

# ASTMA BESTRIJDEN MET RADIOGOLVEN

*Onderzoek naar effecten op kwaliteit van leven loopt nog*

Voor het eerst lijkt het mogelijk om astma anders dan medicamenteus te bestrijden.

Met bronchiale thermoplastiek wordt glad spierweefsel in de longen via ablatie lokaal gereduceerd. De klachten nemen daarna aanzienlijk af, zo blijkt uit een internationale studie.

**JOHN EKKELBOOM**

**A**l tientallen jaren is bekend dat bij astmapatiënten het gladde spierweefsel in de longen dikker wordt. Inmiddels is ook gebleken dat deze spiercellen in kweek gewoon blijven doorgroeien. Ze leiden als het ware hun eigen autonome leventje, zonder

wordt gezien van moeilijk ademen tijdens een astma-aanval, kijken onderzoekers of het mogelijk is de groei van dat weefsel bij astmapatiënten te remmen of op te heffen. Een veelbelovende behandeling in dit kader lijkt bronchiale thermoplastiek (BTP). Deze is ontwikkeld door het Amerikaanse bedrijf Asthmatx in Mountain View, California. Doel is het gladde spierweefsel in de

met de luchtwegwand. Op dat moment geven de pootjes radiofrequente energie af, waardoor het weefsel lokaal tot 65 graden Celsius wordt opgewarmd. Tijdens drie sessies gebeurt deze behandeling circa 150 keer op verschillende locaties in luchtwegen met een minimale diameter van 3 millimeter, verdeeld over de rechter en linker onder- en bovenkwab.

## LOSMAZIG BINDWEEFSEL

Voordat Asthmatx BTP bij mensen wilde toepassen, heeft het bedrijf uitvoerig onderzoek gedaan bij honden. Bij deze dieren werd onder meer gekeken naar wat er precies gebeurt met het gladde spierweefsel na ablatie met de basketkatheter. Het bleek dat een deel daarvan werd vervangen door losmazig bindweefsel.

Drie jaar na de behandeling waren er geen nadelige veranderingen te zien en was de diameter van de luchtwegen dezelfde als na ablatie. Een

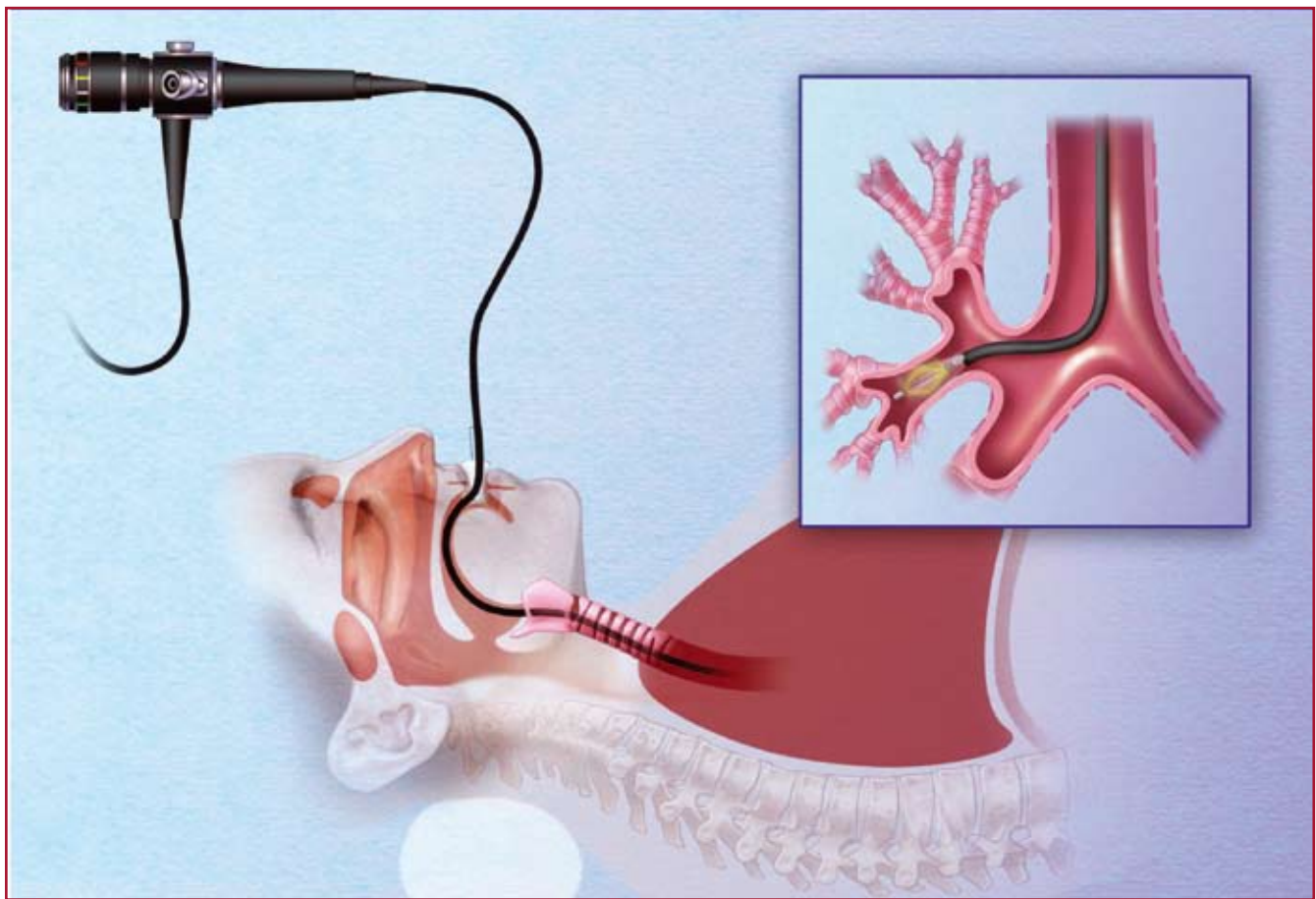
## *Bij honden bleek dat het gladde spierweefsel werd vervangen door losmazig bindweefsel*

