

Eozinofil sejtes gyulladás krónikus obstruktív tüdőbetegségben

Dr. Brugós László, DE KK Tüdőgyógyászati Klinika, Debrecen

Dr. Horváth Alpár, Chiesi Hungary Kft., Budapest

Az eozinofil sejtes gyulladás elsősorban allergiás asztmára jellemző, és vérből, köpetből, illetve hörgőbiopsziás anyagból egyaránt kimutatható. Ez a fenotípus jól reagál inhalációs szteroidra, ami – főleg hosszú hatású β_2 -agonista hörgőtágítóval kombinálva – fontos helyet foglal el az asztma kezelésében. Eddigi ismereteink szerint krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) esetén nem eozinofil sejtes gyulladás, hanem sokkal inkább neutrofil sejtes dominancia gyakoribb, ezért az inhalációs szteroidok helye a terápiában a mai napig vitatott. Az asztma és a COPD egyaránt heterogén betegség, nem egységes kórkép, egyre több fenotípusukat ismerjük fel és különböztetjük meg. Léteznek súlyos, nem eozinofil sejtes asztma fenotípusok, és vannak eozinofil sejtes gyulladással is járó COPD-s kórformák. A következőkben ennek a témának a részleteit járjuk körül.

Az eozinofil sejtek élettana

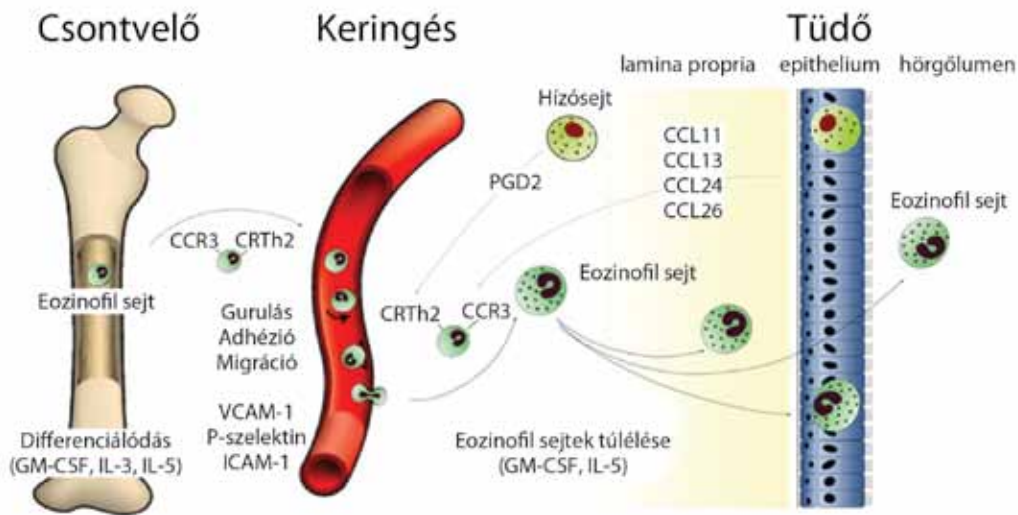
Egészséges egyéneknél az eozinofil sejteknek az adaptív immunválaszban van szerepük, ezért a nyirokcsomókban, a lépben, a thymusban és a gyomor-bél rendszerben követhető a jelenlétük. Kóros körülmények között a szöveti és vaszkuláris átépülésben játszanak szerepet, de jellemzően megtalálhatók orrpolipózis, asztma, COPD és eozinofil sejtes granulómás polyangiitis esetén is. Más betegségek – pl. az atópiás dermatitis vagy a különböző hiperszenzitív kórképek – is eozinofil sejtek jelenlétével járnak együtt. Eozinofil sejtes gyulladás az allergiától függetlenül is észlelhető.

Az eozinofil sejtek válasza nagyban eltérhet, függően a kiváltó stimulustól, a szöveti környezettől és az őket körülvevő sejtek összességétől.

