

# A COPD SZINDRÓMA FENO- ÉS ENDOTÍPUSAI

DR. NAGY LÁSZLÓ BÉLA

FELSŐDOBSZA

A betegség fogalmát *Scadding* úgy határozta meg, hogy az megfelel a következő kritériumoknak: azonos a klinikai kép, azonosak a strukturális eltérések, a kórélet-tani eltérések és az etiológia. Kétségtelen, hogy a ma krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) névvel illetett kórkép ezeknek a kritériumoknak nem felel meg, tehát szindróma. *Celli* és *Agusti* szerint a COPD olyan klinikai szindróma, amit krónikus légzőszervi tünetek, strukturális tüdő-eltérések és/vagy légzésfunkciós károsodások jellemeznek, melyek különböző környezeti és genetikai tényezők kölcsönhatásából keletkeznek<sup>1,5</sup>. Az egyre szaporodó információk szerint azonban ez a szindróma is nagyon heterogén és különböző alcsoportjai vannak.

A COPD fenotípusok a betegség olyan egyes vagy kombinált jellemzői, melyek a COPD-s betegek közti egyéni különbségeket írják le és klinikailag – a tünetek, az exacerbációk, a terápiás válasz és a kimenetel szempontjából – jelentősek<sup>2</sup>. Jelen feldolgozásban fenotípusnak nevezzük a klinikai jellemzőket, endotípusnak pedig a biomarkerek jellegzetességeit. Ezekből eltér a genotípus, mely a genetikai hátteret jelenti. A megkülönböztetés *Dornhorst* 1955-ös munkájára vezethető vissza, melyben leírta a pink puffer és a blue bloater fenotípust. Jelen

feldolgozás csak a COPD stabil fázisának fenotípusaira tér ki (1. táblázat). Az ezekre vonatkozó szemléletünk is nagymértékben megváltozott az utóbbi nyolc évben<sup>3</sup>.

## BRONCHITIS DOMINÁNS – EMPHYSEMA DOMINÁNS FENOTÍPUS

Mindig is ismert volt, hogy az emphysema és a bronchitises tünetek sokszor együttesen jelentkeznek. De pl. *Gottsegen* 1964-ben megjelent, A légzés betegségei című monográfiájában a két kórkép még teljesen külön fejezetben szerepel. A ma is érvényes definíciójukat 1959-ben a CIBA szimpózium alkotta meg. Eszerint króni-

### 1. táblázat: A stabil COPD fenotípusai

- |  |
|--|
| 1. Bronchitis domináns – emphysema domináns      |
| 2. Gyakori exacerbátor – nem gyakori exacerbátor |
| 3. Gyorsan progredáló – lassan progrediáló       |
| 4. Infektív – nem infektív                       |
| 5. Környezeti károsodásból eredő – idiopátiás    |
| 6. Komorbid – nem komorbid                       |
| 7. Genetikai – nem genetikai                     |
| 8. Th1/Th17 – Th2                                |
| 9. Neutrofil – eozinofil                         |
| 10. Asztma-COPD átfedő szindróma                 |

#### RÖVIDÍTÉSEK

ACOS: asztma-COPD átfedő szindróma  
CRP: C-reaktív protein  
FeNO: frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid  
FEV<sub>1</sub>: forszírozott kilégzési másodperc volumen  
FVC: forszírozott kilégzési vitálkapacitás  
GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease  
ICS: inhalációs kortikoszteroid  
IL: interleukin  
LABA: tartós hatású béta-adrenerg antagonisták  
LAMA: tartós hatású muszkarinerg antagonisták  
PCR: polimeráz láncreakció  
TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$   
Th: T-helper

kus bronchitis a legalább két egymás utáni évben, évente legalább három hónapon át tartó köhögés és/vagy köpetürítés, melynek egyéb oka kizárható. Az emphysema a terminális bronchiolusoktól disztálisan található légterek megnagyobbodása tágulat vagy faldestrukció következtében. A COPD fogalmát 1987-ben definiálta az American Thoracic Society. Tehát a krónikus bronchitis ma is klinikai definíció. Az emphysema az eredeti patológiai meghatározás után manapság CT fogalommá vált.

A bronchitis domináns vagy emphysema domináns fenotípus lényegében Burrows 1964-es közleményére vezethető vissza<sup>4</sup>. A klinikai kép, a mellkasi röntgenfelvétel, valamint a légzésfunkció alapján 100 betegének jellemzőit három csoportba tudta besorolni: az A csoportba a dominálón krónikus bronchitises betegek, a B csoportba a dominálón emphysemás betegek, az X csoportba pedig a kevert jellegűek kerültek. Később ezt a beosztást klinikopatológiai adatokkal is alátámasztották.

A továbbiakban több vizsgálat is demonstrálta a COPD heterogén voltát, melyet a FEV<sub>1</sub> és FEV<sub>1</sub>/FVC értékeken alapuló kritériumrendszer egyáltalán nem tükröz. Erre vonatkozóan az első nagy, tisztázó vizsgálat az ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) volt. Ebben 2164 klinikailag stabil COPD-s beteget hasonlítottak össze 337 dohányos, de normális spirográfiájú, illetve 245 soha nem dohányzott pácienssel. Mindegyik GOLD stádiumban túlsúlyban voltak a bronchitisesek, akik között domináltak a dohányos férfiak, de egyéb jellemzőikben nem különböztek, így a CT képen és az exacerbációs rátában sem<sup>5</sup>.

A COPD Gene Study (Genetic Epidemiology of COPD) vizsgálat első 2500 betege közül 1061 középsúlyos és súlyos eset adatait elemezték kimondottan a krónikus bronchitises fenotípus szempontjából<sup>6</sup>. Összehasonlították a krónikus bronchitises és a nem krónikus bronchitises csoportot (290 vs. 771 beteg). A légzésfunkciójuk azonos volt. A krónikus bronchitisesek valamivel fiatalabbak (62,8 vs. 64,6 év) és erőseb-

ben dohányosok voltak (57 vs. 52 csomagév), nagyobb arányban volt nazális és szempanaszuk, gyakrabban fordult elő náluk sípolás, köhögés vagy dyspnoe miatti éjszakai felébredés. Több volt köztük a COPD exacerbáció (1,21 vs. 0,63 per beteg). Több volt ezen belül a súlyos exacerbáció (26,6 vs. 20,0%). Tehát súlyosabbak voltak a tüneteik és gyakoribb az exacerbáció. Viszont nem volt különbség sem a CT-n észlelt emphysema arányában, sem a levegőcsapda képződés előfordulásában.

Hasonló eredményre jutott a PLATINO study (Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar) Latin-Amerikában. 5314 spirográfiával igazolt COPD-s betegnél az egyéb befolyásoló tényezőkre standardizálva súlyosabbak voltak a tünetek és gyakoribb az exacerbáció<sup>7</sup>.

2019-ben közzétették a COPD Gene (The Genetic Epidemiology of COPD) adatait<sup>8</sup>. Ez egy több mint 10 ezer személyt követő longitudinális vizsgálat. A COPD-s mintegy negyede volt krónikus bronchitises. Ezek körében az exacerbáció közel kétszerese a nem bronchitiseseknek. A 2022-ig megjelent vizsgálatok adatai mindezeket szintén alátámasztják, és vannak adatok, miszerint a bronchitises fenotípusban gyorsabb a légzésfunkció romlása és nagyobb a mortalitás is<sup>9</sup>.

Ami az emphysema domináns fenotípust illeti, a kezdeti vizsgálatok mellkasi röntgenvizsgálaton és diffúzióméréseken alapultak. A forradalmat a CT, különösen a HRCT vizsgálat bevezetése jelentette, ami el tudja különíteni a kislégúti károsodást az emphysemától, utóbbin belül pedig meg tudja különböztetni a centrilobuláris és panlobuláris emphysemát. Kórélettani különbség a kislégúti betegségben az áramlás korlátozottsága. Ennek fő oka a légutak lumenének szűkülete, emphysema esetén a rugalmas erők csökkenése. Az emphysemán belül a centrilobuláris változat az, amely a dohányzással összefügg.

A légúti falvastagság szignifikánsan összefügg a köhögéssel, a köpettel és a sípolással, azaz a bronchitises fenotípussal. A CT-vel mért

szegmentális hörgőfalvastagság korrelál az exacerbációk gyakoriságával<sup>9</sup>.

A képalkotó vizsgálatok további fejlődésével új információkhoz jutunk. Hiperpolarizált xenon-129 MRI-vel vizsgálták e két COPD fenotípust, összevetve a légzésfunkcióval, és azonosítottak egy új kevert fenotípust, kisfokú emphysemával, de mégis károsodott alveoláris gázcserével<sup>10</sup>. Hasonlóan új technika a több-paraméteres választérkép (multiparametric response map). Ennek során hiperpolarizált MRI-vel mérik a regionális ventiláció heterogenitását, hiperpolarizált hélium MRI-vel a diffúziót, CT-vel pedig az emphysemát és a kislégutakat vizsgálják<sup>11</sup>. A regionális eltérések különbségei bepillantást nyújthatnak a COPD kifejlődésének stádiumaiba és annak heterogenitásába.

#### GYAKORI EXACERBÁTOR – NEM GYAKORI EXACERBÁTOR FENOTÍPUS

A COPD-s betegek időnkénti akut exacerbációja mindig is ismert volt. Sőt, még a COPD fogalom megalkotása előtt is észlelték az ún. nem specifikus légzőszervi betegek, még korábban a krónikus bronchitis vagy az emphysema fogalomkörében. Az első vizsgálatot, mely COPD-ben elkülönített egy gyakran exacerbáló és egy nem gyakran exacerbáló csoportot, *Seemungal* közölte 2000-ben, 101 beteget követve<sup>12</sup>.

