idoctor

## Nascholingsmagazine Longziekten Special

# Ernstig Astma

**In dit nummer:**

Unmet needs | Complexiteit ernstig astma
Luchtwegepitheel als regulator | Epitheliale cytokines | Bronchiale hyperreactiviteit

*Aangeboden door*
AstraZeneca

# Meer leren over ernstig astma?

## Volg de nieuwe online nascholing Pathofysiologie, diagnostiek en behandeling van ernstig astma door onderstaande QR-code te scannen.

## De geaccrediteerde e-learning bevat leerdoelen over onder meer:

- Het belang van een onderverdeling in feno- en endotypes
- Cytokines als aangrijpingspunt voor medicatie
- De rol van bronchiale hyperreactiviteit

- De nascholing bevat praktische aanbevelingen
- Tussentijdse vragen creëren een dynamische leerervaring

*Accreditatie wordt aangevraagd bij de NVALT en VSR, bedoeld voor longartsen (i.o.) en verpleegkundig specialisten*

## Experts lichten de onderwerpen nader toe:

**Dr. Anneke ten Brinke**
longarts, Medisch Centrum Leeuwarden

**Dr. Gert-Jan Braunstahl**
longarts, Franciscus Gasthuis & Vlietland

**Prof. dr. Pieter Hiemstra**
hoogleraar Celbiologie en Immunologie Long-ziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

**Dr. Maarten van den Berge**
longarts, Universitair Medisch Centrum Groningen

**Dr. Els Weersink**
longarts, Amsterdam Universitair Medisch Centrum

mediamed
www.mediamed.nl

idoctor

AstraZeneca

4
## Unmet needs bij ernstig en/ of ongecontroleerd astma
Met medewerking van:
Dr. Anneke ten Brinke

7
## Wordt de complexiteit van ernstig astma langzaamaan ontrafeld?
Met medewerking van:
Dr. Gert-Jan Braunstahl

14
## Luchtwegepitheel: een centrale regulator bij astma
Met medewerking van:
Prof. dr. Pieter S. Hiemstra

19
## De rol van epitheliale cytokines bij ernstig astma
Met medewerking van:
Dr. Maarten van den Berge

23
## Bronchiale hyper-reactiviteit bij (ernstig) astma
Met medewerking van:
Dr. Els Weersink

# Hoofdredactioneel

Astma beïnvloedt de levens van ruim 300 miljoen mensen wereldwijd. Een deel van hen, naar schatting 3-10%, heeft ernstig astma en draagt hierbij een grote ziektelast. In dit nascholingsmagazine worden meerdere aspecten van ernstig astma vanuit verschillende invalshoeken belicht.
Zo is er aandacht voor de unmet needs van patiënten met ernstig astma. Dr. Anneke ten Brinke wijst in dit kader onder meer op de noodzaak om onnodig OCS-gebruik terug te dringen.
In een artikel over de heterogeniteit van ernstig astma gaat dr. Gert-Jan Braunstahl in op het belang van een correcte onder—verdeling in endo- en fenoypes.
De rol van het epitheel en epitheliale cytokines bij ernstig astma wordt onder de loep genomen door prof. dr. Pieter Hiemstra en dr. Maarten van den Berge.
Dr. Els Weersink deelt tenslotte de laatste inzichten over airway remodelling en het ontstaan van bronchiale hyperreactiviteit.
Dankzij de medewerking van bovenstaande experts hebben we een magazine samengesteld dat een goed beeld geeft van de nieuwste inzichten en ontwikkelingen rond ernstig astma.

Ik wens u veel leesplezier,

**Michiel Hordijk**
Hoofdredacteur

## Colofon

Dit magazine is specifiek bedoeld voor longartsen (i.o.) en verpleegkundig specialisten.
Dit is een productie van iDoctor B.V. in samenwerking met AstraZeneca B.V.
NL-9597 Prod 12.2022
De inhoud vertegenwoordigt de onafhankelijke mening van de bij de artikelen betrokken medische professionals.

**Contact**
iDoctor B.V.
Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
T +31 (0)30 760 36 20
staff@idoctornet.com

**Uitgever**
Carlo Nieuwlands

**Coördinatie en eindredactie**
Michiel Hordijk,
Jacqueline Reit

**Ontwerp**
IJzersterk, Rotterdam

**DTP**
Michèle Duquesnoy

**Drukwerk en verspreiding**
Drukkerij Badoux

**Adressen**
IQVIA

**Beeld**
iStock

**© 2022**
Het is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van iDoctor B.V. artikelen of delen daarvan over te nemen en publiceren of verspreiden in de meest brede zin van het woord. De Algemene Voorwaarden van iDoctor B.V., gedeponeerd bij de KvK te Utrecht, zijn van toepassing. iDoctor heeft waar nodig, aan de auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Eenieder die meent aanspraken te moeten ontlenen aan in deze uitgave opgenomen teksten en afbeeldingen, dient zich in verbinding te stellen met de uitgever.

NASCHOLING

# Unmet needs bij ernstig en/of ongecontroleerd astma

Dr. Marten Dooper

Met medewerking van:
**Dr. Anneke ten Brinke,**
longarts, Medisch Centrum Leeuwarden

## Samenvatting

*Een deel van de patiënten met astma heeft ernstig ongecontroleerd astma. Deze patiënten ervaren een zware ziektelast en hebben intensieve medische zorg nodig. Er zijn meerdere unmet needs bij deze patiëntenpopulatie, zoals een gebrek aan tijdige herkenning van ernstig astma en het niet behandeld worden door de juiste zorgverlener. Ook is er in deze patiëntengroep veel gebruik van orale corticosteroïden (OCS), zowel in de vorm van onderhoudsdoseringen, als in de vorm van stootkuren om exacerbaties te behandelen. Dit kan op de lange termijn leiden tot ernstige gezondheidsschade. Terugdringing van dit OCS-gebruik is een uitdaging. Voor een betere behandeling van patiënten met ernstig astma is onder meer beter zicht op deze patiëntengroep nodig. Ook is het belangrijk om zicht te krijgen op hoe de patiënt de ernst van de ziekte zelf ervaart.*


## Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u ernstig, ongecontroleerd astma te diagnosticeren;
- Weet u hoe bij verschillende typen patiënten het OCS-gebruik verminderd kan worden;
- Kent u de unmet needs bij (de behandeling van) ernstig ongecontroleerd astma.

## Diagnose ernstig astma

De diagnose 'ernstig ongecontroleerd astma' verloopt in een aantal stappen, beschreven in de NVALT richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma.[1] Deze begint bij de vaststelling dat de patiënt een hoge dosis inhalatiecorticosteroïden gecombineerd met langwerkende bèta-2-agonisten (LABA) en/of OCS voorgeschreven heeft gekregen en desondanks onvoldoende ziektecontrole (ACQ7>1,5) en/of minstens tweemaal per jaar een astma-aanval heeft. Vervolgens moeten factoren als een gebrekkige inhalatietechniek, een slechte therapietrouw, blootstelling aan allergenen en/of andere prikkelende of toxische stoffen, comorbiditeiten en overig medicijngebruik gecheckt en geoptimaliseerd worden.

## Meer inzicht in patiëntengroepen

Een recente Nederlandse studie op basis van apotheekgegevens wijst uit dat er in Nederland meer dan 20.000 astmapatiënten zijn die behandeld worden met inhalatiemedicatie en die jaarlijks twee of meer OCS-kuren krijgen of dagelijks OCS gebruiken.[2] Veel van deze patiënten gebruiken echter nog lage doseringen inhalatiecorticosteroïden. Dit roept de vraag op of deze patiënten wel goed in kaart zijn gebracht en of hun medicatie wel optimaal ingesteld is.

Uit bovenstaand onderzoek blijkt dat 40% van de patiënten met dagelijks OCS-gebruik of ≥ 2 OCS-kuren per jaar, minimaal drie jaar niet is gezien door een longarts. Zowel door longartsen als door huisartsen lijken OCS routinematig (maar niet altijd terecht) te worden voorgeschreven. Momenteel is niet duidelijk welke patiënten dit betreft. Zijn het vooral ouderen die al jarenlang OCS gebruiken? Zijn het vooral allochtonen of mensen met een lage sociaaleconomische status? Zijn er regionale verschillen? Meer inzicht hierin is wenselijk, zodat patiënten die te veel OCS gebruiken kunnen worden opgespoord en overmatig gebruik kan worden verminderd. Van OCS is bekend dat langdurig gebruik geassocieerd is met ernstige comorbiditeiten die de kwaliteit van leven kunnen verlagen en de prognose negatief kunnen beïnvloeden.[3]

## Biologicals

Sommige patiënten zijn optimaal ingesteld op medicatie en gebruiken deze ook volgens voorschrift, maar hebben desondanks (af en toe) OCS nodig. In dat geval is het belangrijk te kijken naar het astmafenotype. Is er sprake van zogeheten type 2-inflammatie, een subtype dat onder andere gepaard kan gaan met eosinofilie, dan hebben deze patiënten inderdaad veel baat bij OCS. Echter, voor hen zijn er sinds enkele jaren alternatieven voor OCS op de markt in de vorm van biologicals (anti-IgE, anti-IL5/(R) en anti-IL4R). Studies, maar ook data uit de dagelijkse praktijk hebben laten zien dat het gebruik van een biological bij een groot deel van deze patiënten de noodzaak tot het gebruik van OCS vermindert en dat OCS-afhankelijke patiënten hun OCS kunnen afbouwen of zelfs volledig kunnen stoppen.[4,5,6,7,8]

## T2-laag astma

Hiernaast zijn er suboptimaal ingestelde ernstig astmapatiënten bij wie geen dominante type 2-inflammatie een rol lijkt te spelen (T2-laag astma). Zij blijken meestal weinig baat te hebben bij OCS. Bij hen is het daarom zinvol heel terughoudend te zijn met het voorschrijven van OCS. Voor deze patiënten zijn nog weinig effectieve geneesmiddelen beschikbaar. Wel zijn er voor deze patiëntengroep potentieel nieuwe behandelopties in ontwikkeling.[9,10] Overigens is het lastig om met zekerheid vast te stellen dat er sprake is van niet-type 2-inflammatie. Gebruik van corticosteroïden (oraal of inhalatie) kan de voor type 2-inflammatie kenmerkende biomarkers immers sterk onderdrukken. De unmet need bestaat bij deze patiëntengroep dus zowel uit het beter in kaart brengen van de achterliggende pathogenese in T2-laag astma, als de ontwikkeling van nieuwe behandelopties voor patiënten met T2-laag astma.

## PROMS's

Onderzoek naar de beleving van patiënten zelf, bijvoorbeeld aan de hand van *patient reported outcome measurements* (PROM's), kan zorgverleners meer inzicht geven in welke (maatschappelijke en sociale) aspecten van de ziektelast voor de patiënt eigenlijk

het meest belangrijk zijn. Ook kan dit meer inzicht geven in de manier waarop patiënten hun eigen klachten mogelijk onderschatten, wat een rol zou kunnen spelen bij onderbehandeling en onvoldoende verwijzing naar de specialist met aandachtsgebied ernstig astma.

**Conclusie**

Patiënten met ernstig astma hebben ondanks optimale medicatie en goed gebruik daarvan onvoldoende ziektecontrole (ACQ7>1.5) en/of minstens tweemaal per jaar een astma-aanval. Een belangrijke uitdaging bij deze patiënten, maar ook bij patiënten met milder astma, is het terugdringen van oraal corticosteroïdgebruik. De weg hiertoe is afhankelijk van het soort patiënt. Bij een deel van de patiënten is winst te boeken via optimalisering van de medicatie en/of bijkomende factoren als inhalatietechniek en/of therapietrouw. Bij al optimaal ingestelde patiënten met type 2-inflammatie kan het gebruik van een biological tot minder OCS-gebruik leiden. Bij patiënten met niet-type 2-inflammatie heeft de behandeling met OCS weinig effect. Voor deze patiënten zijn nieuwe behandelopties in ontwikkeling. Andere unmet needs bij ernstig, ongecontroleerd astma zijn goed inzicht in hoe de patiënt de ernst en impact van de ziekte ervaart en inzicht in het ontstaan van exacerbaties bij gebruik van biologicals.

