FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUNI 2018

Focus

Stabiel COPD: behandeling van symptomen en onderhoudsbehandeling

Een glossarium wordt vermeld op het einde van de tekst.

In dit artikel wordt de aanpak van stabiel COPD besproken, met de GOLD 2017-aanbevelingen als basisreferentie, getoetst aan een aantal andere bronnen. De aanpak van exacerbaties komt hier niet aan bod. Hiervoor verwijzen we naar de Folia van oktober 2010 en april 2014, die nog steeds actueel zijn.

Kernboodschappen

- COPD is een complexe en heterogene aandoening, met sterk variërende expressie naargelang het individu en in de loop van de tijd.
- Rookstop is essentieel: het is de enige maatregel waarvoor een gunstig effect op de verslechtering van de longfunctie is bewezen.
- COPD-medicatie heeft slechts een beperkt gunstig effect op de symptomen, het risico en de ernst van exacerbaties, de gezondheidstoestand en de inspanningstolerantie. Voor geen enkel geneesmiddel is bij COPD aangetoond dat het de verslechtering van de longfunctie op lange termijn tegengaat.
  In GOLD 2017 wordt de medicamenteuze aanpak van stabiel COPD vooral bepaald in functie van de ziektelast (ernst van de symptomen) en het exacerbatie-risico (GOLD A,B,C,D-classificatie). Het *step-up-* en *step-down*-schema volgens GOLD 2017 wordt hier getoond en kritisch besproken.
  - Bij patiënten met milde symptomen en gering exacerbatierisico kunnen kortwerkende bronchodilatoren 'zo nodig' ("*as needed*") voldoende zijn.
  - Bij patiënten met ernstige symptomen en/of hoog exacerbatierisico hebben langwerkende bronchodilatoren een centrale rol in de behandeling; het gaat om langwerkende anticholinergica (LAMA's) of langwerkende β_2-mimetica (LABA's). De keuze voor een LAMA of LABA gebeurt na afwegen van individuele factoren. Het lijkt aangewezen een LAMA+LABA slechts te combineren wanneer met één van beide onvoldoende effect wordt bereikt. De extra winst ten opzichte van monotherapie is vaak vrij klein.
  - Inhalatiecorticosteroïden (ICS) (in combinatie met een LABA) hebben nog een plaats bij patiënten met hoog exacerbatierisico, maar ze zijn volgens GOLD 2017 daarbij geen eerste keuze. ICS verhogen bij COPD-patiënten waarschijnlijk het risico van pneumonie, en een regelmatige herevaluatie van de nood van behandeling met ICS is aangewezen. ICS (meestal in combinatie met bronchodilatoren) zijn wel de eerste keuze als initiële behandeling bij patiënten met "astma-COPD overlap".
  - De klinische meerwaarde van tritherapie (LABA+LAMA+ICS) is onduidelijk.
  - Continue behandeling met azithromycine of andere macroliden heeft een zeer beperkte plaats en er blijft veel bezorgdheid over het risico van ontwikkeling van bacteriële resistentie.
  - Enkel bij patiënten met ernstige hypoxemie in rust is chronische zuurstoftherapie routinematig aanbevolen.
- Bij alle COPD-patiënten, maar zeker bij ouderen, dient bijzondere aandacht te gaan naar een correct gebruik van de inhalatiemedicatie.

Inleiding

- COPD wordt gekenmerkt door een weinig of niet reversibele luchtwegobstructie die meestal progressief is, en wordt veroorzaakt door een abnormale ontstekingsreactie van de longen ten gevolge van inhalatie van schadelijke deeltjes of gassen.
- In dit artikel wordt de aanpak van stabiel COPD besproken, met de GOLD 2017-aanbevelingen als basisreferentie, getoetst aan een aantal andere bronnen.

– COPD (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease* of chronisch obstructief longlijden) wordt gekenmerkt door een weinig of niet reversibele luchtwegobstructie die meestal progressief is, en wordt veroorzaakt door een abnormale ontstekingsreactie van de longen ten gevolge van inhalatie van schadelijke deeltjes of gassen. COPD komt vooral voor bij (ex-)rokers van 40 jaar of ouder; ook regelmatige blootstelling aan fijne deeltjes wordt verantwoordelijk geacht voor een deel van de gevallen van COPD. COPD is een complexe en heterogene aandoening, met verschillende ontstaansmechanismen, biologische kenmerken en morfologische wijzigingen. Deze factoren variëren sterk van persoon tot persoon en in de loop van de tijd. Dit zou, althans ten dele, kunnen verklaren waarom de respons op medicatie soms suboptimaal en onvoorspelbaar is.

