

# AZ EOSINOPHILIA JELENTŐSÉGE COPD-BEN

Dr. Antus Balázs

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

## LÉGÚTI EOSINOPHILIA MEGJELENÉSE COPD-BEN

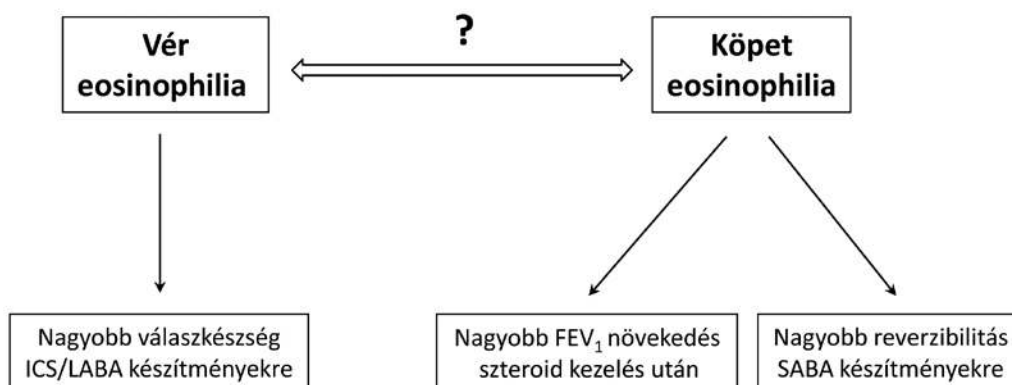
A krónikus obstruktív tüdőbetegséget (COPD) kísérő krónikus légúti gyulladást általában a neutrophil sejtek és a macrophagok nagyszámú jelenléte jellemzi. A betegek egy alcsoportjában azonban az eosinophil sejtek száma is megemelkedik a légutakban (köpetben). A köpet eosinophilia definíciója nem teljesen egységes, a legtöbb szerző a 3%-os eosinophil sejtszámot tekinti határértéknek, és az e feletti értékek esetében beszél köpet eosinophiliáról.<sup>1</sup> Az irodalmi adatok alapján az eosinophilia a stabil COPD-s betegek kb. 15–35%-ában fordul elő.<sup>2,3</sup>

Az utóbbi években több vizsgálat is igazolta, hogy a köpet eosinophiliával (>3%) rendelkező betegekben nagyobb légzésfunkciós növekedés észlelhető a rövid ideig tartó szisztémás<sup>4,5</sup> vagy inhalációs<sup>3</sup> kortikoszteroid kezelés után, mint a köpet eosinophiliával nem rendelkező betegekben. A szteroid kezelés hatására az eosinophil sejtek száma általában csökken.

Más vizsgálatokban azt is kimutatták, hogy a rövid hatású  $\beta_2$ -receptor agonistákra részleges funkcionális reverzibilitást mutató COPD-s betegek köpetében az eosinophil sejtszám emelkedett a reverzibilitást nem mutató betegekhez képest.<sup>6</sup> Úgy tűnik tehát, hogy a köpet eosinophilia kimutatásának jelentősége van a COPD-ben, ez ugyanis a betegek nagyobb válaszkészségére utal szteroid és/vagy hörgőtágító kezeléssel szemben (1. ábra). Mivel azonban a köpet eosinophilia kimutatása nehézkes és nem is része a rutin klinikai gyakorlatnak, az utóbbi években felmerült, hogy helyette elegendő lehet a perifériás vér százalékos vagy abszolút eosinophil sejtszámának meghatározása is.

## VÉR EOSINOPHIL SEJTSZÁM: POTENCIÁLIS BIOMARKER COPD-BEN

A vér eosinophil sejtszámának mint lehetséges biomarkernek a szerepére utal, hogy több munkacsoport is összefüggést talált az eosinophil sejtszám, valamint az



1. ábra: A vér és a köpet eosinophilia feltételezett jelentősége stabil COPD-ben (FEV<sub>1</sub>: forszírozott expirációs volumen egy másodperc alatt, ICS: inhalációs kortikoszteroid, LABA: hosszú hatású  $\beta_2$ -receptor agonista, SABA: rövid hatású  $\beta_2$ -receptor agonista)

inhalációs kortikoszteroid/hosszú hatású  $\beta_2$ -receptor agonista (ICS/LABA) készítmények exacerbációs gyakoriságot csökkentő hatása között a stabil COPD-s betegekben. A megfigyeléseket korábbi klinikai vizsgálatok retrospektív (*post-hoc*) analizisére alapozták.

