

- Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
- 20 Offringa M, Assendelft WJ, Scholten RJP. Inleiding in evidence-based medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2000:15-6.
- 21 Davidoff F, Florance V. The informationist: a new health profession? *Ann Intern Med* 2000;132:996-8.
- 22 Van Everdingen JJE. Van consensus naar CBO-richtlijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2086-9.
- 23 Swinglehurst DA, Pierce M. Questioning in general practice—a tool for change. *Br J Gen Pract* 2000;50:747-50.
- 24 Verhoeven AAH. Information-seeking by general practitioners [Dissertatie]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1999:45.
- 25 Verhoeven AAH, Boerma EJ, Meyboom-de Jong B. Het gebruik van informatiebronnen door huisartsen. Een literatuuroverzicht. *Huisarts Wet* 1996;39:12-5.
- 26 McManus RJ, Wilson S, Delaney BC, Fitzmaurice DA, Hyde CJ, Tobias RS, et al. Review of the usefulness of contacting other experts when conducting a literature search for systematic reviews. *BMJ* 1998;317:1562-3.
- 27 Pitkin RM, Branagan MA, Burmeister LF. Accuracy of data in abstracts of published research articles. *JAMA* 1999;281:1110-1.
- 28 Brassey J. In defence of ATTRACT. Online letter in *BMJ* 2001; July 6. <http://bmj.com/cgi/eletters/322/7285/529> bezocht op 16 augustus 2002.
- 29 Flottorp S, Oxman AD, Høvelsrud K, Treweek S, Herrin J. Cluster randomised controlled trial of tailored interventions to improve the management of urinary tract infections in women and sore throat. *BMJ* 2002;325:367-72.
- 30 Ely JW, Osheroff JA, Ferguson KJ, Chambliss ML, Vinson DC, Moore JL. Lifelong self-directed learning using a computer database of clinical questions. *J Fam Pract* 1997;45:382-8.

Vroegtijdige opsporing en behandeling van COPD en astma: lessen voor de praktijk

Guido van den Boom

Samenvatting

Van den Boom G. Vroegtijdige opsporing van behandeling van COPD en astma: lessen voor de praktijk. *Huisarts Wet* 2003;46(1):17-20.

In een screeningsonderzoek naar astma en COPD bij vermoedelijk gezonde volwassenen bleek dat een aanzienlijke proportie (8-20%, afhankelijk van gekozen criteria) objectieve of vroege verschijnselen heeft van obstructieve longziekte. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt doordat veel patiënten niet met klachten of symptomen bij de huisarts komen. In de onderzoeksopzet werd verondersteld dat een versnelde achteruitgang in FEV₁ een instrument zou kunnen zijn voor individuele vroege opsporing. Dit bleek in de praktijk niet haalbaar en technisch te onbetrouwbaar. Ook bleek in de praktijk niet altijd te kunnen worden voldaan aan de kwaliteitseisen voor spirometrie, onder andere door onvoldoende ijkingsmogelijkheden. Op basis van haalbaarheids- en kosteneffectiviteitsoverwegingen is populatiescreening op astma of COPD vooralsnog niet aangewezen.

Auteursgegevens

Dr. Guido van den Boom, Health outcome manager, Novartis Pharma, Department Institutional Medicine, Raapopseweg 1, 6824 DP Arnhem. Correspondentie: guido.boom_van_den@pharma.novartis.com
Mogelijke belangenverstrengeling: Het DIMCA-onderzoek is gefinancierd door NWO, NAF, het Preventiefonds en (destijds) Glaxo-Wellcome. De auteur heeft in het verleden vergoedingen ontvangen van Glaxo-Wellcome voor het geven van lezingen.

Het DIMCA-onderzoek

Steeds blijkt de prevalentie van luchtwegaandoeningen in epidemiologisch dwarsdoorsnedeonderzoek veel hoger dan in de registratie van de huisartsen. Dat kan wijzen op onderdiagnostiek – en daarmee onderbehandeling – van astma en COPD. De opzet van het DIMCA-onderzoek was deze vermoede onderdiagnostiek in kaart te brengen en de onderliggende oorzaken hiervan te bestuderen. DIMCA staat voor Detectie, Interventie en Monitoring van COPD en astma. Tien huisartsenpraktijken in de regio Nijmegen/Arnhem deden vanaf 1991 aan dit onderzoek mee.

