

Diagnostiek van COPD bij hoestklachten

Samenvatting

Broekhuizen BDL, Sachs APE, Hoes AW, Verheij JM, Moons KGM. Diagnostiek van COPD bij hoestklachten. Huisarts Wet 2012;55(1):30-3. Richtlijnen adviseren vroegdetectie van COPD bij respiratoire klachten. Vaststellen van COPD in het milde stadium is echter complex en de onafhankelijke diagnostische waarde van anamnese, lichamenlijk onderzoek en aanvullend onderzoek is niet precies bekend. In een diagnostisch onderzoek in Nederlandse huisartsenpraktijken bestudeerden we tussen 2006 en 2009 400 patiënten van middelbare leeftijd en ouder die de huisarts bezochten met aanhoudende hoestklachten en bij wie nog geen COPD was vastgesteld. Zij ondergingen een uitgebreid diagnostisch traject voor COPD. Een consensuspanel stelde de aanwezigheid van COPD vast, naast eventueel andere aandoeningen. Een groot deel van de patiënten had COPD (29%), vooral in een mild stadium, en sommigen hadden astma (7%). Een korte anamnese en lichamenlijk onderzoek waren zinvol om de kans op COPD in te schatten. De hoogte van C-reactieve proteïne had geen toegevoegde diagnostische waarde voor COPD en een veertiendaagse test met prednisolontabletten ook niet. Spirometrie door de huisarts voegde veel diagnostische informatie toe aan de anamnese en het lichamenlijk onderzoek. Er is nog veel niet bekend over het effect van behandeling van milde COPD, maar het onbetwistbare gunstige effect van stoppen met roken-interventies op de overleving is een belangrijk argument voor het opsporen van vroege COPD.

INLEIDING

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) ontdekt men vaak laat.¹ Dat blijkt uit het relatief kleine aantal mensen met milde COPD in Nederland – in het jaar 2000 had 27% van de bekende patiënten milde, 55% matig ernstige, 15% ernstige en 3% zeer ernstige COPD.² Opsporen van vroege COPD krijgt op dit moment wereldwijd aandacht, omdat gerichte behandeling – vooral stoppen met roken-interventies – de kwaliteit van leven en prognose kunnen verbeteren.^{1,3} Een vroeg symptoom van COPD is aanhoudende hoest en omdat dit een van de meest gemelde klachten bij de huisarts is, ligt hier een kans voor vroegdetectie. Een mogelijke verklaring voor de onderdiagnostiek van COPD is dat huisartsen COPD niet altijd overwegen bij respiratoire klachten. Misschien speelt ook mee dat het lastig is om COPD vast te stellen omdat er geen eenduidige gouden standaard voor bestaat. De resultaten van anamnese, lichamenlijk onderzoek en spirometrie moet men in samenhang interpreteren, waarbij de afwijkingen bij spirometrie in het milde stadium vaak subtiel zijn.^{1,3}

Wij wilden onderzoeken hoe vaak – niet eerder ontdekt – COPD voorkomt bij mensen van middelbare leeftijd en ouder, die de huisarts bezoeken vanwege hoestklachten, en welke onderdelen van anamnese en lichamenlijk onderzoek de meeste diagnostische waarde hebben. Ook wilden we bepalen welke toegevoegde waarde spirometrie, C-reactieve proteïne (CRP) en een reversibiliteitstest met orale steroïden in de huisartsenpraktijk hebben.

DIAGNOSTISCH ONDERZOEK

Tussen 2006 en 2009 onderzochten we 400 patiënten die hun eigen huisarts had ingesloten in het onderzoek op het moment dat zij met hoestklachten het spreekuur bezochten. In totaal werkten 73 huisartsen in Oost- en Midden-Nederland mee aan het FRESCO-onderzoek (From Respiratory Symptoms to COPD). Om deel te nemen moest de patiënt gedurende minimaal 14 dagen hoestklachten hebben, ouder zijn dan 50 jaar en geen vastgestelde COPD hebben. De gemiddelde leeftijd was 63 jaar en 54% was vrouw. Alle deelnemende patiënten ondergingen een uitgebreid diagnostisch traject voor COPD, waaronder anamnese, lichamenlijk onderzoek, spirometrie door de huisarts en een uitgebreid poliklinisch longfunctieonderzoek met body-plethysmografie en diffusiemetingen. Een consensuspanel, waarin een huisarts en een longarts zaten, stelde uiteindelijk aan de hand van alle onderzoeksresultaten vast of er sprake was van COPD, of eventueel andere aandoeningen, zoals astma.

