

CARA, of astma en COPD?

P.N.R. Dekhuijzen
longarts, Academisch Ziekenhuis
Nijmegen, Nijmegen

C.P. van Schayck
epidemioloog, Katholieke Universiteit
Nijmegen, Nijmegen

C. van Weel
huisarts, Katholieke Universiteit
Nijmegen, Nijmegen

C.L.A. van Herwaarden
longarts, Academisch Ziekenhuis
Nijmegen, Nijmegen

CARA is een verzameling van aandoeningen met een aantal gemeenschappelijke klinische kenmerken. Er bestaan aanzienlijke verschillen in de ontstaanswijze van astma en chronisch obstructief longlijden (COPD). Deze verschillen tussen astma en COPD leiden tot verschillende behandelingsstrategieën.

Sleutelwoorden: astma, CARA, COPD.



Chronische, aspecifieke, respiratoire aandoeningen komen voor bij 10-15% van de bevolking en vormen één van de belangrijkste oorzaken van medische consumptie en ziekteverzuim. Zoals de meervoudsvorm al aangeeft, is CARA een verzameling van min of meer met elkaar verwante aandoeningen, die een aantal klinische kenmerken met elkaar gemeen hebben.

Hiertoe behoren klachten zoals in aanvallen optredende of constante kortademigheid, piepen, en al dan niet produktieve hoest.

De term CARA suggereert dat de etiologie en pathogenese van deze aandoeningen dezelfde zijn en dat dientengevolge ook de behandeling gelijk is. Steeds frequenter wordt, ook in Nederland,¹ echter een onderscheid gemaakt tussen astma en chronisch obstructief longlijden (in de Angelsaksische literatuur 'chronic obstructive pulmonary disease', COPD),² omdat de laatste jaren gegevens beschikbaar zijn gekomen die wijzen op verschillen in ontstaanswijze en dientengevolge in behandelingsstrategieën van deze ziektebeelden.^{3, 4, 5}

In dit artikel zal nader worden ingegaan op de ontstaanswijze en het klinische beloop van astma en COPD. De therapeutische implicaties hiervan zullen worden aangegeven en in een latere bijdrage uitvoerig besproken.

DEFINITIES

Astma wordt gekenmerkt door *reversibele* luchtwegobstructie en bronchiale hyperreactiviteit. Deze obstructie ontstaat als gevolg van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor specifieke (zoals allergene) en niet-specifieke prikkels. De verhoogde bronchiale hyperreactiviteit hangt samen met een ontstekingsreactie in de wand van de luchtwegen.

Bij COPD is er sprake van een chronische, *persisterende* luchtwegobstructie, die niet reversibel is maar wel kan variëren in intensiteit. Vanwege deze functionele definitie omvat COPD verschillende ziektebeelden, zoals chronische bronchitis, bronchiolitis en emfyseem.

Er bestaat ook een overgangsbereik tussen astma en COPD. Bij subgroepen van patiënten met astma treedt er een snelle daling op van de FEV₁ waardoor de obstructie deels irreversibel wordt. Dit wordt ook wel 'chronic asthma' genoemd. Onduidelijk is of deze ontstaanswijze van COPD te maken heeft met de intrinsieke ernst van het astma, of met inadequate behandeling van dergelijke patiënten.

PATHOFYSIOLOGIE

Astma

Het basisprobleem bij astma wordt veroorzaakt door een lokale ontsteking in de wand van de luchtwegen.⁶ Het ontstekingsinfiltraat bevat verschillende cellen,

TABEL 1.
Klinische presentatie van astma en (door roken geïnduceerd) COPD.

	Astma	COPD
Anamnese	aanvallen van dyspnoe, piepen; gevoeligheid voor specifieke prikkelers en allergenen; belaste familie-anamnese	chronische dyspnoe, toenemend bij inspanning; (productieve) hoest; recidiverende luchtweginfecties; (in het verleden) nicotine-abusus
Lichamelijk onderzoek	wisselend tussen geen bijzonderheden en piepen	laagstaande, weinig bewegende longgrenzen, verzwakt ademgeruis
Longfunctie	Variabele luchtwegobstructie met wisselingen in piekstroom; bijna nooit abnormale achteruitgang van de FEV ₁ in de loop der jaren	irreversibele luchtwegobstructie, verlaagde FEV ₁ en piekstroom, met weinig variatie; progressieve achteruitgang van de FEV ₁ in de loop der jaren
X-thorax	meestal normaal	emfysemateus beeld: vaatarme longvelden, hyperinflatie, laagstaand diafragma

