

## Het Astma COPD-overlapsyndroom: ACOS. Wat is het en hoe belangrijk is het?

The diagnosis and clinical implications of the Asthma COPD overlap syndrome

Dr. M. van den Berge

### Samenvatting

Zowel astma als chronische obstructieve longziekte ('chronic obstructive pulmonary disease', COPD) zijn heterogene ziekten met een grote interindividuele variabiliteit met betrekking tot hun klinische expressie, beloop en respons op beschikbare behandelingen. De introductie van het astma COPD-overlapsyndroom kan leiden tot een betere klinische karakterisatie en behandeling van patiënten met een obstructieve longziekte. Het is echter nog in een vroege fase en een aantal verbeteringen is nog hard nodig. Zo is een duidelijke definitie van ACOS van groot belang aangezien de waarde van het onderzoek dat tot nu toe is gedaan wordt beperkt door het gebruik van verschillende definities voor ACOS. Daarnaast is de langetermijntoekomst en optimale behandeling van ACOS nog onvoldoende duidelijk en dit zal nog moeten worden onderzocht in longitudinale studies.

*(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2016;16:123-129)*

### Summary

Both asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are heterogeneous diseases with a large inter-individual variability with respect to their clinical expression, disease progression, and responsiveness to the available treatments. The introduction of asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) may lead to improved management of patients with obstructive airways disease. However, it is still in an early phase and several improvements will have to be made. A clear definition of ACOS is urgently needed. This is especially important since the interpretation of clinical studies performed so far is hampered by the use of many different definitions of ACOS. In addition, the clinical implications, long-term outcome and optimal treatment of ACOS are still unknown and remain to be sorted out in longitudinal studies.

### Inleiding

Astma en chronische obstructieve longziekte ('chronic obstructive pulmonary disease', COPD) zijn vaak voorkomende chronisch obstructieve longziekten. Astma presenteert zich vaak op jonge leeftijd bij patiënten met constitutioneel eczeem en allergie in de voorgeschiedenis. Kenmerkend zijn bronchiale hyperreactiviteit (BHR) en een verbetering van de longfunctie na gebruik van een luchtwegverwijder (reversibiliteit). De onderliggende pathologie in astma

wordt voornamelijk gekenmerkt door een Th2-gedreven eosinofiele ontsteking van de luchtwegen, die gevoelig is voor behandeling met inhalatiecorticosteroiden (ICS). COPD, daarentegen, wordt vooral gezien bij (ex-)rokers van 40 jaar of ouder. De symptomen van dyspneu, hoesten en sputumproductie zijn continu aanwezig en de chronische luchtwegobstructie is langzaam progressief en niet, of slechts ten dele, reversibel na behandeling met een luchtwegverwijder. De ontsteking in COPD is typisch Th1- en Th17-gedreven met een toegenomen

Correspondentie richten aan: dr. M. van den Berge, longarts, afdeling Longziekten en Tuberculose, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzplein 1 9713 GZ Groningen, tel.: 050-3615260, e-mailadres: m.van.den.berge@umcg.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: De auteur heeft researchgrants ontvangen, betaald aan het Universitair Medisch Centrum Groningen, van Chiesi, GlaxoSmithKline, Astra Zeneca, en TEVA Pharma.

