

Pierachille Santus

Professore di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi di Milano
Direttore UOC Pneumologia
Ospedale "L. Sacco", Polo Universitario
ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

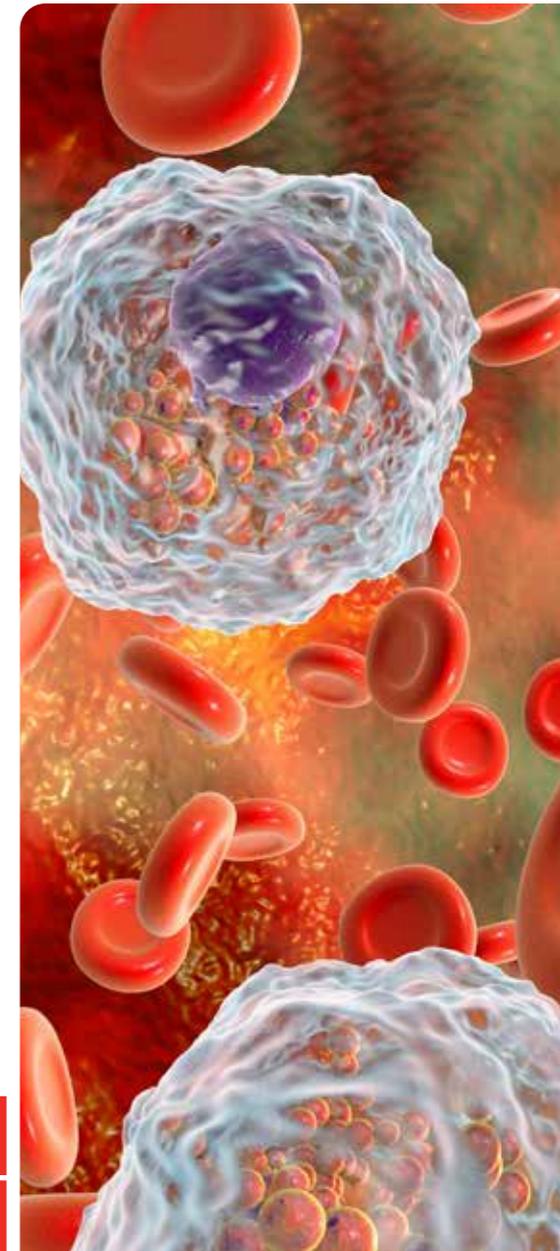
Utilizzo degli eosinofili nella stratificazione dei pazienti con BPCO

Introduzione

Negli ultimi anni gli eosinofili hanno acquisito un crescente interesse nella patogenesi e come biomarcatore nella BPCO. Il più recente documento GOLD 2020 raccomanda l'utilizzo della conta degli eosinofili nel sangue periferico come guida al trattamento per la BPCO nei pazienti di nuova diagnosi molto severi (GOLD D) e in quelli che manifestano riacutizzazioni nonostante il regolare trattamento con broncodilatatori.

È stato proposto il cut-off ≥ 300 cell/ μ l come il valore soglia che identifica i pazienti che possono beneficiare di un trattamento con corticosteroidi inalatori (ICS). Oltre a ciò è stata individuata una precisa correlazione con le riacutizzazioni: nei pazienti con una sola riacutizzazione l'anno soltanto, quelli con una conta eosinofila ≥ 300 cell/ μ l, hanno le maggiori probabilità di beneficiare del trattamento con ICS, mentre quelli con 2 o più riacutizzazioni/anno o 1 riacutizzazione molto grave con ospedalizzazione il cut-off è >100 cell/ μ l. Sotto il valore di 100 cell/ μ l non vi è alcuna evidenza di beneficio con il trattamento con ICS.

Anche se l'eosinofilia periferica può essere presente in concomitanza con infezioni da elminti o allergie, sembra che nei pazienti BPCO abbia una prevalenza sovrapponibile con la popolazione generale. Oltre a ciò, recenti stime attestano la prevalenza di pazienti frequenti riacutizzatori con eosinofilia ≥ 300 cell/ μ l a circa il 10% del totale. Se la conta degli eosinofili nel sangue può essere considerata un marker per l'utilizzo degli ICS nella BPCO un aspetto importante può essere la sua stabilità. A differenza dell'asma dove è estremamente variabile nel tempo, nei pazienti BPCO la conta degli eosinofili è relativamente stabile, in particolare in quelli che presentano valori più bassi ed è stato dimostrato che può essere influenzata dall'utilizzo di antibiotici e corticosteroidi sistemici, mentre il fumo e gli ICS hanno effetti trascurabili.



Caratterizzazione delle riacutizzazioni di BPCO

Per riacutizzazione di BPCO si intende un evento acuto caratterizzato da un peggioramento dei sintomi respiratori del paziente che va oltre le normali variazioni quotidiane e determina una modifica del trattamento farmacologico.

La diagnosi di riacutizzazione si basa esclusivamente sulla presentazione clinica del paziente che lamenta una variazione acuta dei sintomi (dispnea, tosse e/o produzione di espettorato al basale) superiore a quella quotidiana (**Figura 1**).