Ezzel kapcsolatban az első nagy vizsgálat az ECLIPSE volt. A kezdő vizsgálat keresztmetszeti eredményei szerint a betegek egy csoportja az anamnézis szerint gyakran exacerbált. Ez az első megjegyzés, miszerint ez egy külön fenotípus. A gyakori exacerbáció csak a betegek egy-két százalékára jellemző, korrelál az obstrukció súlyosságával és gyakoribb a krónikus bronchitis mellett<sup>5</sup>.

Ez a kép aztán megváltozott, amikor feldolgozták az ECLIPSE első 3 éves követésének eredményeit<sup>13</sup>. Az exacerbációs ráta valóban összefüggött a súlyossággal: az első évben GOLD 2 stádiumban 0,85, GOLD 3-ban 1,34, GOLD 4-ben 2,00 volt. A további követés szerint a GOLD 2 stádiumú betegek 22%-a, a GOLD

3 stádiumúak 33%-a, a GOLD 4 stádiumúak 47%-a gyakori exacerbátor, érteve ez alatt az évi 2 vagy több exacerbációt. Az exacerbáció legjobb prediktora az exacerbációs anamnézis. 3 éves követés során a gyakori exacerbátor fenotípus viszonylag stabil marad. Akik az első 1, illetve 2 év alatt nem exacerbáltak, azoknak a 74%-a 3 év alatt is ritkán exacerbáló maradt. Akik meg gyakran exacerbáltak az első két évben, azoknak a 71%-a 3 év alatt is gyakori exacerbátor maradt.

Elvégezték a 4 éves követéses UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) vizsgálat anyagának az exacerbációs frekvenciára vonatkozó retrospektív elemzését<sup>14</sup>. 5992 beteg adatai szerint a gyakori exacerbáció mellett gyorsabb volt a FEV<sub>1</sub> romlása, rosszabb az életminőség, gyakoribb a kórházi kezelés és a halálozás. Az összes beteg közül 831 volt gyakran exacerbáló. A tiotropiummal kezelték körében ez ritkábban fordult elő.

Az ECLIPSE után a másik nagy betegszámú COPD-s vizsgálat a SPIROMICS (Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD) volt, melyben 2981 beteget követtek 3 éven át<sup>15</sup>. A betegek 51%-a volt exacerbátor, de mindössze 23 beteg, azaz a betegek 2%-a esetében fordult elő 2 vagy több évenkénti exacerbáció. Rizikótényező volt a súlyosabb tünetek fennállása, a korábbi exacerbáció, a CT-n a súlyosabb kislégúti elváltozás, az alacsonyabb IL-15 és a magasabb IL-8 koncentráció a vérben. Tehát jóval kisebb az arány, mint az ECLIPSE kohorszban, de utóbbiban súlyosabb betegek szerepeltek, mint a SPIROMICS-ben. A másik különbség az volt, hogy míg az ECLIPSE-ben a gyakori exacerbátor csoport stabil maradt, addig itt az első 2 évben gyakori exacerbátorok 52%-a a továbbiakban nem gyakori exacerbátorrá vált, míg a ritkán exacerbálók 14%-a gyakori exacerbátorrá, tehát nem maradtak stabil fenotípusúak.

Ugyanezzel a kérdéssel foglalkozott egy további elemzés, mely az ECLIPSE és a SPIROMICS adatait hasonlította össze<sup>16</sup>. A fő kérdés az exa-

acerbációs frekvencia stabilitása volt. Egyéni szinten az exacerbációs frekvencia 0,8–3,1/év között mozgott, két éven túl 30%-kal változott. Ha az 1,2–2,23/év exacerbációs rátájú betegcsoportot vizsgálták, náluk a következő évben a ráta több mint 45%-kal változott. Tehát a gyakori exacerbátor fenotípus nagyon változékony, hosszabb időtartamú anamnézisére van szükség az exacerbációs frekvencia megállapítására, a rövid időtartamú anamnézis nem alkalmas terápiás döntések meghozatalára.

A különbség magyarázata a két vizsgálat heterogén volta. Az ECLIPSE-ben a gyakori exacerbátorok aránya 18,7%, a SPIROMICS-ben 3,5%, és az ECLIPSE-ben nem szerepeltek GOLD 1 stádiumú betegek.

Ezzel kapcsolatban történt hosszabb időtartamú megfigyelés is amerikai adatbázisok feldolgozásával. Hat éves követés során a nem gyakori exacerbátor fenotípus stabilnak mutatkozott, de a gyakori exacerbátor csoportban az idő előrehaladtával nagy változékonyságot tapasztaltak<sup>17</sup>.

Felmerül a kérdés, hogy mi lehet a gyakori exacerbáció mechanizmusa. A feltételezések a következők: súlyosabb gyulladás (CRP, fibrinogén, IL-6), nagyobb fogékonyság vírusinfekciókra, nagyobb bakteriális kolonizáció, gyorsabb légzésfunkció romlás, több komorbiditás, genetikai predispozíció, rosszabb terápiás adherencia.

### Vélemény

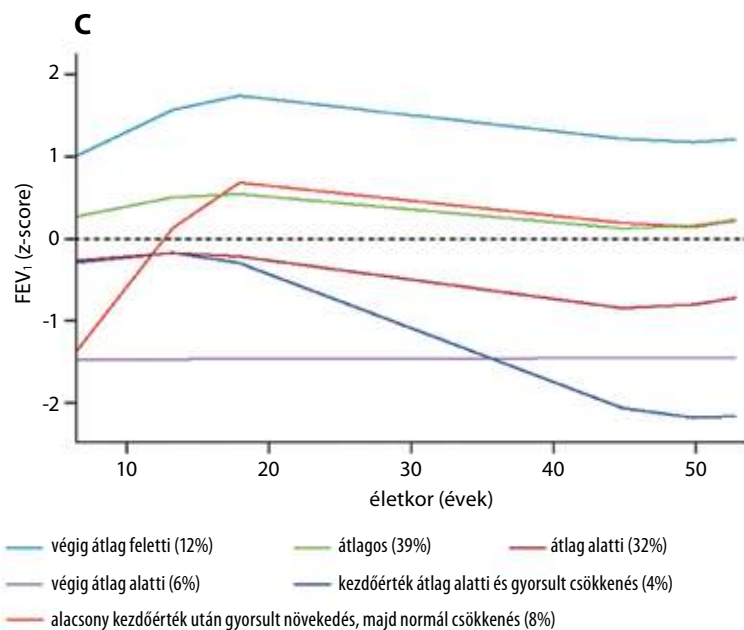
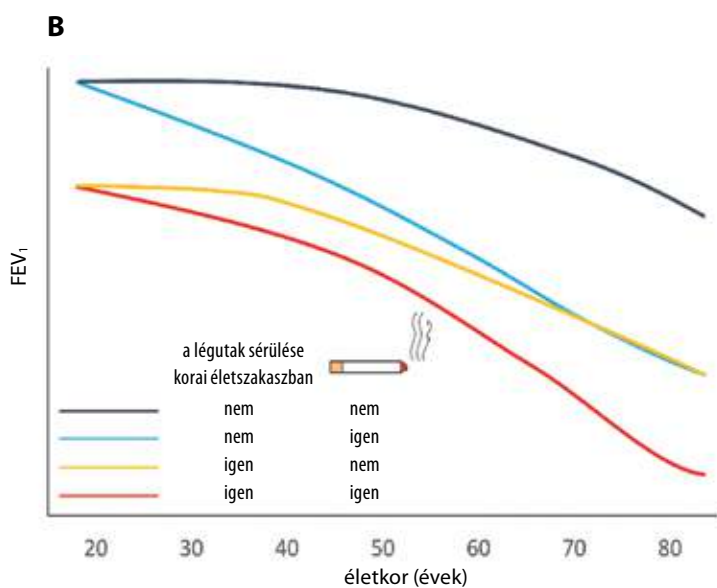
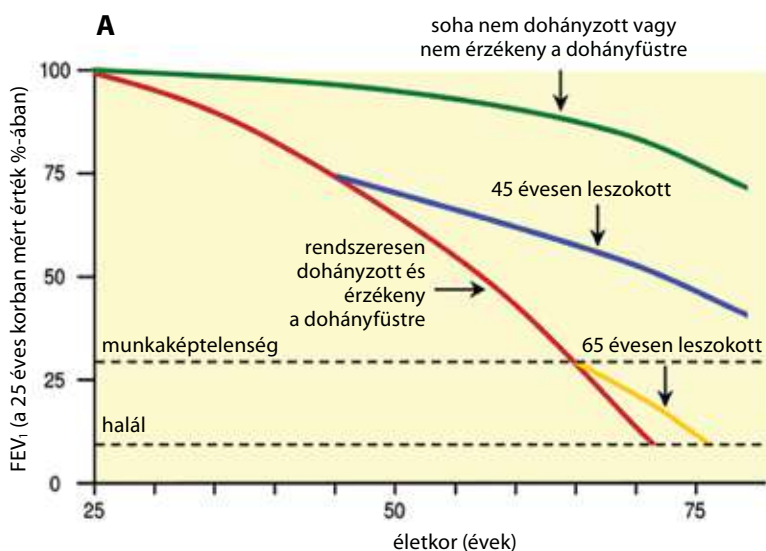
- Kérdéses az exacerbáció diagnózisa. Korábban az Anthonisen-kritériumokat alkalmazták (a dyspnoe fokozódása, a köpet megsaporodása és purulenssé válása), manapság viszont a GOLD ajánlás úgy definiálja az exacerbációt, hogy az a tünetek olyan akut romlása, amely a terápia megváltoztatását igényli. Ez egy általános, nem specifikus definíció, eltérő entitások kerülhetnek bele. Szükség lenne nem a tüneteken, hanem objektív paramétereken alapuló diagnosztikus kritériumokra. Enélkül nem összehasonlíthatók a beteganyagok.

