



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Airway inflammation in asthma : from concept to the clinic

Rensen, E.L.J. van

Citation

Rensen, E. L. J. van. (2006, May 11). *Airway inflammation in asthma : from concept to the clinic*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4383>

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/1887/4383>

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



Nederlandse samenvatting

Achtergrond

Wat is astma?

Patiënten met astma hebben het regelmatig benauwd. Kenmerkend voor de ziekte is dat de benauwdheid gepaard gaat met een piepende ademhaling, hoesten en het opgeven van slijm. Tussen de aanvallen van benauwdheid zijn patiënten doorgaans klachten vrij. Meestal ontstaan de klachten op jonge leeftijd en is astma een chronische ziekte waarvan patiënten gedurende hun hele leven last hebben. Het is echter ook mogelijk dat de eerste symptomen pas op latere leeftijd optreden. Allergieën en astma gaan vaak samen. Het merendeel van de patiënten is allergisch voor huisstofmijt, katten, honden, gras- en/of boompollen. Tot op heden is de ziekte nog niet te genezen; een goede behandeling is echter wel vaak mogelijk. Desondanks is het hebben van de ziekte astma voor veel patiënten een grote beperking in het dagelijks leven.

Het percentage van de bevolking dat astma heeft, verschilt van land tot land. Van een paar procent tot 1/3 van de mensen heeft symptomen. Bij 2 tot 12% van de personen is ook de diagnose astma gesteld. Voor Nederland betekent dit dat er ongeveer 430.000 mensen astma hebben. Dit maakt astma wereldwijd tot een van de meest voorkomende chronische ziekten. In de laatste decennia is het vóórkomen van astma flink toegenomen. In enkele landen zijn de percentages sinds de jaren 70 zelfs verdubbeld. Er is geen duidelijke verklaring voor deze stijging. Recente onderzoeken tonen echter aan dat het aantal mensen met astma momenteel gelijk blijft of zelfs afneemt. Het zal in de komende jaren duidelijk worden of deze trend doorzet.

Risicofactoren voor het krijgen van astma

Astma is deels een erfelijke ziekte. Dit betekent dat wanneer de moeder of de vader astma heeft, er een grote kans is dat hun kinderen de ziekte ook zullen krijgen. Het lijkt er echter niet op dat één duidelijke genetische afwijking hiervoor verantwoordelijk is. Zoals eerder aangegeven gaan allergieën en astma vaak samen. Allergisch zijn is dan ook de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van de ziekte. Ook is aangetoond dat een frequente blootstelling aan allergenen (huisstofmijt of dieren) in de omgeving, de kans op het ontstaan van astma vergroot. Daarnaast lijkt het erop dat het doormaken van bepaalde virusinfecties op jonge leeftijd het vervolgens krijgen van de ziekte waarschijnlijker maakt. Kinderen die opgroeien op een boerderij daarentegen blijken juist minder vaak allergieën en astma te hebben. Het bovenstaande suggereert dat het voorkomen van astma mogelijk zou moeten zijn. Onderzoeken die gedaan zijn op het gebied van preventie laten tot op heden teleurstellende resultaten zien. Zo bleek bijvoorbeeld het verminderen van de blootstelling aan huisstofmijt bij pasgeborenen niet te leiden tot minder astma. De meest overtuigende resultaten werden vooralsnog gevonden bij onderzoek naar het effect van probiotica. Het gebruik van deze probiotica (gezonde bacteriën) door zwangere vrouwen resulteerde namelijk in minder eczeem bij hun kinderen. Misschien biedt dit een mogelijkheid om in de toekomst de ontwikkeling van astma te voorkomen.

Luchtwegontsteking en astma

Het afweersysteem van patiënten met astma reageert uitzonderlijk op prikkels zoals bijvoorbeeld katten. Hierdoor ontstaat de chronische ontsteking van de luchtwegen die kenmerkend is voor astma. De slijmvliezen aan de binnenkant van de luchtwegen zwellen op en produceren meer slijm dan normaal. Ook trekken de spieren om de luchtwegen samen, waardoor de luchtwegen zich vernauwen. Dit geeft benauwdheid, hoesten en/of een piepende ademhaling. Diverse stoffen en cellen komen vanuit de bloedbaan de luchtwegen binnen en veroorzaken daar een ontstekingsreactie. Deze ontsteking begint direct na het inademen van allergenen en gaat ook nog langer door zodat de ontstekingsreactie chronisch wordt. Daarnaast leidt dit tot permanente veranderingen in de structuur en samenstelling van het longweefsel. Hierdoor is de longfunctie bij sommige patiënten blijvend verminderd.