A szövetekben zajló gyulladás mindig valamilyen külső behatás elleni védekezés következménye. A behatás lehet baktérium, vírus, gomba vagy parazita, de lehet allergén vagy toxikus anyag is. Hatékony védekezés esetén a kórokozó elpusztul, a gyulladós folyamat leáll, és megtörténik az optimális szöveti visszarendeződés. A szövetekben az eozinofil sejtek eltérő sejtfelszíni receptorokat expresszálnak, ami különböző eozinofil fenotípusok létezésére utal. A sejtfelszínen expresszált toll-like receptoroknak fontos szerepük van a patogének, főleg a baktériumok felismerésében. A gazdaszervezet részéről a baktériumok és a paraziták elleni védekezés elsődleges vonalát a neutrofil és eozinofil granulociták megfelelő működése jelenti.

Az asztma és a COPD krónikus légúti gyulladással jár együtt, aminek létrejöttében a fokozott granulocita kemotaxis, a kontroll nélküli aktiváció is szerepet játszik. Az apoptózis, a programozott sejthalál jelentősége nagy, és ennek hiányos működése hozzájárul az aktivált sejtek túléléséhez. Ehhez a keletkezett sejtmaradványok és törmelékek nem megfelelő eltakarítása is társul, mindez együtt pedig fokozza a gyulladást.

Több vizsgálat igazolta, hogy COPD-ben a Th1 limfociták által mediált immunválasz csak az esetek felében van jelen, és létezik a betegeknek egy 10–40% gyakorisággal előforduló alcsoportja, akiknél eozinofil sejtes gyulladás zajlik^{1,2,14}. A gyulladás aktivitása a mindennapi klinikai gyakorlatban a köpetből és a vérből történő eozinofil sejt szám meghatározással követhető. Ez a paraméter COPD-ben biomarkerként is szolgálhat, és felhívja a figyelmet a megfelelő anti-eozinofil kezelés alkalmazásának szükségességére. Az eddig ismert légúti, szöveti effektor, sejtpusztító funk-



1. ábra: Az eozinofil sejtek útja a csontvelőből a tüdőbe (George L. és Brightling CE. nyomán)³

ciók mellett az eozinofil sejtek immunregulátor és baktériumölő szerepe is igazolódott.

Az eozinofil sejtek biológiája

Az eozinofil sejtek a CD34+ pluripotens progenitor sejtéből származnak. Paul Ehrlich 1879-ben írta le a granulomokot tartalmazó sejteket, melyek eozin festéket vesznek fel, az összes fehérvérsejt mintegy 5%-át teszik ki, és a keringésben 18 óránál több időt nem töltenek. Az eozinofil sejtek a csontvelőben GM-CSF és IL-3, majd később IL-5 hatására differenciálódnak, ezután a keringésbe kerülnek, ahol aktiválódnak és válaszreakciójuk fokozódik (1. ábra)³. Ez szintén az IL-3, IL-5 és GM-CSF hatására történik. Ebben az állapotban jelentősen megnő az eozinofil sejtek érzékenysége a kemotaxist, a degranulációt és a citokintermelést serkentő szignálokra.

A sejtek egy bonyolult interakció révén kerülnek a keringésből a szövetekbe, amiben nemcsak az eozinofil sejtek receptorai, hanem az endothelsejtek adhéziós molekulái is részt vesznek. Az eozinofil sejtek légutakba vándorlása és ottani felszaporodása a CCL5, 7, 11, 13, 15, 24 és 26, valamint a CCR3 szignálmolekulák és citokinek hatására történik. Ebben a folyamatban a Th2 sejtek, a CRTh2 és ligandjainak megjelenése fontos. Ilyen például a PGD2, ami főleg az aktivált hízósejtekből származik, melyeknek az aktivációja történhet IgE dependens vagy IgE independens módon is.