OOK ASTMA BIJ VIJFTIGPLUSERS MET HOEST

Voor de analyse van de proportie van onderliggend COPD en astma waren de gegevens van 353 van de 400 deelnemers beschikbaar. Bij het vaststellen van astma of COPD hield het panel de huidige internationale richtlijnen aan.^{1,3,5} Voor de diagnose COPD moest er sprake zijn van recidiverende luchtwegklachten (hoesten, piepen of benauwdheid) en een spirometrische obstructie, maar het panel evalueerde ook alle andere gegevens. In principe beschouwde het panel een ratio van het geforceerde expiratoire volume in 1 seconde en de geforceerde vitale capaciteit (FEV₁/FVC-ratio) van lager dan 0,7 als obstructie. Dit was echter niet synoniem met COPD, omdat de

De kern

- Veel vijftigplussers die de huisarts bezoeken vanwege hoestklachten hebben onderliggende milde COPD.
- Huidig rookgedrag, meer dan twintig pakjaren roken, een piepende ademhaling, zacht ademgeruis en bekende cardiovasculaire comorbiditeit vergroten de kans op COPD.
- Spirometrie-uitslagen kunnen sterk variëren bij COPD en een orale steroïdtest heeft geen relevante diagnostische waarde.
- Eenvoudige spirometrie voegt veel diagnostische informatie toe.

UMC Utrecht, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht; dr. B.D.L. Broekhuizen, huisarts en onderzoeker; dr. A.P.E. Sachs, huisarts en onderzoeker; prof.dr. K.G.M. Moons, hoogleraar klinische epidemiologie; prof.dr. J.M. Verheij, huisarts en hoogleraar huisartsgeneeskunde; prof.dr. A.W. Hoes, hoogleraar huisartsgeneeskunde en klinische epidemiologie • Correspondentie: b.d.l.broekhuizen@umcutrecht.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven • Dit artikel is een beschouwing op basis van een proefschrift.

FEV₁ bij het ouder worden sterker afneemt dan de FVC en een ratio < 0,7 bij ouderen fysiologisch kan zijn. Om dezelfde reden kon het panel bij relatief jonge mensen zonder een ratio < 0,7 toch COPD vaststellen als daar aanwijzingen voor waren, zoals een verhoogd residuaal volume bij body-plethysmografie of een verlaagde diffusiecapaciteit.¹ Voor het vaststellen van astma moest er sprake zijn van recidiverende luchtwegklachten en een toename van de FEV₁ na bronchodilatatie met salbutamol van meer dan 200 milliliter of 12%. Bij aanwijzingen voor beide aandoeningen kon het panel de dubbeldiagnose 'astma en COPD' stellen. Hiervoor moest naast recidiverende klachten sprake zijn van de genoemde FEV₁-toename na bronchodilatatie, met ook na bronchodilatatie een FEV₁/FVC-ratio van < 0,7 ('persisterende obstructie').

Van de 353 beschikbare deelnemers hadden er 102 COPD (29%), van wie 14 COPD en astma. Bij de meeste patiënten met COPD was sprake van een beperkte obstructie bij spirometrie. Het COPD-stadium volgens de Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) richtlijnen was mild bij 71, matig bij 29 en ernstig bij 3 patiënten. Drieëntwintig patiënten (7%) kregen de diagnose astma (zonder persisterende obstructie).⁶ Andere diagnoses waren bronchuscarcinoom bij 1, hartfalen bij 3 en pneumonie bij 1 patiënt. COPD kwam dus vaak voor, maar men moet daarbij bedenken dat er vóór het bezoek aan de huisarts al relatief lange tijd sprake was van hoestklachten (mediaan 42 dagen).

