

COPD-behandeling breder dan alleen medicatie

Medicatie is slechts een onderdeel van de totale COPD-behandeling, zegt prof. dr. Emiel Wouters, hoofd van de afdeling Longziekten van het Maastricht Universitair Medisch Centrum. "Vermindering van de ziektelast moet centraal staan."

Auteur **Marc de Leeuw**

Bij COPD is sprake van een onomkeerbare luchtwegobstructie die gewoonlijk progressief is, en gepaard gaat met een chronische ontsteking van de kleine luchtwegen. Daarbij is al dan niet sprake van longemfyseem. Bij emfyseem wordt alveolair weefsel afgebroken, de elasticiteit van de longen vermindert. De luchtwegen zijn daardoor minder in staat om tijdens uitademing open te blijven staan.

COPD kent een hoge mortaliteit. In 2011 overleden in Nederland 6383 personen (3476 mannen en 2907 vrouwen) door COPD. Dit zijn 42,1 sterfgevallen per 100.000 mannen en 34,5 per 100.000 vrouwen. Hiermee is 4,7% van de totale sterfte in

2011 in Nederland terug te voeren op COPD (5,3% van de totale sterfte bij mannen, 4,1% van deze sterfte bij vrouwen). Deze aandoening behoort tot de top vijf van ziekten met de hoogste sterfte in Nederland [1].

Prevalentie

COPD komt in Nederland voor bij 1 tot 2% van de bevolking. "COPD komt vooral voor bij mensen ouder dan 40 jaar. Roken en leeftijd zijn de belangrijkste variabelen bij het ontstaan van dit ziektebeeld", zegt prof. dr. Emiel Wouters, hoofd van de afdeling Longziekten van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC).

Eigenlijk hebben meer mensen COPD dan de

COPD verdeeld in vier risicocategorieën

De GOLD-richtlijn verdeelt COPD-patiënten in vier categorieën:

- groep A: laag risico op exacerbaties, weinig symptomen (GOLD 1 of GOLD 2), milde of matige beperking longcapaciteit en 0-1 exacerbatie per jaar en mMRC graad 0-1 of CAT-score <10;
- groep B: laag risico op exacerbaties, meerdere symptomen (GOLD 1 of GOLD 2), milde of matige beperking longcapaciteit, 0-1 exacerbaties per jaar en mMRC-graad >/- 2 of CAT-score >/-10;
- groep C: hoog risico op exacerbaties, weinig symptomen (GOLD 3 of GOLD 4), ernstige of zeer ernstige beperking van de longcapaciteit en/of >/- 2 exacerbaties per jaar en mMRC graad 0-1 of CAT-score < 10;
- groep D: hoog risico op exacerbaties, meerdere symptomen (GOLD 3 of GOLD 4), ernstig of zeer ernstige beperking van de longcapaciteit en/of >/- 2 exacerbaties per jaar en mMRC grade >/- 2 of CAT-score >/- 10.

De mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) meet de mate van longfunctievermindering en de CAT (COPD Assessment Test) is een maat voor de algehele gezondheidstoestand van de patiënt (www.catestonline.org).

**4,7% VAN
DE TOTALE
STERFTE IN
NEDERLAND
IS TERUG
TE VOEREN
OP COPD**

officiële cijfers laten zien. Gericht onderzoek onder de bevolking met spirometrie, geeft al gauw een aandeel van 10%.

Sommige mensen hebben een verminderde longfunctie zonder dat ze daar last van hebben. Die melden zich niet bij een arts en hebben geen behandeling nodig. Wel gelden voor hen de generieke adviezen: gezond eten, bewegen en zeker – indien van toepassing – stoppen met roken, stelt Wouters.

COPD is een forse kostenpost die onevenredig toeneemt. Wouters: “Het NIVEL berekende dat de kosten toenemen van € 400 miljoen nu tot € 1 miljard in 2020. Die overstijgen de groei van de algehele gezondheidszorg. Deze groeit tot 2020 met 1,5%; dat zou voor COPD neerkomen op een groei tot € 430 miljoen, veel minder dan de verwachte € 1 miljard.”

