

STAND VAN ZAKEN

Medicamenteuze interventie bij COPD

OOK BIJ PATIËNTEN MET LICHT EN MATIGE COPD?

P.N.R. (Richard) Dekhuijzen, Hanneke A.C. van Helvoort, Laura M. Willems en Yvonne F. Heijdra

Indeling van COPD op basis van luchtwegobstructie alleen geeft onvoldoende inzicht in de ziektelast, de kwaliteit van leven en de prognose. De ernst van de klachten, beperkingen in het inspanningsvermogen en eventuele comorbiditeit zijn medebepalend voor de ernst van de ziekte.

COPD begint met afwijkingen in het bronchiolaire compartiment, met als gevolg luchtwegobstructie. Hierdoor kan, eerst alleen tijdens inspanning en later ook in rust, onvolledig worden uitgeademd; dit wordt dynamische hyperinflatie ('airtrapping') genoemd.

Deze verandering in ademmechanica treedt vroeg in het ziekteverloop op, zelfs al bij lichte COPD (GOLD-stadium I), en draagt bij aan het ontstaan van bewegingsarmoede en deconditionering.

Maximale bronchodilatatie – of beter: bronchiolodilatatie – kan, zover als de aandoening toelaat, het mechanisme van dynamische hyperinflatie reduceren. Dit heeft positieve effecten op klachten als kortademigheid tijdens inspanning en dus op inspanningscapaciteit en trainbaarheid, ook vroeg in het ziekteverloop.

Medicamenteuze therapie heeft effect op de progressie van COPD, ook in de vroege stadia.

Genezing van COPD is niet mogelijk, maar de ziektelast kan wel verminderd worden en de progressie van de klachten is af te remmen. Lang werd gedacht dat stoppen met roken de enige remedie was om de progressie van COPD te remmen. Maar langzamerhand wordt bewijs verzameld voor de effectiviteit van medicamenteuze therapie in een vroeg stadium van COPD; hypothetisch heeft die therapie ook een gunstig effect op het ontstaan en de progressie van comorbiditeiten. Moeten we nu mensen in een vroeg stadium van COPD gaan behandelen? En zo ja, waarmee?

In dit artikel bespreken we een aantal ontwikkelingen en inzichten bij patiënten met lichte tot matige luchtwegobstructie, stadium I-II volgens de indeling van het 'Global initiative for chronic obstructive lung disease' (GOLD). Dit betreft ruim 80% van alle patiënten met COPD. Op basis van de pathofysiologie in de luchtwegen en de aangrijpingspunten en effecten van inhalatiemedicatie bespreken wij – in tegenstelling tot de huidige richtlijnen – wat de waarde kan zijn van medicamenteuze behandeling bij patiënten met licht en matig COPD.

INDELING VAN COPD NAAR ERNST

Tot op heden is de indeling van COPD naar ernst gebaseerd op de mate van luchtwegobstructie, conform de GOLD-richtlijn (tabel 1).^{1,2} De verhouding tussen expira-

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Longziekten, Nijmegen.

Prof.dr. P.N.R. Dekhuijzen en dr. Y.F. Heijdra, longartsen;

dr. H.A.C. van Helvoort, medisch fysioloog;

drs. L.M. Willems, junioronderzoeker.

Contactpersoon: prof.dr. P.N.R. Dekhuijzen

(r.dekhuijzen@long.umcn.nl).

TABEL 1 Indeling van de ernst van COPD, gebaseerd op de postbronchodilatatoire FEV₁

stadium*	ernst	FEV ₁ in % van voorspelde waarde	frequentieverdeling in Nederland; %
I	licht	≥ 80	28
II	matig	50-79	54
III	ernstig	30-49	15
IV	zeer ernstig	< 30	3

FEV₁ = geforceerd expiratoir 1-secondevolume.

* Volgens de criteria van het 'Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease' (GOLD).¹

toire 1-secondewaarde (FEV₁) en de geforceerde vitale capaciteit (FVC) na inhalatie van luchtwegverwijders bepaalt of er sprake is van obstructie. De FEV₁ als percentage van de voorspelde waarde na inhalatie van luchtwegverwijders is een maat voor de ernst van de obstructie.

