

Virtueel congres van de Belgian Respiratory Society (BeRS)

Fenotype van COPD-exacerbaties bepalen?

Naar de uiteenzetting van Thérèse Lapperre (Longziekten, UZ Antwerpen)



De diagnostische criteria en de behandeling voor exacerbaties van COPD zijn al tientallen jaren niet meer veranderd, en eigenlijk volstaan ze niet. Exacerbaties van COPD vormen evenwel een groot probleem voor de volksgezondheid wereldwijd. De definitie en de diagnostische criteria van exacerbaties zijn enkel gebaseerd op klinische kenmerken, maar die zijn onvoldoende specifiek. Bij de behandeling worden exacerbaties beschouwd als één enkele entiteit en altijd op dezelfde manier behandeld met luchtwegverwijders, systemische corticosteroïden en over het algemeen antibiotica. In feite zijn die exacerbaties heterogeen en verschillen de onderliggende mechanismen, de resultaten van de behandeling en de therapeutische behoeften (1). Volgens Thérèse Lapperre kan de behoefte aan systemische corticosteroïden en antibiotica worden verminderd door bepaling van het fenotype (afhankelijk van de oorzaak en de onderliggende mechanismen), evaluatie van de behandelbare kenmerken en een behandeling op maat.



Definitie van de fenotypes van acute exacerbaties van COPD

De GOLD-richtlijnen definiëren een acute exacerbatie van COPD als een acuut gebeuren gekenmerkt door een sterkere verergering van de respiratoire symptomen dan als gevolg van de normale dagelijkse schommelingen, waarvoor de medicatie moet worden aangepast. Die **definitie is eenvoudig**, maar vrij **subjectief**. Ze is volledig gebaseerd op de perceptie en de expressie door de patiënt van een verergering van de symptomen. Het is evenwel bekend dat die sterk kunnen verschillen van patiënt tot patiënt. Het zou dus best kunnen dat de perceptiedrempel verschilt van patiënt tot

male dagelijkse schommelingen en kunnen ze verminderen of zelfs volledig genezen met of zonder behandeling. Als de behandeling mislukt, nemen de symptomen toe, zodat een extra behandeling noodzakelijk wordt geacht. Een recidief wordt gedefinieerd als een nieuwe exacerbatie na > 4 weken gewoonlijk vrij goede gezondheid (3).

Exacerbaties worden **meestal veroorzaakt door respiratoire virussen en bacteriën**, die de onderste luchtwegen infecteren en de ontsteking van de luchtwegen doen verergeren. Bij sommige patiënten zijn exacerbaties niet toe te schrijven aan een infectie, maar aan luchtvervuiling. De toenemende ontsteking

in klinisch significante resultaten (*symptomen, exacerbaties, respons op medicatie*) tussen patiënten met COPD beschrijven". In het reële leven is COPD echter niet alleen een heterogene, maar ook complexe aandoening: verschillende klinische kenmerken kunnen in wisselende mate voorkomen bij een gegeven patiënt (5).

Daaruit volgt ook dat niet elke exacerbatie op dezelfde manier moet worden behandeld volgens het principe van 'one size fits all', maar dat een behandeling op maat moet worden voorgeschreven. De strategie van de 'behandelbare kenmerken' kan helpen bij het uitdokteren van een behandeling op maat bij chronische ademhalingsziekten. Behandelbare kenmerken zijn klinisch relevante, aantoonbare ziektekenmerken, waaraan met een goede behandeling iets kan worden gedaan. Dat kunnen pulmonale, extrapulmonale of gedragsgebonden (risicofactoren) kenmerken (biomarkers) zijn (6).