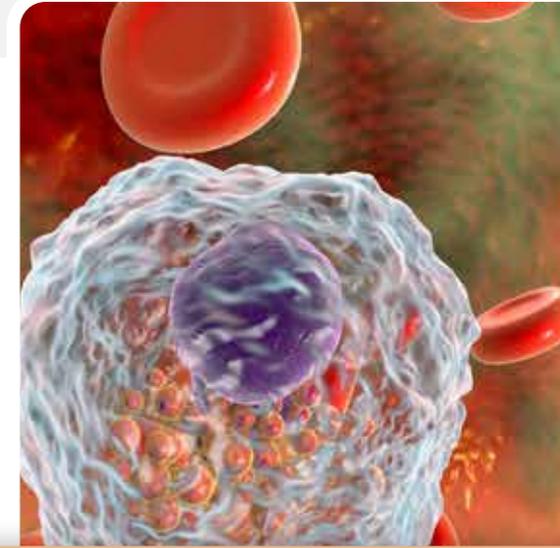


Figura 1. Criteri di Anthonisen per la definizione di riacutizzazione nella broncopneumopatia cronica ostruttiva

Tipo 1

aumento della dispnea, della quantità di escreato e della sua purulenza

Tipo 2

presenza di 2 di questi sintomi

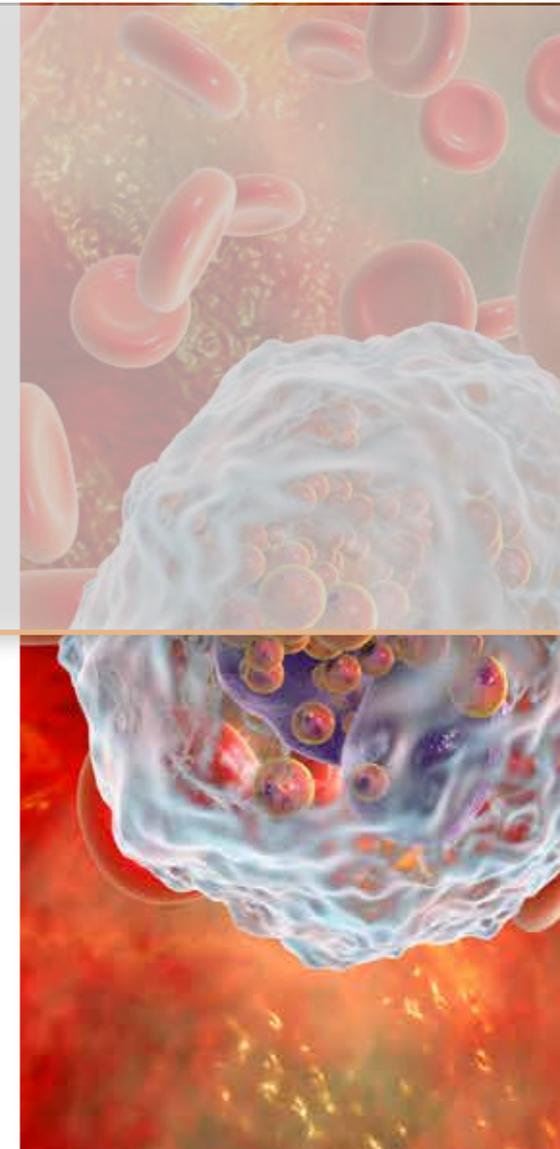
Tipo 3

presenza di 1 dei 3 sintomi in concomitanza con almeno uno dei seguenti:

- infezione delle alte vie aeree negli ultimi 5 giorni
- febbre senza altre cause
- aumento di tosse o wheezing
- aumento del 20% rispetto al basale del ritmo respiratorio o della frequenza cardiaca.

Numerosi fattori sono stati associati a un aumento del rischio di riacutizzazioni: età avanzata, maggiore gravità dell'ostruzione delle vie aeree, ipersecrezione cronica di muco, maggiore durata della BPCO, aumento della tosse e dell'espettorato, uso recente di corticosteroidi sistemici, antibiotici o farmaci per la BPCO, colonizzazione batterica, comorbidità (ad es. patologie cardiovascolari) e scarsa qualità di vita correlata alla salute.

Nella gestione quotidiana della BPCO, pensare alle riacutizzazioni e alla loro prevenzione/gestione è di fondamentale importanza. Sapere il numero di riacutizzazioni che un paziente BPCO ha avuto nell'anno precedente è essenziale per quantificare l'aumento del rischio di una riacutizzazione successiva alla prima fino a oltre la decima riacutizzazione per cui si rende ne-



cessario il ricovero ospedaliero. I dati presenti in letteratura ci dicono che la frequenza di una riacutizzazione severa successiva è tre volte più elevata dopo la seconda rispetto a quanto si osserva dopo la prima e quasi >25 volte più elevata dopo la decima rispetto a quanto si osserva dopo la prima. In definitiva, tanto maggiore è il numero di riacutizzazioni ed elevata la frequenza di comparsa, tanto più aumenta il rischio clinico dello stesso paziente BPCO.

Le Rouzic e colleghi (*Le Rouzic et al. Chest 2018*) hanno recentemente proposto un metodo per individuare i frequenti riacutizzatori, registrando in modo prospettico per 4 anni il numero di riacutizzazioni moderate e gravi di BPCO in 835 fumatori attuali ed ex con malattia GOLD fase 2-4. Di questi, i 464 pazienti che sono stati seguiti per tutti i 4 anni all'analisi statistica risultavano coerentemente inseriti in due cluster distinti. Il primo cluster era caratterizzato da una frequenza di riacutizzazione relativamente bassa ($0,71 \pm 0,54$ riacutizzazione / soggetto / anno) e comprendeva il 75% dei partecipanti, mentre il secondo cluster era definito da riacutizzazioni più frequenti ($2,89 \pm 1,07$ riacutizzazioni / soggetto / anno). Un'analisi estesa che ha coinvolto 608 partecipanti allo studio con almeno 2 anni di follow-up ha prodotto cluster simili.

Da notare che solo il 7% dei soggetti seguiti per la durata totale dello studio ha avuto due o più riacutizzazioni all'anno durante ciascuno dei 4 anni.

