idoctor

Nr 1 - 2018

Accreditatie aangevraagd

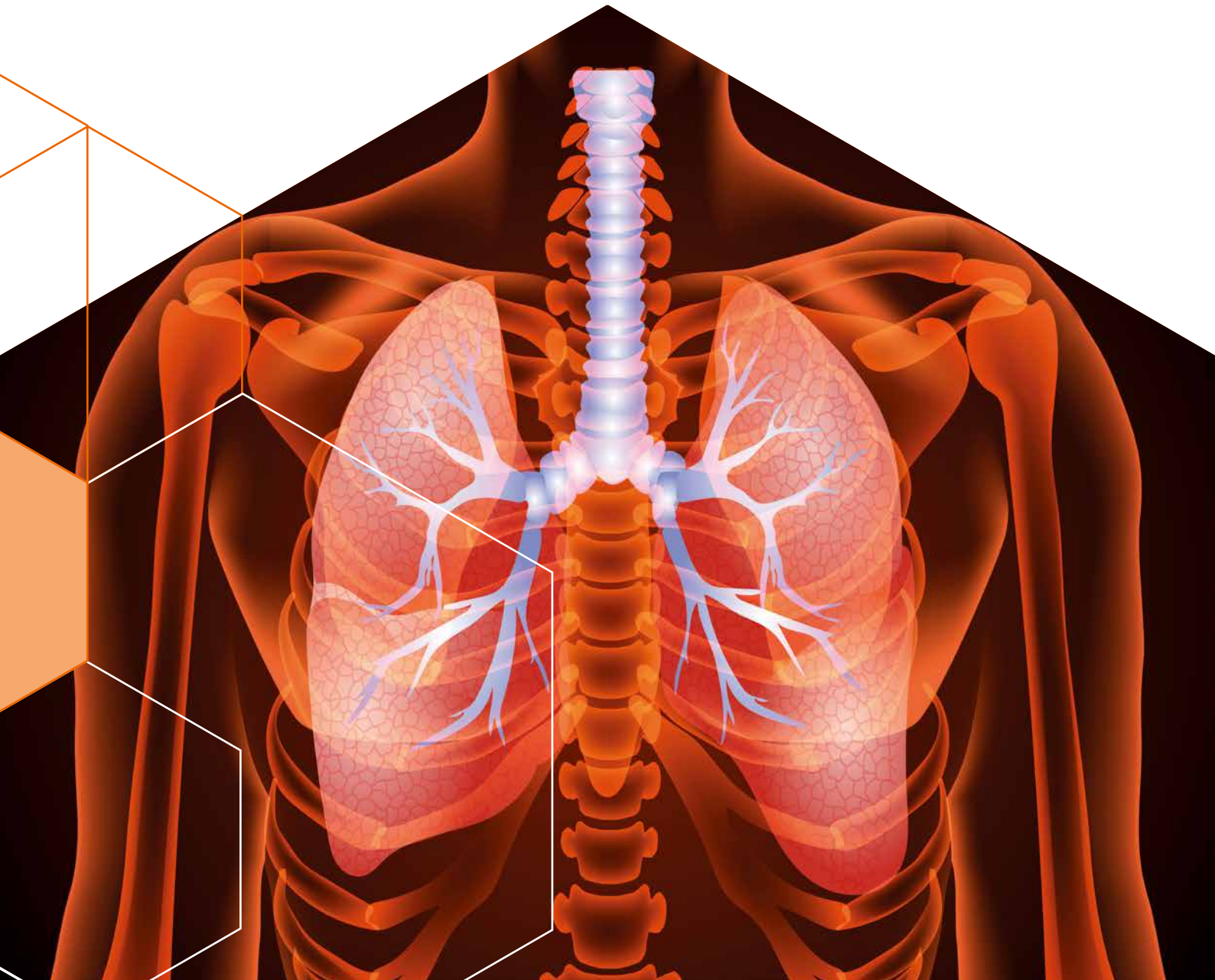
Nascholingsmagazine Longziekten

Onder redactie van:

Dr. Frits Franssen

In dit nummer:

COPD: rol van biomarkers | Screening en vroegdiagnostiek | Longrevalidatie
Gebruik van beeldvorming | Longvolumereductie bij emfyseem



Trelegy Ellipta

De enige **COPD Triple Therapie** in één inhalatie per dag[1]

Trelegy Ellipta is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende $ß_2$-agonist of een combinatie van een langwerkende $ß_2$-agonist en een langwerkende muscarine antagonist (voor effecten op de symptoomcontrole en preventie van exacerbaties, zie rubriek 5.1 van de SmPC).

Naast typische ICS, anticholinerge en adrenerge bijwerkingen, zijn de meest voorkomende bijwerkingen nasofaryngitis, hoofdpijn en bovenste luchtweginfecties.

Referentie:
1. SmPC Trelegy

Trelegy is eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven.
© 2018 de GSK groep van bedrijven of de licentiegever.

Prod. nov 2018 NL/TLY/0021/17(3)

TRELEGY ELLIPTA
fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol

4
Verder kijken dan GOLD: de toekomst van de COPD zorg
Interview met:
Dr. Frits Franssen

8
De rol van biomarkers bij COPD
Met medewerking van:
Dr. Marjolein Brusse-Keizer

14
Revalidatie bij COPD: te weinig verwijzingen ondanks zeer goede resultaten
Met medewerking van:
Prof. dr. Martijn Spruit

18
Screening en vroegdiagnostiek COPD
Met medewerking van:
Dr. Hans in 't Veen

22
Nascholing
Endoscopische longvolumereductie voor ernstige emfyseem
Met medewerking van:
Dr. Dirk-Jan Slebos

30
Nascholing
Het gebruik van beeldvorming bij COPD
Met medewerking van:
Dr. Firdaus Mohamed Hoesein

Hoofdredactioneel

Het doet mij veel plezier u kennis te laten maken met de eerste editie van het iDoctor magazine. Ik voel mij vereerd als gast-hoofdredacteur te mogen optreden voor het magazine dat we in de voorbereidingsfase steevast de 'FRITS' noemden, in lijn met de bekende 'LINDA'. Als rode draad voor deze editie, heb ik samen met de eindredacteur en iDoctor gekozen voor de toekomstige zorg voor COPD. We willen in dit magazine vooral nieuwe inzichten en positieve ontwikkelingen in de diagnostiek en behandeling van deze hoog prevalente longziekte belichten. Waar diagnostiek van COPD ten tijde van het verschijnen van de eerste GOLD richtlijn in 2001 enkel gericht was op het meten van aanwezigheid en mate van luchtwegobstructie, behelst deze anno 2018 een brede karakterisering van vele medicamenteus en niet-medicamenteus behandelbare ziekte- en patiëntenkenmerken. Vergroot inzicht in ontstaan en progressie van COPD, introductie van biochemische, radiologische en andere biomarkers, en de klinische implementatie van innovatieve behandelingen, hebben naar mijn mening het therapeutisch nihilisme uit de zorg voor deze patiënten gehaald. Als zorgverlener (longarts, kaderhuisarts, verpleegkundige of paramedicus) kunnen we echt waarde toevoegen aan het leven van COPD patiënten. En ik verwacht dat de behandelmogelijkheden in de komende decennia alleen maar zullen uitbreiden.
In dit magazine treft u artikelen met een aantal vooraanstaande Nederlandse longartsen en/of onderzoekers op het gebied van COPD, waarin zij hun visie geven op de toekomstige zorg voor deze aandoening binnen hun eigen expertisegebied. Dirk-Jan, Firdaus, Hans, Marjolein en Martijn, dank voor jullie inspirerende bijdragen.
Ik wens u veel leesplezier en wijsheid bij het verkrijgen van de accreditatie.

✛ **Frits Franssen,**
gast-hoofdredacteur

Colofon

Jaargang 1, nummer 1.
Het Nascholingsmagazine Longziekten is een uitgave van iDoctor B.V. en wordt in Nederland verspreid onder longartsen (i.o) en verpleegkundig specialisten met BIG-registratie.
Oplage 1200 exemplaren.

Contact
iDoctor B.V.
Sleepboot 9a
3991 CN Houten
+31 (0)30 7603620
staff@idoctornet.com

Uitgever
Carlo Nieuwlands

Coördinatie en eindredactie
Lynette Wijgergangs

Ontwerp
IJzersterk, Rotterdam

DTP
Michèle Duquesnoy

Drukwerk en verspreiding
IQVIA

Beeld
istock
123rtf

@ 2018
Het is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van iDoctor B.V. artikelen of delen daarvan over te nemen en publiceren of verspreiden in de meest brede zin van het woord. De Algemene Voorwaarden van iDoctor B.V., gedeponeerd bij de KvK te Utrecht, zijn van toepassing. iDoctor heeft waar nodig, aan de auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Eenieder die meent aanspraken te moeten ontlenen aan in deze uitgave opgenomen teksten en afbeeldingen, dient zich in verbinding te stellen met de uitgever.

INTERVIEW

✛ **Dr. Frits Franssen**, longarts bij Ciro, centrum voor gespecialiseerde behandelingen van chronische longaandoeningen en bij Maastricht UMC+

Patrick Marx

Verder kijken dan GOLD: de toekomst van de COPD zorg

De medische wetenschap kent maar één richting: vooruit. Zolang ziektes niet efficiënt en definitief genezen kunnen worden, blijven artsen zoeken naar betere behandelingen, zo ook bij COPD. Frits Franssen, longarts bij Ciro, centrum voor gespecialiseerde behandelingen voor chronische longaandoeningen, en bij Maastricht UMC+ geeft zijn visie op de toekomst van de diagnose en behandeling van COPD.

Nederland is volgens Franssen een voorbeeld voor de wereld als het gaat om de revalidatie van COPD-patiënten en het onderzoek naar die revalidatie. "Ik ken geen ander land waarin de mogelijkheden voor geïntegreerde medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling voor COPD zo groot zijn." Die verregaande integratie van nieuwe wetenschap in bestaande zorg is hard nodig. Nog niet zo lang geleden gold COPD als een ziekte waaraan niks te doen was. Franssen: "Per dag verschijnen gemiddeld 15 wetenschappelijke artikelen over COPD." Voor een groot deel zullen deze nieuwe wetenschappelijke inzichten onze kijk op COPD en daarmee ook de behandeling van de ziekte veranderen.

Verandering

"De diagnostiek en behandeling van COPD is vooral symptoomgericht", zegt Franssen. "Een patiënt komt bij de arts met klachten van zijn luchtwegen. Hij krijgt een onderzoek van zijn longfunctie waaruit COPD volgt. Hij krijgt een pufje, wat leefstijladviezen en klaar. Daar blijft het in eerste instantie vaak bij. Pas als de patiënt terugkomt met klachten of als de huisarts ziet dat het niet goed gaat, wordt er opgeschaald naar de tweede lijn met meer onderzoek en behandeling. In de toekomst verwacht ik dat deze aanpak gaat veranderen."

De verandering van de aanpak van COPD zit vooral in de vroegere opsporing van de patiënt om daarmee erger te voorkomen, zo denkt Franssen. "Misschien gaan we mensen opsporen op basis van hun risicoprofiel nog voor dat ze klachten krijgen. Bijvoorbeeld omdat ze te vroeg geboren zijn, opgroeiden in een risicovolle omgeving, omdat ze roken of genetische aanleg voor COPD hebben. Deze mensen kunnen we dan over hun risico informeren zodat ze er iets aan kunnen doen voordat hun ziekte te ver gevorderd is."

Vroege opsporing klinkt als toekomstmuziek maar recent onderzoek laat zien dat het kan. "Twee cohortstudies beschrijven mensen die roken maar een normale spirometrie hebben en keken vervolgens naar kenmerken van de patiënten die later wel COPD ontwikkelden. Uit de resultaten van deze studies blijkt dat deze patiënten helemaal niet zo asymptomatisch waren. Ze hadden weliswaar een normale longfunctie maar ze hadden vaak klachten van hoesten, kortademigheid, zelfs exacerbaties en ze gebruikten meer dan gemiddeld prednison of antibiotica en werden vanwege hun luchtwegproblemen opgenomen in het ziekenhuis. Toch voldeden ze (nog) niet aan de criteria voor de diagnose COPD."

Diagnose

"De huidige diagnose COPD is gebaseerd op een longfunctieonderzoek", vervolgt Franssen. "De deelnemers van de cohortstudies hadden geen COPD puur en alleen omdat hun longfunctietest dat nog niet uitwees. De vraag is daarom of we spirometrie in de toekomst wel blijven gebruiken om COPD te diagnosticeren. Daarmee missen we mensen die al symptomen hebben maar geen afwijkende longfunctie. Mogelijk is bijvoorbeeld een vroege afname van diffusiecapaciteit van de longen een effectieve biomarker voor het ontwikkelen van obstructief longlijden op langere termijn."

De longarts vraagt zich zelfs af of de GOLD-classificatie in de toekomst nog wel leidend blijft: "GOLD zorgt voor uniformiteit, maar is een enorme vereenvoudiging van de werkelijkheid. GOLD is eenvoudig omdat de classificatie daarmee wereldwijd toepasbaar is, ook in landen met een minder ontwikkelde gezondheidszorg dan de onze." De vraag is of de GOLD-classificatie een grens mag blijven stellen aan de diagnose COPD.

> Voor mensen met ernstig COPD, waarvoor tot voor kort geen opties meer waren, gloort een sprankje hoop.

Franssen gaat nog een stap verder door zelfs het onderscheid tussen de diagnose astma en COPD in twijfel te trekken. "Ik zie in Ciro geregeld mensen van wie ik niet kan zeggen of ze nu astma of COPD hebben. In hoeverre is zo'n label dan relevant? Ik denk dat we in de toekomst minder vaak een exacte diagnose zullen stellen en veel vaker op zoek gaan naar problemen die we kunnen behandelen. Ik spreek liever van mensen met een persisterende luchtwegvernauwing met kenmerken van allergie en/of eosinofilie en/of hyperinflatie enzovoorts."

Bewustwording

Het label astma of COPD maakt voor Franssen wellicht niet zoveel uit maar voor de patiënt wel, zo realiseert hij zich: "Van oudsher ziet een patiënt astma als iets relatief onschuldigs en COPD als iets waaraan je dood gaat. Daarom moeten we bij de patiënt bewustwording creëren over zijn ziekte. Iemand met astma kan net zo ziek zijn als iemand met COPD terwijl niet iedereen aan COPD zal sterven. Sterker nog, de kans dat je aan iets anders dan je COPD overlijdt, wordt steeds groter."

Wie de toekomstvisie van de longarts doortrekt komt vanzelf uit bij een ander gebruik van geneesmiddelen en uiteindelijk ook de opzet van geneesmiddelonderzoek. "Naarmate er meer behandelingen voor astma en COPD komen, zal ook de grens tussen de inzetbaarheid van deze middelen vervagen. Neem bijvoorbeeld antilichamen tegen IL5 die geregistreerd zijn voor de behandeling van eosinofiel astma en dus niet voor COPD. Er zijn heel wat mensen met COPD en een eosinofiel profiel. Waarom zouden deze antilichamen niet bij de COPD-patiënten werken? Het antwoord op deze vraag vergt een heel andere opzet van klinische trials waarbij we mensen niet meer op basis van één diagnose, bijvoorbeeld COPD, includeren. Toekomstige trials moeten open staan voor mensen met obstructieve longziekten die aan specifieke behandelbare en te onderzoeken kenmerken voldoen, zonder mensen te excluderen bijvoorbeeld op basis van hun leeftijd, rookstatus of allergiën."

Nieuwe inzichten en technologische ontwikkelingen brengen de door Franssen gewenste verfijning van diagnostiek en behandeling binnen handbereik. Hij selecteerde voor deze editie van iDOCTOR vijf thema's die in dit blad worden uitgewerkt: beeldvorming, biomarkers, emfyseem, screening en revalidatie/zelfzorg.

