KU LEUVEN

ACADEMISCH CENTRUM HUISARTSGENEESKUNDE

# Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk: Herziening van de richtlijn en toetsing in de praktijk

Astrid Collas, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. Van Royen Paul

Co-Promotor: Dr. Geens Siegfried

Master of Family Medicine 2015-2017

Masterproef Huisartsgeneeskunde

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN

## Inhoudsopgave

*Inhoudsopgave* ..... *2*
*Abstract* ..... *4*
*Voorwoord* ..... *5*
*Inleiding* ..... *6*
**1. Methode: procedure voor herziening van een bestaande (Belgische) richtlijn** ..... 7
Stap 1. Voorbereidende fase ..... 7
Fase 1: Fase van opzoeken van evidentie ..... 7
Stap 2. Definiëren van een algemeen doel en de klinische vragen ..... 7
Stap 3: Zoeken naar relevante informatie ..... 8
Stap 4: Screenen en beoordelen van de gevonden informatie ..... 9
Stap 5: Critical appraisal ..... 9
*Stap 5.1: Evaluatie van de gevonden informative ..... 9*
*Stap 5.2: Inventariseren van de inhoud van de gevonden informative ..... 10*
*Stap 5.3: Waarderen van de kernboodschappen op courantheid ..... 10*
*Stap 5.4: Waarderen van de kernboodschappen op samenhang ..... 10*
*Stap 5.5: Waarderen van de kernboodschappen op toepasbaarheid ..... 11*
Stap 6: Selectie van kernboodschappen voor de herziening ..... 11
Fase 2: Uitwerking van de herziene richtlijn ..... 11
Stap 7: Een eerste versie opmaken ..... 11
Fase 3: Toetsing ..... 13
Stap 8: Peer review ..... 13
Stap 9: Finaal nazicht door een leescommissie ..... 13
Stap 10: Validatie ..... 13
**2. Resultaten:** ..... 15
**2.1 Toepassing in de praktijk: LOK** ..... 15
1. Indicaties voor doorverwijzing ..... 15
2. Inschatting van de ernst ..... 16
3. Technische onderzoeken ..... 16
4. Antibiotica ..... 16

2.2 De richtlijn per klinische vraag.....17
1. Wat zijn de diagnostische criteria voor een acute exacerbatie bij COPD?.....17
3. Hoe evalueer ik de ernst? .....18
4. Wat is de medicamenteuze behandeling van acute exacerbatie?.....19
5. Wanneer start ik antibiotica en welk antibioticum kies ik?.....20
6. Wat zijn de indicaties voor hospitalisatie of verwijzing?.....24

3. Discussie:.....25

1. Indicaties voor doorverwijzing.....25
2. Inschatting van de ernst.....25
3. Technische onderzoeken.....26
4. Antibiotica.....26

4. Conclusie .....27

Bijlagen.....28

Bijlage 1: flowchart+ brochure LOK vergadering.....28
Bijlage 2: protocol ethische commissie.....39
Bijlage 3: advies ethische commissie.....41

Referenties.....42

**Abstract**

***Inleiding***

De Belgische EBM richtlijnen voor de klinische praktijk worden om de +/- 5j herzien. De BAPCOC richtlijn "Aanpak van acute COPD-exacerbatie in de ambulante praktijk" dateerde van 2009, dus was zeker aan herziening toe. Bovendien zijn er nieuwe wetenschappelijke inzichten en evidentie voor de aanpak van een acute COPD-exacerbatie. Dus waren er voldoende redenen voor een herziening van deze richtlijn.

***Vraagstelling***

Primaire vraagstelling: richtlijn acute COPD-exacerbatie: waar dienen aanpassingen te gebeuren obv de recentste evidence? De klinische vragen zijn:

1. Wat zijn de diagnostische criteria voor een acute exacerbatie bij COPD?
2. Wat is het nut van technische onderzoeken?
3. Hoe evalueer ik de ernst?
4. Wat is de medicamenteuze behandeling van acute exacerbatie?
5. Wanneer start ik antibiotica en welk antibioticum kies ik?
6. Wat zijn de indicaties voor hospitalisatie of verwijzing?
7. Hoe kan men het aantal exacerbaties of de ernst ervan verminderen?

Secundaire vraagstelling: Is de nieuwe richtlijn praktisch toepasbaar in de praktijk- wat vinden klinische experts in de eerste lijn van de flowchart?

***Methode***

Volgens het uniform proces voor herziening van richtlijnen, werd vooreerst een auteursgroep opgesteld. Na het definiëren van de klinische vragen, werden een aantal recente internationale richtlijnen geselecteerd en beoordeeld met het AGREE-instrument. De BAPCOC-richtlijn werd obv de geselecteerde internationale richtlijnen en de bijkomende literatuur herwerkt via de ADAPTE-procedure. De eerste versie van de flowchart en de consensus aanbevelingen werden vervolgens getoetst in een peer review-procedure in de LOK.

***Resultaten***

Het finale resultaat zijn de aangepaste kernboodschappen (klinische vragen 3 tem 6) van de BAPCOC-richtlijn obv de recentste evidence, die ter validatie zullen voorgelegd worden aan CEBAM en nadien beschikbaar worden gesteld via EBM practice net. De belangrijkste aanpassing is de de duur van de corticotherapie. De inschatting van de ernst en de medicamenteuze behandeling worden in 1 globaal patroon verwerkt. De resultaten van de peer review procedure worden ook weergegeven onder de resultaten.

***Discussie***

De resultaten van de peer review-procedure zijn over het algemeen goed: met de meeste stellingen wordt akkoord gegaan. Over enkele punten bestaat er toch twijfel: sommige indicaties voor doorverwijzing, inschatting van de ernst en sommige technische onderzoeken worden minder unaniem goed bevonden. Het antibioticabeleid is de grootste controverse gezien het merendeel van de artsen reeds in eerste instantie voor amoxicilline-clavulaanzuur zou opteren, in tegenstelling tot wat de huidige richtlijn voorschrijft..

***Conclusie***

De nieuwe versie van de richtlijn is bijna afgewerkt. Er dienen nog enkele klinische vragen te worden gefinaliseerd en er moet nog peer review plaatsvinden bij specialisten. Daarna kan de richtlijn ter validatie worden voorgelegd aan CEBAM en kan ze nadien gepubliceerd en verspreid worden.

## Voorwoord

Het meewerken aan de update van een richtlijn was voor mij onbekend terrein en een hele uitdaging. Bij het doorlopen van het draaiboek voor richtlijnontwikkeling en –updating, merkte ik al gauw dat dit niet zo evident zou zijn. Daarom volgde ik eerst een cursus richtlijnontwikkeling in het voorjaar van 2016, aangeboden door CEBAM. Hier leerde ik heel wat nieuwe termen en technieken voor het opzoeken en kritisch beoordelen van literatuur, wat me veel heeft geholpen bij de verdere aanpak van de update.

Het was een lange weg, maar na regelmatige correctie door mijn promotor en de leden van de werkgroep, vormde zich beetje bij beetje het resultaat: een deel van de nieuwe aanbevelingen voor de Belgische richtlijn over de aanpak van acute COPD-exacerbatie in de ambulante praktijk.

Mijn grote dank gaat dan ook uit naar Prof. Paul Van Royen, die me steeds concrete en nuttige tips aanreikte om verder te kunnen. Bedankt voor uw inzet, geduld en vriendelijkheid. Ook bedankt aan de andere leden van de werkgroep: Prof. Jan Vandevoorde en Glenn Leemans voor de hulp en de kennis die jullie me doorgaven. De auteursgroepvergaderingen verliepen steeds in productieve en goede sfeer!

Bedankt aan alle personen en instanties die ik contacteerde bij het verzamelen van informatie ivm oorzakelijke kiemen en antibioticabeleid (zie referenties).

Voor de toetsing van de flowchart, kreeg ik de hulp van de LOK-groep regio Groot-Bijgaarden-Zellik. Bedankt aan alle artsen die deelnamen aan de peer review-procedure. Alsook bedankt aan mijn praktijkopleiders voor hun bijkomende hulp.

Bedankt aan al mijn vrienden en familie.

Het was een rijke ervaring en ik ben blij dat ik voor dit onderwerp koos.

Astrid Collas, 1 mei 2017

## Inleiding

Voor de goede klinische praktijkvoering, staan er ook voor de eerste lijn richtlijnen ter beschikking. Om de 5 jaar wordt getracht de Belgische richtlijnen te herzien. De BAPCOC richtlijn over acute COPD-exacerbatie dateert van 2009. Bovendien zijn er nieuwe wetenschappelijke inzichten en evidentie voor de aanpak van acute COPD-exacerbatie. Dus er waren voldoende redenen voor een herziening van deze richtlijn.

Herziening van een richtlijn gebeurt volgens een uniform proces en volgens het format van EBMPracticeNet, zodat deze achteraf elektronisch binnen dit platform ter beschikking kan worden gesteld.

In het kader van deze masterproef werkte ik mee aan de herziening van deze richtlijn "Aanpak van acute COPD-exacerbatie in de ambulante praktijk"[(1)]. De auteursgroep bestaat uit Prof. Van Royen (decaan faculteit geneeskunde UA, vakgroep eerstelijns- en interdisciplinaire zorg), Prof. Vandevoorde (vakgroep huisartsgeneeskunde VUB), Glenn Leemans (kinesist en onderzoeksmedewerker aan de UA) en mezelf.

Samen gingen we op zoek in de literatuur naar recente internationale richtlijnen van goede kwaliteit. Deze werden gescoord mbv het AGREE instrument. Bijkomende studies, RCT's en systematic reviews werden eveneens opgezocht.
Via de ADAPTE procedure werd stap voor stap, per klinische vraag, de hele richtlijn herzien.

In het kader van de masterproef, stelde ik het finale resultaat (voornamelijk de flowchart en de consensus punten) voor op een LOK vergadering van de huisartsen regio Groot-Bijgaarden-Zellik.

Hierna zal de richtlijn nog worden geëvalueerd door enkele klinische experts, waaronder pneumologen, en zal de definitieve versie ten slotte doorgestuurd worden naar CEBAM voor validatie.

