

20°

Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

ΑΘΗΝΑ 24-27 Νοεμβρίου 2011
Ξενοδοχείο Athens Hilton



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY



Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης στο Άσθμα και στη ΧΑΠ *Υπαρκτή οντότητα ή όχι;*

Πασχάλης Στειρόπουλος
Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική
ΔΠΘ
ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης



**20° Πανελλήνιο Συνέδριο
Νοσημάτων Θώρακος**

Αθήνα, 24-27 Νοεμβρίου 2011
Ξενοδοχείο HILTON

ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ
AstraZeneca

***“Κοινές προσεγγίσεις
στο Άσθμα και στη ΧΑΠ”***

Παρασκευή 25/11/2011
Ώρα 18.00-19.30
Αίθουσα Τερψιχόρη Α

“Οι παρουσιάσεις στοχεύουν σε εκπαιδευτικούς σκοπούς και μόνο, και δεν αντικαθιστούν την ανεξάρτητη επιστημονική κρίση. Οι δηλώσεις και οι απόψεις που εκφράζονται προέρχονται αποκλειστικά από τους ομιλητές και, εκτός από την περίπτωση που δηλώνεται ρητά το αντίθετο, δεν αποτελούν άποψη ή θέση της AstraZeneca. Η AstraZeneca δεν υποστηρίζει, δεν εγκρίνει και δεν αναλαμβάνει καμία ευθύνη για το περιεχόμενο, την ακρίβεια ή την πληρότητα των πληροφοριών που παρουσιάζονται”



Δομή ομιλίας

- Ορισμοί ΧΑΠ - ΒΑ
- **Διαφορές - Ομοιότητες**
- Κλινική εικόνα
- Παθολογοανατομία – φλεγμονή
- Παθοφυσιολογία
- Φυσική ιστορία
- Γονίδια
- “Ολλανδική” υπόθεση για τη ΧΑΠ
- Λόγοι για τους οποίους η διάγνωση του συνδρόμου αλληλοεπικάλυψης είναι σημαντική
- Συμπεράσματα





ΧΑΠ

Ορισμός

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι νόσος που προλαμβάνεται και θεραπεύεται με ορισμένες σημαντικές εξωπνευμονικές συνέπειες που μπορούν να συμβάλουν στη βαρύτητα της σε ορισμένους ασθενείς

Το πνευμονικό σκέλος χαρακτηρίζεται από **περιορισμό της ροής του αέρα που δεν είναι πλήρως αντιστρέψιμος, είναι συνήθως προοδευτικός** και σχετίζεται με ανώμαλη φλεγμονώδη απάντηση του πνεύμονα **σε επιβλαβή σωματίδια ή αέρια**

Ο περιορισμός στη ροή οφείλεται στη **φλεγμονή** και την **αναδιαμόρφωση των αεραγωγών**, ενώ συχνά σχετίζεται με **καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος και ανάπτυξη εμφυσήματος**



Βρογχικό άσθμα



Ορισμός

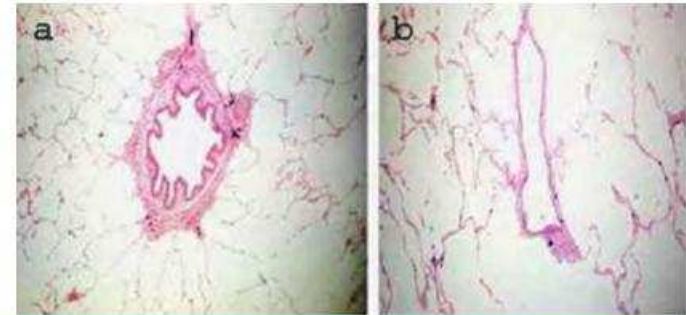
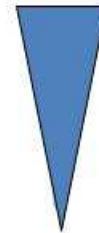
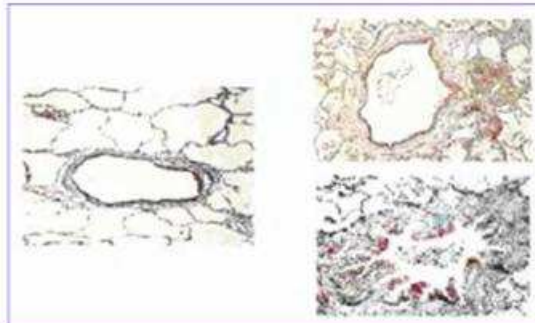
- Χρόνια **φλεγμονώδης** διαταραχή αεραγωγών
- Συμμετοχή πολλών κυττάρων και μεσολαβητών
- Η χρόνια φλεγμονή συνοδεύεται από υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών που οδηγεί σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια με συριγμό, δύσπνοια, «σφίξιμο στο στήθος» και βήχα
- Διάχυτο, ποικίλο και κατά κανόνα **αναστρέψιμο περιορισμό της ροής**