CT-scan

Een geavanceerde CT-scan, die steeds meer ziet met minder straling, maakt de diagnose van COPD makkelijker en spoort de ziekte eerder op dan een longfunctieonderzoek. "Een CT-scan mag dan duurder zijn dan spirometrie voor de diagnose van COPD maar een CT-scan levert veel meer informatie op", zo verdedigt Franssen de opkomst van de CT-scan bij de diagnostiek en het vervolg van de ziekte. "Als longartsen moeten we onszelf trainen in het kijken naar nieuwe parameters en naar de omliggende organen. Een CT-scan zegt bijvoorbeeld ook iets

over de kleine luchtwegen, eventuele premaligne noduli of tumoren in de long bij vooral emfyseem. Ook geeft deze informatie over de botdichtheid en spiermassa en zelfs informatie over verkalking van de coronairen, hetgeen gezien het veelvuldig vóórkomen van cardiovasculair lijden bij COPD erg relevant is. Bij een exacerbatie wordt nu vaak een thoraxfoto gemaakt ter uitsluiting van longontsteking en andere acute pathologie, maar daarmee mis je de kleine afwijkingen in de long die een CT-scan wel in beeld brengt. Ik verwacht dat de CT-scan in de toekomst veel belangrijker wordt binnen de brede diagnostiek en het vervolg van mensen met COPD."

De ontwikkeling van diagnostische tests op basis van nieuwe biomarkers staat al jaren op de agenda van longartsen. Zeker nu steeds meer bekend wordt over de onderliggende mechanismen van de pathologie van (subtypen) van COPD. Het feit dat er meerdere subtypen lijken te zijn maakt diagnostische tests nodig die deze subtypen kunnen identificeren en vervolgens het beloop van de ziekte kunnen voorspellen. "Het onderzoek naar biomarkers richt zich voornamelijk op drie vlakken: het vaststellen van een exacerbatie, de keuze voor het wel of niet geven van antibiotica en de keuze voor corticosteroïden bij eosinofiele kenmerken van de ziekte. In de toekomst zullen er ongetwijfeld andere inflammatoire pathways bijkomen", meent Franssen. Veel vragen over het diagnostische gebruik van biomarkers staan nog open. "Neem bijvoorbeeld eosinofiele kenmerken van COPD. Welk afkappunt gebruik je en gaat het dan om een negatieve of positieve marker voor het al dan niet geven van corticosteroïden? Dezelfde vragen komen ook naar voren rondom de biomarker procalcitonine en de afweging wel of geen antibiotica te geven."

Screening

Betere diagnostische technieken en tests openen wellicht de weg naar vroegtijdige screening van mensen met een verhoogd risico op COPD. De huisarts hoeft daar echter niet op te wachten. "Met een geschikte COPD vragenlijst kan hij zelf personen identificeren die in aanmerking komen voor spirometrie. Hij zal echter bij veel rokers met klachten een normale longfunctie vaststellen. Deze mensen wil je toch helpen door ze een leefstijlprogramma aan te bieden gericht op stoppen met roken, gezond eten en voldoende bewegen. De individuele persoon zal er zeker baat bij hebben."

Voor mensen met ernstig COPD, waarvoor tot voor kort geen opties meer waren, gloort een sprankje hoop dankzij de introductie van enkele, soms nog experimentele, ingrepen. Al toegepast worden de endobronchiale ingrepen waarbij een longarts met klepjes de klachten van emfyseem verlicht. "De resultaten zijn spectaculair", zegt Franssen. "De patiënten zijn veel minder kortademig en gaan functioneel flink vooruit. Natuurlijk realiseer ik me dat maar een klein deel van de patiënten voor de behandeling in aanmerking komt en dat er een kans is op serieuze bijwerkingen zoals pneumothorax of infecties, maar als alles lukt dan krijgen deze mensen een nieuw leven." Er zijn meer behandelingen in ontwikkeling waarvan Franssen veel verwacht: de endobronchiale behandeling met coils, lijm of hitte en de niet invasieve nachtelijke beademing voor COPD-patiënten met chronische hypercapnie. "We weten steeds beter welke mensen hier geschikt voor zijn en welke niet. Ik verwacht daarom dat er de komende 5-10 jaar veel gaat veranderen aan de behandeling van mensen met zeer ernstig COPD."

Revalidatie

Revalidatie bij COPD richt zich nadrukkelijk niet op de longen maar op de hele mens met deze aandoening. De revalidatie leert mensen met hun ziekte om te gaan en hun lichaam, ondanks de verminderde longfunctie, zo effectief mogelijk te benutten. "De longfunctie verbetert door de revalidatie niet maar de kwaliteit van leven en conditie wel", zegt Franssen. "Mensen kunnen meer dingen zoals verder lopen of zichzelf weer aankleden." Ondanks de goede resultaten van de revalidatie, doorloopt maar 3% van de Nederlanders die ervoor in aanmerking komen, daadwerkelijk een revalidatietraject. "Onbekendheid bij de patiënten en verwijzers is hier een oorzaak van, net als de dekking van de ziektekostenverzekering van de patiënt."

Tot slot merkt Franssen op dat de longartsen ervoor moeten waken dat ze in de toekomst nog voor COPD-patiënten kunnen zorgen. "In enkele Europese landen roepen internisten en geriaters dat de COPD-patiënt, vanwege zijn vele comorbiditeit, beter bij hen thuishoort. Wellicht kan een internist in het GOLD-diagram uitzoeken welk pufje hij moet voorschrijven, maar kan hij ook uitleg geven over inhalatietechnieken of alternatieven bedenken voor het pufje als er bijwerkingen optreden of dit onvoldoende werkzaam is? Als longartsen moeten we uit onze comfortzone treden en duidelijker onze meerwaarde ten opzichte van de huisarts en de internist laten zien. Dit begint al tijdens de opleiding. Ik merk dat er te weinig structurele aandacht is voor COPD-onderwijs in het landelijke onderwijs. Daarmee wordt de scholing afhankelijk van regionale interesse en initiatieven. De longarts in opleiding moet meer leren over de integrale COPD-behandeling, waarbij ook aandacht is voor de nieuwe inzichten in het ontstaan en de behandeling van COPD. Goede zorg voor een COPD-patiënt stopt niet bij het voorschrijven van een pufje of prednison stootkuur."

ACHTERGROND

De rol van biomarkers bij COPD

Marijke van Oosten

✛ Met medewerking van: **Dr. Marjolein Brusse-Keizer,** klinisch epidemioloog, Medisch Centrum Twente, Enschede

Samenvatting

COPD is een zeer heterogeen ziektebeeld, waarbij zelfs de meest recente GOLD-classificatie ontoereikend is om het risico op bijvoorbeeld exacerbaties of overlijden in te schatten en de noodzakelijke behandeling te bepalen. Biomarkers kunnen hier uitkomst bieden. Bij patiënten met COPD zijn er al veel verschillende biomarkers geïdentificeerd, maar deze zijn veelal nog onvoldoende gevalideerd. Bovendien lijkt het erop dat één enkele biomarker niet voldoende is om het ziektebeeld bij een individuele patiënt te beschrijven. In dit artikel wordt de huidige stand van zaken doorgenomen en beschreven wat er nog moet gebeuren in COPD-biomarkeronderzoek om tot precision medicine te kunnen komen.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Wat met biomarkers bij COPD wordt bedoeld;
- Welke rollen biomarkers bij COPD kunnen vervullen;
- Aan welke eisen de ideale biomarker moet voldoen;
- Waarom huidige biomarkers nog niet geschikt zijn voor de klinische praktijk;
- Welke vervolgstappen belangrijk zijn voordat biomarkers in de praktijk kunnen worden gebruikt.

COPD is een zeer heterogeen ziektebeeld met een scala aan fenotypen, waarvan de meest bekende chronische bronchitis en longemfyseem zijn. De mate van luchtwegobstructie is niet toereikend om deze heterogene ziekte te beschrijven. De FEV_1 en de FEV_1/FVC-ratio zijn namelijk slecht gecorreleerd aan de symptomen en de verslechterde gezondheidstoestand van een patiënt. Daarom zijn in de huidige GOLD-classificatie ook de symptomen en het exacerbatierisico meegenomen.[1] Desondanks is het met deze indeling niet mogelijk om het risico op onder andere achteruitgang, exacerbaties of overlijden in te schatten, de noodzakelijke behandeling te bepalen of de response daarop.[2] Daarom wordt gezocht naar andere parameters die kunnen helpen bij management van COPD in de klinische praktijk: biomarkers.

> “Een biomarker is een objectief gemeten karakteristiek dat geëvalueerd is als een indicator

Wat zijn biomarkers?

Biomarkers zijn in algemene zin meetbare factoren die een biologische toestand aanduiden. De National Institutes of Health definieert een biomarker als “een karakteristiek dat objectief is gemeten en geëvalueerd als een indicator voor een normaal biologisch proces, pathogeen proces of een farmacologische reactie op een therapeutische interventie” (COPD-Biomarker-Qualification-Consortium). In de breedste context zijn fysiologische parameters zoals de FEV_1, bevindingen op CT-scans of de 6 minuten-looptest ook biomarkers. Echter, als we over biomarkers spreken dan doelen we toch vaak op meetbare factoren in bijvoorbeeld bloed, uitademinglucht, sputum en urine.

Ideale biomarkers

De ideale biomarker moet de clinicus in staat stellen om COPD-patiënten optimaal te behandelen. Voorwaarden daarbij zijn: de biomarker is klinisch inzetbaar en de inzet is kosteneffectief.[3]

De gedachte is dat met biomarkers subgroepen van patiënten zijn te identificeren die baat kunnen hebben bij een bepaalde behandeling. De biomarkertestuitslag biedt dan enerzijds een leidraad voor het bepalen van de in te zetten interventie en geeft anderzijds een signaal om onnodige, onwerkzame (en mogelijk schadelijke) behandelingen bij patiënten juist stop te zetten of niet te initiëren. Biomarkers kunnen ook als indicatoren dienen voor de effectiviteit van een ingezette therapie bij een bepaalde patiënt. Daarvoor dienen de biomarkers zich aan te passen als de toestand van de patiënt verbetert of verslechtert en stabiel te blijven indien er geen verandering in ziekteactiviteit optreedt.

Geïdentificeerde biomarkers

De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar biomarkers in bloed, uitademinglucht, sputum en urine van COPD-patiënten. Zo is gekeken of er biomarkers zijn voor reeds bekende fenotypen van COPD en wordt met behulp van biomarkeronderzoek gezocht naar andere mogelijk meer betekenisvolle fenotypen. Er is bijvoorbeeld gezocht naar markers voor de

> De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar biomarkers in bloed, uitademinglucht, sputum en urine van COPD-patiënten.

diagnose COPD en voor het onderscheiden van COPD van astma. Ook is gezocht naar markers die COPD-exacerbaties en een verhoogde kans op sterfte kunnen voorspellen.

Biomarkers voor de diagnose COPD

Het wordt steeds duidelijker dat astma en COPD twee complexe heterogene ziektebeelden zijn met verschillende fenotypen en mogelijk overlappende endotypes, waardoor zij moeilijk van elkaar te onderscheiden zijn. Om het onderscheid zo goed mogelijk te maken en de juiste therapie voor een patiënt te kunnen selecteren, is het essentieel om biomarkers voor dit onderscheid te vinden. Tot op heden zijn er echter weinig relevante biomarkers gevonden.[4] Hoewel er wordt gesuggereerd dat bloedeosinofielen op dit moment het meest accuraat zijn in het vaststellen van een eosinofiele luchtweginfectie en mogelijk klinisch gebruikt kunnen worden om de respons op inhalatiecorticosteroïden te voorspellen, spreken de resultaten van een recent beschreven studie dit tegen.[5]
Een nieuwe technologie, namelijk het meten van vluchtige organische stoffen (volatile organic compounds (VOC's)) in uitademingslucht, lijkt een rol te gaan spelen in het onderscheiden van patiënten met astma, COPD en afwezigheid van deze luchtwegaandoeningen.[6] Voordat deze techniek rijp is om ingezet te worden in de praktijk is echter nog verder onderzoek nodig.[5]

Biomarkers en exacerbaties

Exacerbaties zijn de belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit in patiënten met COPD en zijn dan ook geassocieerd met een snellere achteruitgang van de ziekte. Derhalve is het belangrijk om exacerbaties zoveel mogelijk te voorkómen. Het is daarom essentieel om te weten welke patiënten exacerbaties gaan krijgen. Van verschillende biomarkers wordt gedacht dat zij de frequentie van acute exacerbaties bij COPD kunnen voorspellen, waaronder: surfactant protein D (SP-D), fetuin A, adiponectin, CRP en IL -15 en IL-8.[7,8,9,10] Echter, al deze factoren hebben nog geen meerwaarde voor de klinische praktijk laten zien en lijken niet veel toe te voegen aan de huidige klinische voorspellers. Daarnaast laat de studie van Keene et al. zien dat biomarkers die in eerdere cohorten potentiële voorspellers waren, in andere cohorten niet een vergelijkbare voorspellende waarde hadden.[11]

Biomarkers worden ook bestudeerd om de oorzaak van de exacerbatie vast te stellen. Zo zijn CRP, IL-1ß en procalcitonine potentiële voorspellers voor een bacteriële infectie.[12,13] Op basis van deze biomarkers zou gestart kunnen worden met een antibioticum. Echter, ook hier zijn de bevindingen niet consistent in de verschillende cohorten en is de vraag hoe robuust de markers zijn.

Biomarkers en mortaliteit

Verschillende biomarkers laten een associatie zien met een verhoogde mortaliteit in COPD-patiënten, zoals neutrofiel-lymfocytratio, perifere bloedeosinofielen en CRP.[14,15] De biomarkers IL-6, CRP, IL-8, fibrinogeen, CCL-18/PARC, SP-Dcopeptin en MRproADM hebben daarnaast laten zien dat ze een waardevolle toevoeging zijn aan een aantal gebruikte samengevoegde klinische voorspellers, zoals de BODE-index en de ADO-score.[16,17,18,19,20] Net als de biomarkers voor exacerbatierisico bij COPD, dienen ook deze biomarkers en combinatiematen verder gevalideerd te worden voordat ze in de klinische praktijk kunnen worden ingezet.

Huidige stand en vervolgonderzoek

Kortom: er is al veel onderzoek gedaan naar biomarkers in COPD, maar klinisch bruikbare biomarkers voor het voorspellen van exacerbaties of mortaliteit, of om onderscheid te kunnen maken tussen astma en COPD zijn nog niet geïdentificeerd. In veel studies is de biomarker slechts eenmalig gemeten, hadden de studies beperkingen (bijvoorbeeld een te kleine studiepopulatie) of zijn afkapwaarden voor verschillen tussen subgroepen niet gevalideerd. We moeten dus vraagtekens zetten bij alle biomarkers die nog niet in een onafhankelijke dataset of cohort zijn gevalideerd.[11] Naast het valideren in externe cohorten kan ook gebruik worden gemaakt van statistische technieken zoals cross-validation in een dataset om een eerste indruk te krijgen van de robuustheid van een biomarker.

