



Voorspellen van kwaliteit van leven van COPD-patiënten

Samenvatting

Siebeling L, Ter Riet, G. *Voorspellen van kwaliteit van leven van COPD-patiënten. Huisarts Wet* 2015;58(10):522-5.

Het proefschrift van Siebeling betreft een internationaal prospectief cohortonderzoek met eerstelijns-COPD-patiënten. Het primaire doel is het ontwikkelen van predictiemodellen voor ziektegerelateerde kwaliteit van leven (KvL) en het secundaire doel betreft exacerbaties en sterfte. Deze modellen moeten bruikbaar zijn voor huisartsen en mogen dus alleen predictoren bevatten die beschikbaar zijn in de huisartsenpraktijk. Er zijn verschillende modellen om de sterftkans bij COPD-patiënten te voorspellen. Vanuit het perspectief van de patiënt is het voorspellen van het ziektebeloop in termen van KvL en exacerbaties waarschijnlijk belangrijker. Daarnaast zijn bestaande modellen veelal niet toepasbaar in de huisartsenpraktijk. Voor het instellen van het juiste behandelplan voor de individuele patiënt kan het voor huisartsen nuttig zijn als ze een inschatting kunnen maken van het te verwachten beloop van deze klinisch belangrijke uitkomstmaten. Voorgaande COPD-gerelateerde KvL blijkt de sterkste voorspeller van toekomstige KvL. Bij patiënten informeren naar kortademigheid, vermoeidheid, emotionele beperkingen en de manier waarop ze met COPD omgaan levert belangrijke informatie op over toekomstige KvL en is in iedere huisartsenpraktijk toepasbaar.

INLEIDING

Chronische obstructieve longziekte (COPD) heeft een grote impact op het leven van de patiënt en zijn directe omgeving. De behandeling van het merendeel van de COPD-patiënten vindt in de huisartsenpraktijk plaats. Jarenlang was de behandeling vooral gebaseerd op de longfunctiemeting en de daaropvolgende indeling in de GOLD-klasse (GOLD 1-4, respectievelijk licht, matig ernstig, ernstig en zeer ernstig COPD). De afgelopen jaren is echter steeds duidelijker geworden dat de longfunctiemeting alleen onvoldoende informatie geeft over de ernst van het ziektebeeld en het te verwachten ziektebeloop, en maar matig correleert met belangrijke klinische uitkomstmaten, zoals ziektegerelateerde kwaliteit van leven (KvL) en exacerbaties.¹⁻⁴ De nieuwe GOLD-indeling weerspiegelt deze ontwikkelingen [figuur 1]. Deze bepaalt de ernst van de ziekte niet alleen aan de hand van de longfunctiemeting, maar ook op grond van het aantal recentelijk doorgemaakte exacerbaties en de ernst van de klachten. Voor het instellen

van een goed behandelplan voor de individuele patiënt kan het nuttig zijn voor de huisarts om een inschatting te maken van het te verwachten beloop van klinisch belangrijke uitkomstmaten, zoals KvL. Daarop kan de huisarts tijdens de behandeling zo goed mogelijk anticiperen, om achteruitgang zoveel mogelijk te voorkomen.

Men heeft verschillende predictiemodellen ontwikkeld om sterfte te voorspellen bij COPD-patiënten.⁵ Vanuit het perspectief van de patiënt is het voorspellen van het ziektebeloop in termen van KvL waarschijnlijk belangrijker. Daarnaast zijn bestaande predictiemodellen veelal in een andere setting ontwikkeld dan in de eerste lijn, waardoor deze modellen verkeerde kansen opleveren of niet bekend is hoe goed ze in de huisartsenpraktijk presteren. Ook bevatten deze modellen vaak variabelen die niet toepasbaar zijn in de huisartsenpraktijk, terwijl huisartsen juist het merendeel van de COPD-patiënten behandelen. Een voorbeeld hiervan is de 6-minuten-looptest (6MWT), die deel uitmaakt van een van de meest bekende predictiemodellen voor sterfte, de BODE-index.² Deze test, de afstand die een patiënt in 6 minuten kan lopen, is niet uitvoerbaar in de huisartsenpraktijk. Bij de selectie van potentiële predictoren voor onze predictiemodellen hebben wij ervoor gekozen alleen die predictoren mee te nemen die een huisarts zelf kan meten, zodat straks iedere huisarts het model kan gebruiken. Zo hebben wij de 6MWT vervangen door een simpelere test, de sit-to-stand-test (STST).^{6,7} Bij deze test moet de patiënt 1 minuut lang zo vaak mogelijk opstaan uit een stoel en weer gaan zitten. Uit de literatuur was al gebleken dat deze test een hoge test-hertestbetrouwbaarheid en een sterke correlatie met de 6MWT heeft.⁸ Om vervolgens de test ook op grote schaal te kunnen gebruiken, hebben wij gekeken naar de mate waarin de STST mortaliteit, KvL en exacerbaties kan voorspellen.⁹