**Trefwoorden:** astma, ACOS, COPD, fenotypering, Th2 gen-expressieprofiel.

**Keywords:** asthma, ACOS, COPD, phenotyping, Th2 gene expression profile.

*Ontvangen 26 september 2016, geaccepteerd 14 oktober 2016.*

aantal cytotoxische CD8+-lymfocyten, neutrofielen, en TGF- $\beta$ -geïnduceerde fibrose van de kleine luchtwegen en een slechte respons op ICS. Wanneer er sprake is van zuiver astma of zuiver COPD is het onderscheid goed te maken. In de dagelijkse praktijk overlappen de klinische symptomen echter regelmatig. Denk bijvoorbeeld aan een COPD-patiënt met astma in de voorgeschiedenis, een verhoogd aantal eosinofielen in het bloed en/of bij wie de longfunctie aanzienlijk verbetert na gebruik van een luchtwegverwijder. Of denk aan een astmapatiënt die veel gerookt heeft, weinig baat heeft bij ICS en een irreversibele luchtwegobstructie ontwikkelt. Bij dit soort patiënten kan het lastig zijn de juiste diagnose te stellen en de behandelstrategie te bepalen. Naar schatting heeft ongeveer 25-50% van de patiënten ouder dan 50 jaar met een obstructieve luchtwegaandoening, symptomen van zowel astma als COPD. Omdat deze populatie in het verleden systematisch werd uitgesloten van klinisch onderzoek, zijn er nauwelijks gegevens beschikbaar over de diagnostiek, behandeling en prognose. In de meest recente internationale Global Initiative for Asthma (GINA)- en Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-richtlijnen voor astma en COPD wordt daarom het astma COPD-overlapsyndroom beschreven: ACOS.<sup>1,2</sup> In dit artikel worden de klinische kenmerken, definitie, en de behandelimplicaties van ACOS beschreven.

## Definitie van ACOS

In de meest recente GINA- en GOLD-richtlijnen worden elf klinische kenmerken genoemd die de diagnose astma dan wel COPD meer of minder waarschijnlijk maken. Deze kenmerken worden beschreven in *Tabel 1* en zijn gerelateerd aan: 1) leeftijd waarop klachten zijn begonnen, 2) het karakter van symptomen: variabel of chronisch aanwezig, 3) longfunctie en beloop van longfunctie, 4) voorgeschiedenis van astma of COPD en rookgeschiedenis, en 5) longfoto. De aanwezigheid van drie of meer kenmerken van een van beide aandoeningen, suggereert dat die diagnose de juiste is. Wanneer er sprake is van een vergelijkbaar aantal kenmerken van zowel astma als COPD, kan de diagnose ACOS worden overwogen. Deze definitie is niet erg specifiek en het wordt algemeen erkend dat een meer gedetailleerde indeling nodig is, wat zal moeten gebeuren op basis van toekomstig onderzoek. Een probleem bij de studies naar ACOS die tot nu toe verricht zijn is het feit dat er verschillende definities van ACOS werden gebruikt, zoals bijvoorbeeld:

1. Nooit-, ex-, of current- rokers met astma in het verleden die nu een niet-volledig reversibele luchtweg-

obstructie ontwikkeld hebben. In dit artikel wordt naar deze groep patiënten verwezen als 'astma-ACOS'; of

2. Rokers en ex-rokers met COPD die kenmerken vertonen van astma zoals een sterke verbetering na inhalatie van een luchtwegverwijder of BHR. In dit artikel wordt naar deze groep patiënten verwezen als 'COPD-ACOS'.

## Klinische kenmerken van ACOS

De diagnose ACOS was tot nu toe vooral gebaseerd op het patroon van symptomen en de aanwezigheid van een reversibele bronchusobstructie en BHR.

### *Klinische overlap op basis van symptomen*

Het kan moeilijk zijn om tussen astma en COPD te differentiëren op basis van de respiratoire symptomen alleen. Hoewel een acute aanval van benauwdheid na blootstelling aan een allergeen kenmerkend is voor astma, komen chronisch hoesten of sputumproductie -meestal toegeschreven aan COPD- ook vaak voor bij astma, vooral bij de subgroep die een irreversibele luchtwegobstructie ontwikkelt. Daarnaast is er een subgroep COPD-patiënten die last heeft van klachten die voornamelijk worden gekoppeld aan astma, zoals aanvallen van benauwdheid. De aanwezigheid van deze astmatische kenmerken bij COPD is geassocieerd met een toegenomen eosinofiele inflammatie en een gunstiger respons op ICS.<sup>3</sup>