Questo studio ben progettato senza ipotesi a priori e con una solida analisi dei cluster conferisce ulteriore convalida alla soglia di due riacutizzazioni di BPCO all'anno come caratteristica degli individui a più alto rischio di eventi. Si tratta di un ulteriore studio longitudinale a conferma che solo una minoranza di soggetti subisce costantemente almeno due riacutizzazioni all'anno per 3-4 anni.



Validità del marker biologico “eosinofili” nella caratterizzazione della popolazione BPCO

Accanto al numero di riacutizzazioni nell'anno precedente, oggi è fondamentale conoscere anche il numero assoluto di eosinofili – valutati in fase di stabilità clinica e sul sangue periferico – dei pazienti affetti da BPCO (**Figura 2**).

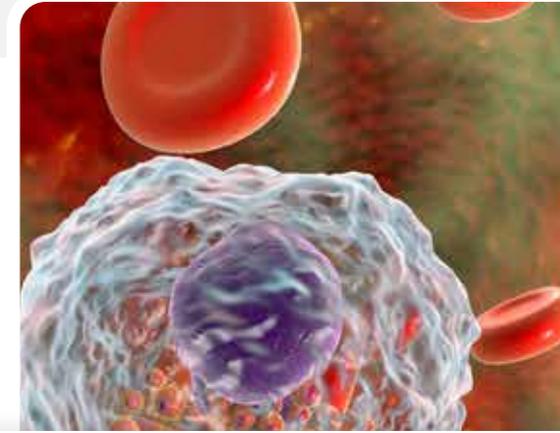
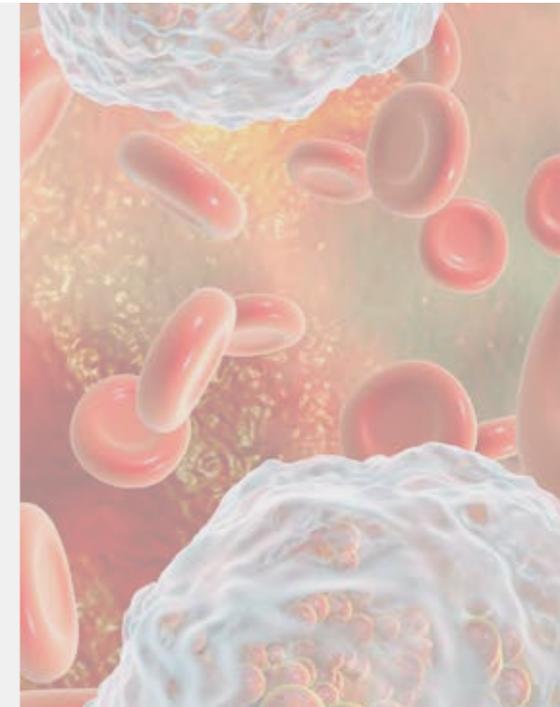
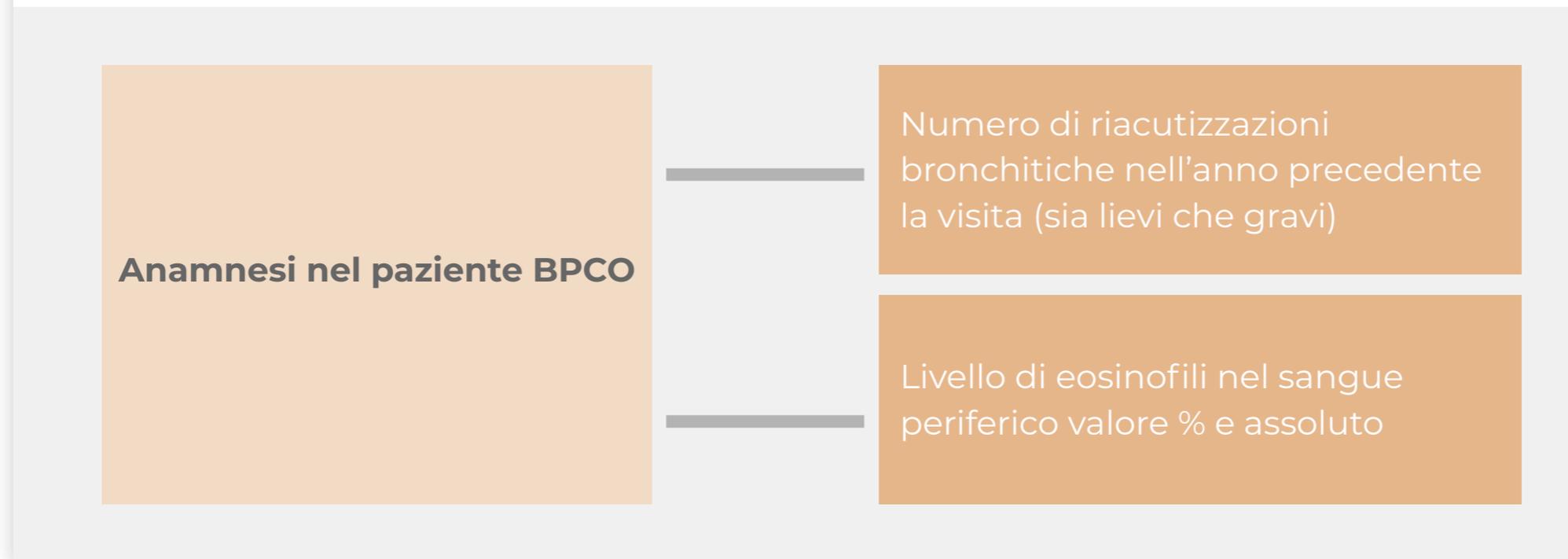
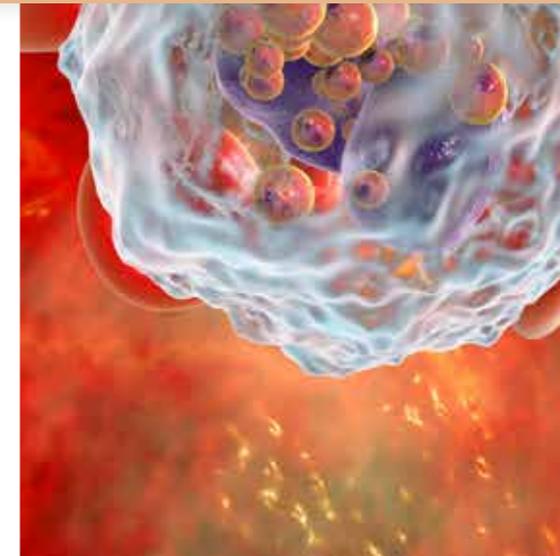