Samenvattend was het primaire doel het ontwikkelen van voor de huisarts toepasbare modellen die KvL voorspellen, om hierop vervolgens in de toekomst de behandeling

De kern

- De meeste COPD-patiënten worden door de huisarts behandeld.
- Kwaliteit van leven is een belangrijke uitkomstmaat.
- Voorgaande kwaliteit van leven is de sterkste voorspeller van toekomstige kwaliteit van leven.
- Informeren naar kortademigheid, emoties en het omgaan met COPD geeft belangrijke informatie over de toekomstige kwaliteit van leven.
- De sit-to-stand-test is een goed alternatief voor de 6-minuten-looptest.
- Bij exacerbaties als uitkomstmaat kan zelfrapportage leiden tot misclassificatie.

AMC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam; dr. L. Siebeling, huisarts-onderzoeker; dr. G. ter Riet, arts-epidemioloog • Correspondentie: lsiebeling@gmail.com • Mogelijke belangenverstrengeling: dit onderzoek is in Nederland gesponsord door het Longfonds en de Stichting Astmabestrijding.

Deze beschouwing is gebaseerd op het proefschrift: Siebeling L. COPD in primary care; towards simple prediction of quality of life, exacerbations and mortality [proefschrift]. Amsterdam: UvA, 2014.

te kunnen baseren. We lichten vooral dit onderzoek uit het proefschrift, maar andere onderdelen komen ook kort aan bod. Dit onderzoek is goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam en het Universiteitsziekenhuis van Zurich, en is in Nederland gesponsord door het Longfonds en de Stichting Astmabestrijding.

OVER HET ONDERZOEK

Het onderzoekscohort en de methoden voor het ontwikkelen van de predictiemodellen zijn elders uitvoerig beschreven.^{10,11} Kort samengevat bestaat het cohort uit 409 eerstelijns-COPD-patiënten uit Zwitserland en Nederland, en liep het onderzoek van 2008 tot 2014, met een follow-up van 5 jaar. Het merendeel van de patiënten (66%) had matig ernstig COPD. De gemiddelde leeftijd was 67 jaar, 57% was man en 38% rookte nog. Driekwart had ten minste 1 en bijna de helft had 2 of meer bijkomende ziekten, waarvan hart- en vaatziekten en depressie de meestvoorkomende waren.

De primaire uitkomstmaat is ziektegerelateerde KvL, gemeten met de Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ).¹²⁻¹⁴ Deze gevalideerde vragenlijst geeft zowel een totale als een domeinspecifieke score van KvL op een schaal van 1 (zeer slecht) tot 7 (goed). Deze domeinen zijn: kortademigheid, vermoeidheid, emotionele beperkingen en het gevoel het ziektebeloop te kunnen beïnvloeden en controle te behouden. Een belangrijke overweging om per domein een voorspelling te doen is dat dit ook per domein zou kunnen leiden tot verschillende therapeutische interventies. Een te verwachten vermindering van de kortademigheid heeft mogelijk andere therapeutische consequenties dan een te verwachten afname van de emotionele beperkingen.