Deze indeling geeft echter onvoldoende inzicht in de ziektelast, de kwaliteit van leven en de prognose. Andere factoren zijn medebepalend voor de ernst van COPD, zoals (a) de ernst van klachten als kortademigheid, hoesten en het opgeven van slijm; (b) de ernst, de duur en de frequentie van exacerbaties; (c) de mate van beperkingen in het inspanningsvermogen; en (d) de aanwezigheid van comorbiditeit. Ook de mate waarin de patiënt erin slaagt zich aan zijn stoornis aan te passen speelt een rol bij de ervaren ziektelast en de ervaren kwaliteit van leven.

Zeer belangrijk voor patiënten met COPD is dat zij zelf controle krijgen over het verloop van de ziekte. De Nederlandse Zorgstandaard COPD pleit daarom voor een indeling in lichte, matige en ernstige ziektelast (tabel 2).³ De huidige omschrijving van het begrip 'ziektelast' is een integrale en praktische omschrijving van de ziekte-toestand van de patiënt en reikt dus veel verder dan alleen de mate van obstructie zoals in de GOLD-classificatie wordt gebruikt. De validering van deze nieuwe indeling en de diverse componenten van het begrip 'ziektelast' is in ontwikkeling.

BEWEGINGSARMOEDE: AANGRIJPINGS PUNT VOOR INTERVENTIE

Al vroeg in het beloop van COPD gaan patiënten bewegingsarmoede vertonen, wat invloed heeft op de ernst van de klachten, beperkingen, kwaliteit van leven en medisch zorggebruik. Onderzoek heeft laten zien dat het activiteitenpatroon van patiënten met COPD in GOLD-stadium II al verschuift naar een minder intens niveau.^{4,5} De meest voor de hand liggende verklaring hiervoor is de ongunstige verandering in de ademmechanica.

De normale respons op inspanning is een toename van het ademminuutvolume. Dat wordt bij gezonde personen gerealiseerd door een toename van zowel ademfrequentie als teugvolume. Een toename in teugvolume wordt bewerkstelligd door een actieve expiratie waardoor het eind-expiratoire longvolume (EELV) afneemt en een krachtige inspiratie waardoor het eind-inspiratoire longvolume toeneemt (figuur 1).⁶

Patiënten met COPD hebben tijdens inspanning moeite om hun EELV te verkleinen door obstructie in de kleine luchtwegen. Deze obstructie ontstaat door een combinatie van veranderingen binnen de wanden van de bronchioli (oedeem, inflammatie, fibrosering, 'remodelling', spasme van glad spierweefsel) en daarbuiten (alveolair structuurverlies).⁷ Het gevolg is dat het EELV juist toeneemt tijdens inspanning, met andere woorden: er treedt dynamische hyperinflatie ('airtrapping') op. Dit fenomeen treedt vroeg in het ziekteverloop op, zelfs al in het GOLD-stadium I.⁸

Een recente studie toonde aan dat dynamische hyperinflatie ook optreedt bij het verrichten van dagelijkse activiteiten. Dynamische hyperinflatie werd bij patiënten thuis gemeten tijdens activiteiten als stofzuigen, tassen dragen of de afwasmachine inruimen.^{9,10} De mate van dynamische hyperinflatie liep op tot circa 800-1500 ml bij patiënten met COPD in GOLD-stadium II, III en IV (figuur 2). Bij gezonde leeftijdsgenoten trad geen dynamische hyperinflatie op.

