

University of Groningen

Biomarkers in stable and acute exacerbations of COPD

Prins, Hendrik J

DOI:
[10.33612/diss.136484081](https://doi.org/10.33612/diss.136484081)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Prins, H. J. (2020). *Biomarkers in stable and acute exacerbations of COPD*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.136484081>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

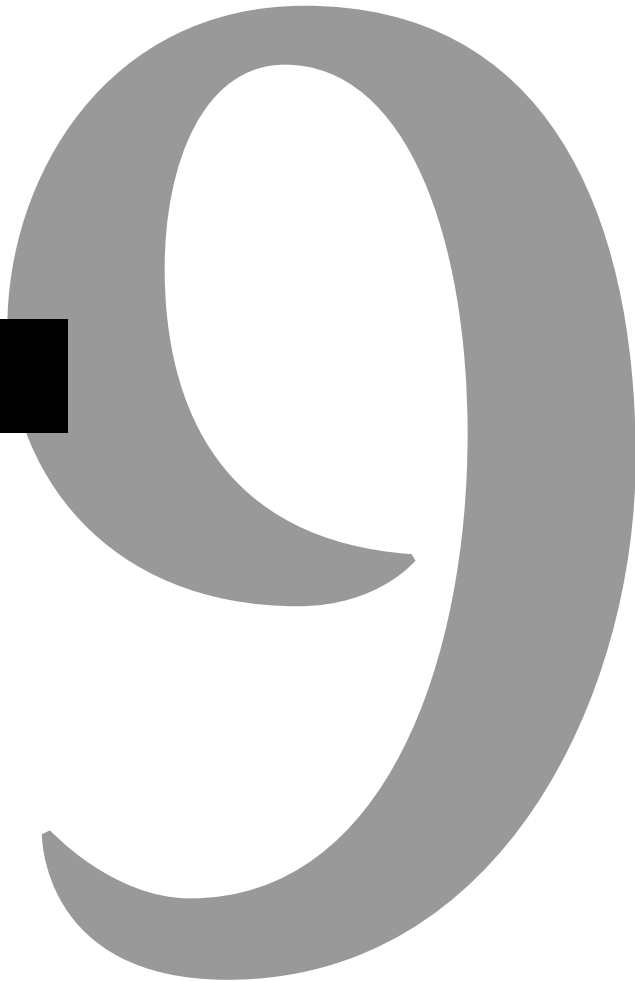
The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

CHAPTER 9



Nederlandse samenvatting voor niet- ingewijden

Nederlandse samenvatting voor niet–ingewijden

Chronische obstructieve longziekten (COPD) is de medische benaming voor wat in de volksmond longemfyseem, chronische bronchitis of wel rokerslongen worden genoemd. COPD is een ziekte waarbij als gevolg van blootstelling aan tabaksrook of andere schadelijke stoffen (bijvoorbeeld luchtvervuiling) een ontstekingsreactie optreedt die de luchtwegen en longblaasjes onherstelbaar beschadigt. Deze ontstekingsreactie treedt niet bij iedereen op, sommige mensen zijn hiervoor vatbaarder voor dan andere, en ontwikkelen hierdoor COPD. Ten gevolge van de beschadiging aan de luchtwegen en longblaasjes gaat de rek uit de longen en vallen luchtwegen eerder dicht. Hierdoor heeft een persoon met COPD meer moeite met uitademen en blijft er veel lucht achter in de longen. Omdat een patiënt niet goed kan uitademen is er minder ruimte om opnieuw in te ademen. Dit veroorzaakt een gevoel van chronische benauwdheid. De mate van ernst van COPD wordt uitgedrukt in de Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) classificatie. Dit is een systeem dat loopt van A tot en met D, waarbij A het minst ernstig is en D het ernstigst. De mate van ernst wordt mede vastgesteld door longfunctieonderzoek, symptomen van kortademigheid bij inspanning en het aantal exacerbaties (longaanvallen) dat een patiënt heeft per jaar. Bij het longfunctieonderzoek wordt bekeken hoeveel lucht een patiënt in de eerste seconde maximaal kan uitblazen (Forced Expiratory Volume in 1 second, FEV-1). Naar mate de FEV-1 daalt is er sprake van een ernstiger COPD: stadium 1 is >80% van de voorspelde waarde, en stadium 4: <30%.