Diagnose

De beginfase van COPD kenmerkt zich vooral door hoesten en toenemende slijmvorming in de longen. Kortademigheid, eerst alleen bij inspanning, en in een ernstiger stadium ook in rust, is eveneens een belangrijk symptoom van COPD. Deze ziekte wordt geclassificeerd aan de hand van de GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease)-criteria (zie kader).

Deze criteria zijn gebaseerd op longfunctiemetingen. Bij licht COPD (GOLD stadium 1) is het 1-secondevolume (FEV1, de hoeveelheid lucht die iemand in één seconde maximaal kan uitademen) afgenomen met maximaal 20% ten opzichte van een gemiddelde gezonde leeftijdsgenoot, bij matig COPD (GOLD 2) is die afname tussen 20 en 50%, bij ernstig COPD (GOLD 3) is die 50 tot 70%, bij zeer ernstige COPD is de FEV1 minder dan 30% van het normale volume [1].

Etiologie

De oorzaak van COPD is niet eenduidig. Roken speelt een grote rol. Ook mineraalstof dat vrijkomt bij de mijnbouw en fijnstof in de lucht hebben invloed. Op wereldniveau blijkt ook koken op open vuur een risico te zijn, zegt Wouters.

Niet alleen roken of luchtvervuiling leidt tot COPD. Mogelijk zijn er meer invloeden zoals genetische predispositie. Die zijn nog niet duidelijk, onderzoek hiernaar is in volle gang.



PROF. DR. EMIEL WOUTERS: “DÉ COPD-PATIËNT BESTAAT NIET. DE RELATIE TUSSEN DE ERNST VAN DE ZIEKTE EN DE ZIEKTELAST DIE DE PATIËNT DAADWERKELIJK ERVAART, VERSCHILT STERK PER PERSOON.”

Vijf clusters bij COPD

COPD-patiënten worden op grond van comorbiditeit onderscheiden in vijf clusters. Er zijn patiënten met:

- bijna geen comorbiditeit;
- cardiovasculaire aandoeningen;
- vooral weefselverlies in de longen;
- diabetes en cardiovasculaire aandoeningen;
- voornamelijk psychische problemen.

Dit onderscheid is gemaakt op basis van observatie van een Limburgse populatie, zegt hoogleraar Emiel Wouters. “Of deze clusters ook te onderscheiden zijn in andere, internationale populaties, wordt nog onderzocht.”

Volgens de Maastrichtse hoogleraar is COPD mogelijk een uiting van een versneld verouderingsproces van het lichaam. Ook niet-rokers kunnen COPD ontwikkelen. Vooral niet-rokers zijn gevoelig voor luchtverontreiniging. Luchtwegobstructie komt voor bij ongeveer 20% van de niet-rokers. COPD is complexer dan tot nog toe werd aangenomen. Wouters: “Dé COPD-patiënt

**COPD IS
MOGELIJK
EEN UITING
VAN EEN
VERSNELD
VEROUDERINGS-
PROCES**

COPD IS EEN FORSE KOSTENPOST DIE ONEVEN- REDIG TOENEEMT

bestaat niet. De relatie tussen de ernst van de ziekte en de ziektelast die de patiënt daadwerkelijk ervaart, verschilt sterk per persoon. Ik had onlangs een vrouw op spreekuur met COPD in GOLD-stadium 4 (zie kader).

Maar ze doet alles nog. Zo wandelt ze geregeld met haar man. Omgekeerd kan iemand in GOLD-stadium 2 een grote ziektelast ervaren.”

Die ziektelast wordt in belangrijke mate bepaald door comorbiditeit, zoals osteoporose, spierzwakte, diabetes mellitus en hart- en vaatziekten. Het ligt voor de hand te denken dat bijvoorbeeld osteoporose bij COPD verband houdt met het gebruik van ICS.

Wouters: “Maar uit onderzoek blijkt dat zelfs na correctie voor inhalatiecorticosteroiden (ICS), het risico op osteoporose verhoogd is. Dat komt bijvoorbeeld door te weinig

lichaamsbeweging of een te laag gewicht zodat de botbelasting verminderd is.”