– De GOLD-aanbevelingen worden wereldwijd beschouwd als "de" standaard voor de diagnose en aanpak van COPD-patiënten. In 2017 verscheen een grondig herziene versie van de GOLD-aanbevelingen.[1] In dit artikel wordt de aanpak van stabiel COPD besproken, met de herziene GOLD-aanbevelingen als basisreferentie, getoetst aan een aantal andere bronnen.[2-17] De aanpak van COPD-exacerbaties is niet het onderwerp van dit artikel, maar komt wel aan bod in de GOLD-aanbevelingen: de medicamenteuze behandeling berust in de eerste plaats op kortwerkende β_2-mimetica via inhalatie (SABA), al dan niet samen met kortwerkende anticholinergica via inhalatie (SAMA), en, in functie van de ernst van de exacerbatie en de individuele patiëntenkenmerken, op de toediening van corticosteroïden per os en antibiotica. In verband met de aanpak van COPD-exacerbaties verwijzen we naar de Folia van oktober 2010 en april 2014, die nog steeds actueel zijn.

Diagnose en evaluatie van de ernst

- De diagnose van COPD wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van symptomen en het bestaan van risicofactoren, en dient bevestigd te worden door spirometrie.
- De ernst van COPD wordt geëvalueerd op basis van enerzijds de mate van luchtwegobstructie (GOLD 1,2,3,4-classificatie) en anderzijds de door de patiënt ervaren ziektelast en het exacerbatierisico (GOLD A,B,C,D-classificatie).

– De **diagnose** van COPD wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van symptomen (dyspneu, chronische hoest, chronische sputumproductie) en bestaan van risicofactoren (bijvoorbeeld (antecedenten van) blootstelling aan sigarettenrook (of sigaar- of pijprook), gassen, dampen, stof…), en wordt bevestigd door spirometrie

> De bevestiging van de diagnose van COPD door spirometrie gebeurt op basis van de Tiffenau-index, d.w.z. de verhouding tussen de éénsecondewaarde (ESW) en de geforceerde vitale capaciteit (FVC) na toedienen van een bronchodilator. Klassiek (ook in GOLD) wordt een indexwaarde van < 70 % genomen als bevestiging van de diagnose COPD. Meer en meer wordt echter afgestapt van dit vaste afkappunt, en gebruikt men de LLN (*Lower Limits of Normal*). Daarbij wordt de indexwaarde gevonden bij de patiënt, vergeleken met de indexwaarde die men vindt in de algemene bevolking, maar rekening houdende met een aantal karakteristieken zoals leeftijd en geslacht. Men neemt aan dat het om COPD gaat als de bij de patiënt gevonden waarde ligt onder het 5de percentiel van de algemene bevolking, d.w.z. lager dan de waarde bij 95 % van de bevolking met dezelfde karakteristieken.

– De **ernst van COPD** wordt geëvalueerd op basis van (1) de mate van luchtwegobstructie (bepaling van de eensecondewaarde (ESW)), (2) de door de patiënt ervaren ziektelast (gebruikmakend van vragenlijsten zoals mMRC, CAT™ of CCQ™) en (3) een inschatting van het exacerbatierisico (vooral op basis van het aantal en de ernst van eerdere exacerbaties). In de GOLD-aanbevelingen wordt de patiënt vervolgens als volgt ingedeeld:

- GOLD 1, 2, 3 of 4, in functie van de ESW;
- Groep A, B, C of D, in functie van de ervaren ziektelast en het exacerbatierisico.

In de GOLD 2017-aanbevelingen heeft de ABCD-classificatie als leidraad voor de medicamenteuze behandeling aan belang gewonnen. Spirometrie (GOLD 1→ 4) wordt minder en minder gebruikt als leidraad voor de medicamenteuze aanpak, maar wel nog om de prognose in te schatten, als leidraad voor niet-farmacologische interventies en om een eventuele snelle verslechtering van de longfunctie vast te stellen.

Tabel. 1 GOLD 1 → 4 (classificatie in functie van de ESW) (Gold 2017)

Bij patiënten met ESW/FVC < 0,7:		Post-bronchodilator ESW (percentage van de voorspelde waarde)
GOLD 1	mild	ESW ≥ 80%
GOLD 2	matig	50% ≤ ESW < 80%
GOLD 3	ernstig	30% ≤ ESW < 50%
GOLD 4	zeer ernstig	ESW < 30%

Tabel 2. ABCD-classificatie (classificatie in functie van de ziektelast en het exacerbatierisico) (Gold 2017)

Groep A	- Milde symptomen[1] - Gering exacerbatierisico[2]
Groep B	- Ernstige symptomen[3] - Gering exacerbatierisico[2]
Groep C	- Milde symptomen[1] - Hoog exacerbatierisico[4]
Groep D	- Ernstige symptomen[2] - Hoog exacerbatierisico[4]