Az eozinofil sejtek a toxikus fehérjék (fő bázikus fehérje, eozinofil kationos fehérje, eozinofil-

peroxidáz, eozinofil eredetű neurotoxin) kibocsátásával károsítják a környező sejteket, fokozva ezzel az inhalált allergének penetrációját, ami további szenzitizációt és gyulladást generál. A toxikus fehérjék elsősorban a bronchiális hámsejtekre, a cerebelláris Purkinje-sejtekre és a szívizomsejtekre fejtik ki káros hatásukat.

Az eozinofil sejtek szerepe az immunválaszban a következő: a B sejtek aktiválása révén segítik a humorális immunválaszt, antigéneket prezentálnak a CD4+ T sejtek felé, emellett Th2 típusú mediátorokat (IL-4, IL-5, IL-13) termelnek.

Légúti gyulladás COPD esetén

A COPD heterogén betegség, melynek nem teljesen ismert a genetikai háttere. Az erre hajlamos egyéneknél a cigarettafüst, az égéstermékek, gázok és porok belégzése lokális, főleg neutrofil sejtek és makrofágok által dominált gyulladást hoz létre és tart fenn. Maga a gyulladás közös hatások (étrend, alkohol, dohányzás, mozgáshiány) következtében fokozódik, és számos társbetegség kialakulásához vezet.

A gyulladás a teljes hörgőrendszert érinti, gyakran kevert jellegű (10–40%-ban eozinofil, 50%-ban neutrofil sejtes), és gyulladással járó markerek (IL-6, CRP) megjelenése kíséri. A következményes obstrukció a kislégutakban alakul ki. Az obstrukció fokozódásával a neutrofil sejtek és a makrofágok száma nő. A neutrofil granulociták GOLD 2 stádiumban 55%-ban, GOLD 4 stádiumban pedig már szinte 100%-ban vannak jelen. A makrofágok GOLD 2 stádiumban 66%-ban,

GOLD 4 stádiumban 92%-ban mutathatók ki. Ezzel szemben az eozinofil sejtek jelenléte nem arányos az obstrukció súlyosságával, ezek a sejtek minden GOLD stádiumban kimutathatók.

Kísérletes vizsgálatokból ismert, hogy az IL-1 β két irányba aktiválhatja a veleszületett limfoid sejteket. Vagy IL-5 és IL-13 termeléssel Th2 felé terelődik a válasz, vagy IL-12 termeléssel Th1 irányába (ez utóbbi lehetőséget az IL-4 visszafordíthatja). Az IL-1 β a makrofágok által termelt proinflammációs mediátor és bakteriális infekció során termelődik. A nem tipizálható *Haemophilus influenzae* eozinofil sejtet aktivációt vált ki a sejtmembránon levő β -glukán receptorra hatva, de az epitheliális sejtekben is erősen stimulálja az IL-1 β -t. A respiratory syncytial vírus és a rhinovírus a behatolási helyen erősen aktiválja az eozinofil sejteket.

Suzuki és munkatársai COPD-s betegeknél 5 éven keresztül követték az eozinofil sejtek számának alakulását, munkájuk Hokkaido-vizsgálat néven vált ismertté⁴. A betegek 20%-ánál észleltek emelkedett (300 sejt/ μ l feletti) eozinofil sejtszámot. Az 5 éves követés során sem a 300 sejt/ μ l feletti, sem a 300 sejt/ μ l alatti sejtszámú betegcsoportban nem változott lényegesen a sejtszám. A Hokkaido-vizsgálat alapján megállapíthatjuk, hogy a kiváltó mechanizmusok stabilak, és az alkalmazott kezelésnek (antikolinerg és β 2-agonista hörgőtágító, teofillin, inhalációs kortikoszteroid) nem volt jelentős hatása az eozinofil sejtszám alakulására.

