

Pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis

Citation for published version (APA):

van Horck, M. W. P. (2017). *Pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis: risk factors, early detection, and health-related quality of life*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20170922mvh>

Document status and date:

Published: 01/01/2017

DOI:

[10.26481/dis.20170922mvh](https://doi.org/10.26481/dis.20170922mvh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

Cystic fibrosis (CF) is an inborn, chronic, multi-system disease with a shortened life expectancy. The prognosis of patients with CF is influenced by mutation class (genotype) but also by nutritional status, lung disease progression and adherence to intensive treatments. CF lung disease is characterised by chronic airway inflammation in combination with pulmonary exacerbations (PEX) leading to irreversible airway changes eventually progressing to respiratory failure. The frequency and severity of these PEX mainly determine lung disease progression. Moreover, PEX influence health-related quality of life (HRQoL). Currently, PEX cannot be predicted or detected at an early stage. Treatment starts when an exacerbation is diagnosed. We hypothesise that early detection of PEX combined with early antibiotic treatment will prevent part of the PEX, or reduce severity of PEX and in this way improve long term prognosis and HRQoL. In this thesis, characteristics of patients with a high exacerbation rate were investigated and novel strategies for early recognition of PEX were explored. Furthermore, factors related to HRQoL in children with CF were assessed.

Quality of life is important for patients with CF, and improvement of HRQoL is an important treatment goal for physicians. In CF, HRQoL can be measured by the validated disease specific cystic fibrosis questionnaire-revised (CFQ-R). Although CF is a chronic disorder, longitudinal data on HRQoL in children with CF are scarce. Prior cross-sectional studies in children demonstrated that age, gender, body mass index (BMI), PEX, and lung function do influence HRQoL. In *Chapter 2*, longitudinal associations between several (clinical and treatment) variables and changes in CFQ-R scores were investigated. During 1 year of follow-up, the CFQ-R total score as well as most domain scores (all range from 0 to 100 with higher scores corresponding to higher quality of life) improved significantly. An older age, especially above 12 years, was associated with a deterioration of CFQ-R total score; per year increase in age the CFQ-R total score decreased with 2.9 points. Puberty might play an important role in this finding, whereas also others found lower scores in this age group. Moreover, the number of PEX was associated with an increase in treatment burden score, and the total number of (non-inhalation) therapies was correlated with a decrease of the physical functioning score. Development of strategies to optimise HRQoL is especially important for adolescents.

Exacerbation rate is an important determinant for lung disease progression in CF. Identification of frequent exacerbators would allow physicians to intensify monitoring or to adjust treatment in order to slow down lung disease progression in this group. *Chapter 3* focuses on potential risk factors for future PEX. 545 children aged above 5 years and registered in the Dutch CF registry from 2009 to 2014 were included.

Significant risk factors for PEx in the subsequent years were a lower forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) as percentage of predicted ($FEV_1\%$ pred), presence of PEx, the use of prophylactic inhaled antibiotics, and the use of proton pump inhibitors (PPI) in the baseline year. A lower $FEV_1\%$ pred and PEx in the past are known risk factors for future PEx. The association between the use of prophylactic inhaled antibiotics and future PEx can probably be explained by the colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in these patients. It happened, *Pseudomonas* colonisation became a significant risk factor when the use of prophylactic antibiotics (including macrolides) was removed from the model. There are several possible explanations for the potential risk of PPI use, which requires further research. It may be that the relationship between PPI and future PEx is confounded by disease severity and poor nutritional status. Another possible explanation could be an altered gastric and/or airway bacterial colonisation with more pathogenic bacteria leading to an increased risk for respiratory tract infections and PEx.