- Maga az exacerbáció is heterogén, eltérő exacerbációs fenotípusok vannak: a MULTIPHACET vizsgálatban az akut exacerbáció 26(!) fenotípusát különböztették meg<sup>18</sup>. Feltételezhető, hogy ezek a fenotípusok a gyakoriságot eltérő mechanizmusokon át befolyásolják.
- Az anyagok összehasonlítását nehezíti az is, hogy eltérő terápiát alkalmaznak és e szempontból nem homogének a beteganyagok.
- A betegek eltérő terápiás adherenciáját ugyan próbálták kiküszöbölni, de ez csupán a betegek bemondásán alapult.
- A legfontosabb tényező az, hogy egy adott beteg egyidejűleg több fenotípus jellegzetességeit is viseli. A gyakori – nem gyakori exacerbáció nem az egyedüli különbség, a többi fenotípus is eltérő a betegek között, és ezek egy adott betegben egyénileg kombinálódnak. Tehát az összehasonlításnál figyelembe kellene venni a betegek komplex fenotípus mintázatát. Történt kísérlet klaszterek elkülönítésére, de a kérdés ennél sokkal bonyolultabb. Talán hálózatelemzéssel lehetne továbblépni, ahol megnyilvánulnának az adott egyénre jellemző egyedi fenotípusok, de ilyen az exacerbáció gyakoriságával korrelációban még nem közöltek.

### GYORSAN PROGREDIÁLÓ – LASSAN PROGREDIÁLÓ FENOTÍPUS

A tüdő fejlődése a születés után fiatal felnőttkorban éri el a csúcspontját. A klasszikus *Fletcher-Peto* vizsgálat szerint a normális csúcs légzésfunkció után a későbbi COPD-sek esetében gyorsult a csökkenés, ami összefügg a dohányzással. Ha a dohányzást abbahagyják, akkor a progresszió gyorsasága azonos lesz a nem dohányzókéval<sup>19</sup>.

Ezt a nézetet változtatta meg *Lange* közleménye 2015-ben. Eszerint a COPD-t illetően nem egy, hanem két pályagörbe mutatható ki a FEV<sub>1</sub> csökkenésében. Az esetek egyik felében a COPD-seknél valóban gyorsult a légzésfunk-



1. ábra: A légzésfunkció pályagörbéi COPD esetén Fletcher-Peto (A), Lange (B) és a Tasmanian Longitudinal Health Study (C) szerint

ció csökkenése, a másikban viszont nem gyorsult, hanem fiatalkorban eleve alacsonyabb értékről indul<sup>20</sup>.

Tovább bonyolította a dolgot a Tasmanian Longitudinal Health Study<sup>21</sup>, mely szerint még több pályagörbe észlelhető. Megmérték a FEV<sub>1</sub> értéket 7, 13, 18, 45, 50 és 53 éves korban. Az 53 évesek háromnegyede már COPD-s volt. Hat pályagörbét azonosítottak: 4%-nál a kezdő FEV<sub>1</sub> átlag alatti és gyorsult a csökkenése, 6%-nál végig átlag alatti, 8%-nál a kezdő érték alacsony, azután gyorsult a növekedés, de utána a csökkenés normális, 12%-nál folyamatosan átlag feletti, 32%-nál átlag alatti a FEV<sub>1</sub>, 39%-nál átlagos a kiindulási érték és átlagos a csökkenés üteme is. Azonban a felnőttkorban a kiindulási alacsony értékű csoportban is kétféle válik az út. Egyik típusnál lassú a progresszió, másik részüknél gyors. Utóbbiban kimutatták azt, hogy a kiindulási alacsony értékhez társuló dohányzás lehet a háttérben<sup>22</sup>. Az alacsony kiindulási értéket számos, jórészt nem tisztázott tényező okozhatja (genetika, prenatális behatások, a korai életkor infekciói, levegőszennyeződés, anyai dohányzás, gyermekkori asztma)<sup>23</sup>, a későbbi gyors vagy lassú progresszióban pedig a COPD ismert rizikó tényezői játszanak szerepet<sup>24</sup> (1. ábra).

### INFEKTÍV – NEM INFEKTÍV FENOTÍPUS

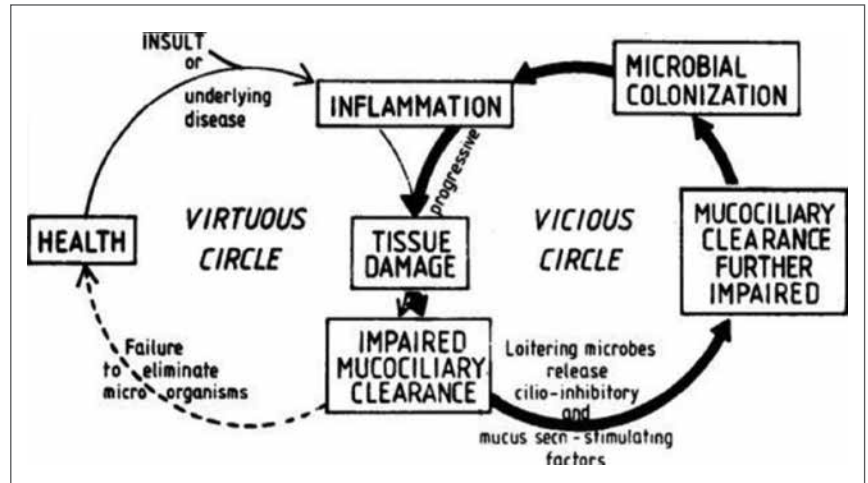
COPD-ben, illetve már azelőtt is a krónikus bronchitisben a bakteriális infekció közismert volt, sőt egykoron a krónikus bronchitist a hörgők fertőző betegségének tartották. Később kiderült, hogy a légutakat egészséges emberek esetén is különféle baktériumok kolonizálják<sup>25</sup>. Ezek a mikroorganizmusok sem feltétlenül ártalmatlanok, kifejthetnek káros hatást: részben direkt módon, exotoxinok által károsítva a ciliáris funkciót és a mucociliáris transzportot, részben indirekt úton, gyulladáshoz vezetve indukálva<sup>26</sup>. Ebből alkotta meg Peter Cole és Robert Wilson az „ördögi kör” (vicious circle) elméletet<sup>27</sup>. Eszerint a hörgőket károsító behatások gyulladást okoznak és károsodik a mucociliáris clearance. Ez

elősegíti a mikrobiális kolonizációt, ami viszont további károsodást okoz, és így tovább körbe (2. ábra). Már a korai, még tenyésztéseken alapuló vizsgálatokban kiderült, hogy az egészségesekhez viszonyítva stabil COPD-ben is nagyobb mértékű a kolonizáció, a betegek 83%-ában kimutatták. Fordulópontot jelentett e kérdéskörben a PCR alapú metagenom technikák bevezetése. Ennek egyik úttörője szintén azt találta, hogy jelentős a különbség az egészségesek és a stabil COPD-betegek között<sup>28</sup>. A későbbiekben az is nyilvánvalóvá vált, hogy nemcsak a légúti bakteriotáról van szó, hanem kolonizáló vírusok, gombák, bakteriofágok is jelen vannak, bár utóbbiak konkrét jelentősége nem tisztázott<sup>29</sup>. Meg kell jegyezni, hogy a kérdést nemcsak az eltérő kimutatási technikák bonyolítják, hanem a mintavételi módok (köpet, indukált köpet, bronchoszkópos váladék, hörgőmosó folyadék, bronchoszkópos védett kefebiopszia, más körképek miatti tüdő biopsziák vagy műtéti anyagok feldolgozása) változatossága is.

Az infektív fenotípus formát részletesen először *Matkovic* tárgyalta 2013-ban. Mikrobiális kolonizáció avagy krónikus bronchiális infekció-e a mikrobák krónikus jelenléte? Az biztos, hogy a nem patogén baktériumok is részt vehetnek gyulladás fenntartásában az endotoxinok proinflammációs hatása révén, mely a külső membránfehérjék által kiváltott immunreakció. Ez a légúti hámsejtek és a makrofágok proinflammációs citokintermelését eredményezheti. Ki is mutatták, hogy ezek nagyobb koncentrációja korrelál a kolonizáció mértékével. Ezzel is összefügghet az, hogy ha a dohányos COPD-s beteg a dohányzást abbahagyja, akkor ugyan lassul a légzésfunkció romlása, de a gyulladás bizonyos mértékben perpetuál<sup>30</sup>.

## GYULLADÁSOS (SZISZTÉMÁS) – NEM GYULLADÁSOS FENOTÍPUS

Először *Schols* publikált – eredetileg más céllal indított vizsgálatból – olyan eredményt, miszerint 30 COPD-s betegénél az egészségesekhez képest magasabb a CRP és néhány egyéb



2. ábra: A COPD kórmechanizmusának „ördögi kör” elméletét szemléltető eredeti ábra Cole és Wilson közleményéből

citokin szintje a vérben<sup>31</sup>. Nagy beteganyagok mellett – mint például a Third National Health and Nutrition Examination Survey (6 629 személy) – súlyos légúti obstrukcióban magasnak találták a CRP és más szisztémás gyulladásos markerek szintjét az obstrukció nélküliekhez képest. Ezek enyhe obstrukció esetén is magasabbak voltak, de nem annyira, mint súlyos obstrukció mellett<sup>32</sup>.