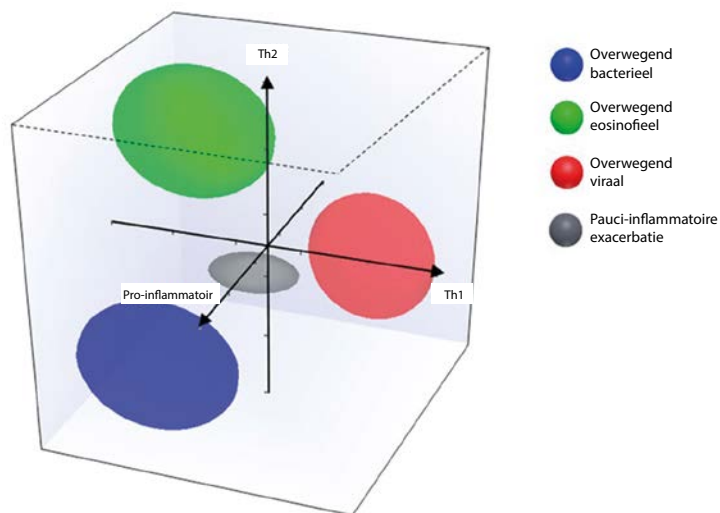
Door identificatie en beschrijving van subtypes van exacerbaties kunnen we misschien gemakkelijker **biomarkers** ontdekken bij exacerbaties van COPD. De interessantste classificatie is een classificatie volgens de oorzaak van de exacerbatie: bacteriële infectie, virale infectie of meer ontsteking van de luchtwegen. Het is inderdaad bewezen dat exacerbaties door een bepaalde oorzaak (bacterie, virus, meer eosinofiele ontsteking of pauci-inflammatoir) een soortgelijk inflammatoir profiel vertonen (1).

In een studie uit 2006 van exacerbaties waarvoor een ziekenhuisopname vereist was, waren **luchtweginfecties de belangrijkste oorzaak van COPD-exacerbaties** en waren de exacerbaties ook ernstiger in geval van een infectie, vooral in geval van een co-infectie met een virus én een bacterie. Een hoger aantal neutrofiële cellen in de luchtwegen correleerde met de ernst van de exacerbaties, ongeacht of het al dan niet ging om een virale en/of bacteriële infectie. Het hogere aantal eosinofiele cellen voorspelde veeleer een virale exacerbatie (7).

Een zeer belangrijke recentere studie heeft biologische clusters opgespoord en

Figuur 1:

Distributie van de biologische 'clusters' bij COPD-exacerbaties in driedimensionale ellipsoïden. Naar (8).



patiënt (2). Ook de respons van de artsen op die perceptie kan variëren. Er bestaan geen objectieve biomarkers van exacerbaties en er bestaat evenmin een objectief criterium om de ernst ervan te evalueren. Volgens Agusti et al. (2) kan men dat vergelijken met het al dan niet diagnosticeren van een acuut myocardinfarct enkel en alleen op grond van de symptomen (zonder ecg of labonderzoek).

De presentatie van exacerbaties kan verschillen. Bij een exacerbatie verergeren de symptomen meer dan als gevolg van de nor-

veroorzaakt een bronchoconstrictie, oedeem en slijmvorming, waardoor de expiratoire luchtstroom nog vermindert, en een systemische ontsteking met als gevolg daarvan cardiovasculaire comorbiditeit (4). COPD is een heterogene aandoening. Met het **concept van klinisch fenotype** proberen we daar wat orde in te scheppen en patiënten met soortgelijke klinische kenmerken te bundelen. Een klinisch fenotype van COPD kan worden gedefinieerd als "een unieke eigenschap of een combinatie van eigenschappen van de ziekte die de verschillen

biomarkers van de klinische fenotypes van COPD-exacerbaties bepaald (8). **De auteurs onderscheiden vier aparte groepen van biologische exacerbaties: overwegend bacteriële (35%), virale (24%) of eosinofiele exacerbatie (30%) en beperkte afwijkingen van het ontstekingsprofiel (pauci-inflammatoir) (Figuur 1).** In totaal ging het om 182 exacerbaties bij 86 patiënten. 55% was veroorzaakt door een bacteriële infectie, 29% door een virale infectie en 28% door een eosinofiele ontsteking. De biomarkers die de klinische fenotypes het best identificeerden, waren IL-1b in de sputa (oppervlakte onder de ROC-curve 0,89), CXCL10 in het serum (IFN-gamma) (0,83) en het percentage perifere eosinofiele cellen (0,85).