### *Reversibiliteit*

Een reversibele bronchusobstructie, gedefinieerd als verbetering van  $>12\%$  in FEV<sub>1</sub> ten opzichte van de uitgangswaarde en tenminste 200 ml, wordt vaak beschouwd als een kenmerk van astma. Het is de afgelopen jaren echter duidelijk geworden dat ook bij een aanzienlijk deel van de COPD-patiënten reversibiliteit optreedt.<sup>4</sup> Daarbij is de luchtwegobstructie niet bij alle astmapatiënten omkeerbaar. Reversibiliteit na een luchtwegverwijder alleen is dus niet voldoende om te differentiëren tussen astma en COPD. Uit onderzoek blijkt dat de mate van reversibiliteit bij COPD niet is gerelateerd aan de exacerbatiefrequentie, de snelheid van achteruitgang in de longfunctie of mortaliteit, maar aan de mate van eosinofiele ontsteking.<sup>4,5</sup> COPD-patiënten met een reversibele obstructie lijken op korte termijn dan ook beter te reageren op behandeling met ICS dan patiënten met een irreversibele obstructie.<sup>6</sup>

### *Bronchiale hyperreactiviteit (BHR)*

BHR - in het verleden beschouwd als een typisch astma-

**Tabel 1. Klinische kenmerken passend bij de diagnose astma of COPD. Wanneer een patiënt klinische kenmerken vertoont passend bij beide ziektes moet de diagnose ACOS overwogen worden.**

	Astma	COPD	ACOS	Meer passend bij astma	Meer passend bij COPD
Leeftijd van start symptomen	meestal op kindereleeftijd	meestal bij leeftijd $\geq$ 40 jaar	meestal bij leeftijd $\geq$ 40 jaar, maar symptomen kunnen op kindereleeftijd of vroeg volwassen leeftijd begonnen zijn	✓ begin symptomen bij leeftijd <20 jaar	✓ begin symptomen bij leeftijd >40 jaar
Patroon van symptomen	Kan wisselen van dag tot dag. Vaak uitgelokt door ofwel niet-specifiek stimuli zoals koude, inspanning, mist of door blootstelling aan specifieke allergenen	chronisch, gewoonlijk continue, aanwezig, vooral tijdens inspanning	chronische luchtwegklachten, ook bij inspanning maar variabiliteit in symptomen kan prominent aanwezig zijn	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ variatie in symptomen. Die kunnen veranderen in minuten, uren of dagen</li> <li>✓ symptomen verergeren gedurende de nacht of vroege morgen</li> <li>✓ symptomen worden uitgelokt door koude, inspanning, mist of door blootstelling aan specifieke allergenen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ persisterend, continue, aanwezig ondanks optimale behandeling</li> <li>✓ goede en slechte dagen, maar altijd klachten vooral tijdens inspanning</li> <li>✓ Chronische hoest en sputumproductie gingen vooraf aan kortademigheid</li> </ul>
Longfunctie				<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aanwezigheid van variabele luchtwegobstructie aangevoeld met spirometrie of peakflow.</li> <li>✓ longfunctie normaal bij goede controle van symptomen</li> <li>✓ geen verslechtering in loop van tijd</li> <li>✓ Kan verbeteren, spontaan of na gebruik van een luchtwegvrijder of na gebruik van een ontstekingsremmer gedurende enkele maanden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Persisterende luchtwegobstructie zonder variabiliteit.</li> <li>✓ Persisterende luchtwegobstructie</li> <li>✓ Geleidelijke verslechtering in loop van tijd</li> <li>✓ Weinig verbetering na toedienen van een luchtwegvrijder of na gebruik van een ontstekingsremmer gedurende enkele maanden</li> </ul>
• Persistere van luchtweg-obstructie	• Longfunctie kan normaal zijn bij goede controle van symptomen	• persisterende luchtweg-obstructie	• persisterende luchtweg-obstructie		
• Variabiliteit van longfunctie	• variabele luchtwegobstructie of eerder aangevoelde variabiliteit, sterke verbetering na luchtwegvrijder, BHR	• weinig verbetering na behandeling.	• Luchtwegobstructie is niet volledig reversibel, maar vaak wel goede verbetering na toedienen luchtwegvrijder, aangevoelde variabiliteit in verleden of BHR		
• Beloop van longfunctie	• Verbetert na behandeling en blijft stabiel in loop van tijd. Een subset van astmapatiënten kan gefixeerde luchtweg-obstructie ontwikkelen	• vaak geleidelijk progressief in loop van jaren ondanks optimale behandeling	• Vaak langzaam progressief in loop van tijd. Maar minder dan het geval is bij COPD		
Voor-geschiedenis van astma, astma in familie, rook-geschiedenis	vaak astma en allergie op kindereleeftijd en/of astma in familie	in verleden blootstelling aan sigarettenrook	vaak astma en allergie op kindereleeftijd en/of astma in familie en/of blootstelling aan sigarettenrook in het verleden	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ voorgeschiedenis met astma diagnose</li> <li>✓ voorkomen van astma en allergie in familie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ voorgeschiedenis met diagnose COPD of emfyseem.</li> <li>✓ Blootstelling aan sigarettenrook in verleden</li> </ul>
Thoraxfoto	meestal normaal	vaak beeld van hyperinflatie	vaak beeld van hyperinflatie	✓ normaal	✓ Hyperinflatie
Exacerbaties	Exacerbaties komen voor, maar reageren goed op behandeling	Exacerbaties komen voor en zijn vaak gerelateerd aan co-morbiditeiten. De exacerbatie-frequentie kan verminderd worden door behandeling	Exacerbaties komen vaker voor dan bij astma of COPD alleen, maar verminderen na behandeling. Co-morbiditeiten dragen bij aan exacerbaties		
Type luchtweg-inflammatie	toegenomen aantal eosinofiele granulocyten in bloed, sputum, en luchtweghiopten	toegenomen aantal neutrofiële granulocyten in sputum en lymfocyten in luchtweghiopten	toegenomen aantal eosinofiele of neutrofiële granulocyten in sputum		
COPD: chronische obstructieve longziekte ('chronic obstructive pulmonary disease'); ACOS: astma-COPD overlapsyndroom.					