## Referenties


1. NVALT. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van ernstig astma, 2020
2. Van der Meer A-N, De Jong K, Ferns M, et al. Overuse of oral corticosteroids in asthma is often underdiagnosed and inadequately addressed. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Apr 8;S2213-2198(22)00336-1.
3. Cataldo D, Louis R, Michils A, et al. Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. J Asthma. 2021 Apr;58(4):448-458.
4. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014; 371: 1189-1197.
5. Kroes JA, Zielhuis SWJ, de Jong K, et al. Two-year cumulative oral corticosteroid exposure in severe eosinophilic asthma before and after anti-IL-5 therapy. ERS 2021.
6. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458.
7. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485.
8. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. Lancet Respir Med. 2022 Jan;10(1):47-58.
9. Corren J. New Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(5):1394-1403
10. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. Eur Respir J. 2020;56(5):2000260.

NASCHOLING

# Wordt de complexiteit van ernstig astma langzaamaan ontrafeld?

Drs. Bianca Hagenaars

Met medewerking van:
**Dr. Gert-Jan Braunstahl,**
longarts, Franciscus Gasthuis & Vlietland

## Samenvatting

*De ene vorm van ernstig astma is de andere niet. Inmiddels is duidelijk dat ernstig astma een complexe en heterogene aandoening is, waarbij verschillende subtypes een rol spelen die elkaar ook nog eens kunnen overlappen. Deze subtypes kunnen worden onderverdeeld in verschillende feno- en endotypes. Het bepalen van het feno- of endotype van ernstig astma en bijbehorende biomarkers, blijkt essentieel nu steeds meer biologicals beschikbaar komen voor de behandeling ervan. Inmiddels is ook bekend dat het initiële fenotype van ernstig astma gedurende de tijd kan veranderen. Dit maakt het noodzakelijk kritisch te blijven kijken naar de behandelrespons van patiënten en – wanneer patiënten niet meer reageren op een behandeling – het diagnostische traject opnieuw te doorlopen.*

## Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Welke verschillende fenotypes ernstig astma kent;
- Welke verschillende endotypes ernstig astma kent;
- Welke biomarkers op dit moment een rol spelen bij het feno- of endotyperen van patiënten met ernstig astma;
- Welke invloed feno- of endotypes kunnen hebben op de behandeling van ernstig astma;
- Dat ernstig astma door de tijd heen kan veranderen.

**Ernstig astma is een heterogeen ziektebeeld dat bestaat uit verschillende fenotypes (waarbij gekeken wordt naar klinische karakteristieken van de ziekte) en endotypes (waarbij gekeken wordt naar specifieke biologische mechanismen die de uiterlijke kenmerken van het fenotype veroorzaken). De stapsgewijze benadering met toenemende doseringen medicatie, zoals geadviseerd in onder andere de GINA-richtlijnen, zijn bij ernstig astma vaak niet effectief.[1,2] Meer inzicht in de heterogeniteit van astma is dan ook van groot belang om tot de juiste (fenotypespecifieke) behandeling te komen voor deze patiënten.[3]**

## Fenotypes bij (ernstig) astma

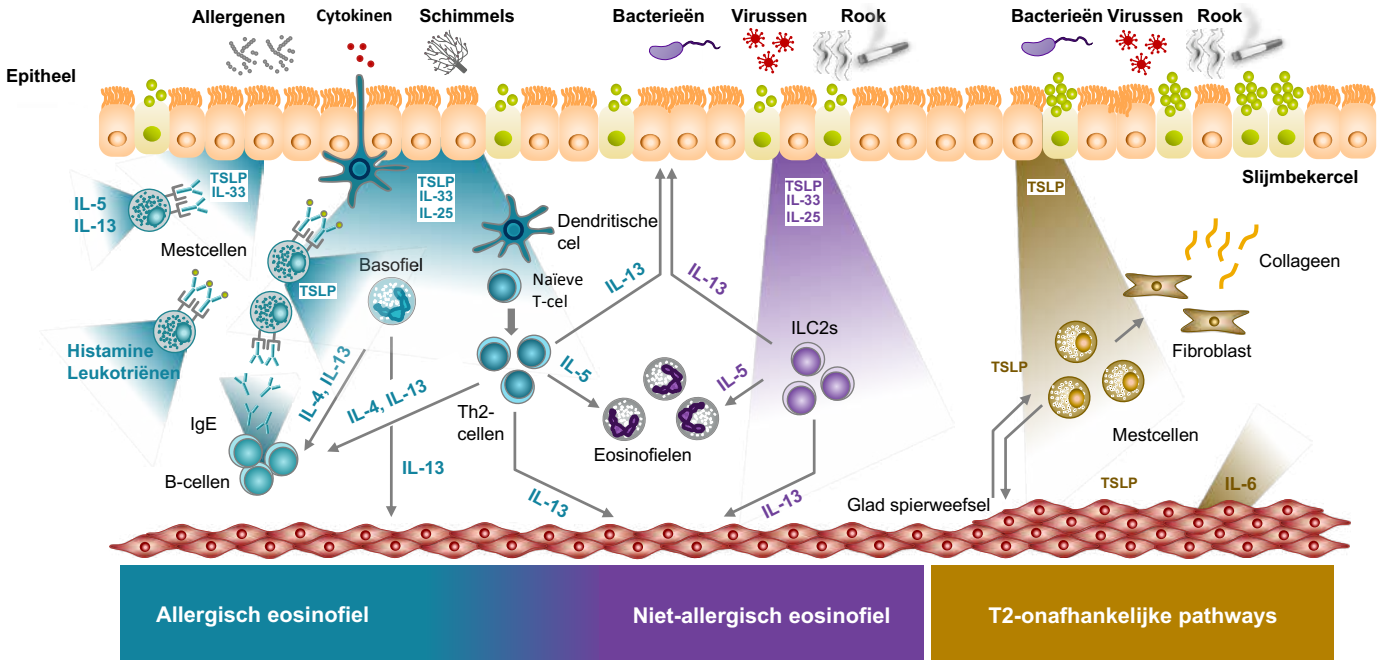
Hoewel al langere tijd bekend is dat er verschillende fenotypes bestaan bij ernstig astma, zijn ze nog niet goed gekarakteriseerd. In de loop van de tijd zijn meerdere categorieën gebruikt om de fenotypes te definiëren. Allergisch en niet-allergisch astma zijn hierbij de bekendste. Maar er kan ook onderscheid gemaakt worden op basis van klinische of fysiologische eigenschappen, uitlokkende factoren of het type inflammatie in de luchtwegen, zie tabel 1.[4]

Een belangrijk probleem van dergelijke classificaties is echter dat er nog steeds een flinke overlap kan bestaan tussen de verschillende fenotypes. Aspirinegevoelig astma is bijvoorbeeld niet alleen geassocieerd met ernstig astma en een oudere leeftijd bij aanvang, maar ook met veel eosinofielen in het bloed en de slijmvliezen van de luchtwegen.[4] Met behulp van clusteringstechnieken is daarom in een aantal grote studies geprobeerd tot een betere verdeling in fenotypes te komen.[5-7] Deze studies hebben laten zien dat er grofweg vier primaire fenotypes bij astma bestaan[8]:

1. Early-onset, mild allergische astma;
2. Early-onset, allergische, matig tot ernstig gemodelleerde astma;
3. Late-onset, niet-allergisch eosinofiel astma;
4. Late-onset, niet-eosinofiel, niet-allergisch astma.

| Klinische of fysiologische fenotypes | Fenotypes gerelateerd aan specifieke uitlokkende factoren | Inflammatoire fenotypes |
|---|---|---|
| • Gedefinieerd op basis van ernst<br>• Gedefinieerd op basis van gevoeligheid voor exacerbaties<br>• Behandelingsresistent astma<br>• Gedefinieerd op basis van leeftijd bij aanvang<br>• Astma gerelateerd aan obesitas | • Aspirine of NSAID's<br>• Omgevingsallergenen<br>• Beroepsallergenen of irriterende stoffen<br>• Menstruatie<br>• Inspanning | • Eosinofiel astma<br>• Neutrofiel astma<br>• Astma met weinig tot geen inflammatoire cellen |

*Tabel 1. Mogelijke fenotypes bij astma.[4]*
*NSAID's: non-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen.*




*Figuur 1. Inflammatoire pathways bij astma. Figuur gebaseerd op Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. Expert Opin Ther Targets. 2020;24(8):777- 792.*

*IgE, immunoglobuline E; IL, interleukine; ILC2, type 2 innate lymfoïde cel; T2, type 2; Th, T-helper; TSLP, thymisch stromal lymfopoëtine.*

## Endotypes bij ernstig astma

Naast de verschillende klinische presentaties, spelen bij ernstig astma ook onderliggende inflammatoire pathways een rol (endotypes). Waar de fenotypes vooral gaan over de klinische kenmerken, gaat het bij endotypering over pathofysiologische mechanismen op cellulair en moleculair niveau.[9] Dit kan er bijvoorbeeld voor zorgen dat patiënten met vergelijkbare klinische symptomen heel anders kunnen reageren op dezelfde behandeling. De mogelijkheid astma te kunnen endotyperen zou in belangrijke mate kunnen bijdragen aan een preciezere diagnose en behandeling op maat. Met name de komst van biologicals voor de behandeling van ernstig astma, die gericht zijn op een specifieke pathway, maakt het essentieel het juiste endotype bij patiënten te bepalen. Er lijken meerdere pathways een rol te spelen bij de klinische heterogeniteit tussen patiënten en de gedefinieerde astmafenotypes. Hierbij zijn twee endotypes geïdentificeerd: het endotype waarbij uitgegaan wordt van type 2 (T2)-inflammatie en het endotype waarbij uitgegaan wordt van niet-T2-inflammatie.[2] In de praktijk wordt tegenwoordig veel gebruik gemaakt van deze indeling.

Het inflammatoire proces begint meestal met activatie van het luchtwegepitheel (zie figuur 1). Dit zet een cascade van events in werking (de inflammatoire cascade), waarbij onder andere type 2 innate lymphoid-cellen (ILC2's) en T-helper-2-cellen aangezet worden tot de productie van cytokines als interleukine (IL)-4, IL-5 en IL-13. Deze inflammatoire cascade leidt uiteindelijk tot luchtweginflammatie en de klinische symptomen van astma. T2-inflammatie wordt daarbij gekarakteriseerd door voornamelijk eosinofiele inflammatie, terwijl niet-T2-inflammatie gekenmerkt wordt door neutrofiele inflammatie of inflammatie met slechts weinig cellen.[2] Het is wel goed te realiseren dat deze indeling arbitrair is en er bij de meeste patiënten waarschijnlijk sprake is van combinaties van deze pathways.

## Biomarkers

Met de herkenning van de heterogeniteit van ernstig astma en het beschikbaar komen van onder andere biologicals, wordt het bepalen van het feno- of endotype van een patiënt essentieel. Daarom is het van belang biomarkers te vinden die een onderscheid kunnen maken tussen deze groepen. Op dit moment zijn er drie biomarkers met name van belang voor de klinische praktijk: de aan- of afwezigheid van eosinofilie, de hoeveelheid stikstofmonoxide in de uitademingslucht (FeNO) en het immuunglobuline E (IgE) bij een klinisch relevante allergie. Als er sprake is van T2-inflammatie zijn het aantal eosinofielen, de FeNO en het IgE verhoogd, bij niet-T2-inflammatie niet. Deze indeling is van belang vanwege de mogelijkheid tot starten van biologicals gericht op een of meerdere biomarkers.