ANAMNESE EN LICHAAMELIJK ONDERZOEK

Bij de vierhonderd deelnemers aan ons onderzoek hadden de volgende onderdelen van de anamnese diagnostische waarde voor COPD: toenemende leeftijd, mannelijk geslacht, huidig roken, meer dan twintig 'pakjaren' roken, piepen ofwel *wheezing* en een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis. Wat betreft het lichamelijke onderzoek waren dit piepende ademhaling en verminderd ademgeruis bij longauscultatie. Deze bevindingen vergrootten dus onafhankelijk van elkaar de kans op COPD, hetgeen resultaten van eerdere onderzoeken bevestigde.^{1,7-10} Verder is uit ander onderzoek bekend dat kortademigheid bij inspanning een belangrijk symptoom is van vroege COPD,³ terwijl kortademigheid in rust vaak voorkomt bij zeer ernstige COPD, maar meestal niet bij beginnende COPD. Tot slot zijn wat betreft lichamelijke onderzoek een 'tonvormige thorax' en cachexie typische kenmerken van COPD, maar ook dit zijn uitingen van (zeer) ernstig en dus meestal al vastgestelde COPD.¹

DE KLINISCHE BLIK VAN DE HUISARTS

Vervolgens onderzochten wij of een diagnostisch model met daarin de genoemde acht diagnostische kenmerken in ons onderzoek iets toevoegt aan de 'klinische blik' van de huisarts. Wij vroegen de huisartsen een schatting te maken van de kans (een percentage) op COPD bij elke patiënt, direct na een korte anamnese en lichamelijke onderzoek, zonder andere informatie. Voor deze analyse waren de gegevens beschikbaar van 357 deelnemers. De huisarts deed dit vrij goed (ROC-op-

pervlakte 0,75 (95%-BI 0,70-0,81), vooral wat betreft het uitsluiten van COPD: van de 138 patiënten bij wie de huisarts de kans op COPD 'laag' (< 20%) schatte, had inderdaad maar 14% COPD. De huisarts schatte slechts bij een minderheid (n = 24) de kans op COPD 'hoog' (> 80), waarbij 79% ook daadwerkelijk COPD had. Bij het merendeel van de patiënten (55%) schatten de huisartsen de kans op COPD tussen de 20% en de 80%. Ze waren bij deze patiënten dus niet zeker van hun zaak.

Toevoeging van het model aan deze kansschatting van de huisarts vergrootte de ROC-oppervlakte tot 0,84 (95%-BI 0,80-0,89) en verbeterde de inschatting van de kans op COPD. In het scenario dat huisartsen COPD uitsluiten bij een lage geschatte kans (< 20%) en dat ze bij een hogere kans spirometrie verrichten, verminderde het toevoegen van het model het aantal benodigde spirometrieën met 35, en het aantal gemiste COPD-patiënten met 8.¹⁰ Het model voegde dus nieuwe informatie toe aan de klinische blik van de huisarts, maar of dit in de dagelijkse praktijk nuttig is, is daarmee nog niet bewezen. Om de toegevoegde waarde te bepalen zouden we de diagnostische waarde van het model bij nieuwe patiënten moeten evalueren (externe validatie) en zo nodig dienen aan te passen. Daarna zouden we het effect van implementatie moeten meten in klinisch relevante uitkomstmaten. Toch kan ons model nu al nuttig zijn. De prioriteit ligt bij de opsporing van COPD en de wetenschap dat deze variabelen op COPD wijzen helpt om bij hoestklachten COPD te overwegen.

DE TOEGEVOEGDE WAARDE VAN SPIROMETRIE

Veel huisartsen hebben in het laatste decennium spirometrie geïmplementeerd in de eigen praktijk. In ons onderzoek voerden de huisartsen spirometrie uit ongeveer zes weken nadat de patiënt vanwege hoestklachten op het spreekuur was gekomen, om zo gegevens te verkrijgen in een stabiele fase. Voor en na luchtwegverwijding met salbutamol maten de huisartsen

Abstract

Broekhuizen BDL, Sachs APE, Hoes AW, Verheij JM, Moons KGM. Cough and the diagnosis of COPD. *Huisarts Wet* 2012;55(1):30-3.