Behandeling

De afgelopen decennia is duidelijk geworden dat vermindering van de ziektelast bij COPD belangrijker is dan alleen verbetering van de longfunctie met medicatie. Medicatie is slechts één onderdeel van de behandeling, zegt Wouters. “In Maastricht hebben we een behandelprogramma ontwikkeld dat de totale ziektelast aanpakt. Hierin leren mensen hun conditie te verbeteren en hoe ze met hun beperkingen kunnen omgaan. Als de ziektelast al in een vroege COPD-fase wordt vastgesteld, kan de patiënt maximaal participeren in de behandeling. Ook wordt daarmee voorkomen dat de behandeling pas start als de patiënt met een exacerbatie in het ziekenhuis terecht komt.”

Medicatie bij COPD is vooral gericht op vermindering van de sterfte, statistisch is dit bewezen. Maar *evidence* voor een oorzakelijk verband is er niet. Wouters: “Bij astma is dit anders; daar nemen ICS de oorzaak, de inflammatie, weg.”

Juist over de rol van ICS bij COPD zijn er twijfels. Ze werken bijvoorbeeld niet bij COPD-patiënten met een verlaagde histon-deacetylase-activiteit die leidt tot een neutrofiële vorm van inflammatie.

Diverse nieuwe middelen zijn recent beschikbaar gekomen, enkele zijn al in het GVS opgenomen (zie kader). Wouters noemt deze medicamenten oude wijn in nieuwe zakken.

“Er is wat gesleuteld aan de werkingsduur. Maar het zijn geen doorbraken. Ze zullen wellicht de plaats gaan innemen van middelen als fluticason en salmeterol. Een langere werkingsduur van luchtwegverwijders is gunstig bij astma, maar bij COPD doet deze niet ter zake. Bij COPD wordt een patiënt bij inspanning kortademig als hij dynamische hyperinflatie heeft: de uitademing is te kort en er blijft lucht achter in de longen.

“Het acute effect van luchtwegverwijders is toename van het inademingsvolume en de afname van hyperinflatie. Dat ligt complexer dan alleen luchtwegverwijding. De momenten van kortademigheid hangen af van de patiënt in een *real life*-setting. De huidige medicatie is echter gericht op de werkingsduur in een stabiele situatie.”

Medicatie verschilt per risicocategorie

De keuze voor medicatie is afhankelijk van de COPD-ziektelast:

- groep A: eerste keus is een kortwerkende bronchusverwijder op geleide van longfunctie, tweede keus is een combinatie van kortwerkende bronchusverwijders of introductie van een langwerkende bronchusverwijder;
- groep B: langwerkende bronchusverwijders. Er is geen *evidence* die een voorkeur voor één van deze middelen ondersteunt. Het middel dat de meeste verlichting geeft, verdient de voorkeur. Patiënten met ernstig ademtekort kunnen een combinatie van meerdere LABA's gebruiken. Alternatieven zijn kortwerkende bronchusverwijders en theofylline. Dit laatste middel kan worden ingezet als bronchusverwijders zijn gecontra-indiceerd. Zo zijn salbutamol en salmeterol gecontra-indiceerd bij lang-QT-intervalsyndroom;
- groep C: eerste keus is een vaste combinatie van ICS en een LABA of een LAMA. Tweede keus is een combinatie van twee langwerkende bronchusverwijders of de combinatie van een ICS met een LAMA. Zowel LAMA's als LABA's reduceren het risico op exacerbaties. De aanbeveling voor de combinatie van een ICS met LAMA is niet *evidence based*. Alternatieven zijn kortwerkende bèta2-agonisten (SABA's) en theofylline als LABA's niet beschikbaar of ongewenst zijn. Als de patiënt chronische bronchitis heeft kan een fosfodiësterase-4-remmer, roflumilast, een optie zijn.
- groep D: eerste keus is dezelfde medicatie als groep C omdat reductie van het exacerbatierisico het meest belangrijk lijkt. De tweede keus is een combinatie van een ICS, een LABA en een LAMA. Bij chronische bronchitis is toevoeging van een PDE-4-remmer een optie. Een PDE-4-remmer is effectief wanneer deze wordt toegevoegd aan een langwerkende bronchusverwijder. Alternatieven zijn kortwerkende bronchusverwijders en theofylline of carbocysteïne.

