door deze afwijkingen kan onvolledig worden uitgeademd, aanvankelijk alleen tijdens inspanning en later ook in rust. Dit wordt dynamische hyperinflatie of 'airtrapping' genoemd. Dit heeft bewegingsarmoede en daardoor achteruitgang van de lichamelijke conditie tot gevolg. Het mechanisme van 'airtrapping' kan gereduceerd worden door maximale bronch(i)odilatatie met behulp van bronchusverwijders. Dit heeft positieve effecten op klachten als kortademigheid tijdens inspanning en daardoor op inspanningscapaciteit en trainbaarheid [Dekhuijzen 2013a]. De meeste baat zal de COPD patiënt echter hebben bij het stoppen met roken en meer bewegen.

Therapie met bronchusverwijders wordt gestart bij COPD patiënten met symptomen van kortademigheid (zie 2.3.1). Per patiënt zal bepaald moeten worden of de klachten gecontroleerd kunnen worden met

kortwerkende (zo nodig gebruik of onderhoud) en/of met langwerkende bronchusverwijders(als onderhoud). Indien onderhoudsbehandeling met bronchusverwijders gewenst is, hebben de langwerkende bronchusverwijders de voorkeur boven de kortwerkende vanwege het gebruiksgemak.

Binnen de groep Langwerkende bronchusverwijders is er geen eenduidig bewijs dat het ene middel beter is dan het andere middel [13]. Proefondervindelijk dient te worden vastgesteld welk middel het meest geschikt is: de keuze moet afhangen van de perceptie van de patiënt ten aanzien van symptoomverlichting. Zo nodig kunnen beide soorten langwerkende middelen worden gecombineerd of een kortwerkend met een langwerkend middel. Het combineren van bronchusverwijders van verschillende farmacologische klassen kan de effectiviteit vergroten en het aantal bijwerkingen verminderen in vergelijking met het verhogen van de dosis van één enkel middel. Ondanks eerdere zorgen omtrent verhoogde mortaliteit bij COPD en het gebruik van langwerkende bronchusverwijders, heeft gedetailleerd onderzoek geen bewijs gevonden voor deze associatie [NHG COPD 2007, GOLD 2013].

15. Roflumilast

Sinds 2010 is roflumilast in de handel. Roflumilast is een fosfodiësterase-4-remmer (PDE4-remmer). Het enzym PDE4 is aanwezig in humane ontstekingscellen, met name macrofagen, eosinofielen en neutrofielen, die een rol spelen in de pathogenese van COPD. Roflumilast zorgt ervoor dat het ontstekingsproces afneemt. Dit middel is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van ernstige COPD (FEV1 minder dan 50% van de voorspelde waarde) geassocieerd met chronische bronchitis en een voorgeschiedenis van twee of meer exacerbaties per jaar, als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders. De dosering voor volwassenen is eenmaal daags één tablet van 500 µg. De bijwerkingen die vooral aan het begin van de behandeling kunnen optreden zijn gastro-intestinale klachten, gewichtsverlies, hoofdpijn en slapeloosheid. Het verdient aanbeveling om het gewicht gedurende de behandeling in de gaten te houden en bij extreem gewichtsverlies het gebruik van roflumilast te staken. Bij patiënten met bekende psychiatrische symptomen dient roflumilast met voorzichtigheid gebruikt te worden. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van een depressie, die gepaard ging met suïcidale gedachten of gedrag, dient roflumilast niet voorgeschreven te worden. Het gebruik van roflumilast dient te worden gestaakt als zich nieuwe psychiatrische symptomen voordoen, als bestaande verergeren of als zich suïcidaal gedrag aandient. Het wordt afgeraden om roflumilast en theofylline tegelijk te gebruiken [KNMP 2013, GOLD 2013, Gebu 2013] [21].

In verschillende placebogecontroleerde onderzoeken onder patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD, die maximaal één jaar duurden, verbeterde roflumilast de FEV1 voor en na luchtwegverwijding significant ten opzichte van placebo. Dit effect werd ook waargenomen indien roflumilast als aanvulling op therapie met salmeterol of tiotropium werd gegeven.

Roflumilast vermindert matige en ernstige exacerbaties, die behandeld worden met corticosteroiden, met 15-20% in patiënten die chronische bronchitis, ernstige tot zeer ernstige COPD en een voorgeschiedenis van exacerbaties hebben. Vooralsnog heeft roflumilast een beperkte plaats in de onderhoudsbehandeling van patiënten met ernstige COPD. Voordeel van roflumilast is dat het oraal kan worden toegediend en dat geen spiegelbepalingen nodig zijn zoals bij theofylline. Nadelen zijn de bijwerkingen, de kosten en dat het (nog) niet wordt vergoed. Onderzoek naar de langetermijneffecten en een directe vergelijking met inhalatiecorticosteroiden en/of theofylline is nodig voor een juiste plaatsbepaling [Calverley 2007, Calverley 2009, Fabbri 2009, GOLD 2013].

16. Exacerbaties

Exacerbaties bij COPD zijn belangrijke gebeurtenissen omdat ze een negatief effect hebben op de kwaliteit van leven, vaak weken hersteltijd vergen, de achteruitgang van de longfunctie versnellen, geassocieerd worden met een significante mortaliteit en hoge economische kosten met zich mee brengen. Preventie, vroege herkenning en accurate behandeling van exacerbaties zijn essentieel om de last van COPD te verminderen. De acute exacerbatie is een snelle -binnen één of enkele dagen- verslechtering van de conditie van de patiënt die gekenmerkt wordt door toename van dyspnoe en hoesten, ten opzichte van normale dag-tot-dag-variaties, al of niet met toename van sputumvolume/ etterig sputum, leidend tot een verandering in

medicatie [GOLD 2010, GOLD 2013].

Exacerbaties kunnen worden uitgelokt door virale en bacteriële luchtweginfecties (50-70%) en omgevingsfactoren zoals luchtvervuiling (10%). Bij circa 30% van de exacerbaties blijft de oorzaak echter onbekend. Allergische prikkels spelen bij COPD meestal geen rol van betekenis [NHG COPD 2007]. Onderbreken van de onderhoudstherapie bij COPD kan ook leiden tot exacerbaties. De eigen historie van een patiënt ten aanzien van exacerbaties, lijkt de meest krachtige voorspeller van toekomstige exacerbaties te zijn [GOLD 2013]. Bekend is dat bij de groep patiënten met licht tot matig obstructief COPD, het percentage matige exacerbaties (predniso(lo)n behandeling en arts-contact) ongeveer 30-40 % is en dat ongeveer 20 % van de patiënten frequente exacerbaties hebben. Het risico op exacerbaties neemt sterk toe bij ernstig en zeer ernstig obstructief COPD [Chavannes 2005, GOLD 2013, Hurst 2010, Kanner 2001, Smelee 2012, Vestbo 2011].

Exacerbaties kunnen worden onderverdeeld in lichte (extra medicatie in de thuissituatie zonder tussenkomst van arts), matige (extra medicatie in de thuissituatie met tussenkomst van arts) en ernstige (ziekenhuisopname) exacerbaties. In de meeste gevallen gaat het om lichte of matige exacerbaties, waarbij geen dyspnoe in rust of respiratoire insufficiëntie optreedt. Meer dan 80% van de exacerbaties kan effectief behandeld worden in de thuissituatie, met behulp van bronchusverwijders, corticosteroïden en antibiotica (zie 2.3.4 en [17]). In een aantal gevallen mag de patiënt bij frequente exacerbaties zelf starten met medicatie bij verergering van de symptomen. Voorwaarde hiervoor is dat de patiënt in staat is de symptomen te herkennen en weet wanneer hij contact met de behandelende arts moet opnemen als de zelf ingestelde behandeling niet effectief is.

In een aantal situaties is verwijzing naar de 2e lijn of zelfs opname in het ziekenhuis geïndiceerd. Potentiële indicaties hiervoor kunnen zijn:

1. Duidelijk toename van de intensiteit van de symptomen: een toename van de dyspnoe in rust, moeite met uitspreken van een hele zin, niet plat kunnen liggen, een ademhalingsfrequentie >25/min (bij zeer ernstige exacerbaties neemt de ademfrequentie weer af), een hartfrequentie >110/min en/of fors gebruik van hulpademhalingspijpen.
2. Ernstig onderliggend COPD
3. Ontstaan van nieuwe fysieke signalen (zoals cyanose, perifeer oedeem)
4. Geen respons op initiële farmacotherapeutische behandeling
5. Ernstige comorbiditeit (zoals hartfalen of ontwikkeling aritmieën)
6. Frequentie exacerbaties
7. Oudere/hoge leeftijd
8. Onvoldoende ondersteuning in de thuissituatie [CBO 2010, GOLD 2013].

Bij ernstige exacerbaties wordt zuurstofbehandeling aanbevolen als de arteriële bloedgaswaarde kleiner is dan 8,0kPa of de O₂-saturatie gemeten met pulsoximetrie kleiner dan 90% is (onder controle van de PaCO₂). Het is belangrijk dat 30 minuten na het instellen van de zuurstoftherapie (of het aanpassen van de dosering) de arteriële bloedgasanalyse wordt herhaald [CBO 2010]

17. Bronchusverwijders bij een exacerbatie

Uit een Cochrane-review blijkt dat zowel kortwerkende anticholinergica als beta-2-sympathicomimetica bij exacerbaties een verbetering geven van de FEV₁. Er is nog geen bewijs dat combinatie van deze twee een beter effect heeft dan een enkel middel [McCorry 2002]. Als er nog geen ipratropium wordt gebruikt, kan er wel voor worden gekozen om dit toe te voegen, omdat dit zich wel al bewezen heeft bij een exacerbatie van astma [NHG COPD 2007]. Er bestaat onduidelijkheid over de optimale dosering en het gewenste interval tussen de toediening van de verschillende bronchusverwijders in relatie tot de werkzaamheid en bijwerkingen. Een dosering van 800 tot 1000 µg salbutamol (4 tot 5 inhalaties van 200 µg) of een equivalente dosis van een ander bèta-2-sympathicomimeticum toegediend via een dosisaërosol met inhalatiekamer (of een ruim tienmaal zo hoge dosering via een vernevelaar) lijkt effectief en veilig bij een exacerbatie van COPD. Op basis van de huidige literatuur is er nog geen uitspraak te doen over de plaats van langwerkende bronchusverwijders bij exacerbaties [NHG COPD 2007, CBO 2010, GOLD 2010, GOLD 2013].