Guidelines recommend the early diagnosis of COPD in patients presenting with respiratory symptoms. However, it is difficult to diagnose COPD in an early, mild stage, and the independent diagnostic value of symptoms, signs, and test results is not known. In a study conducted between 2006 and 2009, we investigated 400 middle-aged or older patients who had consulted their general practitioner for persistent cough and in whom COPD had not yet been diagnosed. They underwent extensive diagnostic screening for COPD, and a consensus panel used available information to diagnose COPD or other disorders. A substantial proportion of the patients were diagnosed with COPD (29%), especially in an early, mild, stage, and some had asthma (7%). A brief medical history and physical examination were helpful in determining the risk of COPD. The level of C-reactive protein and a 14-day trial with oral prednisolone were not of additional diagnostic value. Office spirometry provided substantial diagnostic information additional to that provided by the patient history and physical examination. Little is known about the effect of treatment of mild COPD, but the undoubted beneficial effect of stopping smoking on the prognosis is an argument for the early detection and diagnosis of COPD.



met een *hand held* spirometer en software die flowvolumecurves direct zichtbaar maakte. Multivariabele logistische regressie liet bij de vierhonderd patiënten zien dat spirometrie veel diagnostische informatie toevoegde aan anamnese en lichamenlijk onderzoek.

Om spirometrie in een stabiele fase (na 6 weken) te vergelijken met spirometrie in de acute (hoest) fase voerden we bij 126 patiënten ook spirometrie uit op dag 1. De correlatie tussen de twee metingen was goed, wat suggereert dat men spirometrie bij hoestklachten niet hoeft uit te stellen.

DE WAARDE VAN CRP-BEPALING

Verskillende onderzoeken vonden dat het CRP-gehalte bij patiënten met stabiele COPD hoger is dan bij vergelijkbare mensen zonder COPD.¹²⁻¹⁴ Dit schrijft men toe aan de veronderstelde voortdurende systemische inflammatie die bij COPD optreedt, ook in het vroege stadium. In ons onderzoek mat het dichtstbijzijnde ziekenhuislaboratorium op dag 1 de conventionele CRP (detectiewaarde > 3 mg/l) in veneus bloed. De gemiddelde CRP-waarde was hoger bij aanwezigheid dan bij afwezigheid van COPD, maar na correctie voor de bevindingen bij anamnese en lichamenlijk onderzoek voegde de CRP-uitslag geen informatie toe. Mogelijk was de verhoogde CRP bij de COPD'ers gerelateerd aan hun hogere leeftijd of intensievere rookgedrag. Verder hebben luchtweginfecties de associatie tussen CRP en COPD mogelijk verdund. Al met al lijkt CRP-bepaling weinig zinvol in de diagnostiek van COPD.

DE REVERSIBILITEITSTEST MET PREDNISOLON

In de vorige versie van de NHG-Standaard COPD stond nog dat een test met orale steroïden nuttig kan zijn bij de diagnostiek van COPD en astma. De gedachte hierbij was dat de longfunctie, en dan vooral de FEV₁ bij astma, flink kan verbeteren na orale steroïden, terwijl dit bij COPD veel minder het geval is.⁴ Alle 400 onderzoekspatiënten kregen het verzoek om een veertien-daagse prednisolontest te gebruiken. Omdat we verwachtten dat de test de motivatie tot deelname kon verminderen, was dit onderzoeksonderdeel facultatief. Velen hadden ook na mondelinge en schriftelijke uitleg bezwaar, en uiteindelijk waren 233 mensen bereid om de prednisolontest te ondergaan.

De test startte ongeveer 6 weken na dag 1 van het onderzoek, om eventuele bronchiale hyperreactiviteit eerst te laten uitdoven, en bestond uit een tablet van 30 mg prednisolon per dag gedurende 14 dagen. Bij gebruik van NSAID's, anticoagulantia of SSRI's schreef de huisarts 30 mg omeprazol per dag voor, ter preventie van gastro-duodenale toxiciteit. Vlak voor en na de prednisolontest voerde de huisarts spirometrie uit. We noemden de uitslag positief als de (postbronchodilatatoire) FEV₁ na de test met meer dan 200 ml of 12% was toegenomen. Bij patiënten met COPD, astma of astma gecombineerd met COPD, en bij degenen zonder deze aandoeningen was de prednisolontest positief in respectievelijk 23%, 4%, 7% en 11% van de gevallen ($p < 0,03$). Een positieve testuitslag was gerelateerd aan de aanwezigheid van COPD, in tegenstelling tot onze hypothese. Na correctie voor leeftijd, geslacht en huidig rookgedrag voegde de test echter geen informatie meer toe. Ook gezien de beperkte motivatie van patiënten raden wij de test af bij de diagnostiek van chronisch obstructieve longziekten.¹⁴ Tijdens de uitvoering van ons onderzoek werd het al ingehaald door de nieuwe versie van de NHG-Standaard COPD, die de test niet meer aanbeveelt.³ Sommige internationale richtlijnen noemen de test nog bij de differentiële diagnostiek van astma en COPD bij ouderen.⁴ Onze resultaten sluiten aan bij de actuele perceptie van COPD als heterogene aandoening, waarbij de longfunctieresultaten net als de symptomen sterk kunnen variëren.¹⁵⁻¹⁷