# 1. Methode: procedure voor herziening van een bestaande (Belgische) richtlijn

Stap 1: Voorbereidende fase

Deze bestaat uit het aanstellen van een hoofdauteur en een auteursgroep. Liefst is hier een methodologische expert aanwezig. Voor deze richtlijn bestaat de initiële auteursgroep uit: Prof. Paul Van Royen, Prof. Jan Vandevoorde, Glenn Leemans en mezelf.
De auteurs dienen de opleiding richtlijnontwikkeling gevolgd te hebben. De teamleden worden geïnformeerd over de te volgen procedure en tijdens een eerste vergadering wordt met alle teamleden besloten hoe de verdeling van het werk gebeurt en worden contracten opgesteld.

In deze fase volgde ik de CEBAM cursus tot richtlijnontwikkeling op 17 en 18 maart 2016. Hierin werd een theoretische achtergrond gegeven over: het formuleren van goede klinische vragen, literatuuronderzoek, richtlijnherziening, scoren van richtlijnen met AGREE II[(2)] en toepassing van de Adapte procedure[(3)] voor herziening van richtlijnen. In de workshops achteraf werd dit alles ingeoefend.

- **Fase 1: Opzoeken van evidentie**

Deze fase wordt onderverdeeld in 5 stappen.[(4)]

Stap 2: Definiëren van een algemeen doel en de klinische vragen

Het algemeen doel van de richtlijn wordt gedefinieerd obv de bestaande richtlijn. De PIPOH-elementen worden als volgt bepaald voor deze richtlijn:

- P (patient population / disease characteristics) : COPD-patiënten
- I (intervention(s) of interest): het standaardiseren van de aanpak bij acute exacerbatie voor inschatting van ernst, medicamenteuze behandeling en criteria voor doorverwijzing
- P (professionals targeted by the guideline): huisartsen, eerstelijns gezondheidswerkers betrokken bij de zorg voor COPD-patiënten
- O (outcomes and endpoints to be taken into consideration): terugkeer naar stabiele fase-daling in morbiditeit
- H (healthcare setting and context): Belgische zorgcontext in de eerste lijn

Bij het formuleren van klinische vragen gebruiken we ook de PICO-methode. PICO is een acroniem en staat voor:

- **P**atient: definitie van de patiënten populatie
- **I**ntervention: over welke interventie (of diagnostische test) gaat de klinische vraag
- **C**omparison: waarmee wordt vergeleken
- **O**utcome: omvat patiënt outcomes (vb. genezing) zowel als system outcomes (vb. praktijkverschillen) en gezondheidszorg outcomes (daling in ziekte incidentie)

Per klinische vraag wordt de PICO uitgewerkt (zie resultaten sectie).

De klinische vragen voor deze richtlijn zijn grotendeels overgenomen uit de oorspronkelijke richtlijn, doch lichtjes herschikt en aangepast:

1. Wat zijn de diagnostische criteria voor een acute exacerbatie bij COPD?
2. Wat is het nut van technische onderzoeken?
3. Hoe evalueer ik de ernst?
4. Wat is de medicamenteuze behandeling van acute exacerbatie?
5. Wanneer start ik antibiotica en welk antibioticum kies ik?
6. Wat zijn de indicaties voor hospitalisatie of verwijzing?
7. Hoe kan men het aantal exacerbaties of de ernst ervan verminderen?

Meer specifiek worden in deze masterthesis de klinische vragen 1 en 3 tem 6 uitgewerkt. De overige klinische vragen worden behandeld door andere leden van de auteursgroep en bijgevolg niet verder besproken.

Stap 3: Zoeken naar relevante informatie

Vervolgens wordt een systematische zoektocht ondernomen naar relevante internationale richtlijnen, systematische reviews en Belgische EBM-informatie, waarmee de te updaten richtlijn vergeleken wordt[4].

Eerst en vooral wordt er gezocht naar al bestaande richtlijnen op de database van het Guidelines International Network. Deze database is te raadplegen op www.g-i-n.net en bevat richtlijnen van 93 organisaties verspreid over 46 landen. Hier werden tijdens de search in januari 2016 23 richtlijnen gevonden. Indien nodig kan men nog andere databases raadplegen, zoals NGC (guideline.gov), de NHS guideline finder (www.evidence.nhs.uk) of andere relevante databases, zoals bijvoorbeeld de Trip Database. Hier werden bijkomstige belangrijke richtlijnen gevonden.

Initieel weerhielden wij volgende richtlijnen:

- GOLD Global strategy for the diagnosis,management, and prevention ofchronic obstructive pulmonary disease 2016 [5]
- NHG standaard COPD2015 [6]
- VA/DoD Clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease 2014 [7] (gevonden via Dynamed)

Ook volgende richtlijnen werden gevonden, maar uiteindelijk verworpen om volgende redenen:

- NICE-guideline Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management 2010 + evidence update 2012 : normaal gezien ook van zeer goede kwaliteit, maar gedateerd
- COPD Medical services Commission British Columbia NGC 2011 : gedateerd
- Canadian Thoracic Society 2015 -Prevention of Acute Exacerbations of COPD: preventie van exacerbatie
- American College of Physicians, Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2011: bespreekt stable COPD + gedateerd

- CBO-zorgstandaard COPD 2005 : te veel patiënt georiënteerd + gedateerd
- British Thoracic Society - home oxygen use 2015+ pulmonary rehabilitation 2013: multidisciplinaire aspecten komen later aan bod
- SIGN : heeft geen richtlijn uitgebracht over COPD of exacerbatie ervan

In tweede instantie wordt stapsgewijs gezocht naar relevante meta-analyses en systematic reviews (www.cochrane.org). Zo nodig wordt ook nog gezocht naar RCT's via MEDLINE (www.pubmed.com). Men doet dit best nadat men de richtlijnen al gescreend en kritisch beoordeeld heeft: [4]

Per klinische vraag wordt bijgehouden welke zoektermen gebruikt worden en vanaf wanneer tot wanneer de zoektocht zich voltooide. Op voorhand worden best ook inclusie- en exclusiecriteria bepaald (dit kan zijn: taal, populatie, leeftijd, geslacht, …). Al deze gegevens worden bijgehouden om volgende gegevens in de methodologie te kunnen beschrijven: aantal hits, aantal geselecteerde artikels op basis van titel, op basis van abstract, op basis van gehele artikel en aantal weerhouden artikels.

Voor aanpassing aan de Belgische context en toepasbaarheid van de te adapteren kernboodschap, zoekt men aanvullend naar relevante Belgische EBM-publicaties/ websites betreffende het onderwerp en de klinische vragen. Een aantal relevante bronnen omvatten onder meer KCE (www.kce.fgov.be), HGR (www.hgr-css.be*), Minerva (*www.minerva.be*), farmaka (*www.farmaka.be*) RIZIV (*http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm*), BCFI (*www.bcfi.be*) en FOD Gezondheidszorg (*http://www.health.belgium.be/eportal/index.htm*).*

Stap 4: Screenen en beoordelen van de gevonden informatie

Een eerste screening van de gevonden informatie dient te gebeuren alvorens een doorgedreven beoordeling start. Er wordt nageken of de gevonden informatie een antwoord geeft op de klinische vragen die we geformuleerd hebben. Op basis van deze screening kan het nodig zijn om de in stap 1 geformuleerde klinische vragen aan te passen [4].

Wat betreft richtlijnen kan men voor deze eerste selectie bijvoorbeeld opteren om richtlijnen van organisaties met een gekende hoge kwaliteit te laten primeren. Hierbij wordt gedacht aan NICE, SIGN, CBO/NHG, NHS, Clinical Knowledge Summaries of HAS. Een snelle toetsing van de richtlijnen kan gebeuren door toetsing aan de items 7, 9 en 23 AGREE II[2] om te zien of ze van goede kwaliteit zijn. De richtlijnen die hierna nog geselecteerd bleven, zijn: GOLD richtlijn 2016 [5], NHG standaard COPD 2015[6] en VA/DoD Clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease 2014[7].

Stap 5: Critical Appraisal

*5.1 Evaluatie van de gevonden informatie:*

Mbv het Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) II instrument (http://www.agreetrust.org) worden de richtlijnen gewaardeerd. Elke richtlijn wordt door twee personen onafhankelijk van elkaar gewaardeerd en de beoordeling wordt in de matrix genoteerd. Bij afwijkende scores kan de score door consensus tussen de twee auteurs aangepast worden.
De drie hierboven vermelde richtlijnen werden ook goed gescoord met AGREE.

*5.2 Inventariseren van de inhoud van de gevonden informatie:*

Voor elke klinische vraag worden de kernboodschappen uit de verschillende geselecteerde richtlijnen opgelijst in een matrix[4]. De matrix lijst voor elke klinische vraag de kernboodschappen, de onderliggende evidentie en de gegeven graad van aanbeveling op. Ze is nuttig om een overzicht te houden van de verschillende kernboodschappen. Dit vormt de basis voor een eventuele discussie rond de klinische relevantie van elke kernboodschap.

*5.3 Waarderen van de kernboodschappen op courantheid:*

Richtlijnen van goede kwaliteit kunnen snel gedateerd zijn. Vooral de publicatiedatum van de gebruikte literatuur is hier van belang. Indien er sprake is van gedateerde informatie in een richtlijn dient recentere informatie gezocht te worden. Er kan van een gevonden richtlijn mogelijks een herzieningsrapport verschenen zijn op de website van de publicerende organisatie. Indien er geen herzieningsrapporten beschikbaar zijn is het aangewezen om te zoeken naar informatie verschenen na de publicatiedatum of de uiterste datum vermeld bij de zoekstrategie van de richtlijn. Hiervoor gebruikt men een watervalprocedure. Men start in de database van Cochrane (www.cochrane.org). Indien er geen systematische reviews betreffende de klinische vragen bestaan, kijkt men verder via MEDLINE (www.pubmed.com). Hierbij gebruikt men best MESH-termen en kan men de selectie verder verfijnen door beperkingen in te stellen op gebied van publicatiedatum of publicatietype (zoals RCT, systematic reviews, enz.). Indien blijkt dat er nieuwe evidentie bestaat die de kernboodschappen in de geselecteerde richtlijn zou kunnen beïnvloeden of dat er een nieuwe richtlijn in ontwikkeling is, dan dient te overwogen worden om de richtlijn te excluderen. Alle beslissingen hieromtrent dienen grondig gedocumenteerd.