Het is ook de vraag of we wel op zoek moeten naar een enkele simpele biomarker voor het voorspellen van bijvoorbeeld COPD-exacerbaties. Zoals Donaldson aangeeft is het erg onwaarschijnlijk dat één simpele biomarker is geassocieerd met risico op exacerbaties.[21] Ook voor bijvoorbeeld de keuze van de therapie of het voorspellen van de prognose zijn waarschijnlijk meerdere biomarkers nodig. Zo laat Zemans et al. zien dat een combinatie van biomarkers een betere voorspelling oplevert over het verloop van COPD dan klinische variabelen of individuele biomarkers.[22]

Voor het maken van combinatietools moeten de biomarkers op zichzelf wel voldoende accuraat zijn in herhaalde experimenten. De Area Under the Curve (AUC) van de biomarker zelf dient daarbij minstens 0.7 te zijn (waar een AUC van 0.5 net zo goed is als kop of munt en een AUC van 1.0 een perfecte voorspelling). [23] Naast een combinatie van biomarkers kan gezocht worden naar combinaties van biomarkers met andere patiëntkenmerken, zoals het microbioom, imaging, of klinische kenmerken.

Door de vele combinatiemogelijkheden zullen de huidige regressieanalyses veelal ontoereikend zijn om een voorspelling voor een individuele patiënt te maken. Andere data-analysemethoden zijn nodig. Daarbij kan gedacht worden aan zowel supervised als unsupervised machinelearningtechnieken. Met supervised machinelearning kun je alle potentiële voorspellers meenemen om vooraf gedefinieerde uitkomstmaten (of fentotypen) te voorspellen, zoals exacerbatiefrequentie. Bij unsupervised machinelearning heb je geen vooraf ingestelde uitkomstmaat, maar zoek je naar clusters van patiënten die niet direct gelinkt hoeven te zijn aan een bekende uitkomstmaat. Op deze manier zijn wellicht nieuwe uitkomstmaten of meer betekenisvolle fenotypen te identificeren.

Indien uiteindelijk de meest optimale combinaties gevonden en gevalideerd zijn in observationele studies dan kunnen deze in een trial getest worden, waarin patiënten een therapie krijgen op basis van het spectrum van biomarkers en andere patiëntkenmerken. Een follow-up moet uitwijzen of de gekozen therapie daadwerkelijk tot verbetering van de gezondheidstoestand van de patiënt leidt. Uiteindelijk komt men zo uit op precision medicine: [24] alleen patiënten die baat hebben bij een bepaalde behandeling krijgen deze. Wordt er geen effect verwacht of verwacht men ongewenste bijwerkingen dan krijgt een patiënt de behandeling niet.

> “Wordt er geen effect verwacht of verwacht men ongewenste bijwerkingen dan krijgt een patiënt de behandeling niet.

Overwegingen bij voorspellingen

Een belangrijke overweging bij het kiezen van de juiste voorspellers en afkappunten is dat er moet worden nagedacht over wat de consequenties zijn van het vinden van een verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit. Op basis daarvan kunnen eisen worden gesteld aan de robuustheid van een model en moet misschien worden afgewogen wat belangrijker is: sensitiviteit dan wel specificiteit. Wil een zorgverlener op basis van het verhoogde mortaliteitsrisico bijvoorbeeld palliatieve zorg gaan starten, dan is een model met een hoge specificiteit nodig. Is de intentie om op basis van het verhoogde risico een intensievere behandeling of follow-up in te zetten, dan is een model met een hogere sensitiviteit beter. Het uiteindelijke therapiedoel kan zo de combinatie van voorspellers of andere afkapwaarden van de voorspellende markers bepalen.

Conclusie
De noodzaak om biomarkers te vinden als basis voor precision medicine is duidelijk en dringend. Naast het zoeken naar nieuwe biomarkers moet er meer focus komen op het valideren van potentiële markers en op het combineren van biomarkers onderling en met andere patiëntkenmerken. Alleen zo is het mogelijk om tot een zo'n nauwkeurig mogelijke voorspelling van de stand van zaken van een ziekte te komen en patiënten een meer persoonlijke behandeling aan te bieden.

Referenties

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al.Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):557-582.
2. Gedebjerg A, Szépligeti SK, Wackerhausen LH, et al. Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease2017 classification: a cohort study. Lancet Respir Med. 2018;6(3):204-212.
3. Hollander Z, DeMarco ML, Sadatsafavi M, McManus BM, Ng RT, Sin DD.Biomarker Development in COPD: Moving From P Values to Products to Impact Patient Care. Chest. 2017;151(2):455-467.
4. Bragt JJMH van, Vijverberg SJH, Weersink EJM, et al. Blood biomarkers in chronic airways diseases and their role in diagnosis and management.Expert Rev Respir Med. 2018 Mar 29:1-14.
5. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(9):1189-1197.
6. Pizzini A, Filipiak W, Wille J, et al. Analysis of volatile organic compounds in the breath of patients with stable or acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J Breath Res. 2018;12(3):036002.
7. Kirdar S, Serter M, Ceylan E, Sener AG, Kavak T, Karadağ F. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. Scand J Clin Lab Invest 2009;69:219-224.
8. Minas M, Mystridou P, Georgoulias P, Pournaras S, Kostikas K, Gourgoulianis KI. Fetuin-A is associated with disease severity and exacerbation frequency in patients with COPD. COPD 2013;10:28-34.
9. Ozyurek BA, Ulasli SS, Bozbas SS, Bayraktar N, Akcay S. Value of serum and induced sputum surfactant protein-D in chronic obstructive pulmonary disease. Multidiscip Respir Med 2013;8:36.
10. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al; SPIROMICS investigators. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort.Lancet Respir Med. 2017;5(8):619-626.
11. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, et al; COPDGene and SPIROMICS Investigators. Biomarkers Predictive of Exacerbations in the SPIROMICS and COPDGene Cohorts. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(4):473-481.
12. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers.Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(6):662-71.
13. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis.Eur Respir Rev. 2017;26(143).
14. Duman D, Aksoy E, Agca MC, et al.The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:2469-78.
15. Mendy A, Forno E, Niyonsenga T, Gasana J. Blood biomarkers as predictors of long-term mortality in COPD. Clin Respir J. 2017 Dec 11. doi: 10.1111/crj.12752. [Epub ahead of print]
16. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al.The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2004; 350:1005-1012
17. Celli BR, Locantore N, Yates J, et al; ECLIPSE Investigators. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(10):1065-72.
18. Brusse-Keizer M, Zuur-Telgen M, van der Palen J, et al. Adrenomedullin optimises mortality prediction in COPD patients. Respir Med. 2015;109(6):734-42.
19. Boeck L, Soriano JB, Brusse-Keizer M, et al. Prognostic assessment in COPD without lung function: the B-AE-D indices. Eur Respir J. 2016;47(6):1635-44.
20. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index.Lancet. 2009;374(9691):704-11.
21. Donaldson GC, Wedzicha JA. Prediction of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Frequency. Clinical Parameters Are Still Better Than Biomarkers.Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(4):415-416.

22. Zemans RL, Jacobson S, Keene J, et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD. Respir Res. 2017;18(1):117.
23. Sin DD, Hollander Z, DeMarco ML, McManus BM, Ng RT. Biomarker Development for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. From Discovery to Clinical Implementation. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(10):1162-70
24. Agustí A, Bafadhel M, Beasley R, et al; on behalf of all participants in the seminar. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. Eur Respir J. 2017 Oct 19;50(4).

Meer lezen?

Bowler RP, Kim V, Regan E, et al. Prediction of acute respiratory disease in current and former smokers with and without COPD. Chest. 2014;146(4):941-950.

Gao J, Iwamoto H, Koskela J, et al. Characterization of sputum biomarkers for asthma-COPD overlap syndrome. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:2457-2465.

Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363(12):1128-38.

Tworek D, Antczak A. Eosinophilic COPD - a distinct phenotype of the disease. Adv Respir Med. 2017;85(5):271-276.

Wang J, Lv H, Luo Z, et al. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD. Respir Res. 2018;19(1):47.

ACHTERGROND

Revalidatie bij COPD: te weinig verwijzingen ondanks zeer goede resultaten

Patrick Marx

✛ Met medewerking van: **Prof. dr. Martijn Spruit,** hoogleraar Revalidatie bij Chronisch Orgaanfalen, Universiteit Maastricht.

Samenvatting

Slechts een fractie van de COPD-patiënten die in aanmerking komen voor longrevalidatie, doorlopen daadwerkelijk een revalidatietraject. Longrevalidatie heeft echter een bewezen en significante positieve invloed op zowel het fysiek, emotioneel als sociaal functioneren van de patiënt. Het wordt tijd om COPD-patiënten met een ernstige ziektelast door te verwijzen voor longrevalidatie.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u dat er een groot verschil is tussen longrevalidatie en fysiotherapie;
- Kent u het nut van longrevalidatie;
- Weet u dat veel te weinig mensen worden doorverwezen voor longrevalidatie;
- Weet u dat zelfzorg belangrijk is maar dat de hulp van de partner daarbij niet vanzelfsprekend is.

Met longrevalidatie bereikt een COPD-patiënt een effect dat met geen enkel medicijn te bewerkstellingen is; het is een krachtige interventie. Longrevalidatie omvat veel meer dan alleen fysiotherapie. Fysiotherapie richt zich vooral op kracht- en conditietraining en probeert het beweeggedrag positief te beïnvloeden. Bij longrevalidatie probeert een interdisciplinair team van longartsen, internisten, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, psychologen,longverpleegkundigen en diëtisten met een alles omvattende aanpak het fysieke, emotionele en sociale functioneren van de patiënt te optimaliseren.

De revalidatie richt zich op de vele problemen van de patiënt die niet met geneesmiddelen te behandelen zijn, zoals verzwakte spieren als gevolg van langdurige fysieke inactiviteit, gevoelens van angst en depressie doordat de patiënt niet met zijn ziekte kan omgaan en de invloed van roken, voeding en comorbiditeit op de COPD. Dit onderscheid tussen fysiotherapie en longrevalidatie gaat in Nederland regelmatig verloren.

De evidentie voor het nut van longrevalidatie is groot. Een systematische Cochrane review over longrevalidatie na een exacerbatie van COPD laat goede resultaten zien in vergelijking met standaard zorg zonder revalidatie.[1] De longrevalidatie reduceert de kans op een heropname na een exacerbatie (pooled odds ratio (OR) 0.44, 95% CI 0.21-0.91). De afstand afgelegd tijdens de zes minuten looptest neemt met 62 meter significant toe. Ook de kwaliteit van leven neemt significant meer toe in vergelijking met de niet revaliderende patiënt. De revalidatie leidt niet tot een verbetering van de longfunctie, maar de patiënt leert beter omgaan met zijn ziekte en leert zijn grenzen kennen waardoor hij met dezelfde longfunctie meer kan bereiken.

> “Longrevalidatie omvat veel meer dan alleen fysiotherapie.

Standpunt

De goede resultaten leidden enkele jaren geleden tot een gezamenlijk standpunt over longrevalidatie van de European Respiratory Society en de American Thoracic Society.[2] Ze stellen dat patiënten die ondanks een optimale medicamenteuze behandeling nog steeds dagelijks beperkingen ervaren, baat hebben bij de revalidatie, ongeacht de ernst van hun COPD. Dit geldt zelfs voor mensen die zo kortademig en verzwakt zijn dat ze niet mee kunnen doen aan de reguliere fysiotherapeutische interventies van het revalidatieprogramma. Bij deze patiënten heeft neuromusculaire elektrische stimulatie van bovenbeenspieren gedurende acht weken een significante positieve invloed op het inspanningsvermogen, de kortademigheid, de kwaliteit van leven, de vermoeidheid, de klachten na inspanning en de vetvrije spiermassa in de bovenbenen.[3]

Het revalidatieprogramma in bijvoorbeeld het Ciro Centrum voor Chronisch Orgaanfalen in Horn begint met een driedaags assessment van de patiënt waarbij een interdisciplinair team alle problemen in kaart brengt. Daarbij hoort ook een maximale inspanningstest. Vervolgens maakt het team een persoonlijk revalidatieprogramma aan de hand van de uitkomsten van het assessment en de wensen van de patiënt. Als de patiënt bijvoorbeeld aangeeft dat hij graag weer buiten wil kunnen lopen, dan is er tijdens de revalidatie extra aandacht voor buiten lopen. Dan kijkt het team naar de plaats waar de patiënt de revalidatie het best kan doorlopen: logerend in Ciro of in één

van de zes satellietcentra in ziekenhuizen in Zuidoost Nederland waarbij de patiënt thuis slaapt.

Indicatie

Wie komt er nu in aanmerking voor longrevalidatie? De zorgstandaard COPD adviseert om alle patiënten die net opgenomen zijn geweest vanwege een exacerbatie en alle klinisch stabiele patiënten die ondanks optimale behandeling van long- en huisarts een hoge ziektelast houden, door te verwijzen voor een screening voor deelname aan het longrevalidatieprogramma.[4] In het ideale geval betreft dit 20-30% van de populatie COPD-patiënten. Echter, in de praktijk blijkt dat maar 1-3% van de patiënten, die in aanmerking komen voor een screening voor longrevalidatie, wordt doorverwezen.

De redenen voor de lage verwijzing naar revalidatiecentra zijn meerledig. Als eerste ligt het aan de onbekendheid van de revalidatieprogramma's bij zorgverleners en patiënten. De patiënt weet vaak niet dat er naast zijn medicijnen nog andere behandelopties zijn. De revalidatieklinieken zullen meer reclame moeten maken voor de revalidatie. Ook het doorverwijsgedrag van huis- en longarts is een reden. Tien jaar geleden was de gedachte dat een recente longaanval juist een contra-indicatie voor revalidatie was, omdat de patiënt eerst moest herstellen tot hij stabiel genoeg was voor de fysieke inspanning. Echter, als je de patiënt drie maanden achter de geraniums laat zitten, gaat zijn fysieke conditie nog meer achteruit, krijgt hij meer last van angst en depressie en verhoogt zijn kans op een heropname. Revalidatie pakt deze aspecten aan waardoor de kans op heropname kleiner wordt (10% kans op heropname binnen 6 maanden na ontslag versus 30% kans op heropname bij mensen zonder revalidatie).

Naar huis

Na afloop van de revalidatie volgt nog een 2-daags assessment waarbij het revalidatie team de vorderingen van de patiënt bekijkt en bespreekt. Dit gebeurt vooral om de patiënt te laten zien wat acht weken hard werken hem opleverden. Dit dient als motivator om het aangeleerde gezonde gedrag thuis vol te houden. Meestal draagt het team de patiënt over aan een eerstelijns fysiotherapeut die helpt bij het op peil houden van de fysieke conditie.

Thuis moet de patiënt weer zelf op zijn gezondheid letten. Tijdens de revalidatie kreeg hij bijvoorbeeld aangeleerd hoe hij tijdig de symptomen van een naderende exacerbatie kan herkennen. Afhankelijk van de mogelijkheden van de patiënt leert hij om dan onmiddellijk contact op te nemen met een zorgverlener of om zelf de medicatie aan te passen.

Mantelzorg

Het is een utopie om te denken dat een revalidatietraject van acht weken leidt tot een blijvende verandering van de ongezonde leefstijl die de patiënt de afgelopen 20-30 jaar vertoonde. Een goede ondersteuning thuis, door bijvoorbeeld de partner helpt om vol te houden. Een partner die zelf actief is zal de patiënt makkelijker mee nemen om een wandeling te maken.[5]

Helaas gaat het niet altijd goed met de naaste van de patiënt. Uit de recente Home-Sweet-Home studie komen meerdere problemen van de naasten naar voren.[6] De studie analyseerde de gezondheid van 200 koppels van wie één met, door de longarts behandeld, COPD. Hoge bloeddruk komt bij patiënt en partner even vaak voor. Ook angst en depressie spelen bij de partners. Een derde van de naasten rookt en een derde heeft zelf

een obstructieve longfunctie. Daarnaast blijkt dat de kennis over de COPD bij patiënt en partner ernstig te wensen over laat.[7] Ze beantwoorden 36% van de vragen in een vragenlijst over COPD fout. Adequate mantelzorg door de naaste is dus geen vanzelfsprekendheid. Daarnaast kan het niet zo zijn dat de ene COPD-patiënt de andere moet verzorgen.