### Eosinofielen

Over het algemeen is er sprake van eosinofilie bij 2% of meer eosinofielen in het sputum of meer dan 300 eosinofielen per µl bloed. Eosinofilie kan gevonden worden bij zowel mild, matig als ernstig astma en bij meerdere fenotypes. Hoewel de aan- of afwezigheid van eosinofilie dus geen onderscheid maakt tussen de verschillende fenotypes bij ernstig astma, kan samen met klinische karakteristieken, zoals allergische comorbiditeiten of leeftijd bij aanvang, het fenotype hiermee wel beter gedefinieerd worden.[10]
Eosinofilie kan daarnaast nuttig zijn als voorspellende biomarker voor respons op verschillende klassen geneesmiddelen bij ernstig astma. Zo zijn verhoogde waardes eosinofielen in het bloed voorspellend voor de respons op corticosteroïden.[11]
Eosinofilie kan ook helpen bij het beslissen voor behandelingen met biologicals bij ernstig astma. Bij een eosonofiel fenotype is een behandeling met anti-IL5(R) monoklonale antilichamen immers een effectieve optie.[12-14]

### Immuunglobuline E

IgE is een belangrijke marker voor luchtweginflammatie. Wanneer IgE bindt aan zijn receptoren, gevolgd door blootstelling aan allergenen, zorgt dit voor activatie van mestcellen en initiatie van de inflammatoire cascade, waarbij cytokines, chemokines en lipide metabolieten vrijkomen. Deze dragen allen bij aan de acute en chronische symptomen van allergisch astma.[15] Met name bij de early-onset allergische astmafenotypes is allergeenspecifiek IgE aanwezig. Voor de behandeling van ernstig allergisch astma is een monoklonaal anti-IgE-antilichaam beschikbaar.[16]

### Stikstofmonoxide in uitgeademde lucht

Het meten van de FeNO wordt klinisch gebruikt als biomarker voor luchtweginflammatie die gerelateerd is aan IL-4 en IL-13 gemedieerde pathways (zie ook figuur 1). Hogere FeNO-concentraties zijn met name gerelateerd aan ernstig, early-onset, allergisch en eosinofiel astma, en kunnen dus nuttig zijn bij het identificeren van patiënten met deze fenotypen.[17] FeNO is daarnaast een voorspellende biomarker voor respons op corticosteroïden en mogelijk ook voor biologicals gericht tegen IL-4 en IL-13.[11] Ook wordt deze biomarker in de klinische praktijk toegepast voor het meten van therapietrouw.

### Toepassing biomarkers voor fenotypering

De toepassing van biomarkers voor het identificeren van fenotypes bij ernstig astma kent echter ook beperkingen. Geen van de op dit moment beschikbare biomarkers is geschikt voor het stellen van de diagnose voor specifiek één van de astma-fenotypes.

## Gevolgen feno-/endotypes voor de behandeling

Het feit dat patiënten met ernstig astma niet goed reageren op de standaardbehandeling met inhalatiemedicatie, betekent dat er gekeken moet worden naar alternatieve therapieën. Bij het geven van therapie op maat voor patiënten met specifieke endotypes, spelen de biologicals een belangrijke rol. Zo zijn er inmiddels verschillende biologicals beschikbaar die ingrijpen op specifieke onderdelen van de inflammatoire cascade, zoals omalizumab (anti-IgE), mepolizumab, reslizumab en benralizumab (anti-IL-5(R)) en dupilumab (anti-IL-4R/IL-13). Niet alle patiënten responderen goed op biologicals, dit blijft een uitdaging. Tevens is er niet voor alle patiënten met ernstig astma een geschikte biomarker beschikbaar.

Hiernaast zijn er voor bepaalde fenotypes specifieke behandelopties mogelijk, zoals bariatrische chirurgie voor patiënten met (morbide) obesitas, het inzetten van macroliden bij patiënten met een neutrofiele inflammatie of bronchiale thermoplastiek bij patiënten met een forse hyperreactiviteit of reversibiliteit zonder evidente onderliggende inflammatiekenmerken.[18]

## Verandering van fenotype

Het indelen van patiënten met ernstig astma kan dus zeer nuttig zijn voor het bepalen van de juiste behandeling. Inmiddels is het ook duidelijk dat het fenotype van een patiënt niet vastligt en in de loop van de tijd kan veranderen.[19] Het kan bijvoorbeeld zo zijn dat een patiënt op jonge leeftijd een allergisch fenotype heeft, zonder eosinofilie, maar dat het fenotype in de loop der jaren evolueert, waarbij de allergie minder op de voorgrond komt te staan en de eosinofielen dominanter worden. In een latere fase kan dan ook het IL-13-pathway geactiveerd worden en het FeNO verhoogd zijn. Daarom is het altijd van belang om bij een patiënt die na een initiële goede respons op een behandeling na verloop van tijd niet meer respondeert, na te gaan of er nog wel sprake is van het initiële fenotype. Dit houdt in dat het diagnostische traject opnieuw met een patiënt doorlopen moet worden. Met name bij oudere patiënten verdwijnt de allergische component van het astma en wordt de eosinofiele component belangrijker. Waarschijnlijk speelt immunosenescence, veroudering van het immuunsysteem, hierbij een rol.

## Zorgnetwerken

De behandeling van ernstig astma is complex. Een goede feno- of endotypering kan de behandeling van ernstig astma aanzienlijk verbeteren. De complexiteit en de lage incidentie van ernstig astma maken het echter nodig om de kennis en coördinatie van zorg rond ernstig astma te centreren in expertisecentra.[18] Op dit moment komen helaas niet alle patiënten met ernstig astma bij de juiste experts terecht. Door concentratie van zorg in expertisecentra kunnen patiënten met ernstig astma optimaal begeleid worden.

**Conclusie**

De complexiteit van ernstig astma wordt langzaamaan ontrafeld. De laatste jaren is het inzicht gegroeid dat dit een complexe aandoening is die uit meerdere fenotypes bestaat. Deze fenotypes worden waarschijnlijk gedreven door verschillende onderliggende biologische processen, ook wel endotypes genoemd. Behandelingen specifiek gericht op het onderliggende mechanisme van de verschillende fenotypes maken therapie op maat mogelijk. Het fenotyperen en endotyperen van patiënten speelt nu nog met name bij ernstig astma een belangrijke rol, vanwege de hoge ziektelast en zorgconsumptie van deze patiënten. Het is waarschijnlijk dat feno- en endotypering op den duur ook nuttig zal blijken en therapeutische consequenties zal hebben voor patiënten met mildere vormen van astma.

## Referenties


1. 2021 GINA Main Report. https://ginasthma.org/gina-reports/. Geraadpleegd maart 2022.
2. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. Allergol Int. 2019;68(2):158-66.
3. Shirtcliffe P, Weatherall M, Travers J, Beasley R. The multiple dimensions of airways disease: targeting treatment to clinical phenotypes. Curr Opin Pulm Med. 2011;17(2):72-8.
4. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet. 2006;368(9537):804-13.
5. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, e.a. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(4):315-23.
6. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, e.a. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. Eur Respir J. 2015;46(5):1308-21.
7. Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, Horowitz D, Ma K, Branigan P, e.a. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. Respir Res. 2016;17(1):165.
8. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(1):1-12.
9. Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56(2):219-33.
10. Carr TF, Kraft M. Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(4):414-20.
11. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, e.a. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):877-883.e1.
12. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, e.a. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. New England Journal of Medicine. 2014;371(13):1198-207.
13. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, e.a. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2015;3(5):355-66.
14. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, e.a. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor **α** monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10056):2128-41.
15. Fahy JV. Reducing IgE levels as a strategy for the treatment of asthma. Clin Exp Allergy. 2000;30 Suppl 1:16-21.
16. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, e.a. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(6):583-93.
17. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Comhair SAA, e.a. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(10):1033-41.
18. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diagnostiek_en_behandeling_van_ernstig_astma/startpagina_-_ernstig_astma.html. Geraadpleegd maart 2022.
19. Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, Nizankowska-Mogilnicka E, Papi A, Bel EH, e.a. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. Allergy. 2014;69(9):1198-204.

# Ongecontroleerd en ernstig astma
## onderschat en onderbehandeld

**André (42):**

**'Het voelt alsof er messen en blauwe plekken in mijn keel zitten en mijn keel wordt dicht geknepen'**

1

Astma is een chronische aandoening van de longen. Mensen met astma kunnen moeilijk ademhalen, hoesten veel en zijn benauwd.
In Nederland hebben 636.200 mensen astma. Van hen heeft 53 procent de symptomen slecht tot zeer slecht onder controle.[1] Naar schatting hebben ruim 23.500 (3,6 procent) Nederlanders ernstig astma.[2]
De komende 25 jaar stijgt het aantal mensen met astma met 7 procent: er komen bijna 45.000 mensen met astma bij.[3]

De gevolgen van astma worden soms ernstig onderschat. Mensen met ongecontroleerd en ernstig astma ervaren een hoge ziektelast en hebben daarom intensieve medische zorg nodig.
Ondanks de ernst van de symptomen is er onvoldoende erkenning voor ongecontroleerd en ernstig astma.

**Het kan tot 7 jaar duren voordat een patiënt met ernstig astma wordt doorgestuurd naar een gespecialiseerd longarts.[4]**

2

## Dat kan en moet anders

**Patiënten met ongecontroleerd en ernstig astma verdienen erkenning van hun ziekte en een optimale zorg. Toch zijn we daar nog lang niet. Enkele opvallende feiten over astma en de (verborgen) ziektelast:**

**Iedere week sterven er 3 mensen** in Nederland aan de gevolgen van astma.[3]

**Patiënten voelen zich vaak alleen en onbegrepen** en zijn bang voor een nieuwe longaanval.[5]

**20 procent van alle mensen met astma heeft zware medicatie (prednisolon).** Dat gaat gepaard met veel en ernstige bijwerkingen.[6]

**62 procent van alle mensen met astma gebruikt 3 keer** of meer per week extra luchtwegverwijders.[7]

**1 op de 5 mensen met astma ervaart problemen met werk** door de ziekte en 1 op de 7 mensen met astma is arbeidsongeschikt. Arbeidsongeschiktheid door astma kost op jaarbasis 30 miljoen euro.[1]

**Per jaar zijn er ruim 8.000 ziekenhuisopnamen** nodig voor mensen met astma. De gemiddelde opnametijd is 5 dagen.[3]

LAN
Long Alliantie Nederland
www.longalliantie.nl

Vereniging
Nederland Davos
Behartigt de belangen van álle mensen met (ernstig) astma!

3

## Verander de feiten!

Een belangrijke rol om deze feiten te veranderen, is weggelegd voor beleidsmakers en zorgverleners.

Nu onderschatten patiënten en artsen nog vaak de klachten. Daardoor wordt de juiste diagnose onvoldoende of te laat gesteld en krijgen patiënten geen toegang tot nieuwe en betere behandelingen.

Ongecontroleerd en ernstig astma verdient een specifieke zorg en aanpak. Dat begint met een betere herkenning en erkenning van ongecontroleerd en ernstig astma. Met goede diagnostiek en tijdige verwijzing kunnen mensen de juiste adequate zorg krijgen, op de juiste plek en op het juiste moment.

4

## In 5 stappen naar betere astmazorg!

**1. Duidelijke definities**

Kennis van definities voor ongecontroleerd astma[8] en een duidelijk onderscheid tussen het begrip 'ernstig astma' en 'moeilijk behandelbaar astma' voorkomt verwarring bij zorgverleners en patiënten.[9]

**2. Optimaliseren organisatie van zorg**

Patiënten met astma worden vooral in de eerste lijn gediagnosticeerd en behandeld. Wanneer het astma niet stabiel is (ongecontroleerd astma) bij de huisarts[10], is het noodzakelijk dat de patiënt een volledig astma-assessment krijgt in de tweede lijn voor het stellen van de juiste diagnose.
Indien de astmapatiënt na het assessment in de tweede lijn en/of na een revalidatietraject weer stabiel is, kan de huisarts de astmacontrole weer onder zijn hoede nemen. Is de astmapatiënt nog niet stabiel, dan is het te overwegen de astmapatiënt te verwijzen naar een gespecialiseerd kennis- of behandelcentrum.[11,12]

**3. Voldoende screening en monitoring van de astmapatiënt op specifieke punten:**[11]

- zet in op TIP-aandachtspunten (d.w.z. therapietrouw, goede inhalatietechniek en het vermijden van prikkels die klachten uitlokken of verergeren;
- het voorkómen, opsporen en behandelen van bijwerkingen van de medicatie (overmatig gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders en prednisolon);
- het optimaliseren van de behandeling van comorbiditeiten;
- het controleren van de astmacontrole;
- het voorkómen van exacerbaties;
- het optimaliseren van fysiek en psychosociaal functioneren;
- het voorkómen van achteruitgang van longfunctie.