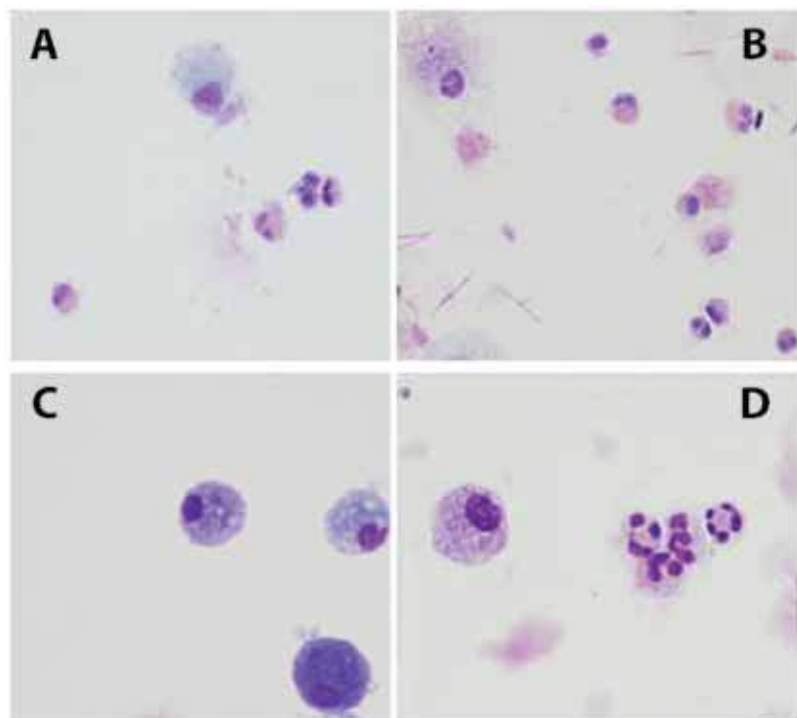
Brightling és munkatársai kimutatták, hogy a COPD-s betegeket az eozinofil sejtszám alapján három csoportra osztva, a szteroid kezelés hatására a posztbronchodilatátor FEV₁ érték, a tüneti pontszám és a 6 perces séta teljesítmény szignifikánsan javul abban a csoportban, ahol az eozinofil sejtek száma 4,5% feletti¹.

Siva és munkatársai a British Thoracic Society irányelvei alapján kezelt COPD-s betegek részvételével 12 hónapig tartó vizsgálatban igazolták, hogy ha a köpet eozinofil sejtszáma szerint irányított szteroid terápia történik, akkor az akut exacerbációk miatt kórházi kezelésre szoruló betegek száma több mint 50%-kal csökken⁴. Enyhe COPD esetén is a betegek 60%-ánál mutattak ki bronchiális hiperreaktivitást, ami a reziduális volumen emelkedésével és a kislégutakban csapdába ejtett levegő okozta diszfunk-

cióval magyarázható⁵. A bronchiális hiperreaktivitás kapcsolatban áll a perifériás légutakban és szövetekben zajló légúti gyulladással. A biopsziás vizsgálattal CD8+ limfocitákat és eozinofil sejteket mutattak ki. A nem megfelelően kezelt bronchiális hiperreaktivitás következménye a fokozott FEV₁ veszteség. Dohányosoknál ez a folyamat kifejezettebb, súlyos rizikót jelent, és növeli a mortalitást⁶.

Eltboli és munkatársai COPD-s betegek köpetében vizsgálták az eozinofil sejtek számát, valamint a Romanowsky-féle azúr-eozin festéssel kezelt makrofágok vörös festődésének intenzitását (ún. red hue)⁷. Ez utóbbi az efferocitózis hatékonyságát jelzi, aminek során a makrofágok felveszik az apoptózis során elpusztult eozinofil sejtek maradványait. Az eozinofil sejtszám (3% alatti vagy feletti) és a festődési intenzitás (6% alatti vagy feletti) alapján a betegeket négy csoportra osztották (2. ábra). A magas eozinofil sejtszám ($\geq 3\%$) és az alacsony vörös festődés (<6%) az efferocitózis zavarára utal (2. ábra A), ami klinikailag nagyobb légzésfunkció veszteséssel és gyakoribb exacerbációkkal jár⁸.