Bij de eerder genoemde ontstekingsreactie in de longen en luchtwegen die optreedt komen allerlei stoffen vrij. Deze stoffen gaan via het bloed dat door de longen loopt het hele lichaam in. Deze stoffen zijn betrokken bij het activeren van het immuunsysteem. Ze zetten het immuunsysteem als het ware “aan” en maken het hierdoor extra alert. Hierdoor ontstaat er ook in de rest van het lichaam ontsteking en hiermee ook schade. Dit heeft als gevolg dat er veel andere ziekten optreden bij mensen met COPD (bijvoorbeeld aderverkalking, botontkalking, suikerziekte en depressie).

COPD is met bijna 614.000 mensen die de ziekte hebben een veel voorkomend probleem in Nederland. Per jaar komen er ruim 37.000 nieuwe COPD-patiënten bij en overlijden er 6900 mensen per jaar aan COPD. De maatschappelijke kosten van COPD zijn enorm. Alleen al aan zorguitgaven kost COPD 912 miljoen euro per jaar. Hierin zijn niet meegenomen kosten voor ziekteverzuim of verlies van arbeidsproductiviteit. Deze kosten overtreffen veruit die van het zorggebruik voor COPD.

Kenmerkend voor het verloop van de ziekte COPD is het optreden van longaanvallen (exacerbatie COPD). Deze longaanvallen gaan gepaard met een plotselinge toename van klachten (benauwdheid, hoesten, verkleurd / pussig slijm opgeven en vermoeidheid). Longaanvallen kunnen veroorzaakt worden door een infectie (virus, bacterie of combinatie van beiden), dan wel samengaan met een ontstekingsreactie veroorzaakt door

een bepaalde witte bloedcel (de eosinofiele granulocyt). Tot slot is er ook nog een deel van de mensen die een longaanval krijgt door een onduidelijke oorzaak (bijvoorbeeld toename van luchtvervuiling). Een longaanval gaat vrijwel altijd gepaard met een toename van ontstekingsactiviteit in de longen. Gedurende de longaanval is er vrijwel altijd een verslechtering van de longfunctie (gemeten met de FEV-1). Daarnaast is er toename van ontstekingsactiviteit in de rest van het lichaam. Ontstekingsactiviteit kan zowel in de longen als in het bloed gemeten worden. In het bloed is dit het gemakkelijkst. Onder invloed van stoffen die vrijkomen bij infectie of ontsteking in de longen, wordt het lichaam klaargemaakt om de strijd aan te gaan met een mogelijke ziekteverwekker. Deze stoffen activeren de lever voor het aanmaken van zogenaamde acute fase eiwitten. Dit zijn eiwitten die betrokken zijn de afweer en die het immuunsysteem ondersteunen. Het meest bekende voorbeeld hiervan is C-Reactief proteïne (CRP). Dit eiwit wordt al jaren gebruikt voor het meten van ontstekingsactiviteit en is eenvoudig meetbaar in het bloed.

Een longaanval leidt vaak tot een bezoek aan de huisarts of zelfs ziekenhuis opname. Hierbij moet een patiënt vaak extra medicatie gebruiken. Vrijwel altijd zijn mensen met een longaanval minder actief of zelfs bedlegerig. Hierdoor verliezen ze kracht en conditie. In combinatie met het achteruitgaan van de longfunctie zorgt dit ervoor dat patiënten minder actief kunnen zijn. Dit zorgt voor toegenomen gevoel van benauwdheid en een verlies van kwaliteit van leven. Met name de benauwdheid zorgt ervoor dat patiënten nog minder gaan doen. Patiënten komen hierdoor vaak in een neerwaartse spiraal terecht. Het voorkomen en het beter behandelen van exacerbaties zou daardoor mogelijk voordeel kunnen opleveren voor patiënten met COPD.

