

Astma en COPD: een nieuwe adem dankzij een gepersonaliseerde behandeling

Valérie Kokoszka



In 2016 viert pharma.be, de Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie, haar 50ste verjaardag. Naar aanleiding van deze heuglijke gebeurtenis blikt ze in een reeks artikels terug naar de grote vooruitgang die de afgelopen 50 jaar geboekt werd in de behandeling van een aantal pathologieën, mede dankzij het doorgedreven onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Telkens opnieuw komt de uitzonderlijke rol naar voor die ons land gespeeld heeft als voortrekker in farmaceutisch onderzoek. Maar we kijken ook vooruit, naar de toekomstige behandelingen, geneesmiddelen en vaccins die vandaag in België worden ontwikkeld en getest, dankzij de unieke samenwerking tussen de innovatieve bedrijven en talrijke wetenschappelijke centra in ons land.

Luchtwegaandoeningen komen heel vaak voor: 6 tot 7% van de volwassenen tussen 20 en 45 jaar en 8 tot 10% van de min 18-jarigen zou lijden aan astma, wat overeenkomt met bijna een miljoen Belgen. Astma is een chronische aandoening. De behandeling is de voorbije decennia sterk geëvolueerd dankzij een betere kennis van de ziektemechanismen en de komst van nieuwe combinatiebehandelingen en biotherapieën. Dankzij de therapeutische vooruitgang kon de astmagerelateerde mortaliteit significant worden teruggedrongen en verbeterde de levenskwaliteit in aanzienlijke mate, ondanks de zwakke therapietrouw. Welke rol spelen een betere identificatie van de verschillende vormen van astma en de ontwikkeling van een gepersonaliseerde geneeskunde die berust op de educatie van de patiënten? En welke vooruitgang is er geboekt op het vlak van chronisch obstructieve longziekte (COPD), die andere - helaas - onomkeerbare obstructieve aandoening?

Astma: oorzaken en symptomen

Meestal wordt er een onderscheid gemaakt tussen twee soorten astma: 'inspanningsastma', dat optreedt na fysieke inspanning, en 'allergisch astma', dat wordt veroorzaakt door talrijke allergenen, zoals voor mijtachigen, dierenharen, schimmels, sigaretenrook, fijnstof, enz. Deze stoffen dringen binnen in de luchtwegen en irriteren de cellen op de bronchiën. Ze veroorzaken een samentrekking en vernauwing van de bronchiën en geven aanleiding tot ontsteking, die de diameter van de bronchiën nog kleiner maakt. Resultaat? Een bronchiale obstructie die zich vertaalt in hoesten, ademhalingsproblemen, en in de ernstigere gevallen zelfs oppressie, waarbij de patiënt het gevoel heeft dat hij gaat stikken.

Astma manifesteert zich meestal als een chronische ziekte, die langdurige opvolging en behandeling vereist. De doeltreffendheid van de behandelingen is dus uiteraard cruciaal in de behandeling van ernstig astma en bij verslechterde toestand. Daarbij moet bijzondere aandacht uitgaan naar het beperken van de bijwerkingen, de verbetering van de levenskwaliteit en het gebruiksgemak. Therapeutische innovatie gaat hand in hand met technologische innovaties (inhalatoren, applicaties), klinische innovaties (gespecialiseerde astmaklinieken) en maatschappelijke innovaties (globale opvolging en therapeutische educatie van de patiënten) om de krijtlijnen uit te zetten voor een optimale behandeling van de ziekte.

Inhalatiecorticoïden: een eerste revolutie in de behandeling van astma

De eerste wapens in de strijd tegen de schadelijke effecten van astma waren bronchusverwijders

(bèta-2-mimetica). Die verwijden de bronchiën zodat de lucht gemakkelijker kan circuleren. Verder waren er corticoïden, die gekend zijn voor hun krachtige ontstekingsremmende eigenschappen. Maar bij langdurige systemische toediening (tabletten of injectie) konden corticoïden bijwerkingen hebben. In dat kader, aldus prof. Renaud Louis, diensthoofd Pneumologie aan het CHU van Luik en lid van de board van de Belgische Vereniging voor Pneumologie, *“vond de eerste grote revolutie in de behandeling van astma plaats in het begin van de jaren 90 met de komst van inhalatiecorticotherapie. Deze was doeltreffender en had weinig bijwerkingen. Op klinisch vlak lieten de resultaten niet op zich wachten. In de daaropvolgende jaren toonden farmaco-epidemiologische studies een heel duidelijke afname van de astmagerelateerde mortaliteit en een verbetering van de controle aan. Het ging dus om een belangrijke ontwikkeling in de behandeling van astma. Korte tijd later werd aangetoond dat we de astmacontrole nog konden verbeteren door in dezelfde aerosol de inhalatiecorticotherapie te combineren met langwerkende bèta-2-mimetica. Deze combinatie is ook nu nog de gouden standaard voor de behandeling van astma.”*

“Een alternatief voor inhalatiecorticotherapie kwam er in 1995 met de antileukotriënen, die in bepaalde specifieke gevallen worden gebruikt. Leukotriënen zijn stoffen die worden aangemaakt door de bronchiën van astmapatiënten, en die de contractie van de bronchiale spieren en de ontsteking doen toenemen. Het werkingsmechanisme van deze nieuwe geneesmiddelen berustte dus op het verhinderen van de activiteit van deze stoffen om het bronchospasme - en in mindere mate de ontsteking -

te verminderen. Omdat ze het bronchospasme bij inspanning of bij inademing van een allergeen verminderen, zijn het goede bronchoprotectoren. Ze hebben ook heel weinig bijwerkingen en vereisen geen opvolging van de bloedconcentraties.”