zoals mestcellen, eosinofiele en neutrofiële granulocyten en T-lymfocyten. In samenhang met deze ontstekingscomponent tonen de gladde-spiercellen in de bronchuswand een toenemende vernauwing als respons. Tijdens een astma-aanval treedt vernauwing op van het lumen van de luchtwegen, veroorzaakt door spasme van de gladde-spiervezels, zwelling van de mucosa als gevolg van de ontstekingsreactie, verdikking van de basale membraan, en toename van secreet in het lumen. Deze afwijkingen zijn in principe reversibel. Indien de ontstekingsreactie echter onvoldoende wordt behandeld, kan fibrose rond de bronchuswand ontstaan, hetgeen leidt tot irreversibele obstructie (zie later).

Deze astma-aanvallen kunnen worden uitgelokt door exogene factoren, zoals inhalatie van allergenen en irritantia, bijvoorbeeld rook, stof, koude lucht en mist. Deze respons is een uiting van de specifieke hyperreactiviteit van

de luchtwegen, die op zijn beurt wordt veroorzaakt door het genoemde ontstekingsproces en de verhoogde prikkelbaarheid van de gladde-spiervezels. Inhalatie van allergenen en virale en bacteriële infecties kunnen deze hyperreactiviteit doen toenemen. Het 'eosinophilic cationic protein' (ECP)-gehalte van het plasma wordt wel gebruikt als markeringsmiddel voor de mate van bronchiale hyperreactiviteit, omdat het de mate van degranulatie van de eosinofiele granulocyt weerspiegelt.

Een allergische aanleg is aanwezig bij 25-40% van de patiënten met astma. Expositie aan allergenen leidt tot produktie van specifieke antistoffen, meestal van het IgE-type. Deze antistoffen hechten zich aan mediatorcellen, zoals de mestcel. Na inhalatie van specifieke allergenen kan bij de betreffende patiënt een allergische reactie ontstaan die uit twee fasen bestaat. De vroege fase treedt op direct in aansluiting aan

de expositie aan het allergeen en bestaat vooral uit bronchoconstrictie. De late reactie treedt een aantal uren later op en wordt gekenmerkt door een ontstekingsreactie met vasodilatatie, oedeem, mucussecretie en bronchoconstrictie. Deze late fase veroorzaakt een toename van de bronchiale hyperreactiviteit voor specifieke prikkels.

COPD

De ontstaanswijze van COPD is complex. Zowel veranderingen in de wand van de luchtwegen als in het longweefsel zelf leiden tot een chronische uitademingsstoornis. Deze luchtwegobstructie, gemeten via de daling van de expiratoire eensecondecapaciteit (FEV₁), is progressief: de FEV₁ neemt in deze patiëntengroep af met gemiddeld 50-90 ml/jaar, in tegenstelling tot 30 ml/jaar bij normale volwassenen. Op den duur leidt dit tot respiratoire insufficiëntie. Exacerbaties komen vaak voor, waardoor de longfunctie versneld

achteruit kan gaan. Tabaksrook is meestal de initiërende stimulus voor het ontstaan van COPD. Inhalatie van cytotoxische stoffen leidt tot destructie van het trilhaardragend epitheel en toename van het aantal slijmbekercellen. De abnormale slijmproductie leidt tot een afname van de mucociliaire klaring en een verhoogde kans op luchtweginfecties. Tevens neemt het aantal alveolaire macrofagen toe die chemotactische factoren produceren. Hierdoor worden neutrofiële granulocyten aangetrokken met een ontstekingsinfiltraat als gevolg, waarin deze cellen domineren.⁷

Geactiveerde alveolaire macrofagen en granulocyten produceren enzymen, proteasen en peroxydase, zoals het myeloperoxydase en elastase. Gelijktijdig komen hierbij vrije radicalen vrij. Vrije radicalen (oxydantia) zijn zeer reactieve moleculen die in staat zijn elektronen over te nemen van andere moleculen. De vrije radicalen die voor de luchtwegen en de longen van belang zijn, worden ofwel geïnhaled (via tabaksrook of andere luchtvervuilers) of komen vrij uit ontstekingscellen, zoals macrofagen en granulocyten. Zij veroorzaken oxydatie en veranderingen van moleculaire structuren. Tezamen met genoemde enzymen worden in de long de extracellulaire matrix en verschillende enzymsystemen beschadigd. Naast reversibele afwijkingen ontstaan hierdoor irreversibele afwijkingen in de vorm van lokale fibrose en destructie van de alveolaire wand, passend bij emfyseem.

