

De klinische expressie van grote- en kleinluchtwegproblematiek bij astma

The clinical expression of large and small airway dysfunction in asthma

dr. E. van der Wiel¹

Samenvatting

Op 11 februari 2015 promoveerde Erica van der Wiel aan de Rijksuniversiteit Groningen op het proefschrift getiteld: *The clinical expression of large and small airway dysfunction in asthma*. Zij verrichte haar promotieonderzoek binnen het Groningen Research Institute for asthma and COPD (GRIAC) in het Universitair Medisch Centrum Groningen, begeleid door prof. dr. D.S. Postma, dr. N.H.T. ten Hacken en dr. M. van den Berge. Erica van der Wiel is in opleiding tot longarts in het UMCG en verricht nu haar vooropleiding in het Medisch Centrum Leeuwarden.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma 2015;15:128-130*)

Summary

On February 11th 2015 Erica van der Wiel defended her thesis, entitled: *The clinical expression of large and small airway dysfunction in asthma*. She performed her PhD research at the Groningen Research Institute for asthma and COPD (GRIAC) at the University Medical Center Groningen (UMCG), supervised by prof. dr. D.S. Postma, dr. N.H.T. ten Hacken, and dr. M. van den Berge. Erica van der Wiel is in training to pulmonologist at the UMCG and now works in the Medical Center Leeuwarden.

Inleiding

Er is lange tijd gedacht dat astma voornamelijk een ziekte van de grote luchtwegen was en dat de kleine luchtwegen niet klinisch relevant zouden zijn, de zogeheten 'lung's quiet zone'.¹ Tegenwoordig is er echter steeds meer aandacht voor de kleine luchtwegen en wordt de rol van de kleine luchtwegen in het proces van ontsteking en remodelering erkend.^{2,3} Kleine luchtwegen worden gedefinieerd als luchtwegen met een interne diameter < 2 mm, wat overeenkomt met ongeveer de achtste aftakking van de bronchiaalboom.^{4,5}

Dit proefschrift heeft de relatie onderzocht tussen kleinluchtwegproblematiek en symptomen ten gevolge van astma.

De relatie tussen kleinluchtwegfunctie en klinische verschijnselen van astma

Om de relatie tussen de kleine luchtwegen en klinische

verschijnselen van astma te onderzoeken zijn we gestart met een literatuurstudie.⁶ Met gebruik van een systematische zoekstrategie zijn in totaal tachtig artikelen geselecteerd. Deze artikelen toonden dat verminderde kleinluchtwegfunctie bij astma verband houdt met een slechtere controle van astma, frequenter optreden van exacerbaties, nachtelijke astmaklachten, inspanningsastma, ernstiger hyperreactiviteit van de luchtwegen en een late reactie op allergenen. Het review laat ook zien dat luchtvervuiling met partikels kleiner dan 2,5 µm in doorsnede gerelateerd is aan een slechtere astmacontrole en slechtere functie van de grote en kleine luchtwegen. Ook vonden we dat behandeling met inhalatiesteroiden gemaakt van kleinere partikels gerelateerd is aan een verbeterde kwaliteit van leven en astmacontrole. Samen laten deze artikelen zien dat kleinluchtwegproblematiek klinisch relevant is.

