

Nachtelijke hypercapnie en hypoxemie bij overdag normoxemische patiënten met COPD

Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose,
vastgesteld op de ledenvergadering van mei 2003.

Colofon

NACHTELIJKE HYPERCAPNIE EN HYPOXEMIE BIJ OVERDAG NORMOXEMISCHE PATIËNTEN MET COPD

Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen
voor Longziekten en Tuberculose

ISBN 90-8523-052-7

© 2004, Nederlandse Vereniging van Artsen voor
Longziekten en Tuberculose, Luijbenstraat 15,
5211 BR 's-Hertogenbosch
Voor verzoeken tot gebruik van (tekst)gedeelten
kunt u zich wenden tot de uitgever.

N.B. Daar waar *hij/hem/zijn* staat in deze richtlijn
kan ook *zij/haar/haar* worden gelezen.

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn
e-mail: zuiden@zuidencomm.nl
www.zuidencommunications.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Deze richtlijn is totstandgekomen onder supervisie van een panel gezaghebbende leden van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

Samenstelling werkgroep

AUTEURS:

K. Orbon, gezondheidswetenschapper

H. Hassing, longarts

H. Folgering, klinisch fysioloog

Werkgroep Ademhalingsstoornissen Slaap, NVALT

Inhoudsopgave

1.	Samenvatting	7
1.1	Nachtelijke zuurstofdesaturaties en hypoventilaties	7
1.2	Diagnose	7
1.3	Zuurstoftherapie	7
1.4	Ventilatoire stimulatie	8
2.	Verantwoording	9
2.1	Achtergrond	9
2.2	Doelgroep	9
2.3	Basis van de richtlijn	10
2.4	Evidence-based-medicine-methode	10
2.5	Lijst met afkortingen en definities	12
3.	Inleiding	13
4.	Hypoventilatie bij COPD	14
5.	Definitie van nachtelijke desaturatie	16
6.	Prevalentie van nachtelijke desaturatie	17
7.	Gevolgen van nachtelijke desaturatie	18
7.1	Gevolgen voor de pulmonale circulatie	18
7.1.1	Overdag hypoxemische patiënten	18
7.1.2	Patiënten met geïsoleerde nachtelijke desaturatie	18
7.1.3	Andere situaties met geïsoleerde nachtelijke desaturatie (SAHS)	19
7.2	Gevolgen voor de mortaliteit	20
7.2.1	Mortaliteit algemeen	20
7.2.2	Hypercapnie en mortaliteit bij overdag hypoxemische patiënten met COPD	20
7.3	Andere secundaire gevolgen van nachtelijke hypoxemie	21
8.	Diagnostiek	23

9.	Interventie	25
9.1	Langetermijn-O ₂ -therapie (LTOT)	25
9.1.1	<i>LTOT bij overdag hypoxemische patiënten</i>	25
9.1.2	<i>LTOT bij overdag normoxemische patiënten</i>	25
9.2	Nachtelijke O ₂ -therapie (NOT)	26
9.2.1	<i>NOT bij overdag hypoxemische patiënten</i>	26
9.2.2	<i>NOT bij overdag niet of slechts licht hypoxemische patiënten</i>	26
9.3	Kanttekeningen bij zuurstoftherapie	27
9.4	Non-invasive positive pressure ventilation (NiPPV)	27
9.4.1	<i>NiPPV bij patiënten met acuut respiratoir falen</i>	27
9.4.2	<i>NiPPV bij patiënten met chronisch respiratoir falen</i>	28
10	Ademhalingsstimulantia	31
10.1	Algemeen	31
10.2	Almitrinebismesylaat (almitrine)	31
10.3	Doxapram	31
10.4	Medroxyprogesteronacetaat (MPA)	32
10.4.1	<i>Werkingsmechanisme</i>	32
10.4.2	<i>Effect MPA op oxygenatie 's nachts</i>	32
10.5	Acetazolamide/carboanhydraseremmer	33
10.5.1	<i>Werkingsmechanisme</i>	33
10.5.2	<i>Cochrane Review</i>	34
11.	Conclusie	36
12.	Referenties	37

1. Samenvatting

1.1 NACHTELIJKE ZUURSTOFDESATURATIES EN HYPERCAPNIE

Nachtelijke zuurstofdesaturaties komen vaak voor bij patiënten met *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD) die tijdens de slaap hypoventileren. In de literatuur worden verschillende definities voor nachtelijke desaturatie gehanteerd. De definitie nachtelijke desaturatie: $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ tijdens $\geq 30\%$ van de tijd in bed lijkt in de literatuur als meest geschikt naar voren te komen. De diepste en meeste desaturaties vinden plaats tijdens de periode van *rapid eye movements* (REM). Ondanks de toegenomen kennis over nachtelijke desaturatie bij patiënten met COPD blijven er veel onduidelikheden bestaan met betrekking tot de gevolgen, de noodzaak van behandelen en de beste therapie voor dit fenomeen.

Het is tot op heden niet duidelijk of er gevolgen zijn van geïsoleerd nachtelijk hypoventileren en desatureren met betrekking tot gezondheid, levensverwachting, kwaliteit van slaap en symptomen zoals bijvoorbeeld slaperigheid en concentratiestoornissen overdag.

1.2 DIAGNOSE

Het uitvoeren van nachtelijk onderzoek bij patiënten met COPD die overdag normoxemisch zijn, lijkt klinisch niet relevant tenzij de patiënt verdacht wordt te lijden aan het 'slaapapnoe-hypopnoe-syndroom' (*sleep apnea hypopnea syndrome, SAHS*) of wanneer hij aanwijzingen voor hypoxemische complicaties laat zien, zoals pulmonale hypertensie, cor pulmonale en polycytemie, ochtendhoofdpijn of slechte ademspierfunctie.¹

Mate van bewijs: D.

1.3 ZUURSTOFTERAPIE

Het is bekend dat zuurstoftherapie bij sommige patiënten met COPD progressieve hypercapnie en acidosis veroorzaakt.

Uit een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit van langetermijn- O_2 -therapie (*long term oxygen treatment, LTOT*) bij patiënten met COPD die overdag niet of slechts licht hypoxemisch waren ($\text{PaO}_2 > 7,3$ kPa) is tijdens een follow-up van minimaal drie jaar gebleken dat er geen significant verschil in mortaliteit was tussen patiënten met COPD die wel of geen LTOT ontvingen.

In een ander langdurig onderzoek naar het effect van nachtelijke O_2 -therapie (*nocturnal oxygen therapy, NOT*) op nachtelijk desatureren bij patiënten met COPD die overdag normoxemisch

waren, kon géén significant verschil in mortaliteit worden aangetoond tussen wel en niet met NOT behandelde patiënten. Bij patiënten met COPD en geïsoleerd nachtelijk desatureren lijkt zuurstoftherapie de overleving niet te verbeteren. Er lijkt vooralsnog geen reden om nachtelijke hypoventilatie en desaturatie te behandelen. Daarnaast kent zuurstoftherapie vele praktische problemen.

Het wetenschappelijk bewijsmateriaal over de effecten van LTOT op de overleving van patiënten met COPD die zowel overdag als 's nachts hypoxisch zijn (NOTT- en MRC-onderzoeken) blijft overtuigend aanwezig.

1.4 VENTILATOIRE STIMULATIE

Ademhalingsstimulantia zijn alleen zinvol indien zich een stoornis in de regulatie van de ademhaling voordoet, in omstandigheden waarbij de respiratoire *drive* verminderd is, zoals bijvoorbeeld tijdens de slaap, bij LTOT of bij symptomatische hypoventilatie. Tevens moet de adempomp een aangetoonde reservecapaciteit hebben. Het gebruiken van deze reservecapaciteit kost vaak meer ademarbeid en veroorzaakt dyspnoe.

2. Verantwoording

2.1 ACHTERGROND

Er is veel onduidelijkheid over de diagnostiek naar nachtelijke gaswisselingsstoornissen bij patiënten met COPD en over de noodzaak tot behandeling van patiënten die 's nachts desatureren en overdag normoxemisch zijn. De negatieve gevolgen van hypoxie overdag en 's nachts op de levensverwachting van patiënten met COPD zijn voldoende bekend. Of patiënten die alleen gedurende de nacht hypoxisch zijn ten gevolge van nachtelijke hypoventilatie ook een kortere levenverwachting hebben, en daarom met nachtelijke zuurstoftherapie moeten worden behandeld, is onbekend. Vandaar dat de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) het initiatief heeft genomen, om een evidence-based richtlijn samen te stellen met betrekking tot nachtelijke hypoventilaties en O₂-desaturaties bij patiënten met COPD. De Werkgroep Ademhalingsstoornissen tijdens Slaap van de NVALT heeft collectief bijgedragen aan de samenstelling van deze richtlijn. Nachtelijke desaturaties bij patiënten met COPD zijn grotendeels een gevolg van hypoventilatie en gaan daarom per definitie gepaard met hypercapnie. Een klein deel van de hypoxie is een gevolg van ventilatie-/perfusie-ongelijkmatigheid. Over de eventuele gevolgen van nachtelijke desaturatie is momenteel redelijke informatie beschikbaar; over nachtelijke hypercapnie is vrijwel geen literatuur. Uit onderzoeken bij patiënten met COPD die overdag hypercapnisch zijn, is mogelijk te concluderen dat die hypercapnie een risicofactor voor een verkorte levensverwachting zou kunnen zijn die onafhankelijk is van de hypoxemie. De nachtelijke hypercapnie wordt in deze richtlijn daarom nadrukkelijk aan de orde gesteld, mede in het perspectief van eventuele bijstellingen van deze richtlijn in de toekomst. Naar voorzichtige schatting zal dat rond 2009 moeten plaatsvinden. Leden van de werkgroep hebben geen conflicterende belangen.