In de toekomst voorzie ik een grotere betrokkenheid van naasten bij het revalidatieprogramma. De naaste van de patiënt krijgt dan een stop-rokenprogramma aangeboden en kan bijvoorbeeld ook de kennissessies tijdens de revalidatie bezoeken. Daarnaast voorzie ik dat de revalidatiecentra zich gaan toespitsen op de meer complexe patiënten die bijvoorbeeld niet-invasieve beademing nodig hebben of die longvolume reductie interventies ondergingen. De satellietcentra verzorgen dan de revalidatie van de minder complexe patiënt. Echter, voordat we teveel aan toekomstige verbeteringen denken, is het zaak eerst de huidige afspraken na te leven. Als iedereen zich aan de zorgstandaard COPD houdt, zou het aantal mensen dat wordt doorverwezen voor longrevalidatie veel groter zijn dan nu. Het wordt tijd dat we de al gemaakte afspraken gaan toepassen.

Referenties

1. Puhan M, Gimeno-Santos E, Cates C, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;12:CD005305.
2. Spruit M, Singh S, Garvey C, An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(8):e13-64.
3. Sillen M, Franssen F, Delbressine J, et al. Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with COPD and quadriceps muscle weakness: results from the DICES trial. Thorax. 2014; 69(6):525-31.
4. www.longalliantie.nl/zorgstandaard-copd
5. Mesquita R, Nakken N, Janssen D, et al. Activity Levels and Exercise Motivation in Patients With COPD and Their Resident Loved Ones. Chest. 2017;151(5):1028-1038.
6. Nakken N, Spruit M, van den Bogaart E, et al.Health Status and Morbidities in Resident Relatives of Patients With COPD. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(3):276.e1-8.
7. Nakken N, Janssen D, van den Bogaart E, et al. Knowledge gaps in patients with COPD and their proxies. BMC Pulm Med. 2017;17(1):136.

Verkorte Productinformatie Ultibro® Breezhaler® 85 microgram/43 microgram inhalatiepoeder in harde capsules

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Samenstelling Elke capsule bevat 143 **µg** indacaterolmaleaat, gelijk aan 110 **µg** indacaterol en 63 **µg** glycopyrroniumbromide, gelijk aan 50 **µg** glycopyrronium. Elke afgeleverde dosis bevat 110 **µg** indacaterolmaleaat, gelijk aan 85 **µg** indacaterol en 54 **µg** glycopyrroniumbromide, gelijk aan 43 **µg** glycopyrronium. Bevat lactose. **Indicatie** Als onderhoudstherapie voor bronchodilatatie om symptomen te verlichten bij volwassen patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD). **Farmacotherapeutische groep** Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, adrenergica in combinatie met anticholinergica. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen** Ultibro Breezhaler mag niet gelijktijdig gebruikt worden met andere langwerkende bèta-adrenerge agonisten of langwerkende muscarine antagonisten. Het mag niet worden gebruikt voor astma en is niet voor acuut gebruik (als noodmedicatie). Bij verschijnselen van allergische reacties moet behandeling onmiddellijk worden gestaakt. Toediening van Ultibro Breezhaler kan leiden tot paradoxale bronchospasmen die levensbedreigend kunnen zijn. Als deze optreden moet het gebruik van Ultibro Breezhaler onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom. Patiënten moeten hierover geïnformeerd worden en bij klachten stoppen met het gebruik van Ultibro Breezhaler. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met urineretentie. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (geschatte GFR lager dan 30 ml/min/1,73 m^2), met inbegrip van patiënten met terminale nierziekte die dialyse vereist, mag Ultibro Breezhaler alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico. Die patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op potentiële bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (coronaire vaatziekte, acuut myocardinfarct, hartaritmieën, hypertensie), bij bekende of vermoede verlenging van het QT-interval, bij gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval beïnvloeden, bij instabiele ischemische hartziekte, falen van het linker ventrikel, voorgeschiedenis van myocardinfarct en aritmie. Als cardiovasculaire effecten optreden kan het nodig zijn behandeling stop te zetten. Bèta-2-adrenerge agonisten kunnen hypokaliëmie veroorzaken, meestal voorbijgaand van aard; bij patiënten met ernstige COPD kan dit worden versterkt door hypoxie en co-medicatie die gevoeligheid voor hartaritmie kan verhogen. Inhalatie van hoge doses bèta-2-adrenerge agonisten kan een stijging in de plasmaglucosespiegel veroorzaken. De plasmaglucosespiegel moet vaker gecontroleerd worden bij patiënten met diabetes. Voorzichtigheid en gepaste monitoring is aanbevolen bij patiënten met slecht gecontroleerde diabetes mellitus. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met convulsieve aandoeningen of thyrotoxicose, of bij hen die ongewoon gevoelig reageren op bèta-2-adrenerge agonisten. Indacaterol kan de bevalling remmen door een relaxerend effect op glad spierweefsel van de baarmoeder. **Bijwerkingen** *Zeer vaak* bovenste luchtweginfectie. *Vaak* nasofaryngitis, urineweginfectie, sinusitis, rinitis, overgevoeligheid, hyperglykemie en diabetes mellitus, duizeligheid, hoofdpijn, hoest, orofaryngeale pijn, dyspepsie, tandcariës, blaasobstructie en urineretentie, pyrexie, thoracale pijn. *Soms* angiooedeem, slapeloosheid, glaucoom, ischemische hartziekte, atriumfibrillatie, tachycardie, palpitaties, paradoxale bronchospasmen, dysfonie, bloedneus, gastroenteritis, droge mond, jeuk/uitslag, skeletspierpijn, spierspasme, myalgie, pijn in extremiteiten, oedeem perifeer, vermoeidheid. **Afleverstatus** UR **Verpakking en prijs** Zie Z-index. **Vergoeding** Volledig vergoed. **Registratiehouder** Novartis Europharm Limited **Lokale vertegenwoordiger** Novartis Pharma B.V., Raapopseweg 1, 6824 DP Arnhem **Meer informatie** Voor meer informatie kunt u bellen met 026-3782111. De volledige productinformatie kunt u raadplegen via www.novartis.nl. **Datering verkorte productinformatie** mei 2018.

NOVARTIS

ultibro 1dd breezhaler indacaterol/glycopyrronium inhalatiepoeder

Verkorte productinformatie TRELEGY Ellipta

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Samenstelling: Trelegy Ellipta bevat per afgegeven dosis 92 microgram fluticasonfuroaat, 65 microgram umeclidiniumbromide overeenkomend met 55 microgram umeclidinium en 22 microgram vilanterol (als trifenataat). **Indicatie:** onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende β_2-agonist of een combinatie van een langwerkende β_2-agonist en een langwerkende muscarine-antagonist (voor effecten op de symptoomcontrole en preventie van exacerbaties, zie rubriek 5.1). **Dosering:** de aanbevolen en maximale dosering is één inhalatie Trelegy Ellipta 92/55/22 microgram eenmaal daags, elke dag op hetzelfde tijdstip. Bij patiënten ouder dan 65 jaar of bij patiënten met een nierfunctiestoornis of een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis, is geen dosisaanpassing nodig. Bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis is voorzichtigheid geboden. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of hulpstoffen. **Waarschuwingen:** kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken. De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt als paradoxaal bronchospasme optreedt en indien nodig moet een alternatieve behandeling worden gestart. Trelegy Ellipta is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasme of voor de behandeling van een acute COPD-exacerbatie (d.w.z. als rescue-medicatie). Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders voor het verlichten van symptomen kan duiden op verslechtering van de ziektecontrole. Wanneer de COPD verslechtert tijdens de behandeling met Trelegy Ellipta dienen de patiënt en het COPD-behandelingsregime opnieuw te worden beoordeeld. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik door patiënten met een instabiele of levensbedreigende hart- en vaataandoening, urineretentie, nauwekamerhoekglaucoom, convulsieve aandoeningen, thyrotoxicose, longtuberculose, chronische of onbehandelde infecties en bij patiënten die ongewoon gevoelig reageren op β_2-adrenerge agonisten. Indien Trelegy Ellipta wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die eveneens de potentie hebben om hypokaliëmie te veroorzaken, moet dit met voorzichtigheid gebeuren. Bij diabetische patiënten moet in het begin van de behandeling met Trelegy Ellipta de plasmaglucosespiegel nauwlettend worden gemonitord. Systemische effecten kunnen optreden bij alle geïnhaleerde corticosteroïden, met name bij hoge doses die voor langere perioden worden voorgeschreven. Patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis die Trelegy Ellipta krijgen moeten gecontroleerd worden op systemische corticosteroïde-gerelateerde bijwerkingen. Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts. Een toename van pneumonie is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties. Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klassenverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose galactosemalabsorptie mogen Trelegy Ellipta niet gebruiken omdat het lactose bevat. **Interacties:** voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve bètablokkers. Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, ritonavir en cobicistat-bevattende middelen moet worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van corticosteroïden. De gelijktijdige toediening van Trelegy Ellipta en andere langwerkende muscarine antagonisten of langwerkende β_2-adrenerge agonisten is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen omdat het de bijwerkingen kan versterken. Een gelijktijdige behandeling van hypokaliëmie met methylxanthinederivaten, steroïden of niet kaliumsparende diuretica kan het mogelijk hypokaliëmische effect van β_2-adrenerge agonisten versterken, en daarom is voorzichtigheid geboden. **Zwangerschap:** mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt. **Borstvoeding:** Het is niet bekend of fluticasonfuroaat, umeclidinium, vilanterol of hun metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Andere corticosteroïden, muscarine antagonisten en β_2-adrenerge agonisten zijn echter wel aangetroffen in moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Bijwerkingen:** vaak: pneumonie, bovensteluchtweginfectie, faryngitis, rinitis, sinusitis, urineweginfectie, bronchitis, griep, nasofaryngitis, candidiasis van mond en keel, hoofdpijn, hoesten, artralgie, rugpijn, orofaryngeale pijn, constipatie; soms:, virale luchtweginfectie, atriumfibrillatie, supraventriculaire tachyaritmie, tachycardie, botbreuken, droge mond, dysfonie; niet bekend: gezichtsvermogen wazig. **Verpakking:** een verpakking Trelegy Ellipta bevat 30 doses. **Aflevering:** U.R.

Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product belt u met het Medical Customer Support Center, tel. (030) 6938123. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC (31 oktober 2018) op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.
GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist. Verkorte Productinformatie (NL/TLY/0006/17(2) (november 2018).

Prod. nov 2018 NL/TLY/0021/17(3)

TRELEGY ELLIPTA
fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol

ACHTERGROND

Screening en vroegdiagnostiek COPD

Marten Dooper

✛ Met medewerking van: **Dr. Hans in 't Veen**, longarts in het Franciscus Gasthuis & Vlietland

Samenvatting

COPD is doorgaans een progressieve ziekte met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Adequate behandeling en leefstijlaanpassingen kunnen de progressie van de ziekte verminderen. Veel patiënten met deze aandoening zijn momenteel echter niet gediagnosticeerd. Vroegdiagnostiek in de eerste lijn aan de hand van klachten, inspanningsintoleratie en longfunctieonderzoek, kan van nut zijn bij de identificatie van niet-eerder gediagnosticeerde COPD-patiënten. Het effect van medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies bij vroeg-gediagnosticeerde COPD is echter nog niet duidelijk.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- kent u het verschil tussen screening en vroegdiagnostiek;
- weet u dat het uitvragen van klachten minstens zo belangrijk is als spirometrie;
- weet u waardoor onderdiagnostiek van COPD ontstaat;
- weet u hoe case finding in zijn werk gaat;
- weet u welke interventies mogelijk zijn bij nieuw gediagnosticeerde patiënten.

In Nederland is bij circa 600.000 mensen de diagnose COPD gesteld (cijfer Longfonds). Wereldwijd werd de prevalentie van COPD in 2010 geschat op een kleine 400 miljoen personen, hetgeen neerkomt op een prevalentie percentage van ongeveer 12%. De prevalentie neemt toe met de leeftijd.[1] COPD gaat gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit.

De WHO schat dat in 2020 COPD wereldwijd de derde doodsoorzaak zal zijn. COPD is een ongeneeslijke, meestal progressieve aandoening. Echter, leefstijlaanpassingen – met name stoppen met roken – kunnen in combinatie met farmacotherapie de snelheid van de progressie van COPD mogelijk afremmen. Dat roept de vraag op in hoeverre screening naar COPD kan leiden tot het eerder stellen van de diagnose en daardoor de kans op progressie van de ziekte vroegtijdig kan afremmen.

> “Om een screenings-programma op te zetten voor een bepaalde aandoening moet voldaan zijn aan een aantal voorwaarden.

Screening

In de medische wereld betekent screening het opsporen van mensen die ofwel een verhoogd risico lopen een bepaalde ziekte te krijgen, of die de ziekte reeds hebben zonder dat zij daarbij klinische symptomen van de ziekte vertonen. Voorbeelden hiervan zijn het screenen van pasgeborenen op diverse aangeboren ziekten via de hielprik en de bevolkingsonderzoeken naar borst-, baarmoederhals- en darmkanker. De hielprik is hierbij een vorm van ongeselecteerde screening. De bevolkingsonderzoeken naar borst-, baarmoederhals- en darmkanker richten zich op een vooraf gedefinieerd deel van de bevolking.

Om een screeningsprogramma op te zetten voor een bepaalde aandoening moet voldaan zijn aan een aantal voorwaarden. Zo moet de aandoening een belangrijk gezondheidsprobleem vormen, een herkenbaar voorstadium hebben dat eenduidig is op te sporen, en moet behandeling een positief effect heeft op de gezondheid of kwaliteit van leven van de patient.[2]

Bovendien is het in de praktijk zinvol als het uitvoeren van de screening kosteneffectief is. Dat wil zeggen dat de kosten van het screeningsprogramma in verhouding moeten staan tot de gezondheidswinst die het screeningsprogramma voor de gehele bevolking oplevert. Nadelen van screening kunnen zijn: een vals gevoel van veiligheid bij een gunstige screeningsuitslag enerzijds en anderzijds mensen ‘patiënt’ maken die mogelijk nooit klachten zullen ontwikkelen.

Vroegdiagnostiek

Vroegdiagnostiek (case finding) is erop gericht bij mensen die reeds symptomen van een bepaalde ziekte vertonen in een zo vroeg mogelijk stadium van die ziekte de diagnose te stellen (en eventueel te starten met een behandeling). Doel hierbij is de ziekte in een vroeg stadium te genezen, het voortschrijden ervan te vertragen of – indien genezen of vertragen van de ziekte progressie niet mogelijk zijn – in ieder geval de kwaliteit

van leven van de patiënt te vergroten. Vroegdiagnostiek beoogt, kortom, de prognose voor de patiënt te verbeteren door de ziekte in een vroeg stadium op te sporen. Overigens wordt in de medische literatuur vroegdiagnostiek soms wel (foutief) aangeduid met de term screening.

"GOLD 0"

De diagnose COPD vereist dat de patiënt een postbronchodilatatoire FEV1/FVC ratio met een Z score kleiner dan -[1,64] conform LLN heeft.[3] Dat betekent dat mensen met een postbronchodilatatoire FEV1/FVC ratio met een Z-score groter of gelijk aan -1,64 conform LLN per definitie niet de diagnose COPD kunnen krijgen, ongeacht eventuele klachten (hoesten, slijm opgeven, etc.). In het verleden is voor deze categorie mensen wel de term "GOLD 0" gehanteerd, maar deze classificatie is inmiddels afgeschaft aangezien deze weinig voorspellende waarde had. Een publicatie uit 2016 laat echter zien dat de helft van alle mensen met een normale luchtwegfunctie die roken/hebben gerookt een verhoogde CAT-score (COPD Assessment Test) heeft.[5] Ook exacerbaties komen regelmatig voor bij deze symptomatische rokers met een behouden longfunctie. Dit maakt duidelijk dat het nauwkeurig uitvragen van klachten – eventueel met behulp van de COPD-risicotest – minstens zo belangrijk is als het verrichten van spirometrie.

