



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Metabolomics in community-acquired pneumonia: exploring metabolomics-based biomarkers for diagnosis and treatment response monitoring of community-acquired pneumonia**

Hartog, I. den

### **Citation**

Hartog, I. den. (2024, September 17). *Metabolomics in community-acquired pneumonia: exploring metabolomics-based biomarkers for diagnosis and treatment response monitoring of community-acquired pneumonia*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4083598>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4083598>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# CHAPTER 7

## Nederlandse samenvatting

Community-acquired pneumonia (CAP), ofwel een thuis opgelopen longontsteking, is een veel voorkomende infectie van de onderste luchtwegen. CAP kan zowel door een virus als een bacteriële ziekteverwekker veroorzaakt worden. CAP patiënten met een ernstig ziekteverloop worden doorgaans in het ziekenhuis opgenomen. In dat geval krijgen ze meestal initieel een breed-spectrum antibioticum voorgeschreven. Tegelijkertijd wordt er met behulp van microbiologisch onderzoek geprobeerd de specifieke ziekteverwekker te identificeren zodat met een gericht, smaller spectrum antibioticum uitbehandeld kan worden. Als de oorzaak viraal blijkt te zijn, kan overwogen worden om de antibioticatherapie te stoppen. Huidige diagnostische tests voor bacteriële ziekteverwekkers hebben vaak een relatief lange doorlooptijd (>48 uur) waardoor het lang duurt voordat de therapie op de patient aangepast kan worden. Bovendien blijft in ongeveer de helft van de CAP-patiënten de ziekteverwekker onbekend. Nadat de antibioticatherapie is gestart, is het van belang om vroegtijdig te kunnen meten of de behandeling aanslaat en wanneer deze weer gestaakt kan worden. Gebruik van antibiotica is direct gerelateerd aan het risico op het ontstaan van antimicrobiële resistentie (AMR). Het is daarom van groot belang om antibiotica zo gericht mogelijk te gebruiken en te staken als de oorzaak viraal is of als de bacteriële infectie volledig is onderdrukt. Snelle en voorspellende diagnostische technieken zijn essentieel, zowel voor effectieve antibioticatherapie als om het risico op het ontstaan van AMR te beperken.

Metabolomics is de grootschalige meting van kleine biomoleculen (metabolieten) in weefsels, cellen of lichaamsvloeistoffen, zoals bloed. Deze lichaamseigen metabolieten spelen een rol in de regulering van allerlei processen in het lichaam, waaronder bij de reactie van het lichaam op een infectie. In dit proefschrift hebben wij onderzocht of er (combinaties van) metabolieten bestaan die specifiek gerelateerd kunnen worden aan patiënten met een CAP infectie. Hierbij hebben wij gekeken naar relaties van metabolietprofielen met verschillende soorten ziekteverwekkers, met de ernst van de ziekte en met het ziekteverloop. Onze specifieke focus lag op het bepalen of er klinische meerwaarde zou kunnen bestaan voor het gebruik van dergelijke nieuwe metabolomics-gebaseerde biomarkers in de diagnostiek en behandeling van CAP.

In **Hoofdstuk 2** hebben we onderzocht of bepaalde metabolieten onderscheid kunnen maken tussen verschillende groepen CAP-patiënten, afhankelijk van de ziekteverwekker. Hierbij hebben wij gekeken naar metabolietprofielen in bloedmonsters van CAP-patiënten die waren opgenomen in het ziekenhuis. We hebben patiënten met een bacteriële *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok) infectie, een atypische bacteriële infectie, of een virale infectie, met elkaar vergeleken. We kozen deze drie groepen omdat de antibiotische behandeling per groep verschilt. Wij vonden dat het niet goed mogelijk is om pneumokokken of virale infecties te onderscheiden op basis van de onderzochte metabolietprofielen. Wel bleek het mogelijk om met een set van drie metabolieten atypische bacteriële infecties te onderscheiden zijn van andere groepen. De gevoeligheid (63%) en specificiteit (84%) van deze metabolieten, de voorspellende waarde, bleek echter niet beter dan deze van bestaande diagnostische tests zoals kweek, antigeentesten of PCR. Desondanks zou het kunnen dat deze metabolieten in aanvulling op bestaande technieken de identificatie van het type ziekteverwekker kunnen verbeteren, omdat deze specifiek kijkt naar de metabole respons van een patiënt.