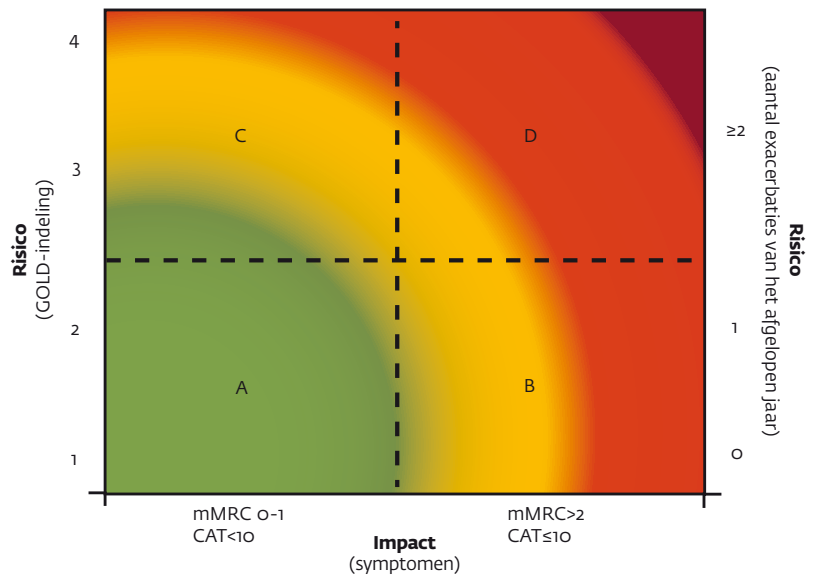
Voor de selectie van de variabelen voor de predictiemodellen hebben we gebruikgemaakt van de lassomethode (least absolute selection and shrinkage operator).^{15,16} Via deze methode hebben we de predictoren geselecteerd op basis van hun voorspellende waarde voor de primaire uitkomstmaat KvL en worden de regressiecoëfficiënten gekrompen ('shrinkage'). Shrinkage leidt tot modellen met minder predictoren, met behoud van voorspellende kwaliteiten, die beter toepasbaar zijn in de praktijk.

RESULTATEN

Kwaliteit van leven voorspellen

Voor alle domeinen van de CRQ was de voorgaande domeinspecifieke CRQ-score de sterkste voorspeller. Dus voor het domein kortademigheid was de kortademigheidsscore op baseline de sterkste voorspeller. De overige voorspellers in dit model waren de CRQ-score voor vermoeidheid, Forced Expiratory Volume in 1 seconde, percentage van voorspeld (FEV%), en de Feeling Thermometer (FT), een visuele schaal van 0 tot 100 waarop patiënten aangeven hoe (on)gezond ze zich voelen. De modellen maken goed onderscheid tussen patiënten met een goede en slechte prognose (goede kalibratie en discriminatie).⁵ Voor alle modellen hebben we ter visualisatie nomogrammen

Figuur 1 GOLD-indeling bij COPD (nieuw)



mMRC = modified Medical Research Council, mate van dyspneu, scores van 0 (geen dyspneu) tot 4 (ernstige dyspneu).
 CAT = COPD Assessment Test, meting van de impact van COPD op welbevinden en dagelijks leven, scores van 0 (heel gelukkig) tot 5 (heel ongelukkig).
 Verticale lijn links: oude GOLD-indeling gebaseerd op FEV1% (1: FEV1 > 80%, 2: FEV1 50-80%, 3: FEV1 30-50% en 4: FEV1 < 30%).
 Verticale lijn rechts: aantal exacerbaties afgelopen jaar.
 GOLD-klasse A: laag risico, weinig symptomen; GOLD-klasse B: laag risico, veel symptomen; GOLD-klasse C: hoog risico, weinig symptomen; GOLD-klasse D: hoog risico, veel symptomen.

