

# A krónikus obstruktív tüdőbetegségben zajló gyulladás jellemzői

Dr. Brugós László

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Tüdőgyógyászati Klinika

**A** krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) különböző károsító részecskék és gázok hatására beinduló gyulladásos reakció, ami egy bonyolult patológiai folyamat során végül progresszív légúti áramláskorlátozottsághoz vezet. A gyulladás következménye a kislégúti betegség és a parenchyma destrukció. Mindkét kórfolyamat progresszív lefolyású, ráadásul a két folyamat egymástól nem elkülönülten zajlik, hanem ok-okozati összefüggésben egymást erősíti. Ha a két obstruktív légúti betegséget anatómiailag összehasonlítjuk, akkor kimondható, hogy míg az asztma a nagy, a közepes és a kislégutak betegsége, addig a COPD – bár a dohányfüst mindenhol lerakódik – problematikáját tekintve elsősorban a kislégutakat érinti<sup>1</sup>. A beinduló folyamatok hatására a tüdőben számos gyulladásos sejtből pro-inflammatórikus mediátorok szabadulnak fel. Ezek a mediátorok és proteolitikus enzimek (pl. elasztáz, perforinok és granzimek) károsíthatják a légúti szöveteket, és fenntartják a légúti gyulladást<sup>2</sup>. A légutakat mind a korai, mind az előrehaladott COPD-ben gyulladásos sejtek infiltrálják<sup>3</sup>.

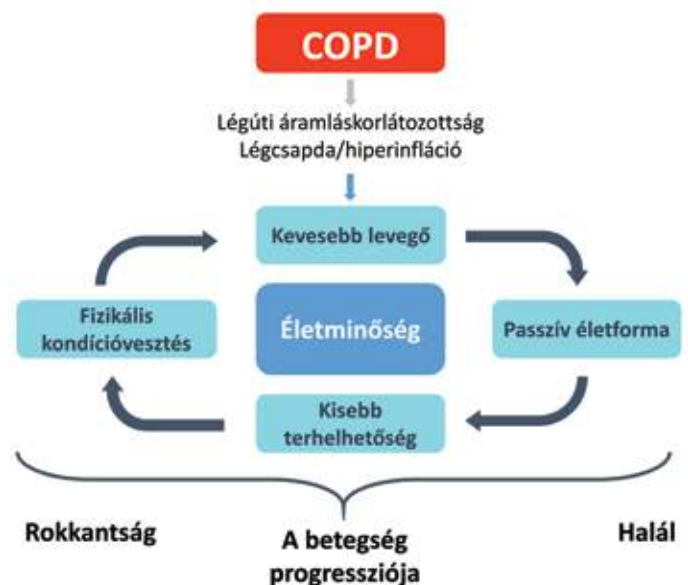
Az előbb vázolt progrediáló kislégúti folyamat egy komplex eseménysort indít el (1. ábra), melynek során a kevesebb levegő következtében a beteg passzívabbá válik, csökken a napi fizikai aktivitása és emiatt a terhelhetősége is. Mindez oda vezet, hogy fizikálisan dekondicionálódik. Ez a folyamat meghatározza a beteg életminőségét, és egyben a várható élettartamát is. Így a COPD kezelésének legfontosabb célkitűzései a következőképpen fogalmazhatók meg: a gyulladás gátlása, valamint a teljes légúti rendszer „nyitva tartása”, kitámasztása.

A betegség progressziójával párhuzamosan a kislégutak egyre jobban megtelnek gyulladásos nyákos exsudátummal<sup>3</sup>. A köpetben észlelt markereket összefüggésbe lehet hozni az exacerbációk fokozott rizikójával és a betegség progressziójával. Ezt úgy is alá lehet támasztani, hogy a gyulladáscsökkentő inhalációs kortiko-

szteroid adása csökkenti az exacerbációk gyakoriságát és a légzésfunkciós értékek romlásának ütemét.