Figura 2. Riacutizzazioni e livello di eosinofili nel sangue periferico



Gli eosinofili sono granulociti che svolgono un ruolo fondamentale nell'infiammazione e nelle difese immunitarie. Derivano da progenitori midollari che, al termine della maturazione, vengono riversati nel sangue periferico e, in seguito a stimolazione da parte di specifiche interleuchine e fattori di crescita (come IL-3, IL-5, GM-CSF), possono andare incontro ad attivazione e migrare nei siti di infiammazione, grazie all'azione di fattori chemotattici, quali CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP3), CCL11 (eotaxin 1), CCL13 (MCP-4). A livello polmonare, gli eosinofili contribuiscono al mantenimento dell'infiammazione ed al conseguente danno tissutale liberando mediatori come la proteina basica maggiore, la proteina cationica eosinofila, le perossidasi, nonché varie citochine, chemochine e fattori di crescita.



Alcuni studi hanno messo in relazione la presenza di elevati livelli di eosinofilia nel sangue periferico o in altri campioni biologici con un aumentato rischio di andare incontro all'insorgenza di enfisema o ostruzione bronchiale severa nella BPCO, così come ad un aumento del rischio di riacutizzazioni. La correlazione fra infiammazione eosinofila e BPCO attualmente ha ricevuto molta attenzione in virtù della dimostrata correlazione fra eosinofilia nel sangue periferico e probabilità di risposta alla terapia con farmaci corticosteroidi inalatori (**Figura 3**).

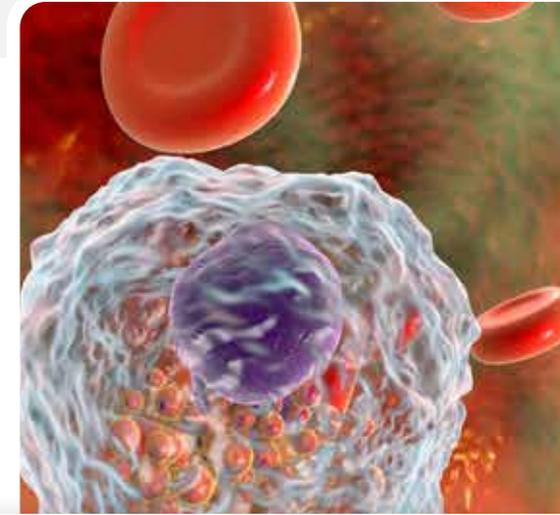
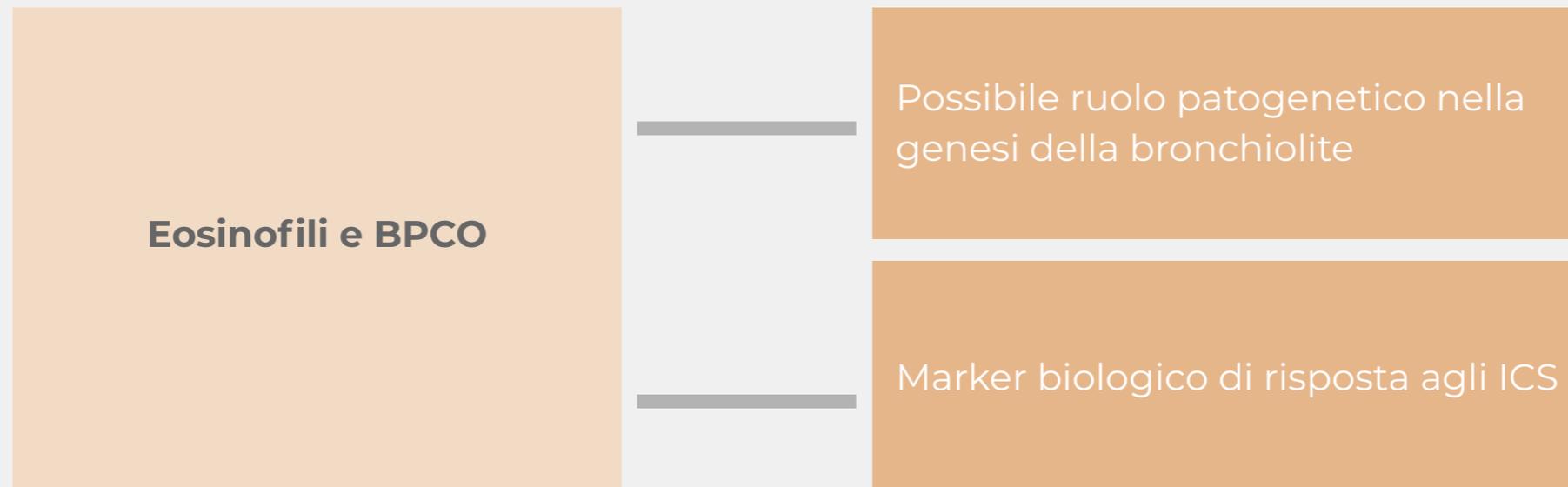
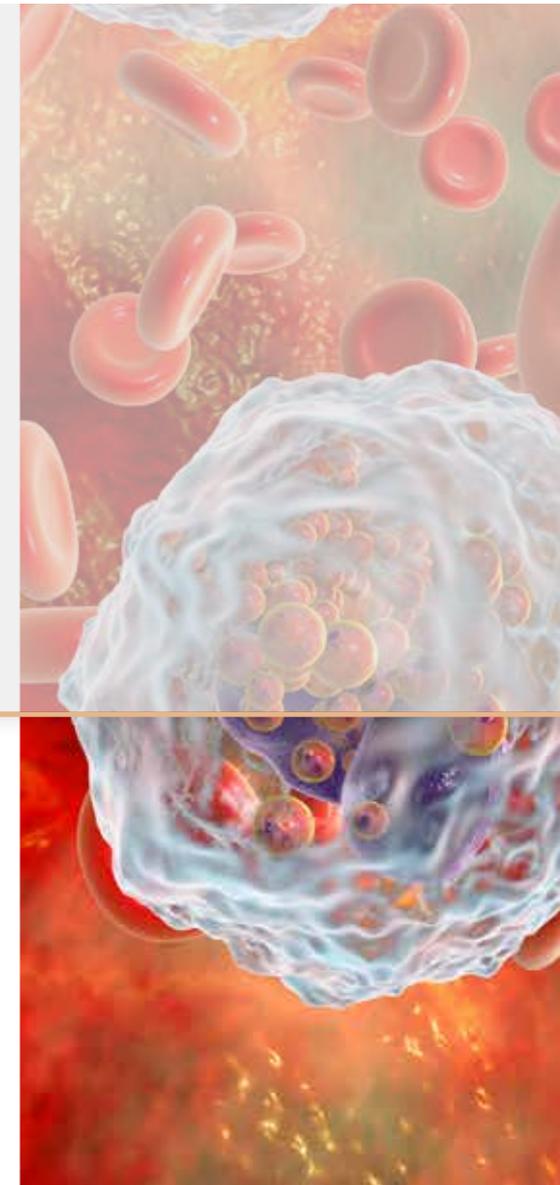


