



**Universiteit
Leiden**

The Netherlands

**Airway pathology in COPD : smoking cessation and
pharmacological treatment intervention. Results from the
GLUCOLD study**

Lapperre, T.S.

Citation

Lapperre, T. S. (2010, February 16). *Airway pathology in COPD : smoking cessation and pharmacological treatment intervention. Results from the GLUCOLD study*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14753>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14753>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 8

Nederlandse samenvatting

Achtergrond

Wat is COPD?

COPD is een Engelse afkorting van chronic obstructive pulmonary disease, in het Nederlands chronisch obstructieve longziekten. COPD omvat chronische bronchitis en longemfyseem. Chronische bronchitis wordt gekenmerkt door klachten van chronisch hoesten en sputum opgeven. Bij longemfyseem is er verlies van longweefsel door destructie van longblaasjes, ook wel “rek uit de longen” genoemd. Patiënten met COPD hebben klachten van kortademigheid, vooral bij inspanning, productieve hoest, piepende ademhaling en/of prikkelbaarheid van de luchtwegen voor bepaalde prikkels als rook, mist en kou (hyperreactiviteit). COPD wordt gekenmerkt door een versnelde achteruitgang van de longfunctie. Een deel van de patiënten maakt periodes door met toename van klachten, welke “exacerbaties” worden genoemd. Deze exacerbaties worden vaak veroorzaakt door luchtweginfecties met virussen en/of bacteriën en leiden frequent tot ziekenhuis opname.

In 2003 hadden 316.400 mensen in Nederland COPD: 176.500 mannen en 139.900 vrouwen. Het aantal mensen met COPD stijgt met de leeftijd. COPD komt voornamelijk voor bij mensen van 55 jaar en ouder. In 2004 stierven 3.381 mannen en 2.281 vrouwen ten gevolge van COPD: 4,1% van de totale sterfte in Nederland wordt veroorzaakt door COPD. Hiermee behoort COPD tot de ziekten met de hoogste sterfte. Internationaal gezien is de sterfte aan COPD in Nederland relatief hoog.

Risicofactoren voor het krijgen van COPD

De belangrijkste risicofactor voor COPD is roken. Hoe meer en hoe langer men heeft gerookt, des te groter is de kans op COPD. De trends in COPD volgen de trends in het rookgedrag. 90% van alle COPD patiënten heeft gerookt of rookt nog steeds. Naar schatting ontwikkelt 15-20% van alle rokers in de loop van het leven deze aandoening. Er is dus een zekere mate van gevoeligheid voor sigarettenrook nodig voor het ontstaan van COPD. Waardoor deze gevoeligheid wordt bepaald is nog onbekend, maar er zijn aanwijzingen dat erfelijkheid een rol speelt. Tevens dragen luchtverontreiniging (onder andere passief roken) en luchtweginfecties mogelijk ook bij aan COPD ontwikkeling.

Longfunctie en COPD

Bij patiënten met COPD is de longfunctie verminderd. Daarom is het noodzakelijk om deze longfunctie te meten voordat de diagnose gesteld kan worden. Ten gevolge van luchtwegvernauwing, ook wel obstructie genoemd, ontstaat bij de uitademing een toegenomen weerstand tegen de luchtstroom. De uitademing

kost hierdoor meer moeite, terwijl dit bij gezonde mensen een passief proces is. De ernst van de luchtwegobstructie kan gemeten worden door het volume lucht te meten dat een patiënt in 1 seconde kan uitademen, de zogenaamde 1-seconde-waarde (FEV_1). Hoe lager deze waarde is, hoe ernstiger de ziekte is. Als de luchtwegobstructie ernstig is, lukt het de patiënt niet meer om alle lucht uit te blazen voordat een nieuwe inademing begint. Hierdoor wordt de hoeveelheid lucht, die in de longen achterblijft, steeds groter. Dit noemt men hyperinflatie en kan bepaald worden met een bodybox meting.

Bij toenemend verlies van longweefsel en daardoor destructie van longblaasjes neemt de capaciteit van gastransport (zuurstof en koolstofdioxide) af. Een diffusiecapaciteit meting geeft weer in welke mate gastransport kan plaatsvinden en zegt daarmee indirect iets over de mate van weefselverlies.