## Az inhalációs kortikoszteroidok hatása COPD-ben

A gyulladáscsökkentő hatást számos tanulmányban meghatározták a köpet és a nyálkahártya-biopsziás minták vizsgálataival. 6 hetestől 6 hónapos időtartamig tartó inhalációs kortikoszteroid kezelést követően mérték a nyálkahártyában a hízósejtek számát, hosszabb távon a neutrofil sejtek és a limfociták számát (főleg hosszú hatású béta-agonista [LABA] kombinációs kezelés mellett), az eozinofil sejtek számát, a CD8+ és a CD68+ sejt számot, a TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  (LABA kombinációs kezelés mellett). A felsorolt értékek csökkentek inhalációs kortikoszteroid kezelés hatására, míg más vizsgálatokban a neutrofil sejtek száma növekedett. Más a hatás intakt szervezetben, és



1. ábra: A progrediáló kislégúti folyamat egy komplex eseménysort indít el

más dohányos, ex-dohányos COPD-s betegeknel, illetve asztma esetén<sup>4</sup>. Az inhalációs kortikoszteroid készítmények potens, de nem specifikus gyulladáscsökkentők. Randomizált klinikai vizsgálatok szerint a közepesen súlyos COPD-s betegeknel az inhalációs kortikoszteroidok 20–30%-kal csökkentik az akut exacerbációkat és javítják az életminőséget<sup>5</sup>.

*Jen és munkatársai* 2012-ben klinikai remisszióban lévő COPD-s betegek bronchiális biopsziás mintáiban vizsgálták az inhalációs kortikoszteroid által kifejtett hatást a CD8 és a CD4 limfociták számának változására<sup>6</sup>. A betegeket két csoportra osztották, és korábbi vizsgálatok eredményei alapján hasonlították össze az inhalációs kortikoszteroiddal kezelt betegeket a kontroll csoporttal. A CD8+ és a CD4+ limfociták számára gyakorolt hatás egyaránt szignifikánsan jobb volt inhalációs kortikoszteroid kezelés esetén.

Az inhalációs kortikoszteroid kezelést támadások is érik. *Barnes és munkatársai* szerint az inhalációs kortikoszteroid nincsen hatással a COPD alapját képező neutrofil gyulladásra<sup>7</sup>. Ha elemezzük a gyulladást, akkor felvetődik a kérdés, hogy a makrofágok szintjén hatásos terápia kellő hatékonysággal képes-e csökkenteni a neutrofil sejtek aktiválását is. A makrofág a karmester, mely citokineken keresztül irányítja, toborozza a neutrofil granulocitákat<sup>7</sup>.

*Plumb és munkatársai* vizsgálatukban a gyulladást fő citokinjeire fókuszáltak<sup>8</sup>. Ezeknek a termelődését csökkenti a beklometazon-17-monopropionát (BMP-17), amely az inhalációs kortikoszteroidok közé tartozó beklometazon-dipropionát (BDP) aktív metabolitja. A BMP-17 hatékonyan csökkenti a makrofágok IL-6 és TNF- $\alpha$ , és kisebb mértékben az IL-8 felszabadulását.

*Confalonieri és munkatársai* egyértelműen igazolták, hogy a BDP csökkenti a neutrofil gyulladást<sup>9</sup>. A mindössze 2 hónapos BDP kezelés 27%-kal csökkentette a neutrofil granulociták számát az indukált köpetben, és a BDP-vel kezelt betegek nagy részénél a neutrofil sejtek száma jelentősen csökkent a kezelés előtti értékekhez képest. Az említett vizsgálatok felvetik annak a lehetőségét, hogy különbség van az egyes inhalációs kortikoszteroidok hatásai között. Elgondolkodtató szempont az is, hogy a hatóanyagok különböző eszközökben érhetők el, melyek különböző mértékben érik el a tüdő centrális és perifériás területeit<sup>10,11</sup>. E szempontok alapján felvethető, hogy a mindennapi gyakorlatban az egy csoportba tartozó hatóanyagok terápiás eredményessége eltérő.