Figura 3. Eosinofilia e risposta agli ICS



Un aspetto rilevante per l'uso di questo biomarker nei pazienti con BPCO è la stabilità della conta degli eosinofili nel sangue. Le raccomandazioni GOLD hanno proposto a partire dal 2019 di considerare la conta ematica degli eosinofili nella scelta del trattamento farmacologico. Il tema è oggi molto dibattuto nella comunità scientifica in particolare per la variabilità del dato nel corso della vita del paziente.



Long et al. (*Long GH et al. Respir Res. 2020*) hanno valutato di recente la stabilità della conta ematica degli eosinofili per oltre 1 anno in 225 pazienti dello studio di coorte osservazionale COPD-MAP (www.copdmap.org) utilizzando le soglie GOLD 2019 di <100, 100- <300 e \geq 300 eosinofili/ μ l. I risultati principali sono stati che 1) la stabilità ematica degli eosinofili per 12 mesi è stata eccellente, 2) l'analisi di regressione ha mostrato una maggiore variabilità a livelli più elevati di eosinofili, 3) il 69,3% dei pazienti è rimasto stabile nella stessa categoria, 4) lo spostamento tra i gruppi era più probabile quando i valori di base erano più vicini a una soglia. La principale utilità clinica di questi risultati è dimostrare che la maggior parte dei pazienti con BPCO rimane nella stessa categoria di eosinofili nel sangue (definita da GOLD) dopo 1 anno. Ciò fornisce rassicurazione riguardo alle decisioni di trattamento usando questo biomarcatore.

Si è osservato che il passaggio attraverso una soglia era più probabile per misurazioni di base più vicine alla soglia; questa sembra una variazione di misura naturale piuttosto che un cambiamento significativo nella fisiopatologia di un individuo, per cui questi piccoli movimenti numerici attraverso una soglia non dovrebbero cambiare l'interpretazione clinica originale basata sul conteggio degli eosinofili nel sangue al basale.

L'importanza di questi risultati è che sono state utilizzate le soglie definite dalle GOLD. Inoltre, si è osservato che 192/225 (85,3%) pazienti presentavano conte eosinofiliche stabili usando la soglia di 100 eosinofili/ μ l. Precedenti studi hanno mostrato valori simili: Southworth et al. (Southworth T et al. *Eur Respir J* 2018) hanno riportato stabilità del 91 e 85% a 6 mesi e a >2 anni rispettivamente con 100 eosinofili/ μ l. L'utilizzo della sola soglia GOLD inferiore per gli eosinofili sembra quindi fornire risultati stabili nella maggior parte dei casi.

In conclusione, circa il 70% delle misurazioni di eosinofili nel sangue è rimasto nella stessa categoria per 1 anno in riferimento alle soglie GOLD 2019. Piccoli cambiamenti numerici possono causare spostamenti attraverso una soglia.

Eosinofili e trial clinici nella BPCO: outcome e risultati

Negli ultimi anni sono sempre più aumentate le evidenze scientifiche che hanno chiaramente sottolineato come gli eosinofili rappresentino un biomarker rilevante nella scelta della terapia inalatoria riguardante i pazienti affetti da BPCO. In particolare modo, come anche precedentemente riportato, il loro ruolo sarebbe da correlare con l'utilizzo degli ICS e la prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO.