1 Milde symptomen = mMRC 0 – 1; CAT < 10

2 Gering exacerbatierisico = geen antecedenten van exacerbatie in het voorbije jaar of antecedenten van 1 exacerbatie in het voorbije jaar die niet leidde tot hospitalisatie

3 Ernstige symptomen = mMRC ≥ 2; CAT ≥ 10

4 Hoog exacerbatierisico = antecedenten van minstens 2 exacerbaties in het voorbije jaar of van minstens 1 exacerbatie in het voorbije jaar die leidde tot hospitalisatie

De medicamenteuze aanpak van stabiel COPD

- Rookstop is essentieel [zie Transparentiefiche "Rookstop"].
- Medicatie laat in meer of mindere mate toe de symptomen van COPD te verlichten, het risico en de ernst van exacerbaties te verminderen, en de gezondheidstoestand en de inspanningstolerantie te verbeteren, maar voor geen enkel geneesmiddel is aangetoond dat het de verslechtering van de longfunctie op lange termijn tegengaat.
- In GOLD 2017 heeft de ABCD-classificatie (op basis van ziektelast en exacerbatierisico) als leidraad voor de medicamenteuze behandeling aan belang gewonnen, met een *step-up*- en een *step-down*-schema voor de verschillende groepen. Dit schema wordt in Tabel 3 weergegeven. Verder wordt op volgende vragen gedetailleerd en kritisch ingegaan.
  - LAMA (*long acting muscarinic antagonist*) of LABA (*long acting beta$_2$-agonist*) of combinatie van beide?
  - Wat is de plaats van inhalatiecorticosteroïden (ICS?
  - Wat is de plaats van tritherapie LAMA+LABA+ICS?
  - Wat is de plaats van langdurige behandeling met macroliden?

– Veranderingen in leefstijl zoals stoppen met roken en meer bewegen, blijven de basis van het beleid; rookstop is de enige maatregel met een bewezen effect op de verslechtering van de longfunctie. Bij patiënten die nog steeds roken, dient rookstop dan ook ten stelligste aangemoedigd te worden [zie Transparantiefiche "Rookstop"].
– Medicatie heeft bij COPD slechts een beperkt gunstig effect op de symptomen, het risico en de ernst van exacerbaties, de gezondheidstoestand en de inspanningstolerantie. Voor geen enkel geneesmiddel is bij COPD duidelijk aangetoond dat het de verslechtering van de longfunctie op lange termijn tegengaat.
– Een goede inhalatietechniek is essentieel (zie verder).
– In de herziene GOLD-aanbevelingen wordt de medicamenteuze aanpak vooral bepaald in functie van de ziektelast en het exacerbatierisico (ABCD-classificatie). In **Tabel 3** wordt het algoritme voor de medicamenteuze aanpak zoals voorgesteld door GOLD, gegeven. Dit algoritme is gebaseerd op de beschikbare evidentie en consensus. In de GOLD-aanbevelingen wordt benadrukt dat de onderbouwing voor de voorgestelde aanpak van patiënten in groepen C en D gering is. Ook zijn er slechts weinig gegevens die helpen bij de beslissing de medicatie op te drijven of af te bouwen; enkel voor ICS is er evidentie dat afbouwen bij sommige patiënten veilig kan gebeuren. In dit artikel worden de volgende aspecten nader kritisch besproken.

1. LAMA of LABA of LAMA+LABA?
2. Wat is de plaats van ICS?

3. Wat is de plaats van tritherapie LAMA+LABA+ICS?

4. Wat is de plaats van langdurige behandeling met macroliden?

– Voor meer details over ongewenste effecten, interacties, bijzondere voorzorgen en terugbetalingscriteria voor de geneesmiddelen vermeld in Tabel 3 verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, hoofdstuk 4.1.1. (Bèta$_2$-mimetica), hoofdstuk 4.1.2. (Anticholinergica), hoofdstuk 4.1.4. (Inhalatiecorticosteroïden) en hoofdstuk 11.1.2. (macroliden).

Tabel 3. Algoritme voor de medicamenteuze aanpak van COPD in functie van de ABCD-classificatie (GOLD, 2017)

