

FARMACOTHERAPIE BIJ CHRONISCH OBSTRUCTIEF LONGLIJDEN: EEN UPDATE

In de Folia van september 2000 verscheen een overzichtsartikel over farmacotherapie bij chronisch obstructief longlijden (*chronic obstructive pulmonary disease* of COPD), met aandacht voor de behandeling van acute exacerbaties en voor de onderhoudsbehandeling. De laatste jaren verschenen een aantal nieuwe aanbevelingen of herzieningen van aanbevelingen.

- De herziene aanbevelingen van GOLD ("*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*"), een internationaal initiatief rond chronisch obstructief longlijden.
- De gecombineerde aanbevelingen van de *American Thoracic Society* en de *European Respiratory Society*.
- De aanbevelingen van NICE, het *National Institute for Clinical Excellence*, een sectie van de *National Health Service* (Engeland/Wales).

Ook anno 2005 is er geen evidentie dat medicamenteuze behandeling bij COPD de daling van de éénsecondewaarde (ESW) op lange termijn tegengaat. Stoppen met roken is de enige bewezen maatregel om de prognose van deze patiënten te verbeteren.

Acute exacerbatie van COPD

- Kortwerkende bronchodilatoren (β_2 -agonisten en/of anticholinergica), bij voorkeur via inhalatie, dienen gestart te worden, of hun dosis dient verhoogd te worden.
- Systemische behandeling met corticosteroïden (oraal, en bij ernstiger exacerbaties eerst parenteraal) wordt ook aanbevolen.
- Antibiotica kunnen aangewezen zijn. In de Folia van oktober 2004 werd aandacht besteed aan de plaats en de keuze van antibiotica bij acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. De kernboodschap was dat antibiotica alleen moeten worden gegeven in bepaalde risicosituaties (exacerbatie met ernstige dyspnoe; exacerbatie bij patiënten met matig ernstige tot ernstige COPD; exacerbatie die na 4 dagen niet verbetert ondanks optimalisatie van de bronchodilaterende behandeling), en dat amoxicilline in hoge dosis dan het eerstekeuzemiddel is.

Onderhoudsbehandeling van COPD

Dit artikel handelt vooral over de onderhoudsbehandeling van COPD, met discussie van de plaats van bronchodilatoren (met speciale aandacht voor de langwerkende middelen), de plaats van inhalatiecorticosteroïden, en de plaats van combinatiepreparaten van een corticosteroïd en een langwerkend β_2 -mimeticum. Deze geneesmiddelen worden gebruikt om de symptomen te verlichten, maar hun effect is eerder bescheiden en nogal wisselend, en de doses mogen niet zomaar verhoogd worden. Het is daarenboven belangrijk

regelmatig te controleren of de patiënt het inhalatiesysteem (doseeraërosol, doseeraërosol met voorzetkamer, poederinhalator, vernevelaar) correct gebruikt, zeker bij toename van de dyspnoe.

Plaats van bronchodilatoren

Bronchodilatoren hebben een centrale rol in de onderhoudsbehandeling van COPD. Bij gebruik “as needed”, d.w.z. wanneer de symptomen dit vereisen, dient een kortwerkende bronchodilator te worden gebruikt: β_2 -mimetica en/of anticholinergica via inhalatie zijn te verkiezen boven theofylline. Wanneer regelmatig gebruik aangewezen is, zijn volgens sommigen langwerkende bronchodilatoren te verkiezen: deze moeten minder frequent worden toegediend dan kortwerkende middelen, maar ze zijn duurder.

Bronchodilatoren hebben een centrale plaats in de onderhoudsbehandeling van COPD. Tot enkele jaren geleden waren enkel kortwerkende bronchodilatoren beschikbaar: β_2 -mimetica (b.v. salbutamol, terbutaline, fenoterol), anticholinergica (b.v. ipratropiumbromide), theofylline. De jongste jaren zijn langwerkende bronchodilatoren beschikbaar gekomen: de β_2 -mimetica formoterol (Foradil[®], Oxis[®]) en salmeterol (Serevent[®]), en het anticholinergicum tiotropium (Spiriva[®]).