Een tweede aanleiding was de bevinding dat een versnelde achteruitgang in de longfunctie (FEV₁) – een belangrijke risico- en prognostische factor bij obstructieve longziekten – kon worden verminderd door behandeling met inhalatiecorticosteroïden. Dompeling et al. hadden dit al aangetoond bij een groep patiënten met milde tot matige CARA.¹ De vraag rees toen of het daarom niet zinvol zou zijn om in een zo vroeg mogelijk stadium met de behandeling te starten. Als de achteruitgang in de longfunctie kon worden verminderd, zou door preventief handelen namelijk een ernstige luchtwegobstructie op termijn voorkomen kunnen worden.

Methode

Een steekproef van volwassen ingeschreven patiënten – zonder een diagnose COPD, astma of CARA – werd uitgenodigd voor een eenmalige screening op de huisartsenpraktijk. Deze screening bestond uit spirometrisch onderzoek (FEV₁, vitale capaciteit (VC), de bepaling van de Tiffeneau-waarde (FEV₁/VC) en een reversibiliteitstest en een gestandaardiseerde symptoomvragenlijst. Als er

De kern

- ▶ Astma en COPD zijn ondergediagnosticeerd.
- ▶ Onderdiagnose komt deels doordat patiënten niet met hun klachten bij de huisarts komen.
- ▶ De jaarlijkse achteruitgang in FEV₁ is geen bruikbare maat voor vroege diagnostiek.
- ▶ Populatiescreening is (vooralsnog) niet aangewezen.

sprake was van obstructie en/of reversibiliteit en/of luchtwegklachten kreeg de patiënt een positieve screeningsuitslag en werd uitgenodigd om de longfunctie driemaandelijks te laten meten. Deze driemaandelijke metingen – de monitoring – waren bedoeld om de gevonden luchtwegobstructie te bevestigen en om de achteruitgang in longfunctie (FEV₁) in kaart te brengen. Om een goede schatting van de jaarlijkse achteruitgang te verkrijgen werd bij de proefpersonen gedurende maximaal twee jaar ieder kwartaal een meting gedaan.

Resultaten

De resultaten van de opsporing bevestigden de vermoede onderdiagnostiek: 52% van 1155 deelnemers aan de screening kreeg een positieve screeningsuitslag, met name op basis van gerapporteerde symptomen. Uit de monitoring bleek dat 7,7% van alle screeningsdeelnemers persistente luchtwegobstructie had, nog eens 12,5% een sterk versnelde achteruitgang in de longfunctie en een kleine 20% een matig versnelde achteruitgang in de

longfunctie.² Dat betekent dus dat ongeveer 4 op de 10 volwassenen uit de open bevolking op enig moment tijdens het opsporingstraject aan de opsporingcriteria voldeed. Vroegtijdige behandeling met inhalatiecorticosteroiden gaf een kleine, maar significante verbetering in de longfunctie en in de ziektespecifieke kwaliteit van leven. Patiënten met een persistente obstructie of een sterk versnelde achteruitgang in de longfunctie hadden baat bij de vroege behandeling, maar patiënten met een matig versnelde achteruitgang in de longfunctie verbeterden niet.

Bij patiënten die gedurende de opsporingfase een reversibele obstructie hadden, was na behandeling de bronchiale hyperreactiviteit afgenomen in tegenstelling tot patiënten met een niet-reversibele obstructie.³

De onderzoeksresultaten en gezondheidseconomische consequenties van dit onderzoek zijn in drie proefschriften uitgebreid beschreven.⁴⁻⁶

Lessen voor de praktijk

Onderdiagnostiek

Het DIMCA-onderzoek heeft aangetoond dat luchtwegsymptomen en luchtwegobstructie vaak voorkomen in de open populatie. Bij 7,7% van de gescreende personen was er sprake van een milde tot matige obstructie, in combinatie met klachten en bronchiale hyperreactiviteit, zodat bij hen een diagnose astma of COPD volgens de NHG-Standaard kon worden gesteld. Bij de huidige – geregistreerde – prevalentie van 2-4% zou dit betekenen dat er sprake is van substantiële onderdiagnostiek. Toch valt dit

