

Az asztma–COPD overlap szindróma – Diagnosztikai és terápiás kihívások

dr. Pákó Judit¹, dr. Bikov András², dr. Horváth Ildikó¹

¹ Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest

² Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Az asztma–COPD overlap szindróma krónikus légúti obstrukcióval járó, mind az asztma, mind a COPD klinikai jegyeit hordozó, változatos manifesztációt mutató kórkép. Annak ellenére, hogy prevalenciája 2% körülire becsülhető, elenyésző a megbetegedéssel foglalkozó kutatások, tanulmányok száma. Ez valószínűleg egy széles körben elfogadott definíció és egzakt diagnosztikus kritériumok hiányából adódhat.

Az ACOS asztmával és COPD-vel való kapcsolata nem pontosan tisztázott, genetikai vizsgálatokat végeznek annak megállapítására, hogy az egyes kórképek genetikailag meghatározottak vagy csak kifejeződésükben, fenotípusukban különböznek egymástól.

Az ACOS jelenlegi terápiás ajánlásaiban nem specifikus szerek (inhalációs kortikoszteroidok és hosszú hatású bronchodilatátorok) szerepelnek, azonban klaszteranalízisek és biomarkervizsgálatok utat nyithatnak a krónikus, obstrukcióval járó légzőszervi betegségek fenotipizálása felé. Asztmában és COPD-ben számos új biológiai gyógyszerrel zajlanak fázis II-es, illetve fázis III-as vizsgálatok. A biztató eredményeket figyelembe véve valószínűleg már nem állunk messze a lehetőségtől, hogy a betegek precíz fenotipizálását követően az immunválasz kritikus pontjain célzottan és személyre szabottan beavatkozassunk.

Kulcsszavak: asztma–COPD overlap szindróma, fenotipizálás, személyre szabott kezelés, biomarkerek, klaszteranalízis

Asthma–COPD overlap syndrome: Diagnostic and therapeutic challenges

The asthma–COPD overlap syndrome (ACOS) is a chronic obstructive respiratory disease that shows features of both COPD and asthma. Although its prevalence is estimated to be approx. 2%, there are only a few studies dealing with the disorder. This might be related to the lack of definition and diagnostic criteria.

The relation of ACOS to asthma and COPD is still obscure, so genetic studies are performed to clarify whether each syndrome is genetically determined or they are just different expressions, phenotypes.

Currently, therapeutic recommendations for ACOS include nonspecific agents, such as inhaled corticosteroid and long-acting bronchodilator. However, the determination of immune biomarkers and cluster analyses might make the phenotypization of chronic respiratory patients possible. There are a number of new asthma and COPD biologics in the stage of phase II and phase III trials. The promising results of these studies suggest that we are not far from the day when following a precise phenotypization of patients, targeted and personalized intervention at critical points of the impaired immune system becomes possible.

Key-words: asthma–COPD overlap syndrome, phenotypes, personalized treatment, biomarkers, cluster analysis

Az overlap fogalma

Az overlap (magyar fordításban „átfedés”) szindróma fogalmával számos szakmában, így a tüdőgyógyászat területén is találkozhatunk. Olyan kórképeket illetnek az elnevezéssel, melyek egyidejűleg több betegség jegyeit hordozzák. Ilyen például a myositis és scleroderma vagy a primer biliaris cirrhosis és autoimmun hepatitis együttese. A tüdőgyógyászatban is többféle tünetegyüttest jelölhet az overlap megnevezés: az obstruktív alvási apnoe szindróma és a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) párhuzamos fennállását, illetve két vagy több légúti obstrukcióhoz vezető állapot meglétét.

Asztmás és COPD-s tünetek egyidejű megnyilvánulásának leírására az asztma–COPD overlap szindróma, rövidítve ACOS megnevezés használatos (1). Jelen közlemény ezen kórképpel foglalkozik, így a továbbiakban használt overlap kifejezés az ACOS-t jelöli.

Krónikus légúti obstrukcióval járó kórképek diagnosztikai kihívásai

Az asthma bronchiale és a COPD a két leggyakoribb krónikus légzőszervi megbetegedés. Prevalenciájuk egzakt definíció hiányában és diagnosztikus nehézségekből adódóan nehezen megbecsülhető. A COPD a felnőtt lakosság kb. 7 %-át (40 év fölött kb. 10%-át) (2), az asztma pedig kb. 4 %-át érinti (3).

A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) definíciója szerint (1) a COPD megelőzhető és kezelhető kórkép. Perzisztáló, általában progresszív és irreverzibilis légúti szűkület jellemzi, melynek háttérében a légutak és a tüdő káros anyagok által kiváltott krónikus gyulladása áll. A betegség súlyosságát az exacerbációk és a társbetegségek is befolyásolják.