**4. Concentratie van kennis in gekwalificeerde centra**

Met deze stap zal naar verwachting de zorgkwaliteit voor ernstig astma verbeteren.[12] Een aparte DBC voor ernstig astma is gewenst om deze specifieke zorg te kunnen leveren.

**5. Investeren voor rendement**

Een betere zorg voor astma vergt een investering maar kan aan de andere kant jaarlijks potentieel tot 168 miljoen aan ziekenhuiszorg, 259 miljoen euro aan ziekteverzuim en 360 miljoen aan arbeidsongeschiktheid besparen.[13]

## Geef de patiënt met ongecontroleerd en ernstig astma meer lucht!


[1] NIVEL Rapport leven met een longziekte 2018
[2] Hekking et al 2015
[3] www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/astma/
[4] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6182619/#CR15
[5] GINA Pocket Guide Difficult-to-treat & Severe Asthma 2019
[6] Ferns et al 2018
[7] Baron et al 2019
[8] Chung et al 2014
[9] NVALT Richtlijn diagnostiek en behandeling ernstig astma 2013
[10] NHG-Standaard Astma bij volwassenen 2015
[11] NVALT Herziening richtlijn diagnostiek en behandeling ernstig astma 2019
[12] Macken Overzichtelijk model kan concentratie longzorg stroomlijnen. Medisch Contact 2018
[13] RIVM Rapport Maatschappelijke kosten voor astma, COPD en respiratoire allergie 2012


De volledige referenties kunt u vinden op de website:
**https://nederland-davos.nl/astma-factcheck/**

november 2019

NASCHOLING

# Luchtwegepitheel: een centrale regulator bij astma

Dr. Jessica Brussee

Met medewerking van:
**Prof. dr. Pieter S. Hiemstra,**
hoogleraar Celbiologie en Immunologie van Longziekten, LUMC

## Samenvatting

*Het luchtwegepitheel bij patiënten met astma is anders dan bij gezonde mensen. Het is vaak beschadigd en het vermogen tot herstel is beperkt. Het aantal mucus-producerende gobletcellen is hoger en het aantal trilhaarcellen is lager dan in gezond luchtwegepitheel. De barrièrefunctie is verminderd door een kleiner aantal verbindingen, genaamd 'tight junctions', tussen de cellen. Daarnaast scheidt het epitheel stoffen uit, waaronder cytokines, die een rol spelen bij het ontstaan en persisteren van de lucht-wegontsteking. Deze epitheliale cytokines staan aan de basis van een immunologische cascade die een centrale rol speelt bij astma. Het ontstaan van de veranderingen in het luchtwegepitheel hangt samen met verschillende prikkels zoals allergenen, microbiële componenten, luchtverontreiniging en sigarettenrook. Ook spelen (epi)genetische factoren een rol bij het ontstaan van de veranderde epitheelfunctie. Bestaande en nieuwe geneesmiddelen (biologicals) kunnen worden ingezet om de normale functie van het luchtwegepitheel zoveel mogelijk in stand te houden of te herstellen.*


## Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Bent u bekend met de samenstelling en functie van het luchtwegepitheel;
- Weet u op welke manier het lucht-wegepitheel van patiënten met astma afwijkt van dat van gezonde mensen;
- Weet u welke (actieve) rol het epitheel speelt bij luchtwegontsteking en de pathogenese van astma;
- Weet u welk effect verschillende soorten prikkels hebben op het luchtwegepitheel.

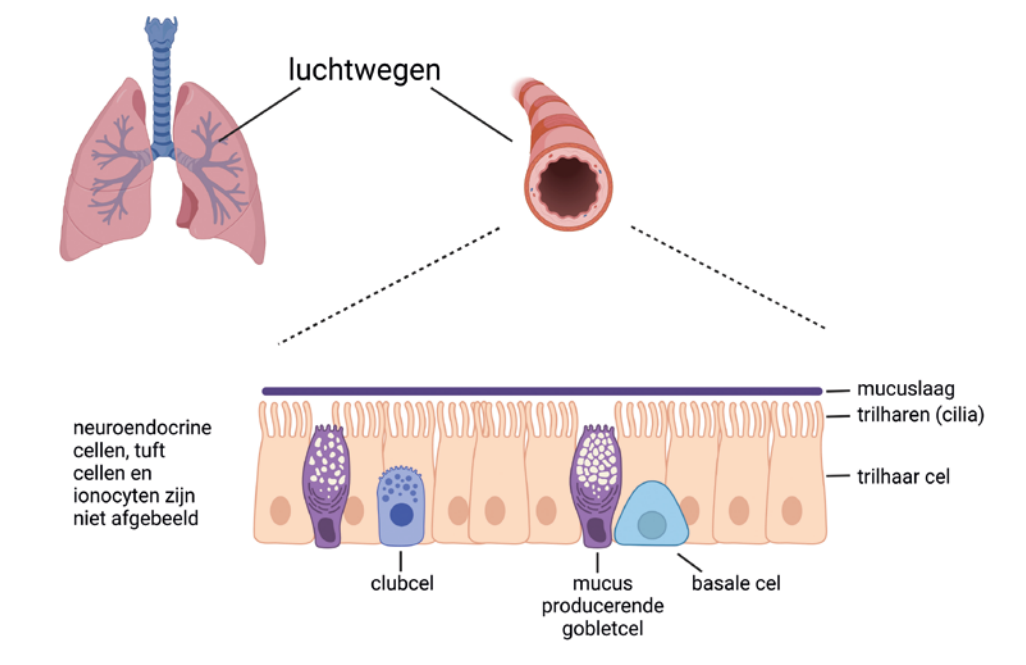
**Bij patiënten met astma zijn de samenstelling en de functie van het luchtwegepitheel verstoord. Dit artikel bespreekt de samenstelling van gezond luchtwegepitheel en de afwijkingen aan het epitheel bij astma. Ook gaat het in op de rol die het luchtwegepitheel speelt in de immunologische cascade en het effect van verschillende soorten prikkels op het epitheel. De nadruk ligt hierbij op de functie van het luchtwegepitheel bij vormen van astma, waarbij de type 2 immunologische respons een belangrijke rol speelt (T2-hoog astma). Hier is de meeste kennis over, omdat hier bij studies vaak de nadruk op ligt. Uit onderzoek naar ernstig astma is echter duidelijk geworden dat er ook bij patiënten met een minder sterk T2-profiel (T2-laag astma) sprake is van prominente veranderingen in het lucht-wegepitheel.**[1]

Het epitheel van de luchtwegen bestaat uit een aantal verschillende celtypes (zie figuur 1). Allereerst zijn er de basale cellen. Dit zijn een soort voorlopercellen of lokale stamcellen, waaruit ook de andere luminale celtypen differentiëren. In de grote luchtwegen komen, naast de basale cellen, vooral gecilieerde cellen (trilhaarcellen) en gobletcellen (slijmbekercellen) voor. De gobletcellen scheiden een slijmlaagje uit waarin partikels die in de luchtwegen terechtkomen blijven plakken. Dit laagje wordt door de trilhaarcellen naar boven getransporteerd en opgehoest. Zo zorgen ze samen voor het mucociliaire transport. Dieper in de luchtwegen komen steeds minder gobletcellen voor. Deze worden hier vervangen door de zogenaamde clubcellen, die onder meer als functie hebben om het bronchiale epitheel te beschermen. Ook zorgen ze voor detoxificatie van geïnhaleerde schadelijke stoffen.[2] Naast deze vier veelvoorkomende celtypes bevatten de luchtwegen ook minder frequent voorkomende celtypes, zoals de neuro-endocriene cellen, tuftcellen en ionocyten.[3,4,5]

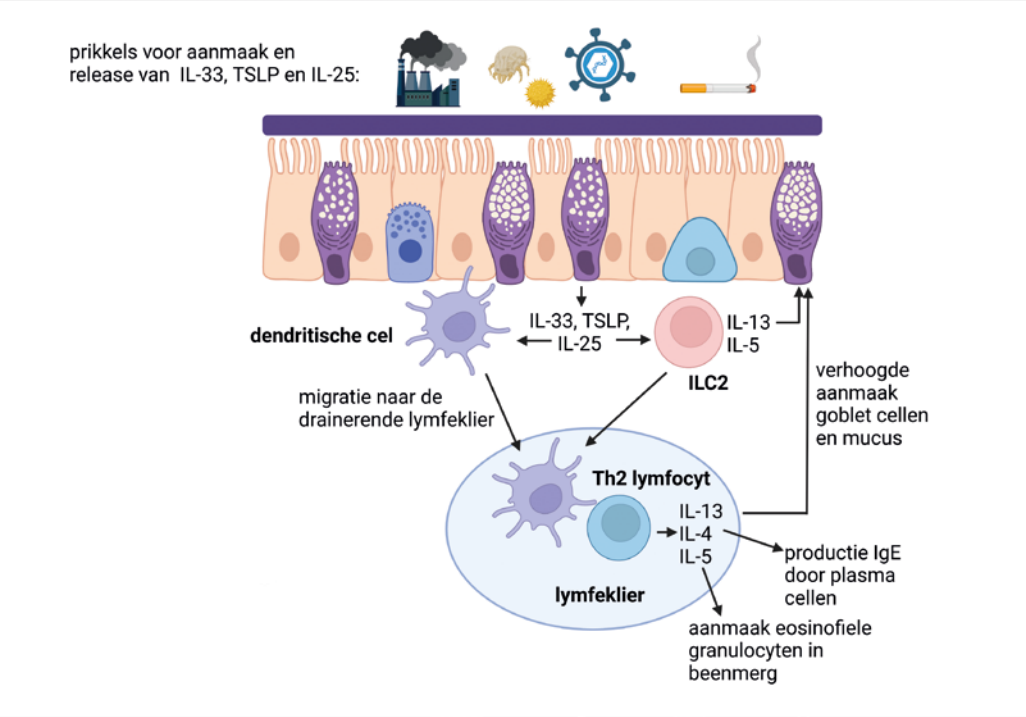
## Veranderde samenstelling en functie

Bij patiënten met astma is de samenstelling en functie van het luchtwegepitheel anders dan bij gezonde mensen.[2,6] Ten eerste is het epitheel vaak beschadigd, waarbij de luminale cellen verdwijnen en er alleen nog maar een laagje basale cellen overblijft. Het vermogen om deze schade te repareren lijkt bij patiënten met astma verminderd te zijn. Daarnaast neemt het aantal gobletcellen toe en het aantal gecilieerde cellen af. Een kleine verandering in deze verhouding kan helpen om, bijvoorbeeld in het geval van een luchtweginfectie, bescherming te bieden. Maar als dit evenwicht te ver uit balans raakt, zoals bij astma, vermindert hierdoor de mucociliaire klaring. De grotere hoeveelheid slijm kan, door de kleinere hoeveelheid trilhaarcellen, niet goed meer omhoog getransporteerd worden en verstopt de luchtwegen. Zeker wanneer dit proces ook optreedt in de kleinere luchtwegen, waar normaliter weinig tot geen slijm wordt gemaakt, kan een gefixeerde luchtwegobstructie ontstaan.