*5.4 Waarderen van de kernboodschappen op samenhang:*

Voor de evaluatie van de gebruikte zoekstrategie is het noodzakelijk om terug te keren naar de oorspronkelijke klinische vraag en zoekstrategie in de geselecteerde richtlijn, volgens de Adapte procedure (The Adapte collaboration 2009) [3]. Elementen die van belang zijn in de beoordeling van de zoekstrategie zijn o.a. de zoekperiode, inclusie/exclusiecriteria (vb. taal), onderzochte databases en gebruikte zoektermen.

Een belangrijke stap in de evaluatie van de samenhang van een kernboodschap is de beoordeling van de samenvatting en interpretatie van de achterliggende evidentie. Evidentietabellen vatten de evidentie samen en rangschikken deze volgens soort studie. Belangrijke aspecten die in de basis voor de kernboodschap dienen besproken te worden zijn de volgende: is de gebruikte evidentie voor de kernboodschap consistent met de primaire eindpunten van de geselecteerde studies, werd de heterogeniteit van de verschillende studies besproken, zijn er kritische besprekingen van de geselecteerde studies geïncludeerd en komen deze overeen met de kernboodschap, werd de methode voor de toekenning van het evidentieniveau/GRADE[8] besproken en werd ze correct toegepast, komen de in-/exclusiecriteria van de gebruikte studies overeen met die van de richtlijn, werden kosten en baten van de kernboodschap besproken en werd er een proces beschreven over de toekenning van de graad van aanbeveling.

*5.5 Waarderen van de kernboodschappen op toepasbaarheid:*

Naast een waardering van de inhoud is het ook belangrijk om elke kernboodschap te beoordelen op diens toepasbaarheid in de Belgische context. Dit omvat een nazicht van de doelgroep en patiëntengroep besproken in de geselecteerde richtlijnen, beoordeling van de wijze waarop de richtlijn tegemoetkomt aan de verwachtingen en voorkeuren van patiënten, beoordeling of de richtlijn toepasbaar is in de Belgische praktijk (nodige expertise, organisatie van de praktijk, terugbetaling, ondersteuning) en beoordeling of er geen culturele conflicten zijn die implementatie van de kernboodschap bemoeilijken.

Stap 6: selectie van kernboodschappen voor herziening

In deze stap worden de verschillende evaluaties overlopen en wordt beslist of de kernboodschappen in de Belgische richtlijn al dan niet moeten geadapteerd/herzien worden. Indien adaptatie/herziening nodig is, dan wordt tijdens deze stap ook bepaald welke informatie, richtlijnen en/of kernboodschap verder zullen worden gebruikt in het adaptatieproces.

- **Fase 2: Uitwerking van de geüpdate richtlijn**

Stap 7: Eerste versie opmaken

Voor het ontwikkelen van de eerste versie wordt vertrokken vanuit de oorspronkelijke richtlijn. De kernboodschappen geformuleerd in de oorspronkelijke richtlijn worden elk vergeleken met de weerhouden kernboodschappen uit de matrix. Indien de kernboodschappen uit de matrix met hun toelichting en basis overeenkomen met de oorspronkelijke kernboodschappen met hun onderbouwing dan mag deze tekst ongewijzigd blijven. Indien er belangrijke afwijkingen zijn, dan wordt de tekst van de richtlijn herschreven.

Een goede kernboodschap is kort, duidelijk en helder. Een kernboodschap krijgt tevens een GRADE toegekend[8].

| **Graden van aanbeveling** | | **Voordelen vs nadelen en risico's** | **Methodologische kwaliteit van de studies** | **Implicaties** |
|---|---|---|---|---|
| **1 A** | Sterke aanbeveling<br><br>Hoog niveau van bewijskracht | Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's | RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies | Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden<br><br>*'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'* |
| **1 B** | Sterke aanbeveling<br><br>Matig niveau van bewijskracht | | RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **1 C** | Sterke aanbeveling<br><br>Laag of zeer laag niveau van bewijskracht | | Observationele studies of case studies | Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt<br><br>*'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'* |
| **2 A** | Zwakke aanbeveling<br><br>Hoog niveau van bewijskracht | Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's | RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies | Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden<br><br>*'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'* |
| **2 B** | Zwakke aanbeveling<br><br>Matig niveau van bewijskracht | | RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies | |
| **2 C** | Zwakke aanbeveling<br><br>Laag of zeer laag niveau van bewijskracht | Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk | Observationele studies of case studies | Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn<br><br>*'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'* |

**KWALITEIT VAN HET BEWIJS** ( ≈ niveaus van bewijskracht, evidentie niveau)

Hoog = verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen = letter A

Matig = verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen= letter B

Laag en zeer laag = verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zal waarschijnlijk deze schatting veranderen of eender welke schatting van het effect is zeer onzeker = letter C

**GRAAD VAN AANBEVELING** (≈ strength of recommendation)

<u>Sterke aanbeveling ("1")</u>
Gebaseerd op het beschikbare bewijs. Als artsen erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen niet / wel waard zijn. ⇒Formulering : " we bevelen aan of we raden af"

<u>Zwakke aanbeveling ("2")</u>
Gebaseerd op het beschikbare bewijs. Als artsen geloven dat voordelen en nadelen (ongeveer) in balans zijn met elkaar of er een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen. ⇒ Formulering : " we suggereren iets te doen of wij suggereren iets niet te doen"

- **Fase 3: Toetsing**

Stap 8: Peer review

De richtlijn wordt ter beoordeling voorgelegd aan minimum 4à 5 stakeholders, waarbij zowel experten met betrekking tot de topic als vertegenwoordigers van het werkveld (gebruikers zoals voorzien in de doelgroep) worden uitgenodigd. Ook kunnen de oorspronkelijke auteurs en vertegenwoordigers van patiënten(organisaties) worden uitgenodigd. Deze toetsing kan schriftelijk of mondeling gebeuren, maar in elk geval wordt hierrond een stakeholdersmeeting georganiseerd.

In deze fase werd de flowchart van de richtlijn getoetst in de LOK-vergadering voor huisartsen op 26/01/2017 (zie resultaten en bijlage 1). Op een schaal van 1 tot 9 gaven zij hun akkoord met alle criteria voor doorverwijzing en inschatting van ernst, alsook het beleid. Nadien worden de scores ingedeeld: scores 1 tem 3 worden geïnterpreteerd als 'niet akkoord', 4 tem 6 als 'matig akkoord' en 7 tem 9 als 'akkoord'. Indien 80 % van de deelnemers akkoord waren met de stelling, dan kan men dit beschouwen als een volledige consensus.

Het doel is om kritische reflectie te verzamelen over de ontwikkelde richtlijn – zowel wat betreft de inhoud van de richtlijn (en EBM-onderbouwing) alsook de praktische toepassing ervan in de klinische praktijk. Aldus kunnen we de kwaliteit van de richtlijn verhogen alvorens ze in te dienen voor validatie.

Alle opmerkingen worden opgelijst en op elke opmerking wordt een duidelijk antwoord geformuleerd en indien van toepassing worden er aanpassingen aan de tekst aangebracht.

Stap 9: Finaal nazicht door een leescommissie

De richtlijn wordt een laatste maal voorgelegd aan een aantal leden van de werkgroep.

Stap 10: Validatie

De richtlijn wordt ten slotte via het secretariaat van de werkgroep ingediend voor validatie bij CEBAM. De volgende elementen worden toegevoegd :

- finale tekst
- methodologisch verslag
- ondersteunende documenten (evidentietabellen, literatuursearch, uitwerking van de klinische vragen in de matrices…)

De volledige richtlijn wordt opgemaakt in het volgende format:

1. Titelblad (titel met auteurs)
2. Inleiding
    a. Beschrijving van het onderwerp
    b. Doel
    c. Doelgroep
    d. Doelpopulatie
    e. Incidentie/prevalentie
    f. Etiologie
    g. Pathofysiologie
3. Definities en begrippen
4. Klinische vragen
5. Aanbevelingen
   Per klinische vraag formuleren we dan:
   Kernboodschap
    a. Deze dient geformuleerd als aanbeveling (het is aangewezen…, overweeg …, enz.)
    b. Sterkte van aanbeveling in vorm van Grade
   Toelichting tot de aanbeveling
    c. Omvat praktische toelichting tot de kernboodschap
    d. Kritische opmerking m.b.t. implementatie
   Onderbouwing voor de aanbeveling
    e. Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid
    f. Beschrijving van eventuele aanvullende informatie
    g. Beschrijving van eventuele consensus procedures om tot bepaald besluit te komen
6. Kernboodschappen
7. Graden van aanbeveling (GRADE)
8. Randvoorwaarden
9. Toetselementen/kwaliteitsindicatoren
10. Researchagenda
11. Totstandkoming
    a. Auteurs
    b. Conflict of interests
    c. Methodologie
    d. Herziening en financiering
12. Lijst met afkortingen
13. Referenties

# 2. Resultaten

## 2.1 Toepassing in de praktijk: LOK

Vermits een aantal kernboodschappen werden opgesteld op basis van een peer-review procedure tijdens de LOK-toetsing, wordt eerst deze fase besproken. Tijdens de LOK-bijeenkomst op 26 januari 2017 in Groot-Bijgaarden werden de kernboodschappen van de herziene richtlijn voorgesteld en werd de flowchart uitgetest.

Na een presentatie over de richtlijn (kernboodschappen+ aangepaste aanbevelingen) werden de 13 aanwezige huisartsen uitgenodigd om deel te nemen aan de peer review-procedure (zie bijlage 1). Hierbij gaven zij op een schaal van 1 tot 9 de mate aan waarin zij akkoord gingen met de stellingen. De scores zijn ingedeeld: scores 1 tem 3 worden geïnterpreteerd als 'niet akkoord', 4 tem 6 als 'matig akkoord' en 7 tem 9 als 'akkoord'. Indien 80 % van de deelnemers akkoord gingen met de stelling, dan kan men dit beschouwen als een volledige consensus.