Het optreden van dynamische hyperinflatie kan bijdragen aan ongunstige ademmechanica bij COPD-patiënten. Allereerst leidt dynamische hyperinflatie tot een intrinsieke positieve eind-expiratoire druk, met andere woorden: de alveolaire druk blijft positief tijdens expiratie. Ten tweede neemt de stijfheid van de longen toe bij hogere longvolumes, zoals bij dynamische hyperinflatie, wat resulteert in een grotere ademerarbeid.¹¹

Behalve deze verstoorde belasting van de ademhalingspijpen in COPD, is ook de belastbaarheid aangedaan. Hyperinflatie verkort het diafragma en vermindert daarmee de kracht-genererende capaciteit van deze spier.¹²

De toegenomen belasting en afgenomen belastbaarheid resulteren in een disbalans tussen de moeite die door de ademhalingspijpen gedaan wordt en wat het oplevert; dit noemt men 'neuromechanische ont koppeling'. Deze disbalans gaat gepaard met een sterk gevoel van kortademigheid,^{12,13} waardoor de patiënt een activiteit of inspanning vroegtijdig beëindigt. Het gevolg is dat patiënten hun activiteitenpatroon aanpassen naar minder intense niveaus, wat zal bijdragen aan deconditionering en bewegingsarmoede, ook bij patiënten met lichte en matige COPD. Het voorkómen of reduceren van dynamische hyperinflatie middels maximale luchtwegverwijding vormt een belangrijk aangrijpingspunt voor therapeutische interventies.

MEDICAMENTEUZE AANPAK

De medicamenteuze behandeling bij patiënten met COPD is gericht op enerzijds verlichting van klachten en anderzijds op preventie van exacerbaties en longfunctie-verlies op de lange termijn. Maximale luchtwegverwijding is doel nummer 1 en in feite de hoeksteen van de medicamenteuze behandeling.

Het werkingsmechanisme van geïnhalede luchtwegverwijders is bekend: relaxatie van het gladde spierweefsel rond de bronchiën en de bronchioli. Hierdoor wordt de beperking van de expiratoire stroom geminimaliseerd, voor zover de ernst van de aandoening dat toelaat. Hyperinflatie wordt gunstig beïnvloed door luchtwegverwijders, met name door depositie hiervan in het bronchiolaire compartiment. Deze bronchodilatatie – of beter gezegd: bronchiolodilatatie – heeft een aantal duidelijke voordelen: afname van dyspneu, vergroting van de trainingsprikkel en verbetering van de kwaliteit van leven. Daarnaast spelen luchtwegverwijders ook een rol bij de preventie van exacerbaties.^{14,15}

Gezien de gunstige effecten is het niet de vraag óf we patiënten met COPD met luchtwegverwijders moeten behandelen, maar wannéér we die behandeling starten, en met welke soort – kortwerkende of langwerkende – en klasse luchtwegverwijders (anticholinergica of β_2 -agonisten).

KORT- OF LANGWERKEND?

Voor patiënten met weinig frequente klachten – vaak GOLD-stadium I – kan volstaan worden met kortwerkende β_2 -agonisten, anticholinergica of een combinatie hiervan. Als de klachten klinisch onvoldoende onder controle komen of als patiënten hun medicatie als onderhoudsmedicatie gebruiken, is een langwerkende bronchusverwijder aangewezen; vooraf moet wel vastgesteld zijn dat de patiënt een goede inhalatietechniek heeft.²

ANTICHOLINERGICUM VERSUS β_2 -AGONIST

Een praktische vraag is met welke klasse van luchtwegverwijder gestart dient te worden: een β_2 -agonist of een anticholinergicum? In het verleden was het adagium dat bij patiënten met COPD en een leeftijd boven de 60 jaar anticholinergica effectiever zouden zijn en dus de voorkeur genoten. Er waren echter nauwelijks data om deze stelling te onderbouwen en in recente richtlijnen en aanbevelingen wordt dan ook geen voorkeur uitgesproken.¹ Kies voor een empirische aanpak: bij onvoldoende effect kan overgeschakeld worden naar een andere langwerkende luchtwegverwijder en als ook die onvoldoende effect heeft, dienen langwerkende anticholinergica en langwerkende β_2 -agonisten gecombineerd te worden; deze middelen hebben bij veel patiënten een additief effect.