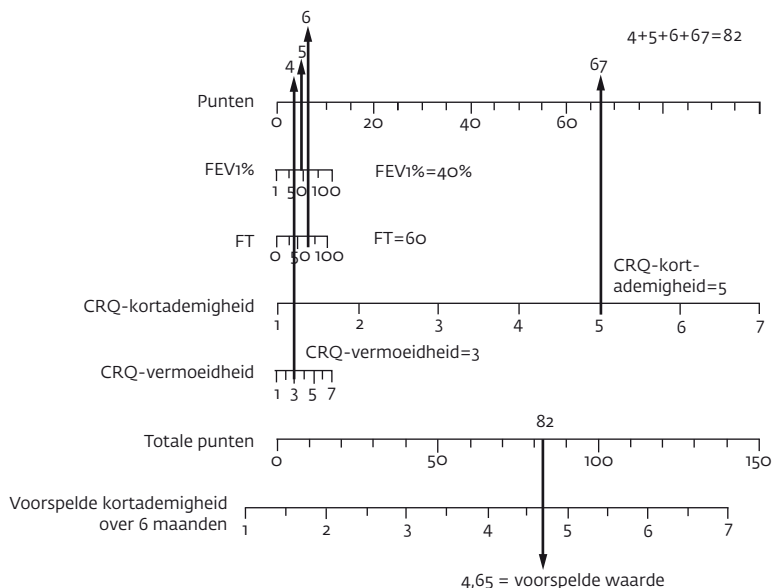
gemaakt. Zie [figuur 2] voor het nomogram om kortademigheid over zes maanden te voorspellen. We hebben in totaal tien modellen ontwikkeld: vier KvL-domeinen en één totale KvL-score als uitkomst, alle voor twee termijnen, namelijk zes maanden en twee jaar.⁵

Abstract

Siebeling L, Ter Riet, G. Predicting the quality of life of COPD patients. *Huisarts Wet* 2015;58(10):522-5.

The PhD thesis of Lara Siebeling describes an international prospective cohort study of COPD patients in general practice. The main aim of the study was to develop prediction models for the health-related quality of life (HR-QoL) of these patients, with secondary aims the prediction of exacerbations and mortality. As these models are intended for use in general practice, they should include only predictors that are available or that can be measured in general practice. Although there are several models to predict the mortality risk of patients with COPD, from the patient's perspective, models that predict the course of the disease in terms of HR-QoL and exacerbations are probably more important. Moreover, existing models are often not appropriate for use in general practice. In order to make a tailored treatment plan for the individual patient, it would be helpful if the general practitioner could estimate how these important clinical outcomes are expected to change during the course of the disease. Previous COPD-associated HR-QoL appeared to be the strongest predictor of future HR-QoL. Asking patients about shortness of breath, fatigue, emotional limitations, and how they cope with COPD provides important information about future HR-QoL, information that can be acquired in every general practice.

Figuur 2 Nomogram om kortademigheid over zes maanden te voorspellen



Elke voorspeller heeft een eigen schaal, lees de waarde van de voorspellers af op de schalen en trek vanaf elke schaal een verticale lijn naar boven naar de puntenschaal. Tel alle punten bij elkaar op en vul deze waarde in op de totale puntenschaal. Trek vanaf hier een verticale lijn naar beneden naar de uitkomstschaal (voorspelde kortademigheid over 6 maanden). Deze waarde is de voorspelde score voor kortademigheid over zes maanden.

Voorspellende eigenschappen van de STST

Van de patiënten kon 91,4% de STST uitvoeren. Redenen waarom patiënten de test niet konden uitvoeren, betroffen vooral problemen van het bewegingsapparaat, zoals artrose. Gemiddeld konden de patiënten in 1 minuut tijd 19 keer opstaan vanuit de stoel en weer gaan zitten. De gemiddelde score van patiënten die tijdens de looptijd van het onderzoek waren overleden, was duidelijk lager dan die van patiënten die nog in leven waren (11,8 versus 19,5). De hazardratio was 0,58 per 5 keer minder opstaan per minuut. Dit betekent dat de kans op sterfte $1 - 0,58 = 42\%$ kleiner is bij patiënten die 5 keer meer vanuit de stoel konden opstaan en zitten en $1 - (0,58 \times 0,58) = 66\%$ kleiner voor 10 keer meer opstaan. Ook was er een relatie tussen de STST en KvL over alle vier de domeinen van de CRQ. Patiënten die 5 keer meer vanuit de stoel konden opstaan en zitten scoorden gemiddeld 0,26 hoger op het domein kortademigheid, 0,19 op vermoeidheid, 0,10 op emotionele beperkingen en 0,08 op het gevoel het ziektebeloop te kunnen beïnvloeden en controle te behouden.⁹ De schaal van de CRQ loopt van 1 (zeer slecht) tot 7 (goed) en een verschil van 0,5 of hoger op de CRQ is klinisch relevant.¹⁴