18. Onderhoudsbehandeling met antibiotica

Er is onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing voor een onderhoudsbehandeling met antibiotica bij COPD. Uit een Cochrane review uit 2003 blijkt dat profylactisch antibioticagebruik bij patiënten met chronische bronchitis (met en zonder luchtwegobstructie) het risico op een exacerbatie significant vermindert, maar het aantal exacerbaties niet. In 2008 verscheen een placebo-gecontroleerd onderzoek bij 109 patiënten. In dit onderzoek bleek het aantal ziekte-dagen per behandeld persoon en het aantal exacerbaties significant te verminderen bij de groep die een macrolide kreeg [Black 2003, Seemungal 2008]. Macrolide-antibiotica worden in het ziekenhuis veelvuldig voorgeschreven voor behandeling van ‘community acquired pneumonie (CAP)’ en acute exacerbaties van COPD. Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van macroliden een verhoogd risico geeft op cardiovasculaire gebeurtenissen. Dit risico is met name verhoogd bij ouderen en bij mensen die reeds een hoog risico hebben op hart- en vaatziekten [Ray 2012, Schembri 2013]. De microbiële resistentie tegen macroliden neemt eveneens toe [Malhotra 2007, Albert 2011]. Hierdoor kan de mortaliteit ten gevolge van pneumonieën stijgen. De vraag is of dit risico opweegt tegen het reduceren van het aantal exacerbaties bij COPD. Geconcludeerd kan worden dat – gezien het bijwerkingenprofiel en de resistentie ontwikkeling- terughoudendheid geboden is bij het langdurig gebruik van laaggedoseerde macroliden ter preventie van COPD-exacerbaties.

Indien bij COPD patiënten een onderhoudsbehandeling met een antibioticum gestart wordt, is dit Off-label. De voorschrijver dient dit van te voren met de apotheker te overleggen en dient de reden, het doel en de evaluatiemomenten van de behandeling vast te leggen. De voorschrijver moet ook de patiënt over het Off-label gebruik informeren [NHG 2007, GOLD 2013][32].

19. Onderhoudsbehandeling met ICS

Bij COPD-patiënten met ernstige luchtwegobstructie (oude GOLD-classificatie III of IV) en met frequente exacerbaties (arbitrair twee of meer per jaar) lijkt er voldoende bewijs te zijn voor een vermindering van het aantal exacerbaties door het gebruik van een onderhoudsbehandeling met ICS (in voldoende hoge dosering) [Burge 2000, Calverley 2003, Calverley 2007, Gartlehner 2006, Alsaedi 2002, NHG COPD 2007, CBO 2010]. Een vermindering van het aantal exacerbaties door ICS bij patiënten met (oude) GOLD-classificatie II is in dezelfde studies niet overtuigend aangetoond, waarschijnlijk doordat slechts een klein aantal patiënten (< 20%) in deze categorie te maken krijgt met frequente exacerbaties [Burge 2000, Paggiaro 1998, Jones 2003, Schermer 2006].

Daarentegen beveelt de CBO-richtlijn COPD uit 2010 aan om ook bij patiënten met (oude) GOLD-classificatie II én frequente exacerbaties te overwegen om te starten met ICS, hoewel een wetenschappelijke onderbouwing hiervoor ontbreekt. In de GLUCOLD-studie (RCT, n=101) is echter wel effect van ICS aangetoond bij patiënten met (oude) GOLD-classificatie II en III. In deze studie werden vier verschillende behandelingen met elkaar vergeleken: 30 maanden fluticason 2 dd 500 µg, 6 maanden fluticason 2 dd 500 µg 24 maanden placebo, 30 maanden fluticason 2 dd 500 µg en salmeterol 2 dd 50 µg en 30 maanden placebo. Hieruit bleek dat het gebruik van ICS het aantal bronchiale T-cellen en mestcellen significant reduceerde. Bovendien liet fluticason gedurende 30 maanden ten opzichte van placebo een statistisch significante vertraging van de FEV1-daling zien gedurende de laatste 24 maanden. Na stoppen met ICS was de afname van de FEV1 weer vergelijkbaar met placebo en verdwenen de gunstige effecten op inflammatie en dyspnoe-klachten [Lapperre 2009]. Naar aanleiding van de GLUCOLD-studie heeft de NHG het standpunt uitgebracht dat de bewijskracht van dit onderzoek onvoldoende is om de controverse over het effect van ICS bij COPD te beslechten. De conclusie van de NHG is dat de huidige aanbevelingen voor het gebruik van ICS blijven bestaan: ‘overweeg behandeling met ICS bij COPD patiënten met 2 of meer exacerbaties in het voorafgaande jaar’. De adviezen uit de GOLD richtlijn 2013 sluiten hierop aan, waarbij expliciet vermeld wordt dat langdurige monotherapie met ICS niet aangeraden wordt, omdat het minder effectief is dan de combinatie van ICS met een langwerkende beta-2-agonist. Langdurige monotherapie met orale corticosteroiden wordt eveneens ontraden in de GOLD-richtlijn, vanwege de vele ongunstige bijwerkingen [GOLD 2013] [NHG COPD 2007].

20. Bijwerkingen van en stoppen met ICS

Nadelen van het gebruik van inhalatie corticosteroiden (ICS) bij COPD zijn ook aangetoond. Het gebruik van ICS leidt tot een toename van oropharyngeale candida infecties, rhinitis, zere keel, heesheid, bovenste luchtweginfecties en blauwe plekken [Alsaedi 2002]. Bovendien is er een toename van pneumonieën gevonden. Uit een Cochrane review bleek dat bij gebruik van ICS door 13 personen gedurende drie jaar één extra pneumonie ontstond [Nannini 2007]. In het TORCH-onderzoek was de prevalentie van een pneumonie in de groepen die behandeld werden met ICS (18,3% en 19,6%) hoger dan in de placebogroep (12,3%) [Calverley 2007]. Langdurig gebruik van inhalatiecorticosteroiden is echter niet geassocieerd met significante veranderingen in de botmineraaldichtheid of met osteoporotische fracturen [Gartlehner 2006, Halpern 2004, GOLD 2013].

Staken van ICS bij patiënten met (matig) ernstig COPD leidt tot een beperkte toename van symptomen en exacerbaties. Bij een substantieel deel van de patiënten (tenminste 40%, vooral degene met een FEV1>50% van voorspeld) ontstond echter geen exacerbatie na discontinueren van ICS. In een RCT kregen 373 patiënten met ≥ 2 exacerbaties in het voorafgaande jaar na een run-inperiode van drie maanden met salmeterol 50 µg en fluticason 500 µg twee maal daags gedurende 12 maanden alleen salmeterol of salmeterol/fluticason. Het aantal ernstige exacerbaties was in de salmeterolgroep niet significant groter dan in de combinatiegroep, maar het verschil in lichte exacerbaties was wel significant hoger (1,3 vs 0,6; $p=0,02$), evenals de toename van de dyspnoe en de afname van de FEV1. Deze verslechtering trad meestal in de eerste twee maanden na stoppen met fluticason op [Wouters 2005]. In een ander RCT kregen 244 patiënten na een run-inperiode van vier maanden met fluticason (2 dd 500 µg) placebo of fluticason gedurende zes maanden. In de fluticasongroep was het percentage patiënten zonder exacerbaties groter dan in de placebogroep (53% vs 43%) [Van der Valk 2002].

De conclusie is dat overwogen kan worden de behandeling met ICS te staken indien er geruime tijd (bijv. 2 jaar) geen exacerbaties geweest zijn of indien het aantal exacerbaties niet afneemt. Het verdere beleid hangt daarna af van het al of niet optreden van exacerbaties of een geleidelijkere toename van de klachten in de aansluitende maanden.'

21. Theofylline

Theofylline (1,3-dimethylxanthine) behoort tot de xanthinederivaten en werkt bronchusverwijdend door relaxatie van de gladde spieren in de luchtwegen (mogelijk door remming van het enzym fosfodiësterase). Het heeft daarnaast een stimulerend effect op het ademhalingscentrum in het centrale zenuwstelsel.

Uit een systematische review waarin twee andere reviews en een kleine RCT zijn meegenomen bleek dat theofylline de longfunctie verbeterde vergeleken met placebo. Echter de bijwerkingen en de bloedspiegelbepalingen geven beperkingen in het gebruik [McIvor 2011]. Uit een Cochrane review waarin 20 RCT's werden bestudeerd bleek dat theofylline de longfunctie verbeterde. Echter het bronchusverwijdende effect is kleiner dan dat van geïnhaleerde bronchusverwijders en de toxiciteit is groter [Ram 2002]. Gebaseerd op bewijs en de relatief lage effectiviteit, wordt behandeling met theofylline niet aangeraden, tenzij therapie met andere bronchusverwijders niet mogelijk is [GOLD 2013].

22. Bijwerkingen van en interacties met theofylline

Als een patiënt theofylline gebruikt of gaat gebruiken zijn extra controles nodig. De fabrikant van theofylline raadt aan de dosering vast te stellen na bepaling van de bloedplasma-spiegel. Deze spiegel dient ook gecontroleerd te worden bij verminderde effectiviteit, bij wijziging van dosering of als bijwerkingen optreden. Het verdient de aanbeveling bij langdurig gebruik de theofylline spiegel regelmatig te controleren [SPC Theolair 2011].