1. <u>Indicaties voor doorverwijzing:</u>

| **Stellingen Indicaties voor doorverwijzing** | Niet akkoord | Onbeslist | Akkoord |
|---|---|---|---|
| Dyspnee die leidt tot uitputting | | | **100%** |
| Cyanose | | | **100%** |
| Acute ernstige dyspnee en geen effect van bronchodilatatie binnen de 30 min | | | **100%** |
| Ernstig onderliggen COPD (FEV1< 50%) | **8%** | **23%** | **69%** |
| Ademhalingsfrequentie ↓ | **9%** | **9%** | **82%** |
| Ontwikkelen van perifeer oedeem | **8%** | **8%** | **85%** |
| Deterioratie mentale status, bewustzijn ↓ | | | **100%** |
| Abnormaal lage systolische bloeddruk (kan wijzen op longembool) | | | **100%** |
| Comorbiteiten met een ernstig verloop en/of die slecht gecontroleerd zijn | | **15%** | **85%** |
| Voorgeschiedenis van exacerbaties die ziekenhuisopname vereisten | **8%** | **38%** | **54%** |
| Frequente exacerbaties | **15%** | **23%** | **62%** |
| Onvoldoende zorgmogelijkheden in de thuissituatie | | **15%** | **85%** |
| Respiratoire insufficiëntie in het verleden | **8%** | **8%** | **85%** |
| Oudere leeftijd | **23%** | **8%** | **69%** |

2. Inschatting van de ernst:

| **Stellingen Inschatting van de ernst** | Niet akkoord | Onbeslist | Akkoord |
|---|---|---|---|
| *elementen uit de medische voorgeschiedenis | | | |
| Ernst van het onderliggend COPD en de graad van airflow limitatie | **8%** | | **92%** |
| Vorige exacerbaties: aantal en/of hospitalisaties | | **8%** | **92%** |
| Comorbiditeiten | **8%** | **15%** | **77%** |
| Huidige onderhoudsbehandeling | **8%** | **23%** | **69%** |
| | | | |
| *klinische verschijnselen: | | | |
| temperatuur > 38,5°C | | **23%** | **77%** |
| ademhalingsfrequentie >25/min | | **8%** | **92%** |
| hartslag >110/min | | **8%** | **92%** |
| gebruik hulpademhalingsspieren in rust (toename van dyspnee in rust) | | | **100%** |
| paradoxale thoraxbeweging | **8%** | | **92%** |
| moeite met het uitspreken van een zin | | | **100%** |
| (toename van de) cyanose | | | **100%** |
| erg zieke patiënten | | | **100%** |
| pursed lip breathing | | **8%** | **92%** |
| nieuw optreden van perifeer oedeem | | **23%** | **77%** |

3. Technische onderzoeken

| **Stellingen Technische onderzoeken** | Niet akkoord | Onbeslist | Akkoord |
|---|---|---|---|
| thoraxradiografie bij twijfel over een pneumonie, decompensatio cordis of pneumothorax [AG C] | | **38%** | **62%** |
| sputumkweek niet aanbevolen [AG D] | **15%** | **8%** | **77%** |
| spirometrie niet aanbevolen [AG D] | **15%** | **8%** | **77%** |

4. Antibiotica

| **Stellingen Antibiotica** | Niet akkoord | Onbeslist | Akkoord |
|---|---|---|---|
| patiënten met algemeen ziekzijn en koorts >38,5°C | | | **100%** |
| aanwezigheid van sterk purulent sputum | | **18%** | **82%** |
| wanneer na vier dagen onvoldoende verbetering optreedt, ondanks maximale bronchodilatatie en orale glucocorticoiden [AG D] | **9%** | | **91%** |

**Welk antibioticum zou u voorschrijven? Amoxiclavulaanzuur (69%), amoxicilline (15%), twijfel tussen beide voorgaande (15%), vermelding quinolone (54%).**

## 2.2 De richtlijn per klinische vraag

Hieronder volgen de resultaten voor de klinische vragen van de richtlijn, die in deze masterproef behandeld worden. Per klinische vraag wordt de PICO en de kernboodschap geformuleerd (zoals in het format voor EBMpracticenet). Gezien de meeste kernboodschappen gebaseerd zijn op consensus, worden ze vermeld met GPP "Good Practice Point". Indien gebaseerd op literatuur, wordt de GRADE score vermeld.

**Klinische vraag 1: Wat zijn de diagnostische criteria voor een acute exacerbatie bij COPD?**

**P:** COPD-patiënten
**I:** criteria voor acute exacerbatie
**C:** stabiele fase COPD
**O:** definitie/ diagnose exacerbatie van COPD

Kernboodschap:

Er bestaat geen uniforme definitie voor een acute exacerbatie van COPD. De meeste definities bevatten een of meer van de volgende symptomen: toename van de dyspneu, hoest, hoeveelheid sputa of purulentie van de sputa. In de GOLD -richtlijn van 2016 spreekt men van deterioratie van de respiratoire symptomen van de patiënt, die groter is dan de normale dag-tot dag variatie en leidt tot verandering in medicatie**. (GPP)**

Onderbouwing:


- Elinck K, Vints A, Sibille Y, et al. Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. Aanbevelingen voor een goed gebruik van antibiotica, BAPCOC, 2009
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD ). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. www.goldcopd.com
- Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP, Muris JW, Van der Molen T, In 't Veen JCCM, Chavannes NH, Broekhuizen BDL, Barnhoorn MJM, Smeele I, Geijer RMM, Tuut MK. NHG-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. NHG-Standaard COPD (derde herziening). Huisarts Wet 2015;58(4):198-211.
- Veteran's Affairs/Department of Defense (VA/DoD) Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. http://www.healthquality.va.gov/guidelines/cd/copd/

**Klinische vraag 3: Hoe evalueer ik de ernst?**

**P:** COPD-patiënten
**I:** criteria voor evaluatie van de ernst van een exacerbatie
**C:** status tov stabiele fase
**O:** morbiditeit/mortaliteit/hospitalisatie

Kernboodschap:

Beoordeel de ernst van een COPD exacerbatie op basis van de medische voorgeschiedenis (ernst van onderliggend COPD, vorige exacerbaties, comorbiditeiten en huidige onderhoudsbehandeling) en klinische verschijnselen (ademhalingsfrequentie > 25/min, hartslag > 110/min, gebruik hulpademhalingsspieren in rust, paradoxale thoraxbeweging, moeite met uitspreken van een zin, cyanose, erg zieke patiënt, pursed lip breathing, koorts >38,5 °C en nieuw optreden van perifeer oedeem) **(GPP)**

Toelichting:

Er bestaat geen enkel klinisch gevalideerd instrument voor inschatting van de ernst[9,10]. We zijn vertrokken vanuit de oorspronkelijke BAPCOC richtlijn[1] voor de criteria (ademhalingsfrequentie, hartslag,..) en hebben deze aangevuld met de criteria uit de andere richtlijnen. Zoals in GOLD[5] , werd er eerder geformuleerd waarop men moet letten qua klinische verschijnselen. De opdeling in klassen van ernst (ernstig en niet-ernstige exacerbatie) verdwijnt in de nieuwe richtlijn. Wat wel eerst vermeld wordt, zijn de alarmsymptomen/ indicaties voor hospitalisatie. Hierna werd gekozen voor een globaal patroon.

De criteria werden via een peer review ter beoordeling voorgelegd tijdens een LOK bijeenkomst (zie discussie).

Een twistpunt is het meten van de O2-saturatie. Deze werd weggelaten uit de indicaties voor doorverwijzing omdat bij focus hierop, te vaak doorgestuurd zou worden. We moeten dit element wel meenemen in de beoordeling, maar zonder afkappunten (vermelding als voetnoot: Er zijn geen duidelijke afkappunten. Wanneer de saturatie lager is dan 90%, is dit een bijkomend argument voor doorverwijzing. NHG raadt aan obv 1 studie om 92% als afkappunt te nemen).

Gezien veel van de criteria klinische elementen zijn, is er een logische overlap tussen het klinisch onderzoek en de inschatting van de ernst.

Onderbouwing:


- Elinck K, Vints A, Sibille Y, et al. Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. Aanbevelingen voor een goed gebruik van antibiotica, BAPCOC, 2009

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD ). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. www.goldcopd.com

- Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP, Muris JW, Van der Molen T, In 't Veen JCCM, Chavannes NH, Broekhuizen BDL, Barnhoorn MJM, Smeele I, Geijer RMM, Tuut MK. NHG-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. NHG-Standaard COPD (derde herziening). Huisarts Wet 2015;58(4):198-211.

- Veteran's Affairs/Department of Defense (VA/DoD) Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. http://www.healthquality.va.gov/guidelines/cd/copd/

- Vanfleteren, Spruit, Groenen et al. Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and ystemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Am J Respir Crit Care Med Vol 187, Iss. 7, pp 728–735, Apr 1, 2013

- Alex J. Mackay, Gavin C. Donaldson, Anant R.C. Patel, Richa Singh, Beverly Kowlessar and Jadwiga A. Wedzicha. Detection and severity grading of COPD exacerbations using the exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT) Eur Respir J 2014; 43: 735–744 | DOI: 10.1183/09031936.00110913


**Klinische vraag 4: Wat is de medicamenteuze behandeling van een acute exacerbatie?**

**P:** COPD-patiënten
**I:** ß2-mimetica, anticholinergica, orale corticosteroïden
**C:** placebo/ usual care
**O:** morbiditeit/mortaliteit/hospitalisatie

Kernboodschap:

1. controleer de inhalatietechniek
2. doseeraerosol met voorzetkamer
3. verhoog de frequentie, dosis bronchodilatatie; combineer anticholinergica met ß2-mimetica
4. overweeg verneveling
5. prednisolon 40 mg(= 32mg methylprednisolone) per dag gedurende 5 dagen voor alle patiënten die onvoldoende reageren op vorige stappen **[1A]**

Toelichting:

Zoals vermeld, opteerden we voor 1 stappenplan voor eender welke ernst. Dit is duidelijker en praktischer in de praktijk.