Overige resultaten van het proefschrift

Exacerbaties bij COPD zijn lastig te meten, terwijl ze bij veel onderzoeken wel een belangrijke uitkomstmaat zijn. Daarnaast zijn ze ook van grote invloed op de patiënt. Meestal worden exacerbaties gemeten via zelfrapportage van de patiënt, maar het is niet bekend in hoeverre deze methode valide is. Wij hebben gekeken naar de validiteit van de zelf-

rapportage door deze te vergelijken met beoordeling door één expert en met beoordeling door een groep experts als gouden standaard. De beoordeling van exacerbaties door één expert is te prefereren boven zelfrapportage door de patiënt. Onderzoeken die effecten van behandelingen meten, gebruiken geregeld exacerbaties als uitkomstmaat. In ons onderzoek vonden we door zelfrapportage vaker overschatting van exacerbaties dan onderschatting, 34% versus 18%, dus meer fout-positieve dan fout-negatieve misclassificaties. Extreme voorbeelden zijn een patiënt die zelf veertien exacerbaties rapporteerde, terwijl de adjudicatiecommissie er slechts vier telde en een patiënt die er zelf vier rapporteerde terwijl de commissie er elf telde. Zelfrapportage van exacerbaties kan leiden tot onderschatting van het effect van de behandeling. Als we een of meer experts de exacerbaties laten beoordelen en zelfrapportage door de patiënt niet als methode gebruiken, kunnen we de exacerbaties nauwkeuriger meten, is er minder sprake van misclassificatie en kan de benodigde steekproefgrootte zelfs aanzienlijk dalen, met een mogelijke bijkomende afname van de onderzoekskosten.

CONCLUSIE

Wij concluderen onder andere dat voorgaande COPD-gerelateerde KvL de sterkste voorspeller is van toekomstige KvL, dat de STST gerelateerd is aan sterfte en KvL, en een goed alternatief is voor de ingewikkeldere maar bekendere 6MWT, zowel in de (huisartsen)praktijk als in wetenschappelijk onderzoek.^{5,8} Deze test kunnen huisartsen gebruiken om bijvoorbeeld het effect van een behandeling te evalueren en om achteruitgang op het spoor te komen.

Bij het voorspellen van de KvL geeft het informeren naar kortademigheid, vermoeidheid, emotionele beperkingen en het gevoel het ziektebeloop te kunnen beïnvloeden en controle te behouden belangrijke informatie over toekomstige KvL. De predictiemodellen zijn speciaal ontwikkeld in en voor de huisartsenpraktijk. Ze bevatten alleen predictoren die huisartsen in relatief korte tijd kunnen meten. Om het domein kortademigheid over zes maanden te voorspellen, zijn de volgende predictoren nodig: FEV1%, FT en de CRQ-scores op de domeinen kortademigheid en vermoeidheid. Ervan uitgaande dat huisartsen bijvoorbeeld jaarlijks bij hun COPD-patiënten een longfunctiemeting uitvoeren, kost het ongeveer 10 minuten extra om bovenstaande informatie te verzamelen en vervolgens kortademigheid over zes maanden te voorspellen. Afhankelijk van de uitkomst per KvL-domein kunnen huisartsen en patiënten het te verwachten beloop van de ziekte bespreken en hier eventueel op proberen in te spelen met therapeutische interventies, zoals medicatie, conditietraining, emotionele ondersteuning en eventueel een verwijzing voor longrevalidatie. Wat betreft de behandeling van COPD-patiënten springt longrevalidatie eruit als we kijken naar het effect op KvL. Volgens onderzoek verbetert longrevalidatie het domein kortademigheid met meer dan 1 punt op een schaal van 1 tot 7.¹⁷

In de toekomst zullen we onze modellen nog verder ontwikkelen. Ze zijn intern gevalideerd door middel van *bootstrap*-



Foto: Kees van de Veen/Hollandse Hoogte

ping, maar het is nog nodig om een externe validatie op een nieuwe patiëntengroep uit te voeren. Verder is het in de toekomst interessant om behandelingen en kosteneffectiviteitsanalyses toe te voegen aan onze modellen.