A Global Initiative for Asthma (GINA) az asthma bronchiale-t heterogén megjelenésű betegségként határozza meg, melyet intermittáló és intenzitásában változó, reverzibilis légúti obstrukcióhoz társuló légzőszervi tünetek, mint sípoló légzés, nehézlégzés, mellkasi merevség és köhögés jellemeznék, háttérében általában a légutak krónikus gyulladása áll.

A krónikus légúti betegség tüneteivel jelentkezők azonban gyakran hordozzák mind a COPD, mind az asztma jegyeit.

Az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság 1995-ben publikált irányelve (4) szerint előfordulhat, hogy lehetetlen megkülönböztetni egymástól azon asztmás betegeket, akik légúti obstrukciója nem mutat komplett remissziót, és azokat a krónikus bronchitises vagy emphysemás betegeket, akiknél parciális légúti obstrukció vagy bronchialis hiperreaktivitás áll fenn. 20 évvel ezelőtt úgy fogalmaztak, hogy a remisszióba nem hozható asztmások COPD-sek is egyben. Tizenegy krónikus légzőszervi szindrómát különítették el, 6 esetben jelöltek átfedést kettő vagy több szindróma között, melyek közül hármat ma asztma–COPD overlap szindrómának tekintenénk.

Annak ellenére, hogy az elmúlt években több munkacsoport is megfogalmazott az overlap szindróma definíciójára és diagnosztikus algoritmusára vonatkozó javaslatokat, jelenleg nincs sem széles körben elfogadott definíciója, sem jól meghatározott diagnosztikus kritériumrendszere a betegségnek.

2014-ben a GOLD és a GINA közösen, első ízben jelölt ki diagnosztikai és kezelési stratégiát (1). Ezen útmutatás szerint az ACOS azonosítása a klinikai tünetek alapján történik: perzisztáló légúti obstrukcióval jellemezhető, mely mind az asztma, mind a COPD jegyeit hordozza.

Amennyiben fennáll krónikus légúti betegség gyanúja, az 1. táblázat szerint meg kell jelölni az asztmára, illetve COPD-re jellemző paramétereiket. Ezek aránya alapján állítható fel a diagnózis.

Kiegészítő vizsgálatok, mint a diffúziós kapacitás, a légúti hiperreaktivitás mérése, vérgázok, HRCT, illetve IgE, FeNO, vér eozinofil szám és a köpet gyulladást sejtjeinek vizsgálata szintén segítségünkre lehetnek a diagnosztikus orientációban.

Az ACOS prevalenciáját 2% körülire becsülik a teljes populációban (5, 6), míg COPD-sek és asztmások között kb. 20%-ra (6, 7). Gyakorisága az életkor előrehaladtával növekszik (8).

Idős korban különösen nehéz feladat az asztma és a COPD elkülönítése, ugyanis ekkor egyre inkább elmosódnak a kórképek határai. Gyakoribbá válik a fixált obstrukció, így az asztma manifesztá-

1. táblázat Krónikus, légúti obstrukcióval járó kórképek tünettani megközelítése

Jellemzők	Asztma	COPD
Kialakulás ideje	20 éves kor előtt	40 éves kor után
Tünetmintázat	Percenként, óránként vagy naponta változó Éjszaka vagy a kora reggeli órákban rosszabb Terhelés, érzelmi hatások (pl. nevetés), por- vagy allergén expozíció váltja ki	Kezelés ellenére nem változik Jobb és rosszabb napok váltakoznak, de a nap folyamán állandó; terhelésre nehézlégzés Krónikus köhögés, köpetürítés előzi meg a nehézlégzést, triggertől független
Légzésfunkció	Variábilis légúti obstrukció	Perzisztáló légúti obstrukció (FEV ₁ /FVC post-bronchodilátor <70%)
Légzésfunkció tünetmentes időszakban	Normális	Kóros
Anamnézis	Korábban felállított asztma diagnózis Asztma vagy egyéb allergiás megbetegedés a családi anamnézisben	Korábban felállított COPD, krónikus bronchitis vagy emphysema diagnózis Rizikótényezőknél való kitétség: dohányfüst, tüzelőanyagok
Lefolyás	Idővel nem romló tünetek, tünetek szezonális vagy éves variabilitása Spontán javulást mutathat, vagy azonnali javulás bronchodilátorra, 1 héten belüli javulás ICS-re	Lassan, de folyamatosan romló tünetek Rövid hatású bronchodilátor korlátozott hatású
Mellkasröntgen	Normális	Jelentős hyperinfláció

Megjegyzés: Ezen jellemzők különböztetik meg legjobban az asztmát és a COPD-t. Három vagy több jellemző egyazon kórkép oldalán valószínűsíti a diagnózist. Amennyiben egyenlő arányban oszlanak meg a jellemzők, megfontolandó az ACOS diagnózisa.