2.2 DOELGROEP

Deze professionele standaard is ontwikkeld om de kwaliteit van de zorg voor patiënten met COPD met nachtelijke desaturatie die overdag normoxemisch zijn, te verbeteren en de onderlinge afstemming tussen longartsen, huisartsen en ziektekostenverzekeraars die in Nederland die op dit gebied werkzaam zijn, te verbeteren. Deze richtlijn dient als handleiding, ter bewustwording en als hulpmiddel op het gebied van diagnostiek en behandeling van patiënten met COPD met geïsoleerde nachtelijke desaturaties. Voor patiënten met COPD die overdag hypoxemisch zijn wordt verwezen naar de CBO-richtlijn 'Zuurstofbehandeling thuis', opgesteld door NVALT met ondersteuning van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.²

2.3 BASIS VAN DE RICHTLIJN

Deze richtlijn is gebaseerd op informatie uit literatuur, verworven via deskundigen op dit gebied, via referenties uit literatuurstukken en met behulp van de elektronische databases *MEDLINE*, *PubMed*, *EMBASE* en *Cochrane Library*. Deze databases zijn vanaf jaargang 1990 systematisch doorzocht met de sleutelwoorden: COPD, chronic* obstruct* pulmon* disease, hypox*, desaturat*, hypoventilat*, SaO*, nocturn*, sleep, sleep NEAR relate*, pulmon hypertensi*, pulmon pressur*, pulmon heamodynam*. Om een hoge sensitiviteit te garanderen bij het zoeken naar onderzoeken met betrekking tot behandeling, prognose, incidentie, etiologie, oorzaak of diagnose, is gebruikgemaakt van zoekstrategieën. Deze zoekstrategieën bestaan uit enkelvoudige termen en combinaties hiervan. Voor de *MEDLINE* database is gebruikgemaakt van de zoekstrategie beschreven door Sackett *et al.*³ (1997 tabel 2.2). Binnen de *PubMed* database zijn de onder 'clinical queries' aan te vinken *methodologische filters* of de optie *systematische reviews* gebruikt.

Mate van bewijs: P5.

2.4 EVIDENCE-BASED-MEDICINE-METHODE

Deze richtlijn is samengesteld volgens de 'evidence based medicine'-methode (EBM), die erop gericht is klinische vraagstukken op te lossen op basis van het beste en beschikbare wetenschappelijke bewijsmateriaal. De EBM-methode gaat gepaard met de kritische evaluatie en toepassing van wetenschappelijk bewijsmateriaal.³

Mate van bewijs: P5.

Het wetenschappelijk bewijsmateriaal, verkregen uit de verschillende bronnen, is in afnemende mate van kwaliteit te ordenen. Om de geciteerde literatuur in het perspectief te plaatsen van de ernst van COPD bij de onderzochte groepen patiënten is, waar mogelijk, een FEV₁-waarde vermeld.

Indeling van literatuur naar mate van bewijskracht

De mate van wetenschappelijk bewijs van de geanalyseerde literatuur waarop deze richtlijn is gebaseerd en het niveau van advies zijn bepaald aan de hand van de hieronder vermelde en door ons aangepaste indeling volgens de *Agency for Health Research and Quality* (AHRQ); voorheen *US Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR). De mate van bewijs van literatuur over aspecten anders dan diagnostiek of interventie is bepaald aan de hand van de *evidence pyramid*.

INDELING VAN DE LITERATUUR NAAR DE MATE VAN BEWIJS

Diagnostische onderzoeken

- A1. Vergelijkend onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten of onderzoek, waarbij met behulp van besliskundige modellen of multivariate analyses de toegevoegde informatie wordt beoordeeld van de te onderzoeken test ten opzichte van een referentietest.
- A2. Vergelijkend onderzoek waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een beschrijving van de onderzochte klinische populatie; bovendien moet het een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden van de test en de resultaten van de test en 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld.
- B. Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
- C. Niet-vergelijkend onderzoek.
- D. Mening van deskundigen/werkgroepleden

Interventieonderzoeken

- A1. Meta-analysen die ten minste enkele gerandomiseerde onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
- A2. Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblindecontroleerde onderzoeken) en met voldoende omvang en consistentie.
- B. Gerandomiseerde klinische onderzoeken van mindere kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, cohort-, patiëntcontroleonderzoek).
- C. Niet-vergelijkend onderzoek.
- D. Mening van deskundigen, bijvoorbeeld werkgroepleden.

Niveau en formulering van conclusies en aanbevelingen op basis van literatuuranalyse

- 1 Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2, of een meta-analyse (A1), (of P1).
- 2 Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B, (P2 of P3).
- 3 Niet ondersteund door voldoende onderzoek van niveau A, B, (P1, P2, of P3)
- 4 Advies op grond van de mening van de werkgroepleden of van niveau D (P5, P6, of P7)

2.5 LIJST MET AFKORTINGEN EN DEFINITIES

COPD	chronic obstructive pulmonary disease
HCVR	hypercapnische ventilatoire respons
HVR	hypoxemische ventilatoire respons
LTOT	long term oxygen treatment, langetermijn-O ₂ -therapie (onderhoudsbehandeling met zuurstof thuis)
MPA	medroxyprogesteronacetaat
NiPPV	non-invasive positive pressure ventilation
NOT	nocturnal oxygen therapy, nachtelijke O ₂ -therapie
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
PaCO ₂	arteriële kooldioxidespanning
PaO ₂	arteriële zuurstofspanning
PAP	pulmonary artery pressure (pulmonale arteriële druk)
PEEPi	intrinsic positive end-expiratory pressure
REM	rapid eye movement
SAHS	slaap-apnoe-hypopnoesyndroom
SaO ₂	arteriële zuurstofsaturatie

Nachtelijke desaturatie	SaO ₂ < 90% tijdens ≥ 30% van de tijd in bed (tijd in bed gedefinieerd als totaal geregistreerde tijd)
Geïsoleerde nachtelijke desaturatie	Alléén nachtelijke desaturatie, maar overdag normoxemisch (PaO ₂ > 8,0 kPa of > 60 mmHg)
Hypoventilatie	Er is geen consensus over de definitie van hypoventilatie; meestal wordt dit uitgedrukt als een percentage reductie in de amplitude van de luchtstroom ten opzichte van de baselinewaarde. De gehanteerde criteria in de literatuur variëren van 20-50% reductie in amplitude. ⁴
Hypercapnie	(PaCO ₂ > 6,0 kPa (of 45 mmHg)) is per definitie een uiting van alveolaire hypoventilatie. ⁵
Hypoxemie	PaO ₂ < 8,0 kPa (of 60 mmHg)
Hypercapnie	PaCO ₂ > 6,0 kPa (of 45 mmHg)
Pulmonale hypertensie (PH):	gemiddelde pulmonale arteriële druk > 20 mmHg

Conversie naar SI-eenheden 1 mmHg ~ 0,133 kPa

3. Inleiding

Nachtelijke zuurstofdesaturatie komt vaak voor bij patiënten met COPD. Sinds 1962 wordt er in de literatuur gerapporteerd over het verergeren van hypoxemie tijdens slaap bij patiënten met COPD.⁶ Latere onderzoeken die gebruikmaakten van polysomnografie hebben aangetoond dat nachtelijk desatureren bij patiënten met COPD met name veel voorkomt tijdens de periode van *rapid eye movement* (REM).⁷⁻¹⁰

Mate van bewijs: P5: Weitzenblum⁶; Folgering⁷; P3: Catterall⁸; Douglas¹⁰; P4: Littner⁹.

De negatieve gevolgen van hypoxemie overdag voor de levensverwachting van de patiënt zijn eenduidig beschreven. Ondanks de toegenomen kennis over nachtelijke desaturaties bij patiënten met COPD blijven er veel onduidelijkheden bestaan over de gevolgen, de noodzaak van behandelen en de beste therapie voor dit fenomeen.

4. Hypoventilatie bij COPD

Tijdens slaap en vooral tijdens periodes van REM-slaap vinden er veranderingen plaats in de gaswisseling van de gezonde mens. Catterall *et al.*⁸ toonden in hun onderzoek bij patiënten met COPD aan dat van alle hypoxemische episodes 83,7% plaatsvindt tijdens de REM-slaap.

Mate van bewijs: P3.

Door een afname in het teugvolume tijdens de slaap daalt het ademminuutvolume ten opzichte van de wakkere toestand. Gedurende de REM-slaap valt de gammamotorneuronenactiviteit van alle spieren uit. Deze zijn dus tijdens de REM-slaap hypotoon, met uitzondering van het diafragma en de oogspieren. Doordat de intercostale en andere ademhalingsspieren nauwelijks actief zijn in deze periode is het diafragma praktisch de enige actieve ademhalingsspier en kunnen perioden van hypoventilatie ($\text{PaCO}_2 > 6,0 \text{ kPa}$ (of 45 mmHg)) ontstaan. Hierdoor daalt gedurende de periode van REM-slaap het teugvolume nog verder, wat bij gezonde personen kan leiden tot een afname in arteriële zuurstofsaturatie (SaO_2) van 1-2%.¹⁰⁻¹²

Mate van bewijs: P3: Douglas¹⁰ (FEV_1 04-0,9 l/sec); Vos¹² (FEV_1 gem = 34% van voorspeld); P4: Tatsumi¹¹ (FEV_1 gem. = 50% van voorspeld).

Bij veel patiënten met COPD is het diafragma verzwakt en chronisch afgevlakt. Door deze afvlakking bevindt het diafragma zich in een ongunstig, ineffectief gebied van de kracht-lengte-curve, wat bijdraagt tot verdere hypoventilatie. Daarnaast is er tijdens de slaap een afname van de functionele residuele capaciteit, resulterend in een verdere reductie in afname van het alveolaire zuurstofreservoir en van de overall ventilatie-perfusieratio. Ten slotte kunnen factoren als luchtwegobstructie, hyperinflatie, PEEPi (*intrinsic positive end-expiratory pressure*), disfunctioneren van de ademhalingsspieren, wegvallen van de *wakefulness drive*, ventilatie-perfusiemismatching en bepaalde medicatie (bijvoorbeeld lisdiuretica of sedativa) ertoe bijdragen dat tijdens de nacht de ademhaling van diverse patiënten met COPD onvoldoende is om normale bloedgaswaarden te behouden.¹³

Mate van bewijs: P5.