Theofylline heeft een smalle therapeutische breedte. De therapeutische serumspiegel ligt idealiter tussen 8 – 15 mg/l, maar spiegels tussen 5-20 mg/l zijn ook nog acceptabel. Bij spiegels boven de 20 mg/l neemt de kans op bijwerkingen toe. Het is belangrijk de patiënt te informeren over mogelijke verschijnselen van overdosering. Dit zijn onder andere toegenomen rusteloosheid, angst, verwardheid, slapeloosheid, ernstige misselijkheid met braken, buikpijn, diarree, spiertrekkingen, bewusteloosheid, hartkloppingen en versnelde

hartslag. Bij deze verschijnselen moet onmiddellijk een arts worden geraadpleegd. De bloedspiegel van theofylline kan ook veranderen in bijzondere omstandigheden, zoals griep, hoge koorts, braken, diarree, een te langzame of te snelle schildklierwerking en stoppen met roken. In deze omstandigheden is het noodzakelijk extra alert te zijn over de verschijnselen van overdosering en zo nodig een arts te consulteren. De toxische dosis toont grote inter-individuele variatie. Toxische effecten kunnen al optreden bij een dosis van 10-15 mg/kg; inname van 10-voudige dagdosis kan tot levensbedreigende effecten leiden.

Theofylline wordt voor 90% in de lever gemetaboliseerd, voornamelijk door CYP1A2, maar deels ook door CYP3A4, CYP2E1 en mogelijk ook andere CYP-enzymen. Diverse factoren beïnvloeden de metabole klaring. Door interactie met een groot aantal geneesmiddelen kan het levermetabolisme worden versneld of geremd. Door gelijktijdig gebruik van enzyminductoren als carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, rifampicine, ritonavir, tipranavir, primidon, hypericumpreparaten (St. Janskruid) kan de werkzaamheid van theofylline afnemen door een versneld metabolisme. Bij het staken van de enzyminductor zal het effect van theofylline weer toenemen. De strikte noodzaak van gelijktijdig gebruik van theofylline met genoemde enzyminductoren moet zorgvuldig worden overwogen, vanwege het onvoorspelbare effect. Altijd moet eerst in overleg met de voorschrijver overwogen worden om theofylline of de betreffende enzyminductor te vervangen door een ander middel. Als dit niet mogelijk is, dient de theofyllinedosering te worden verhoogd, bij voorkeur op geleide van de theofyllinespiegel.

Cimetidine, ciprofloxacin, norfloxacin, pipemidinezuur, fluvoxamine, disulfiram, allopurinol, isoniazide, orale anticonceptiva met 50µg ethinylestradiol, verapamil, diltiazem, (peg)interferonen remmen het metabolisme van theofylline of via een effect op microsomale leverenzymen, waardoor er bij gelijktijdig gebruik met theofylline een risico ontstaat op verhoogde theofyllinespiegels.

Claritromycine en erytromycine remmen CYP3A4 wat bij mensen met een relatief tekort aan CYP1A2 zou kunnen leiden tot een stijging van de theofyllinespiegel. Roken induceert CYP1A2 sterk, dus bij mensen die roken is een hogere theofyllinedosering nodig. Bij stoppen met roken moet men rekening houden met het ontstaan van verhoogde theofyllinespiegels en moet de theofyllinedosering worden verlaagd met 25 – 33% [Lee 1987].

Theofylline verhoogt waarschijnlijk de standaard glomerulaire filtratiedruk. Hierdoor neemt de heropname van lithium in de proximale tubulus af, wat leidt tot een versnelde excretie en verlaging van de lithiumspiegel [KNMP 2013, Health Base 2013].

23. Keuze inhalatietoedieningsvorm en -hulpmiddel

Er zijn verschillende toedieningsvormen beschikbaar voor pulmonale toediening van medicatie voor inhalatie, zoals een droog poederinhalator (DPI), een dosisaërosol (pMDI) eventueel in combinatie met een voorzetkamer en vernevelaars. Tevens is er een softmist inhalator (SMI) op de markt waarvan de mist langzamer vrijkomt en langer aanhoudt dan de spray uit een dosisaërosol [Hochrainer 2005].

Bij dosisaërosolen zijn de dosisafgifte en de gemiddelde deeltjesgrootte onafhankelijk van de inspiratoire luchtstroomsterkte (inademingsstroom) en wordt de longdepositie voornamelijk bepaald door de hand-longcoördinatie. Een eventueel coördinatieprobleem kan worden ondervangen door gebruik van een inhalatiekamer of een inademinggestuurde (breath-actuated) dosisaërosol.

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

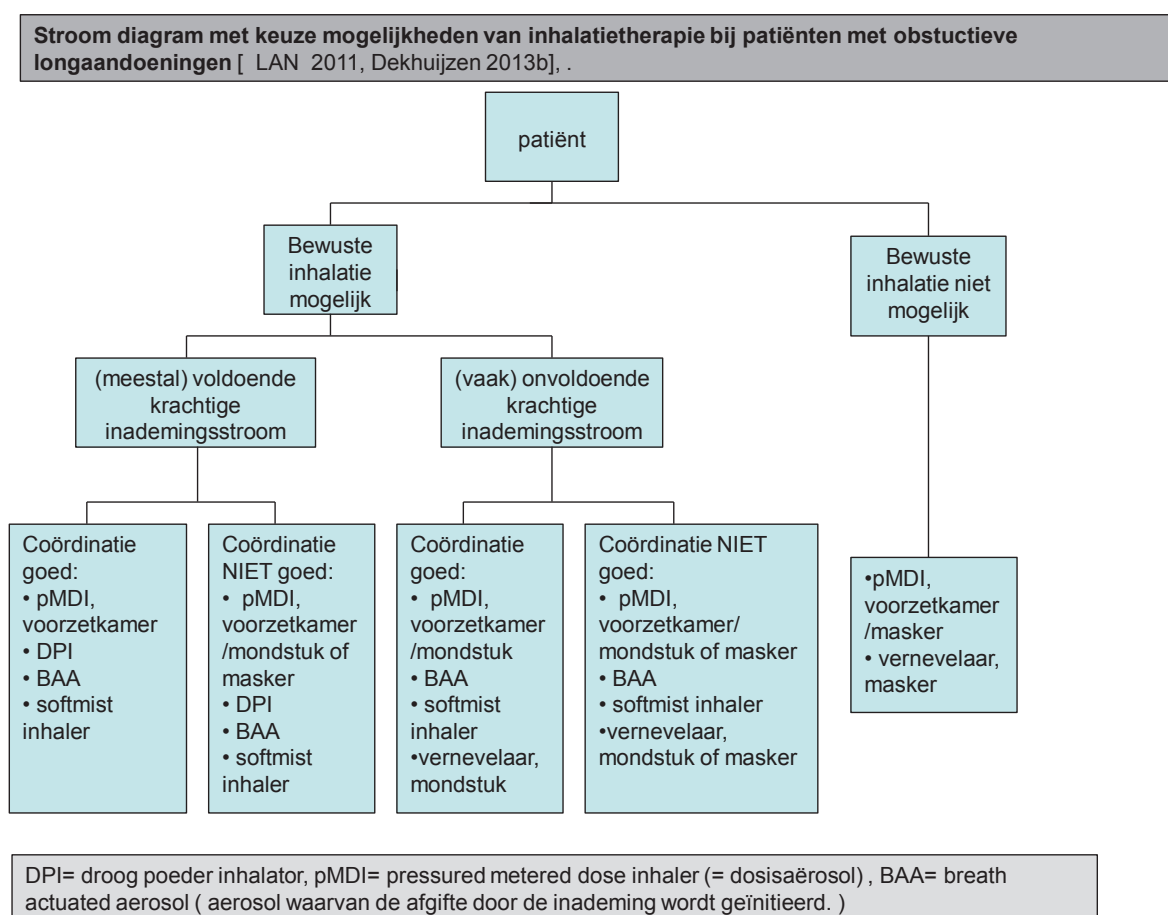
Uit onderzoek is gebleken dat bij correct gebruik er tussen de diverse inhalatoren geen verschil is in effectiviteit [Dolovich 2005]. Daarom zijn andere aspecten van belang bij het maken van een keuze:

1. Bij de keuze voor een inhalatievorm houdt de arts rekening met bovenstaande kenmerken en met de inspiratoire luchtstroomsterkte (inademingsstroom) en hand-longcoördinatie van de patiënt.
2. Beschikbaarheid van diverse preparaten in verschillende inhalatoren.

Er moet gestreefd worden naar uniformiteit bij gebruik van verschillende inhalatiemiddelen, omdat het aantal foutieve handelingen toeneemt als meer dan één type inhalator wordt gebruikt [Van der Palen 1999].

3. Economische aspecten (kosten en duurzaamheid van de inhalator).
4. Patiëntenvoorkeur dan wel voorkeur medische personeel [CBO 2010].

Zie hieronder het stroomdiagram met keuzemogelijkheden



24. In-check Dial

De In-check Dial is een longfunctiemeter ter bepaling van de volumestroom van de ingeademde lucht en helpt bij de keuze van de meest geschikte inhalator voor de cliënt. Uit onderzoek blijkt dat de beschikbaarheid van een geneesmiddel rechtstreeks wordt beïnvloed door de volumestroom van de ingeademde lucht. Als men niet de voor de inhalator aanbevolen ingeademde volumestroom kan bereiken, krijgt men mogelijk niet het maximale profijt van de aan hen voorgeschreven medicatie.

Er wordt nog weinig gebruikt gemaakt van de In-check Dial. Het blijkt dat als men een goede instructie geeft er goed kan worden ingeschat of het gekozen inhalatietoedieningsvorm/-hulpmiddel geschikt is voor de gebruiker [Chrystyn 2003].