Een derde afwijking in de luchtwegen van astmapatiënten betreft de barrièrefunctie van het luchtwegepitheel. De epitheelcellen zijn lateraal aan elkaar verbonden met behulp van eiwitcomplexen, waaronder de zogenaamde 'tight junctions'. Bij patiënten met astma zijn er minder van deze tight junctions tussen de cellen, waardoor de epitheellaag makkelijker doordringbaar is. Dit verhoogt de gevoeligheid voor infecties en zorgt ervoor dat allergenen en andere (toxische) stoffen makkelijker kunnen doordringen tot de submucosa. Tot slot spelen ook de stoffen die het epitheel uitscheidt een rol bij het ontstaan en persisteren van de luchtwegontsteking bij astma. De luchtwegepitheelcellen produceren verschillende antimicrobiële stoffen, maar ook signaalstoffen die de immuunrespons op gang brengen. Het gaat hierbij onder meer om cytokines zoals thymisch stromaal lymfopoëtine (TSLP), interleukine-25 (IL-25) en interleukine-33 (IL-33). Bij patiënten met astma is de productie van deze cytokines verhoogd in de longen ten opzichte van gezonde controles.[7]




*Figuur 1. De samenstelling van het luchtwegepitheel.*
*Het epitheel dat de luchtwegen bekleedt bevat een aantal verschillende celtypes die in de figuur zijn weergegeven. Daarboven bevindt zich een laagje mucus dat wordt geproduceerd door de gobletcellen (en de submucosale klieren - niet afgebeeld) en dat ingeademde deeltjes vangt. Door de werking van de trilhaarcellen wordt het mucuslaagje getransporteerd en verwijderd uit de long. Created with Biorender.com.*




*Figuur 2. De immunologische cascade bij astma en de rol van het luchtwegepitheel.*
*Luchtverontreiniging, sigarettenrook, allergenen en virussen zijn prikkels die het epitheel kunnen aanzetten tot het aanmaken van epitheliale cytokines: IL-33, TSLP en IL-25. Deze cytokines zetten de T2-respons aan die kenmerkend is voor astma, waarbij dendritische cellen, Th2 lymfocyten (in de lymfeklier) en type 2 innate lymphoid cells (ILC2) worden geactiveerd. Dit leidt tot de productie van T2-cytokines die zorgen voor de verhoogde aanmaak van eosinofielen, mucus, aantal gobletcellen, en (indien allergisch) tot het activeren van B cellen, wat leidt tot IgE-producerende plasmacellen. Created with Biorender.com.*

## Immunologische cascade

Het veranderde luchtwegepitheel staat aan de basis van een immunologische cascade, die uiteindelijk leidt tot een ontstekingsreactie en structurele veranderingen in de luchtwegen (zie figuur 2).[7] De cytokines die het epitheel produceert onder invloed van een breed scala aan prikkels 'instrueren' verschillende cellen van het immuunsysteem, zoals antigeen presenterende dendritische cellen (APC's), die in nauw contact staan met de luchtwegepitheelcellen. Daarnaast hebben deze cytokines invloed op de zogenaamde 'innate lymphoid cells' (ILC) en T-helper-2-cellen. Deze cellen zorgen ervoor dat er een T2-immuunrespons ontstaat. Dit doen zij onder andere door de productie van cytokines zoals IL-4, IL-5 en IL-13. Deze cytokines activeren op hun beurt weer andere (immuun)cellen. Zo worden eosinofielen aangetrokken naar de luchtwegen, differentiëren B-lymfocyten naar plasmacellen die IgE-antistoffen maken, ontstaan er meer gobletcellen in het luchtwegepitheel en maken de fibroblasten in de luchtwegwand meer matrix (zie figuur 2).[2,6,7]

## Prikkels

Bij het ontstaan van de veranderingen in het luchtwegepitheel spelen verschillende prikkels een rol. De verminderde barrièrefunctie van het epitheel lijkt onder andere beïnvloed te worden door de inwerking van allergenen. Mogelijk komt dit doordat sommige allergenen, zoals huisstofmijt en pollen, proteolytische activiteit bezitten waarmee zij de tight junctions tussen de epitheelcellen kapot maken.[8] Daarnaast spelen ontstekingscellen, zoals neutrofiele en eosinofiele granulocyten en cytokines, zoals IL-13, een rol bij het verminderen van de epitheliale barrièrefunctie. Ook luchtverontreiniging en sigarettenrook leiden tot een verhoogde permeabiliteit van het epitheel.[9]

> Het luchtwegepitheel heeft niet alleen een barrièrefunctie, het speelt ook een actieve rol in het ontstaan en persisteren van luchtwegontsteking bij astma.

Luchtweginfecties met het rhinovirus op jonge leeftijd lijken een risicofactor voor het ontwikkelen van allergisch astma. Mogelijk komt dit deels doordat deze infecties leiden tot de productie van cytokines in het luchtwegepitheel, die aan de basis staan van de immunologische cascade die uiteindelijk leidt tot een T2-respons.[10] Daarnaast zijn er aanwijzingen dat bij een subgroep van de volwassen patiënten die al astma hebben ontwikkeld, het epitheel minder interferonen (IFN I en IFN III) aanmaakt in respons op een virusinfectie, wat ook weer leidt tot een verhoogde T2-respons en exacerbaties.[11] Naast virusinfecties en blootstelling aan allergenen dragen ook andere factoren bij aan de ontwikkeling van exacerbaties. Zo kunnen luchtverontreiniging en sigarettenrook niet alleen ontsteking in de luchtwegen bevorderen, en verminderen ze de barrièrefunctie, maar verlagen deze prikkels ook de afweer tegen infecties.[9,12]

## (Epi)genetica

Naast omgevingsfactoren spelen ook (epi)genetische factoren een rol in de functie van het luchtwegepitheel. Laboratoriumstudies laten zien dat een deel van de eigenschappen van de epitheelcellen van astmapatiënten aanwezig blijven wanneer ze gekweekt worden, buiten de inflammatoire omgeving waarin zij zich *in vivo* bevonden. Hieraan liggen waarschijnlijk deze epigenetische veranderingen ten grondslag. Deze spelen namelijk niet alleen een rol bij de cellen die direct geïsoleerd worden uit de luchtwegen van astmapatiënten, maar worden ook doorgegeven op volgende generaties cellen die in kweek ontstaan.[13] Veel genen waarvan polymorfismen geassocieerd zijn met astma komen ook in het luchtwegepitheel tot expressie. Het gaat dan bijvoorbeeld om genen die coderen voor eiwitten die betrokken zijn bij de verbindingen tussen cellen, de mucusproductie of cytokines.[2] Astma is echter geen monogenetische aandoening. Polymorfismen in verschillende genen en interacties met omgevingsfactoren bepalen samen het risicoprofiel, waardoor de longen mogelijk gevoeliger zijn voor het ontwikkelen van astma.[6]

## Nieuwe medicijnen

Om (verergering van) astma te voorkomen is het belangrijk om de normale functie van het luchtwegepitheel zoveel mogelijk in stand te houden of te herstellen. Bestaande geneesmiddelen, waaronder zowel inhalatiecorticosteroïden als biologicals, dragen hier al aan bij. De huidige biologicals zijn gericht tegen componenten van de type 2-inflammatoire respons, zoals IgE, IL5(R), en IL4R/IL-13, die lager in de ontstekingscascade actief zijn. Daarnaast zijn er nieuwe biologicals in ontwikkeling die selectief ingrijpen hoger in de ontstekingscascade, namelijk op de functie van het luchtwegepitheel, waardoor meerdere inflammatoire responsen die belangrijk zijn bij de pathogenese van astma worden afgeremd. Deze biologicals zijn gericht tegen de cytokines die geproduceerd worden door het luchtwegepitheel zelf, zoals TSLP, IL-25 en IL-33.[14,15] Deze epitheliale cytokines spelen een belangrijke rol bij zowel

T2-laag als bij T2-hoog astma en worden in het volgende hoofdstuk verder besproken. Ook geneesmiddelen die erop gericht zijn de barrièrefunctie van het epitheel te herstellen bieden mogelijk een oplossing.[8] Daarnaast zijn er small molecule drugs (SMD) in opkomst die mogelijk oraal kunnen worden toegediend. Voor een optimale behandeling van astma is het belangrijk beide soorten geneesmiddelen en hun combinaties te onderzoeken.[16]

**Conclusie**

Het luchtwegepitheel speelt een centrale rol in de pathogenese van astma. De barrièrefunctie van het epitheel en het mucociliaire transport zijn bij astma vaak verstoord. Ook speelt het epitheel een actieve rol bij het aansturen van de immuunrespons in de luchtwegen. In interactie met omgevingsfactoren zoals allergenen, microbiële componenten en toxische stoffen in de ingeademde lucht kan dit leiden tot een (chronische) ontstekingsreactie. Het luchtwegepitheel speelt hierdoor een actieve rol in zowel het ontstaan van astma als in het persisteren van de ziekte.

## Referenties

1. Bergqvist A, Andersson CK, Hoffmann H-J, et al. Marked epithelial cell pathology and leukocyte paucity in persistently symptomatic severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(12):1475-1477.
2. Calvén J, Ax E, Rådinger M. The Airway Epithelium-A Central Player in Asthma Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2020;21(23):8907.
3. Montoro DT, Haber AL, Biton M, et al. A revised airway epithelial hierarchy includes CFTR-expressing ionocytes. Nature 2018;560(7718):319-324.
4. Plasschaert LW, Žilionis R, Choo-Wing R, et al. A single-cell atlas of the airway epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte. Nature. 2018;560(7718):377-381.
5. O'Leary CE, Schneider C, Locksley RM. Tuft cells - Systemically dispersed sensory epithelia integrating immune and neural circuitry. Annu Rev Immunol. 2019;37:47-72.
6. Loxham M, Davies DE. Phenotypic and genetic aspects of epithelial barrier function in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(6):1736-1751.
7. Bartemes KR, Kita H. Dynamic role of epithelial-derived cytokines in asthma. Clin Immunol. 2012;143(3): 222-235.
8. Heijink IH, Nawijn MC, Hackett T-L. Airway epithelial barrier function regulates the pathogenesis of allergic asthma. Clin Exp Allergy. Clin Exp Allergy. 2014;44(5):620-630.
9. Sozener ZC, Ozturk BO, Cerci P, et al. Epithelial barrier hypothesis: Effect of external exposome on microbiome and epithelial barriers in allergic disease. Allergy. 2022 Feb 2. doi: 10.1111/all.15240. Online ahead of print.
10. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, Menzies-Gow AN, Bel EH. Anti-cytokines in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. Eur Respir J. 2020;56(5):2000260.
11. Ritchie AI, Jackson DJ, Edwards MR, Johnston SL. Airway epithelial orchestration of innate immune function in response to virus infection. a focus on asthma. Ann Am Thorac Soc. 2016;13 Suppl 1:S55-63.
12. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. Nat Immunol. 2017;18(10):1076-1083.
13. Blume C, Davies DE. In vitro and ex vivo models of human asthma Eur J Pharm Biopharm. 2013;84(2):394-400.
14. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. N Engl J Med. 2022;386:157-171.
15. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma, Expert Opinion on Therapeutic Targets 2020;24(8):777-792.
16. Roth-Walter F, Adcock IM, Benito-Villalvilla C, et al. Comparing biologicals and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases: An EAACI Taskforce on Immunopharmacology position paper. Allergy. 2019;74(3):432-448.

NASCHOLING

# De rol van epitheliale cytokines bij ernstig astma

Drs. Judith Cohen

Met medewerking van:
**Dr. Maarten van den Berge,**
longarts, Universitair Medisch Centrum Groningen

## Samenvatting

*Met de komst van biologicals voor type 2 (T2)-hoog astma hebben veel patiënten met ernstig astma nieuwe perspectieven gekregen. Een aanzienlijk deel van deze patiënten bereikt een adequate ziektecontrole en verbetering van kwaliteit van leven. Voor patiënten met T2-laag astma of patiënten met T2-hoog astma die onvoldoende responderen op biologicals bestond er nog geen goede therapie. De afgelopen jaren zijn er diverse studies verschenen die hebben laten zien dat bepaalde epitheliale cytokines, met TSLP, IL-25 en IL-33 in de hoofdrol, een belangrijke rol spelen bij zowel T2-laag als bij T2-hoog astma. Deze epitheliale cytokines vormen daarom een target voor de ontwikkeling van nieuwe astmabehandelingen.*

## Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u het verschil in pathofysiologisch mechanisme tussen T2-hoog en T2-laag astma;
- Weet u welke cytokines tot de epitheliale cytokines behoren en welke triggers leiden tot verhoogde expressie hiervan in het luchtwegepitheel;
- Weet u dat TSLP, IL-33 en IL-25 een centrale rol spelen bij zowel T2-laag als T2-hoog astma en bent u bekend met de klinische relevantie van epitheliale cytokines bij (ernstig) astma;
- Weet u dat de epitheliale cytokines een target vormen voor nieuwe astmabehandelingen, zoals een monoclonaal antilichaam tegen TSLP, en kent u de resultaten van de eerste fase 2 en 3 studies hiermee.

