AECB: A vexing situation

In the present issue of the *Canadian Respiratory Journal*, Balter et al (pages 248 to 258) publish a summary of revised Canadian guidelines for the diagnosis and management of acute exacerbations of chronic bronchitis. It is an exhaustive and scholarly effort, supported jointly by the Canadian Thoracic Society and the Canadian Infectious Disease Society, a necessary and welcome collaboration. It truly represents the present state of the art.

However, I will argue that the present state of the art is not very impressive, and that we have learned relatively little about these episodes over the past 20 to 30 years. I will attempt to indicate what I regard as some of the soft spots in our understanding of these events and their management.

An immediate issue is the definition and nomenclature of acute exacerbations. The guidelines refer to acute exacerbations of chronic bronchitis, that is, increases in symptoms among patients with chronic cough and sputum. This is not quite the same thing as acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), because not all COPD patients have chronic cough and sputum but may still have exacerbations. I suspect that most of our readers will interpret the guidelines as applicable to COPD, and it is my belief that they will be correct; many of the data underlying the guidelines were acquired in COPD patients. The guidelines adopt a pragmatic definition of exacerbations, that is, a change or increase in symptoms, which are presumably brought to the attention of the physician by the patient. This makes excellent sense from the viewpoint of a clinician because that is what he or she must deal with, but it is not a very good biological definition because different patients have different responses to similar events. Alternative definitions have involved measuring health care utilization, such as doctor or emergency room visits or hospitalizations, or having patients record symptoms on diary cards. The former approach probably does little to reduce heterogeneity because patients initiate health care utilization and many extraneous factors influence such behaviour. The East London group has used diary cards very productively (1), but a striking result of these studies has been that a very large fraction of symptomatically defined exacerbations are apparently not perceived as such by the patients because they do not report them to health care providers. Are these events true exacerbations? It should be noted that the definition of exacerbations is not a trivial issue, because a number of clinical trials in COPD have used exacerbations as an important outcome (2).

The causes of exacerbations are almost certainly multiple, but we have no good way to identify causes in individual exacerbations. There is good evidence that both viruses and bacteria may cause exacerbations (3,4). However, it is hard to tell viral from bacterial exacerbations, and it is very likely that some exacerbations occur in the absence of infections.

Nick R Anthonisen

EABC : une situation vexante

Dans le présent numéro du *Canadian Respiratory Journal*, Balter et al (pages 248 à 256) ont publié un résumé des lignes directrices canadiennes révisées relativement au diagnostic et au traitement des exacerbations aiguës de la bronchite chronique. Il s'agit d'un effort exhaustif et scientifique, soutenu conjointement par la Société canadienne de thoracologie et la Société canadienne des maladies infectieuses, une collaboration à la fois nécessaire et bienvenue. Cette révision représente l'état actuel des choses.

Cependant, l'état actuel des choses n'est guère impressionnant. En fait, nous avons appris bien peu de choses au sujet de ces épisodes au cours des 20 ou 30 dernières années. Je tenterai de relever ce que je considère être les points faibles de notre compréhension de ces événements

et de leur traitement.

Un des enjeux immédiats est certes la définition et la nomenclature des exacerbations aiguës. Les lignes directrices se rapportent aux exacerbations aiguës de la bronchite chronique, c'est-à-dire les augmentations de symptômes chez les patients aux prises avec une toux et des expectorations chroniques. Ce n'est pas tout à fait la même chose que les exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) : tous les patients souffrant de MPOC ne présentent pas nécessairement une toux et des expectorations chroniques mais peuvent quand même avoir des exacerbations. Je soupçonne que la plupart de nos lecteurs interpréteront les lignes directrices comme si elles s'appliquaient à la MPOC. En fait, je crois qu'ils auront raison de penser ainsi : on a tiré de nombreuses données sur lesquelles sont basées les lignes directrices chez les patients souffrant de MPOC. Les lignes directrices offrent une définition pragmatique des exacerbations, précisant qu'il s'agit d'un changement ou d'une augmentation des symptômes qui sont portés présumément à l'attention du médecin par le patient. Cette définition tombe sous le sens du point de vue du clinicien parce que cela reflète la situation qu'il vit. Cependant, ce n'est pas une très bonne définition sur le plan biologique car les patients peuvent réagir différemment à des événements semblables. D'autres définitions englobaient la mesure de l'utilisation des soins de santé, tels que les consultations dans les cabinets de médecin et les salles d'urgence, ou les hospitalisations, ou le fait de demander aux patients de noter leurs symptômes dans des journaux à cet effet. L'ancienne méthode fait probablement peu de choses pour réduire l'hétérogénéité parce que les patients amorcent l'utilisation des soins de santé et de nombreux facteurs extérieurs influencent un tel comportement. Le groupe de East London a utilisé des journaux de façon très productive (1), mais ces études ont révélé le résultat marquant suivant : une fraction importante des exacerbations définies symptomatiquement ne sont apparemment pas perçues comme tels par les patients parce qu'ils ne les signalent pas aux fournisseurs de soins de santé. Ces événements sont-ils réellement des exacerbations? Il est à noter que la définition des exacerbations n'est pas sans importance, car bon nombre d'essais cliniques sur la MPOC ont utilisé les exacerbations comme une conséquence importante (2).