De medicamenteuze behandeling van een exacerbatie COPD (longaanval) bestaat uit 3 onderdelen. Luchtwegverwijders, corticosteroïden en/of antibiotica. Luchtwegverwijders worden gebruikt in zowel de stabiele situatie als gedurende een longaanval en zorgen voor een maximale verwijding van de luchtwegen. Hierdoor is het ademen makkelijker. Het gebruik van corticosteroïden worden volgens de GOLD-richtlijn aangeraden voor alle patiënten met een exacerbatie. Op korte termijn geeft dit een verbetering van de longfunctie (FEV-1), stijgt de hoeveelheid zuurstof in het bloed en daalt de hersteltijd. Corticosteroïden blijken helaas geen invloed te hebben op de kans dat mensen overlijden na een longaanval. Daarnaast is het de vraag of dit middel voor alle patiënten met een longaanval geschikt is. Corticosteroïden hebben namelijk forse bijwerkingen zoals verslechtering van suikerziekte, botontkalking, spieraafbraak, vocht vasthouden, dunne huid, en psychische veranderingen zoals slaapproblemen. Er zijn zelfs aanwijzingen dat sommige patiënten die behandeld worden met corticosteroïden bij een longaanval slechter af zijn dan patiënten die geen corticosteroïden krijgen.

Ten derde antibiotica, het gebruik hiervan bij een longaanval is omstreven. Desalniettemin is aangetoond dat antibiotica de kans op overlijden op de korte termijn vermindert, en

dat antibiotica de tijd tot falen van de behandeling – met een nieuwe longaanval - zou kunnen verlengen. Echter het lijkt zo te zijn dat niet alle patiënten met een longaanval behandeld moeten worden met antibiotica. De richtlijn van de GOLD zegt dat er 2 groepen met antibiotica behandeld moeten worden. Patiënten die beademing nodig hebben en patiënten die een toename van verkleuring (pussigheid) van het opgehoeste slijm hebben, in combinatie met toegenomen benauwdheid en/of hoesten. Helaas is echter gebleken dat verkleuring van het opgehoeste slijm vaak moeilijk door de patiënt kan worden vastgesteld. Indien het sputum verkleurd is, is dit helaas geen garantie voor de aanwezigheid van een bacteriële infectie. Daarnaast blijkt een groot deel van de longaanvallen niet veroorzaakt te worden door bacteriën, maar door bijvoorbeeld een virale infectie. Virussen reageren niet op antibiotica. Bovendien hebben antibiotica bijwerkingen zoals diarree, maagklachten en allergische reacties.

Tot slot is het grote gevaar van het overdadig voorschrijven van antibiotica dat bacteriën ongevoelig (resistent) worden voor antibiotica. Daarom is het van belang om te weten welke patiënten het meeste baat hebben bij antibiotica en welke patiënten hier niet mee behandeld moeten worden. Zoals eerder beschreven kan hoogte van de CRP concentratie in het bloed voorspellen of er sprake is van een bacteriële infectie. Uit eerder onderzoek is gebleken dat antibiotica mogelijk beter werkzaam zijn bij patiënten met een fors verhoogd CRP. Echter dit is tot op heden niet in de praktijk getest. Het primaire doel van dit proefschrift is dan ook onderzoeken of een verhoogd CRP een goed signaal is om al dan niet te starten met antibiotica bij patiënten met ernstige longaanval. Ten tweede hebben wij gepoogd meer inzicht te krijgen welke invloed een bepaalde witte bloedcel (de eosinofiele granulocyt), gemeten in het bloed, heeft op het verloop van de longaanval op korte en langer termijn. Ten derde hebben wij gekeken of mensen met een longaanval zonder aanwijzingen voor longontsteking op de longfoto toch een longontsteking zouden kunnen hebben op een CT-scan van de longen en of dit ook te voorspellen is door het meten van bepaalde ontstekingsmarkers in het bloed. Daarnaast hebben wij een vragenlijst met de meest voorkomende klachten van een longaanval getest op betrouwbaarheid en vergeleken met andere vragenlijsten bij patiënten met en zonder longaanval. Tot slot hebben wij bij patiënten met stabiel COPD zonder aanwijzingen voor aanwezigheid van bacteriën in de luchtwegen gekeken of we door gebruik van doxycycline gedurende 3 weken de typische ontstekingsreactie die hoort bij COPD in de longen kunnen remmen.