A COPD-s betegek 10–40%-ánál a neutrofil sejtet gyulladás mellett eozinofil sejtet gyulladás is zajlik, ami nemcsak akut exacerbáció alatt észlelhető. A köpetből, a bronchoalveoláris mosófolyadékából és a hörgőbiopsziából nyert anyagok vizsgálata azt igazolta, hogy az inhalációs kortikoszteroidok tartósan csökkentik az eozinofil gyulladást, és ez a hatás nemcsak pár hétig tart, hanem még 30 hónapos követés után is észlelhető. A gyulladáscsökkentőkre adott jó terápiás válasz tehát fenotípusfüggő és nem betegségfüggő. Fontos a gyulladás kezelésének korai megkezdése,



2. ábra: A köpetben előforduló makrofágok jellegzetes típusai: **A** magas eozinofil sejtszám ($\geq 3\%$) és alacsony vörös festődés (<6%); **B** magas eozinofil sejtszám ($\geq 3\%$) és magas vörös festődés ($\geq 6\%$); **C** alacsony eozinofil sejtszám (<3%) és alacsony vörös festődés (<6%); **D** alacsony eozinofil sejtszám (<3%) és magas vörös festődés ($\geq 6\%$). A B és D csoportban a makrofágok citoplazmájai lilás festődésű, az A és C csoportban kékes árnyalatú (Eltboli O. és munkatársai nyomán)⁷

mert ezzel hatékonyan csökkenthető a funkcióvesztés, és megfékezhető a szöveti átépülés.

Az inhalációs kortikoszteroidok gyulladáscsökkentő hatása eozinofil sejtes gyulladás esetén jól ismert. Az utóbbi időben megjelentek közlemények, amelyek a beklometazon neutrofil gyulladáscsökkentő hatását igazolták. *Plumb és munkatársai* vizsgálatukban a gyulladásos kaszkád fő citokinjeire fókuszáltak⁹. A beklometazon-17-monopropionát, ami a beklometazon-dipropionát (BDP) aktív metabolitja, hatékonyan csökkenti a makrofágokból az IL-6 és a TNF- α , és kisebb mértékben az IL-8 felszabadulását.

Confalonieri és munkatársai egyértelműen igazolták, hogy a BDP csökkenti a neutrofil gyulladást¹⁰. A mindössze két 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 kiindulási értékekhez képest. Ezek a vizsgálati eredmények arra engednek következtetni, hogy a különböző inhalációs kortikoszteroidok gyulladáscsökkentő hatásai eltérhetnek.

Az eozinofil sejtes gyulladás mérése

Az eozinofil sejtszám több invazív és noninvazív módszerrel is mérhető a vérben, a szövetekben és a köpetben. A vérből meghatározott eozinofil sejtszám többnyire egyezik a köpetben mért értékkel. A köpetcitológia a számszerű mérésen kívül más információt is nyújt. Az apoptotikus és nem gyulladásos sejtek eltávolítását az efferocitózis során a makrofágok végzik. A korábban már említett Romanowsky-festéssel a vörös színárnyalat intenzitása, az eozinfesték felvételének mértéke alapján meghatározható a makrofágokban zajló efferocitózis hatékonysága. A vöröses színárnyalat intenzitása az eozinofil-klírenszi biomarkereként használható és összefüggésben áll az apoptózissal.

Az eozinofil sejtes gyulladás közvetett biomarkere lehet még a FeNO, ami a Th2 aktivációt jelzi, valamint a szérumben periosztin, ami az IL-13 hatására termelődik az epithelsejtekben. Az említett markerek jelenléte nem függ össze sem a szérumban, sem a köpet eozinofíliával. Mindezek mutatják a légúti gyulladás heterogenitását és komplexitását. Várhatóan egyre több biomarker lesz majd segítségünkre a különböző fenotípusok egyértelmű elkülönítésében.

