



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Difficult-to-treat asthma : mechanisms and risk factors

Veen, H.P.A.A. van

### Citation

Veen, H. P. A. A. van. (2010, September 2). *Difficult-to-treat asthma : mechanisms and risk factors*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/15918>

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/1887/15918>

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

# Chapter 9

Nederlandse Samenvatting



## Nederlandse Samenvatting

### Achtergrond

Astma is een ziekte van de luchtwegen, gekenmerkt door aanvallen van kortademigheid, hoesten en/of een piepende ademhaling. In de luchtwegen van een patiënt met astma zijn tekenen van chronische ontsteking aanwezig. De spieren van de luchtwegen zijn hyperreactief. Dat wil zeggen dat deze spieren sneller dan bij gezonde mensen en in sterkere mate reageren op prikkels in de omgeving en gaan samentrekken. Dit resulteert in een aanvalsgewijze luchtwegvernaauwing die kan optreden als reactie op specifieke (allergische) prikkels in de omgeving (bijvoorbeeld huisstofmijt), maar ook op aspecifieke (niet-allergische) prikkels zoals inspanning, rook of weersomstandigheden. De laatste jaren is steeds duidelijker geworden dat astma zich niet beperkt tot de luchtwegen (bronchiën) maar dat de ontstekingsverschijnselen ook voorkomen in het slijmvlies van de neus en neusbijholtes en in de longblaasjes (alveoli). Astma begint dus eigenlijk bij de neus en reikt tot diep in de longen.

De meerderheid van de patiënten met astma (90 to 95%) is goed te behandelen met inhalatiemedicatie bestaande uit ontstekingsremmers (corticosteroiden) en luchtwegverwijders. Echter bij 5 tot 10% van de mensen met astma wordt met deze medicamenten onvoldoende resultaat behaald. Deze groep patiënten hebben een moeilijk behandelbare vorm van astma. Moeilijk behandelbaar astma is een heterogene ziekte, dat wil zeggen dat patiënten onderling veel van elkaar kunnen verschillen. Niet alle mensen met moeilijk behandelbaar astma hebben namelijk dezelfde mate van klachten of dezelfde mate van luchtwegvernaauwing. Er kunnen verschillende uitingsvormen van de ziekte, ook wel fenotypes genoemd, worden onderscheiden.

Een deel van de patiënten blijft bijvoorbeeld, ondanks behandeling, klachten houden van astma aanvallen, ook wel exacerbaties genoemd. Voor deze aanvallen moeten ze worden behandeld met een hoge dosis corticosteroiden (prednison) en soms zelfs worden opgenomen in het ziekenhuis. Corticosteroiden hebben echter, bij frequent gebruik en hoge dosering, vooral op lange termijn veel bijwerkingen, zoals de ontwikkeling van hoge bloeddruk, staar en botontkalking. Voortdurende klachten van kortademigheid en ziekenhuisopnames kunnen patiënten met moeilijk behandelbaar astma in hun dagelijks functioneren beperken en leiden tot school- of werkverzuim.

Een andere groep patiënten die kan worden onderscheiden, zijn patiënten die niet zo zeer last hebben van astma aanvallen, maar waarbij er een blijvende vernauwing is van de luchtwegen (persisterende luchtwegvernaauwing). Bij patiënten met dit fenotype is in de loop van de jaren de longfunctie steeds verder achteruit gegaan, waardoor ze snel kortademig zijn en zich minder goed kunnen inspannen.

Om patiënten met een ernstige vorm van astma beter te kunnen behandelen is het belangrijk om te begrijpen waarom deze mensen onvoldoende baat hebben bij de gebruikelijke astmamedicatie. Meer kennis over de pathofysiologische mechanismen van moeilijk behandelbaar astma is noodzakelijk om nieuwe, effectievere astma medicijnen te kunnen ontwikkelen. Tot op heden is het echter nog steeds niet goed duidelijk waarom sommige patiënten met astma moeilijk behandelbaar zijn. Een mogelijke verklaring is dat de werking van ontstekingsremmers, zoals corticosteroiden, bij deze patiënten verminderd is. De patiënt is minder gevoelig (resistent) voor deze medicatie en heeft soms een veel hogere dosis nodig. Een andere verklaring is dat bij patiënten met moeilijk behandelbaar astma een ander type ontstekingscellen in de luchtwegen aanwezig is. Bij patiënten met astma zien we meestal een duidelijke ophoping van een specifiek type witte bloedcellen in de luchtwegen, de eosinofiele leukocyten. Deze cellen zijn zeer gevoelig voor corticosteroiden. Bij patiënten met moeilijk behandelbaar astma zien we vaak ook andere ontstekingscellen, zoals neutrofiële granulocyten, die ongevoelig zijn voor corticosteroiden. Een derde verklaring zou kunnen zijn dat juist patiënten met moeilijk behandelbaar astma veel ontstekingsverschijnselen hebben in de neus of diep in de longblaasjes, plaatsen die niet goed bereikt worden met inhalatiemedicatie.