2004-ben *Gan* metaanalízist végzett 14 vizsgálat anyagából. A kontrollhoz képest az átlagos CRP szint 0,53 egység vs. 0,34. Magasabb a szérum TNF- $\alpha$  szintje is. Megállapítják tehát, hogy a COPD szisztémás gyulladással jár, de a COPD-n belül e vonatkozásban alcsoportokat még nem különböztettek meg<sup>33</sup>.

*Agusti* írta le elsőként 2012-ben azt, hogy COPD-ben a perzisztáló szisztémás gyulladásos csoport új fenotípus, melynek rosszabb a prognózisa<sup>34</sup>. A szérum CRP szintje a szisztémás gyulladás nem specifikus markere. Az ECLIPSE kohorsz kiindulási keresztmetszeti adatfelvételekor egy vér biomarker-panelt mértek. A 6574 COPD-s betegnél többek között a CRP, a fibrinogén és a TNF- $\alpha$  emelkedése függött össze a rosszabb prognózissal<sup>35</sup>. A 3 éves követés során ezeket az eredményeket megerősítették, és különösen jelentősnek mérték a vérben a fibrinogén szintet, ami szintén egy gyulladásos biomarker<sup>36</sup>. Az ECLIPSE kohorsz 8 éves követése után megállapították, hogy a

perzisztáló szisztémás gyulladás jelentős kockázati tényezője a mortalitásnak, továbbá önálló fenotípusként jól elkülöníthető. Az 1 éves követés során 431 betegnél nem volt mérhető gyulladási marker, 768-nál 1 marker, 220 betegnél pedig 2 vagy több szisztémás gyulladási markert lehetett mérni<sup>37</sup>.

A szisztémás gyulladási markerek jelenléte egyrészt a lokális légzőszervi gyulladásban keletkező anyagok túlcserélésének (ún. spill over), keringésbe jutásának lehet a következménye, másrészt pedig részt vehetnek benne a szisztémás immunreakció során keletkező molekulák is. Jelenlétük mindkét esetben a nagyobb mértékű gyulladási reakcióra utal.

#### KÖRNYEZETI KÁROSODÁSBÓL EREDŐ – IDIOPÁTIÁS FENOTÍPUS

##### *Dohányzás okozta COPD*

Ez a legjobban jellemzett forma, óriási szakirodalma van. Elsősorban az aktív, de a passzív dohányzás is kóros gyulladási reakciót okoz. Azonban ez a páciensek egy részénél mégsem vezet COPD-hez, ami egyéb okok szerepére utal. A dohányzás okozta gyulladásban megváltozik a proteáz–antiproteáz egyensúly, kóros immunreakciók lépnek fel, ezen belül autoimmun reakciók is tüdődestrukciót okoznak. Kontrollálatlan autophagia lép fel és felgyorsul a tüdőszövet öregedési folyamata.

##### *Háztartási füstök okozta COPD*

Elsősorban az elmaradott országok háztartásaiban számos füst keletkezik a házon belül: olajkályha, széntüzelés, gázkályha, egyéb biomassza (pl. szárított trágya, terménymaradvány, hulladékok). Az már régóta ismert, hogy ezek a füstök a nem dohányzó nők 13%-ánál krónikus bronchitist<sup>38</sup> és obstruktív tüdőbetegséget váltanak ki<sup>39</sup>. Nagy betegszámú vizsgálatban a nem dohányzó nőknél háztartási füst terhelés mellett 12,0%, míg a városi környezetben 7,2% volt a COPD gyakorisága<sup>40</sup>. A 481 páciens körében 7 éves követéssel a prognózis hasonló volt, mint a dohányosoknál<sup>41</sup>. Egy metaanalízis

ezeket az eredményeket nemcsak a nők, hanem a férfiak körében is megerősítette<sup>42</sup>. Sőt, egy szerkesztőségi közlemény felvetette, hogy globálisan nem is a dohányzás a COPD legfőbb rizikótényezője, hanem a biomassza eredetű füst, ugyanis ennek mintegy 3 milliárd ember van kitéve, míg dohányos csak 1,1 milliárd van<sup>43</sup>.

A kérdés az, hogy eltér-e egymástól a dohányzás okozta és a biomasszafüst okozta COPD. 21 olyan nőbeteg, aki soha nem dohányzott, összehasonlítottak 22 biomasszafüst expozícióra kitétt nőbeteggel, és azt találták, hogy a dohányosoknál szignifikánsan gyakoribb volt az emphysema, a biomasszafüstnek kitétteknél pedig a levegőcsapda-képződés, azaz a kishörgő károsodás<sup>44</sup>. Ezt egy későbbi vizsgálat is megerősítette<sup>45</sup>. Ennek alapján vette fel *González-García*, hogy a biomasszafüst expozíció okozta COPD külön fenotípusnak tekintendő<sup>46</sup>.

A biomasszafüst expozíció jellegzetességeinek feltárására 29 biomasszafüst okozta, valamint 31 dohányzás okozta COPD-s betegnél és 10 egészséges kontrollnál spirometriát, HRCT vizsgálatot, bronchoszkópos hörgőmosást és hörgőbiopsziát végeztek. A posztbronchodilatátor spirometria azonos mértékű obstrukciót mutatott, bár a közép- és nagyáramlás magasabb volt a biomasszafüst okozta COPD esetén (kislégúti mutató). A dohányosokhoz képest a biomasszafüst okozta COPD esetén kisebb mértékű volt az emphysema és a levegőcsapda a HRCT képen. Biomasszafüst expozíció esetén a biopsziás mintában vékonyabb volt a bazálmembrán és nagyobb az endobronchiális elváltozás, kevesebb a neutrofil sejt, de több makrofág látszott, és nagyobb volt a limfocita infiltráció. Mindez megerősítette, hogy valóban külön fenotípusról van szó<sup>47</sup>.

##### *Munkahelyi levegőszennyezés okozta COPD*

Régóta ismert, hogy a munkahelyi levegőszennyezés gyakran okoz légzőszervi panaszokat. Egy nagy, 8825 egyénnel történt kérdőív felmérésben kifejezett összefüggést találtak a munkahelyi levegőszennyeződés és

a krónikus bronchitises panaszok és dyspnoe között<sup>48</sup>. 556 francia munkás körében 12 éves spirometriás követést végeztek. Figyelték a FEV<sub>1</sub> romlását különböző munkahelyi expozíciók – ásványi por (szilikapor nélkül), gabonapor, növényi porok, szénpor, vaspor, gázok, gőzök, vegyszeres szennyeződés – esetében. Figyelmbe vették a szennyeződés mértékét is. Bár voltak különbségek, de mindegyik gyorsította a krónikus légúti obstrukció romlását<sup>49</sup>.

#### *Egyéb levegőszennyezés okozta COPD*

1391 nem dohányzó egyént követtek 20 éven át spirometriával és vizsgálták a levegőszennyezés (szállópor, szuszpendált szulfátok, kén-dioxid, ózon, beltéri részecskék) hatásait. A légszennyező anyagok csökkentették a légzésfunkciót. Ha a 10 µm alatti részecskék (PM10) koncentrációja meghaladta a 100 µg/m<sup>3</sup> mértéket, akkor az lényegesen nagyobb légzésfunkció romlással járt együtt<sup>50</sup>.

A környezeti levegőszennyeződés miatt kialakult COPD esetén kisebb az emphysema, és lassúbb a légzésfunkció romlás, mint a dohányzás okozta fenotípusnál.

#### *Idiopátiás fenotípus*

A Third National Health and Nutrition Examination Survey anyagában a 30–81 évesek körében azon egyéneknél, akik soha nem dohányoztak 91/1000 volt az obstrukció prevalenciája (FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,70). A befolyásoló tényezőket figyelembe véve, hajlamosító tényező volt az idősebb életkor, a férfi nem, a kisebb testtömeg-index és az anamnézisben szereplő allergia. De nem volt kapcsolatba hozható az obstrukcióval sem a passzív dohányzás, sem a munkahelyi vagy a lakóhelyi levegőszennyezés, sem a háztartási füst<sup>51</sup>.

A BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) vizsgálatban 4291 soha nem dohányzó 6,6%-a felelt meg az enyhe és 5,6%-a a közepes-súlyos COPD diagnózisnak. Itt is figyelmbe vették a befolyásoló tényezőket (életkor, képzettség, testtömeg-index, gyermek-

kori légúti infekciók és munkahelyi expozíció). Tehát a nem dohányzó COPD-seken belül elkülöníthető egy jelentős csoport, melyben nem mutatható ki oki tényező<sup>52</sup>. Ebben a csoportban jellemzően nem súlyos az obstrukció és a légzésfunkció romlása is lassú. Bár összefüggést találtak hajlamosító tényezőkkel, de ezek nem voltak egyértelműek. Ezt a csoportot *Celli* idiopátiás fenotípusnak nevezte el.

#### KOMORBID – NEM KOMORBID FENOTÍPUS

A COPD önmagában is egy multiszisztémás megbetegedés, így érthető, ha hatással van más betegségekre, és fordítva is, a társbetegségek hatással vannak a COPD-re. A kölcsönhatás körmechanizmusa lehet gyulladás, immunreakció, degeneráció, apoptózis vagy nekrozis, oxidatív stressz, proteáz-antiproteáz egyensúlyzavar, sejtproliferáció, fibrózis, neoplázia, vérzés vagy trombózis<sup>53</sup>. Annyi biztos, hogy ezek már enyhe stádiumban is nagymértékben befolyásolják az életminőséget, később pedig a prognózist is<sup>54</sup>.