A felsorolt eredmények alapján felmerül a kérdés, hogy milyen fenotípusú COPD-s betegnek adjunk inhalációs kortikoszteroidot. A jelenlegi vizsgálatokra és is-

mereteinkre alapozva törekedni kell azoknak a fenotípusoknak a megismerésére, ahol a gyulladásgátlás hatásos és az elérhető terápiás előnyök jelentősek. Ehhez a szelekcióhoz szükség van még az adott fenotípusokra jellemző biomarkerek azonosítására.

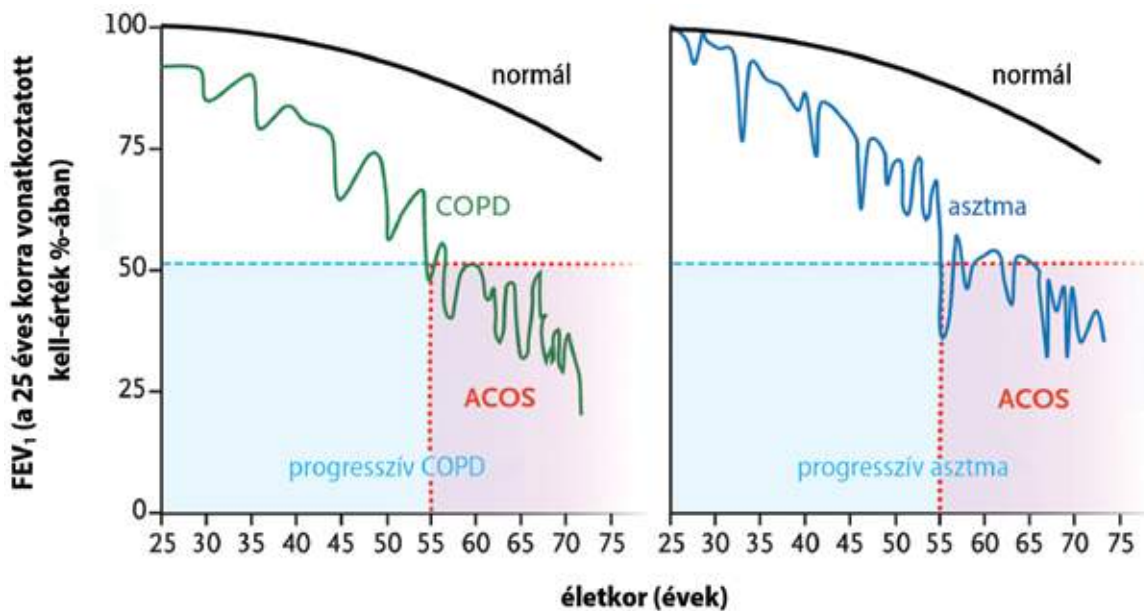
Az obstruktív légúti betegségek – az asztma és a COPD – „komplex” és „heterogén” kórképek, ami azt jelenti *Agusti és munkatársai* szerint<sup>12</sup>, hogy az egyes tünetek és az objektív vizsgálatok eredményei nincsenek egymással lineáris és dinamikus interakcióban. Még ennél is fontosabb az, hogy egyes pácienseknél a kórkép nem mindegyik összetevője van jelen minden időpontban, és az egyes fenotípusok változhatnak is az idő folyamán. Ez a dinamikus komplexitás és heterogenitás magyarázza és teszi fontossá a precíziós medicina kínálta megközelítést, ami szeretné javítani a diagnózist, a kezelést és a prognózist<sup>12</sup>.

Az asztma és a COPD hátterében zajló légúti gyulladás még a kórképek klasszikus formáiban sem különíthető el teljes mértékben egymástól úgy, ahogyan azt korábban gondoltuk. Mindkét kórképben felfedezhetünk közös rizikótényezőket, melyek a genetikai háttér és a környezeti tényezők függvényében módosítják a korai felnőttkorban elérhető maximális FEV<sub>1</sub> értéket<sup>13-17</sup>.