Naast genoemde verklaringen zijn er nog veel meer redenen denkbaar waarom een patiënt met astma onvoldoende reageert op de gebruikelijke behandeling. De uitdaging in de klinische praktijk is om eerst bij de individuele patiënt uit te zoeken welke factoren het astma in negatieve zin beïnvloeden, zodat de behandeling vervolgens zo optimaal mogelijk op de patiënt kan worden afgestemd.

Dit proefschrift is gericht op het beantwoorden van de volgende onderzoeksvragen:

- waarom is een deel van de patiënten met astma moeilijk te behandelen en welke mechanismen liggen hieraan ten grondslag
- zijn er factoren die kunnen voorspellen bij welke patiënten met astma een meer dan fysiologische daling van de longfunctie zal plaatsvinden
- is het eosinofiele fenotype consistent over een langere tijdsperiode

### **Mechanismen die de ontwikkeling van persisterende luchtwegvernaauwing kunnen verklaren.**

Patiënten met astma zijn tussen de aanvallen door meestal klachtenvrij en hebben een normale longfunctie. Bij patiënten met moeilijk behandelbaar astma treedt echter in ongeveer 50% van de gevallen een persisterende luchtwegvernaauwing op. Het is onduidelijk waarom deze persisterende luchtwegvernaauwing ontstaat en welke veranderingen in

de luchtwegen hiervoor verantwoordelijk zijn. Genetische factoren, blootstelling aan sigarettenrook en chronische ontsteking in de luchtwegen spelen hierbij een belangrijke rol.

### **Hoofdstuk 3: de rol van alpha-1-antitrypsine deficiëntie bij het ontstaan van persistente luchtwegvernauwing**

#### *Doel van de studie*

Alpha-1-antitrypsine is een eiwit dat de long beschermt tegen schadelijke enzymen. Gebrek aan dit eiwit door een genetische afwijking kan leiden tot destructie van de long en resulteren in ernstig longemfyseem. Bij 95 % van de bevolking komt het zogenaamde PiM(M) fenotype van alpha-1-antitrypsine voor waarbij er normale hoeveelheden van het eiwit worden aangemaakt. Andere mogelijke vormen zijn onder andere PiMS, PiMZ, PiSZ en PiZZ. Het PiZZ fenotype is geassocieerd met het optreden van longemfyseem. In dit hoofdstuk werd onderzocht of een genetische deficiëntie in de alpha-1-antitrypsine productie bij patiënten met moeilijk behandelbaar astma geassocieerd is met persistente luchtwegvernauwing.

#### *Onderzoeksmethode*

Bij 122 patiënten met moeilijk behandelbaar astma werd het alpha-1-antitrypsine (AAT) fenotype bepaald. Patiënten werden ingedeeld in een PiM fenotype (meest voorkomend in de populatie) en het non-PiM fenotype. Tevens werden er longfunctieparameters gemeten: de FEV<sub>1</sub> (forced expiratory volume in one second, ook wel eensecondewaarde genoemd) en de VC (vitale capaciteit). Persistente luchtwegvernauwing werd gedefinieerd als een FEV<sub>1</sub> < 75% van de voorspelde waarde of een FEV<sub>1</sub>/VC ratio < 75% van de voorspelde waarde (beide gemeten na bronchusverwijdende medicatie) mits de totale longcapaciteit (TLC) groter was dan 75% van de voorspelde waarde.

#### *Resultaten*

Bij 6 patiënten was er sprake van een non-PiM fenotype (1 PiMF, 3 PiMS, 1 PiMZ en 1 PiSZ). Van de 58 patiënten met persistente luchtwegvernauwing had slechts 1,7% een non-PiM fenotype vs. 7,8% bij de groep van patiënten zonder persistente luchtwegvernauwing. Patiënten met een non-PiM fenotype hadden een hogere FEV<sub>1</sub>/VC ratio dan patiënten met een PiM fenotype. Er was geen associatie tussen het AAT fenotype en de FEV<sub>1</sub>.