Although CF is characterised by chronic airway inflammation, therapy is not based on (direct) measures of the underlying airway inflammation, but on symptoms and lung function. The inflammatory response also plays an important role during PEx. Markers of airway inflammation may be useful to early detect or predict PEx. In *chapters 4* and *5*, early detection of PEx by exhaled inflammatory markers was studied in 49 children with CF during 1 year. Exhaled breath condensate (EBC) is a safe, fast and non-invasive technique, which is also feasible in young children. Inflammation markers interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor α (TNF- α), and macrophage migration inhibitory factor (MIF) were measured using high sensitivity bead based flow immunoassays every two months during 1 year. *Chapter 4* demonstrated that the diagnostic accuracy of these inflammatory markers and acidity of EBC was low. The area under the receiver operating characteristic curve for prediction of PEx was 0.62. The chosen EBC markers and methods were not able to early detect PEx in children with CF.

In *chapter 5* we assessed the potential of another technique to analyse inflammation markers in exhaled breath; analysis of exhaled volatile organic compounds (VOCs). It was shown that PEx could be early detected by VOCs in exhaled breath of children with CF if time between sampling and the onset of an exacerbation was no longer than 7 days. The random forest model with the 9 most discriminatory VOCs was able to correctly predict 79% of cases (sensitivity 79% and specificity 78%). VOCs were measured by gas chromatography-time-of-flight-mass spectrometry. To our knowledge this is the first study demonstrating that PEx in CF can be early detected by VOCs. A future approach could be frequent sampling of exhaled breath at home by means of an eNose system able to detect VOCs relevant for exacerbations of CF lung disease.

In *chapter 6* electronic home monitoring of respiratory symptoms and lung function of children with CF was investigated. As PEx cannot be predicted reliably yet, there is a need for other ways to early detect changes in the clinical situation to start therapy timely. 49 children were requested to use a home monitor 3 times a week during a year. The FEV₁%pred and respiratory symptom score (RSS) were assessed. There was a significant mean difference of 16.3% in FEV₁%pred between the exacerbation group and the no exacerbation group at the start of a PEx. This implies that a lower FEV₁%pred may indeed be a risk factor for exacerbations. In the two weeks before a PEx the RSS increased in the exacerbation group, and was significantly worse in the exacerbation group compared to the no exacerbation group at the start of a PEx (mean difference 3.0 points on a scale of 0 to 9). Furthermore it was shown that the combination of FEV₁%pred and RSS of 4 to 1 week before a PEx had a sensitivity of 92% and specificity of 89% to predict an exacerbation in this group of children. This emphasised that electronic home monitoring of respiratory symptoms and FEV₁%pred has added value in early detection of PEx in children with CF.

In summary, the main findings described in this thesis illustrate that PEx are important events in CF lung disease progression. Amongst other factors, PEx influence HRQoL, and especially during puberty and adolescence HRQoL needs attention to prevent further deterioration. Furthermore, already at a young age past PEx are associated with future PEx, therefore also in children with CF frequent exacerbators seem to exist. Other risk factors for future PEx are a lower FEV₁%pred, the use of inhaled prophylactic antibiotics, and unexpectedly the use of PPI which requires further investigation. Finally, some of the explored strategies to recognise PEx, such as VOCs in exhaled breath and electronic home monitoring, can be helpful to detect PEx in children with CF at an early stage. The true value of these findings will be determined by future research. Early detection or prediction of PEx combined with early antibiotic treatment may prevent part of the PEx, or reduce severity of such PEx and eventually improve the prognosis of children with CF and positively impact HRQoL.

Samenvatting

Nederlandse samenvatting

Taaislijmziekte, ofwel cystic fibrosis (CF) is een erfelijke en chronische ziekte waarbij meerdere orgaansystemen, waaronder de longen en de alvleesklier kunnen worden aangetast. Mensen met CF hebben een beperkte levensverwachting. De prognose wordt beïnvloed door het type genmutatie wat aan de ziekte ten grondslag ligt maar ook door onder andere voedingsstatus, mate van progressie van de longziekte en therapietrouw.