Daarnaast kan de aanwezigheid van hyperreactiviteit gemeten worden door een provocatietest. Hierbij wordt een prikkelende stof ingeademd die luchtwegvernauwing kan veroorzaken bij gevoelige luchtwegen.

Ook de functie van de kleine luchtwegen kan gemeten worden met longfunctie tests. De stikstof uitwascurve (single breath nitrogen test) is een dergelijke test, waarbij men het “closing volume” en de “stikstof helling” meet. Het “closing volume” is het uitademingsvolume waarbij kleine luchtwegen dichtklappen. De stikstof helling geeft de mate van ongelijkmatige distributie van luchtstroom in de long weer. Bij toegenomen luchtwegontsteking en bij emfyseem klappen kleine luchtwegen eerder dicht en is er meer ongelijkmatige distributie van luchtstroom.

Luchtwegontsteking en veranderde anatomie bij COPD

Het langdurig inademen van sigarettenrook, wat duizenden schadelijke stoffen bevat, heeft een irriterend effect op de luchtwegen. De cellaag die normaal de luchtwegen bekleed (trilhaardragend epitheel) is slecht bestand tegen de schadelijke stoffen en wordt vervangen door een epitheel bestaande uit meerdere cellagen plaveiselcel epitheel, vergelijkbaar met de bekleding van wang of slokdarm (squameuze metaplasie). Echter dit epitheel heeft geen trilharen waardoor slijm niet meer naar de mond wordt getransporteerd. Daarbij is er een toename van slijmproducerende cellen (goblet cellen) en klieren, waardoor er meer sputum productie is. Dit stilstaande slijm in de luchtwegen vormt een risico voor het ontstaan van infecties. De tabaksrook veroorzaakt een chronische ontsteking van het slijmvlies in de luchtwegen. Deze ontsteking bestaat voornamelijk uit neutrofiële granulocyten, macrofagen en $CD8^+$ T-lymfocyten. De ontstekingscellen worden geactiveerd en scheiden een scala aan eiwitten uit, die deels schadelijk zijn voor het longweefsel. Hierdoor verandert de structuur van de luchtwegen met als gevolg een verdikte luchtwegwand, terwijl de longblaasjes worden afgebroken. Deze pro-

cessen worden voornamelijk in de kleine luchtwegen gezien en spelen een rol bij het ontstaan van de verminderde longfunctie in COPD.

Behandeling van COPD

Stoppen met roken is het uitgangspunt van de behandeling en het voorkomen van COPD. Stoppen met roken heeft een gunstig effect op klachten, de achteruitgang in longfunctie en de overleving van patiënten met COPD. Tot nu toe is er geen behandeling met medicijnen die de ziekte kan genezen. Wel zijn er medicijnen die ingeademd worden (inhalatie medicatie) die gunstige effecten hebben: luchtwegverwijders en inhalatiecorticosteroiden (ontstekingsremmers). Luchtwegverwijders bewerkstelligen ontspanning van de kleine spiertjes rondom de luchtwegen en dragen zo bij aan een verbetering van klachten en kwaliteit van leven. Echter dit gaat niet gepaard met een verbetering in achteruitgang van longfunctie. Inhalatiecorticosteroiden lijken vooral een gunstig effect te hebben op het aantal exacerbaties dat een patiënt doormaakt; echter het effect op de versnelde achteruitgang in longfunctie is niet geheel duidelijk. Enkele grote studies uit de jaren 90 laten zien dat inhalatiecorticosteroiden wel een initiële verbetering van longfunctie kunnen geven, maar de versnelde achteruitgang in longfunctie op lange termijn niet kunnen voorkomen; een recente grote studie laat dat echter wel zien. COPD exacerbaties worden behandeld met prednison tabletten of per infuus, met of zonder antibiotica. Indien er tevens sprake is van zuurstoftekort kan zuurstof toegediend worden. Het is nog onduidelijk wat de invloed is van stoppen met roken en de langdurige behandeling met luchtwegverwijders en inhalatiecorticosteroiden op de veranderingen in de luchtwegen en de chronische ontsteking.

Heterogeniteit

COPD is een heterogene ziekte met betrekking tot klinische presentatie, longfunctie afwijkingen, pathologische veranderingen die in de longen worden gezien en reactie op behandeling. Daaruit blijkt dat waarschijnlijk verschillende mechanismen een rol spelen in de ontwikkeling, klinische presentatie en het beloop van COPD. Deze heterogeniteit biedt mogelijkheden voor gerichtere behandeling van subgroepen van COPD patiënten.