Diagnózis	Asztma	Asztma némely jellemzője	Mindkét kórkép jellemzői	COPD némely jellemzője	COPD
Diagnózis bizonyossága	Asztma	Valószínűleg asztma	Lehet ACOS	Valószínűleg COPD	COPD

Forrás: GOLD and GINA: Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). 2014.

lódhat COPD-ként. Súlyosabb tünetek jelenhetnek meg, illetve a légzésfunkció életkorral történő romlásáról, a légúti hiperreaktivitás fokozódásáról sem szabad megfeledkezni.

Vegyük példának egy olyan idős ember esetét (9), akinek anamnézisében szezonális allergia, asztma, illetve dohányzás szerepel, és krónikus nehézlégzésére progrediáló akut dyspnoe rakódott. Spirometria fixált légúti obstrukciót vagy parciális reverzibilitást mutat. Emelkedett teljes IgE és enyhén emelkedett NO-koncentrációt mérünk. A diagnózis: vajon COPD légúti hiperreaktivitással? Progrediáló asztma fixált vagy parciálisan reverzibilis obstrukcióval? Esetleg ACOS? Nem egyértelmű a válasz.

A holland–brit vita

A krónikus légúti szűkülettel járó betegségek viszonyrendszerével kapcsolatos egy több évtizede húzódozó, mind a mai napig megnyugtató módon nem rendezett szakmai diskurzus, az úgynevezett holland–brit vita.

Orie 1961-ben megfogalmazott, majd a 90'-es évek elején újragondolt, holland hipotézis néven közismertté vált elmélete szerint (10) az asztma, a krónikus bronchitis és az emphysema ugyanazon entitás, a krónikus nem specifikus tüdőbetegség különböző megnyilvánulási formája. Elmélete szerint tehát közös genetikai háttérű betegségcsoportról van szó, ahol a közös patofiziológiai tényező a diffúz légúti szűkület, patomechanizmusát pedig endogén és exogén faktorok befolyásolják. Vélekedése szerint ez lehet a magyarázata, hogy nem minden dohányos esetében lépnek fel a betegség tünetei.

A fenotípust tehát a genetikai és környezeti faktorok együtthatásának, az életkor és a nem, a komplikációk megléte és intenzitása, illetve az esetleges kezelés és hatékonysága függvényének tekinti.

Az elmélet szerint a diffúz légúti obstrukció mértéke bárhol elhelyezkedhet a teljes mértékben reverzibilis és a teljes mértékben irreverzibilis között húzódozó skálán. Úgy vélte, nem rendelkezünk elegendő információval ezen kórképek differenciálásához.

A hipotézis 1991-es újragondolásakor már két csoportra osztották a megbetegedéseket. Az összetartozó krónikus bronchitis és emphysema patogenezisében a dohányzás, foglalkozási ártalom és egyéb káros környezeti hatások játszanak szerepet, míg az asztma jobban definiálható, különálló entitás, melynek fő patogenetikai tényezője az allergiás szenzitizáció.

A holland hipotézis bírálói szerint e megközelítés által értékes információkat veszítünk, hiszen számos jellemző alapján csoportosíthatóak a betegek, így pedig specifikusabb vizsgálatokra nyílik lehetőség (11). Mint ahogyan az alfa-1-antitripszin hiányos emphysemát már sikerült leírni, valószínűsíthető, hogy a jövőben további különálló entitásokat sikerül azonosítani. A holland hipotézis leghangosabb bírálói brit kutatók, innen az ellentábor álláspontjának – miszerint különálló kórképekről van szó – brit hipotézis elnevezése.

Azt viszont a brit kritikusok is elismerik, hogy nagy valószínűséggel mindig maradnak majd olyan kórállapotok, melyek között csak a különböző módokon és intenzitással kifejeződő tünetek jelentik a különbséget. Ezek pedig pontosan az atípusos tüneteket mutató overlap szindrómás betegek, akik a két végpont, a két klasszikus fenotípus között helyezkednek el. Azonban esetükben is valószínűbbnek tartják, hogy a két kifejezetten gyakori megbetegedés, az asztma és a COPD együttes fennállásáról van szó.

A fenti kórképek eredetének kérdésére teljes bizonyossággal csak a genetikai vizsgálatok adhatják meg a választ, melyek várhatóan a jövőbeli kutatások egyik jelentős irányvonalát képezik majd.