Klaszter elemzés alapján külön fenotípusnak vélik az idősebb korban jelentkező, enyhébb COPD-vel, de több komorbiditással járó formát, de kétséges, hogy ez mennyire jellemezhető körülírtan külön fenotípusnak. Lehetséges szervrendszerenként elkülöníteni, és említenek külön kardiális és külön pulmonális vaszkuláris fenotípust is<sup>55</sup>. Emellett besorolható még sok vagy kevés társbetegséggel járó csoportba is. Véleményem szerint a társbetegségek annyifélek és annyiféleképpen kombinálódhatnak, hogy aligha lehet őket egységes képbe illeszteni. Márpedig valamit külön fenotípusként megkülönböztetni csak akkor van értelme, ha annak gyakorlati jelentősége is van.

#### GENETIKAI – NEM GENETIKAI FENOTÍPUS

Géndefektust eddig csak az alfa-1 antitripszin hiánnyal kapcsolatos emphysema vonatkozásában írtak le. Emellett a COPD-re való hajlalmot rengeteg gén polimorfizmusa befolyásolhatja, de erről egyelőre még nagyon keveset



tudunk. A perifériás vérből hálózatelemzést végezve megvizsgálták, melyek lehetnek a COPD-t kiváltó gének. 17 olyan génmodult azonosítottak, melyek összefüggtek a FEV<sub>1</sub> értékkel, és voltak köztük olyanok is, melyek hatással voltak az IL-8 és az IL-10 vezérelte folyamatokra, valamint a neutrofilek és a T-sejtek gén-expressziójára<sup>56</sup>.

A COPD kockázat és a genetikai tényezők kapcsolatát elemezték 16 707 betegnél, és 3 346 genetikai hajlamra utaló asszociációt rögzítettek. Meg kell jegyezni, hogy a humán genomon mintegy 10 millió gén található, tehát az észlelt csak egy töredékét képezik a lehetséges összefüggéseknek<sup>57</sup>. Teljes genom szekvenálással hasonlították össze súlyos COPD-s betegeket normális légzésfunkciójú dohányosokkal. Több mint 20 millió új variánst találtak, melyek közül mintegy 10 ezer összefügghet a COPD-vel. A legszorosabban a HHIP és a SERPINA1 lokusz, melyeknek a szerepe már korábban is ismert volt<sup>58</sup>.

További kérdés, hogy vannak-e olyan genetikai klaszterek, melyek a COPD egyes fenotípusaira hajlamosítanak. A COPD Gene study, az ECLIPSE és a GenKOLS anyagából teljes genom asszociációs vizsgálattal több ilyen asszociációt azonosítottak<sup>59</sup>. Megkísérelték keresztmetzeti vizsgálattal azonosítani azokat a géneket, melyek összefüggnek a légzésfunkció gyors romlásával, de nem jártak sikerrel<sup>60</sup>, és a gyakori exacerbációk esetén is csak gyenge genetikai összefüggéseket találtak<sup>61</sup>.

A legizgalmasabb kérdés éppen ezek fordítottja lenne: az egyes fenotípusok betegei körében mekkora azoknak az aránya, akiknél valamilyen genetikai hajlam áll fenn. Erre nézve viszont semmilyen adatunk nincs.

#### TH1 / TH17 – TH2 FENOTÍPUS

*Mueller* mutatta ki elsőként 1996-ban, hogy a krónikus bronchitises betegek hörgőnyálkahártya biopsziás mintáiban – a már korábbról is ismert T-sejtes infiltrációban – TNF- $\alpha$ -t expresszáló sejtek, azaz Th1 limfociták dominál-

nak<sup>62</sup>. Később kimondottan COPD-ben is megerősítették ezt a perifériás vér citokin panelje alapján<sup>63</sup>, igazolták tüdőrezekciós anyagban<sup>64</sup>, hörgőmosó-folyadékban és hörgőnyálkahártya biopsziában is<sup>65</sup>. Később indukált köpetből vizsgálva kiderült, hogy COPD esetén a neutrofil mechanizmusban szerepelnek Th17 sejtek is<sup>66</sup>, és ezt megerősítették tüdőszövetben is<sup>67</sup>.

Az is kiderült, hogy a COPD-s betegek egy részénél a tüdőszövetben IL-4 és IL-5 gén-expresszió és Th2 aktivációra jellemző citokinek mutathatók ki<sup>68</sup>. Ugyanezt a hörgőmosó-folyadékból<sup>69</sup> és perifériás vérből is kimutatták<sup>70</sup>. Ennek alapján – összevetve az eozinofil/neutrofil fenotípussal is – létezik egy Th1/Th17 és egy Th2 COPD fenotípus.

#### NEUTROFIL – EOZINOFIL FENOTÍPUS

##### *Neutrofil fenotípus*

*Martin* már 1985-ben összehasonlította a dohányosok, a krónikus bronchitisesek és a krónikus bronchitis mellett obstruktív tüneteket is mutatók a hörgőmosó-folyadékának sejtösszetételét, azonban az eozinofil sejteket nem vizsgálta. A neutrofil sejt szám 10% feletti volt a középsúlyos és a súlyos obstruktív betegeknél<sup>71</sup>. *Thompson* 1989-ben a krónikus bronchitises betegek két altípusát különböztette meg a hörgőmosó-folyadék alapján: 20% feletti és 20% alatti neutrofil sejt számmal. Eozinofil sejteket minimális számban észlelt<sup>72</sup>. *Lacoste* a hörgőnyálkahártya biopsziájának vizsgálata során nem észlelte a neutrofil sejtek megszorodását, a hörgőmosó-folyadékban viszont igen<sup>73</sup>. *Keatings* a COPD-s betegek indukált köpetében a dohányosokhoz viszonyítva is jelentős neutrofilfiát és IL-8 termelést talált<sup>74</sup>. Az indukált köpetben a fokozott neutrofilia negatívan korrelált a FEV<sub>1</sub> értékkel<sup>75</sup>. *Subramanian* a dominálón neutrofil gyulladást kvantitatív pozitron emissziós tomográfiával is ki tudta mutatni<sup>76</sup>.

A későbbiek során az ECLIPSE study 1 éves eredménye szerint a köpet neutrofilia a GOLD stádiumokkal együtt nő, de csak gyenge az összefüggése a FEV<sub>1</sub> értékkel, az SGRQ pont-

számmal és az exacerbációkkal<sup>77</sup>. A COPD patogenezisében a neutrofilek központi szerepet játszanak. Neutrofilia mutatható ki a légutakban függetlenül a klinikai fenotípustól, a súlyosságtól, az életkortól és a légzésfunkció romlásának gyorsaságától. Sőt az ún. eozinofil fenotípusban is a neutrofilek maradnak a domináns sejtek<sup>78</sup>.

Mára elfogadott a külön neutrofil fenotípus létezése. Az tisztázatlan, hogy ezen belül elkülönülnek-e további altípusok: proinflammációs neutrofil, proangiogenetikuss (reparatív) neutrofil és antiinflammációs neutrofil<sup>79</sup>. Már korán megvizsgálták az inhalációs és az orális szteroidok hatását az indukált köpet gyulladással paramétereire. Észlelték, hogy a neutrofiliaval összefüggő citokinekkal jellemzett gyulladás szteroidra nem reagál<sup>80</sup>. Ennek mechanizmusa a hiszton-deacetyláz csökkent expressziója lehet. Ugyanis ez az enzim szükséges ahhoz, hogy a szteroid ki tudja kapcsolni a gyulladást géneket. A csökkent aktivitás oka lehet az oxidatív stressz<sup>81</sup>. COPD-ben általában a neutrofilek a főszereplők, de funkciójukban károsodtak. Exacerbációban a számuk megnő<sup>78</sup>. A funkciókárosodás érinti a kemotaxist, a fagocitózist és a baktériumok elpusztítását<sup>79</sup>.

#### *Eozinofil fenotípus*

Az eozinofil gyulladás a légutakban az asztma jellemzője, de a COPD-s betegek egy részénél is megfigyelhető. 1993-ban összehasonlítottak nem dohányzó egészségeseket, nem dohányzó asztmásokat, nem atópiás és dohányos krónikus bronchitiseket, valamint COPD-s betegeket. A krónikus bronchitise és a COPD-re a neutrofilia volt jellemző, ugyanakkor a hörgőnyálkahártyában az eozinofil sejtek ugyanolyan számban fordultak elő, mint asztmában, azonban nem voltak degranuláltak<sup>73</sup>. Saetta 1996-ban asztma és krónikus bronchitise exacerbáció esetén végzett hörgőnyálkahártya biopsziát, és a mintákat összehasonlítva megállapította, hogy bronchitise exacerbáció során ugyanannyi eozinofil sejt látható, mint asztma esetén, de az IL-5 pozitív sejtek száma bronchitise exacerbáció esetén nem nőtt

meg<sup>82</sup>. COPD-s betegek hörgőmosó-folyadékában a neutrofil sejt szám jelentősen emelkedett a nem dohányzókéhoz képest ( $62,6 \times 10^3$ ), és az eozinofil sejt szám is emelkedett, de kevésbé ( $1,6 \times 10^3$ )<sup>83</sup>. Mások is megerősítették, hogy COPD exacerbáció esetén a hörgőnyálkahártyában fokozott eozinofília és ehhez kapcsolódóan IL-4, IL-5 és RANTES expresszió is kimutatható<sup>84,85</sup>.