Dit proefschrift

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

- ontstekingsmediatoren bij astma (dit zijn stoffen die het lichaam zelf aanmaakt tijdens de ontstekingsreactie)
- het monitoren van luchtwegontsteking
- het behandelen van luchtwegontsteking

Rol van ontstekingsmediatoren

Achtergrond

IL-5 is een ontstekingsmediator die bij astma een belangrijke rol lijkt te spelen. Deze stof wordt door het lichaam zelf gemaakt. Bij gezonde personen is IL-5 niet of nauwelijks aanwezig, echter in patiënten met astma kan deze stof zowel in het bloed als in de longen aangetoond worden. Hoe ernstiger de ziekte, des te meer IL-5 er door het lichaam geproduceerd wordt. In het laboratorium en bij proefdieren is aangetoond dat IL-5 in actieve rol speelt tijdens de ontstekingsreactie. IL-5 blijkt namelijk de eosinofiel (een ontstekingscel) te laten rijpen en te activeren. Geactiveerde eosinofielen gaan dan vanuit de bloedbaan naar de longen. Hier veroorzaken zij de ontstekingsreactie, die vervolgens de voor astma zo bekende klachten van benauwdheid geeft. Het is echter nog onduidelijk of IL-5 ook de gevoeligheid van de luchtwegen voor prikkels verhoogt. In **hoofdstuk 2** gaat het over de volgende vragen:

Onderzoeksvragen

- Verhoogt IL-5 de gevoeligheid van de luchtwegen voor prikkels?
- Is het effect dat IL-5 heeft op de ziekte afhankelijk van de plaats (bloedbaan of longen) in het lichaam waar deze stof zich bevindt?

Onderzoeksmethode

Patiënten met een lichte vorm van astma kregen IL-5 op 2 manieren toegediend: via inademing zodat de stof direct in de longen komt en via een prik zodat het direct in de bloedbaan komt. Vervolgens werden de hoeveelheid eosinofielen in het bloed en in de longen gemeten. Ook werd de gevoeligheid van de luchtwegen voor prikkels bepaald.

Resultaten

IL-5 in de bloedbaan bleek direct de hoeveelheid eosinofielen in het bloed te doen toenemen. IL-5 had echter geen effect op het aantal eosinofielen in de luchtwegen. Interessant was dat de gevoeligheid van de luchtwegen voor prikkels niet veranderde door de toediening van IL-5.

Conclusies

Het effect dat IL-5 heeft op de ontstekingsreactie bij patiënten met astma richt zich met name op de bloedbaan. Omdat IL-5 geen invloed blijkt te hebben op de gevoeligheid van de luchtwegen, speelt IL-5 waarschijnlijk geen cruciale rol bij astma. Een nieuw geneesmiddel dat de werking van IL-5 blokkeert, bleek inderdaad bij patiënten met astma niet effectief te zijn.

Monitoren van luchtwegontsteking

Achtergrond

De behandeling van astma is erop gericht om de luchtwegontsteking zoveel mogelijk te verminderen. Hierbij is het van belang dat een arts precies weet hoe ernstig deze ontsteking bij een patiënt is. Immers, ernstige luchtwegontsteking zou zware aanvallen van benauwdheid en ook blijvende schade aan de luchtwegen kunnen veroorzaken. Maar aan de andere kant leidt te veel medicatie ook tot onnodige bijwerkingen. De ernst van de ontsteking varieert van patiënt tot patiënt, maar ook bij een patiënt kan de luchtwegontsteking het ene moment ernstiger zijn dan op het andere. Het vragen naar de hoeveelheid klachten zou een betrekkelijk eenvoudige manier kunnen zijn om de ernst vast te stellen. Helaas blijken deze klachten geen goede weerspiegeling te zijn van de ernst van de ontsteking. Dit komt mogelijk omdat patiënten klachten niet altijd goed herkennen. Het kan ook veroorzaakt worden doordat klachten en ontsteking niet altijd hand in hand gaan.

Er zijn drie verschillen methoden ontwikkeld waarmee luchtwegontsteking op een voor de patiënt niet belastende manier gemeten kan worden.

Ten eerste het bepalen van de luchtwegovergevoeligheid voor de stof methacholine. Het inademen van methacholine geeft bij gezonde personen geen klachten. Patiënten met astma worden echter benauwd zodra zij methacholine inademen. Patiënten met ernstige luchtwegontsteking blijken al van een lage hoeveelheid methacholine benauwd te worden, terwijl patiënten met nauwelijks ontsteking pas na een hoge concentratie

methacholine klachten krijgen. In het laboratorium kan op een veilige en gecontroleerde manier de gevoeligheid van de luchtwegen voor methacholine bepaald worden.