fenomeen - kan berusten op specifieke allergische reacties maar ook op specifieke prikkels als koude of droge lucht, of een broncho-actieve stof als histamine of metacholine. Het wordt bevorderd door een toegenomen dikte van de bronchuswand, epitheelschade, ontsteking van de luchtwegen en eosinofilie. Het staat ook bekend als risicofactor voor het krijgen van COPD.<sup>7</sup> De meerderheid van de patiënten met COPD heeft wel degelijk BHR. Hyperreactiviteit bij COPD is gekoppeld aan een slechte prognose: snellere achteruitgang van de FEV<sub>1</sub> en een verhoogde kans op overlijden.<sup>8</sup> Bij astma is bekend dat BHR goed reageert op behandeling met corticosteroiden. Bij COPD is dat minder goed aangetoond en het lijkt ook minder het geval. Aan de andere kant beschermen corticosteroiden bij COPD wel tegen exacerbaties die weer geassocieerd zijn met een snellere achteruitgang van de FEV<sub>1</sub>. Bij patiënten met COPD is BHR gekoppeld aan toegenomen aanwezigheid van neutrofielen, macrofagen en lymfocyten in het sputum én een toename van eosinofielen in de kleinere luchtwegen.<sup>9</sup> Een op het congres van de American Thoracic Society (ATS 2016) gepresenteerd gecombineerd Nederlands-Canadees onderzoek op basis van patiënten uit de GLUCOLD-studie en de Lung Health Study liet zien dat hyperreactiviteit gepaard gaat met een ruime verdubbeling van de respiratoire mortaliteit en een versnelde achteruitgang van de FEV<sub>1</sub>.<sup>10</sup>