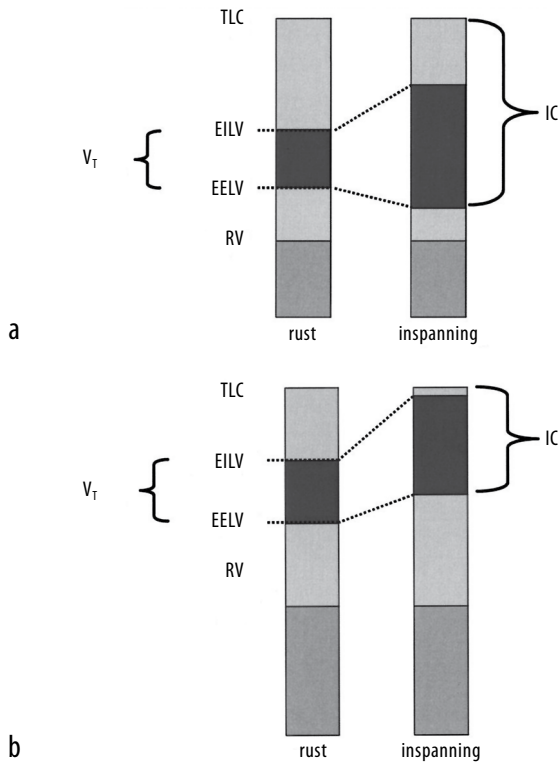
Het ontbreken van een voorkeur voor een anticholinergi-

TABEL 2 Indeling COPD naar ziektelast volgens Zorgstandaard COPD⁴

ziektelast	kenmerken
lichte ziektelast	<p>diagnostische bevindingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> FEV₁ > 50% van voorspelde waarde geen afwijkingen in voedingstoestand <p>behandeldoelen bereikt:</p> <ul style="list-style-type: none"> geen ernstige klachten of beperkingen door dyspneu (MRC < 3) geen adaptatieproblemen geen frequente exacerbaties weinig comorbiditeit
matige ziektelast	<p>diagnostische bevindingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> COPD op jonge leeftijd (< 50 jaar) FEV₁ < 50% van voorspelde waarde of < 1,5 l verdenking op andere/bijkomende oorzaak klachten nooit gerookt en geen onbehandelde astma ongewenst gewichtsverlies (> 5%/maand, > 10%/6 maanden of BMI < 21 en VVMI < 16 (mannen) of < 15 (vrouwen)) verdenking op hypoxemie; desaturaties in rust (92%) of bij inspanning (> 3% of < 90%) <p>behandeldoelen niet bereikt:</p> <ul style="list-style-type: none"> persistentie klachten en problemen KvL (CCQ \geq 2, MRC \geq 3) persistentie fysiologische beperking (FEV₁ < 50% van voorspelde waarde of < 1,5 l) snel progressief beloop (dyspneu, inspanningstolerantie) bij stabiele longfunctie progressief longfunctieverlies (> 150 ml/jaar) indicatie voor zuurstofgebruik indicatie voor longrevalidatie matige-ernstige adaptatieproblemen \geq 2 exacerbaties/jaar waarvoor orale glucocorticoiden behandeling dicht bij huis mogelijk
ernstige ziektelast	<p>diagnostische bevindingen als bij matige ziektelast</p> <p>niet bereikte behandeldoelen als bij matige ziektelast</p> <p>intensieve begeleiding in tweede of derde lijn noodzakelijk</p>

CCQ = Clinical COPD Questionnaire; FEV₁ = geforceerd expiratoire 1-secondevolume; KvL = kwaliteit van leven; MRC = Medical Research Council dyspneu score; VVMI = vetvrije-massa-index.

cum of β_2 -agonist in de richtlijnen botst met de uitkomsten van de recente POET-studie (POET staat voor 'Prevention of exacerbations with tiotropium').¹⁴ In deze dubbelblinde, gerandomiseerde studie werd bij patiënten