Screening en vroegdiagnostiek COPD

Screening naar COPD – op basis van spirometrie – wordt momenteel niet zinvol geacht. Er zijn nog geen studies die uitwijzen dat het identificeren van mensen met een verminderde FEV1/FVC (dat wil zeggen een Z score kleiner dan -[1,64] conform Lower Limit of Normal (LLN), dan wel FEV1/FVC < 0,70) die geen klachten ondervinden, leidt tot een verminderde morbiditeit en/of mortaliteit.[1,3,4]

Een belangrijke rationale bij vroegdiagnostiek bij COPD is de kennis dat al in het vroeg stadium van de ziekte met nog milde obstructie (GOLD 1) er toch reeds een aanzienlijke destructie is van het ondersteunend bindweefsel en longparenchym.[6] Deze destructie met verlies van elasticiteit is het gevolg van de al vroeg optredende ontstekingsreactie en is verder te wijten aan de exacerbaties die ook in het vroege ziektestadium al optreden.[7] Ondanks het optreden van klachten duurt het bij een deel van de patiënten lang voordat de diagnose COPD is gesteld. Onderdiagnose van COPD is een veelvoorkomend fenomeen.[8,9]
In twee Nederlandse studies gericht op case finding in de eerste lijn, onder ouderen met klachten van kortademigheid, aanhoudend hoesten en/of inspanningsintolerantie, bleek bij ruim 20% van de deelnemers sprake te zijn van niet-eerder gediagnosticeerd COPD.[9,10] Hierbij speelt het niet (willen) herkennen van de klachten door de patiënt (exacerbatie aanzien als verkoudheid, "hoesten hoort erbij als je rookt", "minder conditie komt door ouder worden", enz.). Als gevolg van aanpassingen aan de geleidelijk toenemende klachten, kunnen

COPD-patiënten lange tijd melden geen klachten te ervaren.[11] Uit een Britse studie blijkt een actieve screening door huisartsen ten aanzien van vroegdiagnostiek onder (ex)rokers – door hen een vragenlijst toe te sturen - meer (kosten)effectief dan een opportunistische screening (vragen naar klachten tijdens een consult).[12]

Interventies

Een vroege diagnose COPD biedt de mogelijkheid eerder in het ziekteproces maatregelen te nemen die de prognose voor de patiënt (mogelijk) kunnen verbeteren. Een rationale daarbij is dat in de eerste jaren van de ziekte de afname van de longfunctie het sterkst is.[13] In theorie kunnen interventies dan relatief veel opleveren. Daarbij gaat het in de eerste plaats om stoppen met roken. De effectiviteit van langwerkende luchtwegverwijders om de achteruitgang van longfunctie te vertragen is niet voldoende aangetoond.[14] Daarnaast kan gestreefd worden naar een vermindering van de blootstelling aan omgevingsfactoren (andere dan tabaksrook) die exacerbaties kunnen veroorzaken, toedienen van vaccinaties die exacerbaties kunnen voorkomen, optimaal gebruik van eventuele medicatie, herkennen, kwantificeren en adequaat behandelen van exacerbaties, het stimuleren van lichamelijke activiteit en een goed voedingspatroon en lichaamsgewicht.

Echter, wetenschappelijk bewijs dat deze interventies – toegepast in een vroeg stadium van de ziekte – daadwerkelijk leiden tot minder morbiditeit en mortaliteit ontbreekt grotendeels. Uit de Nederlandse TREE-studie bleek dat case finding bij thuiswonende, kwetsbare ouderen met klachten van kortademigheid weliswaar leidde tot tal van nieuwe diagnoses COPD, maar dat de nieuwe diagnoses niet leidden tot grote wijzigingen in de voorgeschreven longmedicatie. Een mogelijke verklaring hiervoor is – volgens de onderzoekers – dat patiënten die niet zelf met hun klachten naar de huisarts stappen, waarschijnlijk

toch al minder gemotiveerd zijn voor behandeling.[10] Overigens zijn de uitkomsten van studies naar de invloed van het stellen van de diagnose COPD op de motivatie van rokers om te stoppen met roken tegenstrijdig; sommigen vinden dat het stellen van de diagnose COPD de motivatie om te stoppen bevordert, anderen rapporteerden geen invloed van de diagnose. Omgekeerd is er ook geen bewijs dat het vaststellen dat er geen sprake is van COPD bij rokers de motivatie om te stoppen zou verminderen.[15]

Conclusie

Screening naar COPD bij asymptomatische personen is niet zinvol. Wel is het zinvol om bij (ex)rokers regelmatig het optreden van klachten als hoesten, ophoesten van slijm, kortademigheid en inspanningsbeperkingen nauwkeurig uit te vragen (eventueel met behulp van de COPD-risicotest). Stoppen met roken en mogelijk ook het gebruik van langwerkende luchtwegverwijders kunnen de progressie van COPD in een vroeg stadium vertragen. Het voorkomen van longaanvallen lijkt hierbij van belang.

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE
TRIMBOW 87/5/9 MICROGRAM/DOSIS, AËROSOL, OPLOSSING

Samenstelling en farmaceutische vorm: beclometasondipropionaat 87 mcg, for-moterolfumaraatdihydraat 5 mcg en glycopyrronium 9 mcg per dosis als aërosol, oplossing. **Indicaties:** Onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met mati-ge tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kun-nen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende bèta 2agonist (voor eff ecten op het onder controle krijgen van de symptomen en het voorkomen van exacerbaties, zie rubriek 5.1 van de SmPC). **Dosering en wijze van toediening:** 2 maal daags 2 inhalaties. Trimbow mag gebruikt worden met een AeroChamber Plus. **Contra-indicatie:** Overgevoeligheid voor een van de werkzame of hulpstoffen. **Speciale waarschuwingen en voorzorgen:** Niet voor acuut gebruik. Acute overgevoeligheidsreacties en paradoxale broncho spasmen kunnen optreden. Behandeling niet abrubt staken. Wees voorzichtig bij patiënten met hartritmestoornissen, m.n. derdegraads AV-blok en tachya ritmieën, idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartziekte (m.n. acuut myocardinfarct, ischemische hartziekte, congestief hartfalen), occlusieve vaatziekten (m.n. arterio sclerose), arteriële hypertensie en aneurysma. Wees ook voorzichtig bij de behandeling van patiënten die (vermoedelijk) verlenging van het QTcinterval hebben, hetzij congenitaal hetzij door geneesmiddelen. Bij anesthesie met gehalogeneerde anesthetica Trimbow niet toedienen gedurende minstens 12 uur voor begin hiervan i.v.m. risico op cardiale aritmieën. Toename van pneumonieën, ook die met ziekenhuisopname, is waargenomen bij COPD-patiënten die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Systemische effecten kunnen met elke inhalatiecorticosteroïde optreden. Dien voorzichtig toe aan patiënten met actieve of latente pulmonaire tuberculose, of schimmel en virusinfecties van de luchtwegen. Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan optreden met een bèta2agonist; dit kan tot cardiovasculaire bijwerkingen leiden. Voorzichtigheid is m.n. geboden bij ernstige COPD, omdat dit eff ect kan worden versterkt door hypoxie. Hypokaliëmie kan ook toenemen door gelijktijdige behandeling met andere middelen die hypokaliëmie kunnen induceren, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica en bij gebruik van meerdere bronchodilatoren. De inhalatie van formoterol kan een stijging van de bloedglucosegehaltes veroorzaken. Contoleer het bloedglucose bij diabetes. Glycopyrronium moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, prostaathyperplasie of urineretentie. Informeer patiënten dat bij symptomen van acute nauwekamerhoekglaucoom ze Trimbow moeten staken en onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts. Langdurige, gelijktijdige toediening met andere anticholinergica wordt niet aanbevolen. Bij ernstige nierinsufficiëntie alleen gebruiken als voordeel opweegt tegen nadeel. Na gebruik mond goed spoelen. **Interacties:** Farmacokinetische interacties: vanwege mogelijk systemische effecten bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3Aremmers (bijv. ritonavir, cobicistat) en beclometason wordt voorzichtig gebruik en passende controle hierbij geadviseerd. **Farmacodynamische interacties:** nietcardioselectieve bètablokkers (waaronder oogdruppels) moeten worden vermeden bij gelijktijdig gebruik van formoterol per inhalatie: het effect van formoterol zal afnemen of verdwijnen. Gelijktijdig gebruik van andere bètaadrenergica kan potentieel aanvullende eff ecten hebben; derhalve is voorzichtigheid hierbij geboden. Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, antihistaminica, monoamineoxidaseremmers, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kan leiden tot een verlengd QTinterval en een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën. Ldopa, Lthyroxine, oxytocine en alcohol kunnen leiden tot verminderde tolerantie van het hart voor bèta2mimetica. Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, waaronder middelen met vergelijkbare eigenschappen, zoals furazolidon en procarbazine, kan een versterkende werking hebben op hypertensieve reacties. Risico op aritmieën is verhoogd bij gelijktijdige anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoff en. Gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden of diuretica kan het hypokaliëmische effect van bèta2agonisten versterken. Hypokaliëmie kan de dispositie voor aritmieën verhogen bij patiënten die digitalisglycosiden krijgen. Langdurige gelijktijdige toediening met andere anticholinergica, is niet onderzocht en wordt dus niet aanbevolen. **Bijwerkingen:** Vaak (1/10-1/100): pneumonie, faryngitis, orale candidiasis, urineweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, dysfonie; soms (1/100-1/1.000): griep, orale schimmelinfectie, orofaryngeale, slokdarm- en vulvovaginale candidiasis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis, allergische dermatitis, hypokaliëmie, hyperglykemie, rusteloosheid, tremor, duizeligheid, dysgeusie, hypo-esthesie, salpingitis, atriumfibrillatie, elektrocardiogram QT verlengd, tachycardie, tachy-aritmie, hartkloppingen, hyperemie, overmatig blozen, hoesten, productieve hoest, keelirritatie, bloedneus, diarree, droge mond, dysfagie, nausea, dyspepsie, brande-rig gevoel van de lippen, cariës, huiduitslag, urticaria, pruritus, hyperhidrose, spierspasmen, myalgie, pijn in extremiteit, skeletspierstelselborstpijn, vermoeidheid, asthenie, verhoging van Creactief proteïne, bloedplaatjestelling, vrije vetzuren, bloedinsuline en bloed ketonlichaam, verlaging van bloedcortisol. **Bewaren:** In koelkast bewaren (2-8°C). Na aflevering nog maximaal 4 maanden houdbaar bij maximaal 25°C. **Afleverstatus:** UR. **Registratienr:** EU/1/17/1208/002. **Vergoeding en prijzen:** Trimbow wordt volledig vergoed binnen het GVS. Voor prijzen: zie Z-index. **Registratiehouder:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, Parma, Italië. **Datum:** 1 november 2017. **Chiesi Pharmaceuticals B.V.** Evert van de Beekstraat 1 – 120, 1118 CL Schiphol. PM-Adv-2017-1869
Referentie: 1. SmPC Trimbow®.

PM-ADV-2018-2165

Referenties

1. GOLD. Global strategy fort he diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report 2018. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
2. Andermann A, et al. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bulletin of the World Health Organization. 2008; 86: 241-320.
3. NHG-Standaard COPD. www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-copd#note-19
4. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016; 315: 1372-1377.
5. Woodruff PG, Barr G, Bleecker PHE, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. N Engl J Med 2016; 374: 1811-1821.
6. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012; 7: 95–99.
7. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847–852.
8. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, et al. J. Prevalence,severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. Thorax 2008; 63: 402-407.
9. Broekhuizen BD, Sachs AP, Hoes AW, et al. Undetected chronic obstructive pulmonary disease and asthma in people over 50 years with persistent cough. Br J Gen Pract 2010; 60: 489-494.
10. Bertens LC, Reitsma JB, Van Mourik Y, et al. COPD detected with screening: impact on patient management and prognosis. Eur Respir J 2014; 44: 1571-1578.
11. Price D, Freeman D, Cleland J, et al. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. Prim Care Respir J 2011; 20: 15–22.
12. Jordan RE, Adab P, Sitch A, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2016; 4: 720–730.
13. Csikesz NG, Gartman EJ. New developments in the assessment of COPD: early diagnosis is key. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9: 277-286.
14. Welte T, Vogelmeier C, Papi A. COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression. Int J Clin Pract. 2015; 69: 336-349.
15. Kaplan A and Thomas M. Screening for COPD: the gap between logic and evidence. Eur Respir Rev 2017; 26: 160113.

NASCHOLING

Endoscopische longvolumereductie voor ernstige emfyseem

Daniël Dresden

✛ Met medewerking van: **Dr. Dirk-Jan Slebos,** longarts in het UMCG Groningen

Belangenconflict: Heeft klinische studies uitgevoerd in samenwerking met en is Disclosures adviseur voor PulmonX, USA en PneumRx/BTG USA.

Samenvatting

In de afgelopen zestien jaar zijn verschillende technieken voor endoscopische longvolumereductie, zoals endo- of intrabronchiale kleppen, implantatie van coils en thermische vapor-ablatie, onderzocht voor de behandeling van patiënten met gevorderd emfyseem. Deze interventies zijn bedoeld voor het verbeteren van de ademmechanica en het verlichten van de kortademigheidsklachten. Alleen patiënten met ernstige air trapping en hyperinflatie hebben profijt van deze procedures. Voorafgaand aan de interventie moet idealiter volledige longfunctietesten, een hoge-resolutie CT-scan, perfusiescintigrafie en een cardiologische evaluatie plaatsvinden. Omdat de keuze voor een techniek afhankelijk van de precieze emfysemateuze afwijkingen en andere patiëntkenmerken moet een juiste en nauwkeurige selectie plaatsvinden.

Dit artikel is binnenkort ook beschikbaar als online nascholing. Meld u aan op www.iPulmonologist.eu. U ontvangt dan een bericht als deze module beschikbaar is.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Kent u technieken voor endoscopische longvolumereductie die momenteel beschikbaar of ver in ontwikkeling zijn;
- Hebt u inzicht in de patiëntencategorieën die voor deze interventies in aanmerking komen;
- Bent u op de hoogte van de uitkomsten in studieverband bij gebruik van deze interventies.

In 2002 is de eerste studie naar bronchoscopische longvolumereductie gepubliceerd. Pas sinds 2010 wordt uitgebreider onderzoek gedaan naar verschillende endoscopische interventies voor longvolumereductie. De aanleiding voor de ontwikkeling van de endoscopische aanpak was vooral de hoge sterfte en het grote percentage bijwerkingen van de chirurgische longvolume reductie in de NETT-trial.[1] Deze interventies zijn bedoeld om de mate van hyperinflatie te verminderen en zodoende de ademhalingsmechanica te verbeteren.[2] Ze kunnen onderverdeeld worden in reversibele blokkerende technieken en irreversibele niet-blokkerende technieken.