Hierbij komt het feit dat veel patiënten met COPD overdag niet tot marginaal hypoxemisch zijn en hun arteriële zuurstofspanning zich op of in de buurt van het steile deel van de oxyhemoglobine-dissociatiecurve bevindt. Daardoor zal een afname in de alveolaire ventilatie bij de meeste patiënten met COPD resulteren in een grotere afname in arteriële zuurstofsaturatie dan bij gezonde mensen.

CONCLUSIE

Niveau 2

Er zijn diverse factoren die ertoe bijdragen dat de ventilatie van patiënten met COPD 's nachts onvoldoende kan zijn om normale bloedgaswaarden in stand te houden.

De diepste en meeste desaturaties vinden plaats tijdens de periode van REM-slaap.

5. Definitie van nachtelijke desaturatie

In de literatuur worden verschillende definities voor nachtelijke desaturatie gehanteerd. De nachtelijke desaturatiedefinitie: $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ tijdens $\geq 30\%$ van de tijd in bed (tijd in bed gedefinieerd als totale geregistreerde tijd) lijkt als meest geschikt naar voren te komen. Gekozen is voor een percentage van de tijd in bed in plaats van de totale slaaptijd, omdat dit klinisch makkelijker blijkt te bepalen.¹⁴ Bij deze definitie kan worden volstaan met een oxymetermeting, er hoeft immers géén poly(somno)grafie te worden verricht.

Mate van bewijs: P3 ($\text{FEV}_1 = 32\%$ van voorspeld).

CONCLUSIE

Niveau 3

Binnen deze richtlijn is gekozen voor het gebruik van de volgende definitie voor nachtelijke desaturatie: $\text{SaO}_2 < 90\%$ gedurende $\geq 30\%$ van de tijd in bed.

6. Prevalentie van nachtelijke desaturatie

De prevalentie van nachtelijke desaturatie bij patiënten met COPD die overdag normoxemisch zijn, vertoont een grote spreiding: 27 tot 100%. Deze brede spreiding wordt veroorzaakt door verschillen in de gebruikte onderzoeksmethodiek, onderzoekspopulaties en de gebruikte definitie van desaturatie in de diverse onderzoeken. Prevalentie hangt ook af van de hoeveelheid (slaapverstorende) meetapparatuur die wordt aangesloten. Het optreden van periodes met nachtelijke desaturaties is vrij karakteristiek voor patiënten met COPD die overdag al hypoxemisch zijn. Binnen de groep patiënten met COPD die overdag normoxemisch zijn, is nachtelijke desaturatie echter ook een veelvoorkomend fenomeen. Volgens onderzoeken met de definitie voor nachtelijke desaturatie gelijk aan deze richtlijn ($\text{SaO}_2 \leq 90\%$ tijdens $\geq 30\%$ van de tijd in bed) bestaat er een prevalentie van 43-72% bij deze groep patiënten.¹⁴⁻¹⁶

Mate van bewijs: P4: Levi-Valensi¹⁴ ($\text{FEV}_1 < 32\%$ van voorspeld); Levi-Valensi¹⁵ ($\text{FEV}_1 < 80\%$ van voorspeld); Chaouat¹⁶ ($\text{FEV}_1 < 35,4\%$ van voorspeld).

7. Gevolgen van nachtelijke desaturatie

Het is tot op heden niet duidelijk of er gevolgen van geïsoleerd nachtelijk desatureren zijn voor gezondheid, levensverwachting, kwaliteit van slaap en symptomen, zoals bijvoorbeeld slaperigheid overdag.

7.1 GEVOLGEN VOOR DE PULMONALE CIRCULATIE

7.1.1 Patiënten met hypoxemie overdag

Er zijn enkele onderzoeken die hebben aangetoond dat bij patiënten met COPD tijdens episoden van nachtelijke hypoxemie pulmonale vasoconstrictie optrad, hetgeen gepaard ging met soms ernstige verhogingen in de pulmonale arteriële druk (PAP).^{6,9,17,18} Deze onderzoeken includeerden echter patiënten met COPD die overdag matig tot ernstig hypoxemisch waren en vaak ook al pulmonale hypertensie hadden.

Mate van bewijs: P5: Weitzenblum⁶; P3: Littner⁹ ($FEV_1 < 36\%$ van voorspeld); Fletcher¹⁸ (FEV_1 1,0 l/sec); P4: Boysen¹⁷ (FEV_1 0,8 l/sec).

CONCLUSIE

Niveau 2

Alleen bij patiënten met COPD die overdag hypoxemisch waren, is aangetoond dat tijdens episoden van nachtelijke hypoxemie pulmonale vasoconstrictie kan optreden, hetgeen gepaard kan gaan met transiënte, soms ernstige verhogingen in de pulmonale arteriële druk (PAP).

7.1.2 Patiënten met geïsoleerd nachtelijke desaturatie

Het is onduidelijk of de relatie tussen nachtelijke desaturatie en PAP ook geldt voor patiënten met COPD die overdag normoxemisch zijn. In 1979 stelden Block *et al.*¹⁹

(Mate van bewijs: P5) als hypothese dat nachtelijke hypoxemie bij patiënten met COPD die overdag normoxemisch zijn, uiteindelijk in permanente pulmonale hypertensie resulteert. Deze hypothese is echter tot op heden niet bewezen.²⁰⁻²²

Mate van bewijs: P5: Block¹⁹; O'Donohue²⁰; Fletcher²²; P3: Fletcher²¹ ($FEV_1 < 80\%$ van voorspeld).

De resultaten van onderzoeken naar de relatie van geïsoleerde nachtelijke desaturatie en het ontwikkelen van pulmonale hypertensie blijken inconsistent. In enkele onderzoeken rapporteert men dat patiënten met COPD en geïsoleerde nachtelijke desaturatie een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van pulmonale hypertensie, maar de gevonden verschillen in PAP en niveau van pulmonale hypertensie tussen de groep patiënten met COPD en geïsoleerde nachtelijke desaturatie en de groep zonder nachtelijke desaturatie zijn relatief klein, bovendien blijkt een duidelijke overlap te bestaan in individuele resultaten uit beide patiëntengroepen.^{14,21}

Mate van bewijs: P3: Levi-Valenski¹⁴ (FEV₁ 32% van voorspeld); Fletcher²¹ (FEV₁ 38,5% van voorspeld).

Daarentegen concludeerden Chaouat *et al.* in 1997 en in 2001 uit hun onderzoeken bij patiënten met COPD die overdag normoxemisch zijn, dat er geen significante relatie bestaat tussen nachtelijke desaturatie en PAP.^{16,23}

Mate van bewijs: P3: Chaouat²³ (FEV₁ 1,0l/sec); P4: Chaouat¹⁶ (FEV₁ 35,4% van voorspeld). Levy *et al.* (1991) en Reaside *et al.* (2002) onderzochten overdag normoxemische patiënten met COPD en concludeerden dat nachtelijke hypoxemie niet systematisch geassocieerd is met de veranderingen in systemische arteriële bloeddruk. De relatie tussen nachtelijke hypoxemie en verhogingen in de hartslag blijft onduidelijk. De myocardiale belasting tijdens de REM-slaap bij patiënten met COPD (n=4) en met SAHS (n=5) zou vergelijkbaar zijn met die tijdens inspanning.²⁴

Mate van bewijs: P4: Levy²⁴ (FEV₁ 4,7 l/sec).

Patiënten die gedurende de hele dag hypoxemisch zijn, dienen gedurende 8-15 uur zuurstof toegediend te krijgen. Een substantieel deel van deze zuurstoftoediening gebeurt al 's nachts. Bij deze groep hoeft geen nachtelijke registratie plaats te vinden, tenzij er tekenen zijn van excessieve CO₂-retentie (ochtendhoofdpijn).

7.1.3 Andere situaties met geïsoleerde nachtelijke desaturatie (bijvoorbeeld slaapapnoe-hypopnoesyndroom, SAHS)

Bady *et al.* (2000) hebben in hun onderzoek met patiënten met slaapapnoesyndroom die géén COPD hadden en overdag normoxemisch waren, aangetoond dat 27% pulmonale hypertensie had.²⁵

Mate van bewijs: P3.

Whyte *et al.* (1991) toonden aan dat patiënten met SAHS die tevens pulmonale hypertensie hadden, 's nachts significant frequenter desatureerden dan vergelijkbare SAHS-patiënten zonder pulmonale hypertensie ($p < 0,01$).²⁶

Mate van bewijs: P3.

Ook Sajkov *et al.* (1999) rapporteerden dat 11 van de 15 patiënten die geïsoleerde nachtelijke desaturatie hadden ten gevolge van obstructieve slaapapnoe én die niet leden aan een chronisch hypoxemische longziekte, pulmonale hypertensie hadden ontwikkeld.²⁷

Mate van bewijs: P3 (FEV₁ > 80% van voorspeld).

In een later onderzoek lieten deze auteurs in 2002 zien dat behandeling van SAHS met CPAP de pulmonalisdruk overdag kan verlagen.

7.2 GEVOLGEN VOOR DE MORTALITEIT

7.2.1 Mortaliteit algemeen

De invloed van geïsoleerde nachtelijke desaturatie op de mortaliteit van patiënten met COPD is nog steeds onduidelijk. Connaughton *et al.* (1988) concludeerden dat bij patiënten met COPD die overdag hypoxemisch zijn, de parameters *gemiddelde* en *laagste* nachtelijke SaO_2 -waarden géén waardevolle informatie geven omtrent de prognose van de ziekte.²⁸

Mate van bewijs: C (FEV_1 gem. 24-30% van voorspeld).

Fletcher *et al.* (1992) toonden aan dat de driejaarsoverleving van patiënten met COPD en geïsoleerde nachtelijke desaturatie significant lager was dan van patiënten die niet desatureerden; respectievelijk 65% vs 100%.²¹

Mate van bewijs: P1 ($\text{FEV}_1 < 80\%$ van voorspeld).

Fletcher *et al.* (1992) hebben ook aangetoond dat de mortaliteit van patiënten met COPD en geïsoleerde nachtelijke desaturatie significant hoger was dan van patiënten zonder nachtelijke desaturatie. De vijfjaarsoverleving was respectievelijk 52% en 69% ($p < 0,05$). Patiënten met ernstige COPD hebben in het algemeen ook een verhoogde mortaliteit, comorbiditeit, exacerbatiefrequentie, ernst van nachtelijke desaturatie en hypercapnie. De oorzaak-gevolgrelatie tussen mortaliteit en ernst van COPD is echter nog steeds onduidelijk.²⁹

Mate van bewijs: P3 (FEV_1 36% van voorspeld).