Bij een exacerbatie is de correlatie tussen het aantal neutrofiele en eosinofiele cellen in het bloed en die in het sputum vrij laag (9). Met andere woorden, wat in het bloed wordt gemeten, weerspiegelt het ontstekingsproces in de luchtwegen niet goed.

Impact van de verschillende fenotypes van acute COPD-exacerbatie

Het inflammatoire fenotype van een exacerbatie blijkt een invloed te hebben op de klinische ontwikkeling. Patiënten met een acute exacerbatie met een gemengd neutrofiel én eosinofiel of een neutrofiel fenotype vertoonden een hogere BODE-score (klinische ernst), meer ontstekingscellen in de sputa en een minder goede longfunctie, en verbleven langer in het ziekenhuis. Ze hadden hogere concentraties van MMP-9, IL-6 en CRP in de sputa, en van SAA, IL-6 en CRP in het serum. Die verschillen in CRP-gehalte zijn in de kliniek echter moeilijk te gebruiken/interpreteren (10).

Exacerbaties bij patiënten met een hoog aantal eosinofiele cellen in het bloed ($\geq 300/\text{mm}^3$) hebben een betere prognose op korte termijn (minder niet-invasieve beademing, minder opname op de intensive care, minder antibiotica en corticosteroïden, korter ziekenhuisverblijf en lagere ziekenhuissterfte) zonder hoger risico op latere exacerbatie. De driejaarssterfte bij patiënten met eosinofiele exacerbaties is lager (11).

Behandeling op geleide van het fenotype van de acute exacerbatie ('behandelbare kenmerken')

Vorsers hebben een gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende studie uitgevoerd waarin patiënten met een acute exacerbatie werden **behandeld met orale corticosteroïden op grond van een biomarker**, in casu het **aantal eosinofiele cellen**, ofwel stelselmatig corticosteroïden kregen (standaardbehandeling) (12). Die laatste patiënten kregen allemaal prednisolon gedurende 2 weken. De patiënten van de andere groep kregen prednisolon of een overeenstemmende placebo naargelang het aantal eosinofiele cellen in het bloed ($> 2\%$ of $\leq 2\%$). De patiënten van beide groepen hebben antibiotica gekregen. Tijdens de follow-up zijn 166 exacerbaties geregistreerd, 86 in de groep met de standaardbehandeling en 80 in de andere groep. 49% van de exacerbaties in de groep waarin de behandeling werd gegeven op geleide van de biomarker, werd niet behandeld met prednisolon. **Bij exacerbaties met negatieve biomarkers is de behandeling mislukt bij 15% van de patiënten die prednisolon hadden gekregen, en bij 2% van de patiënten die een placebo hadden gekregen** ($p = 0,04$). De antwoorden op de CRQ (*chronic respiratory disease questionnaire*), een vragenlijst over de aan de gezondheid gerelateerde levenskwaliteit, na behandeling, waren vergelijkbaar in de twee groepen. Bij exacerbaties met een negatieve biomarker was de CRQ echter sterker verbeterd met de placebo dan met prednisolon. Toediening van corticosteroïden bij een exacerbatie bij patiënten met $\leq 2\%$ eosinofiele cellen was dus schadelijk. De auteurs concluderen **dat het aantal eosinofiele cellen in het perifere bloed een biomarker is die veelbelovend lijkt bij de beslissing om al dan niet corticosteroïden te geven bij een exacerbatie van COPD.**