25. ACE-remmers

ACE-remmers kunnen als bijwerking hoest hebben. Prikkelhoest treedt op bij 5-20% van de met ACE-remmers behandelde patiënten en komt vaker voor bij vrouwen, bij mensen van Chinese afkomst en bij niet-rokers. De hoest treedt gewoonlijk binnen enkele weken op, maar soms pas na maanden na de start van de therapie. De hoest houdt mogelijk verband met een verminderde afbraak van bradykinine en cumulatie van 'substance P' en prostaglandines [Kenniskbank 2013]. Het is niet zinvol om over te stappen op

een andere ACE-remmer, omdat deze allemaal hoest kunnen veroorzaken. Het optreden van hoest is niet dosisafhankelijk, maar in enkele gevallen vermindert het hoesten na verlaging van de dosering. De relatie tussen de hoest en het gebruik van de ACE-remmer wordt nogal eens miskend door de hoest te wijten aan een verkoudheid of andere longklachten [Vegter 2010]. Na het stoppen van het geneesmiddel verdwijnt de hoest binnen 2 weken, vaak al na enkele dagen. De gebruikelijke hoestprikkeldeempende middelen hebben geen effect. Patiënten met een goed therapeutisch effect van de ACE-remmer kunnen overstappen op een angiotensine-II-antagonist, waarbij deze bijwerking in mindere mate voorkomt [Evers 1992, Kennisbank 2011, Dicpinigaitis 2006].

26. (Positieve) effecten van bètablokkers bij COPD

Vermijden van bètablokkers bij COPD lijkt in de meeste gevallen niet nodig en zelfs onwenselijk te zijn. Bij hartfalen heeft de behandeling met cardioselectieve bètablokkers een significante invloed op de overleving, maar is COPD vaak de reden waarom therapie met bètablokkers aan deze patiënten onthouden wordt. In een studie bij patiënten met matig ernstige COPD en hartfalen (NYHA klasse II) werden bisoprolol en carvedilol goed verdragen en werden er gunstige effecten op de longfunctie waargenomen. Bisoprolol bleek superieur ten opzichte van carvedilol op respiratoire parameters [Lainscak 2011]. Het blijkt dus dat de voordelen van de behandeling met cardioselectieve bètablokkers bij hartfalen duidelijk zwaarder wegen dan mogelijke nadelige risico's, zelf bij patiënten met ernstige COPD [GOLD 2013]. Uit een andere observationele studie bleek zelfs dat er aanwijzingen zijn dat langdurig gebruik van, met name cardioselectieve, bètablokkers het aantal exacerbaties kan verminderen en de overleving kan verbeteren [Rutten 2010]. Uit een recente retrospectieve cohort studie blijkt dat bètablokkers de mortaliteit en exacerbaties kunnen verminderen, wanneer ze worden toegevoegd aan de inhalatietherapie, onafhankelijk van bestaande cardiovasculaire ziekten en gebruikte geneesmiddelen en zonder een verslechtering van de longfunctie. Het werkingsmechanisme is nog niet bekend. Short et al. geven als mogelijke verklaring dat er een upregulatie is van bèta-2-receptoren door chronisch gebruik van bètablokkers, waardoor de bèta-2-mimetica meer effect hebben [Short 2011].

27. Opioiden en ademhalingsdepressie

In de medicatiebewakingssystemen wordt gewaarschuwd voor het gebruik van opioiden bij COPD. Opioiden kunnen door hun centraal dempende werking een ademhalingsdepressie veroorzaken. De kans hierop is groter bij snelle dosisverhogingen en patiënten met een verhoogde pCO₂. Ademhalingsdepressie treedt echter bij de behandeling van pijn uiterst zelden op. Ter bestrijding van dyspnoe zijn orale en parenterale opioiden zelfs effectieve geneesmiddelen. Ze kunnen worden ingezet als luchtwegverwijders indien inhalatiecorticosteroiden geen verlichting van de kortademigheid meer geven. Mits gedoseerd en opgehoogd op geleide van pijn geven opioiden geen versnelling van de dood en geen toename van sufheid bij mensen met COPD. Terughoudendheid bij het starten van opioiden is niet nodig en leidt tot een sterke verslechtering van de kwaliteit van leven door de ervaren ernstige kortademigheid. De apotheker dient patiënten met COPD te adviseren bij benauwdheidsklachten na het gebruik van opioiden direct contact op te nemen met de voorschrijver. Indien toch een ademhalingsdepressie optreedt, kan naloxon 0,4mg i.v. worden toegediend. Hierbij moet rekening worden gehouden met de korte halfwaardetijd van naloxon [CBO 2009, Pallialine 2010, KNMP 2013, Healthbase 2010].

28. COPD en osteoporose

Patiënten met COPD hebben een hoger risico op osteoporose door onder andere de aanwezigheid van emfyseem, lichamelijke inactiviteit, een lager gewicht, ondervoeding en gebruik van orale corticosteroiden. Bij patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD (oude GOLD classificatie III en IV) werden in twee cross-sectionele onderzoeken bij 68% respectievelijk 50% osteoporose ontdekt en bij 24% niet eerder gediagnosticeerde fractures. Bij patiënten met COPD is het risico op het krijgen van wervelfracturen direct gerelateerd aan zowel de aanwezigheid als de ernst van de COPD . [Jorgensen 2007, Katsura 2002].

Deze comorbiditeit geeft aanleiding tot nadere diagnostiek en zo nodig behandeling bij COPD patiënten. Er zijn in de literatuur geen aanwijzingen gevonden vanaf welke leeftijd en vanaf welk stadium (oude GOLD classificatie I t/m IV) voor het eerst gescreend moet worden op osteoporose. Aanbevolen wordt om de COPD zo goed mogelijk medicamenteus te behandelen, de mobiliteit te stimuleren, voldoende zonlichtexpositie en goede voedingsadviezen te geven met onder andere voldoende calciuminname.

Bij patiënten die langdurig en/of hoge doseringen orale corticosteroïden (gaan) gebruiken is, afhankelijk van de situatie, ofwel direct osteoporoseprofylaxe met bisfosfonaten ofwel een botdichtheidsmeting geïndiceerd [NHG Fractuur 2012][CBO 2011]:

- Indien de verwachting bestaat dat er langer dan drie maanden orale corticosteroïden zullen worden gebruikt, worden bisfosfonaten direct geadviseerd en zo snel mogelijk gestart bij:
 - (of) een prevalentie fractuur
 - (en/of) ≥ 15 mg predniso(lo)n (equivalenten) per dag
 - (en/of) postmenopauzale vrouwen en bij mannen >70 jaar, die 7,5 mg per dag (of meer) predniso(lo)n(equivalenten) gebruiken.
- Bij een (verwacht) gebruik tussen de 7,5 en 15 mg predniso(lo)n(equivalenten) – langer dan drie maanden - bij premenopauzale vrouwen en mannen < 70 jaar, dient een botdichtheidsmeting (DXA) te worden verricht. Ook bij COPD patiënten die vanwege frequente exacerbaties (vanaf 3 kuren per jaar) predniso(lo)n gebruiken kan aanvullend onderzoek naar osteoporose uitgevoerd worden.

Afhankelijk van de uitslag hiervan, kunnen bisfosfonaten geïndiceerd zijn.

Daarnaast wordt aan alle patiënten die 7,5 mg of meer predniso(lo)n(equivalenten) per dag gebruiken geadviseerd voldoende calcium (1000 mg per dag) en vitamine D (800IE per dag) in te nemen en voldoende te bewegen. De COPD patiënten met een gediagnosticeerde osteoporose worden behandeld volgens de landelijke richtlijnen voor osteoporose [NHG Fractuur 2012][CBO 2011].

29. Therapietrouw bij patiënten met COPD

Een juist gebruik van medicatie kan voor COPD patiënten een probleem zijn, gezien het feit dat het om een chronische ziekte gaat, er vaak sprake is van polyfarmacie en de klachten niet constant zijn (exacerbaties of juist periodes waarbij er minder klachten zijn).

Uit een internet interview studie onder 803 COPD patiënten, waarvan 289 met ernstige COPD, blijkt dat 's morgens de meeste klachten optreden, vooral kortademigheid. Bij de groep met ernstig COPD had 75% problemen met de ochtendroutine. Slechts 35% van de ondervraagden nam direct na het ontwaken de COPD medicatie in, terwijl het merendeel gedurende de rest van de ochtendroutine of zelfs later op de dag de medicatie gebruikte. De auteurs adviseren zorgverleners om gericht te vragen naar klachten in de morgen en specifiek aandacht te besteden aan het tijdig innemen van de COPD medicatie [Partridge 2009].

Rokers met COPD hebben een hogere tabaksconsumptie, een sterkere nicotineverslaving en hogere koolstofmonoxide in uitgedemde lucht. Dit suggereert dat rokers met COPD een ander inhalatiepatroon hebben. Veel rokers hebben nog nooit een poging tot stoppen gedaan. COPD komt vaker voor bij mannen en bij laagopgeleiden, die in tegenstelling tot de middelbaar en hoogopgeleiden minder vaak werkzaam zijn. Hiermee moet rekening gehouden worden bij het geven van uitleg. Ervaringen, overtuigingen en gedrag spelen een grote rol bij het volgen van het voorgeschreven medicatieregime. Een gemiddelde van 40-60% van de COPD patiënten houdt zich aan het voorgeschreven geneesmiddelgebruik. Slechts 1 op de 10 patiënten met een droogpoeder inhalator voert de benodigde stappen voor een goede inhalatie op juiste wijze uit [Kremer 2003; CBS 1999, Jimenez-Ruiz 2001].

Een juist gebruik van COPD medicatie is complex. Voorlichting over de ziekte, comorbiditeit, medicatie en gebruik van inhalatoren is nodig. Een extra complicerende factor is het feit dat COPD patiënten ook vaak ingrijpende leefstijlveranderingen moeten doorvoeren, zoals stoppen met roken en meer bewegen. Dit vergt veel van patiënten. Hoewel COPD niet genezen kan worden, kan een optimale behandeling wel bijdragen aan betere behandeling van de symptomen, de kwaliteit van leven en een langzamere progressie van de ziekte. Het is dus van belang om een zo goed mogelijk begeleiding te geven, zodat een patiënt in staat is de medicatie op de juiste manier te gebruiken [Restrepo 2008][34].