7.2.2 Hypercapnie en mortaliteit bij overdag hypoxemische patiënten

Hypoventilatie veroorzaakt zowel hypercapnie als hypoxemie. Er zijn verscheidene onderzoeken uitgevoerd waarin de relatie tussen hypercapnie en mortaliteit werd bestudeerd bij patiënten met COPD die overdag hypoxemisch zijn. De resultaten van deze onderzoeken zijn tegenstrijdig.

Cooper *et al.*³⁰ (1991), Jeffrey *et al.*³¹ (1992) en Aida *et al.*³² (1998) toonden in hun onderzoeken aan, dat hypercapnie waarschijnlijk géén belangrijke determinant is voor de mortaliteit van patiënten met COPD. Warren *et al.*³³ (1980) rapporteerden in hun onderzoek bij patiënten met COPD die overdag hypoxemisch zijn, dat de overlevingskansen tijdens een acute exacerbatie het beste kunnen worden voorspeld aan de hand van de arteriële pH ten tijde van de hoogst geregistreerde PaCO_2 en aan de hand van de leeftijd van de patiënten. Dit laatste is consistent met het onderzoek van Jeffrey *et al.*³¹ (1992) waarin werd aangetoond dat een arteriële pH $< 7,26$ een belangrijke prognostische factor is voor overleving van patiënten met COPD die overdag hypoxemisch zijn.

Mate van bewijs: P4: Cooper³⁰ (FEV_1 29% van voorspeld); P3: Jeffrey³¹; P4: Aida³² (FEV_1/FVC 46%); P3: Warren³³.

Enkele onderzoeken associeerden hypercapnie wél met een significant verhoogde mortaliteit.³⁴⁻³⁷

Mate van bewijs: P2: Costello³⁴ (FEV₁ 32% van voorspeld); P3: Sivasothy³⁵ (FEV₁ 26% van voorspeld); P4: Strom³⁶ (FEV₁ 0,7 l/sec); P3: Strom³⁷ (FEV₁ 27% van voorspeld).

Costello *et al.*³⁴ (1997) maakten in een prospectief cohortonderzoek met een follow-up van minimaal vijf jaar onderscheid tussen drie cohorten patiënten met COPD die overdag hypoxemisch waren met: 1) géén hypercapnie, 2) reversibele hypercapnie en 3) chronische hypercapnie. Zij concludeerden dat patiënten met chronische hypercapnie (groep 3) significant slechtere overlevingskansen hadden dan de andere twee onderzochte patiëntgroepen (1 en 2). Het cumulatieve percentage vijfjaarsoverleving voor de cohortgroepen 1,2 en 3 was respectievelijk 33%, 26% en 11% ($p < 0,05$). Voor patiënten met COPD en geïsoleerde nachtelijke desaturatie is het echter nog geheel onduidelijk of hypercapnie de mortaliteit verhoogt.

CONCLUSIE

Niveau 3

Het is momenteel nog onduidelijk of er een associatie bestaat tussen chronische hypercapnie en een verhoogde mortaliteit bij patiënten met COPD met geïsoleerde nachtelijke desaturatie. De kennis over deze mogelijke relatie is ontoereikend om hierover binnen deze richtlijn uitspraken te kunnen doen.

7.3 ANDERE SECUNDAIRE GEVOLGEN VAN NACHTELIJKE HYPOXEMIE

Chaouat *et al.* (2001) toonden aan dat de aanwezigheid van geïsoleerde nachtelijke desaturatie of slaapgerelateerde verergering van hypoxemie het ontstaan van pulmonale hypertensie niet stimuleert. Tevens rapporteren zij dat geïsoleerde nachtelijke desaturatie geen overgangsfase is voor het ontstaan van respiratoire insufficiëntie overdag.¹⁶

Mate van bewijs: B (FEV₁ 35,4% van voorspeld).

In de literatuur is onvoldoende bewijs geleverd dat geïsoleerde nachtelijke desaturatie een negatief effect heeft op de morbiditeit of mortaliteit van patiënten met COPD. Daarom sluiten we ons aan bij de mening van Connaughton *et al.*²⁸ (1988), Douglas³⁸⁻⁴⁰ (1990(2x),1992) en O'Donohue²⁰ (2000), dat er geen reden is om polysomnografie uit te voeren bij patiënten met COPD en mogelijk geïsoleerde nachtelijke desaturatie (en klinisch geen aanwijzingen voor SAHS).

Mate van bewijs: P4: Connaughton²⁸ (FEV₁ 24-30% van voorspeld); P5: Douglas³⁸⁻⁴⁰; P5: O'Donohue²⁰.

In de literatuur wordt echter door verschillende onderzoekers gemeld dat het hebben van klinische tekenen of symptomen die mogelijk met nachtelijke desaturatie samenhangen (zoals cor pulmonale, rechterhartfalen of polycythemie) bij patiënten die overdag normoxemisch zijn, een indicatie kunnen zijn voor verdere nachtelijke diagnostiek. Dit kunnen uitingen zijn van relevante comorbiditeit (onder meer obstructief slaapapnoesyndroom, centraal slaapapnoe, neuromusculair).^{5,20,28,39}

Mate van bewijs: P4: Connaughton²⁸ (FEV₁ gem. 24-30% van voorspeld); P5: Douglas³⁹; Nattie²⁰; Heijdra⁵.

CONCLUSIE

Niveau 2

In de literatuur is onvoldoende wetenschappelijk bewijsmateriaal dat geïsoleerd nachtelijke desaturatie negatieve gevolgen heeft op de morbiditeit of mortaliteit van patiënten met COPD die geen slaapapnoe-hypopnoesyndroom hebben.

CONCLUSIE

D

Het is in het algemeen klinisch niet relevant om bij patiënten met COPD nachtelijke poly(somno)grafie uit te voeren.
Het lijkt wél relevant bij patiënten met COPD en uitingen van evidente risico-factoren zoals slaapapnoe-hypopnoesyndroom, pulmonale hypertensie, polycythemie, of cor pulmonale.

8. Diagnostiek

Voor een individuele patiënt met COPD kan de diagnose nachtelijke desaturatie alleen met zekerheid worden gesteld door een nachtelijk onderzoek.⁷

Mate van bewijs: D.

Deze manier van diagnostiek is echter arbeidsintensief en duur. Gezien het kernpunt van de Europese richtlijnen: 'zo kosteneffectief mogelijk om te gaan met diagnostische instrumenten', is het interessant om eventuele voorspellers voor nachtelijke desaturatie te definiëren. Met name de bloedgaswaarden overdag: PaO_2 , PaCO_2 en SaO_2 en de hypercapnische ventilatoire respons (HCVR) kwamen in deze onderzoeken naar voren als de betere voorspellers van nachtelijke desaturatie. Uit veel onderzoeken is gebleken dat géén van de onderzochte parameters voldoende nauwkeurig is om individuele nachtelijke desaturatie te kunnen voorspellen ter vervanging van nachtelijke onderzoeken.^{5,7,13,23,40-44}

Mate van bewijs: B: Chaouat²³ (FEV_1 1 l/sec); Fletcher⁴¹ (FEV_1 1,3 l/sec); Vos⁴² (FEV_1 35% van voorspeld); Fletcher⁴⁴ (FEV_1 1,5 l/sec); Bradley⁴³ (FEV_1 32% van voorspeld); **D:** Folgering^{7,13}; Heijdra⁵; Douglas⁴⁰.

CONCLUSIE

Niveau 4

Aan de hand van de bovenstaande gegevens kunnen criteria die een verhoogd risico op nachtelijke desaturatie indiceren, worden geselecteerd. De werkgroep adviseert polysomnografisch onderzoek bij patiënten met COPD en een PaO_2 -waarde overdag tussen 7,3-11,0 kPa, gecombineerd met één van de volgende criteria:

- polycytemie, aanwijzingen voor pulmonale hypertensie, cor pulmonale of slaapapnoe-hypopnoesyndroom;
- hypercapnische ventilatoire respons < 3,5 l/(min/kPa) ;
- frequente ochtendhoofdpijn, algemene vermoeidheid;
- lage maximale inademensdruk (vrouwen < 5,0 kPa, mannen < 7,5 kPa).

Enkele van de onderzochte parameters lijken echter wél geschikt voor het gebruik als screeningstest. Als er in de kliniek mogelijkheden bestaan tot het combineren van de overdag gemeten bloedgaswaarden met de HCVR (de retrospectief bepaalde kritieke waarde was 3,5 l/(min/kPa)) verbetert de voorspellende waarde voor nachtelijke desaturatie. De positief en negatief voorspellende waarden van deze combinatie zijn respectievelijk 50% en 91%.⁴²

Mate van bewijs: B (FEV_1 35% van voorspeld).

Onnodige slaapregistraties belasten ten onrechte het budget van de gezondheidszorg.

Plycwaczewski *et al.* (2000) onderzochten de prevalentie van nachtelijke desaturatie bij patiënten met COPD die LTOT ontvingen (met een *flow* die overdag en in rust een bevredigende oxygenatie ($\text{PaO}_2 > 60$ mmHg) garandeerde). Zij concludeerden dat bij 47% van de onderzochte patiënten nachtelijke desaturatie (gedefinieerd als $> 30\%$ van de tijd in bed met een $\text{SaO}_2 < 90\%$) optrad ondanks het toedienen van LTOT. Zij concludeerden dat dit een indicatie kan zijn voor nachtelijke saturatiemeting bij patiënten met COPD die LTOT ontvangen.⁴⁵

Mate van bewijs: B (FEV_1 0,87 l/sec).

9. Interventie

9.1 LANGETERMIJN-O₂-THERAPIE (LTOT)

9.1.1 LTOT bij overdag hypoxemische patiënten

Voor patiënten met COPD die overdag hypoxemisch zijn wordt verwezen naar de CBO-richtlijn 'Zuurstofbehandeling thuis'.

