

Tweemaal daags puffen, maar toch benauwd

Kinderen die ondanks het gebruik van astmamedicijnen last blijven houden van ernstige astma-aanvallen, zijn vaker drager van specifieke variaties in hun DNA. Ook is de uitgeademde lucht van kinderen die veel klachten houden anders qua samenstelling.

Auteur **Susanne Vijverberg**

In de wachtkamer zit een tengere jongen van 11 jaar met zijn moeder. Hij is alweer ernstig benauwd, ademt met piepend geluid. En dat terwijl hij zijn onderhoudsmedicatie braaf elke dag gebruikt. Ook op zijn inhalatietechniek is niets aan te merken. Waarom lijkt zijn astmamedicatie dan toch niet goed te werken?

In Nederland hebben 115.000 kinderen last van astma. Het merendeel van hen reageert goed op luchtwegmedicatie: de astmaklachten verdwijnen of verminderen sterk en de longfunctie verbetert. Niet ieder kind reageert even goed: de een houdt meer klachten dan de ander. Een kleine groep kinderen blijft last houden van ernstige klachten, ondanks het gebruik van onderhoudsmedicatie. Biologische factoren, zoals genetische variaties en het type luchtwegontsteking, lijken hierbij een belangrijke rol te spelen.

Astma als syndroom

Astma kenmerkt zich door terugkerende perioden van reversibele luchtwegobstructie, overgevoeligheid van de luchtwegen voor allergische of non-allergische prikkels en chronische luchtwegontsteking. Ondanks deze 'klassieke' astmakenmerken, is er een grote variabiliteit in het ziekteverloop, klachten en geneesmiddelenrespons. Astma wordt in toenemende mate gezien als een syndroom dat bestaat uit fenotypen met verschillende onderliggende pathofysiologische mechanismen.

Sputuminductie (het laten ophoesten van sputum door

verneveling met een zoutoplossing), toont dat er verschillende inflammatoire fenotypen van astma bestaan op basis van de aan- of afwezigheid van granulocyten in het sputum. Voorbeelden zijn het eosinofiele en non-eosinofiele inflammatoire fenotype (foto 1).

Voor de behandeling van astma op maat is het nodig de verschillende klinisch relevante astmafenotypen vroegtijdig van elkaar te kunnen onderscheiden door meting van biomarkers. Vooral bij kinderen zijn non-invasieve methoden te prefereren, bijvoorbeeld meting van genetische markers in speeksel of van ontstekingsstoffen in de uitgeademde lucht.

PACMAN-studie

Geneesmiddelen bij astma, zoals inhalatiecorticosteroiden (ICS) en luchtwegverwijders, binden op celniveau aan speciale receptoren in de luchtwegen en activeren daardoor signaalroutes. Genetische variaties in genen die coderen voor eiwitten in deze signaalroutes kunnen de effectiviteit van deze medicamenten beïnvloeden en dragen mogelijk bij aan een verschil in astmafenotypen.

De PACMAN-studie werd opgezet om het effect van genetische variatie op de geneesmiddelenrespons van kinderen met luchtwegklachten te bestuderen. In deze observationele studie werden via meer dan negentig apotheken, verbonden aan het UPPER-netwerk van de Universiteit Utrecht, gegevens verzameld van kinderen die regelmatig astmamedicatie gebruiken.

In samenwerking met de apotheek, werden de kinderen en ouders uitgenodigd voor een studiebezoek. Tijdens dit bezoek vulden de ouders een vragenlijst in over klachten, exacerbaties en het geneesmiddelgebruik van hun kind. Tevens werden speekselmonsters afgenomen. Onderzoekers gingen na of er associaties bestonden tussen gen-