Bronchodilatoren worden bij COPD gebruikt ofwel “as needed”, wanneer de symptomen het vereisen, ofwel regelmatig wanneer constant dyspnoe aanwezig is.

- *Gebruik “as needed”* gebeurt met een kortwerkende bronchodilator. Toediening via inhalatie van een anticholinergicum en/of een β_2 -mimeticum is de eerste keuze; theofylline is omwille van zijn nauwe therapeutisch-toxische grens geen eerste keuze.
 - Bij patiënten met milde COPD (volgens de GOLD-classificatie: ESW $\geq$ 80%) is dit de enige behandeling.
 - Bij patiënten met matig ernstige COPD (volgens de GOLD-classificatie: ESW tussen 50% en 80%), ernstige COPD (ESW tussen 30% en 50%) en zeer ernstige COPD (ESW $<$ 30%) kan wanneer nodig een kortwerkende bronchodilator toegevoegd worden aan de bestaande behandeling (met een bronchodilator regelmatig toegediend of met een inhalatiecorticosteroid).
- *Regelmatische toediening* van een bronchodilator wordt aanbevolen bij patiënten met matig ernstige tot zeer ernstige COPD (ESW $<$ 80%). Zijn er argumenten om daarbij een langwerkende bronchodilator te verkiezen boven een kortwerkend middel of een combinatie van kortwerkende middelen? Langwerkende bronchodilatoren hebben, vergeleken met placebo, een bewezen gunstig effect op de ESW op korte termijn, de dyspnoe en de

inspanningstolerantie, zoals de kortwerkende middelen. In sommige studies werd, in vergelijking met de kortwerkende middelen, met de langwerkende bronchodilatoren een gunstiger effect gezien op bepaalde eindpunten (b.v. effect op ESW, risico van exacerbatie). In de aanbevelingen van NICE wordt voorgesteld een langwerkende bronchodilator te gebruiken wanneer symptomen blijven bestaan ondanks behandeling met één of meerdere kortwerkende middelen; in de GOLD-aanbevelingen wordt onmiddellijk een langwerkend middel aanbevolen wanneer regelmatige toediening van een bronchodilator nodig is. Toch dient vermeld dat sommigen kritischer zijn over de meerwaarde van de langwerkende middelen.

Men is het er wel overal over eens dat de langwerkende middelen het voordeel hebben dat ze minder frequent moeten worden toegediend; ze zijn evenwel duurder. [N.v.d.r.: wanneer de patiënt wordt overgeschakeld van een kortwerkende naar een langwerkende bronchodilator, moet hij er over ingelicht worden dat het effect van de langwerkende β_2 -agonist salmeterol en het langwerkend anticholinergicum tiotropium niet onmiddellijk optreedt, en dat hij het middel niet frequenter dan voorgeschreven, mag gebruiken.]

Het is op dit ogenblik moeilijk om een uitspraak te doen over eventuele verschillen in doeltreffendheid tussen langwerkende middelen onderling.

Plaats van inhalatiecorticosteroiden

De plaats van inhalatiecorticosteroiden bij COPD is niet volledig duidelijk, en hun effect daarbij is beperkter dan bij astma. Een inhalatiecorticosteroid heeft wel een plaats bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD (ESW < 50%) met frequente exacerbaties.

De plaats van inhalatiecorticosteroiden bij patiënten met COPD is niet volledig duidelijk. Bij COPD is hun effect zeker geringer dan bij astma. Uit de studies die zijn uitgevoerd, blijkt dat gebruik van inhalatiecorticosteroiden op regelmatige basis, de verslechtering van de ESW op lange termijn niet beïnvloedt. Wel is er een daling van het risico van exacerbatie, maar dit effect hangt af van de ernst van het COPD: hoe lager de ESW, hoe groter het effect van de inhalatiecorticosteroiden op de exacerbaties. In de verschillende aanbevelingen wordt een inhalatiecorticosteroid aanbevolen bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD (ESW < 50%) met frequente exacerbaties (b.v. 3 exacerbaties in de laatste drie jaar volgens de GOLD-aanbevelingen). De optimale dosis van de inhalatiecorticosteroiden is niet bekend, en men moet rekening houden met de mogelijke ongewenste effecten (b.v. risico van osteoporose), zeker bij langdurig gebruik van hoge doses.