Bron: GOLD-richtlijn COPD

Extra alertheid bij comorbiditeit nodig

Verschillende aandoeningen die naast COPD kunnen voorkomen, vergen extra alertheid van de apotheker. Enkele voorbeelden:

- **diabetes:** belangrijk is dat enkele dagen na starten, doseren of stoppen van prednisonstootkuren bij diabetes een extra controle van de glucosespiegel plaatsvindt;
- **cardiovasculaire aandoeningen:** voorzichtigheid is nodig als bèta2-agonisten worden toegepast bij patiënten met aandoeningen waarbij verhoging van de hartfrequentie ongunstig kan werken, bijvoorbeeld instabiele angina pectoris, ernstig hartfalen en atriumfibrilleren. Dit geldt vooral bij hogere doseringen. Dit effect kan worden versterkt als kortwerkende bèta2-agonisten (SABA's) en LAMA's worden gecombineerd. Bij ernstig hartfalen kan de klaring van theofylline verminderd zijn. Zowel een verhoogde theofyllinespiegel als hartfalen zelf, verhogen het risico op hartritmestoornissen;
- **glaucoom:** patiënten met deze oogaandoening moeten langdurig gebruik van ICS melden bij hun oogarts. Dit kan leiden tot een verhoogde oogbeldruk;
- **infecties:** ernstige infecties, vooral respiratoire, komen vaak voor bij COPD-patiënten. Macrolide antibiotica kunnen de theofyllinespiegel verhogen. Dat geldt ook voor ciprofloxacine. Een ander antibioticum is dan aan te bevelen. Is dat niet mogelijk, dan is het verstandig de theofyllinespiegels te controleren en eventueel de dosering aan te passen [2].

DE ZIEKTELAST
WORDT IN
BELANGRIJKE
MATE BEPAALD
DOOR CO-
MORBIDITEIT

Recent goedgekeurde COPD-medicatie

Recent zijn nieuwe middelen goedgekeurd voor de behandeling van COPD: de combinatie fluticasonfuroaat/vilanterol, olodaterol, en de combinatie umeclidinium/vilanterol.

Olodaterol (Striverdi Respimat, Boehringer Ingelheim) is per 1 maart 2014 opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Deze langwerkende bèta2-agonist (LABA), werkingsduur minimaal 24 uur, eenmaal daags toe te dienen, kan worden gebruikt als onderhoudsbehandeling bij COPD. Op 23 oktober 2013 kreeg het middel een handelsvergunning van het CBG.

Ultibro en Xoterna Breezhalers (glycopyrronium/indacaterol, Novartis), kregen 30 juli 2013 goedkeuring van de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van het EMA voor de onderhoudsbehandeling van COPD. Ultibro is opgenomen in het GVS. Glycopyrronium is een langwerkende muscarine-antagonist (LAMA), indacaterol is een LABA.

De combinatie fluticasonfuroaat/vilanterol (Relvar Ellipta, GSK) kreeg op 19 september 2013 groen licht van de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van het EMA. Dit is een combinatie van een ICS met een LABA, voor eenmaal daagse toediening. Vilanterol werkt 24 uur.

De CHMP gaf 20 februari 2014 een positief oordeel over de combinatie umeclidinium en vilanterol (Anoro Ellipta, GSK). Umeclidinium is een langwerkend anticholinergicum, werkingsduur 24 uur, dat eenmaal daags kan worden gegeven.

Er lopen diverse onderzoeken naar *triple*-therapie versus *double*-therapie bij COPD. Dit zijn combinaties van langwerkende anticholinergica (LAMA's) + langwerkende bèta2-agonisten (LABA's) + een ICS of combinaties van een LAMA + een LABA. Wouters verwacht er weinig heil van. "Ze blijven rondcirkelen in het paradigma

van symptoombestrijding. Mogelijk interessant zijn in de nabije toekomst de resultaten van studies als de WISDOM-studie. Daarin wordt bekeken of behandeling met bijvoorbeeld ICS veilig kan worden gestopt." ■

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

- 1 Longziekten. Feiten en cijfers 2013.
www.longalliantie.nl, geraadpleegd 15 april 2014.
- 2 KNMP Richtlijn COPD, 3 mei 2013.
www.knmp.nl, geraadpleegd 17 april 2014.