A fenti megközelítést alkalmazva *Pascoe és mtsai.* két korábbi, nagy betegszámon végzett, randomizált klinikai vizsgálat elemzése során azt mutatták ki, hogy az előző évben legalább egy exacerbációval kezelt, középsúlyos–súlyos COPD-s betegekben az ICS/LABA (flutikazon/vilanterol) kombinációs készítmény hatékonyabban csökkenti az exacerbációk éves gyakoriságát a LABA monoterápiához (vilanterol) képest, ha a betegek vérében az eosinophil sejtek aránya 2% felett van.<sup>7</sup> Minél magasabb volt az eosinophil sejtek aránya, annál nagyobb volt a különbség a két kar között. Ha az eosinophil sejtek aránya 2% alatt maradt, az ICS hozzáadása már nem járt terápiás (exacerbációs gyakoriság csökkentő) előnnyel.

Hasonlóan, *Pavord és mtsai.* két korábbi, jól ismert klinikai vizsgálat (INSPIRE, TRISTAN) *post-hoc* analizise során azt állapították meg, hogy a 2%-nál nagyobb százalékos eosinophil sejtszámmal rendelkező betegekben az ICS/LABA (flutikazon/salmeterol) kombinációs kezelés a középsúlyos–súlyos exacerbációk gyakoriságát nagyobb mértékben csökkenti, mint a hosszú hatású antikolinergikum (LAMA, tiotropium) vagy placebo terápia.<sup>8</sup>

Ugyanez a munkacsoport a 3 évig tartó ISOLDE klinikai vizsgálatot is elemezte ebből a szempontból. Kimutatták, hogy a 2%-nál nagyobb eosinophil sejtszám mellett az ICS monoterápiában (flutikazon-propionát) részesült középsúlyos–súlyos COPD-s betegekben a funkcionális veszteség évi üteme kisebb, mint a 2%-nál kisebb eosinophil sejtszámmal rendelkezőkben.<sup>9</sup>

A WISDOM klinikai vizsgálat utólagos elemzése szintén az eosinophil sejtek marker szerepére utal. A szerzők ugyanis kimutatták, hogy a hármas inhalációs terápián (ICS/LABA/LAMA) lévő COPD-s betegekben az ICS fokozatos elvonása után a középsúlyos–súlyos exacerbációk gyakoribbak a 4% vagy 300 sejt/ml feletti eosinophil sejtszám esetén.<sup>10</sup> A megfigyelés arra utal, hogy az ICS esetleges megvonásakor (terápiás visszalépés) a klinikusnak nagy körültekintéssel kell mérlegelnie, és adott esetben a vér eosinophil sejtszámát mint biomarkert is figyelembe kell vennie.

Összességében e megfigyelések arra utalnak, hogy a vér eosinophil sejtszámának meghatározásával, mint egy rendkívül egyszerű, az alapellátásban is végezhető vizsgálattal a COPD-s betegek ICS/LABA érzékenységéről információ nyerhető (1. ábra). Úgy tűnik azonban, hogy ez az összefüggés leginkább a gyakran exacerbáló betegekben áll fenn.<sup>11</sup>

## ÖSSZEFÜGGÉS A KÖPET ÉS A VÉR EOSINOPHIL SEJTSZÁMA KÖZÖTT

Bár a vér eosinophil sejtszáma általában szignifikáns korrelációt mutat a köpet eosinophil sejtszámával, a statisztikai próbák alapján a vér eosinophil sejtszámából még a nagy betegszámú vizsgálatokban (pl. SPIROMICS) is csak korlátozott mértékben lehet a köpet eosinophilia fennállására következtetni.<sup>2,12</sup> Így viszonylag sok a fals pozitív vagy negatív eset (magas vér eosinophil sejtszám köpet eosinophilia nélkül vagy köpet eosinophilia alacsony vér eosinophil sejtszám mellett), ami korlátozza a marker klinikai felhasználhatóságát.