In 2013 is een systematische review uitgevoerd naar de impact van therapieontrouw bij COPD op klinische en economische uitkomsten. Er werd een duidelijke associatie aangetoond tussen therapieontrouw en een toename van ziekenhuisopnames, mortaliteit, verlies van kwaliteit van leven en productiviteit [van Boven 2013]. De auteurs adviseren om interventies specifiek te richten op COPD patiënten die hun medicatie niet goed gebruiken en deze groep actief op te sporen. De verwachting is dat deze doelgerichte interventies zeer kosteneffectief zullen zijn in vergelijking met interventies volgens het 'one-size-fits-all' principe.

Geconcludeerd kan worden dat veel COPD patiënten hun medicatie niet goed gebruiken en dat de klinische en economische impact van therapieontrouw groot is. Verscheidene studies laten zien dat – multidisciplinaire- intensieve interventies gericht op patiënteducatie en zelfmanagement waarbij ook een apotheker betrokken was, bijdragen aan een betere inhalatietechniek, verbeterde therapietrouw, minder ziekenhuisopnames en minder bezoeken aan de huisarts [6]. Het verdient de aanbeveling om deze groep patiënten actief op te sporen.

30. Noodzakelijke controles

Gezien het feit dat COPD een chronisch progressieve ziekte is en het ziektebeeld vaak grillig verloopt, is het van belang dat er een regelmatige follow-up plaatsvindt. De verschillende bestaande richtlijnen geven verschillende definities van een regelmatige follow-up.

De NHG standaard uit 2007 adviseert bij een stabiele fase van licht COPD de patiënt minimaal één keer per jaar te controleren en één keer per drie jaar spirometrie uit te voeren. Bij matig of ernstig COPD worden frequentere controles geadviseerd, onder andere vanwege comorbiditeit en jaarlijkse spirometrie [NHG COPD 2007]. De CBO richtlijn geeft aan dat er geen literatuur is ter onderbouwing van een nuttige controle frequentie of frequentie van herhaling van spirometrie bij patiënten met COPD. Hierbij wordt wel geadviseerd minimaal één keer per jaar een controle en evaluatie uit te voeren en één keer per drie jaar spirometrie bij stabiele patiënten met licht COPD. Bij patiënten met matig of ernstig COPD zal de frequentie van controles en spirometrie verhoogd moeten worden op geleide van het beloop van de ziekte en het behalen van de gestelde doelen [CBO 2010].

De herziene GOLD richtlijn adviseert minimaal jaarlijks de spirometrie te herhalen en 2 à 3 maandelijks vragenlijsten af te nemen (zoals CAT, CCQ of (m)MRC) [GOLD 2013].

De Zorgstandaard stelt dat in de regel de eerste lijn verantwoordelijk is voor monitoring van de COPD-patiënt met lichte ziektelast en de tweede lijn voor de COPD-patiënt met een ernstige ziektelast. De zorg voor de patiënt met de matige ziektelast wordt vaak gedeeld en er zijn afspraken wie primair verantwoordelijk is voor de noodzakelijke controles. De Zorgstandaard adviseert bij patiënten met een lichte ziektelast jaarlijks een basaal assessment uit te voeren bestaande uit anamnese, exacerbatiefrequentie, (m)MRC, CCQ, BMI en FEV1. Bij patiënten met matige of ernstige ziektelast wordt geadviseerd 2 maal per jaar te controleren met minimaal jaarlijks een basaal assessment; op indicatie kan er sprake zijn van een uitgebreider assessment [LAN 2013].

Kort gezegd kan hieruit geconcludeerd worden dat minimaal jaarlijkse controle en evaluatie noodzakelijk is. Bij het optreden van exacerbaties of verdere progressie van het ziektebeeld, dienen deze controles vaker uitgevoerd te worden.

31. Protocollen

Bij de instructie en uitleg van een inhalatietoedieningsvorm/-hulpmiddel moeten protocollen ter ondersteuning worden gebruikt. Het gebruik van protocollen helpt bij het geven van een adequate en volledige instructie. Daarnaast kan de geleverde zorg hiermee goed worden vastgelegd en geëvalueerd. In een multidisciplinaire setting moeten de protocollen van de verschillende zorgverleners overeenkomen en op elkaar afgestemd zijn voor een eenduidige instructie. Multidisciplinaire samenwerking bij de instructie en voorlichting van patiënten verdient sterk de voorkeur. De Long Alliantie Nederland (LAN) heeft in 2013 eenduidige inhalatieprotocollen ontwikkeld, die door de verschillende zorgverleners gebruikt kunnen worden. Deze LAN protocollen dienen ter vervanging van alle bestaande inhalatieprotocollen en zijn mede geautoriseerd door de KNMP (zie <http://www.longalliantie.nl/publi/inhalatieprotocollen>).

32. Off-label gebruik

Niet alle inhalatiecorticosteroïden en combinatiepreparaten van bronchusverwijders en inhalatiecorticosteroïden zijn officieel geregistreerd voor de indicatie COPD. In de praktijk blijkt dat deze preparaten incidenteel toch worden voorgeschreven bij COPD. Het NHG-standpunt over Off-label voorschrijven adviseert om dit zo veel mogelijk te beperken en extra zorgvuldig te handelen door de patiënt te informeren, een goede registratie te maken in het patiëntdossier en te overleggen met de apotheker [NHG 2007].

33. Betrouwbare informatiebronnen voor patiënten

De apotheker licht de patiënt voor over betrouwbare informatiebronnen over de ziekte COPD en over de gebruikte medicatie. De Zorgstandaard geeft een overzicht van de volledige zorg die patiënten met COPD zouden moeten krijgen. Daarnaast is er informatie te vinden via de KNMP publiekswaarschuwing www.apotheek.nl. Ook kan verwezen worden naar de NHG publiekswaarschuwing www.thuisarts.nl, waarop patiëntenbrieven te vinden zijn. Het Longfonds biedt patiënten informatie en lotgenotencontact.

34. Demonstreren inhalatie

Het is van belang dat bij (her)instructie de patiënt zelf de inhalatie voordoet. Alleen vragen is niet voldoende omdat de apotheker dan niet kan beoordelen of de patiënt daadwerkelijk alle stappen van de inhalatie op juiste wijze uitvoert.

Een correcte inhalatietechniek is cruciaal voor optimale effectiviteit van de inhalatiemiddelen. Van de gebruikers van poederinhalatoren maakt ongeveer de helft één of meerdere fouten bij het inhaleren. Bij gebruik van een dosisaërosol ligt dit percentage nog hoger bij circa driekwart van de patiënten [Molimard 2005]. Een studie uit 2011 (n=597) toont aan dat 79% van de gebruikers van inhalatiemedicatie ten minste 1 fout maakt tijdens het uitvoeren van de inhalatie techniek. Dit aantal nam af tot 28,3% (n=214) na voorlichting en instructie over het juiste gebruik van hun inhalatiedevice [Hammerlein 2011]. Onafhankelijk van het type inhalator zijn veelvoorkomende fouten bij het gebruik van inhalatiemedicatie het vergeten uit te ademen voor inhalatie en/of het vergeten de adem even vast te houden na inhalatie. Specifiek bij gebruik van een dosisaërosol wordt vaak vergeten te schudden voor gebruik [Molimard 2005, Mehuys 2008]. Patiënten die twee of meer verschillende type inhalatoren naast elkaar gebruiken maken vaker fouten bij het gebruik van inhalatie medicatie in vergelijking met patiënten die maar 1 type inhalator gebruiken [Van der Palen 1999].

Om de inhalatietechniek goed uit te kunnen leggen aan de patiënten dienen zorgverleners zelf goed getraind zijn. Een beperkte kennis over het gebruik van de verschillende inhalatoren onder zorgverleners blijkt een van de grootste barrières bij het effectief kunnen overbrengen van de inhalatietechniek aan patiënten [Broeders 2009]. Bij een uitgifte van inhalatiemiddelen dient voldoende tijd met de patiënt uitgetrokken te worden om de inhalatietechniek te controleren en instrueren. Dit dient periodiek herhaald te worden bij vervolgafspraken om te voorkomen dat patiënten het juiste gebruik op den duur weer vergeten, waardoor zich in de loop van de tijd weer nieuwe fouten bij het inhaleren voordoen [Broeders 2009].

35. Frequentie inhalatie-instructie

Controle van en training over het correct gebruiken van de inhalator bij patiënten dient een continu proces te zijn. Een correcte inhalatietechniek is cruciaal om optimale effectiviteit met de inhalatiemiddelen te kunnen bereiken. De apotheker kan door periodiek herhaalde instructie zorgen voor betere inhalatietechniek. Dit blijkt uit een studie in Australische apotheken waar het effect werd onderzocht van een eenvoudige interventie waarbij apothekers aan astmapatiënten voorlichting gaven over inhalatietechniek bij gebruik van poederinhalatoren (Turbuhaler en Diskus). Patiënten van apotheken uit de interventiegroep kregen bij de start en na 1, 2, 3 en 6 maanden voorlichting over het gebruik van de poederinhalator. De interventie bestond uit mondelinge voorlichting en een demonstratie met een placebo-inhalator, waarna de patiënt vervolgens zijn inhalatietechniek moest demonstreren.

Deze stappen werden herhaald totdat de patiënt de juiste inhalatietechniek demonstreerde. De patiënten in de interventiegroep lieten in vergelijking met de controlegroep een significant betere inhalatietechniek, een vermindering in variabiliteit van de maximale uitademingssnelheid en een verbetering van de astmagerelateerde kwaliteit-van-leven-score en de door de patiënt ervaren controle van de astmaklachten zien. In de interventiegroep werd tussen 3 en 6 maanden na de start een verslechtering van de inhalatietechniek waargenomen, wat zich tevens uitte in een verminderde controle van de astmaklachten [Basheti 2007].

Uit een ander onderzoek blijkt het ook belang van herhaalde instructie bij COPD-patiënten. Herhaalde instructie over het gebruik van de inhalator had een significant positief effect op de therapietrouw. Bovendien resulteerde dit in verbeterde kwaliteit-van-leven-scores [Takemura 2011].

36. Screeningshulpmiddelen

Er zijn verschillende hulpmiddelen om problemen bij COPD-patiënten op te sporen.