A következő kérdés az volt, hogyan változik a vér eozinofil sejt száma. A Copenhagen General Population Study szerint az eozinofil sejt szám emelkedése 1,76-szorosára növelte a súlyos exacerbációk előfordulását<sup>86</sup>. A kérdés azonban nem egyszerű, mivel eltér egymástól a vér, a köpet és a szöveti eozinofília<sup>87</sup>, továbbá a tüdő rezidens eozinofil sejtjei is eltérnek a szisztémás vér eozinofil sejtjeitől<sup>88</sup>.

Megvizsgálva a vér eozinofil sejt számának és az exacerbációknak az összefüggését, megállapították, hogy az exacerbációk az eozinofil típusban gyakoribbak voltak, ha a vér eozinofil sejt száma a stabil fázisban 2% vagy annál magasabb volt, ugyanakkor kisebb volt a bakteriális felülfertőződés veszélye<sup>89</sup>.

Megvizsgálták a vér és az indukált köpet eozinofil sejt számának kapcsolatát COPD-ben. Stabil állapotban, bár szignifikáns, de gyenge volt a korreláció<sup>90</sup>. A másik kérdés, hogy mennyire stabil ez a szám. A vér eozinofília nem állandó<sup>91</sup>, ugyanazon a napon belül is változik, és befolyásolja például a fizikai aktivitás is. A diurnális variáció 36%, ezért mindenképpen ismételt mérés szükséges. Egy éves követéssel a különböző eozinofil sejt szám kategóriák az ezen belüli változások ellenére elég stabilak, és a betegek az 1 éves követés során azonos kategóriában maradtak<sup>92,93</sup>.

Az eozinofil fenotípusban gyakoribb az exacerbáció, de annak előrejelzésére elsősorban az exacerbációs anamnézis alkalmas, az eozinofília csak kiegészítő prediktor<sup>94</sup>. Egy nagy betegszámú, randomizált, kontrollált vizsgálatban elemezték a rövid prednizolon kezelés hatását a köpet eozinofíliára. A kettős vak vizsgálatban a szteroid az eozinofil sejt számot szignifikánsan

csökkentette, de csak a magas eozinofil sejtszámú betegeknel javult az életminőség, a FEV<sub>1</sub> és a terhelhetőség<sup>95</sup>. Randomizált klinikai vizsgálatok összesített feldolgozása megerősítette, hogy COPD-ben a szteroid kezelésre adott válasz prediktora a köpetben észlelt eozinofil gyulladás<sup>96</sup>. Mára elfogadottá vált, hogy az eozinofil gyulladás a szteroid kezelés hatásosságát előrejelző biomarker. A vér eozinofil sejtszám 300 sejt/μl vagy annál magasabb értéke a szteroid kezelés indikációja, míg 100 sejt/μl alatti értéknél nem várható hatás. Meg kell jegyezni azonban, hogy ezek nem precíz határértékek, nagy az egyéni variáció<sup>97</sup>.

#### ASZTMA-COPD ÁTFEDŐ SZINDRÓMA (ACOS)

A klinikumban mindig is nyilvánvaló volt, hogy vannak olyan betegek, akiknél keverednek az asztmára és a COPD-re jellemző tünetek. Az átfedésre vonatkozóan 1959-ben *Fletcher* állította fel az ún. brit hipotézist, miszerint a krónikus bronchitis és az emphysema egységes megbetegedés és ettől eltér az asthma bronchiale, amely külön kórkép<sup>98</sup>. Két évvel később *Orie* előállt az ún. holland hipotézissel, miszerint az asztma, a krónikus bronchitis és az emphysema közös genetikai alapon nyugvó betegség, mely környezeti behatásokra mutat különböző klinikai képet<sup>99</sup>. Megjegyzendő, hogy három évtizeddel később maga *Orie* vonta vissza az addigra már megcáfolt hipotézisét. Mindenesetre akkoriban alakult ki a „krónikus nem specifikus tüdőbetegség” fogalma, mely esernyő fogalomként magában foglalta a krónikus légúti obstrukciót, az asztmát és a krónikus nem obstruktív bronchitist, valamint az emphysemát<sup>100</sup>.

Az asztma-COPD átfedő szindróma kifejezést először *Gibson* írta le 2009-ben<sup>101</sup>. A vegyes tünetekkel járó megbetegedés kétségtelenül létezik, de mindmáig nincs egyetértés sem a definíció, sem a diagnosztikus kritériumok tekintetében. Először 2012-ben a spanyol konszenzus konferencia<sup>102</sup>, majd 2014-ben a GOLD és a GINA is kísérletet tett az egységes álláspont kialakítására. 2022-re már legalább 9

definíciót javasoltak, de ezek egyike sem vált általánosan elfogadottá. Közös bennük, hogy a következő jellemzőkön alapulnak: az anamnézisben asztma, hörgőtágítóra mutató reverzibilitás, kimutatható bronchiális hiperreaktivitás és FEV<sub>1</sub> variabilitás, köpet vagy vér eozinofília, atópia, dohányzás vagy egyéb levegőszennyeződés expozíció, magas FeNO, napi tünetvariabilitás<sup>103</sup>. Az utóbbi években már inkább az ACO rövidítést használják.

Mivel az elmúlt évtizedekben publikált vizsgálatokban a definíciók és a diagnosztikus kritériumok eltérőek voltak, ezért az eredményeket nehéz összevetni. A COPD Gene Studyban ACOS esetén rosszabb volt az életminőség, mint a tiszta COPD-ben, nagyobb volt a gyakran exacerbálók aránya és több volt az atópia<sup>104</sup>. A PLATINO vizsgálatban ACOS esetén – mind a COPD-hez, mind az asztmához viszonyítva – több volt a légzőszervi tünet, rosszabb a légzésfunkció, nagyobb a légzőszervi gyógyszeres szükséglet, több az exacerbáció és a hospitalizáció<sup>105</sup>.

Ezeket a korai eredményeket a későbbi vizsgálatok is megerősítették. Egy 2021-ben végzett metaanalízis 11 korábbi vizsgálat adatait szintetizálva arra az eredményre jutott, hogy a COPD-hez képest ACOS-ban gyakoribb a láz, a sípolás és a dyspnoe, de nem gyakoribb a köpetürítés. A komorbiditások közül – a korábbi adatokkal szemben – csak az allergia fordult elő gyakrabban. Nem volt különbség a dohányzásban, ellenben nagyobb volt az exacerbáció veszélye és ezen belül a súlyos, kórházat igénylő exacerbációké is<sup>106</sup>.

Ami a funkcionális eltéréseket illeti, akut hörgőtágító teszt során ACOS esetén az obstrukció reverzibilitása nagyobb, mint COPD esetén, de kisebb, mint asztma esetén. A légúti hiperreaktivitás nagyobb, mint COPD-ben, sőt indirekt stimulusra (nem acetilkolinra, hanem pl. mannitra vagy hipertóniás sóoldatra) nagyobb, mint asztmában<sup>107</sup>. Összehasonlítoták ezen belül a dohányosokat és a nem dohányosokat: a dohányosok esetében magasabb volt a reziduális volumen és alacsonyabb a diffúziós konstans<sup>108</sup>.

Történtek próbálkozások a kórképek egyszerű megkülönböztetésére, például a maximális belégzési és kilégzési áramlás aránya elkülönítette a COPD-t az asztmától<sup>109</sup>. Azonban légzésélettani szempontból a helyzet ennél sokkal bonyolultabb. Az asztma, a COPD és az ACOS elkülönítéséhez szükségesek a légúti dinamikus paraméterek (a nyugalmi aerodinamikai munka, a pletizmográfias specifikus ellenállás és specifikus vezetőképesség), melyeket a sztatikus térfogatokkal (pletizmográfias funkcionális kapacitás és reziduális térfogat különbségéből mért levegőcsapdák) együtt kell értékelni<sup>110</sup>.

Az extrinsic, allergiás asztmára jellemző a specifikus IgE pozitívitás és a magas szérumszint. *Itabashi* nemcsak asztmában, hanem COPD-ben is az egészségesekéhez képest magasabb össz-IgE szintet mért<sup>111</sup>. *Toyota* pedig ACOS-ban a COPD-hez képest nemcsak az össz-IgE szintet találta magasabbnak, hanem 39 specifikus IgE közül a *Dermatophagoides pteronyssimus* pozitívitás is gyakoribb volt<sup>112</sup>. A kérdést bonyolítja, hogy ha különböző ACOS definíciók (spanyol, amerikai, GINA) mellett nézték meg mindezt, akkor eltérőek lettek az eredmények<sup>113</sup>. *Hersch* az ACOS esetek 37-46%-ában mért magasabb IgE szintet, és ennek alapján az ACOS-on belül megkülönböztette az atópiás és a nem atópiás altípust<sup>114</sup>.

A biomarkerek közül talán az eozinofil sejtszám a legfontosabb, bár az indukált köpetben ellentmondóak az eredmények. *Kitaguchi* anyagában ACOS-ban a COPD-hez képest hatszoros az eozinofil sejtek aránya, míg a neutrofil sejtekben nincs lényeges különbség<sup>115</sup>. *Ghebre* anyagában viszont ACOS-ban nemcsak az asztmához, de a COPD-hez viszonyítva is kevesebb az eozinofil sejt, a neutrofil sejtek aránya pedig magasabb az asztmához és a COPD-hez képest is<sup>116</sup>. A módszerek jellemzőit figyelembe véve inkább a vér eozinofil sejtszámát veszik figyelembe, ami viszont inkább a szisztémás reakciót mutatja, nem a lokálisat.