**Astma beïnvloedt de levens van ruim 300 miljoen mensen wereldwijd. Een deel van hen, naar schatting 3-10%, heeft ernstig astma en draagt hierbij een grote ziektelast. Ernstig astma is een subgroep van astma die moeilijk te behandelen is. Patiënten hebben ernstige symptomen, frequente exacerbaties, gebruiken geregeld een overmatige dosis aan corticosteroïden, en hebben een slechte kwaliteit van leven met een verhoogd risico op mortaliteit en comorbiditeiten.[1,2,3] De afgelopen jaren hebben er verschuivingen plaatsgevonden bij het fenotyperen van astma en de te hanteren definities. In de huidige tijd is het veld van ernstig astma-experts van mening dat inflammatie bij astma gedreven wordt door type 2-inflammatie en spreken clinici van T2-astma, waarbij de tweedeling T2-hoog en T2-laag wordt gemaakt aan de hand van aan- of afwezigheid van T2-biomarkers zoals eosinofielen, IgE en FeNO.[4,5]**

## T2-hoog astma: IL-4, IL-5 en IL-13

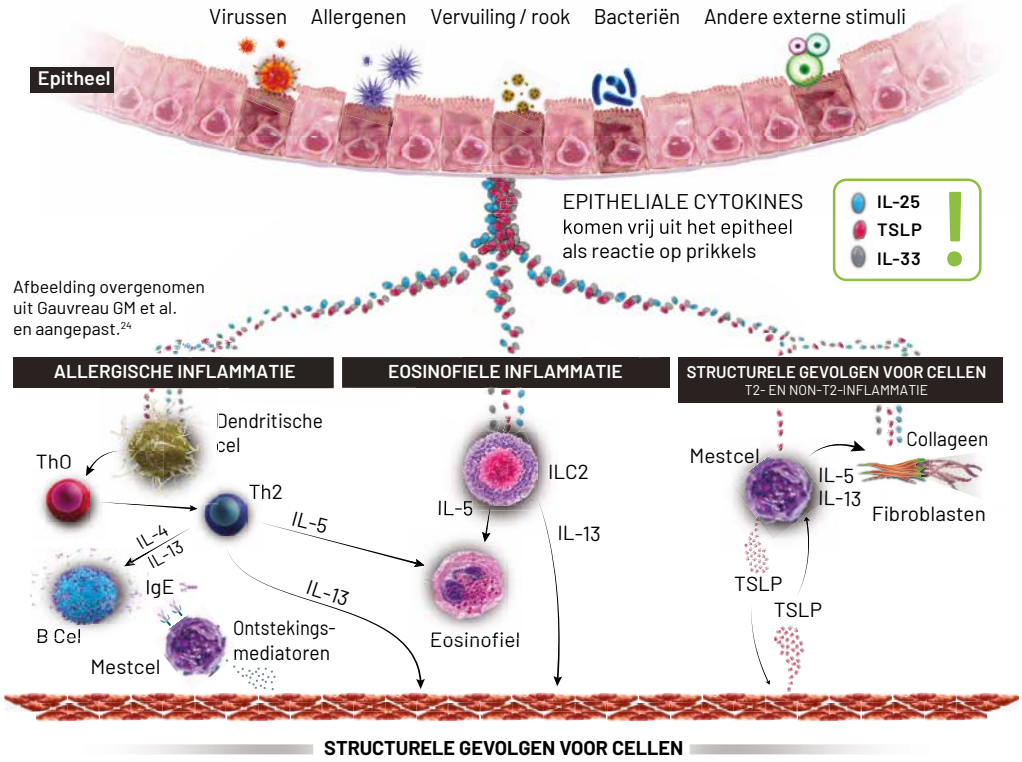
Bij T2-hoog astma zijn de onderliggende pathofysiologische mechanismen inmiddels vrij duidelijk uitgekristalliseerd. Dit subtype van astma wordt voornamelijk gekenmerkt door activatie van IL-4, IL-5 en IL-13 signaalroutes, en wordt gedreven door Th2-cellen en ILC2-cellen.[6] IL-4/IL-13 signaaltransductie is essentieel voor B-cel differentiatie en triggert de vrijgifte van IgE uit B-cellen, en wordt daarom als een van de factoren beschouwd die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van een allergische reactie.[7] IL-13 lijkt tevens de centrale regelaar te zijn van de hypersecretie van mucus, bronchiale hyperreactiviteit en fibrose.[8,9] IL-5 speelt een sleutelrol bij eosinofiele inflammatie, een van de factoren die verantwoordelijk wordt geacht voor airway remodelling.[10,11,12] Voor T2-hoog astma bestaan inmiddels effectieve biologicals, zoals anti-IgE, anti-IL-5(R) en anti-IL-4R monoklonale antilichamen. Voor T2-laag astma bestaan er naast inhalatiemedicatie nog geen goede behandelingen om astma onder controle te krijgen.

## T2-laag astma: grote rol 'upstream' cytokines

Daar waar de hierboven beschreven biologicals de immunologische signaalbanen beïnvloeden die meer 'downstream' gelegen zijn in de T2-inflammatoire cascade, lijken de meer 'upstream' gelegen epitheliale cytokines, ook wel 'alarmins' genoemd, een belangrijke rol te spelen bij zowel T2-laag astma als bij T2-hoog astma. De brede inflammatoire respons die ontstaat bij activatie van IL-4, IL-5 en IL-13 (dus bij T2-hoog astma) en die de klassieke kenmerken van exacerbaties aanwakkert zoals eosinofiele inflammatie, mucusproductie en bronchospasme, blijkt namelijk opgestart te worden door de vrijgifte van de cytokines vanuit het luchtwegepitheel.[13] Figuur 1 geeft het complexe samenspel weer van de verschillende mechanistische signaalroutes bij ernstig astma.

## Epitheliale cytokines – onomstotelijk van belang bij (ernstig) astma

De belangrijkste cytokines die worden vrijgegeven uit het luchtwegepitheel als reactie op allerlei luchtwegprikkels zijn thymisch stromaal lymfopoëtine (TSLP), IL-33 en IL-25.
Zo hebben studies uitgewezen dat de expressie van TSLP en IL-33 significant verhoogd is bij astma vergeleken met gezonde controles.[14] De TSLP-waarde in het bloed blijkt een goede




**Overexpressie van epitheliale cytokines kan leiden tot pathologische inflammatie wat de symptomen van astma en exacerbaties kan verergeren.**

biomarker te zijn, en voorspelt het exacerbatierisico bij ernstig astma.[15] TSLP lijkt betrokken te zijn bij steroïdresistentie bij ernstig astma, een rol die omkeerbaar lijkt met MEK- en STAT5-inhibitoren.[16] Ook IL-33 is geassocieerd met steroïdresistentie, en leek airway remodelling te promoten bij kinderen met ernstig steroïdresistent astma.[17] Het is inmiddels ook duidelijk uit diverse studies dat respiratoire virussen, een belangrijke veroorzaker van exacerbaties in patiënten met astma, in staat zijn om TSLP te activeren uit het luchtwegepitheel.[18,19] De derde belangrijke cytokine die vrijgegeven wordt door het luchtwegepitheel, IL-25, heeft in studies laten zien een sleutelrol te spelen bij patiënten met T2-hoog astma die wel goed op corticosteroïden reageren, waarbij men vermoedt dat het mogelijk een goede biomarker zou kunnen zijn voor het voorspellen van de respons op astmabehandeling met corticosteroïden.[20] Ook IL-25 komt, net als TSLP, verhoogd tot expressie als reactie op een infectie met een respiratoir virus.[21] Samenvattend zijn er voldoende studies die hebben laten zien dat de epitheliale cytokines een belangrijke rol spelen bij zowel T2-laag als bij T2-hoog astma, en dat deze cytokines een target vormen voor de ontwikkeling van nieuwe astmabehandelingen.

## Anti-TSLP

Een van deze nieuwe astmabehandelingen is mogelijk in de vorm van een humaan monoklonaal antilichaam tegen TSLP. Er zijn al fase 2b en 3 studies gepubliceerd met een dergelijk antilichaam, genaamd tezepelumab. In deze klinische studies bleek tezepelumab effectief en het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met placebo. Tezepelumab reduceerde significant het aantal exacerbaties vergeleken met placebo bij patiënten met ongecontroleerd ernstig astma, ook bij de subgroep met lage T2-biomarker expressie. De verbeteringen in klinische uitkomsten met tezepelumab werden door de onderzoekers toegeschreven aan de reductie in eosinofiele luchtweginflammatie, IgE en FeNO, wat past bij een aanpak gericht tegen T2-inflammatie.[22] Echter, omdat tezepelumab ook de bronchiale hyperreactiviteit op mannitol significant remde[23], verwacht men dat het middel ook bijkomstige effecten heeft bij astma die verder strekken dan alleen de aanpak van type 2-inflammatie.[22]

## Klinische relevantie van epitheliale cytokines bij astma

Studies wijzen uit dat de epitheliale cytokines een sleutelrol spelen bij astma, en door diverse triggers in verhoogde mate tot expressie gebracht worden door het luchtwegepitheel. Momenteel zijn er biologicals in ontwikkeling die zich richten op remming van deze cytokines. Welke patiënten met welke specifieke fenotypen astma hier het meest baat bij zullen hebben is nog niet geheel duidelijk. Wel lijkt het voor de hand te liggen dat met tezepelumab er voor het eerst een behandeloptie komt voor de groep patiënten zonder de aanwezigheid van T2-biomarkers. Waarschijnlijk zullen de anti-epitheliale cytokines ook toepasbaar blijken en mogelijk geregistreerd worden voor de groep patiënten met T2-hoog astma, wat goed nieuws zou zijn voor de patiënten met T2-hoog astma die onvoldoende respons vertonen op anti-IgE-, anti-IL-5(R) of anti-IL-4R-therapie.

Ondanks dat zorgprofessionals en patiënten reikhalzend uitkijken naar nieuwe behandelopties voor moeilijk te behandelen en ernstig astma, zijn er ook zorgen en vragen die met name leven bij de ernstig astma-experts. Er is bijvoorbeeld een grote behoefte om het fenotype van T2-laag astma nog verder uit te kristalliseren. Is een T2-laag astma eigenlijk wel een zuiver type 2-laag astma, bijvoorbeeld ook wanneer je alle corticosteroïd-houdende medicatie onttrekt, of flakkert dan na steroïdonttrekking toch de mate van T2-inflammatie op, en switcht het T2-laag fenotype naar een T2-hoog astma? Is T2-laag astma wel een fenotype van astma, of hebben we te maken met een hele andere aandoening wat pathofysiologie betreft? Vanuit het veld van ernstig astma-experts is er een duidelijke behoefte uitgesproken dat T2-laag astma beter gekarakteriseerd dient te worden en zijn nieuwe biomarkers wenselijk die helpen in de diagnose en therapeutische benadering.

**Conclusie**

De afgelopen jaren zijn er diverse studies verschenen die hebben laten zien dat bepaalde epitheliale cytokines, met TSLP, IL-25 en IL-33 in de hoofdrol, een belangrijke rol spelen bij de pathogenese van zowel T2-laag als bij T2-hoog astma. Deze epitheliale cytokines vormen daarom een target voor de ontwikkeling van nieuwe astmabehandelingen. Welke patiënten met T2-hoog astma bij welke biological het meest baat zullen hebben is nog niet geheel duidelijk. Wel lijkt het voor de hand te liggen dat met anti-epitheliale cytokines er voor het eerst een behandeloptie komt voor de groep patiënten met T2-laag astma, en zijn de anti-epitheliale cytokines daarnaast ook een welkome aanvulling voor de groep patiënten met T2-hoog astma. Gezien het feit dat er niet altijd voldoende respons gezien wordt bij T2-hoog astma is hier eveneens een behoefte aan alternatieve behandelopties.