ΧΑΠ

Φλεγμονή

ΝΟΣΟΣ ΜΙΚΡΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ
Φλεγμονή αεραγωγών
Αναδιαμόρφωση αεραγωγών

ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ
ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΟΣ
Με ελάττωση ελαστικότητας



ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΡΟΗΣ

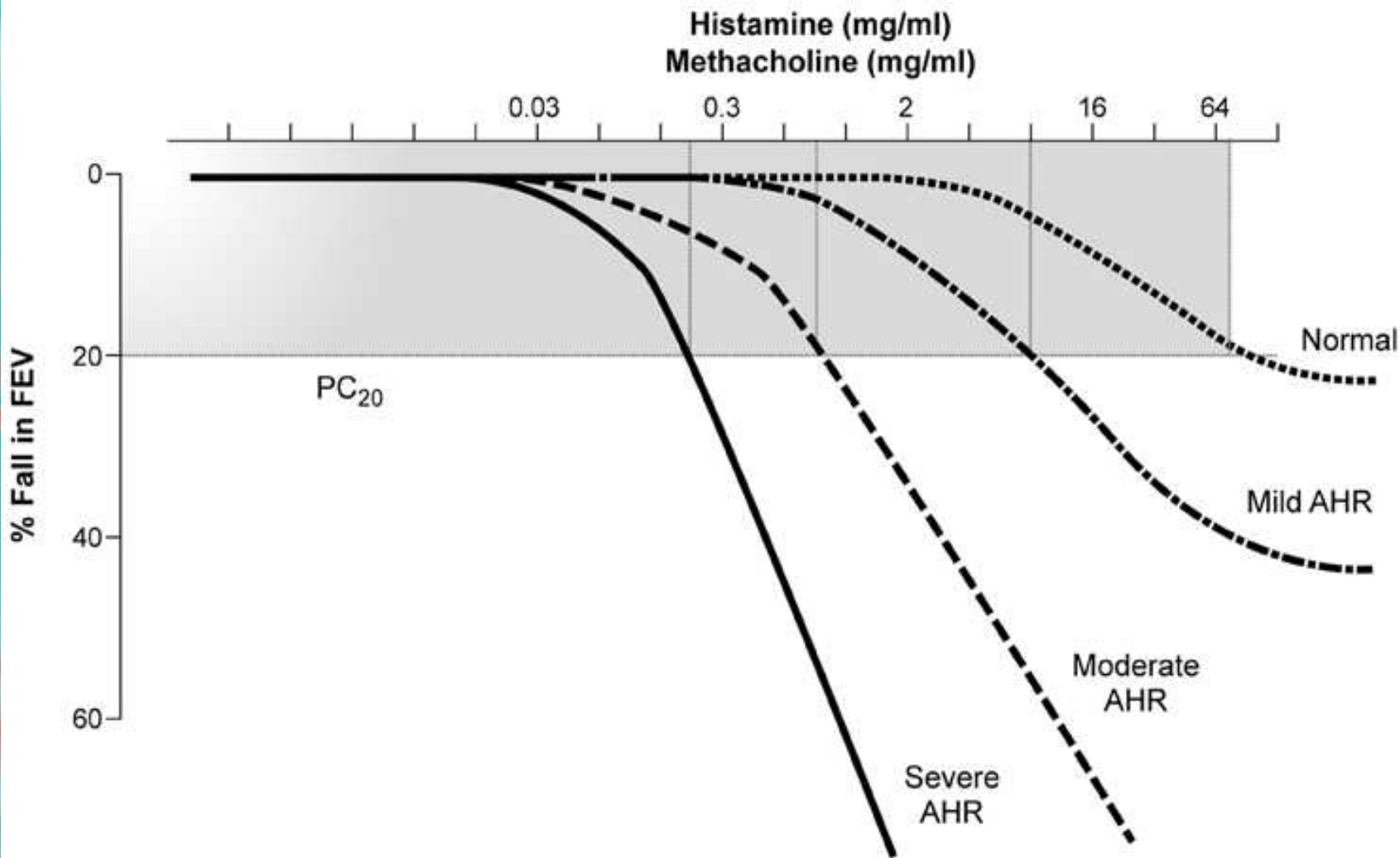
Η σχετική βαρύτητα του καθενός ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή





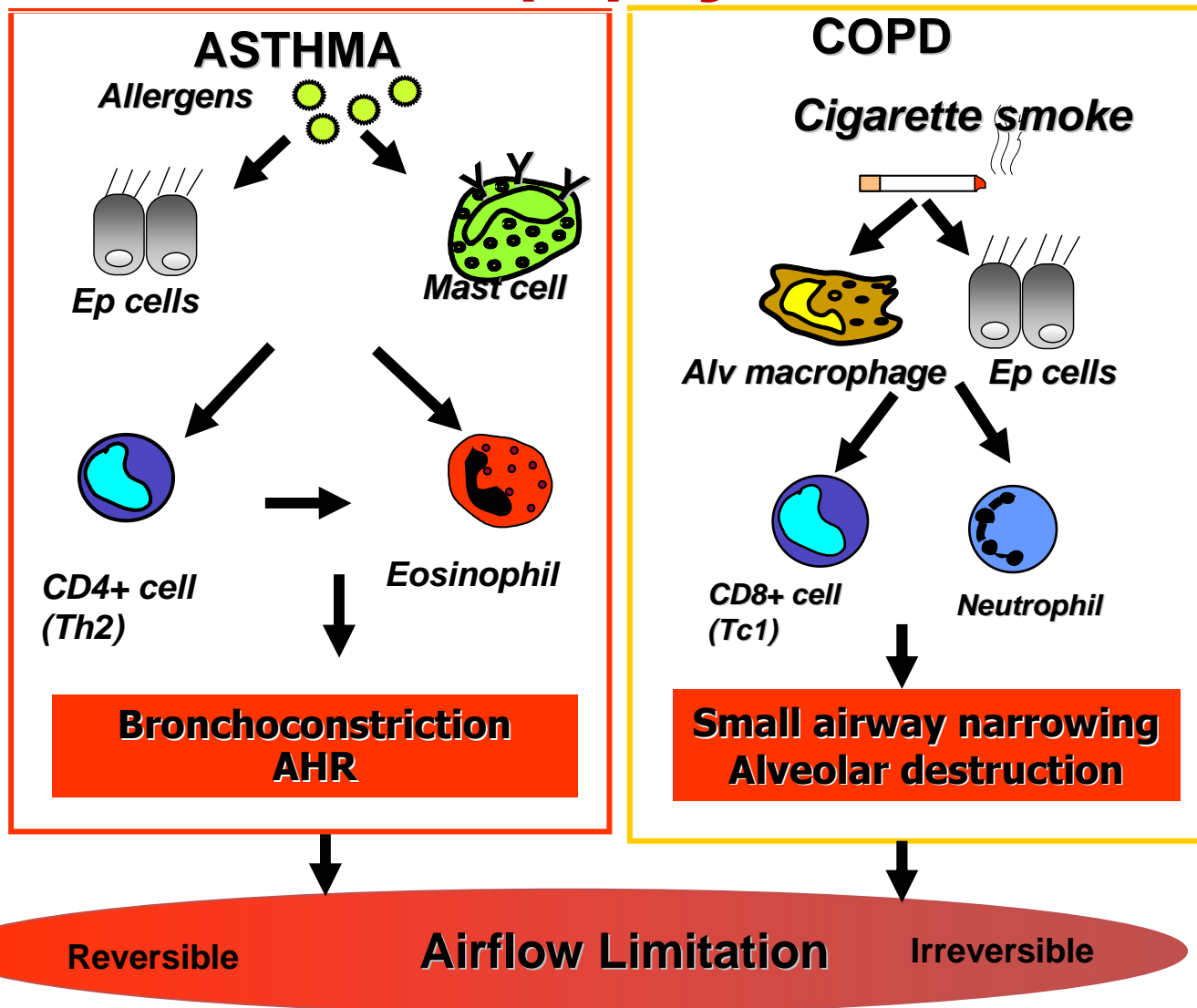
Βρογχικό Άσθμα

Υπεραντιδραστικότητα αεραγωγών





ΧΑΠ - Άσθμα Διαφορές



Source: Peter J. Barnes, MD



Similarities and differences in inflammatory mechanisms of asthma and COPD

P.J. Barnes

Breathe | March 2011 | Volume 7 | No 3

Table 1 Differences in histopathology between asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) airways