FIGUUR 1 Longvolumerespons op inspanning (a) bij individuen met een niet-afwijkende longfunctie en (b) bij patiënten met COPD. Bij gezonde individuen neemt de inspiratoire capaciteit (IC) toe tijdens inspanning. Bij patiënten met COPD nemen de eind-expiratoire longvolumes toe door hyperinflatie, de IC neemt hierbij af. (EELV = eind-expiratoir longvolume; EILV = eind-inspiratoir longvolume; RV = residuaal volume; TLC = totale longcapaciteit; V_T = teugvolume). Bewerking van een elders gepubliceerde figuur.⁶

met matig tot zeer ernstig COPD onderzocht of tiotropium effectiever was dan salmeterol in het terugbrengen van het aantal exacerbaties gedurende 1 jaar. De tijd tot aan de eerste exacerbatie was de primaire uitkomstmaat; met tiotropium was deze periode 42 dagen langer, wat neerkwam op een risicoreductie van 17% (hazardratio (HR): 0,83; 95%-BI: 0,77-0,90; $p < 0,001$). Daarnaast reduceerde tiotropium het risico op het optreden van matig-ernstige exacerbaties met 14% ($p < 0,001$) en van ernstige exacerbaties met 28% ($p < 0,001$). Het gemiddelde aantal exacerbaties in het studiejaar was 0,64 in de tiotropiumgroep en 0,72 in de salmeterolgroep, overeenkomend met een reductie van 11% met tiotropium (HR: 0,89; 95%-BI: 0,83-0,96; $p = 0,002$).

De oorzaak van deze verschillen in effect tussen tiotropium en salmeterol is niet duidelijk. Van beide medicamenten zijn in vitro anti-inflammatoire effecten beschreven, maar de klinische relevantie hiervan is waarschijnlijk

verwaarloosbaar. Mogelijk ligt de verklaring in een betere depositie van tiotropium in het bronchiolaire compartiment, met als gevolg een sterkere afname van airtrapping. Vergelijkende data hiervan zijn echter niet beschikbaar.

Op basis van deze POET-studie bij patiënten met symptomatische, matig-ernstige COPD en een recente exacerbatie, kan een voorkeur voor tiotropium boven salmeterol worden uitgesproken. Duidelijk is echter ook dat er geen conclusies kunnen worden getrokken over patiënten met een lichte obstructie (GOLD I). Ook kan geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van tiotropium ten opzichte van formoterol of indacaterol. Diverse data laten zien dat formoterol een gunstiger effect heeft dan salmeterol. Zo reduceert formoterol de mate van airtrapping beter dan salmeterol,¹⁶ mogelijk dankzij een betere depositie van formoterol in het bronchiolaire compartiment door de relatief kleine deeltjesgrootte van dit middel.

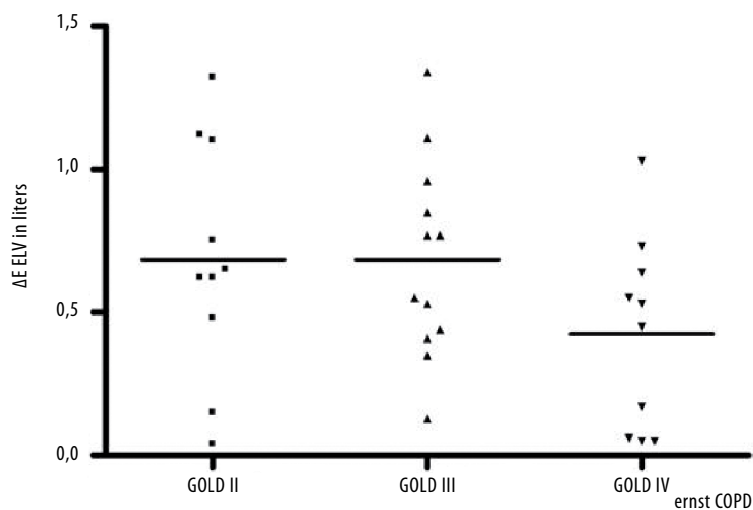
MEDICATIE STARTEN BIJ LICHT EN MATIGE COPD?