Zoals hoger vermeld, wordt bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD met frequente exacerbaties aanbevolen een corticosteroid te associëren aan de reeds bestaande behandeling met een bronchodilator. Enkel bij deze patiënten komen de vaste combinatiepreparaten op basis van een corticosteroid en een langwerkend β_2 -mimetikum in aanmerking.

In de verschillende richtlijnen wordt aanbevolen om bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD met frequente exacerbaties, een corticosteroid via inhalatie toe te voegen aan de reeds bestaande behandeling met een bronchodilator. De laatste jaren zijn vaste combinatiepreparaten op basis van een corticosteroid en een langwerkend β_2 -mimetikum beschikbaar gekomen: salmeterol + fluticason (Seretide®) en formoterol + budesonide (Symbicort®). Bij patiënten reeds onder behandeling met een langwerkende bronchodilator bij wie een inhalatiecorticosteroid nodig is, kan een vaste combinatie de therapietrouw verbeteren. Toch zijn deze vaste combinatiepreparaten volgens sommigen niet per se de eerste keuze: in studies waarbij het combinatiepreparaat werd vergeleken met het inhalatiecorticosteroid alleen of de langwerkende bronchodilator alleen, was er slechts voor sommige eindpunten een meerwaarde voor het combinatiepreparaat. [N.v.d.r.: met dergelijke combinatiepreparaten wordt toch ook de mogelijkheid van titratie van de doses van de afzonderlijke bestanddelen sterk bemoeilijkt.]

Belangrijke referenties

Anoniem. Budésonide + formotérol. Nouvelle indication dans la BPCO sévère: une association sans avantage tangible. *La Revue Prescrire* 2004;24:89-91

Anoniem. Bronchopneumopathie chronique obstructive. Arrêter le tabac pour ralentir l'aggravation. *La Revue Prescrire* 2004;24:118-128

Anoniem. Are Seretide® and Symbicort® useful in COPD? *Drugs and Therapeutic Bulletin* 2004;42:18-21

Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2003). Executive summary. Via www.goldcopd.com

Celli BR, MacNee W, *committee members*. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46 (ook via www.thoracic.org/COPD/default.asp)

Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). The Cochrane Library, issue 3, 2004 (abstract via www.cochrane.org)

NICE. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Via www.nice.org.uk

Sin DD, McAlister FA, Man SFP, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease. Scientific review. *JAMA* 2003;290: 2301-12

Nota

In het artikel over de plaats van mucolytica bij COPD verschenen in de Folia van maart 2003, was het besluit dat deze middelen niet systematisch dienen te worden toegediend.

Glossarium

Eénsecondewaarde (ESW) of geforceerd expiratoir volume in één seconde ("Forced Expiratory Volume in 1 second" of FEV1): de maximale hoeveelheid lucht die na een maximale inspiratie kan worden uitgeademd in de eerste seconde na het begin van een geforceerde uitademing.

RECENTE INFORMATIE FEBRUARI – MAART 2005

Voor de periode van februari 2005 tot maart 2005 lijken volgende nieuwe specialiteiten ons interessant om te signaleren.

Bortezomib (Velcade®) is een nieuw antitumoraal middel dat o.a., door remming van proteasomen, pro-apoptotische effecten uitoefent. Het wordt gebruikt ter behandeling van multipel myeloom na falen van de andere behandelingen.

Lamotrigine is beschikbaar onder een nieuwe specialiteitsnaam: **Lambipol®**. De in de bijsluiter vermelde indicatie voor deze specialiteit is preventie van depressieve episoden bij bipolaire stoornissen.

Ibandroninezuur (Bondronat®) is een nieuw bisfosfonaat. De in de bijsluiter vermelde indicatie is behandeling van hypercalcemie en preventie van botcomplicaties bij kankerpatiënten.