Om die hypothese te toetsen, heeft diezelfde groep een meta-analyse van 3 studies (waaronder de bovenvermelde) uitgevoerd (13) (Figuur 2). In totaal ging het om de gegevens van 243 patiënten (160 mannen) en 300 exacerbaties van wie het aantal eosinofiele cellen in het bloed op het ogenblik van randomisatie bekend was. 148 patiënten waren gerandomiseerd naar prednisolon 30-40mg/d gedurende 10-14 dagen. De be-

handeling was mislukt bij 66% van de patiënten met $\geq 2\%$ eosinofiele cellen die geen prednisolon hadden gekregen, en bij 11% van de patiënten die er wel hadden gekregen ($p < 0,001$). **Bij de patiënten met $< 2\%$ eosinofiele cellen in het bloed was er geen verschil in het aantal therapeutische mislukkingen tussen de twee groepen** (26% met en 20% zonder prednisolon). Die resultaten werden niet beïnvloed door de ernst van de exacerbatie, de longfunctie op het ogenblik van de exacerbatie, de leeftijd en het rookgedrag. De uitgangshypothese werd dus bevestigd.

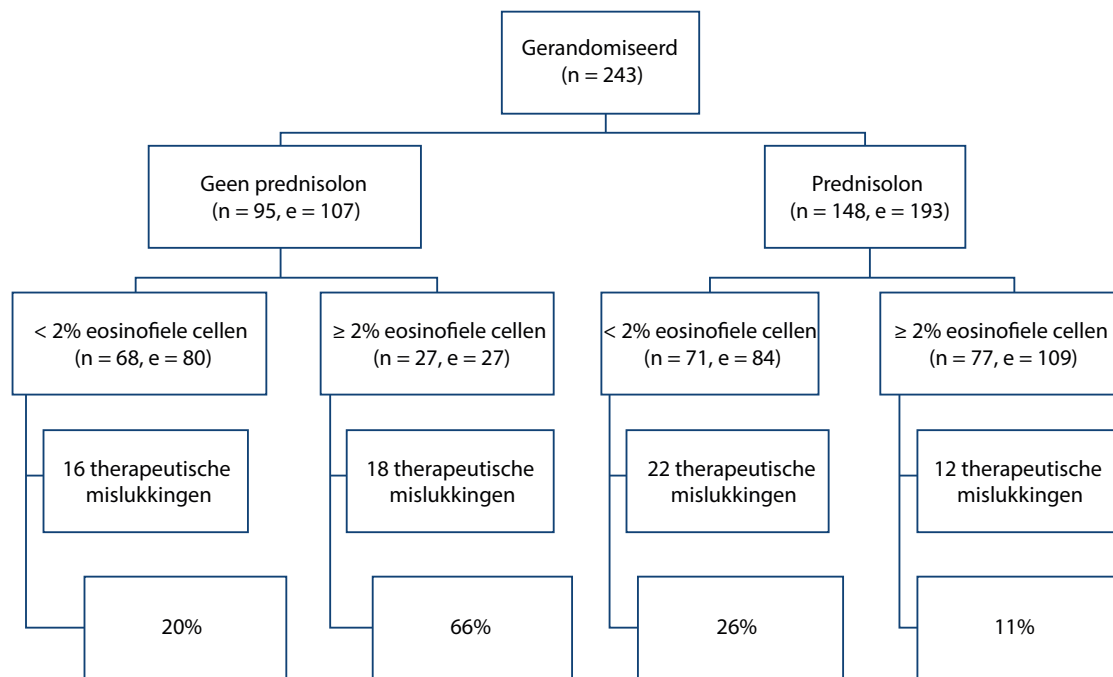
Een Deense groep met Thérèse Lapperre heeft patiënten met een exacerbatie waarvoor een ziekenhuisopname geïndiceerd was, in een 1-1-verhouding gerandomiseerd naar een behandeling op geleide van het aantal eosinofiele cellen ($n = 159$) of een standaardbehandeling met stelselmatig corticosteroïden ($n = 159$) (14). Alle patiënten hebben op de eerste dag 80mg methylprednisolon i.v. gekregen (een plaatselijke praktijk). De groep waarin de behandeling afhing van het aantal eosinofiele cellen, heeft vanaf dag 2 37,5mg prednisolon per os/d gekregen (gedurende hoogstens 4 dagen) op de dagen dat het aantal eosinofiele cellen in het bloed minstens 300/ml was. De dagen waarop het aantal eosinofiele cellen lager was, werd geen prednisolon gegeven. Er is geen verschil in het primaire eindpunt (aantal dagen in leven en buiten het ziekenhuis tijdens de eerste 14 dagen na de rekrutering) en het aantal therapeutische mislukkingen na 30 dagen vastgesteld tussen de 2 groepen. De mediane duur van systemische toediening van corticosteroïden was korter in de groep waarin de behandeling werd gestuurd door het aantal eosinofiele cellen (2 vs. 5 dagen, $p < 0,0001$). **Die groep heeft minder systemische corticosteroïden gekregen zonder negatieve klinische effecten.**