## Referenties:

1. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma. Beschikbaar op: https://ginasthma.org/severeasthma/. Geraadpleegd maart 2022.
2. Heffler E, et al. Strategies to reduce corticosteroid-related adverse events in asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2019;19:61-67.
3. Bourdin A, et al. Mortality: a neglected outcome in OCS-treated severe asthma. Eur Respir J. 2017;50(5):1701486.
4. Gauthier M, et al. Evolving Concepts of Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2015;192(6):660-668.
5. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. Nat Rev Immunol 2015;15(1):57-65.
6. Gurram RK, Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. Cell Mol Immunol 2019; 16: 225–235.
7. Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. Respir Res 2001; 2: 66–70.
8. Rael EL, Lockey RF. Interleukin-13 signaling and its role in asthma. World Allergy Organ J 2011; 4: 54–64.
9. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13: 415–420.
10. Garcia G, et al. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. Eur Respir Rev 2013; 22:251–257.
11. Halwani R, et al. Eosinophils induce airway smooth muscle cell proliferation. J Clin Immunol 2013; 33: 595–604.
12. Possa SS, et al. Eosinophilic inflammation in allergic asthma. Front Pharmacol 2013; 4: 46.
13. Porsbjerg CM, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. Eur Respir J 2020;56:20000260.
14. Li Y, et al. Elevated Expression of IL-33 and TSLP in the Airways of Human Asthmatics In Vivo: A Potential Biomarker of Severe Asthmatic Refractory Disease. J Immunol 2018;200:2253–2262.
15. Ko HK, et al. Blood tryptase and thymic stromal lymphopoietin levels predict the risk of exacerbation in severe asthma. Sci Rep 2021;11:8425
16. Liu S, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: The role of thymic stromal lymphopoetin. J Allergy Clin Immunol 2018;141:257–268.
17. Saglani S, et al. Interleukin-33 promotes airway remodelling in paediatric severe steroid resistant asthma. J Allergy Clin Immunol 2013;132(3):676-685.
18. 18. Uller L, et al. Double-stranded RNA induces disproportionate expression of thymic stromal lymphopoietin versus interferon-ß in bronchial epithelial cells from donors with asthma. Thorax 2010;65:626–632.
19. Kato A, et al. TLR3- and Th2 Cytokine-Dependent Production of Thymic Stromal Lymphopoietin in Human Airway Epithelial Cells. J Immunol 2007;179:1080–1087
20. Cheng D, et al. Epithelial Interleukin-25 Is a Key Mediator in Th2-High Corticosteroid-Responsive Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:639–648.
21. Beale J, et al. Rhinovirus induced IL-25 in asthma exacerbation drives type-2 immunity and allergic pulmonary inflammation. Sci Transl Med 2014;6(256):256ra134.
22. Diver S, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe asthma (CASCADE): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2-trial. Lancet Respir Med 2021; 9(11):1299-1312.
23. Sverrild A, et al. The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). Eur Respir J 2022;59:2101296.
24. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. Expert Opin Ther Targets. 2020;24(8):777-792.

NASCHOLING

# Bronchiale hyperreactiviteit bij (ernstig) astma

Dr. Marijke van Oosten

Met medewerking van:
**Dr. Els Weersink,**
longarts en hoofd van het Astma expertisecentrum in het Amsterdam UMC

## Samenvatting

*Astma wordt gekenmerkt door chronische luchtweginflammatie en structurele luchtwegverandering. Door chronische inflammatie wordt een proces geïnitieerd van beschadiging en herstel, wat aanleiding geeft tot de structurele luchtwegverandering, ook wel airway remodelling genoemd. De structurele veranderingen in de luchtwegen leiden tot bronchiale hyperreactiviteit (BHR) en (gefixeerde) luchtwegobstructie. Inzicht in de interactie tussen chronische luchtweginflammatie en airway remodelling kan nieuwe aanknopingspunten voor therapeutische interventie bij astma en/of BHR bieden. In deze nascholing gaan we in op de pathogenese van BHR, de bijbehorende testen en de mogelijke effecten van therapeutische interventies.*

## Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Waardoor bronchiale hyperreactiviteit bij astma kan ontstaan;
- Welke mechanismen bijdragen aan de toename van bronchiale hyperreactiviteit bij astma;
- Welke factoren een rol spelen bij airway remodelling;
- Hoe bronchiale hyperreactiviteit gemeten kan worden.

**Bronchiale hyperreactiviteit (BHR) is een van de hoofdkenmerken van astma. Het wordt gedefinieerd als een verhoogde bronchoconstrictieve respons op bepaalde stimuli bij mensen met astma, die niet wordt gezien in gezonde personen. Drie belangrijke componenten spelen een rol bij het ontstaan van BHR: een genetische component, luchtweginflammatie en airway remodelling.**

Bij BHR reageren astmapatiënten op aspecifieke prikkels als rooklucht, barbecuelucht, parfum, koude lucht en vochtige lucht, waar mensen zonder astma niet op reageren. Ook kunnen mensen met astma nog weken na een virale luchtweginfectie toename van astmaklachten hebben door toename van de BHR. Dit gebeurt ook na allergeenexpositie. De klachten van BHR kunnen zo ernstig zijn dat dit de kwaliteit van leven van mensen beïnvloedt. Een barbecuefeest in de tuin van de buren kan bijvoorbeeld reden zijn om met de ramen dicht binnen te gaan zitten. Ook koud en mistig weer kunnen vervelende consequenties hebben. Extra inhalatiemedicatie in de vorm van corticosteroïden en/of luchtwegverwijders vermindert de klachten van BHR. Maar vooral mensen met ernstig astma, waarbij de astma met inhalatiemedicatie niet goed onder controle te krijgen is, kunnen klachten van BHR houden.[1]

## Ontstaan BHR

### Luchtweginflammatie

Om de luchtwegen liggen gladde spiercellen die gemakkelijk contraheren en zo de diameter van de luchtweg verkleinen. Bij astma is er vaak sprake van wandverdikking in de luchtwegen, ten gevolge van chronische ontsteking en airway remodelling. Hierdoor neemt de omtrek van de luchtwegen toe en neemt de diameter na contractie van de gladde bronchiaalspieren af. Vandaar dat prikkels die bij gezonde mensen geen problemen geven, dit wel doen bij mensen met astma. De luchtweginflammatie bij astma wordt met name aangestuurd door type 2-cytokines: IL-4, IL-5 en IL-13, meestal afkomstig uit Th2-cellen en ILC2-cellen. Door deze cytokines ontstaat een eosinofiele inflammatie, toename van mucusproductie, verdikking van de basaalmembraan, activatie van mestcellen en activatie van gladde bronchiaalspiercellen.
In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat het luchtwegepitheel ook een belangrijke rol speelt in dit type 2-inflammatoire proces. Blootstelling aan bepaalde stimuli zoals allergenen, fijnstof en micro-organismen kan leiden tot schade aan het luchtwegepitheel, afname van de epitheliale barrièrefunctie en veranderde inflammatoire activatie van dat epitheel. Uit de geactiveerde epitheelcel komen dan ook cytokines vrij, zoals IL-25, IL-33 en TSLP. Deze epitheliale cytokines beïnvloeden ook de gladde bronchiaalspieren wat mede een rol kan spelen in de BHR.

### Genetische component

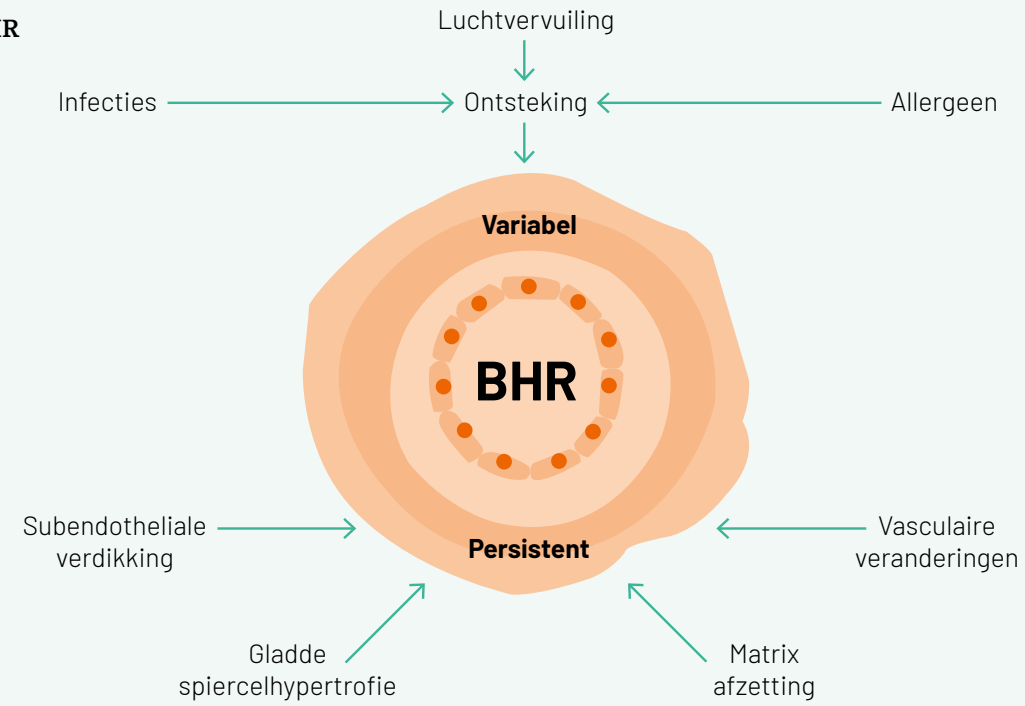
Er zijn aanwijzingen dat gladde bronchiaalspiercellen van patiënten met astma intrinsiek anders zijn dan gladde bronchiaalspiercellen van gezonde mensen, waardoor zij makkelijker contraheren.[2] Een verhoogde intrinsieke expressie van *ORMDL3* in gladde bronchiaalspieren bij astmapatiënten kan zorgen voor een toename van gladde spiercelproliferatie en -contractie. Dit kan bijdragen aan een verhoogde BHR, zonder dat er sprake is van luchtweginflammatie.

### Airway remodelling

Airway remodelling is een complex geheel van structurele veranderingen in de luchtwegen.[3] Het kan zorgen voor een permanente component van BHR en bestaat uit de volgende onderdelen:

1. Onderbreking van de integriteit van het luchtwegepitheel. Het lijkt erop dat verschillende prikkels van buitenaf dit fenomeen kunnen induceren, waardoor deze cellen verhoogde concentraties cytokines produceren als reactie op allerlei prikkels. Ook zijn er steeds meer aanwijzingen dat een genetisch defect in de epitheelcel hierbij een rol kan spelen.
2. Subepitheliale collageendepositie, wat leidt tot een verdikte basaalmembraan.
3. Hyperplasie en metaplasie van gobletcellen, waardoor er meer mucus wordt aangemaakt.

**Ontstaan BHR**




*Figuur gebaseerd op Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation. Chest 2010;138:4S-10S. doi: 10.1378/chest.10-0100.*

4. Hypertrofie en hyperplasie van de gladde spiercellen in de luchtwegen door toegenomen contractie van de gladde spieren. Mogelijk is dit gerelateerd aan de hierboven genoemde intrinsieke disfunctie van deze cellen.
5. Toegenomen vascularisatie in de luchtwegwand, wat gepaard gaat met oedeemvorming. Bovendien verhoogt de toegenomen vascularisatie de aanvoer van de inflammatoire cellen, zoals eosinofiele granulocyten, die bij astma een rol spelen.