De bewijslast van deze artikelen is echter beperkt, aange-

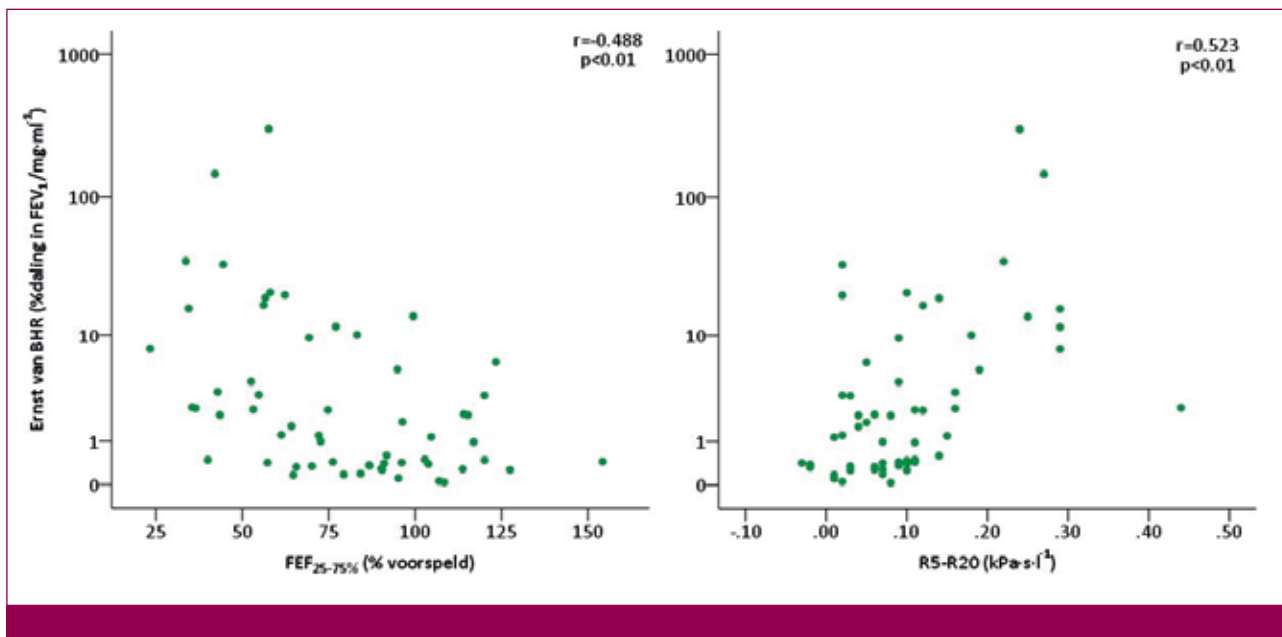
¹aios longziekten, afdeling Longziekten, HPC: AA11, Hanzeplein 1, 9713 GZ UMCG Groningen, e-mail: E.van.der.wiel@umcg.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: astma, bronchiale hyperreactiviteit, kleine luchtwegen

Keywords: asthma, bronchial hyperresponsiveness, small airways

Ontvangen 17 april 2015, geaccepteerd 28 april 2015.



Figuur 1. De correlatie van de ernst van hyperreactiviteit, uitgedrukt in percentage daling van de FEV₁ per mg/ml methacholine, met (links) de FEF_{25-75%} (% van voorspeld) en (rechts) de R5-R20 (kPa·s·l⁻¹). Bron: van der Wiel et al. 2014⁷

zien er geen gouden standaard is om kleineluchtwegafwijkingen vast te stellen, een groot aantal van deze studies een kleine studiepopulatie onderzocht en de relatie tussen de kleine luchtwegen en klinische symptomen niet de primaire onderzoeksvraag betrof. Om deze redenen hebben we de relatie ook onderzocht in onze eigen studiepopulaties. In de eerste plaats hebben we de relatie tussen kleineluchtwegfunctie en klinische symptomen onderzocht in een patiëntenpopulatie met mild tot matig ernstig astma die uitgebreid onderzocht werd met verschillende metingen om de functie van de kleine luchtwegen vast te stellen, zoals spirometrie, lichaamssplethysmografie en impulsoscillometrie (IOS).⁷ Een hogere kleineluchtweerstand, uitgedrukt in de IOS-parameters R5-R20 en AX, was gerelateerd aan meer klachten van piepen (respectievelijk $r = 0,37$ en $r = 0,35$). Grote- en kleineluchtwegfunctie waren niet gerelateerd aan andere klachten, zoals luchtwegklachten, nachtelijke klachten, inspanningsgerelateerde klachten of klachten van bronchiale hyperreactiviteit gemeten met de *Asthma control questionnaire* (ACQ) of de *Bronchiale hyperreactiviteitsvragenlijst* (BHQ). De kleineluchtwegparameters, FEF_{25-75%} en R5-R20, waren ook significant geassocieerd met de ernst van bronchiale hyperreactiviteit, gemeten met een methacholineprovocatie-test (Figuur 1). Deze associatie was onafhankelijk van de relatie met FEV₁ en R20, als maat voor groteluchtwegfunctie. De resultaten lieten ook zien dat de toename in kortademigheid gedurende de test significant geassocieerd was met de daling in X5 ($\beta = 0,43$), als maat voor reactantie van de kleine luchtwegen, onafhankelijk van

de percentuele daling in FEV₁ ($\beta = 0,57$, R-kwadraat 0,997).