Met behulp van de SKF webrapportage 'KNMP Zorgondersteuning astma/COPD' kunnen bijvoorbeeld relevante aandachtspunten voor COPD-patiënten worden opgespoord. Per aandachtspunt kan men de ontwikkeling monitoren en benchmarken met landelijke kengetallen [SKF 2011]. Binnen de verschillende apotheek informatie systemen kunnen periodiek screenings uitgevoerd worden op de populatie COPD patiënten.

37. Stoppen met roken

De apotheker vervult een voorlichtende en begeleidende rol bij het beïnvloeden van het rookgedrag van COPD-patiënten. Hij geeft voorlichting over het belang van stoppen met roken, geeft farmacotherapeutische begeleiding bij farmacologische middelen en bevordert de therapietrouw van de farmacologische middelen [38]. Uit drie van de vijf beschikbare gecontroleerde studies blijkt dat het effect van counseling van een apotheker op lange termijn (6-12 maanden) significant meer stoppers gaf in vergelijking met de controlegroep [Dent 2007]. In de twee andere studies werd alleen een trend waargenomen [Ryan 2002]. In een recente studie vergeleek men één groep die vijf weken nicotinevervangende middelen en drie sessies gedragsinterventie door de apotheker kreeg met een groep die naast de vijf weken nicotinevervangende middelen maar 1 keer een gedragsinterventie kreeg van de apotheker. Hieruit bleek dat de deelnemers in de eerste groep die alle drie sessies hadden gevolgd vaker stopten met roken dan de deelnemers in de andere groep [OR = 1.72 (95% CI: 1.53,1.94)] [Costello 2011].

Er is een uitgebreide zorgmodule 'Stoppen met roken' beschikbaar. Deze generieke module beschrijft de zorg bij stoppen met roken en is gemaakt om een uniforme en gecoördineerde aanpak van het stoppen met roken in de zorgsector te realiseren. In deze module staat beschreven voor wie deze module van toepassing is, een toelichting op de zorg bij stoppen met roken, de inhoud en organisatie van de stoppen-met-roken-zorg, ziektespecifieke addities en kwaliteitsindicatoren. [Stoppen met roken 2009].

38. Farmacotherapie bij stoppen met roken

Medicamenteuze ondersteuning wordt gebruikt bij het stoppen met roken als men meer dan tien sigaretten per dag gebruikt of als de patiënt dat wenst. De eerste keus zijn nicotinevervangende middelen (NVM). Ook bij een tweede poging is een NVM de eerste keus. Er is geen overtuigend verschil in effectiviteit tussen de verschillende toedieningsvormen van NVM [Stead 2008]. De keuze voor een NVM wordt gebaseerd op persoonlijke voorkeur van de gebruiker, het bijwerkingenprofiel en de prijs.

Voor aanvang van het gebruik van NVM moet men stoppen met roken en de startdosis is afhankelijk van de hoeveelheid sigaretten per dag. Als men niet (meer) in aanmerking komt voor NVM dan komen bupropion, nortriptyline of varenicline in aanmerking.

Bupropion wordt gestart terwijl men nog rookt en pas in de tweede bupropionweek stopt men met roken. Men begint met zes dagen 150 mg bupropion en daarna twee maal daags 150 mg (minimaal 8 uur tussen de twee giften) gedurende 7 tot 9 weken. Bij verminderde lever- of nierfunctie en bij ouderen maximaal 150 mg per dag. Bouw daarna de dosering af.

Nortriptyline is niet geregistreerd voor stoppen met roken. Dit moet met de patiënt worden besproken. Ook met nortriptyline starten tijdens het roken en stoppen met roken op dag 7 of 8. De begin dosering is een maal daags 25 mg gedurende 3 dagen, daarna een maal daags 50 mg gedurende 3 dagen en daarna doorgaan met een maal daags 75 mg. Bij ouderen aanvankelijk een maal daags 10 mg, vervolgens op dezelfde wijze als bij volwassenen opbouwen met stappen van 10 mg per dag tot eenmaal daags 30-40 mg. Als men wil stoppen met nortriptyline is afbouwen niet nodig.

Bij varenicline dient men ook te starten tijdens het roken en bij voorkeur te stoppen in de tweede week. Er wordt gestart met eenmaal daags 0.5 mg gedurende 3 dagen, daarna tweemaal daags 0.5 mg gedurende 4 dagen, daarna verhogen tot tweemaal daags 1 mg. De behandelingsduur is twaalf weken. Als het middel niet goed wordt verdragen, kan de dosering worden verlaagd naar tweemaal daags 0.5 mg. Bij patiënten met een hoog risico op terugval kan afbouwen van de dosering worden overwogen. Bij patiënten die succesvol zijn gestopt met roken na 12 weken, kan een extra kuur van 12 weken met 0.5 mg tweemaal daags worden overwogen [Kenniskbank 2013].

Een belangrijk punt bij deze middelen is dat in vrijwel alle onderzoeken die met deze middelen zijn gedaan naast het middel ook een vorm van psychologische ondersteuning of gedragstherapie werd gegeven. In toenemende mate worden deze interventies in de eerste lijn aangeboden.

39. Gezond gewicht bij COPD

Gewichtsverlies en een verminderde voedingstoestand komen beperkt voor bij COPD patiënten. Een verminderde voedingstoestand komt voor bij 7% van de patiënten met licht COPD, bij 10% met matig ernstig COPD en bij 13% met ernstig COPD. Een verminderde voedingstoestand is bij patiënten met matig en ernstig COPD negatief geassocieerd met kwaliteit van leven, algemeen functioneren en geeft een verhoogd risico op ziekenhuisopname voor COPD [NHG COPD 2007, CBO 2010]. Nadere beoordeling van de voedingstoestand van patiënten met COPD is geïndiceerd in de volgende gevallen: BMI ≤ 21 kg/m² of $>5\%$ gewichtsverlies binnen 1 maand of $>10\%$ gewichtsverlies binnen 6 maanden of VVM-i (Vetvrije massa index) bij mannen ≤ 16 kg/m² of bij vrouwen ≤ 15 kg/m². Indien besloten wordt tot een dieetinterventie, dient deze altijd gecombineerd te worden met een fysieke interventie, die erop gericht is om de lichamelijke conditie te verbeteren. Een geïsoleerde dieetinterventie heeft geen effect [CBO 2010].

Naast ondergewicht kan ook overgewicht een probleem zijn bij COPD. Een voedingsinterventie is echter pas geïndiceerd als andere medische redenen dat vereisen. De behandeling is gericht op gewichtsvermindering met behoud van spiermassa door het intensiveren van lichamelijke inspanning en een adequate inname van eiwitten en energie. Bij patiënten met matig ernstig of ernstig COPD en een BMI >25 heeft stabilisatie van het gewicht een gunstig effect op de overleving [CBO 2010, LESA 2007, Zorgstandaard 2010].

40. Vernevelen in de thuissituatie

Er zijn drie soorten vernevelaars:

1. Ultrasoon vernevelapparaat met groot volume voor bevochtiging en soms toediening geneesmiddelen.
2. Ultrasoon vernevelapparaat met klein volume voor toediening van geneesmiddelen.
3. Jetvernevelapparaat met bijna altijd een klein volume voor toediening van geneesmiddelen

Het toe te dienen geneesmiddel is een vloeistof die in aërosolvorm wordt toegediend.

Na iedere toediening dienen de delen van het vernevelapparaat die in aanraking zijn geweest met het geneesmiddel te worden gereinigd. In de gebruiksaanwijzing van het apparaat wordt aangegeven of het geschikt is voor specifieke geneesmiddelen of voor groepen geneesmiddelen, of het ongeschikt is voor specifieke geneesmiddelen of voor groepen geneesmiddelen en wat de range van waarden van fysische parameters zoals viscositeit is waarvoor het geschikt is.

Bij geneesmiddelen in suspensie of in een hoog viskeuze vorm kunnen de functionele specificaties niet van toepassing zijn. In die gevallen moet informatie worden ingewonnen bij de leverancier van het geneesmiddel. Verder staan in de gebruiksaanwijzing specificaties met betrekking tot de verneveltijd in relatie tot het vulvolume en specificaties met betrekking tot het residu van de vernevelvloeistof (na de

effectieve verneveltijd). Het residu van de vernevelvloeistof wordt niet voor toediening gebruikt. Het streven is om deze zo klein mogelijk te laten zijn. Daarnaast moet de hoeveelheid in redelijke verhouding staan tot de minimumwaarde van het aanbevolen vulvolume.

Er zijn geen strikte medische contra-indicaties voor het gebruik van vernevelapparaten. Alleen in het geval van inadequate hygiëne bij het gebruik is er een grote kans op verontreiniging van het vernevelapparaat. Meer dan de helft van door patiënten gebruikte vernevelapparaten is verontreinigd met één of meer ziekmakende bacteriën. Het is waarschijnlijk dat het gebruik van verontreinigde vernevelapparaten onnodige risico's met zich meebrengt. Zeker bij patiënten die onvoldoende hygiënisch handelen, dient het voordeel van continuering van de verneveltherapie uitdrukkelijk tegen de mogelijke nadelen afgewogen te worden. Wat betreft de geïnhaleerde medicatie dienen patiënten met een overgevoeligheid voor conserveringsmiddelen geen geneesmiddelen te vernevelen die conserveringsmiddelen bevatten.

Er zijn weinig gegevens te vinden over risico's voor omstanders bij het vernevelen van geneesmiddelen. Bij normaal gebruik van het vernevelapparaat kan een beperkte hoeveelheid van de aerosol worden geïnhaleerd door personen in de directe omgeving van de patiënt. Op sommige vernevelaars is een uitstootfilter aangebracht, wat voorkomt dat een grote hoeveelheid van het aerosol in de omgeving terecht komt [CBO 2003].