Jelen ismereteink szerint az asztmához és COPD-hez társítható génpolimorfizmusok között nincs számottevő egyezőség (11). Napjainkig mindössze néhány, mindkét betegséggel összefüggésbe hozható SNP-t írtak le. Ilyen a TNF α promotor régiójának polimorfizmusa, mely a gyulladásos válasz felerősítésén keresztül határozhatja meg a betegség súlyosságát. Azonban hasonló eltérést más gyulladásos betegségekben (pl. Crohn-betegségben) is leírtak, így ez nem tekinthető légúti gyulladásra specifikus leletnek (12). Újjonnan leírt, asztmával

és COPD-vel is kapcsolatba hozott gének, melyek szintén a betegség súlyosságát határozhatják meg, az ADAM33 (13) és a DPP10 (14). Az ADAM33 a 20p13-as kromoszómarégióban helyezkedik el, kapcsolatba hozható a bronchialis hiperreaktivitással, illetve szerepet játszhat a bronchialis remodeling folyamatában. A DPP10 a 2q14-es kromoszómarégióban helyezkedik el, káliumcsatornák működését befolyásolja.

Mindössze egy olyan tanulmány érhető el, mely célzottan az overlapes betegek génpolimorfizmusait kutatja (15). (Megjegyzendő, hogy kissé elnagyoltan azokat a COPD-s betegeket sorolja az ACOS csoportba, akiknél korábban felállították asthma bronchiale diagnózisát is.) Fehérbőrű és afroamerikai betegek adatainak metaanalízise alapján a legszorosabb (de nem szignifikáns) aszociációt a 14-es kromoszómán található GPR65 gén SNP-je mutatta. A gén fehérjeterméke egy G-fehérje kapcsolt receptor, mely fontos szerepet játszik az eozinofil aktivációban és a proinflammatorikus citokinek extracelluláris gátlásában. Kizárólag a fehérbőrűek adatait vizsgálva 2 génben találtak genetikai variációkat: a CSMD1 génben, melyet korábban már kapcsolatba hoztak emphysemával, illetve a SOX5 génben, melyet általánosságban a COPD kialakulásával hoztak összefüggésbe, továbbá minden bizonnyal szerepet játszik a tüdő fejlődésében.

A genetikai kutatások jelenlegi eredményei alapján tehát nem lehet teljes biztonsággal következtetni az ACOS, a COPD és az asztma kapcsolatára.

Az ACOS diagnózisának klinikai jelentősége

Gyakori előfordulása ellenére elenyésző az ACOS-szal foglalkozó klinikai vizsgálatok száma. A munkacsoportok szívesebben fókuszálnak az asztmás vagy a COPD-s csoportokra, és a prospektív, ill. randomizált kontrollált vizsgálatokból rendre kizárják az overlapes populációt. Esetükben ugyanis, amint azt láthattuk, nem egy egységes, jól körülhatárolható betegcsoportról van szó, ez pedig megnehezíti az eredmények értékelését. A rendelkezésre

álló információink többnyire retrospektív, illetve obszervációs vizsgálatokból származnak.

Miért lényeges mégis, hogy a mindennapi gyakorlatban megkülönböztessük az ACOS-t az asztmától és a COPD-től? Miért nem elégedhetünk meg a krónikus légúti obstrukció diagnózisával?

Egyfelől az ACOS lefolyása, klinikai manifesztációja eltér az izolált kórképektől. Az ACOS-osok körében gyakrabban lép fel akut exacerbáció (5, 7, 15, 16, 17), valamint súlyosabb epizódokra kell számítani (15, 16.). Az akut exacerbáció incidenciája 2,5-szer magasabb, mint a tisztán COPD-s csoportban (7). Ennek megfelelően gyakrabban kerül sor hospitalizációra is, mint COPD-ben (5, 16, 18), illetve a gyógyszerigény is jelentősebb (18). Kifejezettebb esetükben a nehézlégzés (17), BODE-indexük magasabb (16), valamint asztmásokkal és COPD-sekkel összehasonlítva a légúti obstrukció mértéke körükben adódott a legnagyobbak (18). Életminőségük elmarad az izolált betegcsoportokétól (16, 17, 18, 19), fizikai aktivitásuk is csekélyebb (17).

A fentiekben túl a diagnózis precíz felállítása jelentős terápiás konzekvenciával is bír.

Bár bizonyítékon alapuló terápia kellő számú és erősségű klinikai vizsgálat hiányában nem áll rendelkezésre, a GOLD és a GINA közös ajánlást fogalmazott meg az ACOS-os betegek kezelésére (1).

Eszerint amennyiben ACOS gyanúja felmerül, már enyhe asztmás tünetek is inhalációs kortikoszteroid- (ICS) kezelés indikációját képezik, a tünetek súlyosságától függően alacsony vagy közepes dózisban. Javasolt továbbá hosszúhatású β_2 -agonista (LABA).

Fontos, hogy ACOS esetén LABA monoterápia nem végezhető, minden esetben ICS-dal szükséges kombinálni.

Amennyiben a valószínű diagnózis COPD, tüneti bronchodilatátor-kezelés szükséges, mely ICS-dal kombinálható, de ICS monoterápia nem végezhető.