De revolutie van de fenotypes: een nieuwe impuls dankzij onderzoek en biotherapieën

De tweede grote revolutie in de behandeling van astma kadert in een belangrijke wetenschappelijke doorbraak, aldus prof. Louis. *“Astma is lang beschouwd als een ontstekingsziekte van de bronchiën. Dat klopt weliswaar, maar we moeten ook vaststellen dat de ontsteking als dusdanig vrij heterogeen is en verschilt van patiënt tot patiënt. Tegenwoordig onderscheiden we twee ontstekende fenotypes, naargelang het type witte bloedcellen: het eosinofiele type, dat zich manifesteert in de sterke aanwezigheid van eosinofielen (een type witte bloedcellen) in de luchtwegen, en het neutrofiel fenotype, waarbij de neutrofielen overheersen. Naargelang het fenotype varieert de doeltreffendheid van de inhalatiecorticoiden: die is voortreffelijk bij eosinofiel astma en duidelijk zwakker of zelfs volledig afwezig bij neutrofiel astma. De ontdekking van deze fenotypes heeft geleid tot een personalisatie van de behandeling van astmapatiënten, en ook van COPD-patiënten.”* Precies om de personalisatie van de behandelingen nog te verfijnen en het klinisch onderzoek te optimaliseren creëerden prof. Renaud Louis en prof. Guy Joos, astmaspecialist van de Universiteit van Gent, in 2008 een Belgisch register voor ernstig astma (SAR). In dit register moesten alle klinische gegevens die nuttig waren voor de opvolging en evaluatie van de behandelingen worden opgenomen.

De ontdekking van de fenotypes van astma opende de deur voor gepersonaliseerde therapieën. *“Op basis van het concept van inflammatoire fenotypes verschenen in 2007 biotherapieën, met de komst van de eerste monoklonale antilichamen, de zogenaamde anti-IgE's.”* Biotherapieën zijn gerichte therapieën voor een specifieke disfunctie. In het geval van astma was het eerste monoklonale antilichaam omalizumab, een antilichaam dat immunoglobuline E aanvalt, een stof die verantwoordelijk is voor allergische reacties. *“Deze biologische geneesmiddelen verbeteren de levenskwaliteit van de patiënten aanzienlijk en verminderen het verslechteren van de situatie bij patiënten die lijden aan allergisch astma dat niet reageert op de combinatie inhalatiecorticotherapie en bèta-2-mimetica.”*

“De laatste grote innovatie is het anti-interleukine 5, dat op Europees niveau is goedgekeurd en wellicht binnenkort beschikbaar zal zijn in België”, aldus prof. Louis enthousiast. Interleukine 5, een eiwit dat wordt gecodeerd door genen op chromosoom 5, stimuleert de ontwikkeling in het merg en de overleving van de eosinofielen, en op die manier het eosinofiele ontstekingsverschijnsel. Het anti-interleukine 5 moet de overstimulatie die bij eosinofiel astma wordt vastgesteld, afremmen. Volgens klinische observaties kan een aanzienlijke verbetering van de astmacontrole en in bepaalde gevallen zelfs van de ademhalingsfunctie worden vastgesteld.

Neutrofiel astma: een geval apart

Eosinofiel astma komt het vaakst voor. Patiënten met eosinofiel astma lijken dus de eersten die baat zullen hebben bij therapeutische innovaties. Maar

hoe zit het met patiënten met neutrofiel astma? *“Het probleem van de neutrofilie is dat het moeilijk is om te weten of hun aanwezigheid heilzaam is en de strijd van het lichaam tegen een latente infectie verlaagt, dan wel dat het om een overreactie van het aangeboren immuunsysteem gaat die we onder controle zouden moeten krijgen. Studies lijken uit te wijzen dat macroliden, die overigens als antibiotica worden gebruikt, doeltreffend zouden kunnen zijn.”* Onlangs voerde prof. Guy Brusselle (U.Gent) een multicentrische studie uit die aantoonde dat de toediening van een macrolide het verergeren van astma verminderde in een subgroep van patiënten met weinig eosinofielen. (1) Een nauwkeurigere identificatie van de onstekende fenotypes zou het dus mogelijk moeten maken om de therapeutische strategieën beter in te vullen op basis van het profiel van de astma- en COPD-patiënten.

COPD: een globaal profiel van de patiënt opmaken om hem beter te behandelen?