daarvoor signalen van buitenaf nodig te hebben. Bovendien produceren ze zelf groeifactoren en chemokinen en zijn ze actief betrokken bij ontstekingen.

Omdat samentrekking van glad spierweefsel als belangrijkste oorzaak

luchtwegen te doen slinken. Hierbij wordt via een bronchoscoop een basketkatheter in de luchtwegen opgevoerd. Als de basket op de gewenste plek is aangekomen, wordt deze uitgeklaapt waarna vier dunne elektrodepootjes contact maken





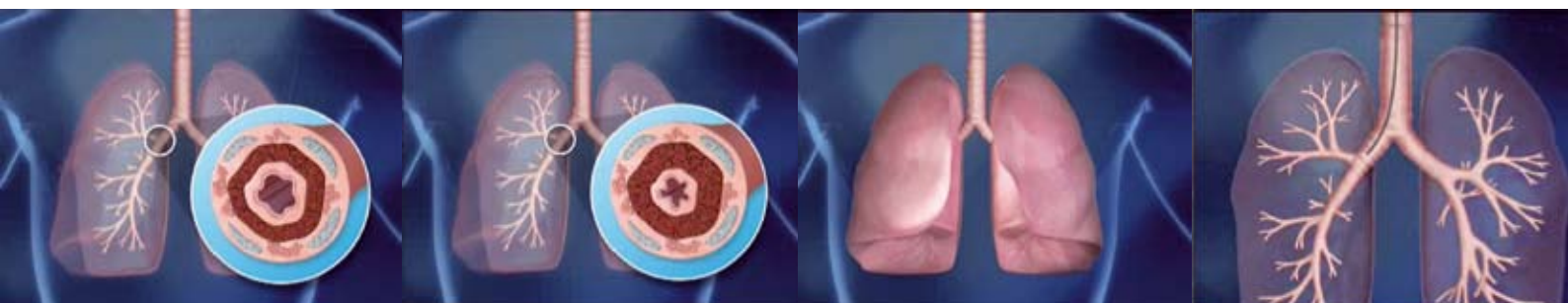
Bij een bronchiale thermoplastiek (BTP) wordt via een bronchoscoop een basketkatheter in de luchtwegen ingevoerd. Als de basket op de gewenste plek is aangekomen (zie inzet), wordt deze uitgeklapt waarna vier dunne elektrodepootjes contact maken met de luchtwegwand. Op dat moment geven de pootjes radiofrequente energie af, waardoor het weefsel lokaal tot 65 graden Celsius wordt opgewarmd.

minstens zo belangrijke constatering was dat de hyperreactiviteit fors verminderde.