Les causes des exacerbations sont presque certainement multiples. Cependant, nous ne possédons pas de moyens adéquats pour identifier les causes des exacerbations individuelles. Il existe des preuves solides à l'effet que les virus et les bactéries peuvent causer des exacerbations (3, 4). Cependant, il est difficile de différencier les exacerbations virales des exacerbations bactériennes. De plus, il est fort probable que certaines exacerbations surviennent en l'absence d'in-

Beyond finding more viruses, little has been learned recently about the causes of these events. Definitional issues are clearly a problem here.

Two things that have been learned about exacerbations in the (fairly) recent past are that systemic corticosteroids have a beneficial effect in exacerbations that cause hospitalization (5) and that inhaled steroids may prevent exacerbations (2). We have no idea whether these effects have the same mechanism as steroid effects in asthma. Further, the benefit of steroids has been demonstrated in patients with severe underlying disease, and it is not clear whether the benefits are restricted to this group; we should probably make this assumption at present.

Many of the guidelines are devoted to antibiotic therapy, and this is the most disappointing state of the art as far as I am concerned. We demonstrated that antibiotic therapy was of benefit in some COPD exacerbations 15 years ago (6). We used the 'broad spectrum' agents of the time: ampicillin, tetracycline and trimethoprim-sulfamethoxazole. These are now 'narrow spectrum' agents due to increasing resistance on the part of the usual pathogens. However, no one has shown that the old drugs do not work compared with newer, more expensive agents. This is remarkable and is ascribable to the fact that drug companies that are not really interested in answering this kind of question conduct antibiotic studies. This is not the place to discuss our increasing reliance on commercial sponsorship for clinical research, but it is worth noting that it does not fill all needs. In any event, in the absence of good head-to-head antibiotic studies, we play guessing games in choosing antibiotics for acute exacerbations of COPD. The recommendations of the guidelines are to try to stratify patients into groups according to the risks inherent in choosing the wrong antibiotic and to give high risk patients expensive 'broad spectrum' agents. I agree that this is the only rational choice presently available, but I emphasize that this is not evidence-based medicine, neither in terms of stratification scheme nor antibiotic choice. I really think that we should have acquired better evidence by this time.

Nick R Anthonisen MD

Editor-in-Chief, Canadian Respiratory Journal

REFERENCES

1. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
2. Burge PS, Calverly PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *Br Med J* 2000;320:1297-303.
3. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
4. Murphy T, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
5. Niewoehner D, Erbland M, Dupree R, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
6. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.

fections. Hormis le fait de découvrir des virus supplémentaires, nous avons appris bien peu de choses récemment au sujet des causes de ces événements. Nous sommes clairement aux prises avec un problème de définition.

Nous avons appris deux choses au sujet des exacerbations au cours des dernières années : les corticostéroïdes systémiques ont un effet bénéfique sur les exacerbations qui entraînent une hospitalisation (5) et les stéroïdes en inhalation peuvent prévenir les exacerbations (2). Nous n'avons aucune idée si ces effets ont le même mécanisme que les effets stéroïdes sur l'asthme. De plus, on a démontré les bienfaits des stéroïdes chez les patients souffrant d'une maladie sous-jacente grave. Cependant, il n'est pas clair si ces bienfaits se restreignent à ce groupe. Nous devrions probablement présumer qu'il en est ainsi.

Bon nombre de ces lignes directrices sont consacrées à l'antibiothérapie. En fait, en ce qui me concerne, il s'agit là de l'état actuel des choses le plus décevant. Nous avons démontré que l'antibiothérapie était bénéfique chez certaines exacerbations de la MPOC il y a quinze ans (6). Nous avons utilisé les agents à large spectre de cette époque : ampicilline, tétracycline et triméthoprime-sulfaméthoxazole. Ces agents sont maintenant à spectre étroit en raison de la résistance croissante des pathogènes habituels. Cependant, personne n'a démontré que les anciens médicaments ne fonctionnent pas comparativement aux nouveaux agents plus coûteux. Cette situation remarquable est attribuable au fait que les sociétés pharmaceutiques qui ne sont pas réellement intéressées à répondre à ce type de questions mènent des études sur les antibiotiques. Cette tribune n'est pas la place pour discuter de notre dépendance croissante envers les commandes commerciales pour financer les recherches cliniques, mais il vaut la peine de noter que cela ne répond pas à tous les besoins. Toujours est-il qu'en l'absence de bonnes études comparatives sur les antibiotiques, nous jouons aux devinettes quand vient le temps de choisir un antibiotique contre les exacerbations aiguës de la MPOC. Les recommandations de ces lignes directrices visent à classer les patients dans des groupes selon les risques inhérents à choisir le mauvais antibiotique et à donner des agents à large spectre coûteux aux patients à risques élevés. Je conviens que c'est le seul choix rationnel présentement disponible, mais j'insiste pour dire qu'il ne s'agit pas là d'une preuve.

Nick R. Anthonisen, M.D.

Rédacteur en chef, Canadian Respiratory Journal

RÉFÉRENCES

1. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
2. Burge PS, Calverly PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *Br Med J* 2000;320:1297-303.
3. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
4. Murphy T, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
5. Niewoehner D, Erbland M, Dupree R, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
6. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.