**Interactie luchtwegontsteking en structurele veranderingen**

Een belangrijke vraag is in hoeverre airway remodelling een gevolg is van type 2-inflammatie. Verschillende studies tonen aan dat airway remodelling is geassocieerd met luchtweginflammatie.[4] Studies met kinderen laten echter zien dat airway remodelling al kan voorkomen bij het stellen van de diagnose astma.[4] Hoewel airway remodelling dus niet per se een gevolg is van inflammatie, is het heel goed mogelijk dat de inflammatie de mate van airway remodelling kan verergeren. Tegelijkertijd is het voorstelbaar dat airway remodelling genoemde inflammatie kan versterken. Zowel gladde spiercellen als luchtwegepitheelcellen ondergaan immers veranderingen en beide celtypen zijn in staat pro-inflammatoire cytokines te produceren. Veel is echter nog onduidelijk over de samenhang tussen luchtweginflammatie en airway remodelling.

**Interactie luchtwegontsteking en luchtwegepitheel**

Door de type 2-inflammatie in de luchtwegwand zullen epitheelcellen, na triggers van buitenaf, meer IL-25, IL-33 en TSLP produceren en uitscheiden.[4-6] Tevens zorgt de type 2-inflammatie voor afname van de barrièrefunctie van het epitheel. Daarnaast komen deze epitheliale cytokines vrij wanneer het luchtwegepitheel beschadigd raakt door exogene prikkels zoals een virus, allergenen of fijnstof. Verschillende studies hebben aangetoond dat de epitheliale cytokines IL-25, IL-33 en TSLP niet alleen een rol spelen bij toename van type 2-inflammatie van de luchtwegen, maar dat ze ook invloed hebben op structurele veranderingen van de luchtwegwand. De rol van de epitheliale cytokines is hierbij als volgt:

**IL-25**

IL-25 komt uit diverse immuuncellen waaronder epitheelcellen, T-cellen, dendritische cellen, macrofagen, mestcellen, basofiele cellen en eosinofielen. IL-25 is gerelateerd aan de Th17-cellen, wat meestal een neutrofiele inflammatie geeft. Echter, aanwijzingen vanuit dierstudies laten zien dat IL-25 + ILC2 samen juist de type 2-inflammatie laten toenemen, waarbij stimulatie van de ILC2 een belangrijke pathway lijkt te zijn voor het vrijkomen van IL-5 en IL-13.[7] Hiermee speelt het een belangrijke rol in de eosinofiele inflammatie.

> De klachten van BHR kunnen zo ernstig zijn dat dit de kwaliteit van leven van mensen beïnvloedt.

**IL-33**
IL-33 wordt uitgescheiden door structurele cellen zoals epitheel-, endotheel-, glad spierweefselcellen en fibroblasten. Immuuncellen die IL-33 uitscheiden zijn dendritische cellen, macrofagen en mestcellen. IL-33 kan via de ST2-receptor diverse inflammatoire cellen stimuleren, waaronder Th2-cellen en ILC2-cellen, waardoor twee van de typische T2-inflammatoire cytokines vrijkomen: IL-5 en IL-13. Daarnaast is er een directe stimulatie van de mestcel, eosinofiele cel en de fibroblasten. De interactie tussen mestcellen en gladde bronchiaalspieren leidt tot toename van contractie van deze spiercel. De stimulatie van diverse cellen door IL-33 kan aanleiding geven tot airway remodelling.

**TSLP**
TSLP komt uit epitheelcellen en fibroblasten, maar ook mestcellen kunnen TSLP produceren. Daarnaast kan glad spierweefsel zelf ook TSLP produceren en mestcellen activeren. Receptoren voor TSLP zijn te vinden op verschillende immuuncellen, zoals mestcellen en gladde spiercellen, en op epitheelcellen zelf. TSLP stimuleert dendritische cellen, wat leidt tot differentiatie van T-cellen tot Th2-cellen. TSLP stimuleert ook ILC2-cellen, waarbij type 2-cytokines vrijkomen en TSLP dus een rol speelt bij eosinofiele ontsteking. Daarnaast grijpt TSLP direct aan op gladde spiercellen in de luchtwegen, waardoor bronchoconstrictie optreedt. Verder stimuleert TSLP (progenitor)mestcellen. Dit leidt tot afgifte van mediatoren, zoals histamines en leukotriënen, die gladde spiercellen laten contraheren.

## Meten van BHR

**Provocatietesten**
Normaliter wordt BHR gemeten met een flow-volumecurve, waarbij gekeken wordt naar de 20% afname in FEV1 na provocatie met bepaalde stimulatie. De stimuli voor de provocatietest zijn te verdelen in directe stimuli en indirecte stimuli. Standaardstimuli zijn histamine en methacholine. Histamine werkt rechtstreeks op de gladde spiercellen via de histamine H1-receptor, waardoor de spiercel gaat contraheren. Normaliter is histamine afkomstig uit mestcellen, die de stof na stimulatie produceren. De drempelwaarde voor histamine ligt bij 8 mg/mL.
Ook methacholine grijpt direct aan op de gladde spiercellen, maar dan via de M3-receptor. De drempelwaarde bij methacholinebromide ligt bij 9,6 mg/mL. Adenosine monofosfaat is een indirecte stimulus en werkt via de A2-receptoren die met name op mestcellen zitten. Stimulatie van mestcellen door adenosine monofosfaat resulteert in histamineafgifte door deze cellen. Voor de drempelwaarde van adenosine monofosfaat wordt over het algemeen 640 mg/mL aangehouden.

Ook stimulatie met mannitol zorgt indirect voor contractie van gladde luchtwegspieren, waarbij verondersteld wordt dat mannitol leidt tot verhoogde osmolariteit van de bronchiale vloeistof, waardoor ontstekingscellen, zoals mestcellen, inflammatoire mediatoren vrijmaken. De drempelwaarde ligt boven 635 mg.[8] Verder kan koude lucht als stimulus fungeren in een provocatietest. Deze stimulus kent geen drempelwaarde: een 20% FEV1-daling bij inspanning in een omgeving met koude lucht wijst op BHR.

**Bodybox en forced oscillation techniek**
Een andere manier om BHR te meten is met behulp van de bodybox, omdat dit een inspanningsonafhankelijke methode is. Deze methode meet de weerstand in de luchtwegen. Bij een toename van 40% in de sRaw is BHR aangetoond. De luchtwegweerstand is ook te meten met de forced oscillation techniek, dit gebeurt met geluidsgolven. Deze technieken lijken sensitiever dan het gebruiken van een flow-volumecurve,[9,10] maar normaliter is de flow-volumecurve afdoende.

## Meten van airway remodelling

**Longfunctietesten**
Naast het meten van BHR kan ook gekeken worden naar de mate van gefixeerde luchtwegobstructie of de mate van reversibiliteit. Bij de verschillende methoden is het echter onduidelijk wat er precies gemeten wordt van de mate van airway remodelling. Toch geven de metingen enig idee van wat er in de luchtwegen aan de hand is.

**Biomarkers en beeldvorming**
Voor het identificeren van airway remodelling bestaan vooralsnog geen goede biomarkers. Resultaten vanuit proefdierstudies en recenter uit studies met astmatische kinderen suggereren dat periostin geassocieerd is met BHR. De resultaten zijn echter nog niet eenduidig. Mogelijk is aanwezigheid van FeNO geassocieerd met airway remodelling, omdat dit vooral ook door IL-13 wordt beïnvloed. Vooralsnog wordt FeNO vooral geassocieerd met IL-13-gedreven luchtweginflammatie.

Door beeldvorming is een indruk te krijgen van de mate van airway remodelling. Op een CT-scan kan verdikking van de luchtwegwand zichtbaar worden gemaakt. De resultaten zijn echter niet altijd gecorreleerd aan het klinisch beeld.[3] Bovendien is het niet wenselijk om patiënten regelmatig aan röntgenstraling bloot te stellen en is een CT-apparaat niet altijd beschikbaar.

Beeldvormingstechniek zoals endobronchiale optical coherence tomography (OCT) is in ontwikkeling om te meten in welke mate er sprake is van airway remodelling in astma. Met deze methode worden de gladde bronchiaalspieren en het omringende weefsel gevisualiseerd. Bij astma wordt een duidelijk afwijkend beeld gezien ten opzichte van standaard OCT-afbeeldingen.[11] Hoewel er bij deze methode geen röntgenstraling wordt gebruikt (er wordt gebruik gemaakt van lichtweerkaatsing) is het behoorlijk invasief. De methode wordt momenteel met name ingezet voor researchdoeleinden.

**Conclusie**

Het is belangrijk om meer inzicht te krijgen in hoe de type 2-inflammatie in de astmatische luchtwegen kan bijdragen aan ontstaan, onderhouden of zelfs progressie van airway remodelling en hoe dit bijdraagt aan BHR en persisterende luchtwegobstructie. Dit kan mogelijke nieuwe aanknopingspunten geven voor therapeutische interventie. De afgelopen jaren is duidelijk geworden dat het luchtwegepitheel niet alleen een barrièrefunctie heeft, maar actief bijdraagt aan immunologische processen in de luchtwegen bij astma en BHR. Epitheliale cytokines treden hierbij op als mediatoren. Remming van deze cytokines zal het type 2-inflammatoire proces beïnvloeden en kan mogelijk klachten van BHR verminderen. Dit kan vooral van belang zijn voor mensen met ernstig astma, waarbij astma met de huidige inhalatiemedicatie niet goed onder controle te krijgen valt.

## Referenties


1. Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation. Chest 2010;138:4S-10S. doi: 10.1378/chest.10-0100.
2. Chen J, Miller M, Unno H, Rosenthal P, Sanderson M, Broide DH. OROsomucoid-like 3 (ORMDL3) upregulates airay smooth muscles proliferation, contraction, and Ca2+ oscillations in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2018;142:207-18. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.015.
3. Boulet LP. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. Curr Opin Pulm Med. 2018;24:56-62. doi: 10.1097/MCP.0000000000000441.
4. Guida G, Riccio AM. Immune induction of airway remodelling. Semin Immunol. 2019;46:101346. doi: 10.1016/j.smim.2019.101346.
5. Boonpiyathad T, Sözener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. Semin Immunol. 2019 Dec;46:101333. doi: 10.1016/j.smim.2019.101333.
6. Bartemes KR, Kita H. Dynamic role of epithelial-derived cytokines in asthma. Clin Immunol. 2012;143:222-35. doi: 10.1016/j.clim.2012.03.001.
7. Kato A. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Airway Diseases. Chest, 2019 Jul;156(1):141-149. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.101.
8. Sverrild A, Leadbetter J, Porsbjerg C. The use of the mannitol test as an outcome measure in asthma intervention studies: a review and practical recommendations. Respir Res. 2021;22:287. doi: 10.1186/s12931-021-01876-9.
9. Weersink EJ, van den Elshout FJ, van Herwaarden CV, Folgering H. Bronchial responsiveness to histamine and methacholine measured with forced expirations and with the forced oscillation technique. Respir Med. 1995;89:351-6. doi: 10.1016/0954-6111(95)90007-1.
10. Van Nederveen-Bendien SA, Vahl J, Heijerman HGM. Specific airway resistance is a better outcome parameter in bronchial provocation testing compared to FEV1 in patients with bronchial asthma. J Asthma. 2018;55:1338-42. doi: 10.1080/02770903.2017.
11. Feroldi F, Willemse J, Davidoiu V, et al. In vivo multifunctional optical coherence tomography at the periphery of the lungs. Biomed Opt Express. 2019;10:3070-91. doi: 10.1364/BOE.10.003070.

epicentralmed.com

# EpiCentral is LIVE

**EpiCentral** is een educatief **digitaal platform** over de rol van het **epitheel bij ernstig astma**

- wetenschappelijke informatie en opleidingsmaterialen
- voor en door **experts** op het gebied van ernstig astma wereldwijd

Wilt u meer weten over EpiCentral, scan dan hier de QR code

EpiCentral
UNDERSTANDING THE CENTRAL ROLE OF THE EPITHELIUM IN SEVERE ASTHMA AND BEYOND

AstraZeneca

©AstraZeneca. Alle rechten voorbehouden. Gebruikt met toestemming. EpiCentral wordt gesponsord en ontwikkeld door AstraZeneca.
NL-10231 Prod 10.2022