De volgende stap die Asthmatx maakte, was BTP bij de mens. In eerste instantie betrof het een aantal patiënten met longkanker. Enkele weken voordat een chirurg bij hen de zieke longkwab wegnam, werd in dat deel BTP uitgevoerd. Ook nu waren de resultaten hoopgevend. De roodheid en oedeemvorming op de bewerkte plekken verdwenen snel na de behandeling en het gladde spierweefsel verminderde er met ongeveer de helft.

Deze bevindingen waren voor het Amerikaanse bedrijf voldoende om grootschaligere studies op te zetten. Van één daarvan, uitgevoerd door elf centra in Canada, Engeland, Denemarken en Brazilië, werden onlangs de resultaten gepubliceerd in *The New England Journal of Medicine* (NEJM 2007; 356: 1327-37). In totaal betrof het 112 patiënten met milde tot ernstige astma die daarvoor inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-2-agonisten (LABA) gebruikten. De helft van hen onderging een BTP-behandeling, de overigen fungeerden als controlegroep. Na

de ingreep kregen beide groepen de opdracht zoveel mogelijk het gebruik van LABA te reduceren of zelfs te stoppen. Ook nu waren de resultaten na een jaar gunstig bij de behandelde patiënten: zij hadden veel minder exacerbaties, 86 meer symptoomvrije dagen per persoon per jaar, gebruikten minder LABA, hadden een iets betere longfunctie en hun piekflow in de ochtend was na een jaar aanzienlijk verbeterd. Alleen kort na de ingreep kampten zij met bijwerkingen, zoals meer kortademigheid, vaker hoesten, piepen en 's nachts wakker worden. Maar deze >>



**Truus Teunissen heeft astma en is beleidsmedewerker patiëntenperspectief bij het Astma Fonds.**

**'In eerste instantie sta ik open voor nieuwe methoden die uiteindelijk de kwaliteit van leven van mensen met astma verbeteren. Daarom omarm ik ook de bronchiale thermoplastiek, maar wel kritisch. Want over de langetermijneffecten is nog niets bekend. De eerste studie geeft alleen aan wat de situatie is na twee jaar. Die is gelukkig positief. Zorgelijk vind ik wel dat er spiercellen worden vernietigd. Weg is weg, en het is zelfs nog niet eens duidelijk welke functie ze hebben. Blijkt in de toekomst dat ze toch een belangrijke bijdrage leveren, dan ben je ze kwijt. Ook vraag ik me af of er geen trilhaartjes beschadigd raken. Die zijn namelijk onmisbaar voor het bronchiaal toilet.**

**Nu ben ik nog terughoudend, maar als ooit blijkt dat het een veilige en effectieve methode is, dan zou ik best drie bronchoscopieën willen ondergaan. Ik heb namelijk een matige vorm van astma met veel klachten. En het zou fantastisch zijn om minder klachten te hebben én minder medicijnen te hoeven gebruiken.' ■**



<< klachten verdwenen in de loop der tijd volledig.

### HEEL VREEMD

Prof. dr. Klaus Rabe, hoofd van de afdeling longziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), was destijds gevraagd om als onderzoeker aan deze studie mee te doen. Hij vertelt dat hij Asthmatx in Amerika heeft bezocht en daar ook BTP heeft toegepast bij dieren. Uiteindelijk zag hij van deelname af. Hij vond het te ver gaan om mensen die met geneesmiddelen redelijk onder controle zijn te krijgen, zo'n invasieve behandeling te geven, waarvan bovendien het langetermijneffect nog onbekend was. Nu het onderzoek is afgerond, is hij positief verrast over de resultaten ervan. Hij is van plan om nog dit jaar BTP te gaan uitvoeren in onderzoeksverband, omdat is gebleken dat mogelijke bijwerkingen voorgoed verdwijnen.