De longziekte bij CF wordt gekenmerkt door een chronische ontsteking van de luchtwegen in combinatie met acute verslechtingen, ook wel pulmonale exacerbaties genoemd. Dit alles leidt tot blijvende veranderingen van de luchtwegen die uiteindelijk kunnen leiden tot chronische longschade en longfalen. De frequentie en ernst van deze exacerbaties bepalen hoofdzakelijk de progressie van de longziekte. Daarnaast hebben exacerbaties impact op de kwaliteit van leven van patiënten met CF.

Op dit moment kunnen exacerbaties niet voorspeld of vroeg herkend worden. Hierdoor wordt de antibiotische behandeling pas gestart als een exacerbatie is vastgesteld. Onze hypothese is dat vroege herkenning van exacerbaties in combinatie met vroege antibiotische behandeling een deel van de exacerbaties kan voorkómen en/of de ernst kan doen verminderen. Dit kan een positieve invloed hebben op de prognose en de kwaliteit van leven van kinderen en volwassenen met CF.

In dit proefschrift werden risicofactoren voor toekomstige exacerbaties onderzocht en werden nieuwe strategieën om exacerbaties vroeg te herkennen getest. Daarnaast werd gekeken naar factoren die gerelateerd zijn aan een verbetering/verslechtering van de kwaliteit van leven van kinderen met CF.

Voor patiënten met CF staat een zo goed mogelijke kwaliteit van leven voorop en verbetering van deze kwaliteit van leven is daarom een belangrijk behandeldoel voor artsen, zeker bij kinderen. De cystic fibrosis questionnaire-revised (CFQ-R) is een gevalideerde vragenlijst welke specifiek gericht is op patiënten met CF. Ondanks dat CF een chronische ziekte is, zijn lange termijn gegevens over kwaliteit van leven van kinderen met CF nauwelijks voorhanden. Eerdere dwarsdoorsnede onderzoeken bij kinderen hebben aangetoond dat leeftijd, geslacht, body mass index (BMI), exacerbaties en longfunctie van invloed zijn op de kwaliteit van leven. In *hoofdstuk 2* werden lange termijn associaties tussen verschillende variabelen (zowel klinische kenmerken als verschillende therapieën) en veranderingen van de CFQ-R scores onderzocht. Gedurende een jaar follow-up verbeterden zowel de totale CFQ-R score als de meeste domein scores significant (de scores kunnen variëren tussen 0 en 100, een hogere score komt overeen met een betere kwaliteit van leven). Een leeftijd boven de 12 jaar was geassocieerd met een verslechtering van de totale CFQ-R score; voor elk jaar extra nam

de CFQ-R totale score af met 2.9 punten wat significant was vanaf een leeftijd van 15 jaar. Het kan goed zijn dat de puberteit hier een belangrijke rol in speelt want ook andere studies vonden lagere scores in deze leeftijdscategorie. Uit deze resultaten blijkt dat de ontwikkeling van strategieën om kwaliteit van leven te optimaliseren vooral gericht moet zijn op pubers en adolescenten. Daarnaast was het aantal exacerbaties geassocieerd met een toename van de score met betrekking tot de 'ervaren last van behandeling' wat opnieuw de impact van exacerbaties laat zien.