*Postma és munkatársai* áttekintő közleményükben<sup>18</sup> megerősítik, hogy 25 éves kortól asztma és COPD esetén is elkezdődik a folyamatos FEV<sub>1</sub> veszteség, melynek mértékét genetikai, környezeti és egyéb tényezők módosítják egyénenként különböző módon. Fiatal felnőttkortól a FEV<sub>1</sub> veszteség normál értéke évente 25–50 ml között van. Obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegeknel ez a csökkenés nagyobb lehet (2. ábra): asztmásoknál 80 ml/év, COPD-s betegeknel pedig akár a 150 ml/évet is elérheti<sup>19,20</sup>. Nincs azonban meggyőző bizonyíték arra, hogy a FEV<sub>1</sub> veszteség mértéke használható lenne az asztma és a COPD elkülönítésére. COPD-ben a kiindulási FEV<sub>1</sub> 25 éves korban átlagosan alacsonyabb, mint asztmában, de 60 éves kor körül a FEV<sub>1</sub> görbe alapján már nem lehet megkülönböztetni a COPD-t az asztmától<sup>18</sup>.

A kóros FEV<sub>1</sub> értékeket befolyásoló rizikótényezők a következők: alacsonyabb kiindulási FEV<sub>1</sub>, csökkent bronchodilatátor válasz, kiinduláskor észlelt bronchiális hiperreaktivitás és férfi nem<sup>21</sup>. A longitudinális vizsgálat során 684 asztmás gyermek FEV<sub>1</sub> alakulását követték, de nem vizsgálták a genetikai háttér, a prematuritást, az anyai dohányzást és a vírus infekciók hatását.

Az 1960-as évek elején megalkotott holland hipotézis azt feltételezi, hogy a gyermekkori asztma alapul szolgál a későbbi COPD kialakulásához, míg a brit hipotézis az obstruktív légúti betegségeket teljesen különálló kórképeknek tartja. *Ghebre és munkatársai* cluster-analízissel<sup>22</sup>



2. ábra: A tüdőfunkció csökkenés feltételezett folyamata COPD-ben és asztmában

a köpetből nyert gyulladásos mediátorok profilja, a klinikum és a légzésfunkciós értékek alapján különálló csak asztma, csak COPD és átfedést mutató (ún. overlap) csoportokat tudtak elkülöníteni. Ennek alapján mindkét hipotézis igazolódni látszik. Az első csoportba sorolhatók a főként asztmás betegek, akiknél eozinofil sejtek és Th2 citokinek mutathatók ki. Ebben a csoportban is lehet 5%-nyi COPD-s beteget találni. A második csoportba sorolhatók az overlap-szindrómaként ismert betegek, akiknek a gyulladásában dominánsan neutrofil sejtek vannak jelen, klinikailag krónikus bronchitis és fokozott bakteriális kolonizáció mutatható ki, és a köpetükben emelkedett az IL-1 $\beta$  és a TNF- $\alpha$  szintje. A harmadik csoportba a főként COPD-s betegeket sorolták, akiknél a gyulladás kevert, eozinofil és neutrofil sejtek egyaránt nagyobb számban vannak jelen. A második csoport adatai a holland hipotézist támasztják alá<sup>22</sup>.