Van één bevinding begrijpt hij echter helemaal niets. 'Wat interessant en eigenlijk heel vreemd is, is dat de twee patiëntengroepen nauwelijks verschil

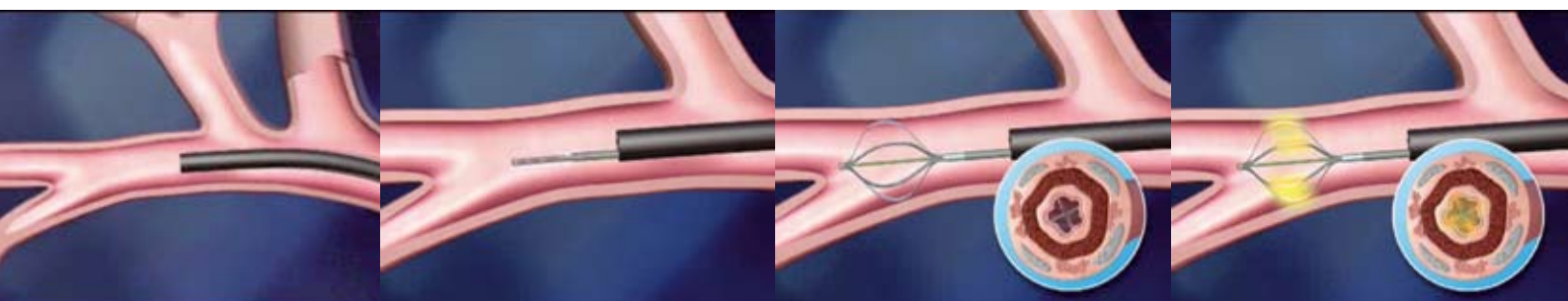
vertonen in hyperreactiviteit, terwijl eerdere kleinschalige studies juist lieten zien dat daar grote winst is te behalen. Dat valt dus eigenlijk tegen.' Ook Dr. Nick ten Hacken, longarts bij het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), staat versteld van dit deel van de studie. 'BTP is immers juist op de spieren gericht, en dus op de hyperreactiviteit. De eerdere kleinschalige studies lieten inderdaad een sterke verbetering zien. Het is jammer dat de auteurs van het NEJM-artikel in hun discussie niet reppen over deze discrepantie. Naar mijn idee hadden ze hiervoor op zijn minst een verklaring moeten geven. Bijvoorbeeld dat de studie gericht was op de exacerbatiefrequentie en niet op hyperreactiviteit, of dat de onderzoekspopulatie anders was dan die van de kleinschalige studie.'

De redacteurs van NEJM gaan in een editorial wel in op de mechanismen die verklaren dat de bronchiale hyperreactiviteit niet afneemt. Volgens hen is het mogelijk dat het bereik van BTP te beperkt is. De basketkatheter is te

dik voor een groot deel van de perifere luchtwegen, waar wellicht ook veel glad spierweefsel zit dat bijdraagt aan de hyperreactiviteit. Een andere hypothese is dat BTP misschien geen effect heeft op het samentrekken van glad spierweefsel, maar bijvoorbeeld wel op de stabiliteit of stijfheid van de luchtwegen.

### STEROÏDSPAREND

Toont dit onderzoek voorlopig niet aan dat BTP een gunstige uitwerking heeft op de hyperreactiviteit, de verschillende andere positieve effecten maken de techniek volgens Ten Hacken zeer interessant. De reden waarom de ingreep zo goed werkt, verbaast hem wel. 'Als je weet dat de contactpuntjes van de basketkatheter erg klein zijn en dat na de totale behandeling nog geen promille van het totale bronchuswandoppervlak is bewerkt, kun je je afvragen hoe het in hemelsnaam kan dat er zulke uitgesproken effecten zijn. Misschien verspreidt de warmte zich wel over een groter oppervlak dan wij nu aannemen. Er zijn helaas nog geen harde aanknopingspunten om





het mechanisme volledig te begrijpen. Wel weten we dat het gladde spierweefsel spiraalsgewijs naar beneden loopt in de luchtwegen. Als je dat heel plaatselijk onderbreekt, kan het best zijn dat bij eenzelfde contractie de luchtwegen veel minder effectief vernauwen.'

Als andere mogelijkheid noemt Ten Hacken dat met de afname van spierweefsel ook de inflammatie vermindert. Immers, de spieren dragen als producenten van cytokinen en groeifactoren zelf ook bij aan de ontsteking. Misschien dat dit door BTP fors wordt gereduceerd, waardoor het gebruik van inhalatiecorticosteroiden ook zou kunnen worden verminderd. Graag zou hij willen dat dit steroïdsparende effect in de toekomst wordt onderzocht. Tot nu toe concentreert het onderzoek zich ech-

waarbij de controlegroep een nep-ablatie ondergaat. Bij deze patiënten (de controlegroep) geeft de basketkatheter geen energie af, terwijl zij wel de belastende bronchoscopische ingreep ondergaan.

