

Een nieuwe kijk op astma met therapeutische consequenties

WTJ van den Brink, GP Bootsma

Huidige behandeling van astma

In alle (inter)nationale richtlijnen, waaronder ook de NHG-Standaard¹ wordt naast voorlichting en adviezen voor de medicamenteuze behandeling van astma het zogeheten stappenplan gehanteerd. Naast het voorschrijven van alleen kortwerkende bèta-2-agonisten voor intermitterend astma (stap 1) wordt de basisbehandeling van het (mild) persisterend astma gevormd door dagelijkse toediening van inhalatiesteroïden om zowel de chronische ontsteking van de luchtwegwand en daarmee de bronchiale hyperreactiviteit te verminderen als exacerbaties te voorkomen (stap 2). De kortwerkende luchtwegverwijders hebben op 'zonodig'-basis een vangnetfunctie bij incidentele obstructies. Het overgrote deel van de patiënten in de huisartsenpraktijk zal met deze behandeling goed onder controle gehouden kunnen worden.

Wanneer de behandeldoelen (tabel 1) met deze behandeling niet gehaald worden, zal moeten worden nagegaan wat de oorzaak daarvan is. Als dit komt door een slechte therapietrouw en roken van de patiënt, moet daar wat aan worden gedaan. Wanneer dit geen verbetering brengt, heeft de huisarts de keus uit verwijzing naar de longspecialist voor nadere diagnostiek of verdere medi-

Samenvatting

Van den Brink WTJ, Bootsma GP. Een nieuwe kijk op astma met belangrijke therapeutische consequenties. Huisarts Wet 2003;46(1):33-6.

Patiënten die – zonder acuut moment – niet stabiel zijn op hun onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroïden, lijken meer baat te hebben bij toevoeging van langwerkende bèta-2-agonisten dan ophoging van hun inhalatiesteroïden. Vanuit een bredere kijk op de onderliggende pathofysiologische mechanismen kan dit verklaard worden door de grotere invloed van bronchoconstrictie bij persisterend astma dan tot nu toe werd aangenomen. Bovendien zijn er aanwijzingen dat beide medicamenten op verschillende fronten elkaar positief beïnvloeden, wat kan bijdragen tot een betere effectiviteit van de afzonderlijke middelen.

Drs. W.T. J. van den Brink, longarts te Hilversum;

Dr. G.P. Bootsma, longarts, afdeling Longziekten, UMC St Radboud,

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Correspondentieadres: G.Bootsma@long.umcn.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: W.T.J. van den Brink werkte van 1991 tot 2001 bij GlaxoWellcome en heeft daar momenteel nog een adviserende functie.

Tabel 1 Doelstellingen van de behandeling van astma volgens NHG-Standaard¹

- geen of weinig klachten, een acceptabele nachtrust, (vrijwel) normale dagelijkse activiteiten;
- zo weinig mogelijk interventies, weinig of geen bijwerkingen van de medicatie;
- het voorkómen of tijdig behandelen van exacerbaties;
- het bereiken of behouden van een optimale longfunctie.

camenteuze behandeling in stap 3 van het stappenplan.

In nationale en internationale richtlijnen is algemeen geaccepteerd dat langwerkende bèta-2-agonisten bij matig tot ernstig persisterend astma in combinatie met de inhalatiesteroïden kunnen worden voorgeschreven (vanaf stap 3).^{1,2} Door hun langwerkende bronchusverwijdende en beschermende eigenschappen kunnen zij de klinische toestand van deze patiënten aanmerkelijk verbeteren.³⁻⁵ In de NHG-Standaard wordt nog steeds de keuze opengelaten voor toevoeging van langwerkende bèta-2-agonisten óf ophoging van de inhalatiesteroïden,¹ hoewel ook aangegeven wordt dat toevoeging van eerstgenoemde middelen effectiever is dan ophoging van een inhalatiesteroïd. De recente (internationale) richtlijnen van het Global Initiative for Asthma (GINA) van 2002 zijn stelliger. Hierin wordt gekozen voor toevoeging van langwerkende bèta-2-agonisten.²

Dit betekent een ommezwaai in de behandeling van matig tot ernstig astma. Astma is immers een inflammatoire aandoening van de luchtwegen en moet dan ook met anti-inflammatoire middelen behandeld worden.