## EOSINOPHIL FENOTÍPUS

Néhány tanulmányban különbséget találtak az eosinophiliát mutató és nem mutató COPD-s betegek klinikai mutatói között. Így például a fent említett SPIROMICS vizsgálatban a magas eosinophil sejtszámmal jellemzett alcsoportot (fenotípust) alacsonyabb FEV<sub>1</sub>, rosszabb életminőség, súlyosabb fokú emphysema és nagyobb exacerbációs gyakoriság jellemezte.<sup>12</sup> Ezzel ellentétben, az ECLIPSE vizsgálatból készült fenotípus-elemzésben az alacsony és a magas eosinophil sejtszámmal jellemzett COPD-s betegek között csak szerény klinikai különbségek voltak, és a vizsgálat hároméves követési ideje alatt sem mutatkozott eltérés a két csoport között a funkcionális hanyatlás mértékében vagy az exacerbációs gyakoriságban.<sup>13</sup>

Ennek hátterében az állhat, hogy az analízisben a vér és nem a köpet eosinophilia alapján történt a betegek szétválasztása, ami valószínűleg klinikailag kevésbé releváns.

## COPD AKUT EXACERBÁCIÓ

A vér eosinophil sejtszámának meghatározása az akut exacerbációban lévő COPD-s betegek esetén is adhat információt az exacerbáció várható lefolyásáról vagy annak etiológiájáról, bár az erre vonatkozó bizonyíté-

kok még a stabil betegeknél kimutatott összefüggésekhez képest is szerényebbek.

Közismert, hogy a COPD exacerbációk is különböző fenotípusokra oszthatók. Így például *Bafadhel és mtsai.* a közelmúltban négy különböző exacerbációs fenotípust (virális, bakteriális, légúti eosinophil sejtes predominanciájú és ún. „gyulladásától mentes”) különítették el klaszter analízis segítségével.<sup>14</sup> Köpet eosinophiliát az exacerbációk 28%-ában találtak. A szerzők azt is elemezték, hogy e fenotípusokat mely biomarkerek milyen prediktív értékkel képesek előre jelezni. Az eosinophil klasztert a vér eosinophil sejtszáma vetítette előre a legmagasabb prediktív értékkel: a 2%-ot meghaladó eosinophil sejtszám mellett a köpet eosinophilia (>3%) fennállására 90%-os szenzitivitással és 60%-os specificitással lehetett következtetni.

Néhány évvel később ugyanez az angol munkacsoport a 2%-os határértéket alapul véve egy kisebb prospektív vizsgálatot is közölt.<sup>15</sup> Ebben azt bizonyították, hogy az enyhe, kórházi felvételre nem szoruló exacerbációs epizódokban a vér eosinophil sejtszámának meghatározása segítheti a klinikai döntéshozatalt a kortikoszteroid terápia indításának szükségességéről vagy annak elhagyhatóságáról. Az alacsony eosinophil sejtszámú (<2%) betegekben ugyanis a szteroid elhagyása nem csökkentette érdemben az exacerbációból