Het bepalen van de hoeveelheid eosinofielen (ontstekingscellen) in het slijm is de tweede methode om luchtwegontsteking te bepalen. Een probleem hierbij is dat niet alle patiënten dit slijm spontaan kunnen ophoesten. Echter na het inademen van een zoute nevel lukt dit vaak wel. Vervolgens kan in dit opgehoeste slijm het aantal eosinofielen bepaald worden. Hiermee wordt de mate van luchtwegontsteking vastgesteld.

Tot slot komt er in de uitgeademde lucht een stof voor die geproduceerd wordt tijdens de ontstekingsreactie. Deze stof heet stikstof mono-oxide, afgekort NO. Door te blazen in een apparaat (als bij een alcohol blaastest) wordt de hoeveelheid NO in de uitgeademde lucht gemeten.

In **hoofdstuk 3** van dit proefschrift zijn deze drie methoden met elkaar vergeleken. Hierbij is gebruik gemaakt van een standaard onderhoudsmedicatie voor astma: inhalatie cortico-steroiden. Van deze medicatie is bekend dat het de ontstekingsreactie remt.

Onderzoeksvraag

- Welk effect heeft een handeling met inhalatie cortico-steroiden op gevoeligheid van de luchtwegen voor methacholine, op het aantal eosinofielen in het slijm en op de hoeveelheid NO in de uitgeademde lucht bij patiënten met astma?

Onderzoeksmethoden

Vijfentwintig patiënten met astma zijn gedurende 4 weken behandeld met inhalatie cortico-steroiden of placebo (een nepmiddel). Voor, tijdens en na deze behandeling zijn gevoeligheid van de luchtwegen voor methacholine, het aantal eosinofielen in het slijm en de hoeveelheid NO in de uitgeademde lucht bepaald.

Resultaten

De behandeling met inhalatie cortico-steroiden verminderde significant de gevoeligheid van de luchtwegen voor methacholine, het aantal eosinofielen in het slijm en de hoeveelheid NO in de uitgeademde lucht. Bij de patiënten die de placebo behandeling hadden gekregen, werden geen veranderingen gemeten. Echter de door inhalatie cortico-steroiden veroorzaakte afnames waren niet vergelijkbaar tussen de drie methoden. De ene patiënt kon bijvoorbeeld een grote daling in het aantal eosinofielen hebben en een kleine afname in NO, terwijl dit bij een andere patiënt juist weer het omgekeerde was.

Conclusies

Alle drie de methoden zijn goed bruikbaar om de ernst van de luchtwegontsteking vast te stellen. Ze geven echter wel verschillende informatie over deze ontsteking en moeten daarom misschien naast elkaar gebruikt worden.

Achtergrond

Luchtwegontsteking bij astma bestaat niet alleen uit ontstekingscellen en mediators. Het ontstaan van oedeem (zwellen door vocht) vormt ook een belangrijk onderdeel van het ontstekingsproces. Het is echter niet goed mogelijk om de ernst van het oedeem bij patiënten te meten. Het is bekend dat bij oedeemvorming, als gevolg van lekkage van de bloedvaten, eiwitten in de luchtwegen komen. Deze eiwitten kunnen gemeten worden in het opgehoeste slijm.

In **hoofdstuk 4** is onderzocht of opgehoest slijm geschikt is voor het monitoren van de ernst van oedeem. Hierbij is gebruikt gemaakt van substance P. Substance P wordt geproduceerd tijdens de ontstekingsreactie door de zenuwen in de luchtwegen. Het is een van de belangrijkste veroorzakers van oedeem en lekkage. Het inademen van substance P veroorzaakt benauwdheid bij patiënten. Als controle is gebruikt gemaakt van neurokinine A. Deze stof is erg vergelijkbaar met substance P. Het wordt ook door de zenuwen geproduceerd en geeft tevens benauwdheid. Neurokinine A veroorzaakt aan de andere kant geen oedeem en lekkage.

Onderzoeksvraag

- Is het mogelijk om in opgehoest slijm de ernst van oedeem te bepalen?

Onderzoeksmethoden

Zowel voor als na het inademen van substance P werden patiënten met astma gevraagd slijm op te hoesten. In dit slijm werden verschillende eiwitten die vrijkomen bij oedeemvorming gemeten. Tevens werden dezelfde eiwitten bepaald voor en na het inademen van neurokinine A.

Resultaten

Na inademing van substance P werden significant meer eiwitten gemeten dan na neurokinine A. Dit verschil was het duidelijkst meetbaar bij het eiwit alpha-2-macroglobuline.