#### *Conclusie*

Alpha-1-antitrypsine deficiëntie lijkt geen belangrijke risicofactor te zijn voor persistente luchtwegvernauwing bij patiënten met moeilijk behandelbaar astma. Hoewel bevestiging van deze bevindingen nodig is door follow-up studies met meer patiënten lijkt de routine bepaling van het alpha-1-antitrypsine fenotype bij patiënten met moeilijk behandelbaar astma en persistente luchtwegvernauwing niet geïndiceerd.

#### **Hoofdstuk 4: de relatie tussen alveolair NO en parameters van perifere luchtwegdysfunctie**

##### *Doel van de studie*

De rol van de kleine luchtwegen (ook wel perifere luchtwegen genoemd) in astma is nog onvoldoende duidelijk. Ontsteking van de kleine luchtwegen lijkt vooral voor te komen bij patiënten met ernstige vormen van astma. Het is moeilijk om ontsteking en dysfunctie van de kleine luchtwegen op een noninvasieve manier goed te meten. Rond 1990 is echter een nieuwe methode ontwikkeld om stikstofoxide (NO) in de uitademingslucht te meten. Uit onderzoek bleek dat NO in de uitademingslucht een maat is voor de ernst van de ontsteking in de luchtwegen. Door de concentratie NO te meten bij verschillende uitademingssnelheden kan worden afgeleid welk deel van het stikstofoxide uit de kleine luchtwegen (alveolair NO) en welk deel uit de grote luchtwegen (bronchiaal NO) afkomstig is. Met behulp van longfunctieonderzoek kan de (dys)functie van de kleine luchtwegen worden gemeten. De hypothese van deze studie was dat parameters van perifere luchtwegdysfunctie en luchtweginflammatie aan elkaar gerelateerd zijn en dat de ernst van perifere luchtwegafwijkingen toeneemt naarmate de ernst van astma toeneemt.

##### *Onderzoeksmethode*

Bij 17 patiënten met licht tot matig astma en 14 patiënten met ernstig astma werd het alveolaire NO bepaald en vergeleken. Tevens werden parameters van kleine luchtwegdysfunctie gemeten in beide groepen en vergeleken: totale long capaciteit (TLC), residuaal volume (RV), thoracaal gas volume (FRC), helling van de stikstofuitwastest ( $dN_2$ ), closing capacity (CC/TLC) en de afname in FVC (geforceerde vitale capaciteit) tijdens een metacholine provocatietest ( $\Delta FVC$ ). De associatie tussen alveolair NO en bovengenoemde parameters werd onderzocht.

##### *Resultaten*

Bij patiënten met ernstig astma werd een sterke correlatie aangetoond tussen alveolair NO en RV/TLC, FRC, CC/TLC en  $dN_2$ . Deze correlatie werd niet gevonden bij patiënten met licht tot matig astma. Patiënten met ernstig astma hadden een hoger  $dN_2$  en een hoger  $\Delta FVC$  dan patiënten met licht tot matig astma. Patiënten met ernstig astma die chronisch orale corticosteroiden (prednison) gebruikten hadden een hoger alveolair NO dan patiënten die alleen inhalatiesteroiden gebruikten en dan patiënten met de lichtere vorm van astma.

##### *Conclusie*

Er is een positieve relatie tussen de ernst van de ontsteking in de perifere luchtwegen (gemeten via alveolair NO) en de mate van dysfunctie van deze luchtwegen bij patiënten met ernstig astma. Patiënten die chronisch orale steroïden gebruiken hebben de meeste afwijkingen in de perifere luchtwegen vergeleken met de andere astma patiënten in deze

studie. Dit suggereert dat deze patiënten mogelijk aanvullende ontstekingsremmende medicatie nodig hebben om de afwijkingen in de perifere luchtwegen adequaat te behandelen.

### **Patiënten met moeilijk behandelbaar astma en overgewicht: een apart fenotype?**

Wetenschappelijk onderzoek heeft een verband laten zien tussen het hebben van obesitas (body mass index (BMI)  $\geq 30$ ) en het vóórkomen van astma. Tevens zijn er aanwijzingen dat het hebben van ernstig overgewicht geassocieerd is met ernstiger astma. Meerdere mechanismen spelen hierbij een rol. Hierbij moet gedacht worden aan genetische factoren die leiden tot zowel astma als overgewicht, mechanische invloed van vetweefsel op de longfunctie, en het vóórkomen van comorbiditeit bij patiënten met astma en overgewicht. Daarnaast is aangetoond dat obesitas leidt tot een lichte vorm van systemische inflammatie ten gevolge van adiponectine en leptine geproduceerd door vetcellen (adipocyten). Deze systemische inflammatie kan mogelijk leiden tot inflammatoire veranderingen in de luchtwegen en resulteren in astma.

