

Toepassing van stikstofmonoxidesuppressietest voor de identificatie van therapieontrouw bij moeilijk behandelbaar astma

Bron: McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, et al. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Resp Crit Care Med* Vol 2012;286:1102-8.

Auteur: dr. G.-J. Braunstahl, longarts, St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:84-85)

Therapieontrouw, met name van inhalatiecorticosteroiden (ICS), is een belangrijke oorzaak van slechte astmacontrole. Gefractioneerd stikstofmonoxide (FeNO) in de uitademingslucht is een surrogatmarker van luchtwegontsteking en zou een rol kunnen spelen bij de monitoring van de respons op ICS. Tot op heden is er geen goede klinische test beschikbaar die therapieontrouw bij moeilijk behandelbaar astma kan objectiveren. McNicholl et al. hebben een test ontwikkeld die gebruikmaakt van het meten van FeNO, waarmee de therapietrouw voor ICS kan worden bepaald in deze patiëntencategorie. Ze hebben hiervoor bij 213 nieuwe verwijzingen naar een centrum voor moeilijk behandelbaar astma beoordeeld wat de therapietrouw was op basis van apotheekgegevens. Vervolgens werden de patiënten gedurende zeven dagen behandeld met ICS, onder direct toezicht van een studiemedewerker. Voor en na deze periode werd de FeNO gemeten. Er is gekozen voor FeNO aangezien dit vrij snel reageert op behandeling met ICS. De auteurs hebben de verandering in FeNO berekend als een logratio en leidden hieruit een optimaal afkappunt af voor het bepalen van therapieontrouw. Daarna werd in een populatie van veertig patiënten met een FeNO > 45 ppb bij screening een validatie van dit afkappunt uitgevoerd. Bij deze patiënten werd de therapieontrouw bevestigd door een combinatie van apotheekdata, bloedspiegels, interviews en checken van inhalatietechniek.

Om praktische redenen werd gekozen voor een verkorte periode van vijf dagen direct geobserveerde therapie(DOT)-inname. In vergelijking met de hiervoor genoemde methoden was een daling van meer dan 42% in FeNO tussen dag 1 en dag 5 voorspellend

voor therapieontrouw met een sensitiviteit van 0,67 en een specificiteit van 0,95.

Commentaar

De resultaten van de studie zijn nieuw en relevant voor de praktijk. Deze studie laat zien dat het gebruik van de FeNO-suppressietest na DOT-inname van ICS een zinvolle test is om de therapieontrouw van patiënten met moeilijk behandelbaar astma in te schatten. De sterke punten van deze studie zijn de patiëntselectie, het gebruik van DOT bij de inname van ICS en de combinatie van een 'proof-of-concept'-studie met een validatiecohort. Een ander sterk punt was dat de deelnemers niet geïnformeerd waren over het eigenlijke doel van de studie aangezien dit hun gedrag zou kunnen beïnvloeden. Zij dachten dat de studie als doel had om het effect van ICS op ontsteking te meten. Om de test te valideren werd verder gebruikgemaakt van een sterke 'gouden standaard' in de vorm van een combinatie van apotheekdata, bloedspiegels, interviews en checken van inhalatietechniek. Al deze sterke punten rechtvaardigen het gebruik van deze methode in de klinische praktijk.

De vraag is alleen of we in de klinische praktijk in staat zijn om deze patiënten gedurende een periode van vijf dagen tweemaal daags te observeren bij de inname van ICS. Ook kunnen er ethische vraagtekens worden gesteld bij het niet informeren van patiënten over het eigenlijke doel van de test. Een oplossing zou kunnen zijn dat we deze test niet gebruiken om therapie(on)trouw aan te tonen, maar meer om te kijken of er nog ruimte is voor verbetering met behulp van ICS of systemische steroiden. Dit is met name van belang wanneer de vraag zich voordoet of patiënten niet behandeld zouden moeten

worden met invasieve therapeutische interventies (bijvoorbeeld bronchiale thermoplastiek) of dure biologicals zoals omalizumab.

Concluderend is het vaststellen van therapietrouw bij moeilijk behandelbaar astma belangrijk aangezien

het de arts in staat stelt om de patiënt beter te karakteriseren en om de astmabehandeling aan te passen aan de persoonlijke behoefte van het individu. De FeNO-suppressietest kan een nuttig instrument zijn om de mate van therapietrouw of de te verwachten respons op ICS te meten.

Lipoxin A4 als nieuwe target in astmathherapie via remming van type II innate lymfoïde cellen in de long

Bron: Barnig C, Cernades M, Dutille S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 2013;5:1-10.

Auteur: dr. E.F. Knol, medisch bioloog/immunoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2013;13:85-86)

Inleiding

In een eerdere journal scan zijn in dit tijdschrift de innate lymfoïde cellen (ILC's) geïntroduceerd welke een belangrijke rol spelen in weefselherstel en de aangeboren (=innate) afweer tegen pathogene en niet-pathogene micro-organismen. Het subtype ILC-2 is voor allergische ziekten van bijzonder belang, omdat deze cellen grote hoeveelheden IL-4, IL-5 en IL-13 kunnen vrijmaken. Dit kunnen zij bijvoorbeeld na stimulatie met IL-25, IL-33 of TSLP afkomstig uit geactiveerde epitheelcellen. Activatie van epitheelcellen kan plaatsvinden via pathogenen, maar ook diverse allergenen, zoals huisstofmijt kunnen direct epitheelcellen stimuleren tot productie van deze cytokinen. De daarop volgende vrijmaking van cytokinen door ILC2 kan een allergische immunrespons starten voor de activatie van allergeenspecifieke Th2-cellen. De verschillende typen ILC's spelen bij diverse ontstekingsaandoeningen, zoals allergisch astma, een belangrijke brugfunctie tussen de innate en de adaptieve immunresponsen.

Opzet studie

In deze studie is gekeken naar de aanwezigheid van de ILC2's in het bloed en de longen van astmapatiënten. Naast ILC2 werd ook de aanwezigheid van 'natural killer' (NK)cellen onderzocht. Deze cellen zijn verwant met innate lymfoïde cellen. De aanwezig-

heid en activatiestatus van deze cellen werden bepaald en vergeleken met gezonde controlepersonen. De activiteit van deze cellen werd geëvalueerd in de context van andere relevante cellen in de aangedane long, zoals mestcellen en eosinofielen.

Studieresultaten

Zowel ILC2- als de NK-cellen waren in een geactiveerde status in het bloed en de longen van astmapatiënten. Het aantal NK-cellen was wel sterk verlaagd in de longen van astmapatiënten. De activatiestatus was gerelateerd met de ernst van het astma. De NK-cellen interacteerden met eosinofiele en neutrofiële granulocyten in de long en stimuleerden hun apoptose. In de longen maakten de geactiveerde ILC2's veel IL-13 vrij. Voor de activatie van ILC2 was het mestcelproduct prostaglandine D2 belangrijk. Dit werkte synergistisch met IL-25 en IL-33. Opvallend was dat de ILC2- en NK-cellen de 'pro-resolving' ALX/FPR2-receptor bezitten. Lipoxine A4, waarvan al bekend was dat het verlaagd is bij ernstige astmapatiënten, is een belangrijk ligand voor deze receptor. Lipoxine A4 verhoogt het vermogen van NK-cellen om eosinofiele granulocyten in apoptose te brengen, terwijl ILC2-cellen juist door lipoxine A4 worden geremd in het vrijmaken van IL-13.

Conclusie

In het beschreven artikel wordt een potente rol van lipoxine A4 bij astma beschreven. Verhoogde niveaus