OPSPOREN VAN VROEGE COPD: (ON)ZINNIG?

Er bestaan niet alleen voor-, maar ook tegenstanders van het opsporen van vroege COPD. Een voordeel is dat adequate therapie de kwaliteit en de duur van het leven gunstig kunnen beïnvloeden.^{1,18} De behandeling bestaat meestal uit bronchusverwijders per inhalatie, influenzavaccinatie en uitleg over zelfmanagement, waaronder interventies om te stoppen met roken.¹ Het is aangetoond dat rokers die worden geconfronteerd met de diagnose COPD, er beter in slagen om te stoppen.^{19,20} – stoppen met roken is ook het enige dat de prognose verbetert. Alleen al een kort advies om te stoppen met roken is dan effectief.²¹ Counseling en medicamenteuze ondersteuning vergroten dit effect.

Een ander voordeel is dat het aantal onnodige behandelingen met antibiotica zou kunnen verminderen. Huisartsen diagnosticeren veel episodes van hoestklachten als ongecompliceerde

luchtweginfecties ('acute bronchitis') en de meerderheid krijgt een behandeling met antibiotica.²² Deze hebben meestal echter vooral ongewenste effecten,²³ waaronder bacteriële resistentie. Bij aangetoonde COPD zal men mogelijk meer geneigd zijn om hoestklachten als symptoom van een exacerbatie te duiden, dan als een infectie. Weliswaar hebben antibiotica wel een gunstig effect bij exacerbaties van ernstige COPD, maar bij milde COPD zijn hier geen aanwijzingen voor. Het diagnosticeren van COPD kan ervoor zorgen dat de patiënt de aard en de oorzaak van de symptomen begrijpt, en invloed krijgt op het eigen (ziekte)gedrag. Dit is echter nooit onderzocht.

Er zijn ook nadelen te noemen van vroege detectie van COPD. Ten eerste kost het tijd en geld.²⁴ Hier kan men tegenin brengen dat het op de langere termijn besparingen kan opleveren dankzij het verminderen van exacerbaties, maar hoe deze aspecten zich tot elkaar verhouden is onduidelijk. Ten tweede is ten aanzien van milde COPD niet bekend wat het effect is van de meeste interventies, waaronder inhalatiemedicatie, omdat er bijna uitsluitend onderzoek is gedaan bij mensen met ernstig COPD. Voor de stoppen met roken-interventies geldt dit echter niet, omdat stoppen met roken de overleving altijd verbetert. Ten derde is het beloop van milde COPD slecht voorspelbaar.²⁵ Bij sommigen zal ernstige of zeer ernstige COPD ontstaan, maar bij het merendeel gelukkig niet, zeker als het oudere mensen betreft, zelfs niet als men doorrookt. Dit roept de (ethische) vraag op of patiënten hiermee 'belast' mogen worden. Mogelijk vermindert de diagnose de kwaliteit van leven door ervaren onzekerheid en stress. Het grote aantal mensen dat onlangs vrijwillig de onlinetest 'Heb ik COPD?' van het astmafonds heeft gedaan (www.hebikcopd.nl) suggereert echter dat mensen uitsluitend over de diagnose of uitsluiting ervan juist op prijs stellen. Misschien is deze groep echter niet representatief. Een onderzoek naar de behoeften van patiënten die worden geconfronteerd met de diagnose COPD zou hierover uitsluitend kunnen geven.