'ELEKTRONISCHE NEUZEN' HERKENNEN PATRONEN VAN STOFFEN IN DE UITADEMINGSLUCHT

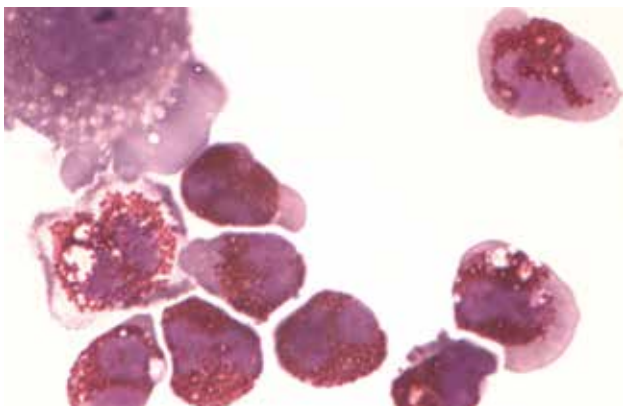


FOTO 1. EOSINOFIEL ASTMAFENOTYPE

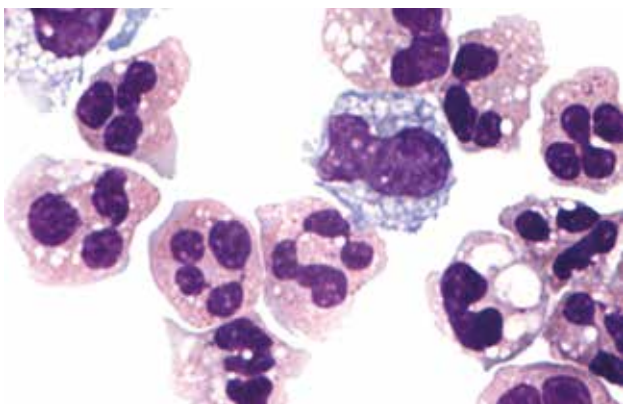


FOTO 2. NEUTROFIEL ASTMAFENOTYPE

variëaties en ernstige exacerbaties en klachten bij de kinderen. Kinderen die homozygoot waren voor de Arg16-variant van het ADRB2-gen, coderend voor de bèta2-adrenerge receptor, en die werden behandeld met ICS en LABA, bleken beduidend meer last te hebben van ernstige exacerbaties dan kinderen zonder deze variant, die dezelfde behandeling kregen. Dit verhoogde risico was er niet bij kinderen met de Arg16-variant die alleen ICS gebruikten. Deze resultaten suggereren dat de langwerkende luchtwegverwijders die aangrijpen op de bèta2-adrenerge receptor minder goed werken bij kinderen met het homozygote Arg16-genotype. Dit effect werd eerder ook waargenomen in studies met Schotse astmatische kinderen. Ongeveer 16% van de astmatische kinderen is homozygoot voor deze Arg16-variant. Zij hebben wellicht meer baat met een andere type bronchodilator.

Ademprints

Daarnaast werd een kleine groep kinderen uit de PACMAN- studie uitgebreid onderzocht in het Wilhelmina Kinderziekenhuis. Kinderen die onderhoudsmedicatie

Inflammatoire astmafenotypen van volwassen astmapatiënten gebaseerd op sputum inductie. Foto 1 toont een eosinofiel astmaabeeld: eosinofielen hopen op in het sputum. Foto 2 toont een niet-eosinofiel astmaabeeld: neutrofielen hopen op in het sputum en eosinofielen zijn afwezig. Bij kinderen lijkt het meest sprake te zijn van een eosinofiel astmaabeeld of een paucigranulocytisch astmaabeeld (geen ophoping van eosinofielen en neutrofielen in sputum).

May-Grünwald/Giemsa kleuring, 100 x vergroting, met dank aan dr. J.A.M. van der Linden en B. Hilvering (UMC Utrecht).

gebruikten, therapietrouw waren en langdurig klachten behielden, werden vergeleken met kinderen die ook therapietrouw waren aan onderhoudsmedicatie en een goede astmacontrole hadden.

In samenwerking met de onderzoeksgroep van prof. dr. P.J. Sterk van het AMC, zijn monsters van de uitademingslucht van deze kinderen genomen en geanalyseerd met 'elektronische neuzen'. Deze apparaten herkennen patronen van stoffen in de uitademingslucht. Naar verwachting beïnvloedt een luchtwegontsteking de patronen van stoffen in de uitademingslucht.

Kinderen die langdurig klachten hadden, konden op basis van hun ademprint goed onderscheiden worden van kinderen die langdurig onder controle waren. Een elektronische neus lijkt een veelbelovende klinisch toepasbare en non-invasieve methode om verschillende astmafenotypen te onderscheiden. De resultaten uit deze kleine studie moeten nu echter eerst worden gevalideerd in een grotere studiepopulatie.

Validatie nodig

Dit onderzoek toont dat kenmerken van speeksel en uitgedemde lucht wellicht kunnen voorspellen welke kinderen klachten blijven houden, ondanks het gebruik van medicatie. Vroegtijdige herkenning van kinderen die slecht reageren op geneesmiddelen zal tijdige verwijzing naar een specialist mogelijk maken. Dit maakt het ook mogelijk de behandeling op voorhand aan te passen. Voor de stap naar de praktijk is snelle validatie van biomarkers in grote en verschillende patiëntengroepen nodig. Dat vergt internationale samenwerking. Verder is er behoefte aan prospectief bewijs om aan te tonen dat sturing van de behandeling op ADRB2-genotype bijdraagt aan betere behandeluitkomsten bij kinderen met persistent astma. ■

Susanne Vijverberg heeft dit artikel geschreven naar aanleiding van haar promotieonderzoek. Ze promoveerde 9 april aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift *Treatment response in childhood asthma. An interplay of genes and inflammatory signals*. Vijverberg is junior universitair docent aan de faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.