Míg asztmában a szteroidkezelés általában hatékonyan bizonyul, addig COPD-ben legtöbbször nem hoz eredményt. Az eltérő terápiás válasz a farmakogenomikai különbségeken túl a kórképek eltérő immunológiai hátteréből adódik.

A krónikus légúti szűkülettel járó betegségek immunológiája

Asztmában és COPD-ben a légutak gyulladása eltérő mechanizmus következménye.

Míg asztmára hízósejt-aktiváció, eozinofil sejtes és CD4+ limfocitás (Th2-es típusú) gyulladás jellemző, COPD-ben a makrofágok, neutrofilek és CD8+ limfociták (Th1-es típusú) a meghatározó gyulladássalos sejtek. Viszont ez a különbség nem obligát, hiszen például dohányzás hatására asztmában is kifejezettebbé válik a neutrofiles gyulladás, illetve COPD exacerbációjában megemelkedik az eozinofilszám (20). A gyulladássalos mediátorok szintén különbözőek: asztmában bronchoconstrictorok (hisztamin, ciszteínil leukotriének, prosztaglandin C2, IL-5, IL-13), COPD-ben pedig neutrofil kemotaktikus mediátorok (LTB₄, IL-8) játsszák a legfontosabb szerepet.

A neutrofiles asztma jellemzően szteroidrezisztens, míg eozinofil COPD-ben a légúti obstrukció gyakran szteroid hatására reverzibilis. *Kitaguchi* és mtsai. vizsgálatában asztmás tüneteket is mutató COPD-sek körében ICS-kezelés hatására szignifikánsan nagyobb FEV₁ javulás következett be, mint tisztán COPD-s betegek között. Előbbi csoportban magasabb volt a vér és a köpet eozinofilszáma, illetve a FEV₁-érték a köpet eozinofilszámával arányosan emelkedett. ROC-görbe analízis alapján a köpet eozinofilszám 82,4%-os szenzitivitással és 84,8%-os specificitással jelezte az ACOS-t (21).

COPD-s betegek kortikoszteroid dóziszát a bronchialis eozinofília mértéke alapján, nem pedig a jelenlegi ajánlások alapján meghatározva hatékonyabban sikerült megelőzni az exacerbációkat és javítani az életminőséget (22).

Jövőbeli terápiás irányok, célzott kezelési lehetőségek kutatása

Az ACOS ígéretes terápiás szerének tekinthető a tiotropium, mely ACOS-osok körében végzett randomizált kontrollált vizsgálatban szignifikánsan javította a légzésfunkciót, illetve hatására csökkenteni lehetett az eseti szerek alkalmazását (23).

Azonban fontos, hogy ne csak a kislégúti gyulladásra, simaizom diszfunkcióra, vagy az idegvég-

ződésekre ható szerekre koncentráljunk, hanem a célzott, esetleg a személyre szabott kezelés lehetőségét felvető célpontokra is, mint a citokinhálózat, a humorális és celluláris folyamatok.

A jövőben az eltérő immunológiai mintázat, a különböző immunológiai markerek jelenthetik az egyes fenotípusok megbízható elkülönítésének, illetve célzott kezelésének kulcsát.

Ennek megfelelően több munkacsoport is igyekezett a krónikus légzőszervi betegek körében klaszteranalízis segítségével jól körülhatárolható csoportokat létrehozni, és a csoportokra specifikus, diagnosztikus vagy terápiás potenciállal rendelkező biomarkereket feltárni.

Krónikus, légúti obstrukció tüneteit mutató betegek fenotipizálása

Weatherall és mtsai. klaszteranalízisében (18) klinikai kérdőívek, légzésfunkciós paraméterek, kilégzett NO-koncentráció, plazma IgE, eozinofil sejtszám, illetve CT-felvétel alapján öt klaszter vált elkülöníthetővé. Az 1. klaszter feleltethető meg az overlap szindrómának: atópiás asztma krónikus bronchitis és emphysema jeleivel. A csoportot súlyos, de bronchodilatátor hatására reverzibilis légúti obstrukció, és a kilégzési csúcsáramlás variabilitása jellemezte. Gyakori lelet volt az ekcéma, rhinitis, dohányzás az anamnézisben, illetve jelentősen csökkent életminőség. A 2. klaszter az emphysema jegyeit hordozó csoport, egyidejű asztma és krónikus bronchitis fennállása nélkül. A 3. az atópiás asztmás csoport, krónikus bronchitis vagy emphysema jegyei nélkül. A 4. klasztert enyhe légúti obstrukciót mutató betegek alkották emphysema és krónikus bronchitis tünete nélkül, atópia és releváns dohányzási anamnézis nélkül. Az 5. klasztert légúti obstrukció és krónikus köpetürítés jellemezte.