9.1.2 LTOT bij overdag normoxemische patiënten

In 1997 werd het eerste onderzoek gepubliceerd over de effectiviteit van LTOT bij patiënten met COPD die overdag niet of slechts licht hypoxemisch waren ($\text{PaO}_2 > 7,3 \text{ kPa}$). In dit gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek kon men tijdens een follow-up van minimaal drie jaar, geen significant verschil in mortaliteit aantonen tussen patiënten met COPD die wel of geen LTOT ontvingen. De cumulatieve overleving die in dit onderzoek werd gevonden was voor respectievelijk het eerste, tweede en derde jaar 88%, 77% en 66%.⁴⁶

Mate van bewijs: B (FEV_1 0,83 l/sec).

Een Zweeds *review*-artikel beschreef het effect van LTOT bij patiënten met COPD. Daaruit bleek dat LTOT de overleving van ernstig hypoxemische patiënten met COPD verbeterde, maar geen effect had op patiënten die alleen 's nachts desatureren of slechts matig hypoxemisch zijn.⁴⁷

Mate van bewijs: D.

De CBO-richtlijn 'Zuurstofbehandeling thuis' meldt dat LTOT niet geïndiceerd is bij patiënten die overdag normoxemisch zijn. Bij patiënten met $\text{PaO}_2 < 8,0 \text{ kPa}$ (60 mmHg) wordt de indicatie voor LTOT gesteld.²

Mate van bewijs: P5.

9.2 NACHTELIJKE O₂-THERAPIE (NOT)

Uit een internationaal onderzoek onder longartsen is gebleken dat er substantiële verschillen zijn tussen landen in het aanpassen van NOT bij patiënten die LTOT ontvangen. In sommige landen werd 's nachts dezelfde zuurstof flow als overdag in rust gebruikt. In andere landen verhoogde men gedurende de slaap de flow met 1 à 2 l/min ten opzichte van de flow in rust. Echter, de meeste longartsen stemden de flow tijdens slaap individueel af op de patiënt. Dit onderzoek heeft echter niet de verschillen in indicatie voor NOT onderzocht.⁴⁸

Mate van bewijs: B.

9.2.1 NOT bij overdag hypoxemische patiënten

In het NOTT-onderzoek⁴⁹ werden 203 overdag hypoxemische patiënten met COPD gerandomiseerd naar NOT (n=102) en LTOT (n=101) met een flow van 1-4 l/min. Na twaalf maanden was er geen significant verschil in mortaliteit te detecteren (*Peto Odds Ratio* 0,53); na 24 maanden bleek de mortaliteit in de LTOT groep echter significant lager te zijn dan in de groep patiënten die met NOT behandeld waren (*Peto Odds Ratio* 0,45 ($p < 0,05$)).

Mate van bewijs: B.

9.2.2 NOT bij overdag niet of slechts licht hypoxemische patiënten

Fletcher *et al.* (1992) onderzochten gedurende een follow-up van drie jaar in een dubbelblind gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek het effect van NOT op nachtelijke desaturatie bij patiënten met COPD die overdag normoxemisch waren. Zij concludeerden dat NOT een voordelig effect had op het verlagen van de PAP. Er was een significant verschil in verandering in de PAP tijdens het drie jaar durende onderzoek, tussen de groep met NOT behandelde patiënten (Δ PAP -3,7 mmHg/3 jaar) en de controles (Δ PAP +3,9 mmHg) ($p < 0,02$). In dit onderzoek kon echter géén significant verschil in mortaliteit aangetoond worden tussen groepen wel en niet met NOT behandelde patiënten.⁵⁰

Mate van bewijs: A2 ($FEV_1 < 80\%$ van voorspeld).

In een andere publicatie van dezelfde onderzoeksgroep werd het effect van NOT op de mortaliteit van deze patiënten met COPD met geïsoleerde nachtelijke desaturatie beschreven. Daarin vermeldde ze dat de mortaliteit van de met NOT behandelde patiënten (n=35) niet significant lager was dan van de niet met NOT behandelde patiënten (n=3).²⁹

Mate van bewijs: B (FEV_1 36% van voorspeld).

Chaouat *et al.* (1999) onderzochten het effect van NOT bij patiënten met COPD die overdag niet of slechts licht hypoxemisch waren (PaO_2 gem. $8,4 \pm 0,4$ kPa). De patiënten werden gerandomiseerd over behandeling met NOT (n=41) of geen behandeling met NOT (n=35). De onderzoekers toonden aan dat NOT geen significante verbetering teweegbracht in mortaliteit of pulmonale hemodynamica.⁵¹

Mate van bewijs: B (FEV_1 37% van voorspeld).

REVIEW COCHRANE LIBRARY 'DOMICILARY OXYGEN FOR COPD'

De Cochrane Library heeft vijf gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met betrekking tot hypoxemie tijdens slaap bij patiënten met COPD kritisch bekeken en verwerkt in het review-artikel 'Domiciliary oxygen for COPD'.⁵²

Mate van bewijs: A2.

CONCLUSIES

Niveau 2

Langetermijn-O₂-therapie verbetert alleen de overlevingskansen van patiënten met COPD die overdag hypoxemisch zijn.

Echter, zuurstoftherapie blijkt de overleving van patiënten met COPD met geïsoleerde nachtelijke zuurstofdesaturaties niet te verbeteren.

Zuurstoftoediening bij patiënten met COPD die alleen 's nachts hypoxemisch zijn, is niet zinvol gebleken.

9.3 KANTTEKENINGEN BIJ ZUURSTOF THERAPIE

Het is bekend dat zuurstoftherapie bij sommige patiënten met COPD progressieve hypercapnie en acidose veroorzaakt,⁵³ wat mogelijk resulteert in verwardheid, verlaagd bewustzijn of coma.⁵³⁻⁵⁶ Costello *et al.*³⁴ (1997) concludeerden dat de vijfjaarsoverleving van de chronisch hypercapnische patiënten significant lager was ($p < 0,05$).

Ook bij nachtelijke zuurstoftherapie bestaat het potentiële risico dat er een stijging in PaCO₂ optreedt, omdat de hypoxemische stimulus onderdrukt wordt door de correctie van hypoxemie én omdat de ventilatoire response op de CO₂ tijdens de slaap is verlaagd.⁵⁷ Echter, Goldstein *et al.*⁵⁸ (1983) toonden bij 15 stabiele patiënten met ernstige COPD aan, dat het risico van een duidelijke depressie van de respiratoire centra tijdens NOT klein is. Zij concludeerden dat NOT met een lage flow efficiënt en veilig is voor de preventie van hypoxemie.

Mate van bewijs: B: Moser⁵⁴, Bone⁵⁵ (FEV₁ < 1,5 l/sec); Costello³⁴ (FEV₁ 32,1% van voorspeld); Goldstein⁵⁸ (FEV₁ 25% van voorspeld); C: Rudolf⁵⁶; D: Tarpy⁵³; Weitzenblum⁵⁷.

9.4 NON-INVASIVE POSITIVE PRESSURE VENTILATION (NIPPV)

In de literatuur zijn diverse onderzoeken beschreven naar de mogelijkheden van chronische behandeling. De resultaten van deze onderzoeken zijn echter inconsistent.

9.4.1 NiPPV bij acuut respiratoir falen

Verschillende onderzoeken laten zien dat NiPPV (als additie aan conventionele therapie) bij de behandeling van overdag hypoxemische patiënten met ernstige COPD en acuut respiratoir falen ten gevolge van een exacerbatie, superieur is aan behandelmethoden zonder NiPPV.^{31,59}

Mate van bewijs: D: Polkey⁵⁹; C: Jeffrey³¹ (PaO₂ < 6,6 kPa).

Uit het gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek van Bott *et al.*⁶⁰ (1993) volgt dat patiënten met acute exacerbatie van COPD, hypercapnie en acidose, additioneel NiPPV zouden moeten krijgen. NiPPV werd geassocieerd met een significante stijging in arteriële pH, afname in PaCO₂, kortademigheid en mortaliteit.

Mate van bewijs: B (PaO₂ < 7,5 kPa).

In de literatuurreview over niet-invasieve mechanische ventilatie bij acuut respiratoir falen, concludeert Ambrosino⁶¹ (1996) dat bij een selecte groep patiënten NiPPV in een vroegtijdig stadium van het acuut respiratoir falen zou moeten worden ingesteld, voordat ernstige acidose ontstaat. NiPPV kan nuttig zijn bij coöperatieve patiënten met klinisch en fysiologisch bewijs van acuut respiratoir falen.

Mate van bewijs: D (PaO₂ 5,7-8,1 kPa).

Uit het gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek van Brochard *et al.*⁶² (1995) bleek dat niet-invasieve ventilatie bij een selecte groep patiënten met COPD met acute exacerbaties de noodzaak voor endotracheale intubatie, de duur van ziekenhuisopname en de mortaliteit verminderde.

Mate van bewijs: B (PaO₂ 40 mmHg).

CONCLUSIE

Niveau 2

Bij een geselecteerde groep patiënten met acute exacerbaties van COPD zou additioneel NiPPV-therapie de mortaliteit en opnameduur doen afnemen, en de noodzaak voor endotracheale intubatie verminderen.

B: Bott⁶⁰; Brochard⁶²; C: Jeffrey³; D: Ambrosio⁶¹; Polkey⁵⁹

CONCLUSIE

Chronische ademhalingsondersteuning in de nacht bij patiënten met COPD is niet aangewezen.

9.4.2 NiPPV bij patiënten met chronisch respiratoir falen

Sivasothy *et al.* (1998) lieten zien dat NiPPV een gunstig effect had op de overleving van patiënten met stabiele COPD die overdag hypoxemisch en hypercapnisch waren.³⁵

Mate van bewijs: B (FEV₁ 27% van voorspeld).

Meecham Jones *et al.* (1995) bestudeerden in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek de effectiviteit van NiPPV-behandeling aanvullend aan LTOT. Ze rapporteerden dat overdag hypoxemische patiënten met COPD en chronisch respiratoir falen, die zowel LTOT als chronisch NiPPV kregen toegediend, significant betere bloedgaswaarden (overdag en 's nachts), kwaliteit van leven en slaapkwaliteit hadden ten opzichte van de patiënten met COPD die alleen met LTOT werden behandeld.⁶³

Mate van bewijs: B (FEV₁ < 50% van voorspeld).