Az eozinofil sejtes gyulladás mint fenotípus

Az asztmás betegek jelentős többségénél zajlik eozinofil sejtes gyulladás. A szteroid-naív asztmások 80%-ánál, a kezelték 50%-ánál látunk eozinofíliát. Ez a fenotípus egyeseknél stabil, másoknál változó. *McGrath és munkatársai* kimutatták, hogy asztmában a perzisztens eozinofília ritkább (22%), mint az intermittálóan („hullámzóan”) előforduló (31%) eozinofil sejtes gyulladás¹¹.

Newby és munkatársai a British Thoracic Society súlyos asztma regiszterének adatait elemezve kimutatták, hogy nagyobb a légzésfunkció romlása azoknál a súlyos asztmásoknál, akiknél intermittálóan fordul elő eozinofil sejtes gyulladás, mint azoknál, akik-

nél perzisztens eozinofília van. Megfigyelték azt is, hogy súlyos asztmában ritkán hiányzik az eozinofil sejtes gyulladás¹².

Köpet eozinofília a COPD-s betegek 10–40%-ánál észlelhető^{13–16}. Hasonlóan az asztmához, itt is gyakori az intermittálóan megjelenő forma. A köpet eozinofília alapján a betegeket három csoportba – perzisztens, intermittáló és eozinofília nélküli – valamelyikébe sorolhatjuk.

Az ECLIPSE vizsgálat során, melyben az akut exacerbáció fenotípusainak biomarkereit keresték, kimutatták, hogy 2%-nál magasabb sejtszám esetén beszélhetünk eozinofil sejtes jelenlétről¹⁷. Ennek a COPD-s beteganyagban három típusát írták le: (1) Perzisztens magas eozinofil sejtszámot mértek a betegek 37%-ánál. Ebben a csoportba az idősebb férfiak, az enyhébb és a kevesebb tünetet mutató betegek tartoztak. (2) Intermittáló („hullámzó”) eozinofil sejtes gyulladást mutattak ki a betegek 49%-ánál. Ennek a fenotípusnak kiemelkedő a jelentősége, ugyanis ezek a betegek a terápia ellenére nehezen kontrollálhatók. (3) Nem volt eozinofil sejtes gyulladás a betegek 14%-ánál, viszont ebben a betegcsoportban gyakoribb volt az emfizéma.

Ghebre és munkatársai klaszteranalízist végeztek, és megállapították, hogy az eozinofil sejtes gyulladás az idő folyamán változik, ezért annak megfigyelése főleg egyénre szabottan fontos. A gyulladás dinamikájának változása – a kórkép természetes lefolyásával és a terápiás válasszal együtt értékelve – irányadó lehet az egyes fenotípusok elkülönítése során¹⁸.

Az eozinofil sejtes gyulladás és a remodelling

Az eozinofil sejtekből felszabaduló fehérjék perzisztens gyulladást váltanak ki, ami gyakoribb exacerbációkhoz és a légzésfunkció romlásához vezet, de a légúti obstrukció és a hiperreaktivitás mértékével csak gyengén korrelál^{12,19,20}. Előfordul olyan eozinofil sejtes bronchitis is, amihez nem társul asztma^{21,22}. Ebben a kórképben *Shim és munkatársai* alkalmaztak először sikerrel szteroidot 1978-ban²³. Az eozinofil sejtes gyulladás okozza a simaizomzat hipertrófiáját és a bazálmembrán megvastagodását is.

Az eozinofil sejtes gyulladás és az exacerbációk

Brightling és munkatársai szerint az asztmában és COPD-ben észlelt exacerbációk során a lég-

1. táblázat: Az eozinofil sejtes gyulladást befolyásoló hatóanyagok^{3,28}

Jelenleg elérhető	Fejlesztés alatt álló
anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab)	anti-IL-5R (benralizumab)
anti-IL-4R α (dupilumab)	anti-IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab)
anti-IgE (omalizumab)	anti-IgE (quilizumab, ligelizumab)
kortikoszteroidok	anti-CRTh2 és anti-CCR3
leukotrién-receptor antagonisták	anti-GM-CSF
immunmodulátorok (metotrexát, ciklosporin)	