Het is belangrijk te noteren dat systemische corticosteroïden niet zonder gevaar zijn. Sinds 2014 wordt in Denemarken aangeraaden de duur van toediening van perorale corticosteroïden bij een exacerbatie van COPD in te korten (van $> 250\text{mg}$ naar $\leq 250\text{mg}$). In een observationeel cohortonderzoek bij 10.152 patiënten waren de **incidentie van**



Figuur 2:

Meta-analyses van 3 studies die 2 strategieën van systemische toediening van corticosteroïden hebben vergeleken bij exacerbaties van COPD: op geleide van het aantal eosinofiele cellen vs. systematische toediening. Naar [13].



n = aantal patiënten; e = exacerbaties

ziekenhuisopname wegens pneumonie en overlijden ongeacht de doodsoorzaak na een jaar (HR: 1,3; $p < 0,0001$), de incidentie van ziekenhuisopname wegens pneumonie (HR: 1,2; $p = 0,0110$) en de totale sterfte (HR: 1,8; $p < 0,0001$) hoger bij een lange behandeling met orale corticosteroïden dan bij een korte [15].

Het CRP-gehalte zegt niet zo heel veel over de oorzaak van de exacerbatie. Dat blijkt duidelijk uit een studie bij 264 patiënten met een exacerbatie van COPD. Het CRP-gehalte correleerde wel sterk met de detectie van een virus of een virus én een bacterie, maar niet met detectie van een bacterie [16]. Een hoog CRP-gehalte is echter wel een **marker van een ernstige exacerbatie**. Een CRP-gehalte $> 100\text{mg/l}$ correleerde met een 4-maal hoger risico op ziekenhuisopname in een studie bij 118 patiënten met een ernstige COPD en een acute infectieuze exacerbatie die gedurende een jaar werden gevolgd