Groep A (milde symptomen, gering exacerbatierisico)	• Starten met een kortwerkende bronchodilator (SAMA of SABA) op "zo nodig" basis, of langwerkende bronchodilator (LAMA of LABA) • In functie van het effect, behandeling voortzetten, overschakelen op andere bronchodilator of behandeling stoppen
Groep B (ernstige symptomen, gering exacerbatierisico)	• Starten met een langwerkende bronchodilator (LAMA of LABA) • Bij persisterende symptomen, overschakelen op combinatie LAMA + LABA; bij onvoldoende effect van de tweede bronchodilator, opnieuw afbouwen naar één bronchodilator
Groep C (milde symptomen, hoog exacerbatierisico)	• Starten met een langwerkende bronchodilator, bij voorkeur LAMA • Indien geen vermindering van exacerbaties: – Eerste keuze: overschakelen op combinatie LAMA + LABA – Tweede keuze: overschakelen op combinatie LABA + ICS
Groep D (ernstige symptomen, hoog exacerbatierisico)	• Startbehandeling: – Eerste keuze: combinatie LAMA + LABA – Tweede keuze: • starten met LAMA in monotherapie, en indien geen vermindering van exacerbaties overschakelen op LAMA + LABA OF • starten met combinatie LABA + ICS (ICS worden wel als eerste keuze beschouwd bij patiënten met "astma-COPD overlap": zie tekst) • Indien geen vermindering van exacerbaties op combinatie LAMA + LABA: – Eerste keuze: overschakelen op tritherapie LAMA + LABA + ICS – Tweede keuze: overschakelen op LABA + ICS • Indien geen vermindering van exacerbaties op tritherapie LAMA + LABA + ICS: – overwegen om een macrolide te starten – overwegen om het ICS te stoppen • Indien geen vermindering van exacerbaties/persisterende symptomen op combinatie LABA + ICS: overschakelen op combinatie LAMA + LABA of op tritherapie LAMA + LABA + ICS

1. LAMA of LABA of LAMA + LABA?

- Er zijn volgens een *Cochrane Review* (2013) aanwijzingen dat het langwerkend anticholinergicum tiotropium het aantal exacerbaties sterker vermindert dan LABA's, zonder bewezen voordeel in termen van hospitalisatie of mortaliteit. Het lijkt aangewezen zowel een LABA als LAMA te testen en te kiezen volgens het bekomen resultaat en de voorkeur van de patiënt.
- Er zijn volgens een *Cochrane Review* (2016) aanwijzingen dat de combinatie LAMA+LABA een groter effect heeft op levenskwaliteit en longfunctie dan de afzonderlijke componenten, maar de klinische significantie van dit effect wordt betwijfeld, en er is geen bewezen voordeel op onder andere het aantal exacerbaties of de mortaliteit. Het lijkt aangewezen de combinatie LAMA+LABA slechts te overwegen wanneer met één bronchodilator de dyspneu onvoldoende wordt gecontroleerd.

Langwerkende bronchodilatoren (LAMA of LABA) zijn, volgens GOLD 2017, de eerste keuze bij patiënten met ernstige symptomen en/of hoog exacerbatierisico (groepen B, C en D). Bij patiënten van groep C wordt de voorkeur geven aan een LAMA. Bij onvoldoende werkzaamheid van één bronchodilator kan een combinatie LAMA+LABA worden gegeven; bij patiënten van groep D wordt aanbevolen dadelijk te starten met een combinatie LAMA+LABA.

- **LAMA of LABA?** In een *Cochrane Review* (2013) over tiotropium versus LABA's [3] was het aantal exacerbaties (met inbegrip van deze die leidden tot hospitalisatie) lager met tiotropium dan met de LABA's. Het is echter onduidelijk welke behandeling het grootste effect heeft op de verbetering van de levenskwaliteit op lange termijn. Tiotropium en de LABA's verschilden niet qua symptoomcontrole of effect op de longfunctie, noch in het aantal hospitalisaties in het algemeen of de mortaliteit. De auteurs van de *Cochrane Review* stellen voor om zowel een LABA als LAMA te testen en dan te kiezen

volgens het bekomen resultaat en de voorkeur van de patiënt.

- **LAMA+LABA?** Volgens een *Cochrane Review* (2016) over LABA+tiotropium versus tiotropium alleen of LABA alleen[4], was er met de combinatie een groter effect op de levenskwaliteit en de longfunctie, maar de klinische significantie van deze bevinding wordt betwijfeld. Er was geen meerwaarde in termen van symptoomcontrole, aantal exacerbaties, hospitalisatie of mortaliteit. Recente analyses in *Geneesmiddelenbulletin*[5] en *Drug and Therapeutics Bulletin*[6] brengen de redacties ertoe te besluiten dat de vaste combinaties LAMA+LABA niet kunnen beschouwd worden als een majeure therapeutische vooruitgang ten opzichte van de aparte moleculen, en dat ze slechts kunnen overwogen worden wanneer met één bronchodilator de dyspneu onvoldoende wordt gecontroleerd. Er zijn geen direct vergelijkende studies over de verschillende LAMA+LABA combinaties; indirecte vergelijkingen wijzen niet op klinisch significante verschillen in werkzaamheid.