De keuze is afhankelijk van de ernst en de verdeling van het emfyseem en van de aan- of afwezigheid van interlobaire collaterale ventilatie. Endoscopische longvolumereductie is een veelbelovende behandelmodaliteit voor patiënten met gevorderd emfyseem. Echter, de werkzaamheid is in grote mate afhankelijk van de juiste patiëntselectie.[3]

In 2016 publiceerde een panel van deskundigen voor de eerste keer een leidraad voor de evidence-based toepassing van endoscopische longvolumereductie.[4] Omdat sindsdien verschillende gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met invloed op de behandelbeslissingen zijn uitgevoerd en gepubliceerd, is vorig jaar een herziene leidraad gepubliceerd.[5] Endoscopische longvolumereductie is tevens opgenomen in de GOLD-richtlijn uit 2017.[6] Sinds eind 2017 wordt de behandeling met eenrichtingsventielen in Nederland onder voorwaarden vergoed uit de basiszorg.[7]

> De werkzaamheid is in grote mate afhankelijk van de juiste patientselectie.

Patiëntselectie

De aanbeveling voor de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor endoscopische longvolumereductie, zijn in de afgelopen jaren niet veranderd. Ze moeten veel last hebben van kortademigheid en ernstig beperkt zijn in hun dagelijks leven ondanks een optimale medicamenteuze behandeling. Daarnaast moeten ze een longrevalidatieprogramma voltooid hebben en/of deelnemen aan een gestructureerd fysiotherapeutisch programma. Roken is een strikte contra-indicatie voor deze endoscopische therapieën.

De belangrijkste evaluaties omvatten een volledige medische beoordeling, longfunctiemetingen, CT-scan van de thorax, inventarisatie van kwaliteit van leven dyspnoe (d.m.v. mMRC en CAT) en een 6-minutenwandeltest (6-MWT). Bij de volgende patiëntencategorieën valt longvolumereductie te overwegen:

- ernstige en zeer ernstige luchtwegobstructie, d.w.z. GOLD-stadia 3 en 4;
- symptomatisch, d.w.z. stadia C en D; CAT-scores ≥ 10 of mMRC-score ≥ 2;
- ernstige hyperinflatie, d.w.z. residuaal volume (RV) van ≥ 175% van de voorspelde waarde in combinatie met een totale longcapaciteit (TLC) van ≥ 100% van de voorspelde waarde of RV/TLC verhouding van ≥ 0,58;

- verminderde afstand op de 6-MWT van 100-450 meter; en
- afwezigheid van astmatische kenmerken of belangrijke chronische bronchitis en/of bronchiectasieën.

Ernstige pulmonale hypertensie moet uitgesloten worden. Bij geselecteerde patiënten met pulmonale hypertensie kan in multidisciplinair overleg endobronchiale klepimplantatie worden overwogen.[8]

Alle voor deze interventies geschikte patiënten moeten besproken worden in een multidisciplinair team, waarin onder andere radiologen, longartsen, een interventielongarts en met kennis van longrevalidatie, thuisbeademing, thoraxchirurgische opties (chirurgische LVR en longtransplantatie) en met ervaring met deze interventies betrokken zijn.

Endobronchiale ventielen

Endobronchiale een-richtingsventielen worden in alle segmenten van de meest aangedane longkwab geplaatst. De ventielen laten door hun Heimlich mechanisme wel lucht uit de kwab door, maar er kan geen lucht meer de kwab in. Hierdoor ontstaat een atelectase van de behandelde longkwab en daardoor de gewenste longvolumereductie. De behandeling met deze ventielen is alleen effectief als er geen interlobaire collaterale ventilatie bestaat. De evaluatie daarvan in cruciaal voor een succesvolle behandeling. De belangrijkste bijwerking is een pneumothorax. De behandeling is in principe volledig reversibel. Behandeling met endobronchiale een-richtingsventielen (Pulmonx, USA) blijkt bij patiënten met ernstige emfyseem en afwezige collaterale ventilatie de longfysiologie te verbeteren. De prospectieve multicenter IMPACT-studie evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van deze interventie bij patiënten met homogeen emfyseem zonder collaterale ventilatie, beoordeeld met het Chartis-systeem. In de intention-to-treat populatie was de verbetering van de FEV1 drie maanden vanaf baseline 13,7% in de interventiegroep en -3,2% in de groep die alleen standaardzorg kreeg (p = 0,0002). Verder werden klinische relevante verschillen vanaf baseline tot drie maanden gevonden in SGRQ (-8,6 vs. 1,0 punten) en zes-minutenwandeltest (6-MWD, 22,6 vs. -17 meter). De volumereductie van de behandelde kwab na drie maanden was -1.195 ml (p = 0,0001). Vrijwel alle actief behandelde personen (97,2%) bereikten een volumereductie in de doelkwab (p = 0,0001). Procedure-gerelateerde pneumothorax trad op bij elf personen (25,6%). Bij vijf personen moesten één of meerdere kleppen verwijderd of vervangen worden. Bij één patiënt trad twee keer een migratie van de klep op, waardoor deze verwijderd of vervangen moest worden.[9]

> “
> Bij geselecteerde patiënten met pulmonale hypertensie kan endobronchiale klepimplantatie worden overwogen.

Tijdens het ATS-congres presenteerde Slebos de uitkomsten van de IMPACT-trial na zes maanden. Op dat moment voldeed 87,3% van de initieel behandelde patiënten aan de minimaal vereiste klinisch relevante verbetering van minstens één van de eindpunten (FEV1 +100 ml, RV -310 ml, 6-MWD +26 meter en SGRQ -4 punten).[10] Gezien de uitkomsten van de IMPACT-studie en het beperkte aantal beschikbare behandelopties voor patiënten met homogeen emfyseem zonder collaterale ventilatie moet endobronchiale klepimplantatie overwogen worden bij deze patiëntencategorie.[5]

In 2017 verscheen een update van de single-center STELVIO-studie van het UMC Groningen.[11;12] Na een jaar waren significante verbeteringen van FEV1 (+ 17%), RV (-687 ml), 6-MWD (+61 meter) en SGRQ (-11 punten) opgetreden (allemaal p < 0,001).[13] De deelnemers worden tot vijf jaar lang gevolgd. Deze studie ondersteunt het gebruik van endoscopische longvolumereductie bij zorgvuldig geselecteerde patiënten met ernstige emfyseem zonder collaterale ventilatie.[5;13]
De TRANSFORM-studie naar de Zephyr-klep (Pulmonx USA) is een multicenter Europese variant van de STELVIO-studie. Tijdens het ATS-congres van 2017 zijn de gegevens van de TRANSFORM-studie na een follow-upperiode van drie maanden gepresenteerd. De FEV1 steeg met 32%, RV daalde met 14%, 6-MWD verbeterde met 64 meter en de SGRQ verbeterde met 10 punten in de interventie- in vergelijking met standaard-zorg-groep.[14] De gegevens van deze trial bevestigde de bevindingen van de STELVIO-studie. In alle bovengenoemde onderzoeken was pneumothorax na de procedure de meest voorkomende complicatie.[15]

De LIBERATE-studie, waarvan de uitkomsten onlangs in het blue journal verschenen, is de eerste multicenter gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) waarin de effectiviteit en veiligheid van Zephyr-klep gedurende een follow-upperiode tot twaalf maanden zijn geëvalueerd. De 190 deelnemers hadden heterogene emfyseem met weinig tot geen collaterale ventilatie in de behandelde kwab. Een verbetering van de post-bronchodilatoire FEV1 van ≥ 15% ten opzichte van baseline twaalf maanden na (het starten van) de behandeling met endobronchiale klep plus standaardzorg (primaire eindpunt) was significant vaker opgetreden in de klep- dan in de standaardzorg-groep (47,7 vs. 16,8%; p < 0,001). Klepimplantatie resulteerde niet alleen in klinisch relevante verbeteringen van de longfunctie,

maar ook van het inspanningstolerantie, kortademigheidsklachten en kwaliteit van leven, wat gepaard ging met een acceptabel veiligheidsprofiel.[16]

Endobronchiale coils

Bij de meeste patiënten met ernstig emfyseem bestaat interlobaire collaterale ventilatie en zullen ventielen niet gaan werken. Voor deze groep patiënten kan een behandeling met coils een optie zijn indien sprake is van zeer ernstig emfyseem met een uitgesproken hyperinflatie zonder tekenen van bronchitis. In de twee meest aangedane kwabben worden 10-14 coils geplaatst in twee procedures (meestal beide bovenkwabben). De coils zorgen zowel voor longvolumereductie, als voor verbetering van de compliance van de longen. De belangrijkste bijwerkingen zijn inflammatoire reacties (exacerbaties, organiserende reactie op de elastische kracht van de coils). De behandeling is irreversibel.

De multicenter gerandomiseerde gecontroleerde REVOLENS-trial uit Frankrijk evalueerde de werkzaamheid, veiligheid en kosteneffectiviteit van nitinol-coils (PneumRx/BTG, USA) bij de behandeling van ernstig emfyseem in vergelijking met gebruikelijke zorg. Alle patiënten kregen revalidatie en luchtwegverwijders met of zonder inhalatiecorticosteroïden en zuurstof. Na zes maanden werd een verbetering van minstens 54 meter in de 6-MWD waargenomen bij 18 patiënten (36%) van de coil-groep en bij zes patiënten (18%) in de groep met gebruikelijke zorg. De gemiddelde verschillen tussen de groepen na twaalf maanden in de coil- vs. gebruikelijke verzorgingsgroepen waren +0,08 liter voor FEV1, +21 meter voor 6-MWD en -10,6 punten voor SGRQ.[17]

De grootste trial naar coils, de RENEW-studie, werd gepresenteerd tijdens het ATS-congres van 2016 en tegelijkertijd gepubliceerd. In deze trial participeerden 315 patiënten met emfyseem en ernstige air trapping, gerekruteerd uit 21 Noord-Amerika en vijf Europese centra. Bij de patiënten werd willekeurig de gebruikelijke zorg conform de richtlijnen, inclusief longrevalidatie en gebruik van luchtwegverwijders, gecontinueerd of de gebruikelijke zorg werd gecombineerd met de plaatsing van bilaterale coils, geplaatst in twee opeenvolgende procedures met een tussenliggende periode van vier maanden. In iedere longkwam werden 10-14 coils geplaatst. Van de 315 deelnemers voltooide 90% de follow-upperiode van 12 maanden. Het primaire eindpunt voor effectiviteit was het verschil in absolute verandering in 6-MWD tussen baseline en 12 maanden. De mediane verandering in 6-MWD na twaalf maanden was 10,3 meter met coil-behandeling versus -7,6 meter met gebruikelijke zorg ($p = 0,02$). Secundaire eindpunten omvatten het verschil tussen groepen in 6-MWD responder rate, absolute verandering in kwaliteit van leven, gemeten met behulp van de SGRQ, en verandering in FEV1. Het verschil tussen de groepen in het voordeel de coil-groep wat betreft de FEV1 was 7,0% en SGRQ-scores -8,9 punten ($p < 0,001$). Bij de primaire veiligheidsanalyse werd het aantal deelnemers dat minstens één van de zeven vooraf gespecificeerde majeure complicaties ontwikkelde, vergeleken. Majeure complicaties, waaronder pneumonie, ziekenhuisopnames en andere mogelijk levensbedreigende of fatale gebeurtenissen, traden op bij 34,8% van de coil-groep en bij 19,1% van de patiënten die alleen gebruikelijke zorg kregen ($p = 0,002$). Andere ernstige ongewenste gebeurtenissen, waaronder pneumonie (20% bij coil versus 4,5% bij gebruikelijke zorg) en pneumothorax (respectievelijk 9,7 vs. 0,6%) traden vaker op in de coil-groep.[18]

> “Een bredere behandeling heeft nieuwe uitdagingen en ongebruikelijke complicaties aan het licht gebracht.

Het klinische belang van de gevonden bescheiden verbetering van de inspanningstolerantie door coil-therapie is onzeker, waarbij een toegenomen risico op ernstige complicaties bestaat. Daarom wordt momenteel geadviseerd om endobronchiale coils alleen te gebruiken bij patiënten met een RV van > 225%. Alle andere patiënten moeten alleen behandeld worden behandeld in studieverband.[5]

Bronchoscopische thermische vapor-ablatie

Bronchoscopische thermische vapor-ablatie (Uptake Medical, VS) zorgt voor volumereductie door het inbrengen van stoom in de meest aangedane kwab. Daardoor ontstaat een lokale sterke ontstekingsreactie, wat leidt tot irreversibele parenchymale fibrose en littekenvorming. Zodoende kan gerichte longreductie van het emfysemateuze weefsel plaatsvinden. Deze therapie is nog erg experimenteel, waarbij in klinische studies slechts een paar honderd patiënten zijn behandeld.

Onlangs verschenen de uitkomsten na zes[19] en twaalf[20] maanden van de multicenter STEP-UP-studie. Deze studie evalueerde het mogelijke nut van selectieve sequentiële bronchoscopische vapor-ablatie van de meer aangedane bovenste longsegmenten. Deze sequentiële aanpak is gekozen omdat eerder onderzoek zeer veel bijwerkingen liet zien, indien de behandeling in een keer werd uitgevoerd.[21] Na zes maanden was de gemiddelde relatieve verbetering in FEV1 14,7% ($p < 0,0001$) en SGRQ -9,7 punten ($p = 0,0021$). COPD-

exacerbatie was de meest voorkomende ernstige bijwerking en trad op bij 24% van de patiënten in de interventiegroep en bij 4% in de controlegroep.

In de STEP-UP-studie werd na een follow-up duur van twaalf maanden een aanhoudende verbetering gevonden. Op dat moment was het verschil tussen de groepen 12,8% (p = 0.0039) voor FEV1 en -12,1 eenheden (p = 0,0021) voor SGRQ. Het RV vertoonde een gemiddelde afname van 237 ml ten opzichte van de controlegroep. De meerderheid (71%) van ernstige ademhaling-gerelateerde bijwerkingen trad op tijdens de eerste negentig dagen na de interventie. Al deze respiratoire ernstige bijwerkingen verdwenen met standaard medicamenteuze zorg met uitzondering van één patiënt die overleed secundair aan een COPD-exacerbatie. In de periode tussen drie maanden en een jaar na de interventie was het percentage ernstige bijwerkingen vergelijkbaar in de interventie- en controlegroep.

Ademhaling-gerelateerde ernstige bijwerkingen traden op bij 16% in de interventiegroep en 17% in de controlegroep.[20] Een beperking van thermische vapor-ablatie is dat het alleen toepasbaar is in de bovenkwabben en bij heterogene ziekte. Momenteel wordt deze behandeling alleen voor die patiënten aanbevolen en alleen uitgevoerd in studieverband. Trials bij patiënten met homogener verdeelde ziekteactiviteit en activiteit die is gelokaliseerd in de onderkwab, zijn gaande. De resultaten worden eind 2018 verwacht.[19]

Biological longvolumereductie

Biological longvolumereductie met behulp van het Aeriseal sealant systeem (AeriSeal, PulmonX, USA) is een andere irreversibele techniek voor endoscopische longvolumereductie. Ook deze behandeling is nog erg experimenteel. Door middel van een synthetisch polymeer wordt een klein deel van de luchtwegen en collateralen geblokkeerd, zodat de vorming van atelectasen, hermodellering en littekens wordt gestimuleerd.

Verschillende initiële onderzoeken[22] toonden weliswaar dat deze interventie werkzaamheid is, maar tevens dat gebruik van het oorspronkelijke product aanzienlijke bijwerkingen veroorzaakte. Die zijn identiek aan de bijwerkingen in het vroege stadium bij de vapor-ablation. Analoog aan de vapor is ook bij de bio-LVR een vervolg gemaakt met de ontwikkeling door minder biogel te geven in een gestageerde procedure.[23]

Overwegingen

Bij het overwegen van longvolumereductie moeten emfyseempatiënten reeds een optimale medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling krijgen conform de vigerende richtlijnen. Om voor deze interventies in aanmerking te komen, moet de patiënt onder andere een ernstige hyperinflatie hebben. Actief roken is een duidelijke contra-indicatie voor deze gevorderde endoscopische therapieën.