Ghebre és mtsai. a köpet citokinprofilja alapján (mind a sejtes fázis, mind a felülúszó mediátorainak meghatározásával) végeztek klaszteranalízist asztmások és COPD-sek körében (24). 3 klaszter különült el: Az elsőt Th2 típusú gyulladássalos mediátorok és eozinofília jellemezte. Ezzel szinkronban a betegek 95%-a asztmás volt, 5%-uk viszont COPD-s. A 2. klaszterre neutrofil gyulladás, emelkedett IL-1b

(aktivált makrofágok termelte citokin), IL-8 (neutrofil kemotaktikus faktor; makrofágok, epithel-, endothel- és légúti simaizomsejtek által termelt kemokin) és IL-10 (humán citokinszintézis-gátló faktor, antiinflammatorikus citokin), valamint TNF α -szint volt jellemző, illetve ebben a csoportban volt legmagasabb a bakteriális kolonizáció aránya. 60%-ban asztmások, 40%-ban COPD-sek kerültek ide. A harmadik klaszter kevert granulocitás légúti gyulladást mutatott magas IL-6 (T-sejtek és makrofágok termelte proinflammatorikus citokin) és CCL13 (kislégúti makrofágok által termelt, eozinofil migrációt előidéző kemokin) szintekkel. Ezt a klasztert 95%-ban COPD-s, 5%-a asztmás betegek alkották. Eredményeikkel mind a brit, mind a holland hipotézis mellett szolgáltatott érveket, hiszen jól definiálható COPD-s és asztmás csoportokat különítettek el, de kirajzolódott egy köztes csoport is.

Az overlapes klaszter megkülönböztetésére az IL-1b és a TNF α szintje bizonyult legalkalmasabbnak. A magas bakteriális kolonizációs arány miatt felmerül ebben a csoportban makrolidok esetleges hatékonysága, illetve antineutrofil terápia (pl. monoklonális IL-8 receptor antitest) indikációja is.

A köpet sejtszámának és gyulladási mediátor profiljának vizsgálata tehát alkalmas lehet arra, hogy elkülönítse az izolált és az overlapes betegcsoportokat, ezáltal bizonyos célzott terápiákra hasonlóan reagáló csoportokat kirajzoljon.

Szintén potenciális diagnosztikus és terápiás célpontok felkutatása céljából hasonlították össze különböző immunológiai markerek koncentrációját az egyes betegcsoportokban.

Biomarker-vizsgálatok krónikus légúti obstrukció tüneteit mutató betegekben

Az immunológiai markerek koncentrációjának összehasonlítása az egyes betegcsoportokban szintén potenciális diagnosztikus és terápiás célpontok felkutatását szolgálja.

Asztmások, COPD-sek és ACOS-osok körében meghatározták két pneumociták által termelt marker, a surfactant protein A (SP-A), illetve előrehaladott glikációs végtermékek szolubilis receptorának (sRAGE) plazmaszintjét, illetve köpetben két, neutrofilek

által termelt marker, a myeloperoxidáz (MPO) és a neutrofil zselatináz-kapcsolt lipokalin (NGAL) koncentrációját (ez utóbbit légzőhám is termelheti) (25).

A SP-A a veleszületett immunválasz részeként opsonizálja a baktériumokat az alveolusokban. A sRAGE szintén a veleszületett immunválasz részét képezi, ligandkötése proinflammatorikus gének aktiválását idézi elő. A MPO a neutrofilek oxidatív kirobbanásakor citotoxikus hatású hypoklórossavat termel. A NGAL a bakteriális növekedés gátlásán keresztül szintén fontos szerepet tölt be a veleszületett immunválasz folyamatában. Akut veseelégtelenség kimutatásában jelenleg is megbízhatóan használt biomarker.

Az ACOS-os csoportban szignifikánsan magasabb MPO és SP-A-szintet, valamint szignifikánsan alacsonyabb sRAGE koncentrációt mértek, mint asztmásban. Az NGAL-szint szignifikánsan magasabb volt ACOS-ban, mint COPD-ben, olyannyira, hogy alkalmasnak bizonyult COPD és ACOS megkülönböztetésére.

Gyulladásos mediátorok és klinikai jellemzők közötti összefüggéseket keresve egészséges, asztmás, COPD-s és ACOS-os csoportok IL-6 szintjét és CRP értékét határozták meg (26). A medián CRP-érték egészségesekben volt a legalacsonyabb, és fokozatosan nőtt az asztmás, ACOS-os csoportokban, és COPD-ben volt a legmagasabb. Azonban azoknak a betegeknek az aránya, akiknél emelkedett CRP-értéket mértek, nem különbözött az egyes csoportokban. ACOS-ban szignifikánsan magasabb IL-6 szintet mértek, mint egészségesek vagy asztmások körében, valamint az emelkedett IL-6 értéket mutatók aránya is szignifikánsan magasabbnak bizonyult.