De frequentie en de ernst van exacerbaties zijn belangrijke factoren voor de progressie van de longziekte bij kinderen en volwassenen met CF. Het zou artsen helpen om patiënten te kunnen identificeren die frequent exacerbaties hebben om op die manier deze patiënten beter te kunnen monitoren en/of de behandeling eerder te kunnen aanpassen zodat progressie van de CF longziekte vertraagd wordt. *Hoofdstuk 3* richt zich op mogelijke risicofactoren voor toekomstige exacerbaties. Voor dit onderzoek werden 545 kinderen met CF geïnccludeerd die geregistreerd waren in de Nederlandse CF-registratie tussen 2009 en 2014 en die ouder waren dan 5 jaar. Significante risicofactoren voor exacerbaties in de daarop volgende jaren waren een lagere één seconde waarde (FEV_1) als percentage van de voorspelde waarde ($FEV_1\%pred$), het hebben van eerdere exacerbaties, het profylactisch gebruik van antibiotica (inclusief macroliden) en het gebruik van protonpompremmers gedurende het eerste jaar dat een kind geregistreerd was. Een lagere $FEV_1\%pred$ en exacerbaties in het verleden zijn bekende risicofactoren voor toekomstige exacerbaties. De associatie tussen het profylactisch gebruik van antibiotica en toekomstige exacerbaties kan waarschijnlijk verklaard worden doordat deze patiënten gekoloniseerd zijn met *Pseudomonas aeruginosa* en daardoor deze antibiotica krijgen. Het bleek inderdaad zo te zijn dat kolonisatie met *Pseudomonas* een significante risicofactor werd als het profylactisch gebruik van antibiotica werd weggelaten uit het model. Er zijn verschillende mogelijke verklaringen voor het potentiële risico van het gebruik van protonpompremmers. Het kan zijn dat de indicatie (refluxziekte of een verminderde voedingstoestand) voor het gebruik van deze medicatie de echte risicofactor is of wellicht geven protonpompremmers een verandering van het microbioom van het maag-darmstelsel en/of de luchtwegen waardoor er eerder infecties en exacerbaties ontstaan. Het mogelijke risico van protonpompremmers is een belangrijk onderwerp voor verder onderzoek.

Ondanks dat CF gekenmerkt wordt door een chronische ontsteking van de luchtwegen, wordt de behandeling momenteel niet aangepast op basis van de mate van die onderliggende luchtwegontsteking, maar op basis van symptomen en longfunctiewaarden. De ontstekingsreactie speelt echter wel een belangrijke rol tijdens exacerbaties. Daarom zouden ontstekingsmarkers uit de luchtwegen waardevol kunnen

zijn voor de vroege herkenning of zelfs voorspelling van exacerbaties. In *hoofdstuk 4* en *5* werd de vroege herkenning van exacerbaties door middel van ontstekingsmarkers uit de luchtwegen onderzocht bij 49 kinderen met CF. Condensaat van uitgeademde lucht (ofwel exhaled breath condensate, EBC) is een veilige, snelle en niet invasieve techniek om ontstekingsmarkers vanuit de luchtwegen te meten. Deze techniek is ook prima toepasbaar bij jonge kinderen. Gedurende een jaar werden elke 2 maanden de ontstekingsmarkers interleukine 6 (IL-6), interleukine 8 (IL-8), tumor necrosis factor α (TNF- α) en macrophage migration inhibitory factor (MIF) in EBC gemeten. De resultaten van *hoofdstuk 4* laten zien dat de voorspellende waarde van deze ontstekingsmarkers en de zuurgraad van het EBC voor CF exacerbaties laag was. De oppervlakte onder de receiver operating characteristic (ROC) curve van de grafiek die staat voor de kwaliteit van de voorspelling van exacerbaties was slechts 62%. Op dit moment zijn de geselecteerde ontstekingsmarkers in EBC met de gekozen analysetechniek niet in staat om exacerbaties bij kinderen met CF vroeg te herkennen.

In *hoofdstuk 5* bespreken we een andere methode om ontsteking in de luchtwegen te meten namelijk vluchtige organische componenten (ofwel volatile organic compounds, VOCs) in uitademingslucht. VOCs werden elke 2 maanden gedurende een jaar gemeten door middel van gas chromatografie 'time-of-flight' massa spectrometrie. Exacerbaties bij kinderen met CF kunnen vroeg gedetecteerd worden door middel van VOCs in uitademingslucht als de tijd tussen het analyseren en de start van een exacerbatie niet langer is dan 7 dagen. Het model met de 9 meest voorspellende VOCs was in staat om 79% van de exacerbaties goed te voorspellen (sensitiviteit 79% en specificiteit 78%). Voor zover bij ons bekend is dit de eerste studie die laat zien dat CF exacerbaties vroeg herkend kunnen worden door middel van VOCs in uitademingslucht. Een toekomstige stap kan zijn om thuis frequenter uitademingslucht te meten door middel van een elektronische neus die in staat is om VOCs die relevant zijn voor CF exacerbaties te meten.