In dit artikel worden aan de hand van literatuuronderzoek (theoretische) verklaringen gezocht waarom bij matig tot ernstig astma het toevoegen van een langwerkende bèta-2-agonist in veel gevallen effectiever is dan het ophogen van het inhalatiesteroïd.

Klinische resultaten met langwerkende bèta-2-agonisten

De voorkeur voor het toevoegen van een langwerkende bèta-2-agonist is gebaseerd op veel recente klinische onderzoeken. In deze dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken zijn patiënten die met de bestaande dosering inhalatiesteroïden nog steeds klachten hadden verdeeld over twee armen: één arm waarbij een langwerkende bèta-2-agonist werd toegevoegd en één arm waarbij de dosering van het inhalatiesteroïd werd verdubbeld. Uit deze onderzoeken blijkt dat toevoeging van een langwerkende luchtwegverwijder resulteert in een significant verbeterde symptoomcontrole en longfunctie en significant minder gebruik van noodmedicatie.⁵⁻¹¹

In de praktijk maakt men zich vaak zorgen of er door toevoeging van een langwerkende bèta-2-agonist geen maskering optreedt.

De kern

- ▶ Bij patiënten bij wie hun astma met matige doses inhalatiesteroïden onvoldoende onder controle is, heeft toevoeging van langwerkende bèta-2-agonisten vaak een beter effect dan ophoging van de dosis inhalatiesteroïden.
- ▶ Remodeling is, naast inflammatie, een belangrijk pathofysiologisch mechanisme bij astma. Het verklaart waarom bij een deel van de patiënten hun astma onvoldoende onder controle is, ondanks adequate anti-inflammatoire behandeling.
- ▶ De beschikbare literatuur geeft, door de bredere kijk op de onderliggende mechanismen van astma, mogelijke (theoretische) verklaringen voor de werkzaamheid van langwerkende bèta-2-agonisten bij patiënten bij wie hun astma met matige doses inhalatiesteroïden onvoldoende onder controle is.
- ▶ Er zijn aanwijzingen dat inhalatiesteroïden en langwerkende bèta-2-agonisten elkaar positief beïnvloeden.

Het FACET-onderzoek en het onderzoek van Matz laten echter zien dat er ook significant minder exacerbaties optreden na toevoeging van een langwerkende bèta-2-agonist ten opzichte van ophoging van een inhalatiesteroïd.^{4,12}

Eerder is al aangetoond dat een onderhoudsbehandeling met een inhalatiesteroïd en een langwerkende bèta-2-agonist effectiever is dan een onderhoudsbehandeling met een inhalatiesteroïd en een kortwerkende bèta-2-agonist wat betreft longfunctie, symptomen en noodzaak tot gebruik van noodmedicatie.¹³⁻¹⁵ Bovendien hoeft een langwerkende bèta-2-agonist maar tweemaal daags geïnhaald te worden. Dit zou kunnen leiden tot een betere therapietrouw.

Tot nu toe weten we niet waarom toevoeging van een langwerkende bèta-2-agonist effectiever is dan ophoging van de dosis inhalatiesteroïden. Aan de hand van de beschikbare literatuur over de pathofysiologische mechanismen die betrokken lijken te zijn bij persistent astma zal een mogelijke verklaring hiervoor besproken worden.