COPD-ben az IL-6 és CRP szint emelkedése jól ismert. Az ACOS-ban tapasztalt gyulladási mediátorszintek és a szisztémás gyulladás gyakorisága jelen vizsgálatban közel megegyezett a COPD-s csoportéval.

A klinikai paraméterek tekintetében az életkor, a FEV₁-érték és a cardiovascularis betegségek az IL-6 szint szignifikáns prediktorainak adódtak. Az IL-6 koncentrációja COPD-hez hasonlóan ACOS-ban is fordított arányosságot mutatott a FEV₁-értékével.

Ezen tanulmányok eredményei előremutatóak, azonban számos további vizsgálat szükséges e markerek terápiás célpontként történő esetleges hasznosításához.

Krónikus légúti obstrukcióval járó kórképek kísérleti fázisban lévő gyógyszerei

ACOS-ban leghamarabb azon készítmények alkalmazása várható, melyek asztmában, ill. COPD-ben már vagy bevezetésre kerültek, vagy erre várhatóan a közeljövőben sor kerül.

Ilyen a súlyos asztma kezelésére jelenleg is elérhető anti IgE monoklonális antitest, az omalizumab, valamint a súlyos COPD-ben (C vagy D csoportban) alternatív szerként kombinációban külföldön már jelenleg is alkalmazható foszfodiészteráz 4-gátló roflumilast (Magyarországon még nem forgalmazott).

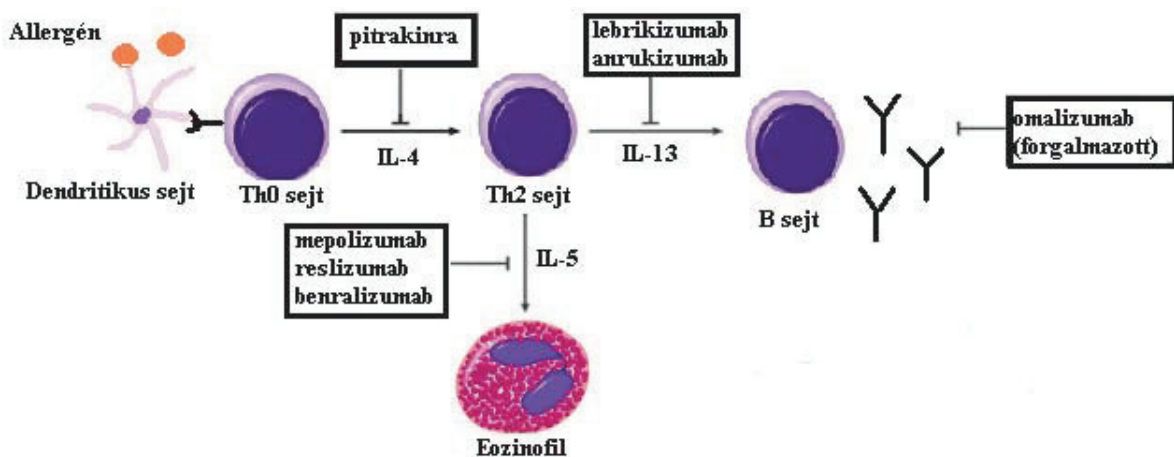
Asztma terápiájára számos, az immunválasz különböző pontjain beavatkozó biológiai gyógyszerrel folytatnak ígéretes kísérleteket (1. ábra), melyek akár az overlap szindrómás betegek esetében is előrevetítik a célzott, személyre szabott kezelés lehetőségét.

Fázis III szakaszban tart két anti IL-5 monoklonális antitest (mepolizumab, ill. reslizumab) vizsgálata, valamint zajlanak az anti IL-5 receptor α monoklonális antitest (benralizumab) fázis IIb kísérletei. Az IL-5 túlnyomórészt Th2 sejtekben termelődik, és az eozinofilek képződését, érését, so-

rozását, túlélését mediálja. Gátlása eddigi vizsgálatok alapján súlyos asztmában hozhat javulást, szignifikánsan csökkentette ugyanis az exacerbációk számát (28). Jól kontrollált, enyhe asztmában nem bizonyult hatásosnak. A benralizumabot COPD-sek körében is tesztelik. A fázis IIa vizsgálat eredményei szerint a légzésfunkció szignifikáns javulását idézte elő, illetve azon COPD-sek esetében, akiknél emelkedett kiindulási eozinofilszámot mértek, csökkentette az exacerbáció gyakoriságát és javította a betegség-specifikus életminőséget is (29). Ez utóbbi eredmények az ACOS tekintetében kifejezetten perspektivikusak.