úti gyulladás külső okok következményeként intrinzik, instabil légúti körülmények együttes fennállásakor jelenik meg. A folyamat rendkívül összetett, de az eozinofil sejtes gyulladás magasabb kiindulási szintje az exacerbáció fokozott rizikóját jelenti. Ha ezt az alapszintet képesek vagyunk terápiásan – a köpet eozinofiliára vonatkoztatva – 2-3% között tartani, akkor szignifikánsan csökken az exacerbációk száma. COPD-s exacerbációk során a betegek 28%-ánál igazoltak magasabb köpet eozinofiliát^{1,19,24}.

Eltboli és munkatársai a COPD-s betegeket négy csoportba osztották a köpet eozinofília és a makrofágok vörös festődése alapján⁷ (2. ábra):

(A) magas eozinofil sejtszám ($\geq 3\%$) és alacsony vörös festődés ($< 6\%$);

(B) magas eozinofil sejtszám ($\geq 3\%$) és magas vörös festődés ($\geq 6\%$);

(C) alacsony eozinofil sejtszám ($< 3\%$) és alacsony vörös festődés ($< 6\%$);

(D) alacsony eozinofil sejtszám ($< 3\%$) és magas vörös festődés ($\geq 6\%$).

Magas eozinofil sejtszám ($\geq 3\%$) és alacsony vörös festődés ($< 6\%$) esetén az exacerbációk gyakrabban jelentkeznek, és itt észlelhető a legnagyobb légzésfunkció veszteség exacerbációk alatt. Ebben a csoportban a makrofágok által végzett efferocitózis hibásan működik, ami perzisztens eozinofil gyulladáshoz vezet, és fokozza az exacerbációk súlyosságát.

Az eozinofil sejtszám és a jövőbeni rizikó

Sem a klinikai vizsgálatok során, sem a mindennapi gyakorlatban nem használunk egységes eozinofil szint értékeket. Megfigyelések szerint minél magasabb az eozinofil sejtszám COPD-ben, annál nagyobb az exacerbációk kockázata.

Az eozinofil gyulladást módosító kezelés (1. táblázat) alkalmazásakor a terápiás válasz értékeléséhez fontos információt ad az eozinofil sejtszám. Csökkenése vagy változatlan szintje a

jó vagy nem megfelelő terápiás válasz legjobb bizonyítéka lehet. Az eozinofil sejtes gyulladást befolyásoló jelenleg elérhető hatóanyagok, valamint a fejlesztés alatt álló monoklonális antitestek kapcsán végzett vizsgálatok újabb adatokkal járultak hozzá az eozinofil sejtes gyulladás szerepének megértéséhez, és megvilágították az asztma és a COPD fenotípusai közötti különbségeket. Egy eozinofil, Th2 mediált gyulladás fennállása esetén előre jelezhető a kortikoszteroidok, az anti-IgE, az anti-IL-5, az anti-IL-5R α és az anti-IL-13 adásakor várható jó terápiás válasz.

Míg asztmában az ilyen kezelés várható eredményessége valószínűsíthető, addig COPD-s betegeknél az anti-IL-5 csak abban az esetben javítja a légzésfunkciót, ha eozinofil sejtes gyulladás van jelen. Az eozinofilek pontos szerepe COPD-ben továbbra is bizonytalan, de az elkövetkező években a helyzet várhatóan jelentős mértékben tisztázódni fog.

A COPD-s betegek egy bizonyos populációjában – a betegség stabil állapotában és akut exacerbáció alatt egyaránt – a véráramban, a tüdőszövetben és a légúti váladékban nagy számban vannak jelen eozinofil sejtek. A COPD stabil szakaszában a perifériás vérben észlelt eozinofil sejtek – akárcsak asztmában – a jövőbeni exacerbáció rizikóját jelzik, és ilyen esetben kortikoszteroidok adásakor pozitív terápiás válasz várható.