Er is echter weinig bekend over het nut van NiPPV bij patiënten met COPD op de lange termijn. Clini *et al.* (2002) toonden bij hypercapnische patiënten met ernstige maar stabiele COPD aan, dat het toevoegen van NiPPV aan LTOT de driejaarsoverleving niet verbeterde. Echter, het aantal

opnames op de *intensive care*-afdeling verminderde significant, de inspanningscapaciteit en de kwaliteit van leven namen significant toe, terwijl de dyspnoe afnam.⁶⁴

Mate van bewijs: B (FEV₁ 31% van voorspeld).

Schönhofer *et al.* (2001) publiceerden een prospectief cohortonderzoek waarin het langetermijneffect van nachtelijke mechanische ventilatie bij patiënten met stabiele COPD (n=13) werd bestudeerd. Na een jaar NiPPV-therapie (eventueel gecombineerd met zuurstoftherapie (6-8 uur overdag) en NOT (1 l/min.) volgens ATS-criteria bleek, dat NiPPV geen significant effect had op de pulmonale hemodynamica van deze patiënten. Echter, de overdag gemeten bloedgaswaarden en de nachtelijke SaO₂-waarden bleken na een jaar significant (p < 0,01) te zijn verbeterd (Δ PaO₂ = +1,1 kPa; Δ PaCO₂ = -1,2 kPa, SaO₂ nacht = +7,9%); maar na een jaar konden geen veranderingen in longfunctie worden aangetoond.⁶⁵

Mate van bewijs: B (FEV₁ < 1 l/sec).

Casanova *et al.* (2000) publiceerden het eerste gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoek met een langere follow-up periode (> 1 jaar), bij patiënten met stabiele COPD die overdag hypoxemisch zijn. In dit onderzoek werden géén belangrijke klinische voordelen aangetoond.⁶⁶

Mate van bewijs: B (FEV₁ < 45% van voorspeld).

Ook in het onderzoek van Muir *et al.* (1999) kon na vier jaar onderzoek geen verschil in mortaliteit worden aangetoond tussen twee groepen patiënten met COPD (n=123), die gerandomiseerd werden over twee therapiegroepen: NiPPV + LTOT vs. alleen LTOT.⁶⁷

Mate van bewijs: B.

Cuvelier en Muir (2001) schreven een uitgebreid review-artikel over onderzoeken met betrekking tot de mogelijkheden van NiPPV voor behandeling van patiënten met acute en chronische COPD. Zij concludeerden dat NiPPV op de lange termijn kan dienen als een preventieve behandeling bij patiënten met ernstige COPD en een onstabiele respiratoire conditie, geassocieerd met fluctuaties in hypercapnie voor, tijdens en na episodes van acuut respiratoir falen. Cuvelier en Muir (2001) meldden dat het tot op heden twijfelachtig is of het toevoegen van NiPPV aan LTOT klinisch waardevol zou kunnen zijn voor patiënten met COPD die overdag hypoxemisch zijn.⁶⁸

Mate van bewijs: D.

Ook Wijkstra *et al.* melden in hun meta-analyse dat er geen consistente klinische of significante effecten waren van minimaal drie maanden nachtelijke NiPPV bij stabiele hypercapnische COPD-patiënten op longfunctie, gaswisseling, ademhalingspiersterkte, slaap of inspanningstolerantie. Ze concluderen echter dat door de kleine onderzoeksgroepen geen definitieve conclusie kan worden getrokken over het effect van NiPPV bij patiënten met stabiele COPD.⁶⁹

Mate van bewijs: A2.

Het is nog geheel onduidelijk of NiPPV voor patiënten met COPD met geïsoleerde nachtelijke desaturatie enige klinische waarde zou kunnen hebben. Westermann *et al.* (2001) vergeleken de invasieve en niet-invasieve vorm van 'home mechanical ventilation' (HMV) bij 131 patiënten met COPD. Ze concludeerden dat HMV mogelijk levensverlengend kan zijn voor patiënten met COPD en chronische respiratoire insufficiëntie.⁷⁰

Mate van bewijs: D (FEV₁ 38% van voorspeld).

CONCLUSIE

Niveau 2

Het is niet aangetoond dat toevoegen van NiPPV aan LTOT klinisch waardevol zou kunnen zijn voor patiënten met COPD die overdag hypoventileren. Er zijn goede aanwijzingen dat NiPPV voor patiënten met COPD en geïsoleerde nachtelijke hypoventilatie en nachtelijke desaturatie niet van klinische waarde is.

10. Ademhalingsstimulantia

10.1 ALGEMEEN

Op diverse niveaus (cortex, centrale chemoreceptoren, perifere chemoreceptoren, hypothalamus) is het mogelijk de ademhaling met stimulantia te beïnvloeden. Ademhalingsstimulantia zijn alleen zinvol ter correctie van bloedgaswaarden indien zich een stoornis in de regulatie van de ademhaling voordoet, in omstandigheden waarbij de respiratoire *drive* verminderd is, zoals bijvoorbeeld tijdens de slaap. Tevens moet de adempomp een aangetoonde reservecapaciteit hebben.

Ademhalingsstimulantia, zoals almitrine en doxapram, en het diureticum acetazolamide stimuleren perifere chemoreceptoren. Medroxyprogesteronacetaat (MPA) en acetazolamide zijn ademhalingsstimulantia die centrale chemoreceptoren c.q. de centrale respiratoire neuronale organisatie stimuleren. Er zijn slechts zeer weinig onderzoeken over langetermijneffecten van ademhalingsstimulantia.

10.2 ALMITRINEBISMESYLAAT (ALMITRINE)

Almitrine is een krachtige stimulator van de ventilatie via de perifere chemoreceptoren. Almitrine verbetert tevens de ventilatie-perfusieverhouding in de long, zorgt voor een verhoging van de PaO_2 - en verlaging van de PaCO_2 -waarden. Bij patiënten met COPD met een chronische CO_2 -retentie bleek almitrine een toename van het ademminuutvolume te geven van ongeveer 10%. Belangrijke mogelijke bijwerkingen zijn pulmonale hypertensie, dyspnoe en perifere polyneuropathie.⁷¹⁻⁷³

Mate van bewijs: D.

Aangezien almitrine in Nederland niet verkrijgbaar is, zal het in deze richtlijn niet verder worden besproken.

10.3 DOXAPRAM

De *Cochrane Library* heeft drie gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar het effect van doxapram op de gaswisseling en klinische resultaten bij in totaal 127 patiënten met COPD en ventilatoir falen ten gevolge van acute exacerbaties, kritisch bekeken en verwerkt in het review-artikel: '*Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*'. De auteurs van de *Cochrane Library* concludeerden dat doxapram op de korte termijn mogelijk de bloedgaswaarden verbetert, maar nieuwere technieken, zoals niet-invasieve ventilatie, zijn mogelijk meer effectief.⁷⁴

Mate van bewijs: A2, B.

CONCLUSIE

Niveau 2

Doxapram verbetert in acute situaties de bloedgaswaarden, maar niet-invasieve ventilatie geeft snellere, beter instelbare effecten.

10.4 MEDROXYPROGESTERONACETAAT (MPA)

10.4.1 Werkingsmechanisme

Het ademhalingsstimulerende effect van MPA berust waarschijnlijk op een direct effect van progesteron of een van zijn metabolieten, op de ademcentra via hypothalamische progesteronreceptoren. Een daling van PaCO_2 en een stijging van PaO_2 van ongeveer 1 kPa, werd gezien bij ongeveer 50% van de patiënten met COPD en CO_2 -retentie.^{71,73}

Mate van bewijs: D.

Skatrud *et al.* (1973) vonden eenzelfde effect bij 67% van de patiënten met COPD.⁷⁵ Belangrijke bijwerkingen die MPA mogelijk kan veroorzaken, zijn impotentie (bij ongeveer 10% van de mannen), vochtretentie, menstruatiestoornissen, galactorrhoe en een verhoogde kans op trombo-embolieën.^{71,73}

Mate van bewijs: D.

10.4.2 Effect MPA op oxygenatie 's nachts

Daskalopoulou *et al.* (1990) toonden in hun onderzoek bij zes patiënten met COPD aan dat patiënten die MPA-therapie ontvingen significant minder hypoxemische episoden tijdens hun slaap hadden dan tijdens toediening van placebo.⁷⁶

Mate van bewijs: D (FEV_1 35% van voorspeld; $\text{PaO}_2=51$ mmHg; $\text{PaCO}_2=50$ mmHg).

Skatrud *et al.* (1981) toonden bij een klein aantal ($n=5$) overdag hypoxemische en hypercapnische patiënten met COPD aan, dat vier weken MPA-therapie verbeteringen teweeg kan brengen in PaO_2 -, PaCO_2 - en SaO_2 -waarden tijdens de non-REM-slaap.⁷⁷

Mate van bewijs: B (FEV_1 0,8 l/sec).

Dolly *et al.* (1983) konden deze resultaten echter niet bevestigen in hun onderzoek met een niet-geselecteerde groep patiënten met COPD ($n=19$).⁷⁸

Mate van bewijs: B (FEV_1 13-7% van voorspeld).

Dempsey *et al.* (1986) concludeerden dat MPA de ventilatie van patiënten met COPD zowel overdag als tijdens NREM-slaap stimuleert. MPA zou een substantiële vermindering in schommelingen van SaO_2 en een verbetering in de gemiddelde SaO_2 teweeg brengen tijdens alle slaapstadia.⁷⁹

Mate van bewijs: D.

Ook Skatrud *et al.*^{75,77} (1981, 1983) toonden aan dat MPA de ventilatie tijdens de NREM-slaap in dezelfde mate stimuleert als overdag. Bij 11 van de 15 onderzochte patiënten trad een stijging op in inspiratoire inspanning, gemiddelde inspiratoire flow, ademteugvolume en ademminuutvolume, hetgeen leidt tot een significante correctie van CO_2 -retentie overdag en tijdens de slaap (verandering in PaCO_2 : -5 tot -16 mmHg (-0,66 tot -2,13 kPa)).