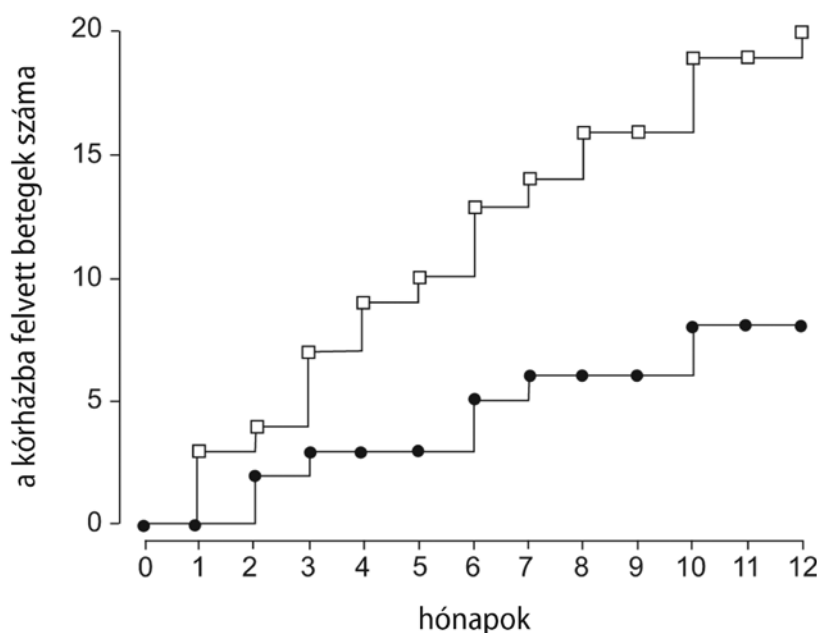
## Az eozinofil sejtek jelentősége COPD-ben

Hogg és munkatársai vizsgálták a neutrofil sejtek, a makrofágok és az eozinofil sejtek számát a kislégutakban GOLD 1, 2, 3 és 4 stádiumú COPD-s betegeknél<sup>3</sup>. Eredményeik alapján elmondható, hogy a kislégúti gyulladás már a COPD enyhe stádiumaiban is jelen van, nem lehet különbséget tenni a GOLD 1 és 2 csoport között, míg a GOLD 3 és 4 csoportban magasabb a gyulladásra utaló sejtek száma. A gyulladás mértéke a betegség súlyosbodásával fokozódik. Meglepő viszont az, hogy az eozinofil gyulladás a COPD minden stádiumában fennáll, és szignifikánsan nem változik a különböző GOLD súlyossági csoportokban<sup>3</sup>.

Brightling és munkatársai a COPD-s betegeket a köpetben látott eozinofil sejtek száma alapján három csoportba sorolták, majd prednizolon adása után figyelték a posztbronchodilatátor FEV<sub>1</sub>, az életminőség és a 6 perces sétatávolság alakulását<sup>23</sup>. Az első csoport betegeinél a köpetben az eozinofil sejtek száma 1,3 alatt volt, a második csoportban 1,3–4,5 között, a harmadik csoportban pedig 4,5 felett. A FEV<sub>1</sub> és az életminőség szignifikáns javulást mutatott magasabb köpet eozinofil sejt szám esetén. A 6 perces sétatávolság is javult, de szignifikánsan csak a harmadik csoportban<sup>23</sup>.

A köpet eozinofil sejtszámának mérése nehezen kivitelezhető, ezért a mindennapi gyakorlatban a vér eozinofil sejtszámát határozzuk meg<sup>24</sup>. Az elmúlt években két vizsgálat is megerősítette, hogy az inhalációs kortikoszteroid/LABA kombináció a LABA monoterápiához képest szignifikáns mértékben csökkenti a közepesen súlyos és súlyos exacerbációk számát 2% feletti perifériás eozinofil sejtszám esetén<sup>25,26</sup>.