Lange tijd werd stoppen met roken gezien als de enige interventie die de progressie van COPD beïnvloedde.^{17,18} In recente grootschalige studies is echter bewijs gevonden dat sterk suggestief is voor een effect van langwerkende luchtwegverwijders en combinatiepreparaten op de progressie van COPD. Is medicamenteuze interventie in de minder ernstige stadia van COPD ook zinvol? De meeste gegevens om die vraag te beantwoorden komen van de TORCH- en de UPLIFT-studies (TORCH staat voor 'Towards a revolution in COPD health'; UPLIFT staat voor 'Understanding potential long-term improvements in function with tiotropium').^{19,20}

RESULTATEN TORCH-STUDIE

TORCH was de grootste farmacotherapeutische studie bij COPD-patiënten ooit. Bij meer dan 6000 patiënten werden de effecten van de combinatie salmeterol-fluticason, fluticason alleen, salmeterol alleen en placebo op mortaliteit, longfunctie, exacerbaties en kwaliteit van leven onderzocht. Een subgroepanalyse liet zien dat de combinatiebehandeling van salmeterol en fluticason bij patiënten in GOLD-stadium II ($n = 2156$) de FEV_1 na bronchodilatatie verbeterde met gemiddeld 101 ml. Ook werd de jaarlijkse daling van de FEV_1 gereduceerd met 16 ml/jaar; de exacerbatiefrequentie nam af met 31%, de kwaliteit van leven verbeterde en de mortaliteit nam af met 33%.²¹

Geconcludeerd werd dat de behandeling ook relevante effecten had bij patiënten in GOLD-stadium II en dat deze effecten statistisch minstens zo significant waren als bij patiënten in de overige GOLD-stadia. Het betrof in



FIGUUR 2 De toename in eind-expiratoir longvolume (EELV) van patiënten met COPD tijdens het verrichten van dagelijkse activiteiten. De data zijn individueel weergegeven met een gemiddelde per GOLD-stadium, een classificatie van de ernst van COPD ('GOLD' staat voor 'Global initiative for chronic obstructive lung disease'). Stadium II (n = 10) staat voor matig-ernstig, III (n = 12) voor ernstig en IV (n = 10) voor zeer ernstig. Al deze stadia laten een significante toename van EELV zien na dagelijkse activiteit, zonder verschillen tussen de diverse stadia. Bewerking van een elders gepubliceerde figuur.¹⁰

deze studie echter subgroepanalyses, terwijl de studie niet ontworpen was – en dus niet voldoende statistische power had – om verschillen tussen de GOLD-stadia en de diverse behandelarmen te onderzoeken. De data impliceren echter dat er een indicatie is voor medicamenteuze behandeling van patiënten met matige COPD (GOLD II) die verder gaat dan de huidige richtlijnen. Toekomstige studies moeten deze implicatie bevestigen.

UPLIFT-STUDIE: OOK BEHANDELEN BIJ MATIGE COPD

Uit de recente UPLIFT-studie komt eveneens naar voren dat behandeling in GOLD-stadium II van belang is.¹⁹ Voor het eerst werd een gunstig effect van langwerkende anticholinergica op de afname van FEV₁, gezondheidsstatus en de tijd tot aan een exacerbatie gevonden bij patiënten met matige COPD (GOLD II).²²

De eerste subgroepanalyse van deze studie betrof 2793 patiënten met COPD in GOLD-stadium II – van de in totaal 5993 patiënten – die 4 jaar behandeld werden met tiotropium of placebo.²² Tiotropium reduceerde de jaarlijkse achteruitgang van postbronchodilatatoire FEV₁ significant (43 vs. 49 ml/jaar; p = 0,024). Gemiddeld waren de FEV₁ vóór en na bronchodilatatie in de tiotropiumgroep op alle gemeten tijdstippen hoger dan in de placebogroep (p < 0,001), met verschillen in FEV₁ tussen beide groepen van 101-119 ml vóór bronchodilatatie en 52-82 ml na bronchodilatatie.

De score voor de kwaliteit van leven op de 'St. George's respiratory questionnaire' (SGRQ) was gedurende de

hele studie 2,7-4,0 eenheden hoger – beter – in de tiotropiumgroep. Het aantal exacerbaties in deze groep was statistisch significant afgenomen met 20% en de tijd tot eerste exacerbatie was toegenomen met 18%. Hierbij moet wel bedacht worden dat ruim de helft van de patiënten zowel de controle- als de tiotropiumgroep ook een combinatie van inhalatiecorticosteroiden en langwerkende luchtwegverwijders gebruikten.