2. Wat is de plaats van inhalatiecorticosteroïden (ICS)?

- ICS (in combinatie met een LABA) hebben een plaats bij COPD-patiënten met hoog exacerbatierisico, maar ze zijn volgens GOLD 2017 geen eerste keuze. Er zijn volgens een recente *Cochrane Review* (2017) aanwijzingen van een gunstiger effect van LAMA+LABA op het exacerbatierisico en de levenskwaliteit ten opzichte van ICS+LABA, echter zonder bewezen voordeel op het aantal ernstige exacerbaties of op de mortaliteit.
- Er is waarschijnlijk een verhoogd risico van pneumonie met de ICS.
- Als er geen gunstig effect is op de exacerbaties kan getracht worden het ICS te stoppen.
- Bij patiënten met "astma-COPD overlap" zijn ICS de eerste keuze als initiële behandeling. Deze aanbeveling is gesteund op extrapolatie van de gunstige effecten van ICS bij astmapatiënten.

– Inhalatiecorticosteroïden (in combinatie met een LABA) hebben volgens GOLD 2017 nog steeds een plaats bij patiënten met hoog exacerbatierisico (groepen C en D). Ze zijn daarbij echter een tweede keuze, na onvoldoende resultaat van de combinatie LAMA+LABA, dit omwille van het gunstiger effect van LAMA+LABA op het exacerbatierisico en omwille van het risico van pneumonie met de ICS [i.v.m. ICS en risico van pneumonie, zie ook Folia september 2016]. Indien er geen gunstig effect is op de exacerbaties kan volgens GOLD 2017 getracht worden om het ICS te stoppen, maar de gevolgen daarvan op longfunctie, symptomen en exacerbaties waren in de daarover uitgevoerde studies tegenstrijdig.

- Volgens een recente *Cochrane Review* (2017)[7], die nog niet opgenomen werd in GOLD 2017, leidt de combinatie LAMA+LABA, in vergelijking met de combinatie ICS+LABA, tot minder exacerbaties, een grotere verbetering van de ESW en een geringer risico van pneumonie, en is er frequenter een klinisch significante verbetering van de levenskwaliteit. Wel wordt opgemerkt dat in de meeste studies ook patiënten werden geïncludeerd zonder hoog exacerbatierisico, en dat de follow-upduur beperkt was (max. 1 jaar). De *Cochrane Review* steunt grotendeels op de FLAME-studie[8] waarin met indacaterol+glycopyrronium minder exacerbaties (primair eindpunt) en minder pneumonieën werden gezien dan met salmeterol+fluticason, maar er was geen verschil in het aantal ernstige exacerbaties en in mortaliteit tussen beide groepen.

  – De FLAME-studie[8], een gerandomiseerde studie over 52 weken, includeerde COPD-patiënten met minstens één exacerbatie in het voorbije jaar (75% van de patiënten in groep D; ESW gemiddeld 44% van de voorspelde waarde). Het totale aantal exacerbaties (primair eindpunt) bedroeg 3,59/patiënt/jaar in de indacaterol+glycopyrroniumgroep versus 4,03/patiënt/jaar in de salmeterol+fluticasongroep (statistisch significant). De incidentie van matig ernstige exacerbaties (gedefinieerd als exacerbaties met nood voor behandeling met systemische corticosteroïden en/of antibiotica) en ernstige exacerbaties (gedefinieerd als exacerbaties met nood voor hospitalisatie en behandeling met systemische corticosteroïden en/of antibiotica) (secundaire eindpunten) bedroeg 0,98/patiënt/jaar versus 1,19/patiënt/jaar (statistisch significant). Het aantal "ernstige exacerbaties" en de mortaliteit verschilden niet tussen beide groepen. Pneumonie trad frequenter op in de salmeterol+fluticasongroep dan in de indacaterol+glycopyrroniumgroep (4,8% versus 3,2%).

– Bij patiënten met "astma-COPD overlap" zijn ICS de eerste keuze als initiële behandeling.

Bij astma-COPD overlap (ACO) zijn klinische kenmerken van zowel astma als COPD aanwezig. Patiënten met ACO hebben antecedenten van astma, een belangrijke variabiliteit in de symptomen en/of een significante reversibiliteit in de luchtwegobstructie. ACO is waarschijnlijk een heterogeen ziektebeeld, met uiteenlopende onderliggende ontstaansmechanismen en biologische kenmerken.

GOLD 2017 komt overeen met de aanbeveling voor de diagnose en aanpak van patiënten met “astma-COPD overlap”, gezamenlijk opgesteld door GINA en GOLD[9]. Daarbij wordt beklemtoond dat de onderbouwing voor de aanpak van deze patiënten zeer beperkt is. De belangrijke plaats die bij deze patiënten aan ICS wordt toegekend is een extrapolatie van het gunstig effect van ICS op morbiditeit en mortaliteit bij astmapatiënten. Zoals bij astma, wordt bij “astma-COPD overlap” aanbevolen om niet te behandelen met een LABA in monotherapie.[10]

3. Wat is de plaats van tritherapie LAMA+LABA+ICS?

Volgens GOLD 2017 heeft tritherapie (LABA+LAMA+ICS) een plaats bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico wanneer ondanks behandeling met LABA+LAMA nog steeds exacerbaties optreden. De evidentie over tritherapie toont een voordeel op bepaalde eindpunten (bv. ESW, levenskwaliteit) maar de klinische relevantie van dit effect wordt betwijfeld, en er is meer evidentie nodig over het effect op ernstige exacerbaties en mortaliteit.