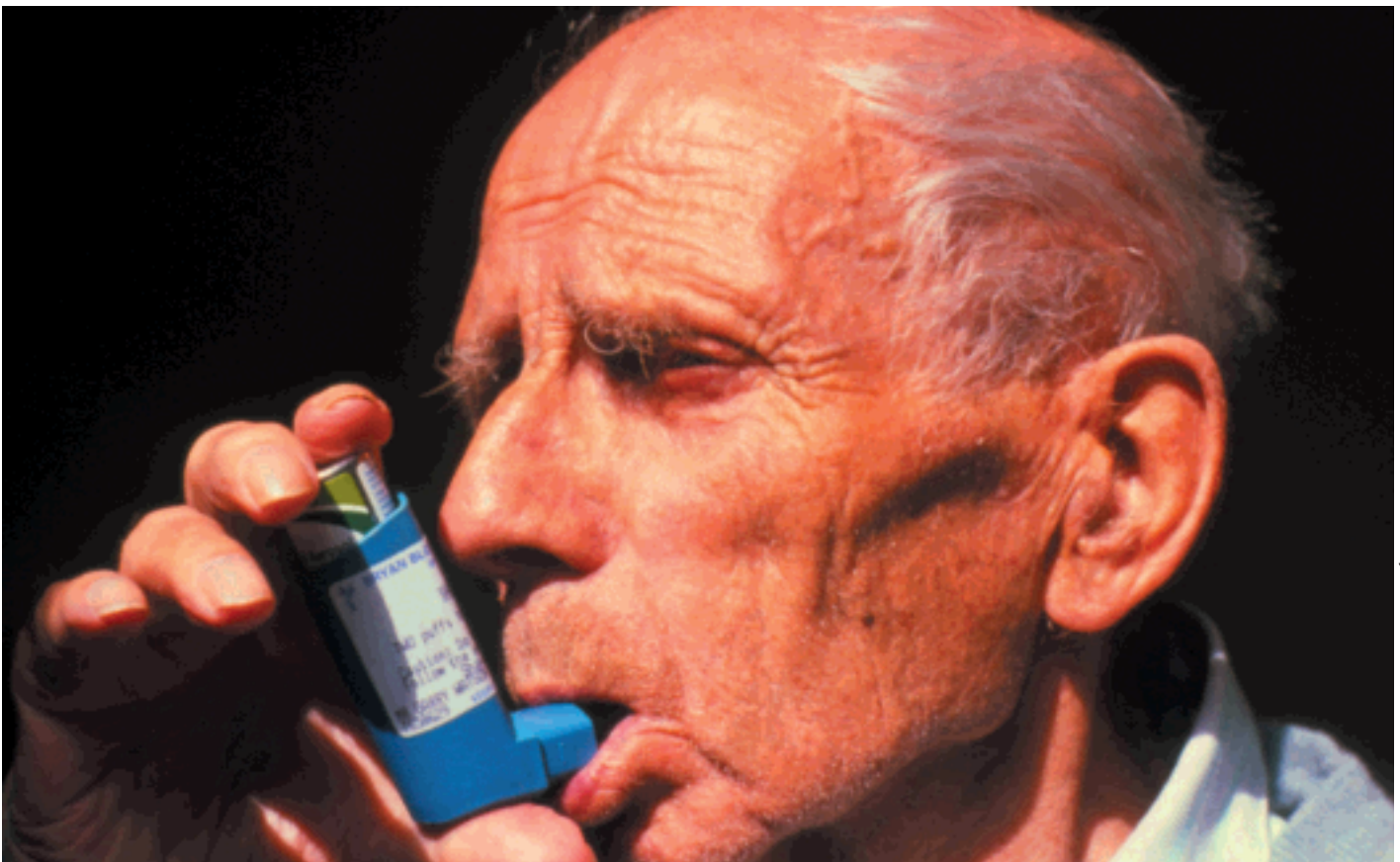


Foto: Garry Watson/SPL/Fotostock

in veel gevallen de huisarts niet aan te rekenen: de meerderheid ($\pm 75\%$) van de opgespoorde patiënten had zich nog nooit eerder met luchtwegklachten bij de huisarts gemeld. Onderdiagnostiek is dus voornamelijk terug te voeren op onderrapportage van klachten door de patiënt. Patiënten zijn eerder geneigd naar de huisarts te gaan bij veranderingen in de luchtwegobstructie en bij beperkingen zoals vermoeidheid of kortademigheid.⁷ De ernst van de obstructie, noch de hoeveelheid of ernst van de symptomen, noch de mate waarin iemand in staat is obstructie te percipiëren, bleken geassocieerd met onderrepresentatie.⁸

Een actieve benadering door de huisarts blijkt dus noodzakelijk om de onderdiagnostiek terug te dringen. Het actief vragen naar luchtwegklachten en/of vermoeidheidsklachten is daarbij een goede mogelijkheid, zeker bij die patiënten die een verhoogd risico hebben op COPD of astma, zoals bij (ex-)rokers.