Ter vergelijking met de veelgebruikte cardiovasculaire modellen in onze standaard: met een aantal voorspellers (bloeddruk, cholesterol, geslacht, roken en leeftijd) bepalen we een bepaald risico voor de patiënt, namelijk het tienjaarsrisico op cardiovasculaire ziekte of sterfte. Op basis van dit risico adviseren we een behandeling. Bij COPD zou dat er als volgt kunnen uitzien (let op: dit is een voorbeeld). Met een aantal voorspellers (CRQ-score dyspneu, CRQ-score vermoeidheid, FEV1% en FT) bepalen we een bepaald risico voor de patiënt, namelijk een achteruitgang voor het domein kortademigheid, en op basis van deze achteruitgang adviseren we een behandeling, bijvoorbeeld altijd leefstijladviezen, maar zelden verwijzing voor longrevalidatie bij achteruitgang < 0,5, eventueel verwijzing voor longrevalidatie bij achteruitgang tussen 0,5 tot 0,75 en zeker verwijzing voor longrevalidatie bij achteruitgang > 0,75. Op deze manier zijn predictiemodellen nog interessanter, aangezien we er een kosteneffectieve behandeling aan kunnen koppelen. Huisartsen en patiënten kunnen samen kijken welke therapeutische interventies passend zijn, de zogenaamde ‘shared-decision-making-models’.

LITERATUUR

1 http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf.
 2 Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de OM, Mendez RA, et al. The body-mass-index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.

3 Celli BR, Calverley PM, Rennard SI, Wouters EF, Agustí A, Anthonisen N, et al. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:1546-54.
 4 Osman IM, Godden DJ, Friend JA, Legge JS, Douglas JC. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:67-71.
 5 Siebeling L, Musoro JZ, Geskus RB, Zoller M, Muggensturm P, Frei A, et al. Prediction of COPD-specific health-related quality of life in primary care COPD patients: a prospective cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14060.
 6 Bohannon RW. Measurement of sit-to-stand among older adults. *Top Geriatr Rehabil* 2012;28:11-6.
 7 Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport* 1999;70:113-9.
 8 Ozalevli S, Ozden A, Itil O, Akkoçlu A. Comparison of the Sit-to-Stand Test with 6 min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007;101:286-93.
 9 Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, Muggensturm P, Ter Riet G. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013;42:956-63.
 10 Siebeling L, Ter Riet G, Van der Wal WM, Geskus RB, Zoller M, Muggensturm P, et al. ICE COLD ERIC – International collaborative effort on chronic obstructive lung disease: exacerbation risk index cohorts – study protocol for an international COPD cohort study. *BMC Pulm Med* 2009;9:15.
 11 Siebeling L, Puhan MA, Muggensturm P, Zoller M, Ter Riet G. Characteristics of Dutch and Swiss primary care COPD patients – baseline data of the ICE COLD ERIC study. *Clin Epidemiol* 2011;3:273-83.
 12 Puhan MA, Behnke M, Frey M, Grueter T, Brandli O, Lichtenschopf A, et al. Self-administration and interviewer-administration of the German Chronic Respiratory Questionnaire: instrument development and assessment of validity and reliability in two randomised studies. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:1.
 13 Puhan MA, Behnke M, Laschke M, Lichtenschopf A, Brandli O, Guyatt GH, et al. Self-administration and standardisation of the chronic respiratory questionnaire: a randomised trial in three German-speaking countries. *Respir Med* 2004;98:342-50.
 14 Schünemann HJ, Puhan M, Goldstein R, Jaeschke R, Guyatt GH. Measurement properties and interpretability of the Chronic respiratory disease questionnaire (CRQ). *COPD* 2005;2:81-9.
 15 Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1996;58:267-88.
 16 <http://statweb.stanford.edu/~tibs/lasso.html>.
 17 Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *A Cochrane systematic review*. *Eura Medicophys* 2007;43:475-85.