Pathofysiologische mechanismen

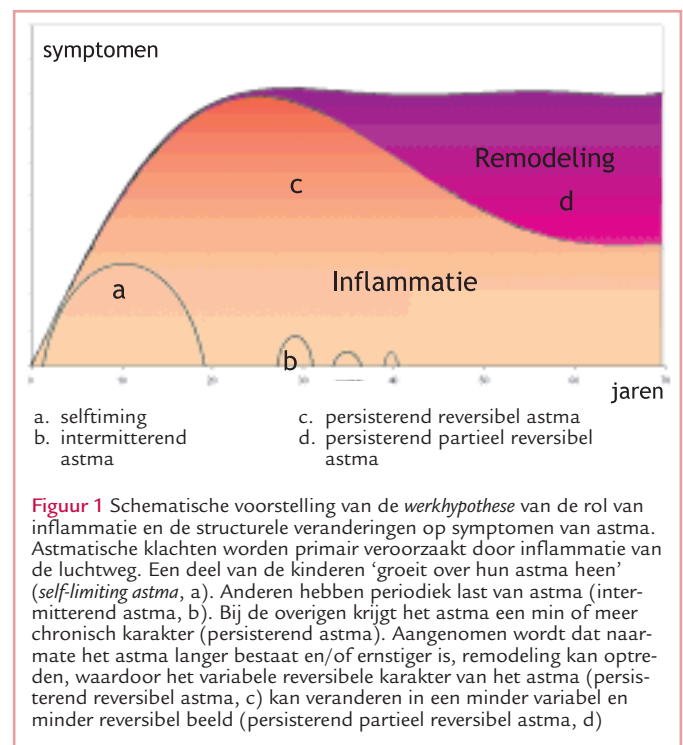
Het staat vast dat het basisprobleem bij astma een chronisch ontstekingsproces van de luchtwegen is, dat afwisselend in een acute en chronische fase kan verkeren. Een ontstekingsproces is een dynamisch fenomeen, waarbij het lichaam ernaar streeft om dit zo snel en efficiënt mogelijk 'op te ruimen' en een zo goed mogelijk weefselherstel te bewerkstelligen. Het middel kan echter erger zijn dan de kwaal. Het blijkt namelijk dat naarmate de ontsteking ernstiger is en/of langer bestaat, het herstel met aanzienlijke, vaak niet-reversibele schade van de luchtwegstructuren gepaard kan gaan. Dit proces wordt aangeduid met de term *remodeling* (figuur 1).¹⁶

Inflammatie en remodeling nader bekeken

Remodeling wordt met name veroorzaakt door de chroniciteit van de ontsteking. Geactiveerde lymfocyten en vooral ook eosinofiele cellen spelen daarbij een cruciale rol omdat zij langer leven dan

gewoonlijk.^{16,17} Zij activeren niet alleen de inflammatoire processen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van wisselende bronchusobstructie zoals oedeemvorming, contractie van de gladde bronchiale musculatuur en verhoogde sputumproductie, maar beschadigen door hun mediators bovendien het trilhaarepitheel.^{16,18,19} Hierbij worden de zogenaamde irritantreceptoren – sensibele zenuwuiteinden van zenuwbanen die onder andere de gladde bronchiale spieren innervieren – meer aan fysische en chemische stimuli blootgesteld, waardoor deze eerder, frequenter en sterker contraheren (persisterende bronchiale hyperreactiviteit). Bovendien leveren deze stimuli een extra bijdrage aan het ontstekingsproces (neurogene inflammatie).¹⁶ Verder leveren de door ontstekingscellen geproduceerde groeifactoren een belangrijke bijdrage in het proces van remodeling. Zij zijn verantwoordelijk voor het optreden van structurele veranderingen in de bronchiale musculatuur in de vorm van hypertrofie en hyperplasie, van veranderingen in de slijmvormende structuren, toename van de microvascularisatie van de bronchuswand en stimulatie van myofibroblasten, leidend tot subepitheliale fibrose.¹⁶ Al deze processen dragen bij aan de (permanente) verdikking van de bronchuswand, wat leidt tot een persisterende bronchusobstructie (figuur 1).

De hypertrofische en hyperplastische spieren dragen echter ook bij aan de persisterende bronchiale hyperreactiviteit. Zij ontvangen immers, zoals boven is aangegeven, meer en sterkere stimuli van de irritantreceptoren naarmate het bronchusepitheel sterker beschadigd is. Door hun hypertrofie zullen ze hier sterker op reageren. Met andere woorden: zowel de epitheelbeschadiging als de hypertrofie van de bronchiale musculatuur zijn debet aan een versterkte reflexbronchoconstrictie: een belangrijke component van de persisterende bronchiale hyperreactiviteit.