COPD kan dus worden veroorzaakt door veranderingen in de

luchtwegwand, die leiden tot chronische luchtwegobstructie, en/of door veranderingen in het parenchym. Met andere woorden, COPD kan al of niet gepaard gaan met emfyseem.

Het lichaam beschermt zich tegen vrije radicalen met anti-oxydantia, die zowel intra- als extracellulair aanwezig zijn. Hierbij speelt een complex cellulair metabolisme een rol, waarbij glutathion een centrale plaats inneemt. Op de betekenis van de vrije radicalen in de pathogenese van emfyseem zal in een volgende bijdrage uitvoeriger worden ingegaan.

Subgroepen COPD

Klinisch kunnen twee ontstaanswijzen van COPD worden onderscheiden.⁸ Roken leidt in 50% van de gevallen tot chronische bronchitis, en in eenderde hiervan tot COPD. Langdurig astma kan daarentegen bij sommige patiënten leiden tot een chronische luchtwegobstructie (het zgn. 'chronic asthma'). De progressie van de luchtwegobstructie is het meest uitgesproken bij het door roken geïnduceerde COPD.⁸ Bij een aantal patiënten is een dergelijk onderscheid niet te maken, omdat beide factoren een rol hebben gespeeld bij het ontstaan van COPD.

Van belang is dat chronische luchtwegobstructie ook voorkomt bij andere longaandoeningen dan COPD. Voorbeelden van dergelijke aandoeningen zijn sarcoïdose, tuberculose en histiocytose. Er is dan meestal een chronische en gefixeerde obstructie, zonder de karakteristieke versnelde achteruitgang in longfunctie zoals deze bij COPD voorkomt.

KLINISCH BEELD

Astma uit zich in een *variabele* luchtwegobstructie, uitgelokt door specifieke en aspecifieke prikkels. Bij COPD daarentegen staat de chronische luchtwegobstructie op de voorgrond, begeleid door persisterende kortademigheid, hoesten en regelmatig voorkomende *exacerbaties*. De verschillen in klinische presentatie van astma en (door rokersgeïnduceerd) COPD zijn schematisch weergegeven in de tabel. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat bij de individuele patiënt een onderscheid soms moeilijk te maken is.

(MEDICAMENTEUZE) BEHANDELING

De behandeling van astma en COPD wordt in een latere bijdrage besproken. Samengevat zijn de behandelingsdoeleinden bij astma en COPD dezelfde: het voorkómen van chronische en recidiverende klachten, handhaven van een zo goed mogelijke longfunctie op korte en lange termijn, en handhaven van normale dagelijkse activiteiten. Een eerste element van de behandeling is het zoveel mogelijk vermijden van allergene en niet-specifieke prikkels. Met name het roken dient te worden gestopt.

Voor wat betreft het medicamenteuze gedeelte zijn *bij astma* twee onderdelen van belang: bevorderen van de luchtwegverwijding en bestrijden van het inflammatoire proces in de luchtwegen. Dit laatste vindt plaats met anti-inflammatoire medicamenten, zoals cromoglicaat (Lomudal, Nalcrom), nedocromil (Tilade), en (inhalatie)corticosteroiden. Bij

astma is deze aanpak meestal zeer effectief.^{9,10}

Dit is anders bij COPD: anti-inflammatoire medicamenten, en met name inhalatiecorticosteroiden, blijken slechts in geringe mate de klachten, het longfunctiebeloop en de bronchiale hyperreactiviteit te beïnvloeden.^{11,12} Gezien de verschillen in pathogenese is dit niet verwonderlijk. De nadruk van de behandeling ligt bij deze patiënten op maximale bronchusverwijding. Of een andere aanpak zinvol is, bijvoorbeeld behandeling met antioxidantia,¹³ zal in een volgende bijdrage worden besproken.