Szintén fázis II-es vizsgálati szakban van két anti IL-13 monoklonális antitest, a lebrikizumab és az anrukizumab (30). Az IL-13-at Th2 sejtek és hízósejtek szekretálják. Az allergiás légúti megbetegedések számos, bronchialis obstrukcióhoz vezető tényezőjét indukálja, mint a légúti hiperreaktivitást, a mucos hiperreakciót, a kemokinszekréciót. Szerepet játszik az aktivált B-sejtek IgE-termelésének előidézésében is.

Egy IL-4 és IL-13 antagonistá, a pitrakinra gyógyszervizsgálatai a fázis IIb szakaszban tartanak. Szárazpor-inhalátorral adagolva nem kontrollált asztmában azokban az alcsoportokban idézett elő szignifikáns exacerbáció csökkenést, melyekben előzetesen magas eozinofilszámot és emelkedett FeNO-t mértek (31). (Az IL-4 a naiv helper T sejtek Th2 sejté történő differenciálását indukálja.)



1. ábra Egyes kísérleti fázisban lévő biológiai gyógyszerek támadáspontja asztmában

Összegzés

Az asztma–COPD overlap szindróma gyakorisága ellenére definíció és diagnosztikus kritériumok hiányában mind a betegellátásban, mind a klinikai vizsgálatok terén háttérbe szorul. Genetikai vizsgálatok segíthetnek a krónikus, obstrukcióval járó légúti betegségek viszonyrendszerének felderítésében, klaszteranalízisek és biomarkervizsgálatok pedig a betegek fenotipizálásában, mely mérföldkőnek tekinthető a személyre szabott kezelés felé vezető úton. Asztmában és COPD-ben számos új, az immunválasz különböző pontjain beavatkozó biológiai gyógyszerrel zajlanak fázis II-es, illetve fázis III-as vizsgálatok, melyek biztató eredményei előrevetítik a célzott beavatkozás lehetőségét.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény a Tüdőgyógyászati, Allergológiai és Immunológiai Megbetegedések Nemzetközi Alapítvány pályázatára készült. A szerzők köszönetüket fejezik ki az Alapítványnak, amiért hozzájárult a közlemény publikálásához. A publikáció a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (dr. Bikov András részére) támogatásával készült.

IRODALOMJEGYZÉK

- GOLD and GINA: Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). 2014. <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>, utolsó elérés 2015. június 14.
- Halbert RJ. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2006; 28(3):523-532
- To T. et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012; 12:204
- American Thoracic Society: Standards for the Diagnosis and Care of patients with Chronic Obstructive Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; S77-S120
- Menezes AM. et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*, 2014; 145(2):297-304
- Gibson PG. et al. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax*, 2015; 70(7):683-691
- Chung WS. et al. Comparison of Acute Respiratory Events Between Asthma-COPD Overlap Syndrome and COPD Patients: A Population-Based Cohort Study *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(17):755
- de Marco R. et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*, 2013; 8:e62985.
- Zeki AA. et al. The asthma-COPD overlap syndrome: A common clinical problem in the elderly. *J Allergy*, 2011; ID 861926
- Sluiter HJ. et al. The Dutch Hypothesis (chronic non-specific lung disease) revisited. *Eur Respir J* 1991; 4:479-489
- Barnes PJ. Against the Dutch Hypothesis: Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Are Distinct Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174(3):240-243
- Bayley JP. et al. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes Immun* 2004;5:315-329.
- van Diemen CC. et al. A disintegrin and metalloprotease 33 polymorphisms and lung function decline in the general population. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005;172:329-333.
- Arinir U. et al. Polymorphisms in the PHF11 and DPP10 genes and association with asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:A273.
- Hardin M. et al: The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44:341-350
- Regan E.A. et al: Genetic epidemiology of COPD (COPD Gene) design study. *COPD* 2010; 7(1):32-43
- Miravittles M. et al: Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med* 2013; 107(7):1053-1060
- Weatherall M. et al: Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009; 34: 812-818
- Kauppi P. et al: Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011; 48(3):279-285
- Papawannou A. et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis.* 2014; 6(S1):S146-S151
- Kitaguchi Y. et al: Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7: 283-289.
- Siva R. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29:906-913
- Magnussen H. et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008; 102:50-56.
- Ghebre M.A. 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
- Iwamoto H. et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap. *Eur Respir J*, 2014; 43(2):421-429
- Fu J. et al: Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014; 6(4):316-324
- Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases. *Discov Med* 2012; 13:305-312
- Brightling CE. 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
- Samuel L. et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6(2):197-219
- Otulana BA. et al. A Phase 2b Study Of Inhaled Pitracinra, An Il-4/Il-13 Antagonist, Successfully Identified Responder Subpopulations Of Patients With Uncontrolled Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 183;2011:A6179