Conclusies

Door middel van het inademen van substance P en het vervolgens ophoesten van slijm is het goed mogelijk om de ernst van oedeem te bepalen. Hiermee kan in de toekomst bijvoorbeeld ook het effect van nieuwe medicatie op oedeemvorming bepaald worden.

Achtergrond

Bij een bepaalde groep astmapatiënten blijkt de longfunctie na verloop van tijd blijvend af te nemen. Op dit moment is het nog niet mogelijk om te voorspellen bij welke patiënten dit het geval zal zijn. Het lijkt erop dat luchtwegontsteking hierin een belangrijke rol speelt.

In **hoofdstuk 5** is onderzocht of aan de hand van de ontsteking in de luchtwegen voorspeld kan worden welke patiënten een blijvende vermindering in longfunctie zullen krijgen.

Onderzoeksvragen

- Voorspelt luchtwegontsteking de blijvende vermindering in longfunctie?

Onderzoeksmethoden

Bij 32 patiënten met astma was, in een ander onderzoek 7½ jaar geleden, de ontsteking in de luchtwegen bepaald. Deze bepaling was gedaan in een biopsie dat in de luchtwegen was genomen door middel van een bronchoscopie. Hierbij gaat de longarts met een slangetje via de keel naar de longen en neemt daar minuscule hapjes (biopsies). In deze biopsies kan bepaald worden welke ontstekingscellen er in de luchtwegen aanwezig zijn. In het huidige onderzoek is bij dezelfde mensen opnieuw de longfunctie bepaald. Vervolgens is berekend of en zo ja hoeveel, deze longfunctie was verminderd ten opzichte van 7½ jaar geleden. Tot slot is de relatie tussen de vermindering in longfunctie en de ernst van de ontsteking bepaald.

Resultaten

De verschillen tussen de patiënten waren erg groot. In de afgelopen 7½ jaar was bij sommige patiënten de longfunctie verbeterd, terwijl bij anderen de longfunctie met ruim 1 liter was afgenomen. Patiënten met een grote vermindering in longfunctie bleken meer CD8 cellen te hebben, dan patiënten bij wie de longfunctie hetzelfde was gebleven. Deze CD8 cel is een bekende ontstekingscel in de luchtwegen. De cel herkent virussen en allergenen die ingeademd worden. Nadat de cel geactiveerd is, worden andere ontstekingscellen aangetrokken en ook actief. Hierdoor ontstaat een ontstekingsproces waarbij ook structurele veranderingen in de luchtwegen zouden kunnen optreden.

Conclusies

Luchtwegontsteking, en specifiek de hoeveelheid CD8 cellen, voorspelt de vermindering in longfunctie bij patiënten met astma. Dit suggereert dat medicatie die gericht is tegen CD8 cellen mogelijk in de toekomst de blijvende vermindering in longfunctie kan voorkomen.

Behandelen van luchtwegontsteking

Achtergrond

Een arts zal bij de behandeling van astma er naar streven dat een patiënt zo min mogelijk symptomen heeft. De belangrijkste medicijnen hiervoor zijn ontstekingsremmers en luchtwegverwijders. Ontstekingsremmers bestrijden de ontsteking in de luchtwegen. Luchtwegverwijders zorgen ervoor dat de spiertjes rondom de luchtwegen verslappen, waardoor de luchtwegen bijna direct weer wijder worden en de benauwdheid verdwijnt. Ontstekingsremmers moet een patiënt dagelijks innemen, terwijl luchtwegverwijders alleen ingenomen hoeven te worden bij klachten van benauwdheid om deze snel te verminderen. Daarnaast is het van belang dat de longfunctie goed blijft. Deze longfunctie kan in het ziekenhuis gemeten worden, maar

ook thuis op een klein apparaat. Dit apparaat meet de maximale hoeveelheid uitgeademde lucht, de zogenaamde PEF. Door de PEF dagelijks 's ochtends en 's avonds te meten krijgt de arts een goed beeld van de longfunctie van een patiënt. Dus de hoeveelheid ontstekingsremmers die een arts voorschrijft, is afhankelijk van de symptomen, hoe vaak een patiënt luchtwegverwijders gebruikt en de longfunctie. Als er een groot verschil is tussen de PEF die 's ochtends en 's avonds gemeten wordt, kan dit wijzen op een instabiele fase van de ziekte. Een maat om dit aan te geven, is de PEF variabiliteit. Deze PEF variabiliteit wordt op dit moment niet meegenomen in de behandeling van astma.

In **hoofdstuk 6** is onderzocht of behandeling op basis van de PEF variabiliteit zinvol is.