Infatti, in tutti i trial clinici effettuati sull'argomento, l'outcome primario considerato è stato il rate di riacutizzazioni su un arco di tempo pari a 52 settimane confrontando pazienti BPCO trattati con broncodilatatori da soli verso broncodilatatori



+ steroidi inalatori. I risultati hanno chiaramente evidenziato che è possibile trarre beneficio da una terapia inalatoria con broncodilatatore + ICS solo in presenza di un paziente affetto da BPCO con un valore di eosinofili nel sangue periferico ≥ 300 cell/ μ l oppure quando, come dicono le Linee Guida GOLD 2020, la terapia con i soli broncodilatatori non è soddisfacente e si è in presenza di eosinofilia >100 cell/ μ l e un numero di riacutizzazioni lievi/moderate ≥ 2 nell'anno precedente oppure almeno 1 riacutizzazione grave (con ospedalizzazione).

Negli altri casi l'utilizzo di ICS risulterebbe più dannoso che benefico, non aggiungendo nessun beneficio alla sola terapia broncodilatatrice con un singolo farmaco (es. LAMA = antagonista antimuscarinico a lunga durata d'azione) o con l'associazione precostituita di due broncodilatatori (LAMA/LABA = antagonista antimuscarinico a lunga durata d'azione + agonista beta-2 stimolante a lunga durata d'azione) in termini di prevenzione delle riacutizzazioni e miglioramento dei sintomi.

Bisogna altresì sottolineare che nei trial clinici (RCT) è chiaramente emerso come l'utilizzo di ICS nei pazienti BPCO con basso livello di eosinofili nel sangue periferico non solo non migliora l'outcome clinico riacutizzazione, ma favorisce invece un aumento dell'insorgenza di polmoniti (**Figura 4**).

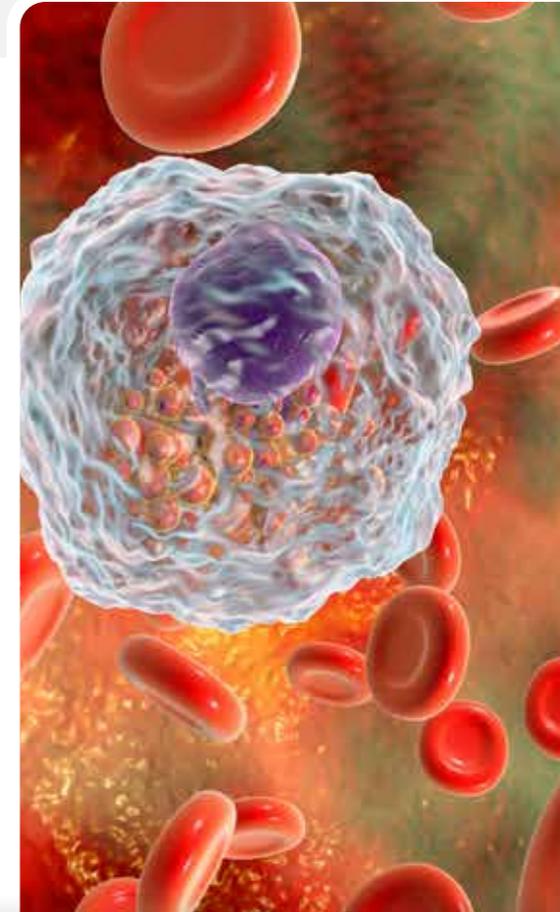
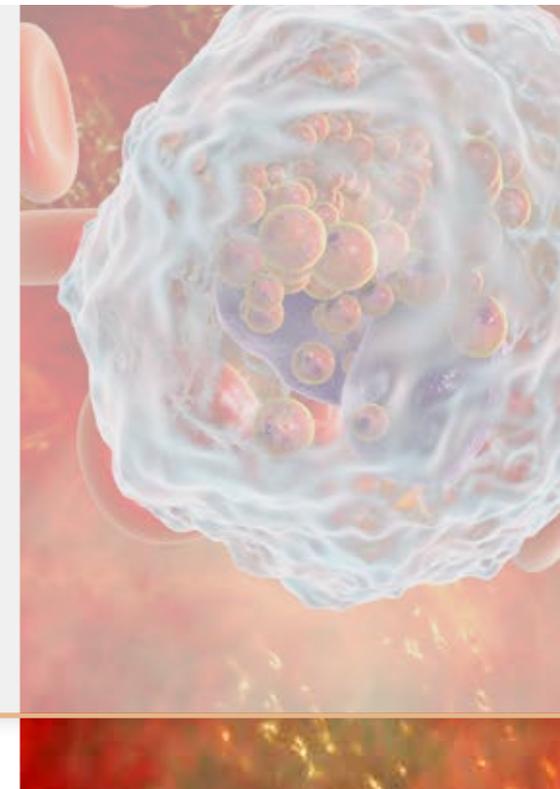


Figura 4. Utilizzo di ICS nei pazienti BPCO in base al livello di eosinofili

Eosinofili e RCT nella BPCO

Outcome:

- Rate di riacutizzazioni su un anno di trattamento
- Controllo dei sintomi
- Variazione Qualità di vita
- Rate di polmoniti



Eosinofili e BPCO nella Real Life: indicazioni pratiche

Un recente studio su una ampia coorte di pazienti (Oshagbemi et al. COPD 2019), oltre a rimarcare la bassa frequenza di pazienti con eosinofilia ≥ 300 , osserva come nella real life l'interruzione del trattamento con ICS non appare associato ad un aumento del rischio di riacutizzazioni/mortalità.