Mate van bewijs: B: Skatrud⁷⁷; Skatrud⁷⁵ (FEV_1 38% van voorspeld).

De gegevens van bovenstaande onderzoeken zijn samengevat in *tabel 1*.

Tabel 1. Effect van MPA bij patiënten met COPD 's nachts

Auteur (referentie, mate van bewijs)	Onder- zoek	Duur weken	n	Dosis mg/dag	Δ PaO ₂ /dag mmHg	Δ PaCO ₂ /dag mmHg	Nachtelijke oxygenatie
Daskalopoulou (76, B)	plac.contr. cross	2	6	2x50	+3	-8	sign $\uparrow$ gem. SaO ₂ , sign $\uparrow$ arousals sign $\downarrow$ aant. hypox epis.& tijd SaO ₂ < 80%
Dolly (78, B)	d-bl. plac.contr. cross	4	19	3x20	+7 sign	-7 sign	
Skatrud (75, B)	e-bl. plac.contr.	4	8	3x20	+6	-7 sign	sign $\downarrow$ noct. PaCO ₂ , sign $\uparrow$ gem.SaO ₂ sign $\uparrow$ Ve, sign $\uparrow$ gem inspir flow
Dempsey (79, D)	review	nvt	nvt	—	—	—	ventilatie stim., $\downarrow$ SaO ₂ -schommeling $\uparrow$ gem. SaO ₂
Skatrud (75, B)	e-bl. plac.contr.	15	4	3x20	+7 sign	-5 tot -16 sign	noct. PaCO ₂

Plac.contr.= placebogecontroleerd; cross=cross-over; d-bl.= dubbelblind; e-bl= enkel blind; n=aantal patiënten; HVR=hypoxic ventilatoire respons; HCVR=hypercapnic ventilatoire respons; wkn=weken; Δ PaCO₂=verandering in PaCO₂-waarde gedurende het onderzoek; $\uparrow$ / $\downarrow$ = toename/afname; Va= alveolaire ventilatie; sign/NS = significant(p<0,05)/niet significant verschil; gem= gemiddeld; aant= aantal; hypox.epis.= hypoxemische episoden; noct= nocturnal; Ve= ademminuutvolume; inspir flow= inspiratoire flow; stim= stimulatie

CONCLUSIE

Niveau 3

Medroxyprogesteronacetaat (MPA) verbetert de bloedgaswaarden van *overdag* hypoxemische patiënten met COPD significant bij een meerderheid van de patiënten.

MPA kan bij overdag hypoxemische patiënten met COPD tijdens hun slaap significante verbeteringen teweegbrengen in:

- PaO_2 -waarde (Niveau 3)
- PaCO_2 -waarde (Niveau 2)
- SaO_2 -waarde (Niveau 3)

Er zijn geen onderzoeken geplubliceerd waarin het effect van MPA wordt bestudeerd bij patiënten met COPD en geïsoleerde nachtelijke desaturaties.

10.5 ACETAZOLAMIDE/CARBOANHYDRASEREMMER

10.5.1 Werkingsmechanisme

Het aangrijppingspunt van acetazolamide is zowel op het niveau van de centrale als van de perifere chemoreceptoren.⁷³ Acetazolamide is een reversibele remmer van het enzym carboanhydrase, het remt de uitscheiding van H^+ -ionen in de urine, veroorzaakt daardoor een metabole acidose en heeft zodoende een stimulerende werking op de ademhaling.^{71,73} Een afname van de pH in de liquor veroorzaakt een toename van zowel het teugvolume als de ventilatoire hypercapnische respons. De verbeteringen in PaO_2 en PaCO_2 bij patiënten met COPD ten gevolge van acetazolamide zijn overeenkomstig de effecten van MPA.^{71,73}

Mate van bewijs: D.

Vos *et al.* (1994) bestudeerden in een dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek de kortetermijneffecten van chlormadinonacetaat, acetazolamide en zuurstof op de bloedgaswaarden van 53 hypoxemische patiënten met COPD. Zij rapporteerden dat acetazolamide, ten opzichte van chlormadinonacetaat, leidde tot een betere gaswisseling.⁸⁰

Mate van bewijs: B (FEV_1 30% van voorspeld).

Een veelal gebruikte dosering is tweemaal daags 250 mg *per os*. Een dergelijke dosis veroorzaakt een metabole acidose met een slechts zeer partiële remming van het erytocyten-carboanhydrase. Het CO_2 -transport van perifere weefsels naar de longen wordt niet gecompromitteerd. Mogelijk geeft acetazolamide een afnamefrequentie van de centrale slaapapnoe en van de nachtelijke desaturatie-diepte.^{71,73} De bijwerkingen zijn soms paresthesieën, misselijkheid of nephrolithiasis.⁶

Mate van bewijs: D.

Verbraecken *et al.* concludeerden uit een onderzoek bij acht normocapnische patiënten met het centraal slaapapnoesyndroom, dat deze patiënten effectief konden worden behandeld met acetazolamidetherapie (250 mg/nacht).⁸¹

Mate van bewijs: B (FEV₁ 97% van voorspeld).

10.4.2 Cochrane Review⁴⁷

De *Cochrane Library* heeft vier placebogecontroleerde onderzoeken kritisch bekeken (twee gerandomiseerde parallelonderzoeken, een *cross-over*-onderzoek, en een met een sequentieel design) met betrekking tot het effect van acetazolamide op de verbetering van het ventilatoire falen bij patiënten met COPD (PaO₂ < 8,0 kPa en PaCO₂ > 6,5 kPa) en verwerkt in het review-artikel: 'Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease'.^{47,75,80,82}

Mate van bewijs: A2/B: Jones⁴⁷; C: Skatrud⁷⁵ (FEV₁ 38 ± 6% van voorspeld); B; Vos⁸⁰ (FEV₁ 30 ± 10% van voorspeld); C: Wagenaar⁸².

In dit review-artikel concludeerden Jones *et al.* dat toediening van acetazolamide leidde tot een verbetering in de arteriële bloedgaswaarden. De in de vier onderzoeken gevonden afname in PaCO₂ bevond zich tussen 3 en 12% van de uitgangswaarde. Uit de gerandomiseerde onderzoeken van Hacki *et al.* (1983) en Vos *et al.* (1994)⁸⁰ volgde dat toediening van acetazolamide leidde tot een significante verbetering van PaO₂ van een verbetering met 15-27%. Bijwerkingen die werden gerapporteerd waren parasthesiën (drie patiënten) en misselijkheid in één patiënt.⁸³

Mate van bewijs: B.

CONCLUSIE

Niveau 3

Acetazoalamide kan leiden tot toenames in PaO₂ (15-27%) en afnames in PaCO₂ (3-12%) overdag.⁴⁷

CONCLUSIE

Niveau 2

Omdat geen verbetering van levensverwachting na ademhalingsstimulantia bij patiënten met COPD zijn beschreven, lijken deze niet geïndiceerd voor behandeling van nachtelijke hypercapnie.

11. Conclusie

Het is tot op heden niet duidelijk of geïsoleerde nachtelijke desaturaties gevolgen hebben voor gezondheid, levensverwachting, kwaliteit van slaap en symptomen, zoals bijvoorbeeld slaperigheid overdag. Er heerst in de literatuur tevens onduidelijkheid over de gevolgen, de noodzaak van behandelen en de beste therapie voor dit fenomeen. Het uitvoeren van nachtelijk onderzoek bij patiënten met COPD die overdag normoxemisch zijn, lijkt niet klinisch relevant te zijn, tenzij de patiënt ervan verdacht wordt te lijden aan SAH of wanneer hij aanwijzingen voor hypoxemische complicaties ontwikkelt, zoals tekenen van pulmonale hypertensie of cor pulmonale en polycythemie, of CO₂-retentie. Over effecten van nachtelijke hypoventilaties op eventuele cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met COPD, zijn geen onderzoeken bekend. In de literatuur zijn momenteel onvoldoende aanwijzingen dat nachtelijke zuurstoftherapie of andere interventies (zoals ademhalingsstimulantia, chronische nachtelijke NiPPV) noodzakelijk of nuttig zijn voor patiënten met COPD met geïsoleerd nachtelijk desatureren. Gecontroleerde onderzoeken over mogelijke effecten van hypercapnie en het effect van interventies bij nachtelijke hypoventilatie, zijn nog niet verschenen.

AANBEVELING

De werkgroep adviseert polysomnografie bij:

patiënten met COPD en een PaO₂-waarde overdag tussen 7,3 en 11 kPa, gecombineerd met een van de volgende criteria:

- Polycytemie, aanwijzingen voor pulmonale hypertensie, cor pulmonale of slaapapnoesyndroom
- Hypercapnische ventilatoire respons < 3,5 l/min/kPa
- Frequentie ochtendhoofdpijn, algemene vermoeidheid
- Lage maximale inademspierkracht (Pi_{max}) vrouwen < 5,0 kPa; mannen < 7,5 kPa

Geïsoleerde NOT, non-invasieve beademing, of farmacologische ademhalingsstimulatie lijken niet aangewezen bij patiënten met COPD die alleen 's nachts hypoventileren.