In **hoofdstuk 2** is onderzocht of CRP gemeten in het bloed een geschikt signaal is om patiënten met een longaanval al dan niet antibiotisch te behandelen met amoxicilline-clavulaanzuur. Bij een matig verhoogd CRP ≥ 50 mg/L werd gestart met dit antibioticum. Dit werd vergeleken met de behandeling volgens de richtlijn van de GOLD. Hierbij worden patiënten die verkleurd slijm ophoesten in combinatie met kortademigheid behandeld met dit antibioticum. Patiënten zonder verkleuring van het slijm dat zij

ophoesten worden niet antibiotisch behandeld. Door loting (randomisatie) werd bepaald of patiënten werden ingedeeld in de CRP-groep of in de GOLD-groep. Aanvullend werden alle patiënten behandeld met corticosteroiden en luchtwegverwijders. Daarnaast kregen de deelnemers dezelfde zorg als de niet-deelnemende patiënten. In de eerste plaats werd er gekeken of patiënten minder antibiotica gebruikten bij start van de behandeling. Ten tweede werd er gekeken of patiënten niet vaker faalden op de behandeling binnen de eerste 30 dagen. Ten derde werd er gekeken of de tijd tot de volgende exacerbatie veranderde. Ten vierde werd de opname duur vergeleken in beide groepen en tot slot werd er gekeken naar het verschil in klachten en kwaliteit van leven na 30 dagen.

In de CRP-groep bleek dat er minder mensen met antibiotica behandeld werden, 31.7% vergeleken met 46.2% in de GOLD-groep, zonder nadelige gevolgen voor de patiënt. Het percentage van patiënten die falen van behandeling binnen 30 dagen hadden was gelijk in beide groepen (CRP-groep: 44.5% en GOLD-groep 45.5%). De tijd tussen de opname en de volgende exacerbatie was gelijk in beide groepen (CRP-groep 32 dagen en GOLD-groep 28 dagen). De opnameduur in het ziekenhuis was iets langer in de CRP-groep dan in de GOLD-groep (CRP-groep: 7 dagen GOLD-groep: 6 dagen), echter dit verschil was zo klein dat dit waarschijnlijk in de dagelijkse praktijk geen verschil gaat opleveren. Kwaliteit van leven en de mate van klachtenvermindering in de eerste dertig dagen was gelijk in beide groepen. Samenvattend bleek dat een verhoogd CRP een goed signaal oplevert om te starten met antibiotica en dat dit leidt tot het minder voorschrijven van antibiotica zonder nadelen voor patiënten.

Hoofdstuk 3 behandelt de resultaten van een analyse die wij verrichtten naar de invloed van de eosinofiele granulocyt bij opname op de uitkomsten van patiënten met een ernstige longaanval. De eosinofiele granulocyt is een bepaalde witte bloedcel die bij patiënten met COPD verhoogd kan zijn. Wij gebruikten hiervoor als afkappunt $\geq 2\%$ van het totale aantal witte bloedcellen of een absoluut aantal ≥ 300 eosinofielen/microliter. Alle patiënten werden behandeld met corticosteroiden. Dit is belangrijk omdat eosinofiele granulocyten hier erg goed op reageren: ze worden snel en effectief onderdrukt door deze medicijnen. Antibiotica gebruik was in beide groepen gelijk en had dus waarschijnlijk geen invloed op de uitkomsten. Wij keken naar opname duur, het percentage van patiënten met falen van de behandeling binnen 10 dagen (vroeg), binnen 11-30 dagen (laat) en binnen 31-180 dagen (terugval).