## **Ontwikkelen van een gefixeerde luchtwegobstructie in astma**

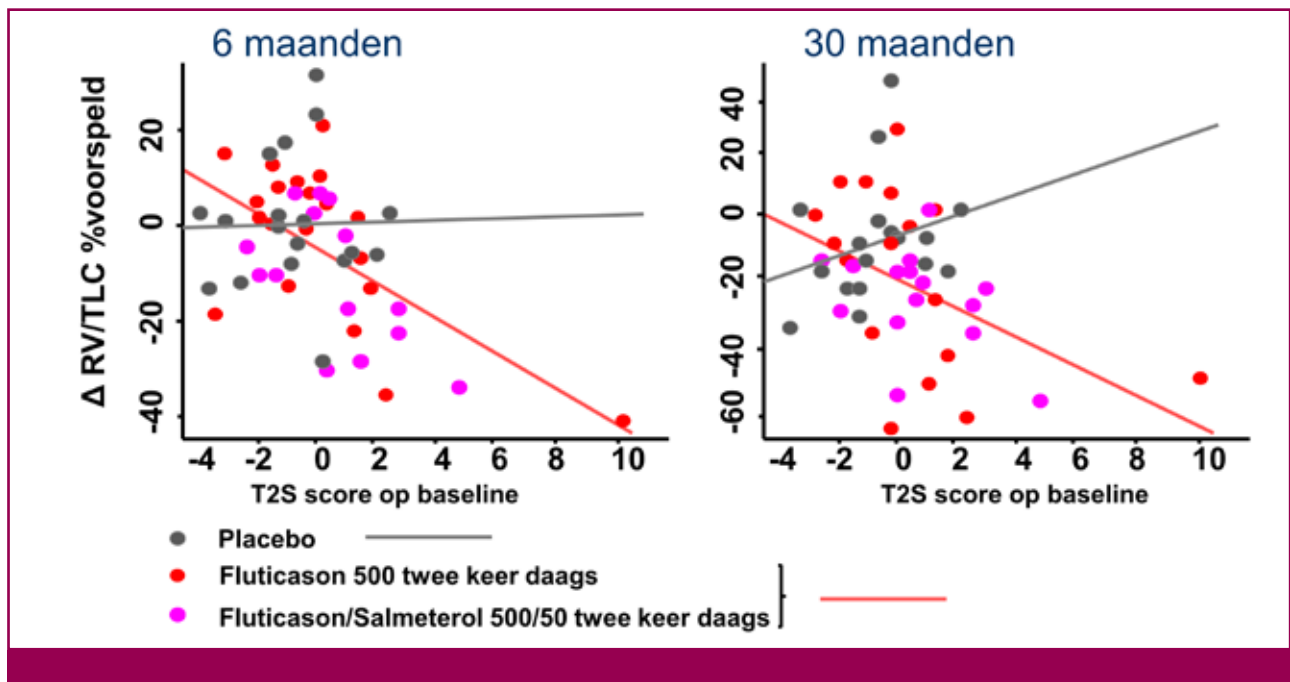
Morfometrische studies hebben aangetoond dat de luchtwegwand van astmapatiënten verdikt is met een toegenomen aantal gobletcellen, hyperplasie van de slijmklieren, een verdikte basaalmembraan, hypertrofie van het glad spierweefsel en een toegenomen vasculariteit.<sup>11</sup> Deze structurele veranderingen worden ook 'remodeling' genoemd. De aanwezigheid van remodeling in astma is geassocieerd met toegenomen luchtwegobstructie en BHR en een ernstigere vorm van de ziekte.<sup>12</sup>