Het gebruik van SABA en anticholinergica blijft de eerste stap en ongewijzigd. In eerste instantie wordt nagegaan of de inhalatietechniek wel correct is. Het (her)starten en zo nodig opdrijven van de dosis en/ of frequentie is cruciaal in de behandeling. Eventueel worden ß2-mimetica met anticholinergica geassocieerd. Een volgende stap is het aanpassen van de toedieningsvorm: overstappen naar een voorzetkamer met doseeraërosol, wat effectiever is bij de verminderde inspiratoire stroom tijdens exacerbaties. Een masker of mondstuk kan gebruikt worden.

Een grote verandering tov de oorspronkelijke richtlijn is de duur van de behandeling met corticosteroïden: voordien werd prednisolone 30 mg per dag gedurende 7 tot 14 dagen aanbevolen voor alle patiënten die onvoldoende reageerden op vorige stappen. Een recente Cochrane review van Walter et al. van 2014[11,12] toonde echter aan dat behandeling met een dosis van 40mg

prednisolone, gedurende 5 dagen even doeltreffend is als een behandeling gedurende 14 dagen. Zeker bij patiënten met frequente exacerbaties kan dit de cumulatieve blootstelling aan corticosteroïden en waarschijnlijk dus ook de ongewenste effecten op lange termijn beperken. Praktisch gezien komt 40mg prednisolone overeen met 32mg methylprednisolone (het equivalent dat in de Belgische zorgcontext gebruikt wordt).

De plaats van theophyline en methylxantines is beperkt en wordt toegelicht in de voetnoten. Zij hebben geen plaats meer in de eerste lijn als eerste keuze, maar worden -zoals in de GOLD richtijn- vermeld als 2$^{de}$ lijns IV-behandeling.

Over het nut van mucolytica is er onvoldoende bewijs, deze worden bijgevolg niet aanbevolen.

Onderbouwing:

- Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R., Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD006897.

- Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Gibson PG,Wood-Baker R, Walters EH.Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD001288

**Klinische vraag 5: Wanneer start ik antibiotica en welk antibioticum kies ik?**

**P:** COPD-patiënten
**I:** antibiotica
**C:** placebo/ usual care
**O:** morbiditeit/mortaliteit/hospitalisatie

Kernboodschap:

Antibiotica worden niet systematisch aanbevolen **[1A]** maar wel voorbehouden voor **(GPP)**:

- patiënten met algemeen ziekzijn en koorts >38,5°C
- aanwezigheid van sterk purulent sputum
- wanneer na vier dagen onvoldoende verbetering optreedt, ondanks maximale bronchodilatatie en orale glucocorticoiden

Eerste keuze: amoxicilline 3x 1 g per dag per os gedurende acht dagen **[1C]**.

Indien een herevaluatie na 48 uur wijst op onvoldoende verbetering, vervangt men de helft van de totale dagdosis amoxicilline door amoxicilline-clavulaanzuur: driemaal [500 mg amoxicilline + 500 mg amoxicillineclavulaanzuur]. Om praktische redenen kan men er echter voor kiezen amoxicilline volledig te vervangen door amoxicillineclavulaanzuur: driemaal 875/125 mg per dag per os gedurende acht dagen **[1C].**

Alternatief bij niet-IgE gemedieerde allergie aan penicilline: cefuroxim axetil driemaal 500 mg per dag per os gedurende 8 dagen **[1C]**.

Alternatief bij echte IgE-gemedieerde allergie aan ß -lactamantibiotica (type I): moxifloxacine eenmaal 400 mg per dag per os gedurende 8 dagen **[1C]**.

Toelichting:

Ook bij de indicatiestelling voor het starten van antibiotica, worden de indicaties veralgemeend in plaats van nog een onderscheid te maken tussen ernstige en niet-ernstige exacerbatie. Zoals in de GOLD-richtlijn wordt er ook weer vermeld dat de criteria controversieel zijn, gezien ze berusten op consensus. Geen enkele studie rechtvaardigt het systematisch voorschrijven van antibiotica bij iedere niet-ernstige exacerbatie in de ambulante praktijk[13,14]. Antibiotica worden voorbehouden voor:

- erg zieke patienten
- aanwezigheid van sterk purulent sputum
- wanneer na vier dagen geen verbetering optreedt, ondanks maximale bronchodilatatie en orale glucocorticoiden

Voor elk criterium om wel of niet antibiotica te starten, werd nagekeken in welke richtlijn deze voorkomen en op welke evidence ze gebaseerd zijn. Zo werden er evidence tabellen gemaakt voor onder meer CRP, FEV1 en sputumpurulentie[15,16].

CRP wordt enkel bepaald bij twijfel en is enkel zinvol in de 2de fase na beoordeling van het klinisch beeld. Zo niet heerst er gevaar voor over- of onderbehandeling. De richtwaarden voor de afkappunten zijn onduidelijk bij gebrek aan gegevens. NHG heeft het over een afkapwaarde van 40% obv 1 studie van Miravitlles 2013[17]. Uit onderzoek met 152 eerstelijnspatiënten met licht tot matig COPD uit de placeboarm van een RCT waarin amoxicilline/ clavulaanzuur vergeleken werd met placebo, bleek de CRP (naast purulent sputum) de enige factor geassocieerd met een ongunstige uitkomst (CRP 40 mg/l; OR, 13,4; 95%-BI 4,6 tot 38,8). Bij aanwezigheid van beide items was de waarschijnlijkheid van falen zonder antibioticum 63%.

Wat de keuze van het antibioticum betreft, was het een afweging en was de datacollectie minder evident. De meest voorkomende oorzakelijke kiemen voor COPD-exacerbatie zijn: Haemophilus Influenzae, Streptococcus Pneumoniae, Pseudomonas Aeruginosa en Moraxella Cattharralis (in volgorde van belangrijkheid). Gegevens over prevalentie en resistentie uit de eerste lijn zijn echter beperkt.

Voor het verzamelen van de recentste gegevens omtrent prevalentie en resistentiepatronen werden volgende instanties gecontacteerd: Prof. Verhaegen van het laboratorium microbiologie UZ Leuven, Prof. Martiny (microbiologie Saint-Pierre Brussel), Prof Coenen, Prof. Goossens, Katherine Loens en Ann Versporten van het departement klinische biologie UA, Dr. M.A. Kusters-van Someren (Directeur Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie), Yvonne Beeuwkes (Stichting werkgroep antibioticabeleid- SWAB), Virginie Maes, Tine Grammens en Elise Mendes da Costa van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV), Prof. Yvette Miendje en Dr. M. A. Argudín (bacteriologie ULB), Dr. Johan Beert (klinische biologie AML).

De uiteindelijke data die in de richtlijn verwerkt werden zijn onderstaande:

Voor streptococcus pneumoniae bestaat er een jaarrapport van het referentielaboratorium microbiologie van het UZ Leuven: "Surveillance van de pneumococceninfecties in België. Verslag voor 2015", onder toezicht van Prof. Verhaegen[18]. Hieruit blijkt een toename van 10% naar 11.3% stammen met een verminderde gevoeligheid voor penicillines. Bij 10% hiervan is er sprake van echte resistentie. Al bij al kunnen we dus concluderen dat penicillines nog steeds gelden als voorkeursbehandeling bij de pneumococceninfecties.

Data voor Haemophilus uit de eerste lijn werden bekomen via het Algemeen Medisch Labo (AML) te Antwerpen via klinisch bioloog Johan Beert[19]. Uit een bestand met 60.000 analyses uit de eerste lijn en WZC in Vlaanderen, werden de sputumstalen geselecteerd. Uit deze 16.000 analyses werden vervolgens de 7.000 Haemophilusstalen geselecteerd en geanalyseerd.

| | Sensitief | Resistent | Intermediar | Totaal | Percentage Resistentie |
|---|---|---|---|---|---|
| **Amoxi-clavulaanzuur** | 739 | 80 | 1 | 820 | 9,88% |
| **Ampicilline** | 624 | 216 | 0 | 840 | 25,71% |
| **Chloramphenicol** | 745 | 15 | 1 | 761 | 1,97% |
| **Cefotaxime** | 741 | 13 | 1 | 755 | 1,85% |
| **Erythromycine** | 35 | 43 | 637 | 715 | 95,11% |
| **Moxifloxacine/ Ofloxacine** | 815 | 8 | 0 | 823 | 0,97% |
| **Rifampicine** | 745 | 11 | 0 | 756 | 1,46% |
| **Trimethoprim-sulfametox.** | 624 | 160 | 19 | 803 | 22,29% |
| **Tetracycline** | 784 | 23 | 14 | 821 | 4,51% |
| **Cefaclor** | 97 | 6 | 6 | 109 | 11,01% |
| **Cefuroxime** | 98 | 2 | 6 | 106 | 7,54% |
| | | | | | |
| **Totaal** | 6047 | 572 | 685 | 7309 | |

Hieruit blijkt een resistentie van +/- 25% voor amoxicilline en een resistentie van +/- 10% voor amoxiclavulaanzuur. Volgens deze recente cijfers gaat het dus om een stijging van resistentie voor amoxicilline[20]. Gezien H. Influenzae de oorzaak is van ongeveer 10% van de exacerbatie (virale en andere oorzaken mee in rekening gehouden), wil dit zeggen dat er hierdoor globaal een risico voor resistentie tegen amoxicilline is in 3-4% van alle exacerbaties. Dit acht de auteursgroep niet als voldoende om de kernboodschap te veranderen naar amoxiclavulaanzuur in eerste keuze. Dit zou grote resistentieproblemen kunnen meebrengen in de toekomst. Indien er een zeker risico bestaat bij bepaalde patiënten, kan altijd geopteerd worden voor amoxiclavulaanzuur. Voor de cefalosporines en de quinolones wordt bevestigd dat zij een goed alternatief zijn bij allergie.