Wedzicha és munkatársai a FORWARD vizsgálat post hoc analizisében igazolták, hogy a kistrészecskés beklometazon/formoterol kombináció a 2% alatti vér eozinofil sejtszámú, döntően neutrofil gyulladással rendelkező, emfizémásnak mondható betegeknél is szignifikáns, sőt klinikailag jelentős, 23%-os exacerbáció csökkenést eredményezett, ami azt jelenti, hogy az inhalációs kortikoszteroid tovább javítja a LABA kezelés hatását az exacerbáció csökkentés tekintetében<sup>25</sup>. Ugyanilyen szignifikáns hatás nem igazolódott a 2% alatti eozinofil sejtszámmal rendelkező csoportban flutikazon furoát/vilanterol kombináció esetén<sup>26</sup>, ami felveti annak a lehetőségét, hogy az inhalációs kortikoszteroid/LABA kombinációk nem tekinthetők egy-



**3. ábra:** A kórházi felvételek száma a British Thoracic Society irányelvei szerint kezelt esetekben (□) és a köpet eozinofil sejtjeinek száma alapján adott szteroid kezelést követően (●;  $p=0,037$ )

séges csoportnak az exacerbáció csökkentés szempontjából.

*Siva és munkatársai* a COPD-s betegek kórházi felvételeinek gyakoriságát követte két csoport esetében (3. ábra)<sup>27</sup>. Az első csoportot a *British Thoracic Society* (BTS) irányelvei alapján követték és kezelték, míg a másik csoportnak a köpetben látott eozinofil sejtek száma alapján szteroid kezelést adtak. A 12 hónapos vizsgálat során az eozinofil sejtek száma alapján kezelteknél szignifikánsan kevesebb hospitalizációra került sor, mint a BTS irányelvek alapján kezelt betegek esetében<sup>27</sup>.

## Bronchiális hiperreaktivitás COPD-ben

A bronchiális hiperreaktivitás már nem számít az asztma védjegyének, és segítségével nem lehet egyértelműen elkülöníteni az asztmát a COPD-től<sup>18</sup>. A bronchiális hiperreaktivitás rizikótényezője a csökkent légúti átmérő, a szűkebb légutak, a fokozott légúti falvastagság, a fokozott simaizomtömeg és -reaktivitás, de ide sorolható még a megnövekedett peribronchiális vaszkularizáció, az epithel károsodása és a fokozott neurogén aktivitás is. A bronchiális hiperreaktivitás a COPD kialakulásának egyik rizikótényezője, tehát figyelni kell rá. Az inhalatív szteroidok csökkentik a bronchiális hiperreaktivitást, ami az asztmához képest kisebb mértékű COPD-ben. A COPD enyhe stádiumában akár a betegek 50%-ánál is jelen lehet bronchiális hiperreaktivitás, ami a reziduális térfogat emelkedésével és a kislégutakban csapdába ejtett levegő okozta diszfunkcióval magyarázható<sup>28</sup>.

Az inhalációs kortikoszteroid és a LABA is képes a betegek állapotát pozitívan befolyásolni, főleg ha a hatóanyagokat megfelelő mennyiségben juttatjuk el a probléma fő helyére, a perifériára. Amennyiben a légúti áramláskorlátozottságot csökkenteni tudjuk, következményesen a hiperinfláció is javulni fog, és ez az 1. ábrán ábrázolt komplex kör lelassulásával jár. Mindez a beteg életminőségének javulását eredményezi.

A bronchiális hiperreaktivitás kapcsolatban áll a légúti gyulladással, és gyulladásosejtek (neutrofil sejtek, makrofágok, limfociták) mutathatók ki a köpetben. Emellett a biopsziás mintákban, valamint a perifériás légutak szövetében a CD8+ limfociták fokozott aktivitása és az eozinofil sejtek számának emelkedése figyelhető meg. Az előbbieket eddig csak asztmában figyelték meg, de igazolódott, hogy COPD esetén is jelen vannak<sup>18</sup>. A bronchiális hiperreaktivitás következménye a fokozott FEV<sub>1</sub> csökkenés, ami dohányosoknál még kifejezettebb, és jelentős mortalitási és súlyossági rizikóval jár<sup>18</sup>.

*Agustí és munkatársai* közleményükben megerősítik, hogy meg lehet különböztetni a bronchiális hiperreaktivitással járó, légúti simaizomhoz kötött fenotípust az eozinofil vagy neutrofil sejttes légúti gyulladással járó fenotípustól<sup>12</sup>.