In de tweede plaats hebben we een grote astmapopulatie onderzocht van 3155 patiënten uit de eerste lijn. Patiënten met ongecontroleerd astma, op basis van een hoge score op de ACQ, hadden een significant lagere FEV₁ en FEF_{25-75%} prebronchodilatoir dan patiënten met gecontroleerd astma. Regressieanalyses toonde een associatie tussen de FEV₁ ($r = -0,13$) en FEF_{25-75%} ($r = -0,44$) en een hogere score op de ACQ. Deze associaties bleven significant na correctie voor leeftijd, geslacht, BMI, rookgewoontes, steroïdgebruik en de FVC. Daarnaast was er een verschil in relatie tussen stimuli die luchtwegklachten veroorzaakten en de FEV₁ en FEF_{25-75%}. Zo was een lagere FEV₁, als reflectie van de groteluchtwegfunctie, gerelateerd aan inspanning en mist, en een lagere FEF_{25-75%}, als reflectie van de kleineluchtwegfunctie, gerelateerd aan (huis)dieren. Het verband tussen kleineluchtwegfunctie en astmasymptomen en astmacontrole was niet sterk in ons onderzoek. Dit kan komen doordat de gebruikte vragenlijsten niet gevoelig genoeg zijn om dit verband vast te stellen. De huidige vragenlijsten zijn namelijk ontwikkeld en gevalideerd met behulp groteluchtwegparameters als de FEV₁.

Nieuwe adenosineprovocatie-test

Om astmapatiënten met kleineluchtwegvernauwing te kunnen identificeren hebben we een nieuwe provocatie-test ontwikkeld met adenosinepoeder. Onze hypothese was dat we astmapatiënten met kleineluchtwegproble-

matiek konden herkennen aan de luchtwegrespons op de kleine en grote deeltjes adenosinepoeder. De resultaten laten zien dat deze test geschikt is om bronchiale hyperreactiviteit te meten en dat de test in staat is om een respons te veroorzaken in zowel de grote als de kleine luchtwegen.⁸ Er was echter geen verschil in de respons van de kleine luchtwegen op de verschillende testen met kleine en grote deeltjes adenosine. De adenosineprovocatietest lijkt nu nog niet geschikt om patiënten met verminderd functioneren van de kleine luchtwegen te selecteren en heeft verder onderzoek.

Conclusie

De studies beschreven in dit proefschrift tonen aan dat afwijkingen in de kleine luchtwegen bijdragen aan de klinische expressie van astma en ook relevant zijn voor astmapatiënten. We vonden dat een slechtere kleine-luchtwegfunctie gerelateerd is aan meer astmaklachten, slechtere astmacontrole, ernstigere bronchiale hyperreactiviteit en stimuli die luchtwegklachten veroorzaken. Dit betekent dat de kleine luchtwegen bijdragen aan de klinische expressie van astma.

Referenties

1. Mead J. The lung's "quiet zone". *N Engl J Med* 1970;282:1318-9.
2. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:44-51.
3. Nihlberg K, Andersson-Sjöland A, Tufvesson E. Altered matrix production in the distal airways of individuals with asthma. *Thorax* 2010;65:670-6.
4. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967;22:395-401.
5. Weibel ER. *Morphometry of the human lung*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer, 1963.
6. Wiel E van der, Hacken NH ten, Postma DS, et al. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:646-57.
7. Wiel E van der, Postma DS, Molen T van der, et al. Effects of small airway dysfunction on the clinical expression of asthma: a focus on asthma symptoms and bronchial hyper-responsiveness. *Allergy* 2014;69:1681-8.
8. Lexmond AJ, Hagedoorn P, Wiel E van der, et al. Adenosine dry powder inhalation for bronchial challenge testing, part 1: inhaler and formulation development and in vitro performance testing. *Eur J Pharm Biopharm* 2014;86:105-14.