### **Hoofdstuk 5: de rol van obesitas bij moeilijk behandelbaar astma**

#### *Doel van de studie*

In deze studie werd bij een groep van patiënten met moeilijk behandelbaar astma onderzocht of patiënten met obesitas qua klinisch en inflammatoir profiel verschillen van de patiënten zonder obesitas.

#### *Onderzoeksmethode*

Bij 136 patiënten met moeilijk behandelbaar astma werd de associatie onderzocht tussen obesitas en de volgende parameters:

- long functie parameters ( $FEV_1$ , FRC/TLC (functionele residuale capaciteit/totale longcapaciteit))
- inflammatoire markers (% bloed eosinofielen, % sputum eosinofielen en neutrofielen, stikstofoxide in de uitademingslucht (FeNO), C-reactive protein)
- bronchiale hyperreactiviteit
- comorbiditeit (de aanwezigheid van chronische sinusitis, gastro-oesophageale reflux, obstructief slaap apneu syndroom en psychopathologie) onderzocht.

#### *Resultaten*

Patiënten met obesitas ( $n=29$ ) hadden een hogere  $FEV_1$  en een lagere FRC/TLC ten opzichte van niet obese patiënten. Er was een negatieve relatie tussen de BMI en het percentage sputum eosinofielen en tussen de BMI en FeNO. Patiënten met obesitas hadden een hoger risico op gastro-oesophageale reflux en slaap apneu syndroom.



### *Conclusie*

Patiënten met moeilijk behandelbaar astma en obesitas hebben minder tekenen van luchtweginflammatie dan patiënten zonder obesitas, maar meer comorbiditeit en een afname van de functionele residuale capaciteit. Dit impliceert dat obese patiënten met astma moeilijk behandelbaar kunnen worden door een negatief effect van het overgewicht op de longfunctie, of door de aanwezige comorbiditeit die de astma symptomen verergerd.

### **Voorspellers van een versnelde achteruitgang in longfunctie.**

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat patiënten met astma een grotere afname in longfunctie hebben per jaar dan gezonde personen. Een versnelde achteruitgang in longfunctie kan uiteindelijk leiden tot een blijvende luchtwegvernauwing. Door patiënten die een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van blijvende luchtwegvernauwing in een vroege fase te identificeren, kan door aanpassing van de behandeling deze achteruitgang mogelijk worden voorkomen.

Biomarkers zijn karakteristieken van biologische processen die meetbaar zijn in het lichaam van de patiënt, zoals bijvoorbeeld in het bloed of in het sputum (slijm uit de longen). Biomarkers worden in de geneeskunde al gebruikt bij de diagnostiek van sommige ziekten, of bijvoorbeeld om het beloop of prognose van een ziekte te voorspellen. De vraag is of bepaalde biomarkers kunnen voorspellen welke patiënten met astma een verhoogd risico hebben op een versnelde achteruitgang in longfunctie.

### **Hoofdstuk 6: voorspellers van de achteruitgang van longfunctie**

#### *Doel van de studie*

In deze studie werd onderzocht of bepaalde karakteristieken van de patiënt met astma (zoals leeftijd waarop het astma begon, duur van de ziekte, aanwezigheid van allergie, bronchiale hyperreactiviteit, eosinofielen in bloed en sputum, en stikstofoxide in de uitademingslucht (FeNO) zijn geassocieerd met een versnelde achteruitgang in longfunctie.

#### *Onderzoeksmethode*

Van de 136 patiënten die tussen 1998 en 1999 werden gerekruteerd werd ruim 5 jaar later bij 98 patiënten opnieuw een longfunctie gemeten. De voorspellende waarde van bovengenoemde parameters op de achteruitgang in FEV<sub>1</sub> in ml/jaar werd geanalyseerd.

#### *Resultaten*

Van alle parameters die werden onderzocht was alleen FeNO geassocieerd met een versnelde achteruitgang in longfunctie. Patiënten met een hoog FeNO ( $\geq 20$ ppb) hadden een bijna twee keer zo grote kans op een versnelde achteruitgang in longfunctie ( $\geq 25$  ml/jaar) dan de overige patiënten. De groep patiënten die bij aanvang van de studie een normale

longfunctie had én een hoog FeNO, had het meeste risico op een versnelde achteruitgang in longfunctie (relatief risico 3.1).