41. Noodzaak bereiden vernevelvloeistof door apotheker

Bij verneveltherapie moet de patiënt of diens verzorger meestal van twee of meer verschillende vloeistoffen een bepaalde hoeveelheid afmeten en overbrengen in het vernevelapparaat. In de praktijk blijkt dat sommige patiënten of verzorgers moeite hebben met het op juiste en hygiënische wijze afmeten van deze vloeistoffen. In die gevallen verdient het de aanbeveling de mengsels als zodanig af te leveren dat de patiënt de vloeistof rechtstreeks kan gebruiken, dus zonder verdere verdunning. Bij de bereiding van inhalatievloeistoffen zijn de volgende aandachtspunten van belang:

- pH bij voorkeur fysiologisch, volgens Ph Eur pH 3 - 8,5;
- osmolariteit: bij voorkeur iso-osmotisch;
- steriel is niet vereist, maar gewenst vanwege kans op bacteriële contaminatie;
- houdbaarheid: ongeconserveerd voor eenmalig gebruik (24 uur na openen) of geconserveerd meermalig gebruik (max. 1 maand). De voorkeur gaat uit naar gebruik van ongeconserveerde vloeistoffen, vanwege kans op bronchoconstrictie of verminderde werkzaamheid door het gebruik van conserveermiddelen [De Boer 2009].

42. Indicatie zuurstoftherapie

Onderhoudsbehandeling met zuurstof heeft gunstige effecten op de overleving, op de druk in de arteria pulmonalis, de weefseloxygenatie, de inspanningstolerantie en het psychisch functioneren, mits het gedurende minimaal 15 uur (maar bij voorkeur 24 uur) per etmaal wordt toegediend. De indicatiestelling en initiatie van de onderhoudsbehandeling thuis gebeurt op geleide van het arteriële bloedgas door een longarts. Onderhoudsbehandeling met zuurstof is geïndiceerd:

- o bij patiënten met COPD en chronische hypoxemie (arteriële bloedgaswaarde < 7,3 kPa). Het verbetert de overleving en heeft gunstige effecten op de druk in de arteria pulmonalis, de weefseloxygenatie, de inspanningstolerantie en het psychisch functioneren.
- o bij patiënten met COPD met een arteriële bloedgaswaarde tussen 7,3 en 8,0 kPa en tekenen van cor pulmonale of een hematocriet >55%. Zuurstoftherapie verbetert de overleving.
- o bij patiënten met ernstig en zeer ernstig COPD gedurende exacerbaties. Zuurstoftherapie leidt tot een afname van de druk in de arteria pulmonalis en een verbetering van de oxygenatie van het centrale zenuwstelsel en andere vitale organen.
- o ter verlichting van klachten bij terminale patiënten, bijvoorbeeld met longcarcinoom. Duur en dosis van de behandeling worden vastgesteld op geleide van de klachten.

Bij COPD-exacerbaties wordt zuurstofbehandeling aanbevolen als de arteriële bloedgaswaarde kleiner is dan 8,0kPa of de zuurstofsaturatie - gemeten met pulsoximetrie- kleiner dan 90% is (onder controle van de PaCO₂). Het is belangrijk dat 30 minuten na het instellen van de zuurstoftherapie (of het aanpassen van de dosering) de arteriële bloedgasanalyse wordt herhaald [CBO 2010].

Daarnaast kan tijdelijke zuurstofbehandeling worden toegepast na een exacerbatie van COPD bij patiënten die bij ontslag uit het ziekenhuis nog een ernstige hypoxemie hebben. Op bloedgas-bepalingen wordt gecontroleerd of de patiënt voldoet aan de criteria voor onderhoudsbehandeling met zuurstof. Zuurstoftherapie is niet geïndiceerd bij:

- o patiënten met COPD met lichte hypoxemie (arteriële bloedgaswaarde tussen 7,4 en 8,7 kPa). Dit heeft geen effect op de overleving.
- o patiënten met COPD en geïsoleerde hypoxemie tijdens inspanning. In individuele gevallen kan worden overwogen zuurstof toe te dienen aan mensen met COPD die tijdens inspanning desatureren. Deze indicatie geldt eigenlijk alleen indien zuurstof een gunstig effect heeft op de kwaliteit van leven en de patiënt in staat stelt beter te functioneren tijdens dagelijkse activiteiten. Meestal wordt echter slechts een beperkte verbetering bereikt, die vaak niet opweegt tegen de ballast van de mee te nemen apparatuur.
- o patiënten met nachtelijke hypoxemie. Dit komt regelmatig voor bij patiënten met COPD, ongeacht de mate van hypoxemie overdag. De betekenis van dit fenomeen voor de levensverwachting van patiënten met COPD is onduidelijk. Op grond van het ontbreken van wetenschappelijke gegevens waaruit blijkt dat zuurstoftherapie invloed heeft op de levensverwachting of op het ontwikkelen van pulmonale hypertensie bij nachtelijke desaturaties kan zuurstof niet worden aanbevolen bij nachtelijke desaturaties [Kampelmacher 2001, CBO 2000, CBO 2010].

43. Zuurstof en risico op brandgevaar

In verschillende bronnen staat vermeld dat tijdens het gebruik van zuurstof geen vette zalf of crème op de huid gebruikt mag worden in verband met explosiegevaar. De theorie hierachter is dat in pure zuurstof de ontstekingstemperatuur van stoffen veel lager is en de vlamtemperatuur en verbrandingssnelheid veel hoger is dan in gewone lucht. Als eenmaal een ontsteking heeft plaatsgevonden kan een vet als het ware explosieachtig verbranden.

Patiënten die zuurstof gebruiken hebben echter ook vaak last van een droge huid en lippen. Om uitdroging van de huid te voorkomen kan een luchtbevochtiger gebruikt worden, mits de (trans) tracheale zuurstofflow meer dan 5l/min is. Bij een lagere zuurstofflow wegen de nadelen van een bevochtiger (hogere kosten, risico op zuurstofverlies, mogelijke bron van infecties) niet op tegen de voordelen. Alle crèmes om de droge huid en lippen te verzachten bevatten echter vetten of vette bestanddelen. In de literatuur is zeer weinig tot niets te vinden over de daadwerkelijke kans van ontbranding en explosie bij gebruik van vette crèmes op de huid bij zuurstoftherapie en of dit geldt voor alle crèmes of alleen voor bepaalde vetten en/of bepaalde hoeveelheden vet. Vaseline wordt vaak genoemd als te vermijden stof. Een leverancier van zuurstof (Vivisol) geeft aan dat crèmes en zalven wel gebruikt kunnen worden als dit goed is ingetrokken voordat er zuurstof wordt gebruikt. Voor patiënten die niet continu zuurstof nodig hebben, is dit een goede optie.

Het verdient de aanbeveling om liefst geen vette crèmes of zalven te gebruiken, of in ieder geval geen crèmes met (een hoog percentage) vaseline. Gezien het feit dat patiënten veel hinder kunnen ondervinden van droge huid en lippen, zou het de aanbeveling hebben om meer onderzoek naar te doen naar de daadwerkelijke gevaren en alternatieven [contact Vivisol 2011, CBO 2000].

44. Medicatie in de palliatieve fase

Of een patiënt zich in de palliatieve fase bevindt, wordt bepaald door de verslechtering in het klinisch beeld, het hebben ondergaan van intensieve behandelingen zonder (blijvend) effect en de subjectieve inschatting en wensen van patiënt en de inschatting van zorgverleners. Hulpmiddelen bij het bepalen van de klinische ernst van de ziekte zijn de GOLD stadia (oude GOLD classificatie IV), FEV₁ < 30% van voorspeld, slechte bloedgasen, cor pulmonale (met pulmonale hypertensie), MRC dyspnoe schaal score van 5, lage spiermassa (BMI <21 kg/m²) of spiermassaverlies, slechte kwaliteit van leven score (CCQ of SGRQ), relevante

comorbiditeiten (bijvoorbeeld hartfalen) en frequente ziekenhuisopnames voor een acute exacerbatie, steeds kortere intervallen tussen deze opnames en beperkte vooruitgang na opnames.

Ernstige kortademigheid gaat vaak gepaard met angst. Bij symptomen van angst en onrust kunnen benzodiazepines een plaats hebben in de behandeling bij COPD:

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

Bij delier kan haloperidol 1-2 dd 0,5-2 mg p.o. worden voorgeschreven. De keuze van het middel wordt vooral bepaald op grond van de werkingsduur. Wanneer de patiënt vooral 's nachts angstig is en overdag graag helder wil zijn, verdienen oxazepam en temazepam de voorkeur. Bij continue angst zijn middelen met een langere werkingsduur, zoals alprazolam, diazepam en lorazepam geschikt. Lorazepam en midazolam werden het meeste gebruikt voor angst en agitatie, temazepam en oxazepam als slaapmedicatie. Bij een depressie in de palliatieve fase bij mensen met COPD is over de effectiviteit van SSRI's aan de hand van de beschikbare literatuur geen goede uitspraak mogelijk. Echter, de CBO richtlijn geeft aan dat gezien de aanbevelingen in de literatuur behandeling van een depressie met een SSRI ook in de palliatieve fase een plaats heeft.

Voor de bestrijding van kortademigheid zijn opioïden effectieve middelen als het oraal of parenteraal gegeven wordt. In vernevelde vorm lijkt het niet effectief. Meer onderzoek naar het effect van vernevelde opioïden is nodig. Bij ernstige dyspnoe kan morfine worden gegeven in de volgende doseringen bij een opioïd naïeve patiënt:

- Startdosis: 4-6 dd 2,5-5 mg subcutaan / 4-6 dd 15 mg oraal. Verhoog bij onvoldoende effect de uitgangsdosering met 50%.
- Onderhoudsdosis op basis van 24 uursbehoefte: geef de dagdosis in preparaten met vertraagde afgifte.

Geef bij extra morfinebehoefte 15% van de 24 uursdosis erbij.

Hoewel niet vaststaat dat zuurstoftherapie voor mensen met COPD in de palliatieve fase effectief is ter bestrijding van dyspnoe, kan de individuele patiënt er wel baat bij hebben. Het is van belang te communiceren met de patiënt en diens omgeving dat het effect van zuurstoftherapie beperkt is. Er bestaat geen relatie tussen de ervaren dyspnoe en zuurstofsaturatie. [CBO 2009, Palliative 2010].