Dit proefschrift

Dit proefschrift gaat over de luchtwegontsteking bij patiënten met COPD. Hierbij is op verschillende manieren naar ontsteking gekeken.

- Rol van luchtwegontsteking bij verminderde longfunctie
- Stoppen met roken en luchtwegontsteking
- Behandeling en luchtwegontsteking

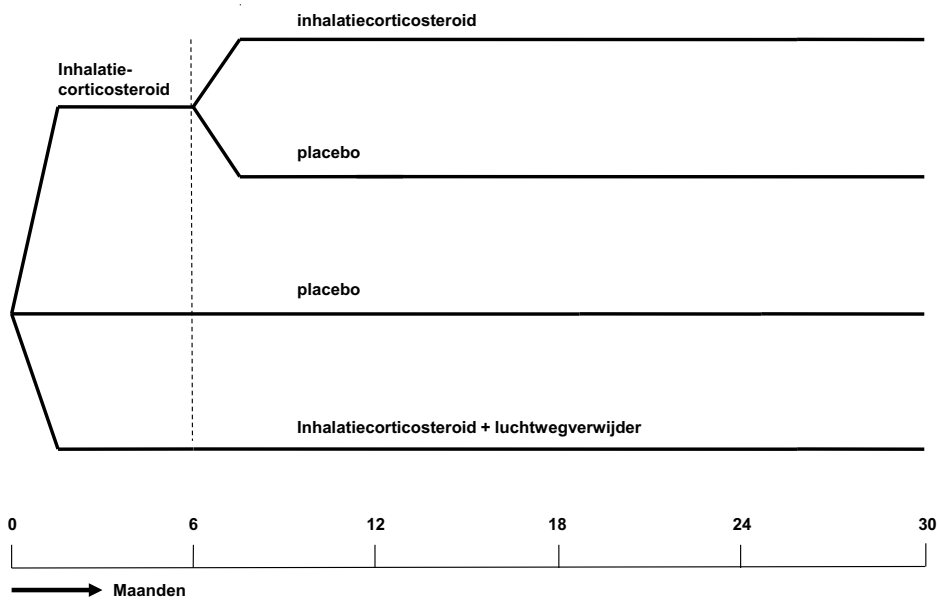
De GLUCOLD studie

De GLUCOLD studie (GLUCOLD = Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung disease) is een gezamenlijk project van de universitair medische centra van Leiden en Groningen. Alle onderzoeken beschreven in dit proefschrift betreffen data die afkomstig zijn van deze studie. De belangrijkste vraagstellingen van de GLUCOLD studie zijn:

- Wat is het effect van langdurig behandelen met inhalatiecorticosteroiden op de longfunctie en luchtwegontsteking?
- Maakt het uit of COPD patiënten kortdurend (6 maanden) of langdurig (2,5 jaar) behandeld worden met inhalatiecorticosteroiden?
- Heeft het stoppen van behandeling met inhalatiecorticosteroiden nadelige effecten op klachten, longfunctie en luchtwegontsteking?
- Heeft het toevoegen van lang werkende luchtwegverwijders aan inhalatiecorticosteroiden (combinatietherapie) additionele gunstige effecten?

Voor de GLUCOLD studie werd een groot aantal vrijwilligers (114 in totaal) gerekruteerd met matig tot ernstig COPD. Deelnemers werden bij aanvang van de studie uitgebreid onderzocht, waarbij gegevens verzameld werden met betrekking tot: luchtwegklachten, kwaliteit van leven, longfunctie, hyperreactiviteit en luchtwegontsteking. Dit laatste werd gemeten door de verschillende ontstekingscellen te tellen in opgegeven sputum, in longspoeling (lavage) en in kleine stukjes weefsel afkomstig uit de luchtwegwand (biopt). Lavage en biopt kunnen uitsluitend worden verkregen door het verrichten van een kijkonderzoek van de luchtwegen (bronchoscopie), wat een veilig maar belastend onderzoek is voor de patiënt. Volgens werden de deelnemers door loting ingedeeld in een van de vier behandelgroepen (figuur 1). Zowel de deelnemers als de onderzoekers waren niet op de hoogte van de behandelgroep waartoe deelnemers behoorden (dubbelblind). Patiënten werden geïnstrueerd de studiemedicatie tweemaal per dag te gebruiken gedurende 2,5 jaar en bezochten elke drie maanden de polikliniek longziekten. Tijdens deze driemaandelijke bezoeken werd de longfunctie gemeten, vragenlijsten ingevuld over klachten en kwaliteit van leven. Na 6 maanden behandeling en aan

Figuur 1. De vier behandelgroepen.



het einde van de studie werden alle metingen die voor aanvang van de behandeling verricht werden herhaald.