Eenmalige spirometrie

Een eenmalig spirometrisch onderzoek had een goede positieve en negatieve voorspellende waarde voor het opsporen van persisterende luchtwegobstructie bij de diagnostiek van COPD en astma met persisterende luchtwegobstructie. Geen van de proefpersonen met een negatieve screeningsuitslag bleek na herhaalde follow-up-metingen alsnog een persisterende luchtwegobstructie te hebben. Bij patiënten met een persisterende luchtwegobstructie bleek de *intra-class* correlatiecoëfficiënt van de herhaalde spirometrische onderzoeken hoog, hetgeen betekent dat de kans op het bij toeval missen van een patiënt laag is.⁷

Ondanks het feit dat de werkelijke prevalentie van astma en COPD hoog en daardoor de detectiekans van een eenmalige screening groot is, is het in de dagelijkse praktijk niet haalbaar iedereen te screenen. Het ligt voor de hand spirometrie als screeningsinstrument te reserveren voor groepen patiënten met een verhoogd risico op obstructieve aandoeningen, zoals atopische patiënten, (ex-)rokers, patiënten die beroepsmatig worden blootgesteld aan stof, gassen en bij symptomatische patiënten.

Herhaald meten?

Patiënten met COPD of astma met een persisterende luchtwegobstructie zullen in veel gevallen, voorafgaand aan de obstructie, een versnelde achteruitgang in de longfunctie hebben gehad.⁹ Vroegtijdige opsporing in het DIMCA-onderzoek is gebaseerd op de veronderstelling dat symptomatische personen zonder manifeste luchtwegobstructie, maar met een versnelde achteruitgang in longfunctie op termijn een obstructie zullen krijgen.

Maar het vaststellen van de jaarlijkse achteruitgang in de longfunctie is moeilijk. Zo moeten de FEV₁-manoeuvres door de patiënt, de ondersteuning door de huisarts (of assistente) en de meetapparatuur aan strenge kwalitatieve en kwantitatieve eisen voldoen. Om een zo zuiver mogelijk beeld te krijgen van de jaarlijkse achteruitgang moet iedere afzonderlijke meting gedaan worden in een exacerbatievrije periode. Op basis van de herhaalde meetgegevens kan men dan een schatting maken van de jaarlijkse achteruitgang. De wellicht belangrijkste beperkende factor

Tabel Het effect van verschillende monitoringstrategieën (meetfrequentie en duur) op de precisie van de gemeten achteruitgang in longfunctie (FEV₁)

Duur in jaren	Meetfrequentie van de FEV ₁	Standaardfout in ml/jaar	Kans (in procenten) op een daadwerkelijke versnelde achteruitgang (>40 ml/jr) bij een patiënt, gegeven een gemeten achteruitgang tijdens de monitoring van:		
			60 ml/jaar	100 ml/jaar	160 ml/jaar
1	Halfjaar	141	55,6	66,5	80,3
	Kwartaal	133	56,0	67,5	81,8
	Maand	118	56,8	69,6	84,7
2	Halfjaar	63	62,5	83,0	97,2
	Kwartaal	54	64,2	86,2	98,5
	Maand	44	67,5	91,4	99,7
3	Halfjaar	38	70,1	94,3	>99,9
	Kwartaal	31	74,1	97,3	>99,9
	Maand	25	78,8	99,2	>99,9
4	Halfjaar	26	77,9	98,9	>99,9
	Kwartaal	21	81,8	99,7	>99,9
	Maand	16	90,9	>99,9	>99,9
5	Halfjaar	19	85,4	>99,9	>99,9
	Kwartaal	15	90,9	>99,9	>99,9
	Maand	12	96,5	>99,9	>99,9
6	Halfjaar	15	90,9	>99,9	>99,9
	Kwartaal	12	95,2	>99,9	>99,9
	Maand	9	99,4	>99,9	>99,9