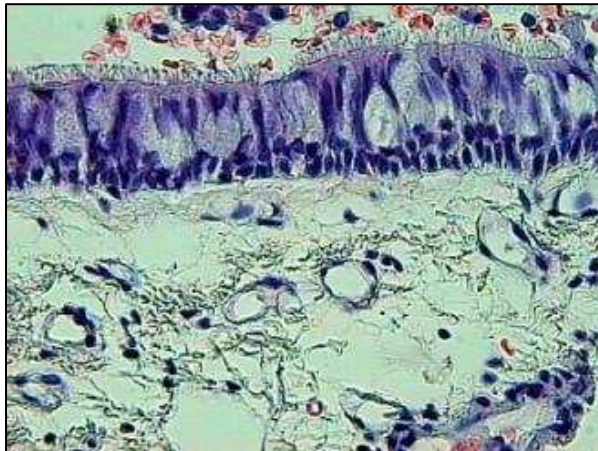
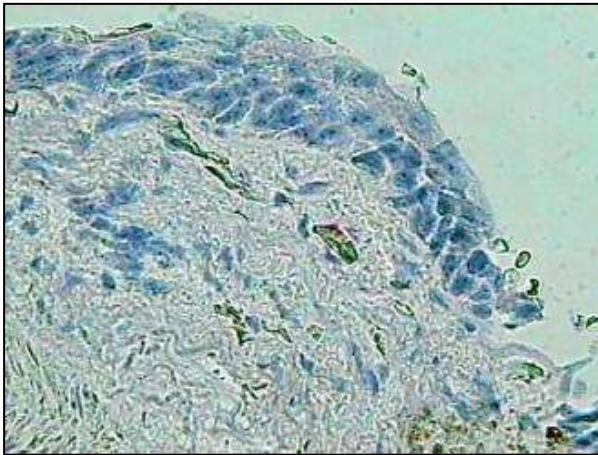
	Asthma	COPD
Mast cells	Increased and activated	Normal
Dendritic cells	Increased	Uncertain
Eosinophils	Increased	Normal
Neutrophils	Normal	Increased
Lymphocytes	Th2	Th1, Tc1
Epithelium	Often shed	Pseudostratified
Goblet cells	Increased	Increased
Airway smooth muscle	Increased	Minimal increase
Airway vessels	Increased	Not increased
Fibrosis	Subepithelial	Peribronchiolar

Th: T-helper; Tc: T-cytotoxic.

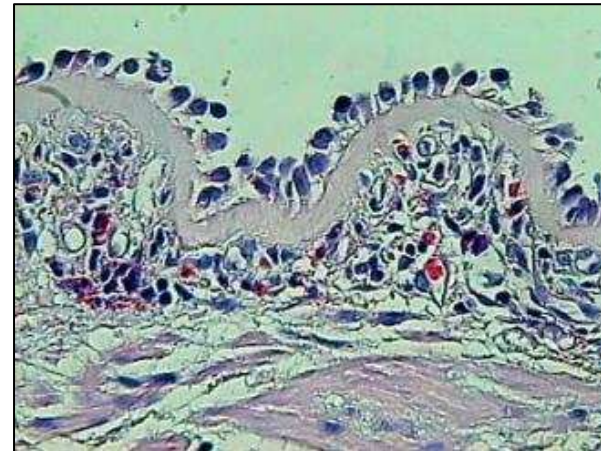
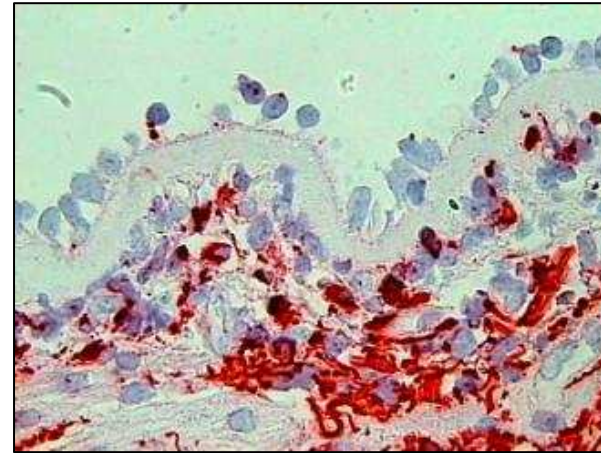