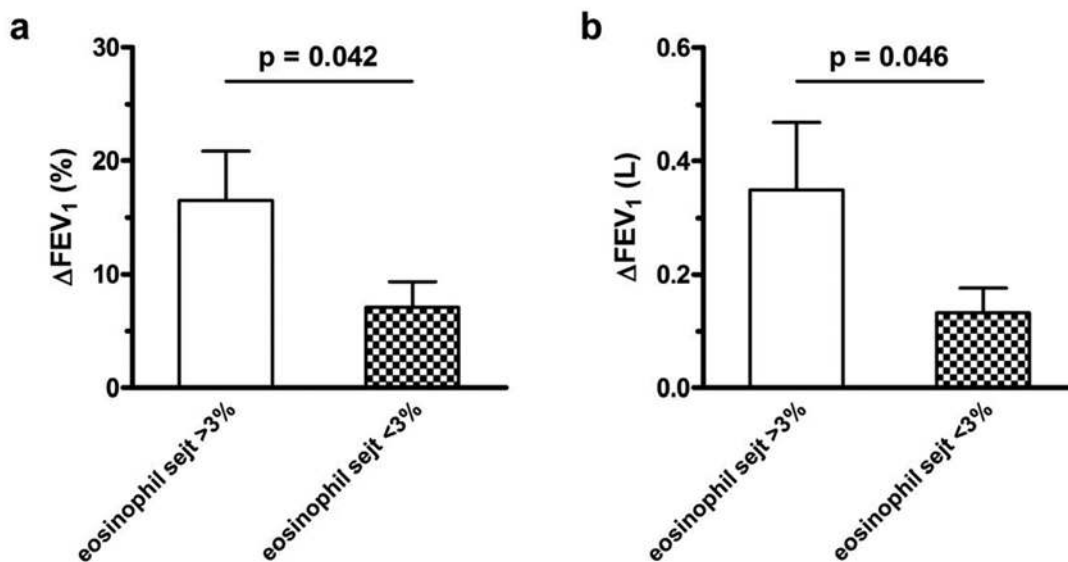
való felépülés dinamikáját, amellet, hogy ez kevesebb mellékhatással járt („szteroid-spórolás”).

Végül a munkacsoport egy másik, nemrég publikált tanulmányában azt is kimutatta, hogy a súlyos akut exacerbáció miatt hospitalizált COPD-s betegek gyógyulási üteme gyorsabb, ha a felvételi eosinophil sejtszám magas (>2% és/vagy >200 sejt/ml).<sup>16</sup> Feltételezhető, hogy ennek a háttérben – legalábbis részben – a betegek nagyobb szteroidérzékenysége áll. A rövidebb hospitalizációs idő szükségességét az eosinophiliát mutató betegekben egy olasz munkacsoport is igazolta egy kisebb retrospektív tanulmányban.<sup>17</sup>

Megemlítendő, hogy ezek az eredmények jó összhangban vannak saját munkacsoportunk korábbi megfigyeléseivel, miszerint az exacerbációban lévő és köpet eosinophiliát mutató COPD-s betegeknél a funkcionális javulás mértéke ( $\Delta FEV_1$ ) nagyobb a kizárólag neutrophil légúti gyulladással jellemzett (azaz köpet eosinophiliát *nem* mutató) betegekhez képest (2. ábra).<sup>18</sup> A köpet eosinophiliát mutató betegek aránya vizsgálatunkban 20%-os volt.

#### TERÁPIÁS MEGFONTOLÁSOK

A biomarkerek klinikai döntéshozatalban való felhasználása jól illeszkedik a nemzetközi trendekhez. Egyre több szakértő javasolja ugyanis, hogy a korábbi, szte-



**2. ábra:** A köpet eosinophiliával (>3%) rendelkező és nem rendelkező (<3%) COPD-s betegekben (n=49) észlelt FEV<sub>1</sub> növekedés mértéke ( $\Delta FEV_1$ ) százalékban (a) és literben (b) mérve az akut exacerbáció kórházi kezelése során. A légzésfunkciós vizsgálatok elvégzésére két alkalommal került sor: először a betegek kórházi felvételekor, majd másodsor a kezelési periódus végén, a betegek kórházi távozását megelőzően. Korábbi munkánk<sup>18</sup> alapján módosítva. (FEV<sub>1</sub>: forszírozott expirációs volumen egy másodperc alatt)

reotip diagnosztikai besorolások (COPD, asztma, stb.) helyett a klinikus keressen inkább kezelhető jegyeket vagy jellegzetességeket („treatable traits”) betegeiben, mert ezek célzott terápiája hatékonyabb ellátást eredményez, és egyben előrelépést jelent a személyre szabott gyógykezelés irányába.<sup>19</sup> Nem meglepő, hogy az eosinophil légúti gyulladás (köpet eosinophilia) szintén e jellegzetességek közé tartozik.

A 2017-ben jelentősen megújult Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ajánlásban<sup>20</sup> az ICS/LABA kombinációs készítmények a magas exacerbációs rizikójú betegek fenntartó terápiájában ajánlottak, bár az ajánlás kezdő terápiaként inkább a LABA-nak a LAMA-val való kombinációját (LABA/LAMA) javasolja (C csoportú betegeknél kezdő terápiaként a LAMA monoterápia is elfogadható).