### *Conclusie*

Stikstofoxide in de uitademingslucht is een voorspeller van een versnelde achteruitgang in longfunctie bij patiënten met moeilijk behandelbaar astma, in het bijzonder bij patiënten met een normale longfunctie als uitgangswaarde.

### **Het eosinofiele fenotype: blijvend aanwezig of niet?**

Tussen patiënten met moeilijk behandelbaar astma bestaan niet alleen onderlinge verschillen in klinische kenmerken, maar er bestaan ook verschillen in het type ontstekingsproces in de luchtwegen. Met betrekking tot dit ontstekingsproces wordt wel onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder (of een minder uitgesproken) eosinofiele ontsteking in de luchtwegen. Onderzoek heeft aangetoond dat deze eosinofiele ontsteking geassocieerd is met het optreden van ernstige astma aanvallen en de aanwezigheid van persisterende luchtwegvernauwing. Patiënten met moeilijk behandelbaar astma waarbij, ondanks behandeling, een eosinofiele ontsteking in de luchtwegen aantoonbaar is worden beschouwd als een apart fenotype. Het is echter nog onduidelijk of deze eosinofiele ontsteking een permanente karakteristiek is van deze patiënten en hoe deze kan worden verklaard. Antwoord op deze vragen kan ons helpen om in de toekomst een juiste subgroep van patiënten te identificeren die mogelijk baat heeft bij nieuwe anti-inflammatoire therapieën gericht op het tegengaan van deze eosinofiele ontsteking.

## **Hoofdstuk 7: consistentie van het eosinofiele fenotype**

### *Doel van de studie*

Het analyseren van de consistentie van het eosinofiele fenotype in patiënten met moeilijk behandelbaar astma over een periode van 5-6 jaar. Tevens werd onderzocht welke klinische of inflammatoire karakteristieken geassocieerd zijn met permanente eosinofiele ontsteking.

### *Onderzoeksmethode*

Van 44 patiënten met moeilijk behandelbaar astma werd het sputum onderzocht op twee tijdstippen (tussenperiode van 5-6 jaar) om de consistentie van eosinofiele ontsteking te kunnen bepalen. De associatie tussen permanente eosinofiele ontsteking en klinische kenmerken (leeftijd waarop het astma begon, duur van astma, aanwezigheid van allergie, aantal exacerbaties, FEV<sub>1</sub>, bronchiale hyperreactiviteit, ontsteking van de neusbijholten (sinussen)) en parameters van luchtwegontsteking (eosinofielen in het bloed, FeNO) werd onderzocht.

### *Resultaten*

Bij 70% van de patiënten met eosinofiele ontsteking was dit een consistent fenomeen over de tijd. Bij 96% van de patiënten die geen eosinofilie hadden bleef dit ook zo. Ernstige ontsteking van de neusbijholten was de enige onafhankelijke factor die geassocieerd was met permanente eosinofiele ontsteking.

### *Conclusie*

De aanwezigheid van eosinofiele ontsteking ondanks behandeling met corticosteroiden is een persisterend kenmerk bij patiënten met moeilijk behandelbaar astma. Ernstige ontsteking van de neusbijholten is geassocieerd met persisterende eosinofiele inflammatie van de luchtwegen.

### **Tenslotte**

Onderzoek leidt zoals alle wetenschappers weten altijd tot meer vragen dan antwoorden. Een aantal van deze vragen zullen wellicht in de nabije of verre toekomst kunnen worden opgelost:

- welk mechanisme ligt ten grondslag aan de versnelde achteruitgang van de longfunctie en de ontwikkeling van persisterende luchtwegvernauwing bij een deel van de patiënten met astma?
- is behandeling met klein moleculaire steroiden meer effectief dan conventionele steroiden bij patiënten met tekenen van ontsteking van de kleine luchtwegen?
- wat is de oorzaak van een hoog FeNO bij patiënten met moeilijk behandelbaar astma en is het zinvol en mogelijk om deze waarden te verlagen?
- hoe kunnen we FeNO metingen effectief gebruiken bij de behandeling van patiënten met astma?
- kan fenotypering van astma ons helpen om de behandeling van patiënten met moeilijk behandelbaar astma te verbeteren?