Παθολογοανατομία μεγάλων αεραγωγών

ΧΑΠ



ΒΑ



Παθολογοανατομία μικρών αεραγωγών

The image displays two histological sections of small airways. The left section, labeled 'Άσθμα' (Asthma), shows a cross-section of an airway with a thick, eosinophilic submucosal layer and a hyperplastic, eosinophilic inner lining. The right section, labeled 'Σοβαρή ΧΑΠ' (Severe COPD), shows a cross-section of an airway with a relatively normal submucosal layer and a hyperplastic, eosinophilic inner lining. The airway lumen is significantly narrowed in both conditions.

Feature	Άσθμα (Asthma)	Σοβαρή ΧΑΠ (Severe COPD)
Inflammation	+++	+++
ASM (Airway Smooth Muscle)	+++	+
BM (Basophilic Membrane)	+++	-
Fibrosis	+	++
Alveolar disruption	-	+++

Άσθμα (Asthma) **Σοβαρή ΧΑΠ** (Severe COPD)

Similarities and differences in inflammatory mechanisms of asthma and COPD

P.J. Barnes



Breathe | March 2011 | Volume 7 | No 3

Table 2 Comparison between asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) inflammation patterns

	Asthma			COPD		
	Mild	Severe	Exacerbation	Mild	Severe	Exacerbation
Neutrophils	0	++	++++	++	+++	++++
Eosinophils	+	++	+++	0	0	+
Mast cells	++	+++	+++?	0	0	?
Macrophages	+	+	?	+++	++++	++++
T-lymphocytes	TH2++, iNKT??	Th1+, Th2+, Tc1+, Tc2, Th17?	?	Tc1+	Tc1+++, Th1+++, Th17?	?
B-lymphocytes	B-ε	B-ε	?	+	+++	?
Dendritic cells	+	?	?	+?	+?	?
Chemokines	CCL11	CXCL8+	CXCL8++	CXCL8+, CXCL1+, MCP-1	CXCL8++	CXCL8+++
Cytokines	IL-4, IL-5, IL-13	TNF-α	?	TNF-α+	TNF-α++	TNF-α+++
Lipid, mediators	LTD4++, PGD2+	LTB4++ PGD2+	?	LTB4+	LTB4++	LTB4+++
Oxidative stress	0	++	+++	++	+++	++++
Steroid response	++++	++	+	0	0	0

0: no response; + to ++++: degree of magnitude; ?: uncertain. Th: T-helper; NKT: natural killer T-cell; CCL: CC-chemokine ligand; IL: interleukin; Tc: T-cytotoxic cell; CXCL: CXC motif ligand; TNF: tumour necrosis factor; MCP: monocyte chemotactic protein.



Άσθμα – ΧΑΠ

Κλινικές διαφορές

Άσθμα

ΧΑΠ

	Άσθμα	ΧΑΠ
Συμπτώματα	Ποικίλλουν Συριγμός	Επίμονα Δύσπνοια στην κόπωση
Έναρξη	Συνήθως παιδική ηλικία	Συνήθως >45 ετών
Πορεία	Ποικίλλει, υφέσεις σπάνια προοδευτική	Προοδευτική
Κάπνισμα	Ορισμένες φορές	Σύνηθες
Αλλεργίες/Ατοπία	Συχνή	Ασυνήθης
Ανταπόκριση στη β/δ	Καλή	Φτωχή
Ανταπόκριση στα στεροειδή	Καλή	Φτωχή



Άσθμα - ΧΑΠ: Κλινικές διαφορές



Κλινικά η διάκριση μεταξύ άσθματος και ΧΑΠ είναι πιο εμφανής σε ακραίες ηλικίες: οι νέοι ασθενείς τείνουν να έχουν περισσότερα συμπτώματα και διάγνωση άσθματος ενώ οι γηραιότεροι ασθενείς (>60 ετών) περισσότερα συμπτώματα και διάγνωση ΧΑΠ

Soriano JB et al. Chest 2003;124:474-81



Βρογχικό άσθμα



ΧΑΠ - Βρογχίτιδα



ΧΑΠ - Εμφύσημα



Στην πραγματικότητα...