is echter de patiënt zelf: de biologische variatie in de longfunctie maakt het haast onmogelijk om op voldoende precieze wijze de achteruitgang binnen een redelijke termijn te kunnen schatten (*tabel*). In deze tabel zijn een aantal denkbare monitoringstrategieën weergegeven waarbij de duur van de follow-up en de meetfrequentie variëren. In deze tabel staat vervolgens hoe groot de spreiding (standaardfout) is als maat van onnauwkeurigheid rondom de geschatte achteruitgang. Ook staat weergegeven hoe groot de kans is dat iemand werkelijk een versnelde achteruitgang in longfunctie heeft, gegeven de meetresultaten. De (arbitraire) grens voor versnelde achteruitgang is 40 ml/jaar. Een voorbeeld maakt het duidelijker: bij een meetduur van 1 jaar en een meetfrequentie van eens per kwartaal (in totaal dus 5 herhaalde metingen) is de fout rondom de geschatte achteruitgang 133 ml. Stel dat er bij een patiënt een achteruitgang is vastgesteld van 100 ml/jaar op basis van deze 5 metingen, dan is de kans dat deze patiënt in werkelijkheid meer dan 40 ml/jaar achteruit is gegaan slechts 67,5%.

Uit de tabel blijkt dat men voor een enigszins precieze vaststelling van de individuele achteruitgang in de longfunctie al gauw enige jaren moet meten; in de praktijk is dit niet haalbaar. Het opvoeren van de meetfrequentie biedt hierbij ook geen uitkomst: er is sprake van een sterk progressief afnemende meerwaarde van extra meetgegevens bij een meetfrequentie van meer dan eens per 3 maanden.¹⁰

Deze bevinding heeft ook consequenties voor de NHG-Standaard COPD. De huidige standaard stelt nog dat behandeling van

COPD-patiënten met inhalatiecorticosteroiden is geïndiceerd bij patiënten met een jaarlijkse achteruitgang van meer dan 100 ml in de FEV₁.¹¹ Hoewel er aanwijzingen zijn dat inderdaad een aantal COPD-patiënten baat heeft bij behandeling met inhalatiecorticosteroiden, is het gezien de grote spreiding rondom individuele achteruitgangsbepalingen niet mogelijk deze subgroep adequaat vast te stellen.

Kwaliteitseisen spirometrie

Het DIMCA-onderzoek had niet als doel de implementatie, kwaliteit en interpretatie van spirometrie in de huisartsenpraktijk te evalueren. Hiertoe is later het HASPIR-onderzoek opgezet. Wel heeft het DIMCA-onderzoek aangetoond dat aan de kwaliteitseisen aan de meetapparatuur in de huisartsenpraktijk niet altijd kan worden voldaan.

Spirometers kunnen worden geïjkt met behulp van een ijkspuit: een zogenaamde volume-ijking. Deze ijking is in principe eenvoudig en snel te doen in de huisartsenpraktijk, maar zal in veel gevallen niet (zeker niet dagelijks) plaatsvinden. Uit het DIMCA-onderzoek bleek ook dat volume-ijking alleen geen garantie biedt voor de validiteit van de meetresultaten, dit in tegenstelling tot wat hierover in de handleiding wordt beweerd. De enige algemeen geaccepteerde wijze van ijking voor geforceerde manoeuvres (zoals de FEV₁) is een dynamische ijking met behulp van een testbank. Deze testbank kan verschillende standaardmanoeuvres simuleren en al doende ijken. Uit het DIMCA-onderzoek bleek dat een van de gebruikte spirometers in het onderzoek goed door de volume-ijktest kwam, maar onacceptabel grote afwijkingen vertoonde bij geforceerde manoeuvres op de testbank. Bij proefpersonen die met deze meter waren gemeten, leidde dit tot afwijkingen van meer dan 500 ml. Op basis van deze bevinding wordt aanbevolen naast een regelmatige volume-ijking ook regelmatig longfunctiewaarden te vergelijken die door eenzelfde gezonde proefpersoon zijn geblazen (biologische ijking). Op deze wijze kunnen grote afwijkingen die mogelijk niet bij volume-ijking worden opgespoord, worden opgemerkt.