Volgens GOLD 2017 heeft tritherapie (LABA+LAMA+ICS) een plaats bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico (groep D) wanneer ondanks behandeling met LABA+LAMA nog steeds exacerbaties optreden, maar is er meer evidentie nodig om de meerwaarde van tritherapie te beoordelen.

- Volgens een Cochrane Review (2016)[11](niet verwerkt in GOLD 2017) leidt toevoegen van een vaste combinatie ICS+LABA aan tiotropium tot een verbeterde levenskwaliteit (gemeten via de SGRQ-vragenlijst) en een verbetering van de ESW ten opzichte van tiotropium alleen, maar is de klinische relevantie van de gevonden effecten te betwijfelen (daling van de SGRQ-score met 3,46 eenheden, terwijl als “minimaal klinisch belangrijk verschil” een daling met minstens 4 eenheden wordt aangenomen). De beschikbare evidentie laat niet toe te besluiten of er een meerwaarde is van tritherapie in termen van mortaliteit, hospitalisatie of exacerbaties. Ongewenste effecten (bv. pneumonie) waren niet frequenter met de tritherapie dan met tiotropium alleen. Het is niet altijd duidelijk in hoeverre de in de studies geïncludeerde patiënten overeenkomen met de doelgroep voor tritherapie volgens GOLD (groep D).
- Tritherapie (LABA+LAMA+ICS) werd als vaste associatie in één inhalatiesysteem onderzocht in drie recente grootschalige studies: de Trilogy-studie[12] (opgenomen in GOLD 2017), de Trinity-studie[13] en de Tribute-studie[14] (gepubliceerd na publicatie van GOLD 2017). Exacerbatierisico was een secundair eindpunt in Trilogy, een primair eindpunt in Trinity en Tribute. De incidentie van “matig tot ernstige exacerbaties” was iets lager in de tritherapie-groep dan in de controlegroepen (LABA+ICS in Trilogy; LAMA in Trinity; LABA+LAMA in Tribute): per jaar en per 10 patiënten ongeveer 1 matig tot ernstige exacerbatie minder.

  - De Trilogy-studie, een gerandomiseerde studie over 52 weken, includeerde COPD-patiënten met minstens één matig tot ernstige exacerbatie in het voorbije jaar (ESW gemiddeld 37% van de voorspelde waarde). Het gunstig effect op de ESW (primair eindpunt) vertaalde zich niet in een gunstig effect op de dyspneu (eveneens een primair eindpunt). Exacerbatierisico was een secundair eindpunt. Het aantal “matig tot ernstige exacerbaties” bedroeg 0,41/patiënt/jaar in de beclomethason+formoterol+glycopyrronium-groep versus 0,53/patiënt/jaar in de beclomethason+formoterol-groep (statistisch significant). Pneumonie trad op bij 3% van de patiënten in beide groepen.
  - De Trinity-studie, een gerandomiseerde studie over 52 weken, includeerde COPD-patiënten met minstens één matig tot ernstige exacerbatie in het voorbije jaar (ESW gemiddeld 37% van de voorspelde waarde). Exacerbatierisico was een primair eindpunt. Het aantal “matig tot ernstige exacerbaties” bedroeg 0,46/patiënt/jaar in de beclomethason+formoterol+glycopyrronium-groep (vaste combinatie) versus 0,57/patiënt/jaar in de tiotropium-groep (statistisch significant). Er was geen verschil tussen de groep die de tritherapie in één inhalatiesysteem kreeg, en de groep die een vaste combinatie beclomethason+formoterol + in een aparte inhalator tiotropium kreeg. Pneumonie werd gerapporteerd bij 2% van de patiënten in de tritherapie-groepen, en bij 1% van de patiënten in de tiotropiumgroep.
  - De Tribute-studie, een gerandomiseerde studie over 52 weken, includeerde COPD-patiënten met minstens één matig tot ernstige exacerbatie in het voorbije jaar (ESW gemiddeld 37% van de voorspelde waarde). Het aantal “matig tot ernstige exacerbaties” (primair eindpunt) bedroeg 0,50/patiënt/jaar in de beclometason+formoterol+glycopyrronium-groep versus 0,59/patiënt/jaar in de indacaterol+glycopyrronium-groep (statistisch significant). Pneumonie werd gerapporteerd bij 4% van de patiënten in de tritherapie-groep, en bij 4% van de patiënten in de LAMA+LABA-groep.