Een gedeelte van de astmapatiënten ontwikkelt een gefixeerde luchtwegobstructie op de lange termijn, in een studie van Vonk et al werd een percentage van 16% gevonden.<sup>13,14</sup> Fabbri et al lieten zien dat het type inflammatie en remodeling anders is bij patiënten met astma en een gefixeerde obstructie dan bij patiënten met COPD.<sup>15</sup> Patiënten met astma die een gefixeerde luchtwegobstructie ontwikkelden hadden vaker een eosinofiel-gedreven inflammatie en

een dikkere basaalmembraan dan COPD-patiënten met een vergelijkbare ernst van luchtwegobstructie.<sup>15</sup> Gedurende een follow-up periode van vijf jaar hadden astmapatiënten met een gefixeerde luchtwegobstructie een sterkere daling in longfunctie dan een controlegroep bestaande uit astmapatiënten zonder gefixeerde luchtwegobstructie en de mate van achteruitgang in longfunctie bij de eerste groep was zelfs vergelijkbaar met die in patiënten met COPD.<sup>16</sup> Een interessante bevinding was dat een meer eosinofiel-gedreven ontsteking een sterkere achteruitgang in longfunctie voorspelde in astma, in tegenstelling tot COPD waar een meer neutrofiel-gedreven ontsteking voorspellend was voor toekomstig longfunctieverlies.

## **Klinische presentatie, prognose en behandeling van ACOS**

In een studie van Hardin et al werden deelnemers aan de COPD Gene-studie onderzocht die allen meer dan tien packyears hadden gerookt met een FEV<sub>1</sub>/FVC ratio <70% en een FEV<sub>1</sub> <80% van de voorspelde waarde.<sup>17</sup> Deze werden geclassificeerd als ACOS indien ze aangaven dat ze voor het 40<sup>e</sup> levensjaar astma hadden. Volgens deze definitie hadden 796 personen COPD en 119 ACOS. Patiënten met ACOS hadden een slechtere kwaliteit van leven en vaker een exacerbatie dan patiënten met COPD. Daarnaast hadden ze meer air-trapping gemeten met in- en expiratoire CT-scans. In een andere studie baseerde Kauppi et al een diagnose van astma of COPD op respectievelijk Britse richtlijnen en ATS/ERS criteria.<sup>18</sup> Patiënten werden in drie groepen ingedeeld: alleen astma (n=1084), alleen COPD (n=237), of ACOS (n=225). Astmapatiënten waren significant jonger dan patiënten met COPD, hadden een betere longfunctie en minder comorbiditeiten als hypertensie, cardiovasculaire ziektes of diabetes mellitus. Ondanks het feit dat ACOS-patiënten met betrekking tot deze karakteristieken tussen de twee groepen invielen, hadden ze toch een slechtere kwaliteit van leven vergeleken met patiënten met astma of COPD. Samengevat wijzen deze studies erop dat ACOS-patiënten meer symptomen ervaren en een slechtere kwaliteit van leven hebben met meer exacerbaties. De meeste studies die tot nu toe werden uitgevoerd hadden een cross-sectioneel design en geven dus geen informatie over het beloop van ACOS. In een relatief kleine studie door Fu et al werden 55 ACOS-patiënten vier jaar lang vervolgd zodat het beloop van de ziekte vergeleken kon worden met 36 COPD-patiënten en 8 astmatici.<sup>19</sup> Fu et al definieerden ACOS als COPD GOLD klasse 2 of hoger in combinatie