A LABA/LAMA terápia helyett ICS-tartalmú kombináció (ICS/LABA) bevezetése a továbbra is fennálló panaszok (exacerbációk), asztma–COPD overlap gyanú, valamint a magasabb (>300 sejt/ml) vér eosinophil sejtszám esetében javasolható. Ilyen formában tehát a GOLD ajánlásba a vér eosinophil sejtszáma mint biomarker már bekerült, és az ICS/LABA készítmények rendelésének egyik indikációs szempontja a vér magasabb eosinophil sejtszáma lett. Az ICS-tartalmú készítménytől a nagyobb szisztémás és/vagy légúti gyulladással járó esetekben is nagyobb terápiás haszon várható.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A fentiekben részletezett elemzések alapján a vér eosinophil sejtszámának meghatározásából a klinikus a COPD-s betegek ICS/LABA érzékenységről információt szerezhet: az eosinophil sejtek magasabb száma (>300 sejt/ml) mellett az ICS-tartalmú kombinációs kezelés terápiás haszna nagyobb.

Meg kell ugyanakkor jegyezni, hogy az eosinophilia marker szerepe körül számos bizonytalanság is van. Az ismertetett *post-hoc* elemzések fontos korlátja, hogy ezek retrospektív jellegűek voltak, és nem vették figyelembe, hogy az eosinophil sejtek száma a vérben a vizitek között ingadozást mutathat (eosinophil variabilitás), aminek jelentősége lehet, különösen, ha a határérték alacsony. Vitatott az is, hogy a *Pascoe és mtsai.* által közölt vizsgálatba<sup>8</sup> milyen mértékben voltak „tisztán” COPD-s betegek bevonva (magas reverzibilitási index), illetve bizonytalan az is, hogy az ICS/LABA kezelésben

részesült betegekben változik-e, és ha igen, milyen mértékben az eosinophil sejtszám, és ez felhasználható-e monitorozási célokra.<sup>21</sup> Végül pedig ismert tény, hogy eosinophiliát okozhatnak bizonyos társbetegségek (pl. fégérfertőzés) is.

Így, a legtöbb szerző a fenti *post-hoc* analízisek eredményeinek jól tervezett, prospektív vizsgálatokban való megerősítését javasolja a jövőben a vér eosinophil sejtszámának mint biomarkernek a megítéléséhez és a fenti kérdések tisztázásához. ■

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A közlemény az OTKA 124343 számú pályázat támogatásával készült.

## LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Antus Balázs PhD, DSc  
osztályvezető főorvos  
Országos Korányi Pulmonológiai Intézet  
Kórélettani Osztály  
1121 Budapest  
Pihenő út 1.

## IRODALOM

- Brightling CE. Clinical applications of induced sputum. *Chest* 2006; 129: 1344-1348.
- Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1495-1504.
- Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2006; 27: 964-971.
- 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.
- Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1511-1517.
- Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, et al. Partial reversibility of air-flow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1773-1777.

7. 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.
8. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ 2-agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016; 71: 118-125.
9. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2016; 47: 1374-1382.
10. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 390-398.
11. Singh D. Predicting corticosteroid response in chronic obstructive pulmonary disease. Blood eosinophils gain momentum. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1098-1100.
12. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al. SPIROMICS investigators. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 956-967.
13. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R; ECLIPSE investigators. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014; 44: 1697-1700.
14. 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: 662-671.
15. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 48-55.
16. Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, et al. Blood eosinophils and outcomes in severe hospitalized exacerbations of COPD. *Chest* 2016; 150: 320-328.
17. Serafino-Agrusa L, Scichilone N, Spatafora M, et al. Blood eosinophils and treatment response in hospitalized exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study. *Pulm Pharmacol Ther* 2016; 37: 89-94.
18. Soter S, Barta I, Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide. *Inflammation* 2013; 36: 1178-1185.
19. Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016; 47: 410-419.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Undated in 2018 ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com))
21. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *Lancet Respir Med* 2015; 3: e26.