All'interno del Clinical Practice Research Datalink (CPRD) del Regno Unito, sono stati identificati 213.561 soggetti con BPCO, di cui 48.157 soddisfacevano i criteri di inclusione. Le caratteristiche di base della coorte BPCO erano costituite per il 46% da femmine, con un'età media di $68,4 \pm 10,9$ anni. La maggior parte dei soggetti erano attuali (43%) o ex fumatori (47%). Al basale, una conta ematica elevata di eosinofili (definita come conta ematica assoluta di eosinofili ≥ 340 cell/ μ l) era presente nel 18% (n. 8.671) di tutti i soggetti. La popolazione complessiva era sovrappeso (32%) o obesa (34%) e il 12% soffriva di diabete mellito. A circa il 28% dei pazienti era stato prescritto qualsiasi ICS (da solo o in combinazioni fisse) al basale.

In questo studio, condotto in una popolazione di cure primarie nel mondo reale, non si è osservato un aumento del rischio di riacutizzazioni di BPCO moderate e/o gravi o mortalità per tutte le cause tra i pazienti con eosinofilia del sangue periferico relativa o assoluta dopo la sospensione dell'ICS, rispetto ai pazienti con eosinofilia che continuavano il trattamento con ICS. Contrariamente all'ipotesi dei ricercatori, il rischio di riacutizzazioni era significativamente più basso nei pazienti con eosinofilia che interrompevano l'ICS rispetto a quelli che lo continuavano e non è stato osservato un aumento del rischio di mortalità nei primi rispetto ai secondi. Questi risultati si sono dimostrati coerenti con lo studio WISDOM, che non ha riscontrato differenze nel rischio di riacutizzazioni tra i pazienti con BPCO ritirati dalla terapia ICS.

Nello studio non si è riscontrato un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause tra i pazienti con elevati conteggi assoluti o relativi di eosinofili nel sangue che hanno interrotto il trattamento con ICS. Esistono prove contrastanti sui trattamenti ICS e riduzione della mortalità nella BPCO. Uno dei principali punti di forza di questo studio è stata l'inclusione di pazienti provenienti da uno dei più grandi database di assistenza primaria del mondo, fornendo così un'ampia coorte di pazienti con BPCO basata sulla popolazione con misurazioni di eosinofili seguite nel tempo. In secondo luogo, sono state utilizzate definizioni convalidate per riacutizzazioni moderate e/o gravi di BPCO, utilizzando codici di lettura che riportano un valore predittivo positivo del 96% nell'identificazione di una riacutizzazione acuta all'interno del database CPRD.

In conclusione, questo studio non ha mostrato un aumentato rischio di riacutizzazioni di BPCO moderate e/o gravi o di mortalità per tutte le cause tra i pazienti con eosinofilia ematica che hanno interrotto la terapia con ICS.



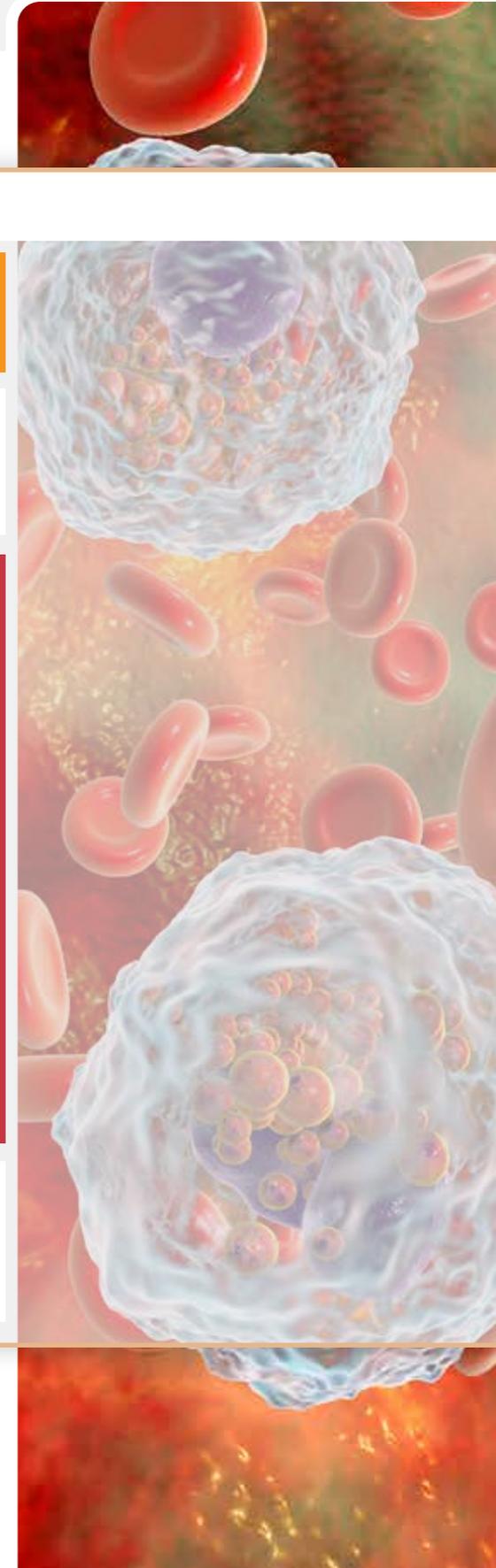


Figura 5. GOLD 2020: quando considerare il trattamento con ICS

Fattori da considerare quando si inizia un trattamento con ICS

Fattori da considerare quando si inizia un trattamento con ICS in combinazione con uno o due broncodilatatori a lunga durata di azione (notare che lo scenario è diverso quando si considera la sospensione dell'ICS):

ICS consigliato

- Storia di ospedalizzazione/i per riacutizzazione di BPCO#
- ≥ 2 riacutizzazioni moderate di BPCO all'anno#
- Eosinofili nel sangue >300 cell/ μ l
- Storia o concomitanza di asma

ICS da considerare

- 1 riacutizzazione moderate di BPCO all'anno#
- Eosinofili nel sangue 100-300 cell/ μ l

ICS sconsigliato

- Ripetuti episodi di polmonite
- Eosinofili nel sangue <100 cell/ μ l
- Storia di infezioni micobatteriche

#malgrado appropriata terapia di mantenimento con broncodilatatori a lunga durata di azione

*notare che gli eosinofili nel sangue vanno considerati come un continuum; i valori citati rappresentano limiti approssimativi; la conta degli eosinofili tende ad avere fluttuazioni.