Onderzoeksvraag

- Voorspelt de mate van PEF variabiliteit of de behandeling van astma onder controle is?

Onderzoeksmethoden

Bij 75 patiënten met astma, die volgens de huidige richtlijnen behandeld werden, werd de PEF variabiliteit bepaald. Drie maanden later werd gekeken of bij deze patiënten het astma onder controle was.

Resultaten

De patiënten bij wie de PEF variabiliteit in het begin van het onderzoek hoog was, hadden 8 keer zoveel kans dat hun astma drie maanden later niet meer onder controle was.

Conclusies

De mate van PEF variabiliteit voorspelt of astma onder controle is. Deze maat dient daarom meegenomen te worden in de behandeling van astma.

Achtergrond

Recent is er een nieuw medicijn voor astma ontwikkeld: omalizumab. Dit medicijn is een antilichaam tegen IgE. Het stofje IgE wordt in het lichaam van allergische patiënten veel geproduceerd en staat aan de basis van het ontstekingsproces. Omalizumab bindt aan het IgE en zou op deze manier ontsteking verminderen, waardoor de allergie en daarmee astmaklachten zouden afnemen.

In **hoofdstuk 7** is onderzocht welk effect omalizumab heeft op de ernst van astma.

Onderzoeksvragen

- Remt omalizumab de benauwdheid na het inademen van allergenen?
- Voorkomt omalizumab ontsteking na het inademen van allergenen?
- Verbeterd omalizumab de PEF?
- Verlaagt omalizumab de gevoeligheid van de luchtwegen voor methacholine?
- Vermindert omalizumab het aantal eosinofielen in het slijm?

Onderzoeksmethoden

Gedurende 12 weken zijn 25 astmapatiënten behandeld met omalizumab of placebo. Voor en na deze behandeling is de benauwdheid na het inademen van allergenen gemeten en is vervolgens met behulp van een bronchoscopie in een biopsie de ontsteking bepaald. Daarnaast hebben de patiënten dagelijks hun longfunctie door middel van de PEF gemeten. Ook werd de gevoeligheid van de luchtwegen voor methacholine vastgesteld en het aantal eosinofielen in het slijm bepaald.

Resultaten

Na 12 weken was de PEF verbeterd in de patiënten die met omalizumab behandeld waren. Daarnaast bleek het inademen van allergenen geen benauwdheid of luchtwegontsteking meer te geven. Ook was het aantal eosinofielen in het slijm sterk verminderd. De gevoeligheid voor methacholine echter was onveranderd gebleven.

Conclusies

Omalizumab blijkt zowel luchtwegontsteking als klachten te doen afnemen bij patiënten met astma. Het feit dat omalizumab de gevoeligheid voor methacholine niet vermindert, dient verder onderzocht te worden.

Conclusies

De belangrijkste conclusies die getrokken kunnen worden, staan hieronder vermeld:

- Het effect dat IL-5 heeft op de ontstekingsreactie bij patiënten met astma richt zich met name op de bloedbaan (hoofdstuk 2).
- De gevoeligheid van de luchtwegen voor methacholine, het aantal eosinofielen in slijm en de hoeveelheid NO in de uitgeademde lucht zijn 3 methoden die goed bruikbaar zijn om de ernst van de luchtwegontsteking vast te stellen (hoofdstuk 3).
- Door middel van het inademen van substance P en het vervolgens ophoesten van slijm is het goed mogelijk om de ernst van oedeem te bepalen (hoofdstuk 4).
- Luchtwegontsteking, en specifiek de hoeveelheid CD8 cellen, voorspelt de vermindering in longfunctie bij patiënten met astma (hoofdstuk 5).
- De mate van PEF variabiliteit voorspelt of astma onder controle is (hoofdstuk 6).
- Omalizumab blijkt zowel luchtwegontsteking als klachten te doen afnemen bij patiënten met astma (hoofdstuk 7).

Vragen

Dit proefschrift levert naast resultaten en conclusies, ook een aantal vragen op. Hieronder staan de belangrijkste:

- Welke methode om luchtwegontsteking te monitoren is het meest kosten-effectief?
- Is het mogelijk om de behandeling van astma te verbeteren als de ernst van luchtwegoedeem wordt meegenomen?
- Welke meting voorspelt de ernst van astma op de lange termijn?
- Is het mogelijk om astma beter onder controle te krijgen als de mate van PEF variabiliteit bepaald wordt?
- Is het op den duur ongunstig voor de patiënt dat de verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor methacholine na behandeling met omalizumab onveranderd aanwezig blijft?