Alle patiënten die voor een endobronchiale interventie in aanmerking komen, moeten besproken worden in een multidisciplinair team. Voor al deze patiënten kan longtransplantatie een optie zijn. De mogelijkheid van een transplantatie is geen contra-indicatie voor endoscopische longvolumereductie. Deze interventies kunnen tevens gebruikt worden als een overbruggingsstrategie naar een longtransplantatie.
Alleen longvolumereductiechirurgie en endobronchiale klepimplantaties is het bewijsniveau voldoende om gebruik ervan buiten de klinische trials te rechtvaardigen. Voor beide interventies wordt geadviseerd om hiervan registraties bij te houden en deze is in Nederland ook gekoppeld aan reguliere vergoeding. Daarnaast zijn naar al deze interventies gerandomiseerde studies gaande. Op grond hiervan zullen de behandelalgoritmes continu aangepast worden, om duidelijke en evidence-based aanbevelingen te kunnen bieden.
Daarom zou het gebruik van deze interventies geconcentreerd moeten worden in expertisecentra, die deelnemen aan klinische trials en registers. Zodoende kunnen de uitkomsten van alle interventies, ook als ze buiten de trials uitgevoerd worden, vastgelegd worden.

Implementatie in de praktijk

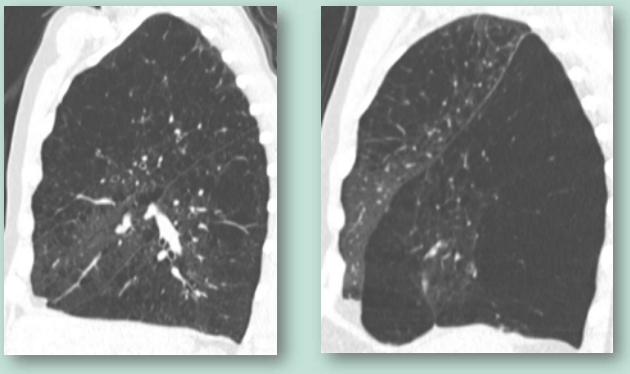
De endobronchiale behandeling met eenrichtingsventielen zijn het verste in ontwikkeling. Die interventies zijn sinds december 2017 opgenomen in de basiszorg in Nederland, hoewel de vergoeding in de ziekenhuizen nog niet zo makkelijk te realiseren is vanwege de budgetteringssystematiek van de ziekenhuizen. De coils bevinden zich in een iets experimenteler stadium, maar komen inmiddels dichtbij klinische implementatie. Daarnaast zijn meerdere scleroserende behandelingen van emfyseem in ontwikkeling.

Casus

Een 64-jarige man met ernstig COPD komt op de poli vanwege ernstige dyspnoeklachten. Hij heeft geen exacerbaties doorgemaakt, is acht jaar geleden gestopt met roken (55 pack years) en gebruikt optimale inhalatiemedicatie. Daarnaast is hij depressief. Ondanks klinische longrevalidatie is zijn 6-MWT slechts 212 meter en zijn mMRC-score 4. De longfunctie en bloedgasanalyses staan vermeld in tabel 1 en figuur 1.

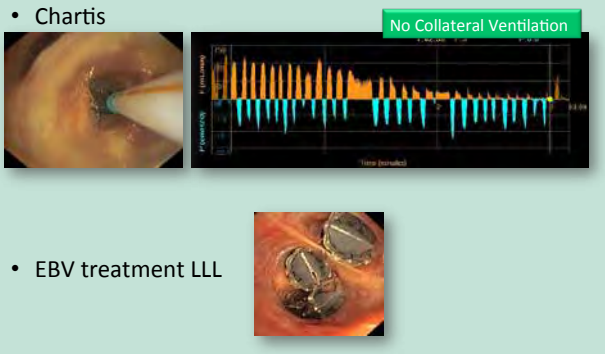
Fysiologisch onderzoek		Fysiologisch onderzoek	
FVC, L	3,05 (60%)	pH	7,44
FEV1, L	1,01 (27%)	PaCO2	5,47 kPa
TLC, L	10,76 (134%)	PaO2	8,22 kPa
RV, L	7,71 (290%)	Bic	27
RV/TLC	71,6	SaO2	93%
6MWT	212 m	COHb	0,9%
mMRC	4		

Tabel 1. Longfunctie onderzoek en bloedgasanalyse van deze patiënt.



Figuur 1. CT-thorax van deze patiënt (sagittale representatieve doorsnede).

De patiënt werd behandeld middels Chartis-meting, waarbij geen collaterale ventilatie bestond. Vervolgens werden zes ventielen in de linker onderkwab (LLL) geplaatst (figuur 2). Er traden geen complicaties op (figuur 3 en 4).



Figuur 2. Behandeling van deze patiënt

	28/Jun/2011	6/Sep/2011
FVC	3.05 (60%)	5.04 (99%)
FEV_1	1.01 (27%)	1.95 (52%)
RV	7.71 (290%)	4.74 (179%)
6MWT	212m	413m
mMRC	4	2

Figuur 3. Behandeluitkomsten van deze patiënt.

	28/Jun/2011	6/Sep/2011	7/sept/2015
FVC	3.05 (60%)	5.04 (99%)	5.47 (108%)
FEV1	1.01 (27%)	1.95 (52%)	1.87 (51%)
RV	7.71 (290%)	4.74 (179%)	4.37 (163%)
RV/TLC	71.6	48.5	44.4
6MWT	212m	413m	460m
mMRC	4	2	2

Figuur 4. Situatie van deze patiënt vier jaar later.

Toetsvragen

1. Voor welke patientencategorie(ën) zijn endoscopische longvolumereductie geschikt?
A Emfyseem
B Chronische bronchitis
C Beide
D Geen van beide

2. Welke specifieke voorwaarde m.b.t. de standaardtherapie geldt om in aanmerking te komen voor endoscopische longvolumereductie?
A. Definitief gestopt zijn met roken
B. Het blijvend volgen van een gestructureerd oefenprogramma
C. Optimale inhalatiemedicatie en -instructie
D. Alle opties

3. Wat is de ondergrens voor thoracale hyperinflatie om in aanmerking te komen voor endoscopische longvolumereductie? Residuaal volume van ≥ ...% van voorspeld.
A. 100%
B. 125%
C. 150%
D. 175%

4. Valt voor patiënten met homogeen emfyseem zonder collaterale ventilatie endobronchiale klepimplantatie te overwegen?
A. Nee, hiervoor is geen overtuigend bewijs
B. Ja, gezien de uitkomsten van de IMPACT-studie
C. Ja, gezien het beperkte aantal beschikbare behandelopties
D. Ja, gezien beide genoemde argumenten

5. Wat is de meest voorkomende complicatie van endobronchiale klepimplantatie?
A. COPD-exacerbatie
B. Pneumothorax
C. Obstructie pneumonie
D. Hemoptoë

6. Wat is de grenswaarde voor thoracale hyperinflatie om in aanmerking te komen voor endobronchiale coil-therapie? Residuaal volume van ≥ ...
A. 100%
B. 150%
C. 175%
D. 225%

7. Is thermische vapor-ablatie beperkt tot een bepaalde longkwab?
A. Nee
B. Ja, alleen de bovenkwab
C. Ja, alleen de onderkwab

8. Behandeling met eenrichtingsventielen zorgt voor een klinisch en statistisch significante verbetering van ...
A. FEV1
B. 6-minuten wandel afstand
C. SGRQ
D. Alle bovenstaande opties

9. De belangrijkste bijwerking in de eerste maanden na het plaatsen van endobronchiale coils is ....
A. Pneumothorax
B. COPD-exacerbatie
C. Hemoptoë
D. Thoracale pijn

10. Contra-indicaties te zien op een HRCT voor bronchoscopische longvolume reductie zijn ...
A. Bronchiectasieën
B. Paraseptaal emfyseem
C. Suspecte nodulaire afwijking
D. Alle bovenstaande

Dit artikel is binnenkort ook beschikbaar als online nascholing. Accreditatie is aangevraagd.

Meld u aan op **www.iPulmonologist.eu.** U ontvangt dan een bericht als deze module beschikbaar is.

Referenties

1. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 2003;348:2059-73.
2. Gompelmann D, Sarmand N, Herth FJ. Interventional pulmonology in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 2017;23:261-268.
3. Kemp SV, Shah PL: An update on bronchoscopic treatments for chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 2016;22:265-270.
4. Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL. Endoscopic lung volume reduction: an expert panel recommendation. Respiration 2016;91:241-250.
5. Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2017. Respiration. 2017;94:380-388.
6. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD executive summary. Eur Respir J 2017;49:pii 1700214.
7. Standpunt Endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen bij ernstig longemfyseem. www.zorginstituutnederland.nl, 14-9-2017.
8. Eberhardt R, Gerovasili V, Kontogianni K, et al. Endoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in patients with severe emphysema and established pulmonary hypertension. Respiration 2015;89:41-48.
9. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema. Results from the IMPACT study. Am J Respir Crit Care Med 2016;194:1073-1082.
10. Slebos D, Valipour A, Herth FJF, et al. Endobronchial valve treatment in homogeneous emphysema: 6-month follow-up in the IMPACT randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:A5719.
11. Klooster K, Hartman JE, Ten Hacken NH, Slebos DJ. One-year follow-up after endobronchial valve treatment in patients with emphysema without collateral ventilation treated in the STELVIO trial. Respiration 2017;93:112-121.
12. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. N Engl J Med 2015;373:2325–2335.
13. Hartman JE, Klooster K, Slebos DJ, Ten Hacken NH. Improvement of physical activity after endobronchial valve treatment in emphysema patients. Respir Med 2016;117:116-121.
14. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A Multicenter, Prospective, Randomized, Controlled Trial of Endobronchial Valve Treatment versus Standard of Care in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). Am J Respir Crit Care Med 2017; 195:A6740.
15. Gompelmann D, Lim HJ, Eberhardt R, et al. Predictors of pneumothorax following endoscopic valve therapy in patients with severe emphysema. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:1767-1773.
16. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter RCT of Zephyr® Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). Am J Respir Crit Care Med. 2018 May 22.
17. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS randomized clinical trial. JAMA 2016;315:175-184.
18. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. JAMA 2016;315:2178-2189.
19. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEPUP trial. Lancet Respir Med 2016;4:185-193.
20. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. Lancet Respir Med 2016;4:e44-e45.
21. Snell G, Herth FJ, Hopkins P, et al. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. Eur Respir J. 2012;39:1326-33.
22. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. Eur Respir J 2015;46:651-662.
23. Clinical Investigation of a Modified Staged Treatment Algorithm Using the AeriSeal System (STAGE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02877459.

NASCHOLING

Het gebruik van beeldvorming bij COPD

Daniël Dresden

✛ Met medewerking van: **Dr. Firdaus Mohamed Hoesein**, radioloog, UMC Utrecht

Samenvatting

COPD is een zeer heterogene aandoening waarbij verschillende pathofysiologische mechanismen betrokken zijn. Het is dan ook belangrijk om COPD-subtypen nauwkeurig te kunnen vaststellen, om zodoende een geïndividualiseerde behandeling mogelijk te maken en de uitkomsten van de patiënt te verbeteren. Met computertomografie (CT) van de thorax kunnen de longen en omliggende structuren met een resolutie van < 1 millimeter in beeld gebracht worden. De CT-scan is tegenwoordig de gouden standaard voor de beoordeling van emfyseem in vivo. Bovendien kan de lokalisatie en omvang van het emfyseem en luchtwegaandoeningen vastgesteld worden.

Dit artikel is binnenkort ook beschikbaar als online nascholing. Meld u aan op www.iPulmonologist.eu. U ontvangt dan een bericht als deze module beschikbaar is.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Kent u de rol van CT-scan bij de diagnostiek en fenotypering van COPD;
- Hebt u inzicht in de (toekomstige) plaats van de CT-scan bij longkankerscreening;
- Bent u op de hoogte van de toekomstige rol van de CT-scan.

COPD vertoont een aanzienlijke heterogeniteit tussen patiënten wat betreft de klinische presentatie en progressie. De luchtwegobstructie bij obstructieve longziekten wordt veroorzaakt door een combinatie van destructie van het longparenchym (emfyseem) en afwijkingen in de kleine en grote luchtwegen, die meestal veroorzaakt zijn door roken.[1] Voor het vaststellen van de ziekte-ernst en als leidraad voor de behandeling vindt van oudsher een beoordeling van de symptomen, longfunctie en frequentie van COPD-exacerbaties plaats. Echter, met spirometrie kan geen onderscheid gemaakt worden tussen de onderliggende oorzaken en – belangrijker nog – is het niet mogelijk om het emfyseem en de ziekteactiviteit in de kleine luchtwegen vast te stellen.

Een nauwkeuriger inzicht in de mate van emfyseem en overige luchtwegproblematiek bij een individuele patiënt kan de behandelkeuzes helpen verbeteren. Over het algemeen is het niet haalbaar om bij een patiënt longbiopten voor pathologisch onderzoek te verkrijgen. CT-scan van de thorax is een niet-invasieve beeldvormende modaliteit die extra inzicht verschaft in de structurele en pathofysiologische pulmonale parameters.[2,3] De plaats van de CT-scan bij de diagnostiek van COPD staat uitgebreider beschreven in een overzichtsartikel van ondergetekende [4] en in artikelen van anderen.[5,6]

Toepassingsmogelijkheden

Beoordeling van pulmonale structuren

Op een CT-scan vindt een nadere evaluatie plaats van verschillende pulmonale afwijkingen, zoals emfyseem, luchtwegziekte, *air trapping*, longnoduli, interstitiële longziekten en vaatafwijkingen, die eventueel eerder zijn gedetecteerd op thoraxfoto. Daarnaast is het mogelijk om te beoordelen of de patiënt in aanmerking komt voor medische ingrepen, zoals longtransplantatie, longvolumereductiechirurgie of een endobronchiale klepplaatsing (zie artikel van dr. Dirk-Jan Slebos).[7] Voorafgaand aan laatstgenoemde interventie moet namelijk bekeken worden of de fissuren intact zijn en hoe het emfyseem verdeeld is over de longen. In de huidige Nederlandse richtlijn wordt de CT-scan niet geadviseerd voor de diagnostiek van COPD.
In de acute setting wordt bij COPD-patiënten wel eens een CT-thorax aangevraagd voor nadere evaluatie van dyspneu en pijn op de borst, vaak met name bedoeld om longembolieën, pneumonie en/of hart- en vaatziekten uit te sluiten. Daarnaast krijgen in de Verenigde Staten in het kader van longkankerscreening rokers een CT-thorax. Daaronder zitten ook veel patiënten met manifeste COPD of een toegenomen risico daarop.[5] In Nederland vindt momenteel buiten studieverband geen longkankerscreening plaats. De Nederlands-Belgische NELSON-studie naar longkankerscreening is nog gaande.
In de huidige klinische praktijk wordt bij verdenking op longkanker in eerste instantie een X-thorax gemaakt. Bij een afwijkende röntgenfoto met verdenking op longkanker vindt een aanvullende CT-scan plaats.

Beoordeling van niet-pulmonale structuren

Naast de beoordeling van verschillende pulmonale parameters heeft de CT-thorax ook een (potentiële) waarde voor de beoordeling van diverse niet-pulmonale structuren, zoals coronairarteriën, vet- en spiermassa en de wervelkolom (botdichtheid). De evaluatie van die parameters is van belang, omdat op grond van de uitkomsten de behandeling verder geoptimaliseerd kan worden.[4,5,6]
Zo blijken patiënten met een afgenomen spiervolume, bijvoorbeeld zich uitend als een kleinere pectoralis-spier op de CT-scan, een lagere zes-minuten wandelafstand (6-MWD) te hebben. Bij hen kan het nuttig zijn om spierversterkende interventies toe te passen. De aanwezigheid van coronairkalk blijkt geassocieerd te zijn met een toegenomen risico op hart- en vaatziekten. In geval van coronairkalk is optimaal cardiovasculair risicomanagement gewenst. Daarnaast bestaat een verband tussen de dikte van de pulmonaalarterie en het risico op COPD-exacerbaties. Tenslotte wordt op de CT-scan gekeken naar de aanwezigheid van bronchiectasieën omdat bij die patiënten vaker luchtweginfecties blijken op te treden.