A vér eozinofil sejtszáma ACOS-ban több mint kétszer akkora, mint COPD-ben ( $407,5 \pm$

$81,8 \text{ mm}^3$  vs.  $207,9 \pm 31,7 \text{ mm}^3$ ). *Ghebre* viszont nem talált különbséget e tekintetben az asztma, a COPD és az ACOS között<sup>116</sup>. *Li* szerint az eozinofil sejtszám ACOS-ban kisebb, mint asztmában, de ő a COPD-t nem vizsgálta<sup>117</sup>. *Llanónál* az eozinofil sejtszám asztmában és ACOS-ban  $300 \text{ sejt}/\mu\text{l}$ , COPD-ben  $100/\mu\text{l}$ <sup>119</sup>. ACOS-ban magasabb az eozinofil sejtszám, mint COPD-ben *Takayama* anyagában, és ugyanezt látjuk *Gava*-nál és *Lee*-nél is<sup>118,119,120,121</sup>.

A Th2 citokinekkal és az eozinofil gyulladással összefügg a FeNO szint. A korai vizsgálatokban nem vették külön az inhalációs szteroidot használó betegeket (ez pedig befolyásolja FeNO szintet). Később kimutatták, hogy a FeNO ACOS esetén magasabb, mint COPD-ben ( $24,5 \text{ ppb}$  vs.  $16,0 \text{ ppb}$ ). Érzékenysége  $60,6\%$ , specifikitása  $87,7\%$ , mely utóbbit  $96,1\%$ -ra növeli, ha együtt veszik figyelembe a vér eozinofil sejtszámával<sup>121</sup>.

Genetikai vizsgálatban a magas Th2 pontszám korrelált az ACOS-szal<sup>122</sup>. A citokineket vizsgálva, a magasabb szérumszint IL-5 szint (Th2 citokin) az asztmára, a magasabb IL-8 szint (Th1 citokin) a COPD-re jellemző. ACOS esetén átmenetiek ezek az értékek, tehát kevert Th2 és non-Th2 citokin mintázat áll fenn. Hálózati elemzés szerint ezt a kettőt az IL-13 köti össze<sup>119</sup>.

## TERÁPIÁS ÖSSZEFÜGGÉSEK

A gyakori exacerbátor fenotípusban az általános LABA, LAMA, ICS mellett szóba jön az N-acetilcisztein és a foszfodiészteráz-gátló roflumilast is, valamint a makrolidok. Utóbbiak a gyulladáshoz vezető fenotípusnál is adhatók. A komorbid fenotípusnál értelemszerűen az adott társbetegség agresszív terápiája indokolt. Az eozinofil fenotípusban a kezelés egyik sarkköve az inhalációs szteroid. Az asztma-COPD átfedő szindrómában szintén az inhalációs szteroid, valamint az atópiás komponens specifikus kezelése és anti-IL-5 terápia jön szóba.

A gond a nagyfokú heterogenitásban van. Az egyes fenotípus párok között nincs éles határ, a megadott határértékek csak a klinikai

vizsgálatokból számított statisztikai átlagok. A valóságban inkább egy határok nélküli kontinuumról van szó, és az egyes betegek egyedileg hol közelebb, hol távolabb helyezkednek el a határértéktől.

A másik kihívás az, hogy a fenotípusok kombinálódnak, egy adott betegnél több fenotípus jellemzői is megtalálhatók. Márpedig a felsorolt fenotípusok matematikailag sok millió kombinációt képezhetnek. Ennélfogva nem is lehetséges olyan klasztereket megállapítani, melyeken belül egységes lenne a terápia. Tehát az egyetlen járható út az egyénre szabott kezelés. Ennek akadályá azonban, hogy az egyénre szabott és precíziós kezeléshez szükséges biomarkerek csak részlegesen állnak rendelkezésre. Ezért javasolják azt, hogy egy adott betegnél állapítsuk meg a kezelhető jellemzőt (treatable trait) és ehhez szabjuk a kezelést.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A COPD világszerte a morbiditás és a mortalitás egyik vezető oka. Nem egységes betegségről van szó, hanem szisztémás hatásokkal is rendelkező heterogén szindrómáról. Hasonló mértékű légúti áramlás-korlátozottság mellett jelentős a heterogenitása a klinikai kép, a kórélettan, a képkeltetés, az exacerbáció, a légzésfunkció romlása, a szisztémás gyulladás, a komorbiditások, a terápiás válasz és a túlélés vonatkozásában egyaránt. A személyre szabott terápia kulcsa a specifikus fenotípusok azonosítása. ■

## IRODALOM

- Celli B, Agusti A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERS Open Res* 2018; 4: 60132-2017.
- Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic Obstructive Pulmonary disease phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598-604.
- Nagy LB. Mit tudunk és mit nem a COPD fenotípusairól? *Med Thor* 2015; 68: 248-256.
- Burrows B, Niden A H, Fletcher CM, et al. Clinical types of chronic obstructive lung disease in London and in Chicago. *Lancet* 1964; 90: 14-27.
- Agusti A, Calverley PMA, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11(22): 1-14.
- Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD. An analysis of the COPDGene study. *Chest* 2011; 140: 626-633.
- de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: The PLATINO study. *Eur Respir J* 2012; 40: 28-36.
- Maselli DJ, Bhatt SP, Anzueto A, et al. Clinical epidemiology of COPD. Insights from 10 years of the COPDGene study. *Chest* 2019; 156: 228-238.
- Kim WD. Phenotype of chronic obstructive pulmonary disease based on computed tomography-defined underlying pathology. *Tuberc Respir Dis* 2022; 85: 302-312.
- Quing K. The international debate on a new COPD phenotype characterized by hyperpolarized Xenon-129 MRI. *Insights in Chest Dis* 2020; 5(Iss 1): 1-2.
- MacNeil JL, Capaldi SPI, Westcott AR, et al. Pulmonary imaging phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease using multiparametric response maps. *Radiology* 2020; 295: 227-236.
- Seemungal TRA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-1613.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2010; 363: 1128-1138
- Halpin DMG, Decramer M, Celli B, et al. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J COPD* 2012; 7: 653-661.
- Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in COPD: An analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 619-626.
- Sadatsafavi M, McCormack J, Petkau J, et al. Should the number of acute exacerbations in the previous year be used to guide treatments in COPD? *Eur Respir J* 2021; 57: 2002122.
- Blagev DP, Collingridge DS, Rea S, et al. Stability of frequency of severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and health care utilization in clinical populations. *Chron Obstr Pulm Dis* 2018; 5: 208-220.
- MacDonald MI, Osadnik CR, Bulfin L, et al. MULTI-PHACET: multidimensional clinical phenotyping of hospitalised acute COPD exacerbations. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00198.2021
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 3: 1645-1648.
- Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2015; 373: 111-122.
- Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 535-544.
- Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al. Combined impact of smoking and early-life exposures on adult lung function trajectories. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1021-1030.

23. Martinez FD. Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2016; 375: 871-878.
24. Lange P, Ahmed E, Lahmar ZM, et al. Natural history and mechanisms of COPD. *Respirology* 2021; 26: 298-321.
25. Cabello H, Torres A, Celis R, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1137-1144.
26. Cole P. The damaging role of bacteria in chronic lung infection. *J Antimicrobial Chemother* 1997; 40(Suppl A): 5-10.
27. Cole P, Wilson R. Host-microbial interrelationships in respiratory infection. *Chest* 1989; 95(Suppl): 2175-2215
28. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, et al. Analysis of the lung microbiome in the „healthy“ smoker and in COPD. *PlosOne* 2011; 6: E16384:1-12
29. Liu J, Ran Z, Wang F, et al. Role of pulmonary microorganisms in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Rev Microbiol* 2021; 47(Iss 1): 1-12.
30. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med* 2013; 107: 10-22.
31. Schols AMWJ, Buurman WA, Brekel SAJ, et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819-824.
32. Sin DD, Man P. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-1519.
33. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580.
34. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype. *PlosOne* 2012; 7: e374843: 1-10
35. Shaw JG, Vaughan A, Dent AG, et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis* 2014; 6: 1532-1547.
36. Faner R, Tal-Singer R, Riley JH, et al. Lessons from ECLIPSE: A review of COPD biomarkers. *Thorax* 2014; 69: 666-672.
37. Celli B, Locantore N, Yates J, et al. Markers of disease activity in COPD: an 8-year mortality study in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2021; 57: 2001339.
38. Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991; 100: 385-388.
39. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, et al. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease in young women. *Chest* 1996; 109: 115-119.
40. Liu S, Zhou X, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007; 62: 889-897.
41. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 393-397.
42. Hu G, Zhou Y, Tian J, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke. *Chest* 2010; 138: 20-31.
43. Salvi S, Barnes PJ. Is exposure to biomass smoke the biggest risk factor for COPD generally? *Chest* 2010; 138: 3-6.
44. Camp PG, Ramirez-Venegas A, Sansores RH, et al. COPD phenotypes in biomass smoke- versus tobacco smoke-exposed mexican women. *Eur Respir J* 2014; 43: 725-734.
45. Torres-Duque CA, García-Rodríguez GMC, González-García M. Is chronic obstructive pulmonary disease caused by wood smoke a different phenotype or a different entity? *Arch Bronchopneumol* 2016; 52: 425-431.
46. González-García M, Torres-Duque C. Wood smoke COPD: a new description of a COPD phenotype? *Eur Respir J* 2014; 44: 261-262.
47. Zhao D, Zhou Y, Jiang C, et al. Small airway disease: A different phenotype of early stage COPD associated with biomass smoke exposure. *Respirology* 2018; 23: 198-205.
48. Korn RJ, Dockery DW, Speizer FE, et al. Occupational exposures and chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 298-304.
49. Kaufmann F, Droudet D, Lellouch J, et al. Occupational exposure and 12-year spirometric changes among Paris area workers. *Brit J Industrial Med* 1982; 39: 221-232.
50. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, et al. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 289-298.
51. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, et al. Airway obstruction in never smokers: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2005; 118: 1364-1372.
52. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers. *Chest* 2011; 139: 752-763.
53. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: clusters, phenotypes and outcomes. *Italian J Med* 2012; 6: 276-284.
54. Koskela J, Kilpeläinen M, Kupiainen H, et al. Comorbidities are the key nominators of the health related quality of life in mild and moderate COPD. *BMC Pulm Med* 2014; 14(102): 1-1.
55. Kovacs G, Agusti A, Barberá JA, et al. Pulmonary vascular involvement in COPD. Is there a pulmonary vascular phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1000-1011.
56. Obediat M, Nie Y, Chen V, et al. Network-based analysis reveals novel gene signatures in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2017; 18(1): 72.
57. Busch R, Hobbs BD, Zhou J, et al. Genetic association and risk scores in a chronic obstructive pulmonary disease meta-analysis of 16707 subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2017; 57: 35-46.
58. Propokenko D, Sakornsakolpat P, Fier HL, et al. Whole-genom sequencing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018; 59: 614-622.
59. Boueiz A, Lutz SM, Cho MH, et al. Genome-wide association study of the genetic determinants of emphysema distribution. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 757-771.
60. John C, Artigas MS, Hui J, et al. Genetic variants affecting cross-sectional lung function in adults show little or no effect on longitudinal lung function decline. *Thorax* 2017; 72: 400-408.
61. Morrow JD, Qiu W, Chhabra D, et al. Identifying a gene expression signature of frequent COPD exacerbations in peripheral blood using network methods. *BMC Med Genomics* 2015; 8(1):1-11.
62. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, et al. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996; 90: 79-85.
63. Majori M, Corradi M, Caminati A, et al. Predominant Th1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with COPD. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 458-462.