**Figuur 1.** Relatie tussen Th2-genexpressie score op baseline en verbetering van hyperinflatie na 6 en 30 maanden behandeling met fluticason met of zonder toegevoegd salmeterol. Een hogere Th2-score voorspelt een betere respons op behandeling.<sup>21</sup>

met reversibiliteit of BHR. Op baseline was er geen verschil in kwaliteit van leven, 6-minuten looptest, comorbiditeit of ICS-gebruik tussen patiënten met ACOS, COPD of astma. Gedurende de vier jaar follow-up was de achteruitgang in de 6-minuten looptest het meest uitgesproken in de COPD groep en statistisch significant meer dan bij patiënten met ACOS of astma. Dit komt overeen met de bevindingen van de Marco et al. Zij vervolgden patiënten met astma (n=941), ACOS (n=218), en COPD (n=166) gedurende een periode van vier jaar. Patiënten met ACOS hadden meer exacerbaties en werden vaker opgenomen in het ziekenhuis. Zij hadden echter een minder sterke daling in longfunctie dan patiënten met COPD en deze was vergelijkbaar met de astma groep. Samenvattend lijkt het zo te zijn dat patiënten met ACOS een hogere ziektelast ervaren met meer symptomen en exacerbaties, maar met een gunstiger beloop van de ziekte.

Wat betreft de farmacologische behandeling van ACOS is het fenotype waarschijnlijk van belang. Bij patiënten met astma die een gefixeerde luchtwegobstructie hebben ontwikkeld, astma-ACOS, dienen de inhalatiecorticosteroiden gecontinueerd te worden. Dit is minder duidelijk bij patiënten met COPD-ACOS. Kitaguchi et al onderzochten het effect van 2-3 maanden behandeling met het inhalatiecorticosteroid fluticason 400 µg per dag.<sup>3</sup> Patiënten met ACOS, gedefinieerd

als COPD met symptomen als aanvalsgewijze kortademigheid, piepen en nachtelijke benauwdheid hadden een sterkere verbetering in FEV<sub>1</sub> dan patiënten met zuiver COPD. In een studie van Lim et al. werd het langetermijneffect van ICS onderzocht in COPD-ACOS, gedefinieerd als COPD met ofwel reversibiliteit ofwel BHR. Over een periode van 12 jaar was de achteruitgang van longfunctie vergelijkbaar in COPD-ACOS (n=90) die wie wel of niet ICS gebruikten in deze periode. In een subanalyse van COPD-ACOS patiënten met een compliantie van tenminste 75% werd echter een trend gevonden voor een betere longfunctie in de loop van de tijd. Tenslotte zijn er meerdere studies die aantonen dat de aanwezigheid van eosinofiele inflammatie, gemeten in bloed (>2% of >300/µl) of sputum (>3%), voorspellend is voor een goede respons op corticosteroiden in COPD.

#### Samenvatting en conclusies

De introductie van ACOS kan de behandeling van patiënten met een obstructieve longaandoening potentieel verbeteren. Als voorbeeld gebeurt het nu regelmatig dat astmapatiënten die een gefixeerde luchtwegobstructie hebben ontwikkeld, gelabeld worden als COPD en onterecht geen ICS krijgen.<sup>20</sup> Daarnaast zou een betere fenotypering binnen de COPD-populatie kunnen bijdragen aan het identificeren van die COPD-patiënten (COPD-ACOS) die wel baat hebben bij

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De introductie van astma-COPD overlapsyndroom (ACOS) kan de behandeling van patiënten met een obstructieve longaandoening potentieel verbeteren. Als voorbeeld gebeurt het nu regelmatig dat astmapatiënten die een gefixeerde luchtwegobstructie hebben ontwikkeld, gelabeld worden als COPD en onterecht geen inhalatiecorticosteroiden krijgen.
2. Daarnaast zou een betere fenotypering binnen de COPD-populatie kunnen bijdragen aan het identificeren van die COPD-patiënten (COPD-ACOS) die wel baat hebben bij inhalatiecorticosteroiden.
3. Een duidelijke definitie van ACOS en de astma-ACOS en COPD-ACOS subtypen is van groot belang aangezien de waarde van het onderzoek dat tot nu toe op dit terrein is gedaan wordt beperkt door het gebruik van verschillende definities voor ACOS.