In 18.8% van de patiënten was er sprake van een toename van eosinofiele granulocyten (eosinofilie) in het bloed. Patiënten met eosinofilie waren gemiddeld korter opgenomen dan patiënten zonder eosinofilie (gemiddeld 5 dagen in de eosinofiele groep vergeleken met 7 dagen in de niet eosinofiele groep). Vroeg falen van de behandeling kwam vaker voor in de niet eosinofele groep dan in de eosinofele groep (26.6% vs 4.3%). Laat falen van de behandeling kwam even vaak voor in beide groepen, terwijl een terugval meer voorkwam in de groep met verhoogde eosinofiele granulocyten (72.0% vs 42.2%). Op

basis van deze analyse concludeerden wij dat eosinofilie bij opname in het ziekenhuis in verband met een longaanval gelinkt is aan een lager risico op falen van de behandeling binnen 10 dagen, terwijl ze een grotere kans hebben op het krijgen van een terugval na 30 dagen.

Hoofdstuk 4 betreft het onderzoek waarbij patiënten met een longaanval zonder aanwijzingen voor longontsteking op hun longfoto een aanvullende CT-scan kregen. Deze scan had als bijzonderheid dat er veel minder Röntgenstraling wordt gebruikt dan bij een gewone scan. De eventuele afwijkingen op deze scans werden door twee radiologen onafhankelijk van elkaar bekeken. Hierna werd er gekeken of ze dezelfde uitslag hadden bij één scan. Dit vertelde ons iets of de lage dosis CT goed beoordeeld kon worden. Uiteindelijk werd de uitslag vergeleken met drie ontstekingsmarkers die in het bloed gemeten kunnen worden, CRP, Procalcitonine (PCT) en Serum Amyloid A (SAA). Alle drie deze ontstekingsstoffen kunnen verhoogd raken, vaak ten gevolge van bacteriële infectie. De gedachte en hoop is dat deze stoffen als signaal kunnen werken en zo een nog niet zichtbare longontsteking op de longfoto kunnen voorspellen. Van elke signaalstof werd er onafhankelijk een sensitiviteit en een specificiteit berekend. Dit zijn belangrijke uitkomsten die wat vertellen over de waarde van de test. Sensitiviteit is een maat voor de gevoeligheid van een test, specificiteit bepaalt hoe specifiek een test is. Een hoge sensitiviteit betekent dat er een grote kans is dat een zieke patiënt een positieve test zal hebben. Een hoge specificiteit betekent dat er een grote kans is dat als een patiënt de ziekte niet heeft hij ook een negatieve testuitslag heeft. Beide waarden worden uitgedrukt in een percentage.

Het is belangrijk om een longontsteking vroeg vast te stellen, omdat een gemiste longontsteking voor een patiënt ernstige gevolgen kan hebben. Alle patiënten die werden opgenomen in verband met een longaanval kregen een lage dosis CT-scan van de longen en bij opname werden de drie signaalstoffen in het bloed bepaald.

Honderd patiënten van de in hoofdstuk 2 beschreven studie deden mee aan het onderzoek. Vierentwintig patiënten (24%) hadden op hun lage dosis CT-scan radiologische afwijkingen die kunnen passen bij longontsteking. De overeenstemming tussen de twee radiologen was gemiddeld (Cohen's Kappa 0.562). De signaalstoffen die gemeten werden waren hoger in de groep met patiënten die radiologische afwijkingen hadden. Het CRP was 20.5 mg/L in de groep zonder afwijkingen en in de groep met afwijkingen 76 mg/L. PCT was 0.06 µg/L in de groep zonder afwijkingen en in de groep met afwijkingen 0.09 µg/L. SAA was 16 µg/ml in de groep zonder afwijkingen en in de groep met afwijkingen 95 µg/ml. Sensitiviteit en specificiteit vielen tegen voor alle drie de testen. Daarom concludeerden wij dat hoewel de drie gemeten signaalstoffen gemiddeld duidelijk hoger waren in patiënten met radiologische afwijkingen op hun lage dosis CT-scan, zij onvoldoende sensitiviteit en specificiteit bezaten om betrouwbaar te voorspellen dat er sprake is van radiologische afwijkingen.