12. Referenties

1. Heijdra YF, Dekhuijzen PN, van Herwaarden CL, Folgering HT. Nocturnal saturation and respiratory muscle function in patiënts with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50(6):610-2.
2. Kampelmacher MJ, Rooyackers JM, Lammers JW. CBO guideline 'Oxygen therapy at home'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145(41):1975-80.
3. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine, how to practice and teach EBM. New York: Churchill Livingstone Inc.; 1997.
4. Moser NJ, Phillips BA, Berry DT, Harbison L. What is hypopnea, anyway? *Chest* 1994;105(2):426-8.
5. Heijdra YF, Dekhuijzen PN, Vos PJ, Folgering HT, van Herwaarden CL. Nocturnal hypoxaemia in patiënts with chronic obstructive pulmonary disease: who should be treated and how? *Neth J Med* 1995;47(6):296-301.
6. Weitzenblum E, Chaouat A, Charpentier C, Ehrhart M, Kessler R, Schinkewitch P, et al. Sleep-related hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease: causes, consequences and treatment. *Respiration* 1997;64(3):187-93.
7. Folgering H. Supplemental oxygen for COPD patiënts with nocturnal desaturations? *Eur Respir J* 1999;14(5):997-9.
8. Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PM, Shapiro CM, Brezinova V, Brash HM, et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983;128(1):24-9.
9. Littner MR, McGinty DJ, Arand DL. Determinants of oxygen desaturation in the course of ventilation during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;122(6):849-57.
10. Douglas NJ, Calverley PM, Leggett RJ, Brash HM, Flenley DC, Brezinova V. Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1979;1(8106):1-4.
11. Tatsumi K, Kimura H, Kunitomo F, Kuriyama T, Watanabe S, Honda Y. Sleep arterial oxygen desaturation and chemical control of breathing during wakefulness in COPD. *Chest* 1986;90(1):68-73.
12. Vos PJ, Folgering HT, Herwaarden C van. Prevalence of oxygen desaturations and associated breathing disorders during sleep in patiënts with chronic obstructive pulmonary disease. Springer Verlag Berlin 1991:246-50.
13. Folgering HT, Vos PJ. Sleep and breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Monograph* 1998;10:303-23.
14. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, Aubry P, Braghiroli A, Donner C, et al. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patiënts. *Eur Respir J* 1992;5(3):301-7.
15. Levi-Valensi P, Aubry P, Rida Z. Nocturnal hypoxemia and long-term oxygen therapy in COPD patiënts with daytime PaO₂ 60-70 mmHg. *Lung* 1990;168(Suppl):770-5.
16. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Schott R, Charpentier C, Levi-Valensi P, et al. Outcome of COPD patiënts with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation. *Eur J Med* 2001;17:848-55.
17. Boysen PG, Block AJ, Wynne JW, Hunt LA, Flick MR. Nocturnal pulmonary hypertension in patiënts with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979;76(5):536-42.

18. Fletcher EC, Levin DC. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. The effect of short- and long-term oxygen. *Chest* 1984;85(1):6-14.
19. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. The origins of cor pulmonale; a hypothesis. *Chest* 1979;75(2):109-10.
20. O'Donohue WJJ, Bowman TJ. Hypoxemia during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease: significance, detection, and effects of therapy. *Respir Care* 2000;45(2):188-91.
21. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costarangos C, Kutka N, Fletcher JG. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989;95(4):757-64.
22. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Fletcher JG. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstruction pulmonary disease, sleep desaturation, and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(5):1237-45.
23. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, et al. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997;10(8):1730-5.
24. Levy PA, Guilleminault C, Fagret D, Gaio JM, Romand P, Bonnet C, et al. Changes in left ventricular ejection fraction during REM sleep and exercise in chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1991;4(3):347-52.
25. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000;55(11):934-9.
26. Whyte KF, Douglas NJ. Peripheral edema in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 1991;14(4):354-6.
27. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Douglas MR. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt 1):1518-26.
28. Connaughton JJ, Catterall JR, Elton RA, Stradling JR, Douglas NJ. Do sleep onderzoeken contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis* 1988;138(2):341-4.
29. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli, A et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992;101(3):649-55.
30. Cooper CB, Howard P. An analysis of sequential physiologic changes in hypoxic cor pulmonale during long-term oxygen therapy. *Chest* 1991;100(1):76-80.
31. Jeffrey AA, Warren PM, Flenley DC. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management. *Thorax* 1992;47(1):34-40.
32. Aida A, Miyamoto K, Nishimura M, Aiba M, Kira S, Kawakami Y. Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):188-93.
33. Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980;1(8166):467-70.
34. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med* 1997;102(3):239-44.
35. Sivasothy P, Smith IE, Shneerson JM. Mask intermittent positive pressure ventilation in chronic hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998;11(1):34-40.

36. Strom K, Boe J. Quality assessment and predictors of survival in long-term domiciliary oxygen therapy. The Swedish Society of Chest Medicine. *Eur Respir J* 1991;4(1):50-8.
37. Strom K. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving long-term domiciliary oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(3):585-91.
38. Douglas NJ. Are sleep onderzoeken necessary in COPD? *Lung* 1990;168(Suppl):943-7.
39. Douglas NJ. Nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1992;13(3):523-32.
40. Douglas NJ, Flenley DC. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(4 Pt 1):1055-70.
41. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, Fletcher JG, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mmHg. *Chest* 1987;92(4):604-8.
42. Vos PJ, Folgering HT, van Herwaarden CL. Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂ 90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. *Eur Respir J* 1995;8(1):74-7.
43. Bradley TD, Mateika J, Li D, Avendano M, Goldstein RS. Daytime hypercapnia in the development of nocturnal hypoxemia in COPD. *Chest* 1990;97(2):308-12.
44. Fletcher EC, Scott D, Qian W, Luckett RA, Miller CC, Goodnight-White S. Evolution of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(2):401-5.
45. Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A, Kaminski D, Zielinski J. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest* 2000;117(3):679-83.
46. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52(8):674-9.
47. Jones PW, Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1901;1:CD002881.
48. Wijkstra PJ, Guyatt GH, Ambrosino N, Celli BR, Guell R, Muir JF, et al. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 2001;18(6):909-13.
49. Anonymous. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93(3):391-8.
50. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(5):1070-6.
51. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14(5):1002-8.
52. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for COPD (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD001744.
53. Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995;333(11):710-4.
54. Moser KM, Luchsinger PC, Adamson JS, McMahon SM, Schlueter DP, Spivack M, et al. Respiratory stimulation with intravenous doxapram in respiratory failure. A double-blind co-operative study. *N Engl J Med* 1973;288(9):427-31.

55. Bone RC, Pierce AK, Johnson RLJ. Controlled oxygen administration in acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: a reappraisal. *Am J Med* 1978;65(6):896-902.
56. Rudolf M, Banks RA, Semple SJ. Hypercapnia during oxygen therapy in acute exacerbations of chronic respiratory failure. Hypothesis revisited. *Lancet* 1977;2(8036):483-6.
57. Goldstein RS, Ramcharan V, Bowes G, McNicholas WT, Bradley D, Phillipson EA. Effect of supplemental nocturnal oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1984;310(7):425-9.
58. Weitzenblum E, Apprill M, Oswald M, Kurtz D. Drug therapy of sleep-related hypoxaemia. *Lung* 1990;168(Suppl):948-54.
59. Polkey MI, Moxham J. Noninvasive ventilation in the management of decompensated COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995;50(5):378-82.
60. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Warde EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341(8860):1555-7.
61. Ambrosino N, Vittaca M, Polese G, Pagani M, Foglio K, Rossi A. Short term effects of nasal proportional assist ventilation in patients with chronic hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1997;12:2829-34.
62. Brochard L, Mancebo J, Elliott MW. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2002;19(4):712-21.
63. Meecham JD, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):538-44.
64. Clini E, Rossi A, Viaggi S, Donner CF, Ambrosino N. The Italian multi center study on non-invasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38.
65. Schonhofer B, Barchfeld T, Wenzel M, Kohler D. Long term effects of non-invasive mechanical ventilation on pulmonary haemodynamics in patients with chronic respiratory failure. *Thorax* 2001;56(7):524-8.
66. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000;118(6):1582-90.
67. Muir JF, De La Salmoniere P, Cuvelier A. Survival of severe hypercapnic COPD under long-term home mechanical ventilation with NIPPV + oxygen versus oxygen therapy alone: preliminary results of a European multicentre study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A295.
68. Cuvelier A, Muir JF. Noninvasive ventilation and obstructive lung diseases. *Eur Respir J*. 2001;17(6):1271-81.
69. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Gyatt GH, Goldstein RG. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. (Cochrane review) *Cochrane database syst. Reviews* 2002 (3) CD002878.
70. Westermann E, Kampelmacher M. Follow-up of COPD patients on home mechanical ventilation (HMV). *Neth J Med* 2001;58:A16-A17.
71. Klaveren RJ van, Folgering HT, Ginneken CA van, Herwaarden CL van. Respiratory stimulants. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135(11):452-5.
72. McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000;117(2 Suppl):48S-53S.
73. Klaveren RJ van, Folgering HT, Herwaarden CL van. Ademhalingsstimulantia. In: Demedts M, Dijkman JH, Hilvering C, Postma DS, editors. *Longziekten*. 4 ed. Leuven: Van Gorcum Assen Universitaire Pers Leuven; 1999. p. 480-2.

74. Greenstone M. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000223.
75. Skatrud JB, Dempsey JA. Relative effectiveness of acetazolamide versus medroxyprogesterone acetate in correction of chronic carbon dioxide retention. *Am Rev Respir Dis* 1983;127(4):405-12.
76. Daskalopoulou E, Patakas D, Tsara V, Zoglopitis F, Maniki E. Comparison of almitrine bismesylate and medroxyprogesterone acetate on oxygenation during wakefulness and sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1990;45(9):666-9.
77. Skatrud JB, Dempsey JA, Iber C, Berssenbrugge A. Correction of CO₂ retention during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981;124(3):260-8.
78. Dolly FR, Block AJ. Medroxyprogesterone acetate and COPD. Effect on breathing and oxygenation in sleeping and awake patients. *Chest* 1983;84(4):394-8.
79. Dempsey JA, Olson EB, Skatrud JB. Hormones and neurochemicals in the regulation of breathing. In: Fishman AP, Cherniack NS, Widdicombe JG, Geiger SR, editors. *Handbook of Physiology*. Maryland: Bethesda; 1986. p. 181-221.
80. Vos PJ, Folgering HT, de Boo TM, Lemmens WJ, van Herwaarden CL. Effects of chlormadinone acetate, acetazolamide and oxygen on awake and asleep gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1994;7(5):850-5.
81. Verbraecken J, Willemen M, De Cock W, Coen E, Van de HP, De Backer W. Central sleep apnea after interrupting longterm acetazolamide therapy. *Respir Physiol* 1998;112(1):59-70.
82. Wagenaar M, Vos PJ, Heijdra YF, Teppema LJ, Folgering HTM. Combined treatment with acetazolamide and medroxyprogesterone in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002 ;20 :1130-7.
83. Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, Trenk D, Kronenberger H. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994;105(5):1383-91.