Kwantificatie van emfyseem

Emfyseem is het gevolg van irreversibele schade van de alveolaire wanden, wat leidt tot een afwijkende permanente vergroting van luchtruimten distaal van de terminale bronchiolen.[1] De werking van de CT-scan is gebaseerd op het feit dat weefsels verschillen in het verzwakken van röntgenstralen. Zo leidt bot tot een hoge verzwakking en lucht tot een beperkte verzwakking. Water heeft per definitie een radiologische dichtheid in Hounsfield-eenheden (HU) van 0 en lucht een van -1000 HU. Op een CT-scan is emfyseem zichtbaar door de aanwezigheid van abnormaal lage verzwakkingsgebieden, zichtbaar als donkere gebieden (gaten) in de longen. Het percentage lage verzwakkingsgebieden op de CT-scan zou kunnen worden gebruikt om de mate van emfyseem te meten.[8]

In 1984 werd gevonden dat de frequentieverdeling van lage verzwakkingvoxels verschilde tussen personen met en zonder pathologie van manifest emfyseem. Deze studie omvatte elf patiënten die vanwege een longtumor een longresectie ondergingen. De zes patiënten met vastgesteld emfyseem hadden meer voxels in het bereik van -90 tot -1000 HU vergeleken met de vijf patiënten zonder emfyseem. De mate van lage verzwakkingsgebieden op de CT-scan zou dus gebruikt kunnen worden om de mate van emfyseem te meten.[3] Vier jaar later werd voor het eerst automatisch de mate van emfyseem op een CT-thorax gekwantificeerd. In dat onderzoek zijn 28 patiënten die vanwege een longtumor een longresectie ondergingen, geanalyseerd.[4]

Kwantificatie van het emfyseem op de CT-scan werd uitgevoerd met behulp van de zogenaamde 'density mask'-methode, die automatisch alle lage verzwakkingsvoxels onder een vooraf gedefinieerde HU-waarde benadrukte. Drie verschillende HU-waarden werden onderzocht, -900, -910 en -920 HU. De gemarkeerde lage verzwakkingswaarden werden automatisch gekwantificeerd en gedeeld door het totale longvolume om een densiteitmasker-score en dichtheidsmaskerpercentage te geven. Ze vergeleken deze waarden met visuele scores van emfyseem en valideerden deze met pathologische beoordeling van emfyseem. De automatische kwantificaties vertoonden een uitstekende correlatie met pathologisch emfyseem (r = 0,94). Echter, visuele scoring van emfyseem vertoonde ook een uitstekende correlatie met pathologische beoordeling van emfyseem (r = 0,90).

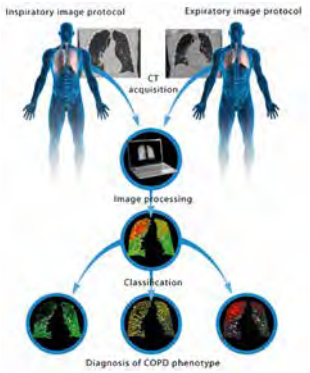
Bij het visueel scoren van de ziekteactiviteit in de luchtwegen bestaat een aanzienlijke inter- en intra-observer variabiliteit. Bovendien is een gedetailleerde beoordeling van de hoeveelheid emfyseem uitdagend en tijdrovend. Automatische kwantificatie kan een oplossing bieden om de ziekteactiviteit te lokaliseren en kwantificeren en is in de afgelopen decennia aanzienlijk geëvolueerd. Voordelen van een automatische kwantificatie zijn dat het geen inter- en intra-observer variabiliteit kent en dat hiermee exact het percentage lage verzwakkingsgebieden aangegeven kan worden. Er zijn echter ook nog uitdagingen: de gekozen afkapwaarde om gebieden met lage verzwakking te definiëren, kan echter verschillen tussen verschillende scanners en CT-protocollen. Bovendien zijn deze waarden gevoelig voor ruis en inspiratiestand.

Grote luchtwegproblematiek

De luchtwegen kunnen worden verdeeld in de grote (> 2 mm) en kleine (< 2 mm) luchtwegen. In de eerste studie naar kwantificatie van de grote luchtwegen, gepubliceerd in 1992 werd handmatig de omlijning van de luchtwegwanden vastgesteld.[9] Dit is echter een erg tijdrovende methoden en kent een hoge observer variabiliteit.
Een vervolgonderzoek uit 2000 toonde dat automatische kwantificatie van de grote luchtwegen haalbaar was en correleerde met de longfunctie. Een toegenomen wanddikte ging gepaard met een lagere FEV_1 en FVC. In deze studie werd in slechts één specifieke luchtweg de wanddikte gemeten. De wanddikte kan echter per anatomische locatie verschillen. Ook de in dit onderzoek gebruikte *full width at half maximum* (FWHM)-methode leidt tot een aanzienlijke overschatting van de werkelijke wanddikte. Correcte methoden kunnen de trachea en alle grote luchtwegen automatisch segmenteren.[10]

Ziekte van de kleine luchtwegen

Bij de beoordeling van COPD is naast het beoordelen van de mate van emfyseem en grote luchtwegproblematiek ook aandacht voor *air trapping*. Vanwege spatiële beperkingen van de CT-scan kunnen de kleine luchtwegen niet direct worden gevisualiseerd en kan alleen de verdikking van de luchtwegwand van de grote luchtwegen automatisch worden gemeten. De ziekte van de kleine luchtwegen kan indirect worden gemeten door het kwantificeren van air trapping op een expiratoire CT-scan.
In een onderzoek uit 2012 zijn drie technieken voor de automatische kwantificatie van *air trapping* bij COPD-patiënten vergeleken. Het bleef echter moeilijk om air trapping te onderscheiden van emfysemateuze gebieden, omdat beide een lage verzwakking op expiratoire CT-scan tonen.[11] In datzelfde jaar verscheen een belangrijk onderzoek naar een nieuwe methode voor kwantificatie van de kleine luchtwegproblematiek, *parametric response mapping* (PRM, figuur 1) genaamd. Daarmee kunnen de ziekte-omvang en het fenotype vastgesteld worden, inclusief gedetailleerde spatiële informatie over de verdeling en locatie van de ziekteactiviteit vastgesteld worden.
Door een paarsgewijze analyse van CT-scans in in- en expiratoire toestand is het mogelijk om air trapping te kwantificeren en te onderscheiden van emfysemateuze longgebieden. Met PRM is het mogelijk om de omvang van de kleine luchtwegproblematiek en de mate van emfyseem te identificeren.[12] Dat is relevant om te weten, omdat patiënten met *air trapping* op termijn een lagere longfunctie ontwikkelen.[13] Recentere



Figuur 1. Schematische weergave van de PRM-methode.[12]

onderzoeken toonden dat PRM gepaard gaat met achteruitgang van de FEV_1 en een betere diagnosestelling van COPD op de CT-scan.[14,15]

Toekomstige rol van CT-scan

De stralenbelasting van CT-thorax is in de afgelopen jaren aanzienlijk omlaag gegaan. Tegenwoordig is voor een gemiddelde volwassene van 70 kg de stralenbelasting van een lage dosis CT-scan van de longen in de orde van 1,5 millisievert. Er vindt momenteel onderzoek plaats naar ultralage dosis CT-scans. De stralenbelasting daarvan zal in de toekomst, wellicht al over enkele jaren, vergelijkbaar met een paar thoraxfoto's worden, terwijl de CT-scan extra informatie biedt.
Momenteel wordt de longfunctie gebruikt om patiënten te vervolgen. In de toekomst is het denkbaar dat de follow-up zal gaan plaatsvinden aan de hand van CT-scans. Wellicht dat met een CT-scan eerder degenen met snelle progressie getraceerd kunnen worden, omdat de CT-scan daarvoor gevoeliger is dan longfunctieonderzoek. Patiënten met een snelle progressie van het percentage emfyseem zouden een intensievere behandeling kunnen krijgen.

Conclusie

De rol van de CT-scan bij de diagnostiek van COPD is momenteel beperkt. Alleen patiënten die voor longvolumereductie-interventies in aanmerking komen, dus een kleine subcategorie, komen in aanmerking voor een CT-scan. In vergelijking met een X-thorax kan op een CT-scan veel nauwkeuriger de mate van emfyseem, ziekte en dikte van de luchtwegwand en afwijkingen in omliggende structuren, zoals spiermassa, botdichtheid en coronairkalk, gekwantificeerd worden. Er loopt momenteel onderzoek naar de potentiële waarde van de CT-scan voor longkankerscreening.

Casus

(met medewerking van K. Smit, AIOS longziekten, UMC Utrecht)

Een voorheen gezonde vrouw van 41 jaar werd doorverwezen door de huisarts in verband met langzame toename van benauwdheid, met name tijdens inspanning. De longfunctietest, aangevraagd door de huisarts, liet een ernstig gestoorde obstructieve longfunctie zien. Op de thoraxfoto waren geen afwijkingen te zien (figuur 1).

Figuur 1. Thoraxfoto van patiënte, waarop geen afwijkingen te zien waren.

Vanwege de onverklaarde ernstige obstructieve longfunctieafwijkingen werd een CT-scan door de longarts aangevraagd. Op de CT-thorax is uitgebreid longemfyseem te zien in de onderkwabben (figuur 2). De longapices vertonen relatief weinig emfyseem. Deze verdeling van emfyseem op de CT kan worden gezien bij een alfa-1-anti-trypsinedeficiëntie.

Figuur 2. CT-thorax van patiënte met uitgebreid longemfyseem in de onderkwabben.

Patiënte bleek na aanvullende onderzoeken inderdaad een alfa-1-anti-trypsinedeficiëntie te hebben.

Op de tweede CT-scan is een verwijde arterie pulmonalis te zien (figuur 3). De arterie pulmonalis is wijder dan de aorta ascendens op hetzelfde niveau. Dit kan worden gezien bij pulmonale hypertensie.

Figuur 3. CT-scan van patiënte met een verwijde arterie pulmonalis.

Toetsvragen

1. Stelling: In de huidige Nederlandse richtlijn wordt de CT-scan geadviseerd voor de diagnostiek van COPD.
A. Juist
B. Onjuist

2. Welk beeldvormend onderzoek wordt bij verdenking op longkanker in eerste instantie gemaakt?
A. X-thorax
B. CT-scan
C. MRI-scan
D. PET-CT-scan

3. Welke afwijking op de CT-scan blijkt geassocieerd te zijn met een toegenomen risico op COPD-exacerbaties?
A. Kleinere pectoralis-spier
B. Coronair kalk
C. Diameter van de pulmonaalarterie
D. Botdichtheid

4. Waar treedt bij emfyseem een destructie van de luchtwegwand op?
A. Alveoli
B. Terminale bronchiolen
C. Bronchi
D. Alle genoemde locaties zijn juist

5. De luchtwegen kunnen worden verdeeld in de grote en kleine luchtwegen. Waar ligt de grens tussen beide typen luchtwegen?
A. 2 mm
B. 5 mm
C. 10 mm
D. 15 mm

6. Voor de analyse van pathologie in welk deel van de luchtwegen is parametric response mapping geschikt?
A. Kleine luchtwegen
B. Middelste luchtwegen
C. Grote luchtwegen

7. Bij alfa-1-anti-trypsinedeficiëntie bevindt het emfyseem zich met name in de longapices.
A. Juist
B. Onjuist

8. Luchtwegwandverdikking op de CT scan is geassocieerd met een lagere longfunctie.
A. Juist
B. Onjuist

9. Wat is ongeveer de stralenbelasting van een lage dosis CT scan van de longen?
A. 1 tot 2 msV
B. 2 tot 3 msV
C. 3 tot 4 msV

10. Wat is de toegevoegde waarde van een expiratie CT scan?
A. geen toegevoegde waarde
B. air trapping kan beter worden gediagnosticeerd
C. luchtwegwandverdikking kan beter worden gediagnosticeerd

Dit artikel is binnenkort ook beschikbaar als online nascholing. Meld u aan op **www.iPulmonologist.eu**. Accreditatie is aangevraagd. U ontvangt dan een bericht als deze module beschikbaar is.

Referenties

1. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004;364:709-721.
2. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, et al. CT-definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the Fleischner Society. Radiology 2015;277:192-205.
3. Coxson HO, Leipsic J, Parraga G, Sin DD. Using pulmonary imaging to move chronic obstructive pulmonary disease beyond FEV1. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:135-144.
4. Mohamed Hoesein FA, de Jong PA. Landmark papers in respiratory medicine: Automatic quantification of emphysema and airways disease on computed tomography. Breathe (Sheff). 2016;12:79-81.
5. Labaki WW, Martinez CH, Martinez FJ, et al. The Role of Chest Computed Tomography in the Evaluation and Management of the Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196:1372-1379.
6. Kirby M, van Beek EJR, Seo JB, et al. Management of COPD: Is there a role for quantitative imaging? Eur J Radiol. 2017;86:335-342.
7. Gould MK, Tang T, Liu IL, et al. Recent trends in the identification of incidental pulmonary nodules. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1208-1214.
8. Hayhurst MD, MacNee W, Flenley DC, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. Lancet 1984;2:320-322.
9. McNamara AE, Müller NL, Okazawa M, et al. Airway narrowing in excised canine lungs measured by high-resolution computed tomography. J Appl Physiol 1992;73:307-316.
10. Nakano Y, Muro S, Sakai H, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1102–1108.
11. Mets OM, Zanen P, Lammers JW, et al. Early identification of small airways disease on lung cancer screening CT: comparison of current air trapping measures. Lung 2012;190:629-633.
12. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. Nat Med 2012;18:1711-1715.
13. Pompe E, Galbán CJ, Ross BD, et al. Parametric response mapping on chest computed tomography associates with clinical and functional parameters in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2017;123:48-55.
14. Pompe E, van Rikxoort EM, Schmidt M, et al. Parametric response mapping adds value to current computed tomography biomarkers in diagnosing chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:1084-1086.
15. Bhatt SP, Soler X, Wang X, et al. Association between functional small airways disease and FEV1 decline in COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194:178-84.

DE KRACHT VAN CONTROLE*

ULTIBRO BREEZHALER®. *3-VOUDIGE CONTROLE[1]

ULTIBRO® BREEZHALER® is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling voor bronchodilatatie ter verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met COPD. Net als ieder geneesmiddel heeft Ultibro Breezhaler ook bijwerkingen. Naast typische anticholinerge en bèta adrenerge bijwerkingen zijn dit voor Ultibro Breezhaler onder andere bovenste luchtweginfectie, hoest en hoofdpijn.[1]

NOVARTIS

1. Voor meer informatie verwijzen wij u naar de SmPC waarvan de verkorte versie elders in dit blad te vinden is.

1118COPD1066151

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

Trimbow®

De extrafijne ICS/LABA/LAMA in één dosisaërosol[1]

Trimbow®

extrafijne formulering (MMAD < 2 µm)
beclometason/formoterol/
glycopyrronium (87/5/9 mcg)

met teller en voorzetkamerregistratie[1]

Indicatie: onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende bèta-2-agonist (voor effecten op het onder controle krijgen van de symptomen en het voorkomen van exacerbaties, zie rubriek 5.1 van de SmPC).

voor verkorte productinformatie zie elders in dit blad

PM-Adv-2018-2165