Voor Pseudomonas Aeruginosa wordt het resistentiepatroon beschreven in "Surveillance van antibioticaresistente bacteriën In Belgische ziekenhuizen: Jaarrapport 2014"[21]. Het is dan ook een kiem die men hoofdzakelijk terugvindt bij patiënten van het type GOLD IV en bijgevolg in de intrahospitaal setting[22].

Voor Moraxella Catharralis werden geen goede gegevens gevonden. Het BCFI confirmeert dat macroliden geen eerstekeuzepreparaten zijn voor empirische behandeling van respiratoire infecties, aangezien de voornaamste verwekker, S. pneumoniae, in belangrijke mate resistent geworden is en macroliden daarenboven weinig of niet actief zijn tegen H. influenzae en M. catarrhalis[(23)].

Onderbouwing:


- Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA, Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease., Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD010257

- Carl Llor, Ana Moragas, Silvia Hernández, Carolina Bayona, and Marc Miravitlles "Efficacy of Antibiotic Therapy for Acute Exacerbations of Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 186, No. 8 (2012), pp. 716-723.

- Soler N, Esperatti M, Ewig S, et al. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patient with exacerbations of COPD.Eur Respir J 2012; 40: 1344–1535

- Soler N, Torres A. Significance of sputum purulence to guide antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* Jan 2013;41(1):248-249

- Miravitlles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? Chest. 2013 Nov;144(5):1571-7. doi: 10.1378/chest.13-0518.

- Laboratorium microbiologie Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg Leuven, Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België: Verslag voor 2015.

- Algemeen Medisch Laboratorium AML: stalen 2011-2016 (https://www.aml-lab.be/)

- Rapport 2011 Referentiecentrum voor *Haemophilus influenza*

- Béatrice Jans, Prof. Dr. Youri Glupczynski, Prof. Dr. Herman Goossens, Prof. Dr. Olivier Denis, WIV-ISP, Surveillance van antibioticaresistente bacteriën In Belgische ziekenhuizen: Jaarrapport 2014

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Surveillance report: antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014, www.ecdc.europa.eu

- http://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=9795

**Klinische vraag 6: Wat zijn de indicaties voor hospitalisatie of verwijzing?**

**P:** COPD-patiënten
**I:** criteria voor hospitalisatie/verwijzing
**C:** status tov stabiele fase
**O:** morbiditeit/mortaliteit/hospitalisatie

Kernboodschap:

Mogelijke indicaties voor doorverwijzing zijn: dyspneu leidt tot uitputting, cyanose, acute ernstige dyspneu en geen effect van bronchodilatatie binnen de 30 min, ernstig onderliggend COPD (FEV1< 50%), ademhalingsfrequentie ↓, ontwikkelen van perifeer oedeem, deterioratie mentale status, bewustzijn ↓, abnormaal lage systolische bloeddruk; kan wijzen op longembool zeker als er geen reactie is op zuurstoftherapie, comorbiteiten met een ernstig verloop en/ of die slecht gecontroleerd zijn (hartfalen, DM, aritmie,..), voorgeschiedenis van exacerbaties die ziekenhuisopname vereisten, frequente exacerbaties, onvoldoende zorgmogelijkheden in de thuissituatie, respiratoire insufficiëntie in het verleden, oudere leeftijd **(GPP)**

Toelichting:

Het antwoord op deze vraag is moeilijk te baseren op evidence. Daarom werd de aanbeveling vooral geformuleerd obv consensus: we overliepen de indicaties uit de verschillende richtlijnen en weerhielden de belangrijkste en meest werkbare. De indicaties voor doorverwijzing zijn eveneens een beschrijving voor de mate van de ernst van de exacerbatie, die doorverwijzing noodzaakt. Nadien werd via peer review procedure tijdens de LOK nagegaan hoeveel waarde elke deelnemer toekende aan elke indicatie.

Onderbouwing:


- Elinck K, Vints A, Sibille Y, et al. Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. Aanbevelingen voor een goed gebruik van antibiotica, BAPCOC, 2009
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD ). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. www.goldcopd.com
- Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP, Muris JW, Van der Molen T, In 't Veen JCCM, Chavannes NH, Broekhuizen BDL, Barnhoorn MJM, Smeele I, Geijer RMM, Tuut MK. NHG-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. NHG-Standaard COPD (derde herziening). Huisarts Wet 2015;58(4):198-211.
- Veteran's Affairs/Department of Defense (VA/DoD) Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. http://www.healthquality.va.gov/guidelines/cd/copd/

# 3. Discussie

Uit de peer-review procedure bij de 13 aanwezige huisartsen tijdens de LOK-bijeenkomst kwamen volgende resultaten naar voor (indien 80% van de responders akkoord gingen (score 7-9), werd dit beschouwd als een consensus):

1. Indicaties voor doorverwijzing:

Grotendeels werd er akkoord gegaan met de vooropgestelde indicaties. 100% van de deelnemers was akkoord met volgende indicaties: dyspnee leidend tot uitputting, geen effect met bronchodilatatie, cyanose, verminderd bewustzijn en abnormaal lage systolische bloeddruk. Een consensus (>80% akkoord) werd bereikt voor volgende indicaties: dalende ademhalingfrequentie, ontwikkelen van perifeer oedeem, slecht gecontroleerde comorbiditeiten, onvoldoende zorgmogelijkheden in de thuissituatie en respiratoire insufficiëntie in het verleden.
Over volgende indicaties was er onenigheid: onderliggend ernstig COPD met FEV1<50%, voorgeschiedenis van exacerbaties met ziekenhuisopname, frequente exacerbaties en oudere leeftijd. Dit met de beredenering dat een acute exacerbatie niet noodzakelijk in de lijn ligt van vorige exacerbaties of de ernst van het onderliggend COPD en deze dus niet meespelen in de noodzaak tot hospitalisatie in de acute setting.

2. Inschatting van de ernst

Met volgende indicaties gaat 100% van de artsen akkoord: gebruik van hulpademhalingsspieren, cyanose, moeilijkheden bij praten en ernstig zieke patiënten. Consensus werd bereikt voor: de ernst van het onderliggend COPD en de graad van airflow limitatie,vorige exacerbaties: aantal en/of hospitalisaties, paradoxale thoraxbewegingen, ademhalingsfrequentie >25/min, hartslag > 110/min en pursed lip breathing. Deze bovenstaande zijn voor de artsen indicatiever bij de beoordeling van ernst dan bijvoorbeeld de onderhoudsbehandeling, de comorbiditeiten, temperatuur>38°C en nieuw ontstaan perifeer oedeem. Voor de inschatting van de ernst lijkt er bij de deelnemende artsen meer onenigheid voor de elementen uit de medische voorgeschiedenis dan voor de elementen uit het klinisch onderzoek.

Over 02-bepaling zijn de meningen uiteenlopend: de meerderheid bepaalt systematisch, terwijl enkelen hiervan afzien. Een afkapwaarde van 90% wordt het frequentst gehanteerd. Voor toediening van zuurstof zal eerder 80% de referentie zijn, luidt het.

3. Technische onderzoeken

62% van de artsen zal opteren voor een RX thorax bij twijfel aan differentiaal diagnose als decompensatie cordis, pneumonie of pneumothorax. Een reden om deze niet uit te voeren is de setting bij oudere patiënten (vervoer ed..).
77% van de artsen is akkoord met de stelling dat sputumkweek en spirometrie niet aanbevolen zijn.

CRP-bepaling zal vooral gebeuren bij: vermoeden van ernstig lijden, bij twijfel over het opstarten van antibiotica, bij zieke patiënten, bij onvoldoende klinische verbetering, om de evolutie op te volgen, .. 23% zou geen CRP bepaling doen in de ambulante setting. Over de afkapwaarde zijn de meningen verdeeld tussen de waarden van 20 tot 60 mg/dl. 40mg/dl kwam 3x naar voor.

4. Antibiotica

De grootste indicator voor antibiotherapie is algemeen ziekzijn met koorts tot >38,5°C (100% akkoord).

91% van de artsen zou antibiotica opstarten bij onvoldoende verbetering na 4d ondanks maximale bronchodilatatie en corticotherapie. Bij de 9% van de artsen die met deze stelling niet akkoord ging, was de reden dat ze bij onvoldoende verbetering antibiotica sneller opstarten dan na 4 dagen. Een arts maakte de opmerking dat pneumologen hem aanraadden om bij het minste teken van infectie reeds antibiotica te starten en niet eerst af te wachten.

Aanwezigheid van sterk purulente sputa is voor 82% van de artsen een indicator voor opstart van antibiotica, terwijl 18% hier matig mee akkoord gaat.

Over de keuze van het antibioticum werd achteraf werd een discussie gevoerd: het merendeel van de artsen zou in eerste instantie opteren voor amoxicilline + clavulaanzuur (69%), met als argument dat dit zo door richtlijnen en pneumologen aanbevolen wordt.. Bijkomend argument is dat bij herevaluatie na 24u toch vaak overgeschakeld wordt van amoxicilline naar de associatie met clavulaanzuur, dus zekerheidshalve en om praktische redenenen initieel best al met de associatie gestart wordt.

Voor amoxicilline 3x1g/dag kiest slechts 15% van de artsen systematisch, terwijl 15% steeds één van beide bovenstaande zal kiezen.

54% van de artsen vermeldde uitdrukkelijk het gebruik van moxifloxacine als 2$^{de}$ optie of in geval van peni-allergie.

Opmerkelijk is dat veel huisartsen in eerste instantie zouden opteren voor amoxiclavulaanzuur. Nochtans is hier in de literatuur onvoldoende onderbouwing voor. .

# 4. Conclusie

In deze masterproef wordt de procedure beschreven voor herziening van een richtlijn. Aan de hand hiervan, werd meegewerkt aan de herziening van de BAPCOC richtlijn “Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk”.

Klinische vragen 3 tem 6 worden uitgewerkt:

3. Hoe evalueer ik de ernst?

De opdeling in klassen van ernst wordt verlaten. Voor de criteria voor inschatting van de ernst werden elementen uit de medische voorgeschiedenis en het klinisch onderzoek opgelijst obv de verschillende richtlijnen.