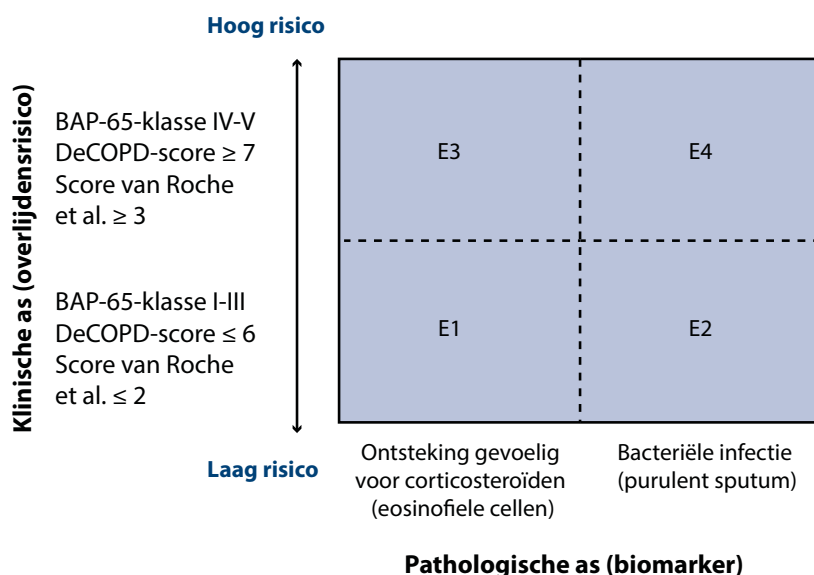
[17]. Bepaling van het CRP-gehalte heeft nog een ander nut: het aantal patiënten dat verklaarde antibiotica te hebben gebruikt en een **voorschrift voor antibiotica** te hebben gekregen van een arts voor behandeling van een exacerbatie van COPD, was lager als bij het voorschrijven van antibiotica werd gekeken naar het **CRP-gehalte**, en de prognose was niet minder goed. De strategie op geleide van het CRP-gehalte was de volgende: 1) CRP $< 20\text{mg/l}$: het is weinig waarschijnlijk dat een antibioticum nuttig is; een antibioticum is niet geïndiceerd, 2) CRP $20\text{--}40\text{mg/l}$: een antibioticum kan nuttig zijn, vooral als het sputum purulent is, 3) CRP $> 40\text{mg/l}$: een antibioticum is waarschijnlijk nuttig (PACE-studie; [18]). De CATCH-studie, eveneens een gerandomiseerde, gecontroleerde studie, is tot eenzelfde conclusie gekomen. In die studie zijn echter wel andere afbreekwaarden gebruikt: geen antibioticum als CRP $< 50\text{mg/l}$ en wel als CRP $\geq 50\text{mg/l}$ [19]. **Procalcitonine** (PCT) is een marker van een

bacteriële exacerbatie [20]. Bij toediening van antibiotica voor een exacerbatie van COPD op geleide van het procalcitoninegehalte daalde de blootstelling aan antibiotica gedurende een periode gaande tot 6 maanden (40 vs. 72%; NNT = 3), zonder negatieve invloed op het aantal exacerbaties, het aantal nieuwe ziekenhuisopnames en de gemiddelde tijd tot de volgende exacerbatie [20]. De strategie op geleide van het procalcitoninegehalte was als volgt: $< 0,1\mu\text{g/l}$: best geen antibioticum, 2) $0,1\text{--}0,25\mu\text{g/l}$: exacerbatie mogelijk van bacteriële oorsprong; antibioticum volgens de klinische stabiliteit, 3) $> 0,25\mu\text{g/l}$: best toediening van een antibioticum.

Er zijn minder studies over **virale exacerbaties**. In een studie [21] resulteerde een systematische moleculaire POCT (*rapid point-of-care testing viral PCR*) op respiratoire virussen niet in een lager percentage behandeling met antibiotica. Dat was echter minstens gedeeltelijk toe te schrijven aan

Figuur 3:

Voorstel tot stratificatie van exacerbaties van COPD (Lopez-Campos & Agusti). Naar (23).



Conclusies

- 1) Ja, het is nodig om het fenotype van een COPD-exacerbatie te bepalen.
- 2) Acute exacerbaties van COPD zijn heterogeen. Op grond van de oorzaak en de onderliggende ontstekingsmechanismen onderscheiden we verschillende fenotypes. In de klinische praktijk is het onderscheid tussen een viraal en een bacterieel fenotype moeilijk.
- 3) Het gebruik van systemische corticosteroïden en antibiotica kan worden verminderd door kenmerken op te sporen die kunnen worden behandeld, en met een behandeling van acute exacerbaties op maat.
- 4) Onderzoek van de subtypes van exacerbaties van COPD gedefinieerd door klinische en objectieve laboratoriumcriteria kan de waarde van voorspellende biomarkers van acute exacerbaties alleen maar ten goede komen.