4. Wat is de plaats van continue behandeling met macroliden?

De plaats van continue behandeling met macroliden bij COPD-patiënten is zeer beperkt. Er blijft onduidelijkheid over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst, en het risico van ontwikkelen van bacteriële resistentie blijft een bezorgdheid.

Volgens GOLD 2017 is een macrolide (beste evidentie voor azithromycine uit studies over één jaar) te overwegen bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico (groep D) wanneer ondanks tritherapie met LAMA+LABA+ICS nog steeds exacerbaties optreden. Het gaat dus om een zeer beperkte populatie van COPD-patiënten. Er wordt benadrukt dat het risico van ontwikkeling van bacteriële resistentie een belangrijk element moet zijn in de beslissing een macrolide te starten. Als onderbouwing wordt in GOLD verwezen naar een *Cochrane Review* (2013)[15] en een meta-analyse in *PLos One* (2015)[16]

Uit de *Cochrane Review* en de meta-analyse in PLos One blijkt dat continu gebruik van een macrolide (de grootste studie betreft azithromycine 250 mg p.d. gedurende één jaar) bovenop de gebruikelijke behandeling bij patiënten met ernstig COPD een gunstig effect heeft op het risico van exacerbaties, maar dit ten koste van ongewenste effecten (gastro-intestinale ongewenste effecten, gehoorstoornissen) en verhoogde bacteriële resistentie; er was geen effect op hospitalisatie of overlijden. De impact van continu gebruik van macroliden op de ontwikkeling van bacteriële resistentie is in alle publicaties een grote bron van bezorgdheid. Daarenboven blijft er onduidelijkheid bestaan over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst.

Plaats van chronische zuurstoftherapie

– Bij patiënten met ernstige hypoxemie in rust (PaO_2 < 55 mm Hg (< 7,3 kPa)) verlengt chronische zuurstoftherapie (> 15 uur per dag) de overleving. Volgens GOLD is chronische zuurstoftherapie bij deze patiënten aangewezen.
– Bij patiënten met stabiel COPD en matige zuurstofdesaturatie in rust (SaO_2 gemeten via pulsoxymetrie 89 tot 93%) of na inspanning (6 minuten-wandeltest; $SaO_2 \geq 80\%$ gedurende minstens 5 min. en < 90% gedurende minstens 10 sec.) toonde een degelijke gerandomiseerde studie geen effect van chronische zuurstoftherapie op overleving of hospitalisatie of op andere uitkomsten zoals levenskwaliteit, COPD-exacerbaties, angst, wandelafstand in 6 minuten; patiënten waren 1 tot 6 jaar gevolgd. [17] Bij dergelijke patiënten dient volgens GOLD chronische zuurstoftherapie dan ook niet routinematig worden voorgeschreven.

COPD bij ouderen: aandacht voor correct gebruik van de inhalator

De complexiteit van inhalatietherapie wordt bij oudere patiënten nog bemoeilijkt door fysieke veranderingen en eventuele cognitieve stoornissen. Aandacht voor een aangepaste keuze van inhalatiesysteem, en periodiek te herhalen instructies over het goed gebruik van de inhalator(en) zijn essentieel.

Gebruik van inhalatiemedicatie is een complexe handeling waarbij veel fouten worden gemaakt. De fysieke veranderingen (verminderde kracht in de handen, verminderde ademspierkracht, verminderde coördinatie, visuele beperking …) en cognitieve stoornissen die bij ouderen vaak voorkomen kunnen het risico van fouten verder verhogen. In het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde worden 10 tips gegeven voor een succesvolle inhalatiebehandeling bij 65-plussers met COPD. [17] Meerdere tips hebben betrekking op de inhalatoren en het correcte gebruik ervan.

- *Kiezen voor een toedieningsvorm die past bij de patiënt.*
  - Voor een droogpoederinhalator is voldoende ademspierkracht vereist.
  - Voor een dosisaerosol is voldoende handspierkracht vereist. Een dosisaerosol zonder voorzetkamer wordt, gezien de complexiteit van het gebruik niet aanbevolen bij ouderen: men gebruikt bij voorkeur met voorzetkamer of een ademgestuurd systeem.
- *Streven naar één type inhalator bij een bepaalde patiënt.* Wanneer behandeling met geneesmiddelen uit verschillende klassen noodzakelijk is, kan een vaste combinatie overwogen worden. Het lijkt aannemelijk dat dit de therapietrouw en het correcte gebruik van de inhalator bevordert.
- *Geven en herhalen van inhalatie-instructies.* Visuele ondersteuning en een praktische demonstratie verdienen de voorkeur, en dit is best periodiek te herhalen. De website http://www.bvpv-sbip.be/publicaties/inhalatiefilmpjes/ (Belgische Vereniging voor Pneumologie, met Nederlandstalige en Franstalige instructiefilmpjes) is hierbij nuttig, zowel voor patiënten als zorgverleners.
- *Meebrengen van de inhalatiemedicatie bij elke consultatie.* Zo kan achterhaald worden of de patiënt de juiste techniek gebruikt, de voorzetkamers goed reinigt en alle voorgeschreven medicatie gebruikt. Ook de apotheker kan hier een

belangrijke rol spelen.