De waarde van reversibiliteitsmetingen

Er was een grote individuele spreiding in de reversibiliteit van de luchtwegobstructie tussen diverse meetmomenten. Dit is ongetwijfeld een reflectie van het episodische karakter van astma en illustreert de beperkte rol van een eenmalige reversibiliteitsbepaling als screeningsinstrument. De astmapatiënten die in het onderzoek opgespoord werden, bleken grotendeels bij de eerste screeningsmeting geen tekenen van reversibiliteit te vertonen. Het belang van de reversibiliteitsbepaling in de diagnostiek en de keuze voor medicamenteuze behandeling is daarmee zeker niet ondermijnd. Bij patiënten bij wie in een vroeg stadium een luchtwegobstructie is vastgesteld en die *op enig moment tijdens de monitoring* een reversibiliteit hadden van >10% van de voorspelde waarde, nam de bronchiale hyperreactiviteit relevant en significant af na behandeling met inhalatiecorticosteroiden; bij patiënten met een niet-reversibele luchtwegobstructie was dit niet het geval.

Conclusie

Astma en COPD komen vaak voor zonder dat een diagnose is gesteld. Het terugdringen van onderdiagnostiek en daarmee onderbehandeling vergt een actieve benadering van de huisarts omdat het overgrote deel van deze patiënten zich niet met klachten bij de huisarts meldt. Eenmalige spirometrie is voldoende specifiek, maar niet erg sensitief om patiënten met een persistente luchtwegobstructie op te sporen. Aldus opgespoorde patiënten behalen bij behandeling in principe dezelfde winst in kwaliteit van leven en longfunctieverbetering als patiënten die langs de gebruikelijke weg zijn gediagnosticeerd. Screening zou voordelen kunnen hebben, maar het staat nog niet vast dat eerdere opsporing en behandeling ook tot een betere prognose leiden. Daarbij komt dat het bepalen van de jaarlijkse achteruitgang voor het opsporen van snelle dalers door de grote biologische spreiding geen haalbare strategie is. Hoewel screening dus een aantal gunstige effecten heeft op patiëntniveau, is het nog niet zeker of invoering hiervan uiteindelijk tot een gunstigere prognose leidt en kosten bespaart.

Literatuur

- 1 Dompeling E, Van Schayck CP, Van Grunsven PM, Van Herwaarden CL, Akkermans R, Molema J, et al.. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study. *Arch Int Med* 1993;118:770-8.
- 2 Van den Boom G, Van Schayck CP, Rutten-van Mölken MPMH, Tirimanna PRS, Den Otter JJ, Van Grunsven PM, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1730-8.
- 3 Van den Boom G, Rutten-van Mölken MPMH, Molema J, Tirimanna PRS, Van Weel C, Van Schayck CP. The cost-effectiveness of early treatment with fluticasone propionate 250 µg twice a day in subjects with obstructive airway disease. Results from the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2057-66.
- 4 Tirimanna PRS. Active detection of obstructive airways disease in the general population. A screening survey (DIMCA project) [Proefschrift]. Katholieke Universiteit Nijmegen, 1997.
- 5 Van Grunsven PM. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – Aspects of treatment with inhaled corticosteroids of patients with mild signs or a clinical diagnosis [Proefschrift]. Katholieke Universiteit Nijmegen, 1999.
- 6 Van den Boom G. Early detection and medical treatment of asthma and COPD in general practice [Proefschrift]. Katholieke Universiteit Nijmegen. University Press Nijmegen, 2000.
- 7 Van den Boom G, Van Schayck CP, Rutten-van Mölken MPMH, Tirimanna PRS. Detection of adult asthma/COPD in general practice. *Eur Respir J* 1996;9:355s.
- 8 Van den Boom G, Tirimanna PRS, Kaptein AA, Mesters I, Van Herwaarden CLA, Akkermans RP, et al. Underrepresentation of shortness of breath in the general population. *Asthma Gen Pract* 1999;7:3-7.
- 9 Burrows B, Cline MG, Knudson RJ, Taussig LM, Lebowitz MD. A descriptive analysis of the growth and decline of the FVC en FEV₁. *Chest* 1983;83:717-24.
- 10 Dirksen AD, Holstein-Rathlou NH, Madsen F, Skovgaard LT, Ulrik CS, Heckscher T, et al. Long-range correlations of serial FEV₁ measurements in emphysematous patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 1998;85:259-65.
- 11 Geijer RMM, Van Schayck CP, Van Weel C, Sachs APE, Van der Zwan AAC, Bottema BJAM, et al. NHG-Standaard COPD: Behandeling. *Huisarts Wet* 1997;40:430-42.