De potentie van elektronische thuismonitoring van luchtwegklachten en longfunctie bij kinderen met CF werd onderzocht in *hoofdstuk 6*. Omdat exacerbaties nog niet betrouwbaar voorspeld kunnen worden is er een noodzaak om op nieuwe manieren veranderingen in de klinische situatie vroeg te herkennen en behandeling op tijd te kunnen starten. Aan 49 kinderen werd gevraagd om 3 keer per week een elektronische thuismonitor te gebruiken gedurende een jaar. Met de thuismonitor werd een score voor luchtwegklachten (de respiratoire symptoom score of RSS) en de FEV₁%pred gemeten. In de 4 weken voor en bij de start van een exacerbatie was er een significant verschil van 16.3% in gemiddelde FEV₁%pred tussen de groep kinderen met exacerbaties en de groep zonder exacerbaties. Dit toont aan dat een lagere FEV₁%pred inderdaad een

risicofactor voor exacerbaties lijkt te zijn en dat de FEV₁%pred al langer voor een exacerbatie verslechterd is. Gedurende de 2 weken voor een exacerbatie steeg de symptoomscore in de exacerbatiegroep en verschilde deze significant met de groep zonder exacerbaties (een gemiddeld verschil van 3.0 punten op een schaal van 0 tot 9). Daarnaast bleek dat de combinatie van FEV₁%pred en de RSS 1 tot 4 weken voor een exacerbatie exacerbaties kon voorspellen met een sensitiviteit van 92% en specificiteit van 89%. Dit benadrukt dat elektronische thuismonitoring van luchtwegklachten en longfunctie van toegevoegde waarde kan zijn bij het vroeg herkennen van exacerbaties bij kinderen met CF.

Samenvattend tonen de voornaamste bevindingen van dit proefschrift aan dat exacerbaties belangrijk zijn en invloed hebben op de progressie van CF longziekte en daarom voorkomen moeten worden. Exacerbaties hebben, naast andere factoren, invloed op de kwaliteit van leven en specifiek tijdens de puberteit en adolescentie moet er aandacht zijn om verslechtering van kwaliteit van leven te voorkomen. Op de kinderleeftijd zijn exacerbaties in het verleden geassocieerd met exacerbaties in de toekomst wat zou kunnen wijzen op een 'frequent exacerbatie fenotype' bij kinderen met CF. Een dergelijk fenotype werd al eerder beschreven bij patiënten met astma en met COPD. Andere risicofactoren voor exacerbaties zijn een lagere FEV₁%pred, het profylactisch gebruik van antibiotica (waarschijnlijk als indicator voor kolonisatie met *Pseudomonas aeruginosa*) en ook het gebruik van protonpompremmers. Er is meer onderzoek nodig naar eventuele risico's van het gebruik van protonpompremmers bij kinderen met CF. Het analyseren van VOCs in uitademingslucht en elektronische thuismonitoring van luchtwegklachten en longfunctie kunnen waardevolle technieken zijn om exacerbaties bij kinderen met CF in een vroeg stadium te herkennen. De waarde van deze bevindingen zal moeten worden onderzocht in toekomstige studies. Vroege herkenning van exacerbaties gecombineerd met vroege antibiotische behandeling zou een deel van de exacerbaties kunnen voorkomen of de ernst ervan doen verminderen. Dit alles met als uiteindelijk doel de prognose van kinderen (en volwassenen) met CF te verbeteren en hun kwaliteit van leven te verbeteren.