Ten Hacken zegt dat dit noodzakelijk is vanwege de opzet van dit onderzoek. 'De voornaamste uitkomstparameter is de astmagerelateerde kwaliteit van leven. Patiënten en behandelaars weten niet wie wel en niet zijn behandeld. Stel dat je dat als patiënt wel zou weten, dan heeft dat wellicht invloed op de beleving van de behandeling en dus op de uitslag van het onderzoek.'

Centra in de Verenigde Staten, Canada, Australië, Brazilië, Engeland, Schotland, Denemarken en Nederland hebben ongeveer 200 patiënten in de studie opgenomen, van wie een derde

ziet de patiënten alleen tijdens de bronchoscopische behandeling. Daarna krijgen ze te maken met een assessmentteam, dat niet weet of een patiënt is behandeld. Hij is hoopvol gestemd, gezien de eerdere resultaten bij proefdieren en mensen.

#### TERUGHOUDEND

Op de vraag of straks alle astmapatiënten met BTP zouden moeten worden behandeld, als duidelijker wordt of de techniek echt adequaat werkt, geeft Rabe resoluut een ontkennend antwoord. Hij legt uit dat het toch een invasieve ingreep is, waarvoor drie bronchoscopieën onder sedatie nodig zijn. 'Veel mensen zijn goed te behandelen met medicijnen. Bovendien hebben we nog geen voor spellers voor patiënten die in aanmerking zouden komen voor BTP. Sinds enkele jaren weten we dat astma niet één bepaalde ziekte is, maar een syndroom met verschillende fenotypen. Zo is bij jongeren het verloop van de ziekte heel anders dan bij volwassenen. De diverse fenotypen vragen ook om verschillende benaderingen en die moeten we eerst goed uitzoeken. Voorlopig lijkt me het verstandig BTP als behandeling te beperken tot patiënten met ernstige vormen van astma, van wie je weet dat ze therapietrouw zijn en bij wie medicijnen onvoldoende effect hebben.'

Ook Ten Hacken pleit voor terughoudendheid en meer onderzoek. Als uiteindelijk blijkt dat de methode echt effectief is, verwacht hij dat in de toekomst ook mildere vormen van astma met BTP zullen worden aangepakt. 'Je hebt dan hopelijk een betere, en naar het lijkt ook een definitieve, controle over de ziekte - en met minder medicatie. En dat is voor elke patiënt een aanwinst.' ■

John Ekkelboom,  
journalist

## Onduidelijk is nog welke patiënten voor de behandeling in aanmerking komen

ter meer op de mogelijkheden om het gebruik van spierontspannende LABA's af te bouwen.

#### GEEN ENERGIE

Op dit moment doet de longafdeling van het UMCG mee aan een nieuw multicenter-onderzoek van Asthmatx. De deelname ging niet zonder slag of stoot, laat Ten Hacken weten. De medisch-ethische commissie van het ziekenhuis, die de behandelmethode niet kende, had veel argumenten nodig om uiteindelijk toestemming te geven. Niet onlogisch, vindt de Groningse longarts, omdat bij deze shangecontroleerde studie alle proefpersonen in de basis dezelfde bronchoscopische behandeling krijgen,

deel niet is behandeld. Op basis van een tussenanalyse, die momenteel wordt gemaakt, bekijkt Asthmatx of het nodig is om nog meer patiënten in het onderzoek op te nemen. Het gaat om patiënten met ernstiger klachten dan in de studie die in de NEJM van maart dit jaar staat beschreven. Daarbij was de voorwaarde dat de deelnemers minimaal 200 microgram beclometason of een equivalent van dit inhalatiecorticosteroid gebruikten. Bij het huidige onderzoek ligt die ondergrens bij 1000 microgram.

Het UMCG heeft nu acht proefpersonen in totaal 24 behandelingscycloïden gegeven. Omdat het een dubbelblinde studie is die nog niet is afgerond, weet Ten Hacken niet wat het resultaat is. Hij



De hiernaast afgebeelde film over bronchiale thermoplastiek vindt u op de website van de ontwikkelaar van de methode via [www.medischcontact.nl/dezeweek](http://www.medischcontact.nl/dezeweek).