## Atópia COPD-ben

Nemcsak az asztmának van igazolt és ismert kapcsolata az atópiával, hanem a COPD-nek is. COPD-ben 18–30%-os gyakorisággal fordul elő atópia, és rizikótényező lehet

a betegség kialakulásában is. Az atópia nincs összefüggésben az obstrukció súlyosságával, de a köhögéssel és a köpetürítéssel igen, ezért ilyen esetben az inhalációs kortikoszteroid kezelés hatékony lehet<sup>18</sup>.

## A FEV<sub>1</sub> jelentősége COPD-ben

Azoknak az egyéneknek fokozott a COPD rizikója, akiknél a 20–25 éves korra kialakuló maximálisan elérhető tüdőfunkció csökkent értéket mutat<sup>21,29,30</sup>. Ennek a hátterében a tüdő fejlődését jelentősen befolyásoló környezeti behatások állnak, mint a terhesség, a szülés és a gyermek- és serdülőkori folyamatok<sup>31,32</sup>. A fiziológiásnak tekinthető évi 20–30 ml (egyed közlemények szerint akár 50 ml) FEV<sub>1</sub> csökkenéssel szemben az ún. gyors funkcióvesztő COPD-s betegekben ez az érték 60–80 ml, de elérheti akár a 150 ml-t is. Az ilyen betegeknek a dohányzás elhagyása mellett az inhalációs kortikoszteroiddal kombinált hörgőtágító terápia már korábban is indokolt lehet.

Elgondolkodtató eredményeket adtak azok a vizsgálatok, amelyek a FEV<sub>1</sub> csökkenését elemezték akkor, amikor elvették az inhalációs kortikoszteroidot a hörgőtágítók mellől. A WISDOM vizsgálat 1 éves megfigyelése alatt az inhalációs kortikoszteroid megvonása a légzésfunkció szignifikáns romlását okozta: 43 ml csökkenést lehetett kimutatni az inhalációs kortikoszteroidot használó csoporthoz képest<sup>33</sup>. A GLUCOLD vizsgálatban az 5 éves utánkötés során az inhalációs kortikoszteroid megvonása meredekebb funkcióvesztéssel (FEV<sub>1</sub> –70 ml/év), fokozódó légúti hiperreaktivitással és rosszabb életminőséggel járt, az inhalációs kortikoszteroid vagy inhalációs kortikoszteroid/LABA kezelést továbbra is folytató betegekhez képest<sup>34</sup>. Ennek fontos oka lehet, hogy a szteroid elvonás miatt felfüggesztésre kerül az inhalációs kortikoszteroid immunmoduláló hatása COPD-s betegek esetén.

## Következtetések

- 1) A COPD egy gyulladásos, obstruktív megbetegedés, melyben a neutrofil sejtes gyulladás mellett az esetek több mint egyharmad részében eozinofil sejtes gyulladás is előfordul, ami nemcsak akut exacerbáció alatt jelentkezik.
- 2.) Eozinofília, bronchiális hiperreaktivitás, atópia és reverzibilitás jelen lehet COPD-s betegekben is. Úgy látszik, hogy az ilyen – asztmára jellemző – tünetekkel rendelkező betegeknek előnyös lehet az inhalációs kortikoszteroid kezelés. Ehhez még széleskörű klinikai hatékonysági vizsgálatok és a fenotípusok pontosítása szükséges.
- 3) Az inhalációs kortikoszteroid csökkenti a gyulladást, amit a köpet, illetve biopszia vagy hörgőmosás során

nyert gyulladásos sejtek és mediátorok vizsgálatával is bizonyítottak. Ez a gyulladáscsökkentő hatás nemcsak pár hétig mutatkozik, hanem 30 hónapos követéses vizsgálatok során is bizonyították. Ennek az exacerbációk megelőzésében lehet jelentős szerepe.