64. Saetta M, Mariani M, Panina-Bordignon P, et al. Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 165: 1404-1409.
65. Di Stefano A, Caramori G, Capelli A, et al. STAT4 activation in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 78-85.
66. Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest* 2010; 138: 1140-1147.
67. Zhang J, Chu S, Zhong X, et al. Increased expression of CD4+ IL-17+ cells in the lung tissue of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and smokers. *Internat Immunopharmacol* 2013; 15: 58-66.
68. Zhu J, Majumdar S, Qiu Y, et al. Interleukin-4 and interleukin-5 gene expression and inflammation in the mucus-secreting glands and subepithelial tissue of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 220-2228.
69. Barczyk A, Pierzhalo W, Kon OM, et al. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1484-1492.
70. Shirai T, Suda T, Inui N, et al. Correlation between peripheral blood T-cell profiles and clinical inflammatory parameters in stable COPD. *Allergol Internat* 2010; 59: 75-82.
71. Martin TR, Raghu G, Maunder RJ, et al. The effects of chronic bronchitis and chronic airflow obstruction on lung cell populations recovered by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 254-260.
72. Thompson AB, Daughton D, Robbins RA, et al. Intraluminal airway inflammation is chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1527-1537.
73. Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 537-548.
74. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 530-534.
75. Peleman RA, Ryttilä PH, Kips JC, et al. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 839-843.
76. Subramanian DR, Jenkins L, Edgar R, et al. Assessment of pulmonary neutrophilic inflammation in emphysema by quantitative positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1125-1132.
77. Singh D, Edwards L, Tal-Singer R, et al. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. *Respir Res* 2010; 11(77): 1-12.
78. Butler A, Walton GM, Sapey E. Neutrophilic inflammation in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: J Chron Obstr Pulm Dis* 2018; 15: 392-404.
79. Hughes MJ, Sapey E, Stockley R. Neutrophil phenotypes in chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13: 951-967.
80. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 542-548.
81. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and COPD. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 636-645.
82. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exper Allergy* 1996; 26: 766-774.
83. Pesci A, Balbi B, Majori M, et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12: 380-386.
84. Zhu J, Qiu S, Majumdar S, et al. Exacerbations of bronchitis. Bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 109-116.
85. Bafadhel M, Saha S, Siva R, et al. Sputum IL-5 concentration is associated with a sputum eosinophilia and attenuated by corticosteroid therapy in COPD. *Respiration* 2009; 78: 256-262.
86. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbation in COPD. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 965-974.
87. Eltboli O, Mistry V, Barker B, et al. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20: 667-670.
88. Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest* 2016; 126: 3279-3295.
89. Kim VL, Coombs NA, Staples KJ, et al. Impact and associations of eosinophilic inflammation in COPD: analysis of the AERIS cohort. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700853.
90. Proboszcz M, Mycroft K, Paplinska-Goryca M, et al. Relationship between blood and induced sputum eosinophils, bronchial hyperresponsiveness and reversibility of airway obstruction in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: J Chron Obstr Pulm Dis* 2019; 16: 354-361.
91. Hamad GA, Cheung W, Crooks MG, et al. Eosinophils in COPD: how many swallows make a summer? *Eur Respir J* 2018; 51: 1702177.
92. Landis SH, Suruki R, Hilton E, et al. Stability of blood eosinophil count in patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD: J Chron Obstr Pulm Dis* 2017; 14: 382-388.
93. Van Rossem I, Hanon S, Verbanck S, et al. Blood eosinophil counts in chronic obstructive pulmonary disease: Adding within-day variability to the equation. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 730-732.
94. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014; 44: 1687-1700.
95. Brightling CE, Monteeiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in COPD: A randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480-1485.
96. Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J* 2015; 45: 525-537.
97. David B, Bafadhel M, Koenderman L, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax* 2021; 76: 188-195.
98. Fletcher CM. Chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 483-494.
99. Orié NGM. Correlations of emphysema and asthmatic constitution. *Acta Allergol* 1961; 16: 407-409.
100. Vermeire PA, Pride NB. A „splitting” look at chronic nonspecific lung disease (CNSLD): common features but diverse pathogenesis. *Eur Respir J* 1991; 4: 490-496.

101. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64: 728-735.
102. Soler-Ctaluña JJ, Cosío B, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronchopneumol* 2012; 48: 331-337.
103. Nuñez A, Sarasate M, Loeb E, et al. Practical guide to the identification and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). *COPD: J Chron Obstruct Pulm Dis* 2019; 16: 1-7.
104. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011; 12: 127: 1-8.
105. Menezes AMB, de Oca MM, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype. *Chest* 2014; 145: 297-304.
106. Zhou XL, Zhao LY. Comparison of clinical features and outcomes for asthma-COPD overlap syndrome vs. COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharm Sci* 2021; 25: 1495-1510.
107. Nagy LB: Az asthma-COPD átfedő szindróma. *LAM* 2015; 25: 499-506.
108. Boulet LP, Boulay MÉ, Dérial JL et al. Asthma-COPD overlap phenotypes and smoking: Comparative features of asthma in smoking and non-smoking patients with an incomplete reversibility of airway obstruction. *COPD: J Chron Obstr Pulm Dis* 2017; 15: 130-138.
109. Okazawa M, Imaizumi K, Mieno Y, et al. Ratio of maximal inspiratory to expiratory flow aids in the separation of COPD from asthma. *COPD: J Chron Obstr Pulm Dis* 2020; 17: 230-239.
110. Kraemer R, Gardin F, Smith HJ, et al. Functional predictors discriminating asthma-COPD overlap (ACO) from chronic obstructiv pulmonary disease (COPD). *Internat J Chron Obstr Pulm Dis* 2022; 17: 2723-2743.
111. Itabashi S,, Aikawa T, et al. Allergic sensitization in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1990; 57: 384-388.
112. Toyota H, Sugimoto N, Kobayashi K, et al. Comprehensive analysis of allergen-specific IgE in COPD: mite-specific IgE specifically related to the diagnosis of asthma-COPD overlap. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021; 17(13): 1-9.
113. Lim JU, Kim DK, Lee MG, et al. Clinical characteristics and changes of clinical features in patients with asthma-COPD overlap in Korea according to different diagnostic criteria. *Tuberc Respir Dis* 2020; 83(Suppl 1): S34-S45.
114. Hersh CP, Zacharia S, Chelvanb RPA, et al. Immunglobulin E as a biomarker for the overlap and atopic asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Obstr Pulm Dis* 2020; 7: 1-12.
115. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Internat J COPD* 2012; 7: 283-289.
116. 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: 63-72.
117. Li M, Yang T, He R, et al. The value of inflammatory biomarkers in differentiating asthma-COPD overlap from COPD. *Internat J Chron Obstr Pulm Dis* 2020; 15: 3025-3037.
118. Lee HY, Kang JY, Yoon HK, et al. Clinical characteristics of asthma combined with COPD feature. *Yonsei Med J* 2014; 55: 980-986.
119. de Llano LP, Cosío G, Iglesias A, et al. Mixed Th2 and non-Th2 inflammatory pattern in the asthma-COPD overlap: a network approach. *Internat J COPD* 2018; 13: 591-601.
120. Gava G, Núñez A, Esquinas C, et al. Analysis of blood biomarkers in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and with asthma-COPD overlap (ACO). *COPD: J Chron Obstr Pulm Dis* 2020; 17: 306-310.
121. Takayama Y, Ohnishi H, Ogasawara F, et al. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophils counts in the diagnosis of asthma-COPD overlap. *Internat J COPD* 2018; 13: 2525-2532.
122. Christenson SA, Steiling K, van der Berge M, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 758-766.