In **Hoofdstuk 5** toont de ontwikkeling en validatie van de COPD Lower Respiratory Tract Infection Visual Analogue score (c-LRTI-VAS). Dit is een vragenlijst die bestaat uit vier losse vragen over de mate van kortademigheid, vermoeidheid, hoesten en sputum kleur. Patiënten gaven de ernst van deze klachten weer op een rechte lijn. Na het invullen kan hier door de onderzoeker een cijfer van 0 tot 10 aan gegeven worden. Dit is een zogenaamde visueel analoge schaal (VAS). Uiteindelijk worden de scores opgeteld tot een totaalscore. De vragenlijst werd zowel getest bij patiënten met een longaanval als bij patiënten met stabiel COPD. De vragenlijst werd vergeleken met bekende uitkomsten van ziekteactiviteit zoals longfunctie, zuurstof in het bloed en een tweetal vragenlijsten die kwaliteit van leven meten. Ook werd de test op validiteit, herhaalbaarheid en op reactievermogen getest. De test liet zien dat bij stabiele patiënten met COPD de test na 30 dagen gelijk bleef.

De c-LRTI-VAS reageerde goed op veranderingen, dat wil zeggen, een duidelijk verschil tussen voor en 30 dagen na de behandeling voor de longaanval. De c-LRTI-VAS had een goede validiteit en in het vergelijk met de andere vragenlijsten liet hij redelijke resultaten zien. Het vergelijk van de c-LRTI-VAS met andere bekende uitkomsten van ziekteactiviteit was matig. Wij concludeerden op basis van ons onderzoek dat de c-LRTI-VAS een geschikte vragenlijst is voor het monitoren van klachten bij patiënten met COPD.

Hoofdstuk 6 behandelt het onderzoek naar de effecten van het antibioticum doxycycline op de ontstekingsactiviteit in de longen van patiënten met stabiel COPD. Doxycycline is een bekend antibioticum, maar heeft naast zijn antibiotische werking ook nog de mogelijkheid tot het remmen van ontstekingsactiviteit. Daarom is er in de opzet van deze studie voor gekozen om alleen patiënten voor deze studie te vragen die geen aanwijzingen hebben voor aanwezigheid van bacteriën in hun luchtwegen. Hierdoor kon er optimaal gekeken worden naar de ontstekingsremmende werking van doxycycline. De studie heeft een placebogecontroleerde dubbelblind gerandomiseerde opzet. Dit betekent dat de helft van de patiënten gerandomiseerd (loting) werd voor het krijgen van doxycycline en de andere helft kreeg placebo (neppil). Noch de patiënt noch de onderzoeker wisten gedurende het onderzoek of ze de werkzame stof of de neppil kregen. Patiënten werden drie weken behandeld. In dit onderzoek werd er alleen gekeken naar het effect van doxycycline op ontstekingsstofstoffen in opgehoest slijm. In het bloed werd het ontstekingswit CRP bepaald als teken van ontsteking in het gehele lichaam. Indien patiënten niet spontaan slijm konden ophoesten werden zij verneveld met een sterke zout oplossing. Dit brengt een heftige hoestprikkel teweeg die vaak tot het ophoesten van sputum leidt - maar niet in alle gevallen.

Helaas vielen er gedurende de studie veel mensen uit, omdat ze niet in staat bleken om goed slijm op te hoesten. Bij de resterende patiënten die wel goed slijm op konden hoesten werden er verschillende ontstekingsstofstoffen voor en na behandeling

gemeten. Geen van de ontstekingsstofstoffen in het opgehoeste slijm werd verlaagd door doxycycline. Ook het CRP werd niet beïnvloed door doxycycline. Op basis van onze uitkomsten konden wij daarom doxycycline niet aanraden als ontstekingsremmer voor patiënten met stabiel COPD.