Door het grote aantal patiënten met COPD waarbij zeer veel informatie werd verzameld, uiteenlopend van kwaliteit van leven, longfunctie tot ontsteking in biopeten, kon ook veel geleerd worden over de ziekte op zich.

Rol van luchtwegontsteking bij verminderde longfunctie

Hoofdstuk 2: Dissociatie tussen luchtwegobstructie en luchtwegontsteking in COPD

COPD wordt gekenmerkt door verminderde longfunctie en luchtwegontsteking. COPD is een heterogeen ziektebeeld met betrekking tot klinische presentatie, longfunctie afwijkingen, pathologische veranderingen die in de longen worden gezien en reactie op behandeling. Daaruit blijkt dat waarschijnlijk verschillende mechanismen een rol spelen in de ontwikkeling, presentatie en het beloop van COPD. Eerdere onderzoeken lieten zien dat COPD patiënten met een slechtere longfunctie ook meer ontstekingscellen in de luchtwegen hebben. Dat suggereert dat ontsteking een rol speelt in de ontwikkeling van COPD. In dit hoofdstuk hebben we onderzocht of luchtwegobstructie, hyperinflatie, diffusiecapaciteit, hyper-

reactiviteit, de mate van reversibiliteit van luchtwegobstructie en verschillende onderdelen van luchtwegontsteking, overlappende of onafhankelijke dimensies zijn in het ontstaan van COPD. Dit werd onderzocht door middel van een factor analyse op deze verschillende parameters. Factor analyse is een statistische analyse die verschillende ziektekenmerken groepeert in enkele onafhankelijke groepen (factoren genoemd) van onderling geassocieerde ziektekenmerken. Een dergelijke factor analyse resulteerde in 4 verschillende factoren (groepen geassocieerde ziektekenmerken).

- Factor 1: luchtwegobstructie en hyperinflatie
- Factor 2: reversibiliteit, hyperreactiviteit, diffusie capaciteit en IgE in bloed
- Factor 3: uitgedemd NO (ontstekingskenmerk in uitgedemde lucht)
- Factor 4: ontstekingscellen in sputum

De parameters in de eerste factor passen bij luchtwegobstructie. De tweede factor omvat parameters die vaak bij astma patiënten gezien worden. De derde en vierde factor omvatten ontstekingskenmerken. Hieruit werd geconcludeerd dat luchtwegobstructie en luchtwegontsteking en kenmerken passend bij astma verschillende onafhankelijke kenmerken van COPD zijn en daarmee aanvullende informatie geven. Dit suggereert dat deze verschillende factoren meegenomen dienen te worden in de evaluatie van COPD patiënten en in de beoordeling van behandel-effecten.

Hoofdstuk 3: Kleine luchtweg functie en luchtwegontsteking in COPD

De luchtwegveranderingen die optreden bij COPD patiënten en tot verminderde longfunctie leiden, spelen zich vooral af in de kleine luchtwegen en in de longblaasjes. Deze veranderingen kunnen alleen bestudeerd worden in longweefsel wat doormiddel van een operatie verwijderd is. De stikstof uitwascurve is een longfunctie meting die de functie van de kleine luchtwegen kan meten. Eerder onderzoek heeft laten zien dat hoe meer veranderingen van de kleine luchtwegen en longblaasjes in operatiemateriaal van COPD patiënten gezien worden, hoe slechter de functie van kleine luchtwegen gemeten met de stikstof uitwascurve. Deze longfunctie test zegt dus iets over wat er in de periferie van de long gebeurt. In dit hoofdstuk hebben we onderzocht in welke mate de ontstekingscellen gemeten in sputum, lavage en biopten uit grote luchtwegen gerelateerd is aan de kleine luchtwegfunctie gemeten met de stikstof uitwascurve. De belangrijkste uitkomsten van dit onderzoek zijn:

- COPD patiënten met meer ongelijkmatige distributie van luchtstroom (stikstof helling) hadden meer ontsteking met neutrofiële granulocyten in biopten en meer geactiveerde neutrofiële granulocyten in lavage.
- Hoe groter het uitademingsvolume waarbij kleine luchtwegen samenvallen (clo-

sing volume) in COPD patiënten, hoe meer ontsteking met neutrofiële granulocyten in lavage.