Lijst van gebruikte afkortingen / glossarium

- ACO: Astma-COPD overlap.
- COPD: *Chronic obstructive lung disease* (chronisch obstructief longlijden)
- ESW: Eénsecondewaarde = FEV_1 (*Forced Expiratory Volume in 1 second*) = het geforceerde expiratoire volume in één seconde = de hoeveelheid lucht die na maximale inademing in één seconde met kracht kan worden uitgeademd.
- FVC: *Forced Vital Capacity* = geforceerde expiratoire vitale capaciteit = de totale hoeveelheid lucht die na maximale inademing met kracht kan worden uitgeademd.
- GOLD : *Global initiative for chronic obstructive lung disease*
- ICS : Inhalatiecorticosteroïden
- LABA : *Long acting β_2-agonist* (langwerkende β_2-agonist). In België gaat het om formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol en vilanterol.
- LAMA : *Long acting muscarinic antagonist* (langwerkend anticholinergicum). In België gaat het om aclidinium, glycopyrronium, tiotropium en umeclidinium.
- SABA : *Short acting β_2-agonist* (kortwerkende β_2-agonist). In België gaat het om fenoterol en salbutamol.
- SAMA : *Short acting muscarinic antagonist* (kortwerkend anticholinergicum). In België gaat het om ipratropium.

Specifieke bronnen

1 Global Initiative for Chronic Obstructive Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2017. Via http://goldcopd.org/gold-reports/

2 Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (RIZIV). Consensusvergadering "Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene" (11/05/17) http://www.inami.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx

- Literatuurstudie, via www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_literatuur_20170511.pdf
- Juryrapport (lange tekst), via www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20170511.pdf

3 Chong J, Karner C en Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157. (doi:10.1002/14651858.CD009157.pub2.)

4 Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD008989. doi:10.1002/14651858.CD008989.pub3.

5 An update on LAMA/LABA combinations for COPD. Drug and Therapeutics Bulletin 2017;55:8-12 (doi:10.1136/dtb.2017.1.0451)

6 Combinatiepreparaten van luchtwegverwijders voor de behandeling van COPD.*Geneesmiddelenbulletin* 2016;50;15-21, via http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/combinatiepreparaten-van-luchtwegverwijders-voor-de-behandeling-van-copd/

7 Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD012066. doi:10.1002/14651858.CD012066.pub2.

8 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. New Engl J Med 2016;374:2222-34 (doi:10.1056/NEJMoa1516385), met editoriaal: Donohue JF. Another choice for prevention of COPD exacerbations. New Engl J Med 2016;374:2284-6 (doi:10.1056/NEJMe1604444)

9 Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Updated april 2017. Via http://goldcopd.org/gold-reports/ en http://ginasthma.org/

10 Redefining the overlap of asthma and COPD.*Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55:81-84 (doi:10.1136/dtb.2017.7.0505)

11 Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD008532. (doi: 10.1002/14651858.CD008532.pub3.)

12 Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016; 388: 963–73 (doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X), met commentaar: Calverley PMA. COPD therapy: if two is good, is three better? Lancet 2016;388:937-8 (doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31464-7)

13 Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic

obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017;389:1919-29 (doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5), met commentaar: Fabbri LM, Roversi S en Beghé B. Triple therapy for symptomatic patients with COPD. Lancet 2017;389:1864-5 (doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30567-6)

14 Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. The Lancet online op 2/2/18 (http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X), met commentaar: Agusti A. Filling the gaps in COPD: the TRIBUTE study. Lancet online op 2/2/18 (http://dx.doi.org/10.1016/ S0140-6736(18)30252-6)

15 Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11. Art. No.: CD009764. (doi:10.1002/14651858.CD009764.pub2.)

16 Ni W, Shao X, Cai X, Wei C et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0121257 (doi:10.1371/journal.pone.0121257. eCollection 2015.)

17 The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A radnomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation*New Engl J Med* 2016;375:1617-28 (doi:10.1056/NEJMoa1604344), met editoriaal: Ekström M. Clinical usefulness of long-term oxygen therapy in adults*New Engl J Med* 2016;375:1617-28 (doi:10.1056/NEJMe1611742)

18 Kreemer FJ, Bischoff EW, Heijdra YF et al. Stand van zaken. COPD bij ouderen succesvol behandelen: 10 tips. Ned Tijdschr v Geneesk 2016;160:D500

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.