ICS. Een duidelijke definitie van ACOS en de astma-ACOS en COPD-ACOS subtypen is van groot belang aangezien de waarde van het onderzoek dat tot nu toe op dit terrein is gedaan, beperkt wordt door het gebruik van verschillende definities voor ACOS. Daarbij baseren de GINA- en GOLD-richtlijnen de definitie ACOS alleen op symptomen, longfunctie en een thoraxfoto. Dat is jammer aangezien er een toenemende hoeveelheid bewijs is dat de aanwezigheid van eosinofiele ontsteking voorspelt welke COPD-patiënten gebaat zijn bij behandeling met ICS. Ook zijn er steeds geavanceerdere moleculaire en genetische technieken beschikbaar waarmee de verschillende COPD-subtypen in de toekomst beter van elkaar onderscheiden kunnen om meer richting 'personalised medicine' te gaan. Zo hebben we in twee onafhankelijke COPD-cohorten 100 genen geëvalueerd waarvan eerder is gerapporteerd dat ze verhoogd tot expressie komen in het luchtwegepitheel van patiënten met Th2-hoog astma ten opzichte van Th2-laag astma of gezonde controles (zie *Figuur 1*).<sup>21</sup> We vonden dat een subgroep COPD-patiënten ook een dergelijk Th2-profiel heeft. Deze patiënten hadden een ernstigere bronchusobstructie en vertoonden astmatische kenmerken zoals een toegenomen eosinofiele inflammatie in bloed en bronchiale biopten en reversibiliteit van de luchtwegobstructie na toediening van een luchtwegverwijder. Ook reageerde deze subgroep beter op ICS, zowel na 6 als 30 maanden ten opzichte van COPD-patiënten met een lage Th2-score. De aanwezigheid en de mate van Th2-gedreven eosinofiele inflammatie lijkt dus een bruikbare biomarker die kan worden gebruikt bij het stellen van de diagnose astma, COPD of ACOS. Samenvattend kan de introductie van ACOS gezien worden als een stap vooruit naar een betere fenotypering van obstructieve

longziekten. Longitudinaal onderzoek is nodig om de klinische implicaties ervan op lange termijn vast te stellen.

## Referenties

1. *Global Initiative for Asthma (GINA) report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* <http://www.ginasthma.org> 2015.
2. *Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD.* <http://www.goldcopd.org> 2015.
3. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:283-9.
4. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67(8):701-8.
5. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1773-7.
6. Bleeker ER, Emmett A, Crater G, et al. Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium bromide/albuterol in COPD: response by beta-agonist reversibility. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21(4):682-8.
7. Xu X, Rijcken B, Schouten JP, et al. Airways responsiveness and development and remission of chronic respiratory symptoms in adults. *Lancet* 1997;350(9089):1431-4.
8. Postma DS, De Vries K, Koeter GH, et al. Independent influence of reversibility of air-flow obstruction and nonspecific hyperreactivity on the long-term course of lung function in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(2):276-80.
9. Van den Berge M, Vonk JM, Gosman M, et al. Clinical and inflammatory determinants of bronchial hyperresponsiveness in COPD. *Eur Respir J* 2012;40(5):1098-105.

10. Tkacova R, Dai DL, Vonk JM, et al. Airway hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease: A marker of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome? *J Allergy Clin Immunol* 2016;pii: S0091-6749(16)30351-7. (Epub ahead of print).
11. Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can Respir J* 2010;17(4):e85-93.
12. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(10):1360-8.
13. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339(17):1194-200.
14. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58(4):322-7.
15. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):418-24.
16. Contoli M, Baraldo S, Marku B, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(4):830-7.
17. Hardin M, Cho M, McDonald ML, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* 2014;44(2):341-50.
18. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48(3):279-85.
19. Fu JJ, Gibson PG, Simpson JL, et al. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *Respiration* 2014;87(1):63-74.
20. Jones RC, Price D, Ryan D, et al. Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort. *Lancet Respir Med* 2014;2(4):267-76.
21. Christenson SA, Steiling K, Van den Berge M, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(7):758-66.