Een tweede subgroepanalyse uit de UPLIFT-studie betrof patiënten die tevoren geen onderhoudsbehandeling gebruikten.²³ Deze patiënten – ruim 800, van wie 60% met COPD in GOLD-stadium II – gebruikten alleen zo nodig luchtwegverwijders. Tiotropium reduceerde de afname van de prebronchodilatatoire en postbronchodilatatoire FEV₁. Daarnaast verhoogde tiotropium de pre- en postbronchodilatatoire FEV₁ op elk moment in de studie. Ook verbeterde de kwaliteit van leven sterk (2,3-6,9 eenheden; p < 0,001) en werd de jaarlijkse afname hiervan gunstig beïnvloed (0,66 vs. 1,71 eenheden/jaar; p < 0,002). Dit zijn interessante bevindingen, omdat deze patiënten dus een vertraging in het ziekteverloop vertonen als zij overgaan van zo nodig luchtwegverwijders naar continue en krachtige luchtwegverwijding.

KRITISCHE KANTTEKENING BIJ TORCH EN UPLIFT

Deze 2 recente studies veranderen het klassieke concept – dat vooral was gebaseerd op studies met inhalatiecorticosteroiden – dat medicamenteuze behandeling geen effect zou hebben op de ziekteprogressie van COPD. Er

LEERPUNTEN

- COPD is een complexe, progressieve aandoening waarbij patiënten een grote ziektelast ervaren.
- De afwijkingen beginnen in het bronchiolaire compartiment en leiden tot hyperinflatie bij inspanning en in rust.
- Deze veranderingen hebben een ongunstig effect op de ademmechanica en verklaren het optreden van dyspneu
- Dyspneu leidt tot bewegingsarmoede, ook al bij relatief lichte COPD.
- Een belangrijk onderdeel van de behandeling is het streven naar maximale bronchodilatatie, met name dilatatie van de bronchioli.

zijn nog wel kanttekeningen te plaatsen bij de genoemde bevindingen, die in een correct kader en enigszins terughoudend beschouwd moeten worden.

Ten eerste komt de meerderheid van de genoemde bevindingen uit subgroepanalyses, terwijl er in de totale onderzoekspopulatie geen verbetering was van de primaire uitkomstmaat (mortaliteit bij de TORCH-studie en effect op FEV₁ in de UPLIFT-studie).

Ten tweede bestond de onderzoekspopulatie uit symptomatische COPD-patiënten in een gevorderd GOLD-stadium II (FEV₁ rond 59% van voorspelde waarde) en vaak onder behandeling in de tweede lijn. Dat is dus een andere groep dan de vaak asymptotische COPD-patiënten in GOLD-stadium II die in de huisartspraktijk worden gediagnosticeerd.

Er zijn er nauwelijks data over de kosteneffectiviteit van de beschreven medicamenteuze interventies in deze populatie; ook de veiligheid na vele jaren gebruik van deze medicatie is nog een aandachtspunt. Maar met de beperkingen van bovengenoemde studies en analyses in ogenschouw genomen, zijn er nu sterke aanwijzingen dat medicamenteuze behandeling de progressie van COPD kan vertragen. De huidige data bieden geen houvast welke behandeling de effectiefste is voor patiënten met lichte tot matige COPD en data over effecten van deze behandelingen bij patiënten met het lichtste COPD-stadium (GOLD I) ontbreken.

EFFECT OP COMORBIDITEIT

De behandeling van patiënten met COPD in GOLD-stadia I en II zou in het ideale geval een gunstig effect kunnen hebben op het ontstaan en de progressie van comorbide aandoeningen. Veel voorkomende comorbiditeiten bij COPD zijn deconditionering, diabetes mellitus, cardiovasculaire aandoeningen, osteoporose, gastro-oesofageale reflux en depressie. Systemische inflammatie en vooral lichamelijke inactiviteit zijn waarschijnlijke oorzaken hiervan. Of behandeling van COPD in een vroeger

stadium het ontstaan en de progressie van deze aandoeningen gunstig beïnvloedt, is onbekend.