Ezen megállapítást megerősítheti a *Pascoe és munkatársai* által közölt post hoc analízis is, melyben két randomizált vizsgálat adatait elemezték újra, és azt találták, hogy a flutikazon furoát/vilanterol kombináció a stabil állapotban 2% feletti perifériás vér eozinofil sejtszám esetén képes szignifikánsan csökkenteni az akut exacerbációk számát a hosszú hatású β_2 -agonista hörgőtágító monoterápiához képest, de 2% alatti sejtszám esetén ez a hatás nem volt szignifikáns²⁵.

Wedzicha és munkatársai a FORWARD vizsgálat post hoc analizisében igazolták, hogy a kisrészecskés beklometazon/formoterol kombináció a 2% alatti vér eozinofil sejtszámú betegekénél is szignifikáns, klinikailag jelentős, 23%-os exacerbáció csökkenést eredményezett, ami alátámasztja, hogy a kisrészecskés inhalációs kortikoszteroid eozinofil sejtszámtól függetlenül tovább javítja a hosszú hatású β_2 -agonista hörgőtágító kezelés hatását az exacerbáció csökkentés tekintetében^{26,29}. Ezen eredmények alapján lehetséges, hogy a különböző inhalációs kortikoszteroid/hosszú hatású β_2 -agonista hörgőtágító kombinációknak eltérő hatásuk van az exacerbációk gyakoriságára.

Jelen tudásunk szerint az eozinofil sejteknek kulcsfontosságú szerepük van a gazdaszervezet veleszületett immunválaszában, az allergének, a paraziták, a vírusok és a baktériumok elleni védekezésben²⁷. Az eozinofil sejtek szerepe a COPD patomechanizmusában még tisztázásra vár, de már bizonyított, hogy sürgősségi biomarkerként használhatók, ami egy lépéssel közelebb visz a precíziós medicina irányába. ■

Irodalom

- 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(9240): 1480-5.
- Siva R, Green R, Brightling C, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 906-13.
- George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2016; 71(1): 34-51.
- Suzuki M, Makita H, Konno S, et al. Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. An analysis from the Hokkaido COPD cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(11): 1358-65.
- McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365(17): 1567-75.
- Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(13): 1241-49.
- Eltboli O, Bafadhel M, Hollins F, et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 112-121.
- Felton JM, Lucas CD, Rossi AG, Dransfield I. Eosinophils in the lung – modulating apoptosis and efferocytosis in airway inflammation. *Frontiers in Immunology* 2014; 5: 1-11.
- 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
- Confalonieri M, Mainardi E, Della Porta R, et al. Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in pa-

tients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53(7): 583-85.

- McGrath E, Icitovic N, Boushey H, et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 612-19.
- Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe Refractory Asthma Registry: Clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS ONE* 9(7), e102987. DOI: 10.1371/journal.pone.0102987
- Brightling CE, Bleeker ER, Panettieri RA, jr. et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014; 2(11): 891-901.
- Leigh R, Pizzichini M, Morris M, et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2006; 27: 964-71.
- Pizzichini E, Leff J, Reiss T, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12-18.
- Saetta M, DiStefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646-52.
- Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008; 31: 869-73.
- Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D, et al. Biological clustering supports both „Dutch” and „British” hypothesis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(1): 63-72.
- Green R, Brightling C, McKenna S, et al: Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-21.
- Jatakanon A, Lim S, Barnes P. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 64-72.
- Gibson P, Denburg J, Dolovich J, et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 333: 1346-48.
- Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, et al. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(2): 127-132.
- Shim C, Stover DE, William MH, jr. Response to corticosteroids in chronic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 363-67.
- Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(6): 662-71.
- 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: 435-42.
- Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir Med* 2014; 108: 1153-62.
- Bafadhel M, Pavord ID, Russel REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med* 2017; 5(9): 747-59.
- European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/> (elérés dátuma: 2017. október 16.)
- Singh D, Corradi M, Spinola M, et al. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; 26: 16030 doi:10.1038/nppjpcrm.2016.30