- Kleine luchtwegfunctie was niet gerelateerd aan andere ontstekingscellen in sputum, bipten en lavage.

Deze resultaten suggereren dat de neutrofiële ontsteking in de luchtwegwand en in de longblaasjes een rol speelt bij de ontwikkeling van slechtere kleine luchtwegfunctie bij patiënten met COPD. Deze longfunctie test is een eenvoudige en niet belastende manier om de ontsteking en veranderingen in kleine luchtwegen en longblaasjes indirect te evalueren bij COPD patiënten.

Stoppen met roken en luchtwegontsteking

Hoofdstuk 4: Duur van stoppen met roken beïnvloedt luchtwegontsteking in COPD

Stoppen met roken heeft gunstige effecten op symptomen en vermindert de achteruitgang in longfunctie bij COPD patiënten. Deze gunstige effecten treden al binnen 1 jaar na stoppen op. Het is nog onduidelijk wat het mechanisme hierachter is, en het is mogelijk dat een vermindering in luchtwegontsteking na stoppen een rol speelt. Recente onderzoeken hebben laten zien dat ex-rokers evenveel luchtwegontsteking hebben als rokers. Echter hierbij is niet onderzocht of de duur van stoppen met roken een rol speelt en hoe eventueel de aard van de ontsteking verandert. In dit hoofdstuk hebben we het aantal ontstekingscellen in sputum en bipten onderzocht van rokers en ex-rokers met COPD (ex-rokers waren minstens 1 maand gestopt). Daarbij hebben we onderzocht of er verschillen in ontsteking waren tussen patiënten die kort (<3.5 jaar) of lang (≥3.5 jaar) gestopt waren met roken. De belangrijkste resultaten van dit onderzoek zijn:

- Patiënten die langer gestopt zijn met roken hebben lagere aantallen CD8⁺ T-lymfocyten in bipten dan zowel rokers als patiënten die kort gestopt zijn. Deze groep heeft ook meer plasma cellen dan rokers.
- Ex-rokers hebben meer T-lymfocyten en plasma cellen in luchtweg bipten dan rokers met COPD.
- Andere ontstekingscellen en aantal ontstekingscellen in sputum zijn niet verschillend tussen de 3 groepen.

Uit deze resultaten blijkt dat de duur van stoppen met roken het ontstekingsprofiel van T-lymfocyten en plasma cellen beïnvloedt in COPD patiënten. Daarnaast blijkt dat alle andere ontstekingscellen verhoogd aanwezig blijven na stoppen. Dit geeft aan dat de gunstige effecten van stoppen met roken op symptomen en longfunctie niet simpelweg verklaard kunnen worden door een vermindering in

luchtwegontsteking. Tevens lijkt er een andere prikkel dan roken te zijn die het ontstekingsproces in stand houdt; gedacht kan worden aan virussen of bacteriën, auto-immuun prikkels of een afwijkend proces van weefselherstel na longschade.

Hoofdstuk 5: Herstel van veranderingen in epitheelcellen na stoppen met roken in COPD

Bij patiënten met COPD worden veranderingen in de bekleedende cellaag van de luchtwegen (epitheelcellen) gezien. Deze veranderingen zijn: toename van slijmproducerende cellen, verandering van de epitheellaag in plaveiselcelepitheel (metaplasie) en toegenomen proliferatie van epitheelcellen. In navolging van het vorige hoofdstuk, werd onderzocht of de veranderingen aan de epitheellaag herstellen na stoppen met roken en of dit afhankelijk is van de duur van stoppen. De bevindingen van dit onderzoek zijn:

- Ex-rokers met COPD hebben minder metaplasie en proliferatie van epitheelcellen dan rokers. Er was tevens een trend voor minder slijmproducerende cellen in ex-rokers, maar deze was niet statistisch significant.
- Er is geen verschil in epitheel kenmerken tussen rokers en COPD patiënten die kort gestopt zijn met roken.
- Bij patiënten met COPD die lang gestopt zijn worden minder slijmproducerende cellen gezien dan bij zowel rokers als patiënten die kort gestopt zijn, en minder proliferatie van epitheelcellen dan rokers.