COMBINATIE MEDICAMENTEUS EN NIET-MEDICAMENTEUS

Een belangrijk onderwerp van klinisch onderzoek is of leefstijladviezen – stoppen met roken, meer bewegen, afvallen – samen met medicamenteuze behandeling de ziekte gunstig beïnvloedt. Interessant in dit opzicht is een vroegere studie die bij patiënten met COPD in GOLD-stadium III en IV aantoonde dat lichamelijke training in combinatie met tiotropium een gunstiger effect had op duurvermogen dan longrevalidatie alleen.²⁴

TOT SLOT

De vraag of medicamenteuze interventie bij patiënten met lichte of matige COPD (GOLD I en II) effectief is, is belangrijk vanwege de progressieve en ernstige aard van de aandoening. Bovendien maakt deze groep het grootste deel uit van de patiënten met COPD, zowel symptomatisch als asymptomatisch.

Duidelijk is dat obstructie in de kleine luchtwegen een van de eerste functionele afwijkingen is bij COPD en een ongunstig effect heeft op de ademmechanica, bijvoorbeeld door dynamische hyperinflatie tijdens inspanning. De behandeling dient dus allereerst hierop gericht te zijn. Maximale bronch(iol)odilatatie, zover als de aandoening toelaat, heeft een positieve invloed op klachten als kortademigheid tijdens inspanning en dus ook op de inspanningscapaciteit en trainbaarheid.

Stoppen met roken zal het inflammatoire proces in de kleinere luchtwegen gunstig beïnvloeden, maar inhalatiecorticosteroiden hebben nauwelijks effect op het door neutrofiële granulocyten gemedieerde inflammatoire proces in de bronchioli. De gunstige effecten van de combinatie van inhalatiecorticosteroiden en langwerkende luchtwegverwijders bij patiënten met matige COPD (GOLD II) zijn waarschijnlijk vooral te danken aan het bronchodilaterende effect van de luchtwegverwijders.

Maximale luchtwegverwijding is essentieel en het is aan de behandelaar om te zoeken naar een optimale combinatie van geneesmiddelen (anticholinergica, β_2 -agonisten), dosering en toedieningsvorm om dit effect te bereiken.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: formulieren met belangenverklaringen van de auteurs zijn beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A5399; klik op 'Belangenverstrengeling').

Aanvaard op 7 februari 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5399

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2010.
- 2 CBO. Richtlijn diagnostiek en behandeling van COPD. Utrecht: CBO; 2010.
- 3 Zorgstandaard COPD. Amersfoort: Long Alliantie Nederland; 2010.
- 4 Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:262-72.
- 5 Troosters T, Sciruba F, Battaglia S, et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med*. 2010;104:1005-11.
- 6 Cooper CB, Dransfield M. Primary care of the patient with chronic obstructive pulmonary disease-part 4: understanding the clinical manifestations of a progressive disease. *Am J Med*. 2008;121:S33-45.
- 7 Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:435-59.
- 8 Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:622-9.
- 9 Lahaije AJ, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Physiologic limitations during daily life activities in COPD patients. *Respir Med*. 2010;104:1152-9.
- 10 Hannink JD, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Dynamic hyperinflation during daily activities: does COPD global initiative for chronic obstructive lung disease stage matter? *Chest*. 2010;137:1116-21.
- 11 O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1351-7.
- 12 Mioxham J, Jolley C. Breathlessness, fatigue and the respiratory muscles. *Clin Med*. 2009;9:448-52.
- 13 O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol*. 2006;101:1025-35.
- 14 Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093-103.
- 15 Wedzicha JA, Decramer M, Seemungal TA. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2012;40:1545-54.
- 16 Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, Overend T, Della Cioppa G, Siafakas N. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV(1) reversibility. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:581-6.
- 17 Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:675-9.
- 18 Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:233-9.
- 19 Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
- 20 Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
- 21 Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res*. 2009;10:59.
- 22 Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1171-8.
- 23 Troosters T, Celli B, Lystig T, et al. Uplift Investigators. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J*. 2010;36:65-73.
- 24 Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2005;127:809-17.