45. noot patiënt perspectief COPD

In 2012 en 2013 heeft het NIVEL twee rapporten uitgebracht over mensen met astma en COPD, waarin - vanuit het perspectief van de patiënt - aandacht besteed wordt aan de zorg- en leefsituatie en zelfmanagement [Baan 2012, Heijmans 2013].

Uit de rapporten blijkt dat mensen met COPD hun algemene gezondheid op bijna alle aspecten als slechter ervaren dan de algemene bevolking. Ook zijn zij minder gelukkig en tevreden met het leven als geheel. De kwaliteit van leven hangt sterk samen met de mate waarin dyspnoe klachten onder controle zijn. Over het algemeen lijken mensen met COPD vrij trouw aan hun medicatievoorschriften. Wel wijken ze in geval van ontstekingsremmers nogal eens af van het medicatievoorschrift en nemen hun medicatie naar eigen inzicht. De helft van de COPD patiënten geeft aan geen invloed te hebben op hun benauwdheid.

In 2012 voelt 57% van de mensen met COPD zich actief betrokken bij de eigen behandeling en zorg, wat vooral bestaat uit gehoord worden en vragen kunnen stellen. De meerderheid van de mensen met COPD die zich in 2012 niet of alleen soms actief betrokken voelt, zou ook niet verder actief betrokken willen zijn of twijfelt hierover. De belangrijkste reden hiervoor is dat ze het niet nodig vinden en tevreden zijn over hoe het nu gaat. Slechts 12% van de mensen met COPD heeft in 2012 een individueel zorgplan en slechts een derde maakt hier gebruik van. In de meeste gevallen betreft het een mondeling plan dat in 91% van de gevallen tot stand komt via overleg tussen zorgverleners en patiënt. Een meerderheid van de patiënten geeft aan dat het zorgplan voor hen niet toegankelijk is, omdat er geen papieren versie bestaat.

De patiëntenversie van de zorgstandaard is in 2012 slechts bij 14% van de mensen met COPD bekend en

slechts 9% (n=8) had deze standaard in zijn/haar bezit. Net als bij het zorgplan wordt de zorgstandaard, ook al heeft men hem in huis, lang niet altijd gebruikt.

De behandeling en begeleiding door zorgverleners is niet optimaal: aan mensen met COPD wordt weinig gevraagd of ze tevreden zijn met de zorg die ze krijgen, noch wordt regelmatig besproken wat de invloed van de ziekte COPD op het dagelijks leven heeft en of er mogelijkheden zijn voor verdere ondersteuning en begeleiding. Het is opvallend dat 22% van de mensen met COPD aangeeft geen vaste contactpersoon te hebben voor vragen. De meeste mensen met COPD krijgen van hun zorgverleners adviezen over leefstijlveranderingen, maar deze adviezen worden vaak niet omgezet naar concrete acties. Mensen met COPD blijken wel vaak gemotiveerd om bijvoorbeeld te stoppen met roken of meer te bewegen, maar weten zelf niet goed hoe ze dat moeten aanpakken. Slechts 60% van de rokers zegt daadwerkelijk hulp aangeboden gekregen te hebben van een zorgverlener. Ruim een derde van de COPD patiënten die niet voldoet aan de Nederlandse norm gezond bewegen (NNGB) zegt dat hen door een arts of een verpleegkundige nooit verteld is hoe vaak en hoeveel lichaamsbeweging noodzakelijk is. Ook is de kennis omtrent de invloed van leefstijlfactoren niet optimaal: een derde van de mensen met COPD weet niet dat stoppen met roken herstel van de longfunctie kan opleveren of een minder snelle achteruitgang van de gezondheid kan bewerkstelligen. Het merendeel van de COPD patiënten realiseert zich dat de lucht kwaliteit van hun omgeving van invloed is op hun luchtwegaandoening en dat hun klachten toenemen op het moment dat er veel smog in de lucht is. Toch checkt maar een klein deel met regelmaat de luchtkwaliteit in zijn of haar omgeving.

De onderzoekers concluderen dat zelfmanagement van COPD niet vanzelf gaat. Met name oudere en laag opgeleide mensen met COPD en met comorbiditeit, kunnen moeilijk zelfstandig tot een succesvolle gedragsverandering komen. Voor hen is ondersteuning op maat nodig om in het dagelijks leven om te kunnen gaan met hun longaandoening. Dit kan door gerichte informatievoorziening en ondersteuning rondom het stoppen met roken, het beweeggedrag en juiste gebruik van onderhoudsmedicatie. De verwachting is ook dat door samen met de COPD patiënt een zorgplan in te vullen en deze beschikbaar te stellen, de actieve betrokkenheid van de patiënt bij de behandeling toe zal nemen. Het bredere concept van de eigen regie in de zorg en de implementatie van het zorgplan, verdient meer aandacht bij zowel zorgverleners als patiënten.

46. noot telehealth

Naast de reguliere bezoeken van patiënten aan zorgverleners, waarbij geëvalueerd wordt hoe de behandeling verloopt en of de gewenste streefdoelen gehaald worden, zijn er ook manieren om patiënten op afstand te begeleiden. De internationale verzamelnaam voor deze vorm van begeleiding is 'telehealth'. De doelen bij telehealth zijn het monitoren van vitale tekenen of andere biologische gezondheidsdata (zoals zuurstofsaturatie); het monitoren van symptomen, medicatie of niet-biologische eindpunten (zoals naleven van beweegadviezen); het geven van informatie (educatie) en/of andere ondersteunende hulpmiddelen (zoals herinneringen om te bewegen of positieve aanmoediging); en een communicatie link te bewerkstelligen tussen patiënt en zorgverlener.

Grofweg kan 'telehealth' dienstverlening onderverdeeld worden in 4 categorieën [OHTAC 2012]:

1. 'Telemedicine' is het gebruik van geavanceerde informatie en communicatie technologie en elektronische medische apparatuur ter ondersteuning van de levering van klinische zorg, professionele educatie, en gezondheidsgerelateerde administratieve dienstverlening.
2. 'Home Telemonitoring' (of 'remote monitoring') is het gebruik van medische apparatuur om op afstand vitale tekenen en/of andere biologische gezondheidsdata te verzamelen en deze door te sturen naar een 'monitoring station', zodat de data geïnterpreteerd kunnen worden door een zorgverlener.
3. 'Telephone only support' is ondersteuning door een zorgverlener aan een patiënt die thuis is via telefoon of videoconferentie technologie, zonder het doorsturen van vitale en/of biologische gezondheidsdata.
4. 'Telenursing' is een persoonlijk bezoek van een zorgverlener (zoals een praktijkverpleegkundige) bij de patiënt thuis, waarbij klinische zorg of professionele educatie verleend wordt.

De effectiviteit, kosteneffectiviteit en veiligheid van ‘home telemonitoring’ en ‘telephone support only’ bij COPD is – in vergelijking met de gebruikelijke zorg- in verschillende reviews onderzocht. Hieruit blijkt dat het moeilijk is om algemene conclusies te trekken, omdat er grote heterogeniteit is tussen de verschillende studies. De economische invloed is onzeker en vergt meer onderzoek. Er is een trend dat telemonitoring de tijd tussen twee ziekenhuisopnames vergroot, de tijd tussen twee exacerbaties vergroot en de tijd tot het bezoek aan de spoedeisende hulp verlengt, maar dit moet eerst bevestigd worden in gerandomiseerde klinische studies van hoge kwaliteit. Het blijkt dat telemonitoring erg afhankelijk is van lokale informatie technologie, infrastructuur en personeel, en dat er dus moeilijk algemene conclusies getrokken kunnen worden. Ten aanzien van ‘telephone only support’ is er bewijs (van lage kwaliteit) dat er een significant voordeel is – in vergelijking met de gebruikelijke zorg - voor zelfmanagement en het aantal bezoeken aan de spoedeisende hulp. Maar er zijn geen significante resultaten voor het aantal en de duur van de ziekenhuisopnames. Ook hier kunnen niet algemene conclusies getrokken worden en is eerst meer onderzoek nodig [Bolton 2011][Franek 2012][McLean 2011][OHTAC 2012][Polisena 2010]

Bartolli et al geven aan dat een van de belangrijkste aandachtspunten bij telehealth een verandering in het werk proces is. Deze nieuwe manier van werken triggert een verscheidenheid van verschuiving van coördinatie mechanismen, werk proces en machtsverhoudingen in de gezondheidszorg sector. Enkele terugkerende mechanismen die aandacht vragen zijn:

- a. De mogelijkheid van artsen om een deel van hun verantwoordelijkheden te delegeren aan andere zorgverleners en soms zelfs aan patiënten, waarbij de arts kan interveniëren bij onverwachte gebeurtenissen.
- b. De culturele verandering die samen moet gaan met de herverdeling van taken en verantwoordelijkheden: praktijkverpleegkundigen/- ondersteuners moeten zich ervan bewust worden dat technologie een belangrijke positieve bijdrage kan leveren ten aanzien van de kwaliteit van de zorg, kosteneffectiviteit, en productiviteit.
- c. Het grote belang van het versterken van de samenwerking binnen zorgverlenerteams.
- d. Het centraal stellen van de patiënt, wat zal leiden tot het promoten van zelfmanagement. De patiënt met een chronische ziekte zal door teledienstverlening beter in staat zijn om actief voor zichzelf te zorgen [Bartoli 2009].

Geconcludeerd kan worden dat ‘telehealth’ mogelijkheden biedt tot een andere dienstverlening, maar dat het heel erg afhangt van degenen die het organiseren en besturen. Het is noodzakelijk dat de organisatie structuur heroverwogen wordt om maximaal profijt te halen uit de technologie. Tevens zijn er meer onderzoeken van goede kwaliteit nodig om duidelijke conclusies te kunnen trekken over de (kosten) effectiviteit en veiligheid van de verschillende teledienstverlenings methoden.