- 4) Az antiinflammációs terápiás válasz nem betegség-specifikus, sokkal inkább fenotípus függő. Különbösg mutatkozik az egyes inhalációs kortikoszteroidok között, melynek hátterében egyrészt a hatóanyagok eltérő gyulladáscsökkentő hatása, másrészt az egyes inhalációs eszközök által a célterületre juttatott hatóanyagok mennyiségi különbsége állhat.
- 5) A COPD korai stádiumaiban legmagasabb a tüdő funkcióvesztése, így a beavatkozástól is ekkor lenne várható a legtöbb haszon.
- 6) A COPD korai inhalációs kortikoszteroid kezelésétől a légúti gyulladás és az átépülés megfékezésén keresztül nagyobb haszon várható, mint a későbbi stádiumokban. ■

**A cikk megjelenését a Chiesi Hungary Kft. támogatta.**

## Irodalom

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Elérhető: <http://www.goldcopd.org/>
2. Jeffery P. Anti-inflammatory effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: Similarities and differences to asthma. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 619-632.
3. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-2653.
4. Adcock IM, Marwick J, Casolari P, et al. Mechanisms of corticosteroid resistance in severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Current Pharmaceutical Design* 2010; 16(32): 3554-3573.
5. Sin DD, McAlister FA, Man SF, et al. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003; 290: 2301-2312.
6. Jen R, Rennard SI, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 587-595.
7. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41: 631-638.
8. Plumb J, Robinson L, Lea S, et al. Evaluation of glucocorticoid receptor function in COPD lung macrophages using beclomethasone-17-monopropionate. *PLoS ONE* 2013; 8(5): e64257. doi:10.1371/journal.pone.0064257
9. Confalonieri M, Mainardi E, Della Porta R, et al. Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53(7): 583-585.
10. Farkas Á, Jókay Á, Fűri P, et al. Computer modelling as a tool in characterization and optimization of aerosol drug delivery. *Aerosol and Air Quality Research* 2015; 15(6): 2466-2474. doi: 10.4209/aaqr.2015.03.0144
11. Jókay Á, Farkas Á, Fűri P, et al. Computer modeling of airway deposition distribution of Foster® NEXThaler® and Seretide® Diskus® dry powder combination drugs. *Eur J Pharm Sci* 2016; 88: 210-218.
12. Agustí A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016; 47: 410-419.

13. 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: 418-424.
14. Woodruff PG, Agustí A, Roche N, et al. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet* 2015; 385(9979): 1789-1798.
15. DeMeo DL, Carey VJ, Chapman HA, et al. Familial aggregation of FEF25-75 and FEF25-75/FVC in families with severe, early onset COPD. *Thorax* 2004; 59: 396-400.
16. Tai A, Tran H, Roberts M, et al. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2014; 69: 805-810.
17. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 111-122.
18. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 1241-1249.
19. James AL, Palmer LJ, Kicic E, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 109-114.
20. Tashkin DP. Variations in FEV1 decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and its implications. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 116-124.
21. McGeachie MJ, Yates KM, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016; 374: 1842-1852.
22. Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D, et al. Biological clustering supports both "Dutch" and "British" hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allerg Clin Immunol* 2015; 135(1): 63-72.
23. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480-1485.
24. Pavord I, Agustí A. Blood eosinophil count: a biomarker of an important treatable traits in patients with airway disease *Eur Respir J* 2016; 47: 1299-1303.
25. Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir Med* 2014; 108: 1153-1162.
26. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 435-442.
27. Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 906-913.
28. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-1551.
29. Speizer FE, Tager IB. Epidemiology of chronic mucus hypersecretion and obstructive airway disease. *Epidemiol Rev* 1979; 1: 124-142.
30. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370: 758-764.
31. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-675.
32. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 55-58.
33. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1285-1294.
34. Kunz LIZ, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest* 2015; 148: 389-396.