het feit dat bij veel patiënten antibiotica waren gestart voor het resultaat van de POCT bekend was. In een recente studie (22) hebben de auteurs een nieuwe signatuur van volatiele organische bestanddelen (decaan en andere langeketenalkanen) ontdekt. Die signatuur werd teruggevonden tijdens een rinovirusinfectie van epitheelcellen van de luchtwegen in cultuur en was ook verhoogd in de uitgeademde lucht van gezonde mensen die experimenteel worden blootgesteld aan een rinovirus, en van COPD-patiënten tijdens een natuurlijke virale exacerbatie. Die stoffen correleren met de antivirale respons van het immuunsysteem, de viruslast en de ernst van de exacerbatie, maar worden niet gegenereerd bij een bacteriële infectie. Mogelijk betreft het dus een signatuur die specifiek door virussen wordt geïnduceerd. Volgens die studie is meting van vluchtige organische bestanddelen in de uitgeademde lucht een snelle en niet-in-

vasieve biomarker van een virale infectie. Verder onderzoek is echter nodig om na te gaan of een meer gerichte behandeling van exacerbaties van COPD (antibiotica vs. antivirale middelen) mogelijk is op grond van die signatuur.

Multidimensionale classificatie van acute COPD-exacerbaties

Exacerbaties zijn zeer wisselend, wat maakt dat ook de behandeling ervan kan verschillen. Een classificatie van die exacerbaties kan helpen bij het uitdokteren van de medicamenteuze behandeling en het geschikte klinische kader. Lopez-Campos en Agusti stellen voor om een pathobiologische as (biomarkers) bij het bepalen van de behandeling (antibiotica, corticosteroïden, beide) te combineren met een klinische as (score van ernst) teneinde zo uit te maken in welke context de patiënt het best kan worden behandeld (**Figuur 3**) (23).

Referenties

1. Mathioudakis AG, et al. Thorax 2020;75:520-7.
2. Agusti A, et al. Chron Obstr Pulm Dis 2014;1:166-84.
3. Soler-Cataluna JJ, Rodriguez-Roisin R. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2010;7:276-84.
4. Wedzicha JA. Lancet 2007;370:786-96.
5. Agusti A, et al. Thorax 2014;69:857-64.
6. McDonald V, et al. Chronic Respiratory Disease 2019 <https://doi.org/10.1177/1479973119867954>
7. Papi A, et al. Am J Resp Crit Care Med 2006;173:1114-21.
8. Bafadhel M, et al. Am J Resp Crit Care Med 2011;184:662-71.
9. Gao J, et al. BMC Pulm Med 2020;20:50
10. Gao P, et al. PLoS One 2013 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057678>
11. Jabarkhil A, et al. Eur Clin Resp J 2020;7:1757274.
12. Bafadhel M, et al. Am J Resp Crit Care Med 2012;186:48-55.
13. Bafadhel M, et al. Eur Respir J 2014;44:789-91.
14. Sivapalan P, et al. Lancet Respir Med 2019;7:699-709.
15. Sivapalan P, et al. BMJ Open Respiratory Research 2019;6:e000407, doi: 10.1136/bmjresp-2019-000407
16. Clark TW, et al. Eur Respir J 2015;45:76-86.
17. Gallego M, et al. Int J COPD 2016;11:2633-40.
18. Butler CC, et al. New Engl J Med 2019;381:111-20.
19. Prins HJ, et al. Eur Respir J 2019;53:1802014 DOI: 10.1183/13993003.02014-2018
20. Stolz D, et al. Chest 2007;131:9-19.
21. Brendish NJ, et al. Lancet 2017;5:401-11.
22. Kamal F, et al. Am J Resp Crit Care Med 2021;204 <https://doi.org/10.1164/rccm.202103-0660OC>
23. Lopez-Campos JL, Agusti A. Lancet Respir Med 2015;3:729-34.