Remodeling-processen kunnen al op jonge leeftijd optreden en al dan niet asymptomatisch verlopen. Aangenomen wordt dat naarmate er meer structurele veranderingen optreden, ze wel degelijk mede de symptomatologie van het astma en de longfunctiebevindingen kunnen bepalen. Overigens is aangetoond dat ook bij lichte vormen van astma met slechts geringe wisselende symptomatologie inflammatie en remodeling optreden.²⁰

Therapeutische consequenties

Uit het pathofysiologisch concept blijkt dat bij matige en ernstige vormen van persisterend astma niet alleen inflammatoir-gemedieerde en veelal reversibele processen (oedeem, contractie gladde bronchiale musculatuur, toename sputum) de symptomatologie van astma bepalen, maar ook de structurele veranderingen die in het kader van remodeling optreden. De door remodeling veroorzaakte bronchiale hyperreactiviteit en persisterende bronchusobstructie kunnen bij het persisterend astma leiden tot een aanhoudend instabiel klachtenpatroon, ondanks adequate anti-inflammatoire behandeling.

Dit betekent dat de behandeling van persisterend astma niet alleen gericht moet zijn op de inflammatie, maar ook op de recidiverende bronchoconstrictie. Pas dan kunnen de doelen van de astmabehandeling bereikt worden.

Inhalatiesteroïden zijn en blijven de basis

De anti-inflammatoire onderhoudsbehandeling met een inhalatiesteroïd vormt de hoeksteen van de behandeling van astma. Inhalatiesteroïden beïnvloeden het ontstekingsproces op vele niveaus en hebben op de korte termijn effect op de symptomen van astma en het verminderen en voorkomen van exacerbaties. Daarnaast bestaan er aanwijzingen dat een snelle behandeling met inhalatiesteroïden het optreden van irreversibele veranderingen kan afremmen. Agertoft et al. toonden aan dat de longfunctie van kinderen met astma na meerdere jaren symptomatische behandeling slechter was dan die van kinderen, die binnen twee jaar na de eerste symptomen van astma met anti-inflammatoire middelen behandeld waren.²¹ Dergelijke gegevens zijn er ook van volwassenen die jarenlang symptomatisch zijn behandeld.²² Bovendien blijkt dat optredende structurele veranderingen (onder andere subepitheliale fibrose en epitheel schade) deels reversibel zijn door behandeling met inhalatiesteroïden.^{20,23-25}

Langwerkende bèta-2-agonisten: een complementaire therapie

Secundair, maar veelal niet minder essentieel is een gestructureerde aanpak van de recidiverende reflexbronchoconstrictie. Onderhoudsbehandeling met een langwerkende bèta-2-agonist heeft hierop een stabiliserend en beschermend effect. Omdat deze structurele veranderingen geen directe relatie met de ontstekingsreactie hebben, reageren de klachten die daardoor veroorzaakt worden niet op ophoging van de dosis van het inhalatiesteroïd, maar wél op toevoeging van een onderhoudsbehandeling met langwerkende bèta-2-agonisten.

Bovendien zijn er aanwijzingen dat langwerkende bèta-2-agonis-

ten ook niet-bronchusverwijdende capaciteiten bezitten,²⁶ zoals een remmend effect op de toenemende vascularisatie (een uiting van remodeling).²⁷