4. Wat is de medicamenteuze behandeling van acute exacerbatie?

Er wordt een stappenplan geformuleerd voor behandeling. Het grootste verschil tov de oorspronkelijke richtlijn is de kernboodschap voor de duur van de corticotherapie, die obv een recente systematic review van Walters et al. wordt verkort naar 5d methylprednisolone 32mg.

5. Wanneer start ik antibiotica en welk antibioticum kies ik?

De criteria voor het starten van antibiotica zijn: patiënten met algemeen ziekzijn en koorts >38,5°C, aanwezigheid van sterk purulent sputum, wanneer na vier dagen onvoldoende verbetering optreedt, ondanks maximale bronchodilatatie en orale glucocorticoiden. Na analyse van de recentste data voor S. Pneumoniae, H. Influenzae, P. Aeruginosa en M. Catharralis, werden de kernboodschappen ongewijzigd gelaten op eerste keuze amoxicilline 3x1g/dag. Dit in tegenstrijd met de algemene trend van de huisartsen tijdens de peer review om initieel amoxiclavulaanzuur voor te schrijven.

6. Wat zijn de indicaties voor hospitalisatie of verwijzing?

Voor deze kernboodschap werden weer de criteria uit de verschillende richtlijnen gecombineerd en opgelijst.

Een groot deel van deze consensus werd bevestigd obv de klinische expertise in de peer-review procedure op de LOK-vergadering voor huisartsen. Eveneens is het de bedoeling dezelfde flowchart door te sturen naar oa pneumologen en infectiologen om ook hier een peer review procedure te organiseren. Hier is onder andere de bedoeling om de criteria voor inschatting van ernst en doorverwijzing na te gaan. Obv hun expertise zal duidelijker blijken wat de risicofactoren zijn. De oorspronkelijke auteurs zullen ook nog als experten worden aangeduid. Het andere deel schuift naar de research agenda.

**Bijlage 1: flowchart+ brochure LOK vergadering**

LOK 26/01/2017

Beste collega,

Hartelijk dank om deel te nemen aan dit eerste deel van de peer review procedure. Deze procedure is noodzakelijk als onderdeel in de herziening van de BAPCOC-richtlijn “Acute COPD-exacerbatie” .

De richtlijn heeft tot doel de arts te ondersteunen bij de diagnose en behandeling van patiënten met acute exacerbatie van COPD. De richtlijn is in de eerste plaats geschreven voor huisartsen maar kan ook geraadpleegd worden door andere artsen en zorgverstrekkers in de ambulante zorg.

In bijlage vindt u de eerste versie van de flowchart , ofwel de samenvatting van de herziene richtlijn.

De vragenlijst hierna bestaat uit een aantal stellingen waarvan we aan u als expert willen vragen in welke mate u deze kan onderschrijven. De vragen gaan over aspecten van acute COPD-exacerbatie waarover op dit ogenblik onvoldoende wetenschappelijke evidentie bestaat, maar die toch belangrijk zijn om in de richtlijn op te nemen. Na het al dan niet bevestigen van de consensus obv jullie klinische expertise, wordt er nadien een research agenda opgesteld.

Gelieve uw niveau van overeenstemming met de volgende stelling te scoren wanneer 1 = totaal niet akkoord en 9 = zeer sterk akkoord.

Door het beantwoorden van deze vragenlijst, verbindt u zich ertoe om de inhoud ervan strikt confidentieel te houden tot na de publicatie van de richtlijn.

Hartelijk dank voor uw medewerking,

Vriendelijke groeten,

De auteursgroep

Prof. Jan Vandevoorde, Prof. Paul Van Royen , Glenn Leemans, Astrid Collas

## AANPAK VAN ACUTE EXACERBATIES VAN COPD IN DE AMBULANTE PRAKTIJK

Definitie: Er bestaat geen uniforme definitie voor een acute exacerbatie van COPD. De meeste definities bevatten een of meer van de volgende symptomen: toename van de dyspneu, hoest , hoeveelheid sputa of purulentie van de sputa. In de GOLD -richtlijn van 2016 spreekt men van deterioratie van de respiratoire symptomen van de patiënt, die groter is dan de normale dag-tot dag variatie en leidt tot verandering in medicatie.

Mogelijke indicaties voor doorverwijzing (GPP):

- dyspneu leidt tot uitputting
- cyanose
- acute ernstige dyspneu en geen effect van bronchodilatatie binnen de 30 min
- ernstig onderliggend COPD (FEV1< 50%)
- ademhalingsfrequentie ↓
- ontwikkelen van perifeer oedeem
- deterioratie mentale status, bewustzijn ↓
- abnormaal lage systolische bloeddruk; kan wijzen op longembool zeker als er geen reactie is op zuurstoftherapie
- comorbiteiten met een ernstig verloop en/ of die slecht gecontroleerd zijn (hartfalen, DM, aritmie,..)
- voorgeschiedenis van exacerbaties die ziekenhuisopname vereisten
- frequente exacerbaties
- onvoldoende zorgmogelijkheden in de thuissituatie
- respiratoire insufficiëntie in het verleden
- oudere leeftijd



Verdere inschatting van de ernst (GPP):

-beoordeel volgende elementen uit de medische voorgeschiedenis:

- Ernst van het onderliggend COPD en de graad van airflow limitatie
- Vorige exacerbaties: aantal en/of hospitalisaties
- Comorbiditeiten
- Huidige onderhoudsbehandeling

- beoordeel volgende klinische verschijnselen:

- temperatuur > 38,5°C

- ademhalingsfrequentie >25/min
- hartslag >110/min
- gebruik hulpademhalingsspieren in rust (toename van de dyspneu in rust)
- paradoxale thoraxbeweging
- moeite met uitspreken van volledige zin, niet plat kunnen liggen
- (toename van de) cyanose
- erg zieke patiënten
- pursed lip breathing
- nieuw optreden van perifeer oedeem



Technische onderzoeken:

thoraxradiografie bij twijfel over aanwezigheid van een pneumonie, decompensatio cordis of pneumothorax
sputumkweek niet aanbevolen
spirometrie niet aanbevolen



Bij twijfel aan de ernst:

Meet bij twijfel aan het te volgen beleid de zuurstofsaturatie met een pulsoximeter -> Mogelijks toch doorverwijzen (Wanneer <90% is dit een bijkomend argument voor doorverwijzing. NHG raadt aan obv 1 studie om 92% als afkappunt te nemen)



Aanpak:

1. controleer de inhalatietechniek
2. doseeraerosol met voorzetkamer
3. verhoog de frequentie, dosis bronchodilatatie; combineer anticholinergica met ß2-mimetica
4. overweeg verneveling
5. prednisolon 40 mg(= 32mg methylprednisolone) per dag gedurende 5 dagen voor alle patiënten die onvoldoende reageren op vorige stappen **[1A]**



wanneer **deterioratie** ondanks vorige stappen: doorverwijzen



6. antibiotica niet systematisch aanbevolen [AG A] wel voorbehouden voor [1C]:

- patiënten met algemeen ziekzijn en koorts >38,5°C
- aanwezigheid van sterk purulent sputum
- wanneer na vier dagen onvoldoende verbetering optreedt, ondanks maximale bronchodilatatie en orale glucocorticoiden

verricht bij twijfel over de ernst van het ziekzijn een CRP-bepaling



eerste keuze: amoxicilline driemaal 1 g per dag per os gedurende acht dagen [1C].

indien een herevaluatie na 48 uur wijst op onvoldoende verbetering, vervangt men de helft van de totale dagdosis amoxicilline door amoxicilline-clavulaanzuur: driemaal [500 mg amoxicilline + 500 mg amoxicillineclavulaanzuur]. Om praktische redenen kan men er echter voor kiezen amoxicilline volledig te vervangen door amoxicillineclavulaanzuur: driemaal 875/125 mg per dag per os gedurende acht dagen [1C].

Alternatief bij niet-IgE gemedieerde allergie aan penicilline: cefuroxim axetil driemaal 500 mg per dag per os gedurende 8 dagen [1C].

Alternatief bij echte IgE-gemedieerde allergie aan ß -lactamantibiotica (type I): moxifloxacine eenmaal 400 mg per dag per os gedurende 8 dagen [1C].

*Theophyllines worden als 2de lijns-therapie beschouwd, enkel te gebruiken in bepaalde gevallen wanneer er onvoldoende resultaat is met kortwerkende ß2-mimetica.

**1. Indicaties voor doorverwijzing**

In welke mate gaat u akkoord met de indicaties voor doorverwijzing?

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Ik heb onvoldoende expertise om deze vraag te beantwoorden |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dyspnee die leidt tot uitputting | | | | | | | | | | |
| Cyanose | | | | | | | | | | |
| Acute ernstige dyspnee en geen effect van bronchodilatatie binnen de 30 min | | | | | | | | | | |
| Ernstig onderliggend COPD (FEV1< 50%) | | | | | | | | | | |
| Ademhalingsfrequentie ↓ | | | | | | | | | | |
| Ontwikkelen van perifeer oedeem | | | | | | | | | | |
| Deterioratie mentale status, bewustzijn ↓ | | | | | | | | | | |
| Abnormaal lage systolische bloeddruk; kan wijzen op longembool zeker als er geen reactie is op zuurstoftherapie | | | | | | | | | | |
| Comorbiteiten met een ernstig verloop en/ of die slecht gecontroleerd zijn (hartfalen, DM, aritmie,..) | | | | | | | | | | |
| Voorgeschiedenis van exacerbaties die ziekenhuisopname vereisten | | | | | | | | | | |
| Frequente exacerbaties | | | | | | | | | | |
| Onvoldoende zorgmogelijkheden in de thuissituatie | | | | | | | | | | |
| Respiratoire insufficiëntie in het verleden | | | | | | | | | | |
| Oudere leeftijd | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| De lijst is volledig | | | | | | | | | | |
| De indicaties zijn duidelijk | | | | | | | | | | |

**Commentaar**

**2. Inschatting van de ernst:**

In welke mate gaat u akkoord met de elementen voor inschatting van de ernst?