“Net als astma is COPD een obstructieve ziekte. Maar anders dan astma is het een onomkeerbare aandoening die grotendeels verband houdt met roken. We zouden ze dus vooral moeten proberen te voorkomen door de farmacologie van rookstop nog meer te ontwikkelen. Als de ziekte zich heeft geïnstalleerd, proberen artsen hoofdzakelijk de levenskwaliteit van de patiënten, en meer in het bijzonder de inspanningscapaciteit, te verbeteren en de symptomen te verminderen, met behulp van bronchusverwijders of langwerkende anticholinergica die werken op het niveau van de bronchiale spierreceptoren om een verwijding van de spier mogelijk te maken zodat de lucht kan circuleren.”

De ontdekking van de fenotypes van astma heeft ook een impact gehad op de behandeling van COPD, meer specifiek omdat een aantal patiënten lijdt aan beide aandoeningen. *“Inhalatiecorticotherapie blijkt heilzaam voor patiënten met eosinofiele astma maar zou het risico op longinfecties bij patiënten met neutrofiel astma – vooral bij inname van hoge doses - ten onrechte kunnen verhogen.”*

De behandeling van COPD heeft niet dezelfde revolutie doorgemaakt als die van astma, maar dankzij een strikte opvolging van de patiënten kon de mortaliteit op drie jaar sterk worden verlaagd en de levenskwaliteit sterk worden verbeterd. De gepersonaliseerde opvolging van de patiënten – zowel astma- als COPD-patiënten – zou echter kunnen worden versterkt op basis van meer gedetailleerde gegevens. In een artikel dat in 2016 verscheen in het *European Respiratory Journal* stelde een team van experts, onder wie prof. Guy Brusselle, voor om een therapeutische strategie op te stellen. Die zou dan rekening houden met alle elementen die bij een patiënt met een chronische luchtwegaandoening een invloed kunnen hebben op de prognose, maar niet van respiratoire oorsprong zijn. In die strategie moeten dan alle relevante gegevens worden opgenomen, inclusief psychosociale gegevens die een invloed kunnen hebben op de ziekte-evolutie, zoals de therapietrouw, de educatie van de patiënt of het gebruik van inhalatoren. Het gebruik van deze gegevens om de opvolging van de patiënten nog meer te personaliseren, en de zeer positieve bijdrage van revalidatie gericht op voeding en kinesithérapie, zouden kunnen bijdragen aan een verdere vertraging van de ziekteprogressie.

De cijfers voor therapietrouw:

45% van de astmapatiënten en **49%** van de COPD-patiënten neemt zijn geneesmiddelen-behandeling niet correct.

Bron: <https://www.lachambre.be/kvvcr/showpage>.

Therapeutische educatie en *patients support programmes*: de uitdaging bij chronische ziekten

Therapeutische educatie en *empowerment* van de patiënten zijn essentiële factoren om de patiënt zo gezond mogelijk te houden. In het kader van chronische luchtwegaandoeningen zijn het onontbeerlijke ingrediënten voor een geslaagde behandeling. Inhalatiecorticotherapie dankt zijn succes grotendeels aan het gebruiksgemak van de inhalatiesystemen en de manier waarop de patiënt heeft geleerd zijn inhalator te gebruiken. In dit kader zijn programma's voor de ondersteuning van patiënten met het oog op een goede beheersing van de inhalatiesystemen een noodzakelijke aanvulling op de therapeutische innovatie. Een innovatief product, waarvan slechts een deel zou worden geïnhaleerd... of ingenomen, verliest veel van zijn doeltreffendheid. Ook op het vlak van de therapietrouw is er nog veel werk aan de winkel. *"De therapietrouw is slecht bij astmapatiënten. Buiten de aanvallen voelen de mensen zich goed en zien ze dus niet in dat het noodzakelijk is om de behandeling voort te zetten. Farmaco-epidemiologische studies uitgevoerd in Beieren hebben uitgewezen dat de patiënten hun onderhoudsmedicatie maar voor een periode van twee tot drie maanden kwamen ophalen. Een betere, door artsen, kinesitherapeuten of verpleegkundigen verstrekte educatie in gespecialiseerde centra of in een astmakliniek zou de doeltreffendheid aanzienlijk verhogen, zodat de patiënten volop kunnen genieten van het potentieel van de geneesmiddelen."*

Opmerking

Wij danken prof. Renaud Louis (Diensthoofd Pneumologie aan het CHU van Luik en lid van de board van de Belgische Vereniging voor Pneumologie) voor zijn bijdrage.

1. Lees hierover het interview met prof. Renaud Louis, 'Naar een betere typering van de verschillende fenotypes van obstructieve aandoeningen', in BHL, <http://www.vcp-bhl.be/fr/actualite/vers-une-caracterisation-plus-poussee-des-differents-phenotypes-de-maladies-obstructives>.
2. Alvar Agusti et al. Treatable traits: towards a precision medicine of chronic airway diseases. European Respiratory Journal (2/2016), <http://erj.ersjournals.com/content/47/2/410>.

In 2030,
zou COPD wereldwijd de derde
doodsoorzaak kunnen worden
(WGO).