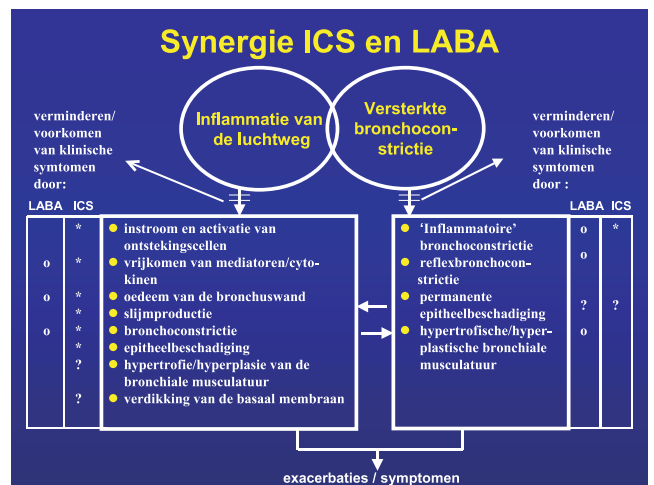
Synergie

Naast het voordeel dat beide middelen op verschillende werkingsmechanismen aangrijpen, zijn er aanwijzingen dat de inhalatiesteroïden en langwerkende bèta-2-agonisten elkaars werking kunnen beïnvloeden (synergie) (figuur 2).

Uit in-vitro-onderzoeken blijkt dat er positieve interacties bestaan tussen de inhalatiesteroïden en de langwerkende bèta-2-agonisten. De inhalatiesteroïden remmen de activatie en de instroom van ontstekingscellen in de luchtwegen. Dit leidt tot een afname van het inflammatoire proces en de bijbehorende symptomen. De langwerkende bèta-2-agonisten kunnen hierin de inhalatiesteroïden ondersteunen doordat zij het vrijkomen van mediators uit geactiveerde cellen in het longweefsel verhinderen.²⁸ Mogelijk ligt hierin een verklaring voor de verminderde exacerbatiefrequentie die bij langdurige combinatiebehandeling gezien wordt.

Andersom zorgen de inhalatiesteroïden ervoor dat er een *up-regulatie* (zowel kwalitatief als kwantitatief) van de bèta-2-receptoren plaatsvindt. Hierdoor worden met name de beschermende effecten van de bèta-2-agonisten op het niveau van de (verdikte) bronchiale musculatuur behouden²⁸ en de permeabiliteit van de capillairen die ook bèta-2-receptoren bevatten, geremd. Dit kan bijdragen aan vermindering van oedeemvorming van de bronchuswand.¹⁶

Figuur 2 Synergie van inhalatiesteroïden (ICS) en langwerkende bèta-2-agonisten (LABA).



Inflammatie, acuut of chronisch, al dan niet in combinatie met structurele verandering door remodeling en bronchoconstrictie zijn bepalend voor het klinisch beeld van astma. Inhalatiesteroïden (ICS) (*) zijn actief op de mechanismen die in het linker blok staan. Verder hebben ze invloed op de in het rechter blok genoemde bronchoconstrictie door ontstekingsmediatoren. In een vroeg stadium hebben ze vermoedelijk een positief effect op het herstel van het beschadigde bronchusepitheel. Langwerkende bèta-2-agonisten (LABA) (o) versterken de effecten van de inhalatiesteroïden en hebben een gunstig effect op de in het rechter blok genoemde mechanismen, met uitzondering van de permanente beschadiging van het bronchusepitheel.

Verder zijn er aanwijzingen dat langwerkende bèta-2-agonisten kunnen bewerkstelligen dat inactieve steroïdreceptoren gevoeliger gemaakt worden waardoor corticosteroiden makkelijker aan de steroïdreceptor binden.²⁹

Conclusies

Patiënten die – zonder acuut moment – niet stabiel zijn op hun onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroïden, blijken meer baat te hebben bij toevoeging van langwerkende bèta-2-agonisten dan ophoging van hun inhalatiesteroïden. Dit lijkt vanuit een pathofysiologisch perspectief verklaard te kunnen worden doordat beide middelen op verschillende werkingsmechanismen aangrijpen en er mogelijk een synergistisch effect wordt geïnduceerd. Alleen indien er sprake is van een (acute) exacerbatie(s) van astma, bijvoorbeeld door (virale) infecties en/of tijdelijk verhoogde allergieblootstellingen waardoor de inflammatie toeneemt, lijkt het vanuit pathofysiologisch perspectief logisch de behandeling hierop aan te passen door tijdelijke intensivering van de anti-inflammatoire behandeling in de vorm van een stootkuur met orale steroïden of tijdelijke verhoging van de dosis van het inhalatiesteroïd.