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Ik heb onvoldoende expertise om deze vraag te beantwoorden |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| elementen uit de medische voorgeschiedenis: | | | | | | | | | | |
| • Ernst van het onderliggend COPD en de graad van airflow limitatie<br>• Vorige exacerbaties: aantal en/of hospitalisaties<br>• Comorbiditeiten<br>• Huidige onderhoudsbehandeling | | | | | | | | | | |
| klinische verschijnselen: | | | | | | | | | | |
| • temperatuur > 38,5°C<br>• ademhalingsfrequentie >25/min<br>• hartslag >110/min<br>• gebruik hulpademhalingsspieren in rust (toename van de dyspneu in rust)<br>• paradoxale thoraxbeweging<br>• moeite met het uitspreken van een volledige zin, niet plat kunnen liggen<br>• (toename van de) cyanose<br>• erg zieke patiënten<br>• pursed lip breathing<br>• nieuw optreden van perifeer oedeem | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| De lijst is volledig | | | | | | | | | | |
| De indicaties zijn duidelijk | | | | | | | | | | |

**Commentaar**

| |
|---|
| |
| **Is 02-meting voor u een indicator van de ernst? Vanaf welke waarde? Gaat u deze sowieso bepalen?** |
| |

**3. Technische onderzoeken:**

In welke mate gaat u akkoord met de plaats van volgende technische onderzoeken?

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Ik heb onvoldoende expertise om deze vraag te beantwoorden |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| thoraxradiografie bij twijfel over aanwezigheid van een pneumonie, decompensatio cordis of pneumothorax [AG C] | | | | | | | | | | |
| sputumkweek niet aanbevolen [AG D] | | | | | | | | | | |
| spirometrie niet aanbevolen [AG D] | | | | | | | | | | |

**Commentaar**

| |
|---|
| |
| **Zou u een CRP-bepaling doen? Wanneer? Wat is voor u de afkapwaarde?** |
| |

**4. Indicaties voor antibiotica:**

In welke mate gaat u akkoord met de volgende indicaties voor toediening van antibiotica?

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Ik heb onvoldoende expertise om deze vraag te beantwoorden |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - patiënten met algemeen ziekzijn en koorts >38,5°C | | | | | | | | | | |
| - aanwezigheid van sterk purulent sputum | | | | | | | | | | |
| - wanneer na vier dagen onvoldoende verbetering optreedt, ondanks maximale bronchodilatatie en orale glucocorticoiden [AG D] | | | | | | | | | | |

**Commentaar**

**5. Welke antibioticum zou u voorschrijven? (wat is uw motivatie?)**

**6. Nog algemene opmerkingen over de richtlijn?**

Hartelijk bedankt!

## Bijlage 2: protocol ethische commissie

**PROTOCOL masterproef Astrid Collas:**

**AANPAK VAN ACUTE EXACERBATIES VAN COPD IN DE AMBULANTE PRAKTIJK**

1. Inleiding en probleemstelling

Bij acute exacerbaties van COPD worden in de huisartsenpraktijk zeer frequent antibiotica voorgeschreven. Ook is het onduidelijk of altijd de correcte medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling wordt voorgeschreven.
Naar aanleiding van de updating van de Belgische richtlijn over de aanpak van acute exacerbaties in de ambulante praktijk, zal de praktische haalbaarheid van de deze getoetst worden in de opleidingspraktijk.

2. Updating richtlijn:

Fase 1: Binnen de auteursgroep worden de doelen, klinische vragen en PIPOH-elementen (patient population, intervention, professionals targeted by the guideline, outcomes, healthcare setting and context) gedefinieerd. Voor deze richtlijn werden volgende klinische vragen geformuleerd:

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

  Andere niet-medicamenteuze maatregelen zullen ook in beschouwing gebracht worden: o.a. vocht en voedingsbalans, respiratoire revalidatie, educatie,..

Hierna gebeurt een systematische zoektocht naar relevante internationale richtlijnen, systematische reviews en Belgische EBM-informatie om de te updaten richtlijn mee te vergelijken.
Deze informatie wordt gescreend en gewaardeerd (critical appraisal) door achtereenvolgens evaluatie op basis van b.v. het Agree-II instrument, inventarisatie van de inhoud, waardering op courantheid, samenhang en toepasbaarheid. De selectie van de aanbevelingen voor de updating is dan de volgende stap.

Fase 2: Uitwerking van de ge-update richtlijn en het formuleren van een praktische en wetenschappelijk correcte aanbeveling voor goede medische praktijkvoering toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Een Grade-codering wordt toegekend om de graad van sterkte van de aanbeveling aan te geven.

Fase 3: Toetsing. De ontwerptekst wordt eerst ter beoordeling voorgelegd aan de werkgroep (stakeholders + oorspronkelijke auteurs) en getoetst aan de Agree en Adapte instrumenten. Hierna gebeurt een finaal nazicht door een leescommissie en ten slotte wordt de richtlijn gevalideerd bij CEBAM.

3. Studieopzet: toetsing in de praktijk:

Dit onderzoek is een kwaliteitsverbeterend project waarbij er getracht wordt om de aanpak van een acute exacerbatie van COPD te optimaliseren in de huisartsenpraktijk. De praktische toepasbaarheid van de ge-update richtlijn zal hierbij getoetst worden in de opleidingspraktijk. Hiervoor zal aan de hand van een vragenlijst een peiling verricht worden bij huisartsen in de LOK-groep, naar hun mening over de nieuwe versie van de richtlijn.

4. Onderzoeksvragen

Hoe haalbaar is de toepassing van de richtlijn acute exacerbatie van COPD in de huisartsenpraktijk?

5. Inclusie-en exclusiecriteria

Huisartsen van de LOK-groep Groot-Bijgaarden-Zellik 2016-2017.

**Bijlage 3: advies ethische commissie**

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00 / Fax +32 3 829 03 20
www.uza.be / 900874.619.603

Universiteit Antwerpen

ETHISCH COMITE

Prof. dr. P. Van Royen
UA
Huisartsgeneeskunde
Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 35 44

***Herziening richtlijn : Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk (manama Astrid Collas)***

| datum | ons kenmerk | contactpersoon |
|---|---|---|
| 4/04/2016 | 16/9/105 | Annelies Van Looy<br>Anniek Leersert<br>ethisch.comite@uza.be |

**DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES**

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen heeft bovenvermelde studie besproken en geeft een gunstig advies dd. 4/04/2016.

De volgende bijlagen werden volgens de ICH-GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- CV onderzoeker
  Dr. Collas
- Informatie- en toestemmingsformulier NL aangepaste versie dd. 21/03/2016
  versie 2
- Protocol aangepaste versie dd. 21/03/2016
  versie 2

Tenslotte verzoeken wij u ons volgende data te melden:
-Startdatum inclusie patiënten
-Datum waarop de studie wordt afgesloten en de reden hiervoor:
o Nooit opgestart
o Vroegtijdig stopgezet
o Einde studie

Met vriendelijke groeten,

Prof. dr. P. Cras
Voorzitter Ethisch Comité

CC: Prof. dr. R. Remmen, UA - Huisartsgeneeskunde, Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk

## Referenties


1. Elinck K, Vints A, Sibille Y, et al. Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. Aanbevelingen voor een goed gebruik van antibiotica, BAPCOC, 2009

2. Apraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) II http://www.agreetrust.org/resource-centre/the-original-agree-instrument/

3. The Adapte Collaboration (2009). The Adapte Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from http://www.g-i-n.net

4. Werkgroep ontwikkeling richtlijnen voor de eerste lijn, Handboek voor de partners betrokken bij updating van richtlijnen volgens format EBMPracticeNet.be, januari 2017

5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD ). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. www.goldcopd.com

6. Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP, Muris JW, Van der Molen T, In 't Veen JCCM, Chavannes NH, Broekhuizen BDL, Barnhoorn MJM, Smeele I, Geijer RMM, Tuut MK. NHG-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. NHG-Standaard COPD (derde herziening). Huisarts Wet 2015;58(4):198-211.

7. Veteran's Affairs/Department of Defense (VA/DoD) Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. http://www.healthquality.va.gov/guidelines/cd/copd/

8. Van Royen P. GRADE Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. Huisarts Nu 2008; 37 (9): 505-9

9. Vanfleteren, Spruit, Groenen et al. Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and ystemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Am J Respir Crit Care Med Vol 187, Iss. 7, pp 728–735, Apr 1, 2013

10. Alex J. Mackay, Gavin C. Donaldson, Anant R.C. Patel, Richa Singh, Beverly Kowlessar and Jadwiga A. Wedzicha. Detection and severity grading of COPD exacerbations using the exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT) Eur Respir J 2014; 43: 735–744 | DOI: 10.1183/09031936.00110913

11. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R., Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD006897.

12. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Gibson PG,Wood-Baker R, Walters EH.Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD001288

13. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA, Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease., Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD010257

14. Carl Llor, Ana Moragas, Silvia Hernández, Carolina Bayona, and Marc Miravitlles "Efficacy of Antibiotic Therapy for Acute Exacerbations of Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 186, No. 8 (2012), pp. 716-723.

15. Soler N, Esperatti M, Ewig S, et al. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patient with exacerbations of COPD.Eur Respir J 2012; 40: 1344–1535

16. Soler N, Torres A. Significance of sputum purulence to guide antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* Jan 2013;41(1):248-249

17. Miravitlles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? Chest. 2013 Nov;144(5):1571-7. doi: 10.1378/chest.13-0518.

18. Laboratorium microbiologie Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg Leuven, Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België: Verslag voor 2015.

19. Algemeen Medisch Laboratorium AML: stalen 2011-2016 (https://www.aml-lab.be/)

20. Rapport 2011 Referentiecentrum voor *Haemophilus influenza*

21. Béatrice Jans, Prof. Dr. Youri Glupczynski, Prof. Dr. Herman Goossens, Prof. Dr. Olivier Denis, WIV-ISP, Surveillance van antibioticaresistente bacteriën In Belgische ziekenhuizen: Jaarrapport 2014

22. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Surveillance report: antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014, www.ecdc.europa.eu

23. http://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=9795