Deze resultaten laten zien dat de veranderingen van de epitheelcellaag reversibel zijn na stoppen met roken. Echter de afname in proliferatie, metaplasie en slijmproducerende cellen is pas na langdurig stoppen zichtbaar (>3.5 jaar). Dit herstel van de epitheelcellaag zou kunnen bijdragen aan de gunstige effecten van stoppen met roken op symptomen en longfunctie door minder slijm productie en stase van slijm in de luchtwegen. Dat zou mogelijk kunnen leiden tot minder luchtweginfecties en exacerbaties.

Behandeling en luchtwegontsteking

Hoofdstuk 6: Klinische en ontstekingsremmende effecten van inhalatiecorticosteroiden met of zonder langwerkende luchtwegverwijders bij COPD

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat inhalatiecorticosteroiden een gunstig effect hebben op klachten en het aantal exacerbaties bij COPD patiënten. Daarnaast is er een verbetering in longfunctie in de eerste maanden na starten van de behandeling, maar de meeste studies laten geen effect op longfunctie achteruitgang zien op lange termijn. In dit hoofdstuk hebben we onderzocht wat het effect is van langdurig (2,5 jaar) versus kortdurend (6 maanden) behandelen met inha-

laticorticosteroiden op de longfunctie en luchtwegontsteking. Daarnaast hebben we onderzocht wat de additionele effecten van een langwerkende luchtwegverwijder zijn. De belangrijkste resultaten van dit onderzoek zijn:

- Langdurig behandelen met inhalaticorticosteroiden vermindert de achteruitgang in longfunctie, hyperreactiviteit en kortademigheidklachten van COPD patiënten.
- Deze gunstige klinische effecten gaan gepaard met een vermindering in ontstekingscellen in de biopten (lymfocyten en mestcellen) en in sputum (lymfocyten, neutrofielen, macrofagen) en een toename in intact epitheel in biopten.
- Stoppen met inhalaticorticosteroiden na 6 maanden behandeling doet de achteruitgang in longfunctie, hyperreactiviteit en kortademigheidklachten weer toenemen. Daarnaast treedt er een toename van lymfocyten, plasmacellen en mestcellen op in de biopten na stoppen.
- Toevoegen van een langwerkende luchtwegverwijder aan inhalaticorticosteroiden geeft een initiële verbetering in longfunctie en kortademigheidklachten, maar heeft geen additioneel effect op achteruitgang in longfunctie op lange termijn. Zo'n combinatie behandeling heeft geen additionele ontstekingsremmende werking in de luchtwegen.

Deze resultaten suggereren dat progressie van luchtwegobstructie in COPD vertraagd kan worden door behandeling met inhalaticorticosteroiden. Daarnaast hebben inhalaticorticosteroiden een ontstekingsremmende werking in de luchtwegen. Echter, het verschil in respons op behandeling en de karakteristieken van de onderzochte patiënten met andere onderzoeken suggereert dat binnen de heterogene groep van COPD patiënten er een subgroep bestaat die meer baat heeft bij inhalaticorticosteroiden.

Perspectief voor toekomstig onderzoek

De onderzoeken in dit proefschrift hebben bijgedragen aan het inzicht in de rol van luchtwegontsteking in ontstaan en behandeling van COPD. Uiteraard roepen deze nieuwe bevindingen nieuwe vragen op.

Wat is het natuurlijk beloop van luchtwegontsteking in biopten op lange termijn in COPD patiënten?

Wat is het effect van stoppen met roken en van behandeling met inhalatiecorticosteroiden op andere pathologische kenmerken (zoals activiteit van ontstekingscellen, bindweefselvorming en spiercellen) in de luchtwegen van COPD patiënten?

Zijn er kenmerken te identificeren in patiënten die voorspellend zijn voor een gunstig effect van behandeling met inhalatiecorticosteroiden?

Zijn er nieuwe behandelingen voor COPD te ontwikkelen die progressie van de ziekte kunnen stoppen en mortaliteit aan COPD kunnen verminderen?