KLINISCHE IMPLICATIES

Een groot deel van de vijftigplussers die de huisarts bezoeken met aanhoudende hoestklachten heeft onontdekt COPD en ook astma kan op deze leeftijd voorkomen. De volgende kenmerken vergroten de kans op COPD: huidig rookgedrag, meer dan twintig 'pakjaren', een bekende cardiovasculaire aandoening, piepende ademhaling (als symptoom of bij auscultatie) en verminderd ademgeruis bij auscultatie. In deze gevallen, of als de huisarts om andere redenen COPD waarschijnlijk acht, lijkt het rationeel om spirometrie aan te bieden. Bij twijfel over de diagnose is het van belang om spirometrie alsnog te overwegen als de klachten aanhouden. Spirometrie door de huisarts voegt duidelijk diagnostische waarde toe aan de anamnese en lichamelijk onderzoek. Wanneer anamnese, lichamelijk onderzoek en spirometrie onvoldoende uitsluitend geven over aan- of afwezigheid van COPD is het zinvol de patiënt eenmalig te verwijzen naar een longfunctielaboratorium voor uitgebreid longfunctieonderzoek. CRP-bepaling en een orale prednisolontest zijn niet zinvol.

Wanneer COPD is vastgesteld ligt de nadruk van de behandeling op uitleg en stoppen met roken-interventies. Dit is ook mogelijk als er (nog) geen structurele COPD-zorg in de praktijk bestaat, want een kort advies om te stoppen met roken heeft al een gunstig effect op de overleving. ■

LITERATUUR

- 1 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
- 2 Hoogendoorn M, Feenstra TL, Schermer TR, Hesselink AE, Rutten-van Molken MP. Severity distribution of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Dutch general practice. *Respir Med* 2006;100:83-6.
- 3 Smeele IJ, Van Weel C, Van Schayck CP, Van der Molen T, Thoonen B, Schermer TR, et al. NHG-Standaard COPD. *Huisarts Wet* 2007;50:362-79.
- 4 From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from: <http://www.ginasthma.org> 2010.
- 5 Geijer RM, Smeele IJ, Goudswaard AN. Samenvatting van de NHG-Standaard 'Astma bij volwassenen' (tweede herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1146-50.
- 6 Broekhuizen BD, Sachs AP, Hoes AW, Moons KG, Van den Berg JW, Dalinghaus WH, et al. Undetected chronic obstructive pulmonary disease and asthma in people over 50 years with persistent cough. *Br J Gen Pract* 2010;60:489-94.
- 7 Thiadens HA, De Bock GH, Dekker FW, Huysman JA, Van Houwelingen JC, Springer MP, et al. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998;316:1286-90.
- 8 Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JE, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993;94:188-96.
- 9 Holleman DR Jr, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995;273:313-9.
- 10 Broekhuizen BDL, Sachs APE, Janssen KJM, Moons KG, Hoes AW, Verheij THJM. Does a diagnostic model help the physician to detect COPD? Accepted for publication in the *Br J Gen Pract*, 2011.
- 11 Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
- 12 Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2008;19:104-8.
- 13 Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23-8.
- 14 Broekhuizen BDL, Sachs APE, Moons KGM, Cheragwandi SAA, Damste HEJS, Wijnands GJA, et al. Diagnostic value of oral prednisolone test for chronic obstructive pulmonary disorders. *Ann Fam Med* 2011;9:104-9.
- 15 Wedzicha JA. The heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55:631-2.
- 16 Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:659-64.
- 17 Kesten S, Rebeck AS. Is the short-term response to inhaled beta-adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? *Chest* 1994;105:1042-5.
- 18 Price D, Freeman D, Cleland J, Kaplan A, Cerasoli F. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. *Prim Care Respir J* 2011;20:15-22.
- 19 Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, Czajkowska-Malinowska M, Regula J, Mieszko-Filipczyk G, et al. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax* 2006;61:869-73.
- 20 Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:598-600.
- 21 Stead LE, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2. Art. No.: CD000165.
- 22 Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004.
- 23 Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 4. Art. No: CD000245 Updated in 2009.
- 24 Enright P, White P. Detecting mild COPD: don't waste resources. *Prim Care Respir J* 2011;20:6-8.
- 25 Beasley R, Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe P. Time to define the disorders of the syndrome of COPD. *Lancet* 2009;374:670-2.