CONCLUSIE

Uit bovenstaande blijkt dat er aanzienlijke verschillen bestaan in de ontstaanswijze van astma en COPD. Astma wordt gekenmerkt door een eosinofiel ontstekingsinfiltraat in de bronchiale submucosa en overmatige prikkelbaarheid van het gladde-spierweefsel. Bij het door roken geïnduceerde COPD is er sprake van een overwegend neutrofiel ontstekingsinfiltraat in de kleinere luchtwegen. Bij de hiermee samenhangende veranderingen in het longparenchym spelen vrije radicalen (oxydantia) een belangrijke rol. Hierop zal in een komende bijdrage nader worden ingegaan.

Deze verschillen in ontstaanswijze tussen astma en COPD leiden tot verschillende behandelingsstrategieën. Waar anti-inflammatoire behandeling (vooral inhalatiecorticosteroiden) zeer effectief is bij astma, lijkt deze behandeling veel minder werkzaam bij COPD. Wellicht dient bij COPD de nadruk meer te liggen

PRAKTISCHE PUNTEN

- *CARA is een epidemiologische term.*
- *De ontstaanswijze van astma en COPD is verschillend.*
- *COPD ontstaat door roken en/of door 'chronisch astma'.*
- *Vrije zuurstofradicalen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van COPD.*
- *De verschillen in pathogenese tussen astma en COPD hebben therapeutische consequenties.*
- *De huidige NHG-standaarden hebben betrekking op de behandeling van astma, en zijn niet zondermeer van toepassing op COPD.*

op vermindering van de oxydatieve belasting in de long door behandeling met antioxidantia.

De huidige NHG-Standaarden^{14,15} hebben betrekking op de diagnostiek en behandeling van astma. Deze richtlijnen zijn dus niet zonder meer toepasbaar voor de behandeling van COPD. Een behandelingsplan voor COPD dient nog te worden ontwikkeld. Een aanzet hiertoe zal in een volgend artikel worden gepresenteerd.

Samengevat heeft de term CARA vooral een epidemiologische betekenis. Vanuit het oogpunt van behandelaar is het van belang dat men zich realiseert dat er verschillen zijn in pathofysiologisch mechanisme en dientengevolge in de behandeling. In die zin is het dus beter om te spreken van astma en COPD dan van CARA. ■

LITERATUUR

- 1 Weel C van. Vijftien jaar CARA-onderzoek in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1994; 37: 3-6.

- 2 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 225-44.
- 3 Vermeire PA, Pride NB. A 'splitting' look at chronic nonspecific lung disease (CNSLD): common features but diverse pathogenesis. Eur Respir J 1991; 4: 490-6.
- 4 Kerrebijn KF, ed. Similarities and discrepancies between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991; 143 (suppl.): 1151-1472.
- 5 Skorodin MS. Pharmacotherapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 1993; 153: 814-28.
- 6 Barnes PJ. A new approach to the treatment of asthma. N Engl J Med 1989; 321: 1517-27.
- 7 Lacoste JY, et al. Eosino-philic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 537-48.
- 8 Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. N Engl J Med 1987; 317: 1309-14.
- 9 Juniper EF, et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in non-steroid dependent asthmatics. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 832-6.
- 10 Kerstjens HAM, et al. Dutch CNSLD Group. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. N Engl J Med 1992; 327: 1413-9.
- 11 Auffarth B, et al. Effects of inhaled budesonide on spirometric values, reversibility, airway responsiveness, and cough threshold in smokers with chronic obstructive lung disease. Thorax 1991; 46: 372-7.
- 12 Dompeling E, et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A four-year prospective study. Ann Int Med 1993; 118: 770-8.
- 13 Lundbäck B, et al. Possible effect of acetylcysteine on lung function. Eur Respir J 1992; 5 (suppl 15): 895.
- 14 NHG-Standaard CARA bij volwassenen: diagnostiek. Huisarts Wet 1992; 35: 430-6.
- 15 NHG-Standaard CARA bij volwassenen: behandeling. Huisarts Wet 1992; 35: 437-43.