Literatuur

- 1 Geijer RMM, Van Hensbergen W, Bottema BJAM, Van Schayck CP, Sachs APE, Smeele IJM, et al. NHG-standaard astma bij volwassenen: behandeling. Huisarts Wet 2001;44:153-64.
- 2 <http://www.gina.com>
- 3 Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet 1994;344:219-24.
- 4 Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N Engl J Med 1997;337:1405-11.
- 5 Woolcock A, Lundbäck B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1481-8.
- 6 Condemi JJ, Goldstein S, Kalberg C, Yancey S, Emmett A, Rickard K, et al. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:383-9.
- 7 Van Noord JA, Schreurs AJM, Mol SJM, Mulder PGH. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. Thorax 1999;54:207-12.
- 8 Baraniuk J, Murray JJ, Nathan RA, Berger WE, Johnson M, Edwards LD, et al. Fluticasone alone or in combination with salmeterol vs triamcinolone in asthma. Chest 1999;116:625-32.
- 9 Kelsen SG, Church NL, Gillman SA, Lanier BQ, Emmett AH, Rickard KA, et al. Salmeterol added to inhaled corticosteroid therapy is superior to doubling the dose of inhaled corticosteroids: a randomized clinical trial. J Asthma 1999;36:703-15.
- 10 Murray JJ, Church NL, Anderson WH, Bernstein DI, Wenzel SE, Emmett A, et al. Concurrent use of salmeterol with inhaled corticosteroids is more effective than inhaled corticosteroid dose increases. Allergy Asthma Proc 1999;20:173-80.

- 11 Vermetten FAAM, Boermans AJM, Luiten WDFV, Mulder PGH, Vermeë NA. Comparison of salmeterol with beclomethasone in adult patients with mild persistent asthma who are already on low-dose inhaled steroids. J Asthma 1999;36:97-106.
- 12 Matz J, Emmett A, Rickard K, Kalberg C. Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2001;107:783-9.
- 13 Pearlman DS, Chervinsky P, Van As A. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. N Engl J Med 1992;327:1420-5.
- 14 Pearlman DS. Long-acting β_2 -agonist salmeterol compared with albuterol in maintenance asthma therapy. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;75:180-4.
- 15 Lai CKW, Chan CHS, Lai KN. Inhaled salmeterol and albuterol in asthmatic patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. Chest 1995;108:36-40.
- 16 Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma; from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1720-45.
- 17 Bousquet J, Chané P, Michel FB. Eosinophil inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1994;150(suppl.):S33-S38.
- 18 Seminario M-C, Gleich GJ. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. Curr Opin Immunol 1994;6:860-4.
- 19 Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. J Allergy Clin Immunol 2000;105:63.
- 20 Sont JK, Willems LNA, Bel EH, Van Krieken JHJM, Vandenbroucke JP, Sterk PJ, et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airways hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1043-51.
- 21 Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. Respir Med 1994;88:373-81.
- 22 Haahtela T, Jarvinen M, Laitinen LA. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. N Engl J Med 1994;331:700-5.
- 23 Selroos O, Pietinalho A, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. Chest 1995;108:1228-34.
- 24 Olivieri D, Chetta A, Del Donno M, Bertorelli G, Casalini A, Pesci A, et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1864-71.
- 25 Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a β_2 -agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. J Allergy Clin Immunol 1992;90:32-42.
- 26 Bissonnette EY, Befus AD. Anti-inflammatory effect of β_2 -agonists: inhibition of TNF- α release from human mast cells. J Allergy Clin Immunol 1997;100:825-31.
- 27 Orsida BE, Ward C, Li X, Bish R, Wilson JW, Thien F, et al. Effect of a long-acting β_2 -agonist over three months on airway wall vascular remodelling in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:117-21.
- 28 Taylor DR, Hancox RJ. Interactions between corticosteroids and β agonists. Thorax 2000;55:595-602.
- 29 Eickelberg O, Roth M, Lörx R, Bruce V, Rüdiger J, Johnson M, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by β_2 -adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. J Biol Chem 1999;274:1005-10.