In **Hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of er met behulp van metabolietprofielen onderscheid kan worden gemaakt tussen individuele ziekteverwekkers. We hebben metabolietprofielen geanalyseerd in bloedmonsters van CAP-patiënten met als doel ons begrip van metabole veranderingen bij patiënten in relatie tot specifieke ziekteverwekkers te vergroten. In deze analyse vonden we met name in patiënten met een pneumokokkeninfectie, *Legionella pneumophila* en *Coxiella burnetii* infecties een sterkere associatie met specifieke metabolieten. Hierbij bleken met name de niveaus van fosfatidylcholines, lysofosfolipiden, cortisol, kynurenine, fenylalanine, vrije carnitine en korte-keten-acylcarnitines een onderscheidende rol te spelen. Deze metabolieten zijn deels eerder al in verband gebracht met ontstekingsprocessen, oxidatieve stress, en/of endotheelcelfunctie. Bij patiënten met het herpes simplex-virus vonden we daarnaast een unieke verstoring in het lipidenmetabolisme. Het aantal patiënten per ziekteverwekker was beperkt in deze studie en vormt een belangrijke beperking. Bovendien waren er aanzienlijke verschillen in de leeftijd van de patiënten en in variatie van metabolietniveaus binnen de groepen ziekteverwekkers. De gevonden associaties tussen specifieke metabolieten en ziekteverwekkers moeten dus als exploratief worden beschouwd, en kunnen mogelijk als basis van hypothesevorming in vervolgstudies gebruikt worden.

Het kunnen monitoren van het ziekteverloop en de behandelrespons is essentieel voor een optimale behandelstrategie. In **Hoofdstuk 4** hebben wij gekeken naar veranderingen in metabolietprofielen gedurende het ziekteverloop van CAP-patiënten. Momenteel gebeurt dit door het meten van klinische symptomen zoals koorts en door het bepalen van ontstekingsmarkers in het bloed gedurende de behandeling, zoals C-reactief proteïne (CRP). Een biomarker zoals CRP is niet specifiek voor de infectie en reageert relatief traag op veranderingen in de ernst van de infectie, waardoor ze de actuele toestand van de patiënt niet nauwkeurig weerspiegelen. In dit hoofdstuk hebben we onderzocht of er metabolieten zijn die mogelijk kunnen bijdragen aan het monitoren van de behandelingseffecten bij CAP-patiënten. We hebben hiervoor gekeken naar

metabolietenprofielen van 25 CAP-patiënten met een streptokokkeninfectie, waarbij wij op verschillende momenten tijdens en na de behandeling de metabolietprofielen in bloedmonsters hebben bepaald. We hebben onderzocht of veranderingen in deze over de tijd variërende metabolietprofielen gerelateerd kunnen worden aan scores voor de ernst van ziekte (de CURB score), andere ontstekingsmarkers, en aan de opnameduur in het ziekenhuis. Wij vonden verschillende groepen metabolieten die een correlatie met ontstekingsmarkers, ernst van de ziekte en/of opnameduur lieten zien. Met name een aantal triglyceriden bleken mogelijk relevant als longitudinale biomarker voor het bepalen van behandelrespons.

Op dit moment is er nog relatief weinig bekend over de rol en functie van metabolieten in de immuunrespons bij infecties. Het kiezen van de meest relevante groepen van metabolieten in een metabolomics studie, en de biologische interpretatie van gevonden metabolieten in metabolomics studies, is daarom ingewikkeld. In **Hoofdstuk 5** hebben wij een computationele tool ontwikkeld om deze uitdagingen te ondersteunen: de Immunometabolic Atlas (IMA). De IMA werkt door middel van het combineren van verschillende databases met informatie over metabolieten, eiwitten die aan deze metabolieten gerelateerd zijn en eiwitten die gerelateerd zijn aan biologische processen. Door de kennis van onderlinge connecties tussen eiwitten en metabolieten te benutten, wordt het mogelijk om (mogelijke) verbanden tussen metabolieten en immuno-biologische processen te identificeren. Het uiteindelijk ontwikkelde interactienetwerk tussen metabolieten en eiwitten had meer dan 1.4 miljoen van dergelijke verbindingen. Met behulp van de publiek beschikbare IMA kunnen onderzoekers in het vakgebied van immunometabolisme geholpen worden in zowel het opzetten van nieuwe metabolomics studies als de analyse daarvan.

Samenvattend hebben wij in dit proefschrift laten zien dat metabolietprofielen potentie hebben als mogelijke biomarkers bij CAP, met name voor het monitoren van behandelrespons. Hoewel de gevonden metabolietprofielen mogelijk voorspellende waarde hebben bij de behandeling van CAP, is verder onderzoek in grotere patiëntcohorten nodig om hun potentiële rol verder te kunnen vaststellen. Een belangrijk voordeel van metaboliet-gebaseerde biomarkers is dat zij de reactie van de patiënt op een infectie weerspiegelen, in plaats van de eigenschappen van de ziekteverwekker zelf. Mogelijk zijn metabolietgebaseerde biomarkers met name in aanvulling op bestaande diagnostische technieken van toegevoegde waarde bij de behandeling van CAP.