Da quanto precedentemente esposto appare evidente come il biomarker eosinofili sia importante nella gestione dei pazienti affetti da BPCO e nella decisione terapeutica che il Medico deve approntare. Non bisogna però pensare che sia il solo eosinofilo a guidare il trattamento, anche altri fattori devono rientrare in una corretta e globale valutazione clinica. Questi fattori sono: il numero e la tipologia delle riacutizzazioni bronchitiche, la dispnea, le comorbidità, la capacità di esercizio e la capacità di assumere correttamente la terapia inalatoria da parte del paziente.

Come procedere nella pratica clinica di fronte alla scelta terapeutica di un paziente affetto da BPCO:

1. verificare la compromissione funzionale attraverso l'esecuzione di una pletismografia corporea
2. verificare il numero di riacutizzazioni bronchitiche nell'anno precedente la visita
3. verificare, se possibile, il tipo di riacutizzazioni a cui il paziente è andato incontro
4. verificare il numero di eosinofili nel sangue periferico, sia in termini percentuali che assoluti
5. quantificare la dispnea attraverso la scala MRC
6. verificare la capacità di assumere correttamente la terapia inalatoria e/o eseguire un training sul device utilizzato

Conclusioni

La conta degli eosinofili nel sangue periferico sembra ad oggi dimostrarsi un affidabile biomarker per il trattamento dei pazienti BPCO.

- Una elevata conta eosinofila (>300 cell/ μ l) sembra essere associata ad una migliore risposta agli ICS in combinazione con uno o due broncodilatatori a lunga durata di azione nei pazienti con riacutizzazioni rispetto alla terapia con i soli broncodilatatori.
- Nei pazienti con basso livello di eosinofili <100 cell/ μ l l'uso degli ICS non sembra invece portare benefici rispetto alla terapia con i soli broncodilatatori, mentre aumenta il rischio di polmoniti.
- L'uso degli ICS in combinazione con uno o due broncodilatatori a lunga durata di azione nei pazienti frequenti riacutizzatori e con eosinofili >100 cell/ μ l può essere preso in considerazione quando il trattamento con i soli broncodilatatori non sia considerato efficiente.
- I pazienti con alta eosinofilia e con frequenti riacutizzazioni rappresentano una percentuale bassa della popolazione con BPCO.



Bibliografia

- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987 Feb;106(2):196-204
- Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):662-671.
- Calzetta L, Di Marco F, Blasi F, Cazzola M, Centanni S, Micheletto C, Rossi A, Rogliani P. Impact of ICS/LABA and LABA/LAMA FDCs on functional and clinical outcomes in COPD: A network meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019 Dec; 59:101855. doi: 10.1016/j.pupt.2019.10185
- Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2018 Dec 13; 52(6). pii: 1801586. doi: 10.1183/13993003.01586-2018.
- Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: The clinical evidence. *Eur Respir J.* 2015;45(2):525-537. doi:10.1183/09031936.00128914. GOLD Science Committee Members. 2020 REPORT Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
- Labaki, W.W. and Martinez, F.J. Time to understand the infrequency of the frequent exacerbator phenotype in COPD. *Chest.* 2018; 153: 1087-1088
- Le Rouzic, O., Roche, N., Cortot, A.B. et al. Defining the "frequent exacerbator" phenotype in COPD: a hypothesis-free approach. *Chest.* 2018; 153: 1106-1115
- Long, G.H., Southworth, T., Kolsum, U. et al. The stability of blood Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 21, 15 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1279-4>
- Mycroft K, Krenke R, Gorska K. Eosinophils in COPD – current concepts and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Apr 3. pii: S2213-2198(20)30260-9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.017
- Oshagbemi OA, Franssen FME, Braeken DCW, et al. Blood eosinophilia, use of inhaled corticosteroids, and risk of COPD exacerbations and mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27:1191-1199.
- Rogliani P, Calzetta L, Braido F, Cazzola M, Clini E, Pelaia G, Rossi A, Scichilone N, Di Marco F. LABA/LAMA fixed-dose combinations in patients with COPD: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Oct 4; 13:3115-3130.
- Southworth T, Beech G, Foden P, et al. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800427 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00427-2018>].
- Vinoli C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev.* 2018;27. doi:10.2147/COPD.S85978

med stage
publishing, education, medical communication & events

Clinical Perspectives

Registrazione Tribunale di Milano, n.666 del 5.11.2008

Direttore responsabile: Ida Roversi; Direttore scientifico: Umberto Amato

Copyright © 2020 by Med Stage srl

Via G. Rossini, 10 - 20062 Cassano d'Adda (MI) - Tel. 0363 1902702, Fax 0363 1902701 - info@medstage.it

I diritti di traduzione, di riproduzione, di memorizzazione elettronica e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i paesi.

Con la sponsorizzazione non condizionante di Alfasigma S.p.A.

ALFASIGMA 

cod. XOT-2020-002