*“In theory, theory and practice are the same.
In practice they are not”*



Yogi Berra





Στην πραγματικότητα...

- Οι τρέχοντες ορισμοί του άσθματος και της ΧΑΠ αποτελούν υπεραπλούστευση
- Στην πραγματικότητα συνυπάρχουν παράγοντες που δυσκολεύουν την κατάταξη ενός ασθενή σε μία από τις δύο νόσους

ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ:

- ΧΑΠ με σημαντική ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή
- ΧΑΠ σε μη καπνιστές
- Άσθμα σε καπνιστές
- Σοβαρό άσθμα – Άσθμα με μόνιμη απόφραξη





Άσθμα – ΧΑΠ

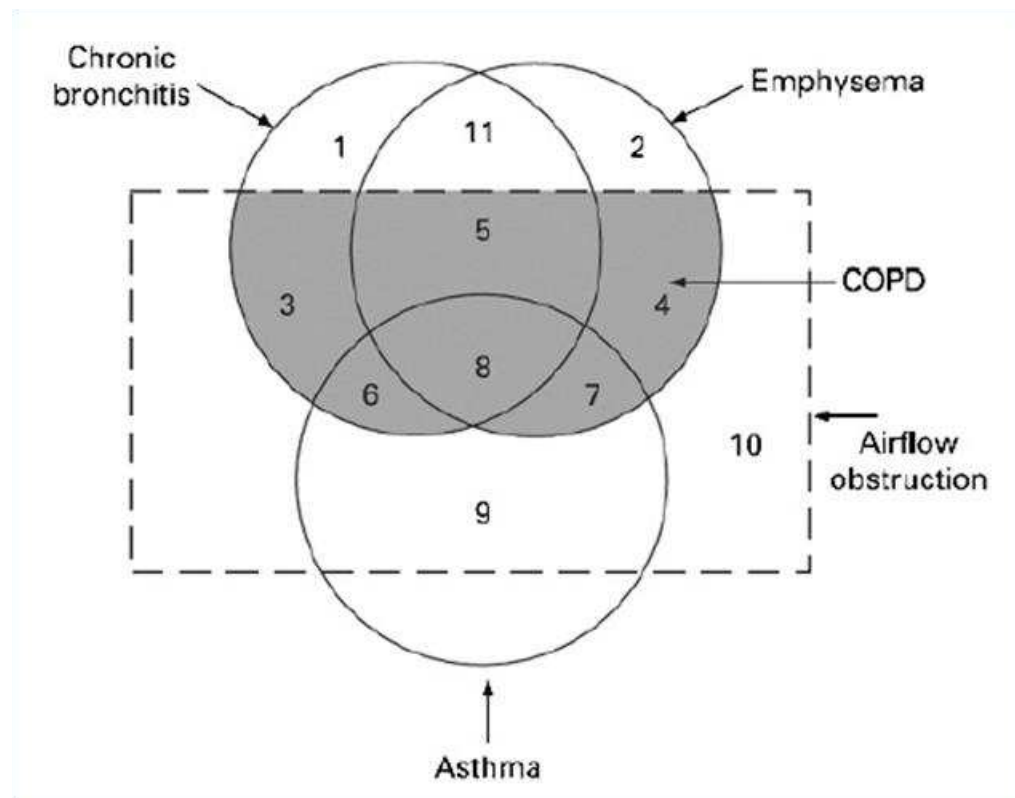
Κλινικές διαφορές

- Οι Beeh και συν. δημιούργησαν ένα **ερωτηματολόγιο** με σκοπό τη διάκριση των δύο νόσων
- Η βαθμολογία ήταν σε κλίμακα 1-15, με όριο το 7
- Ευαισθησία του ερωτηματολογίου (αληθώς θετικοί για τη διάγνωση): 87,6% για τη ΧΑΠ
- **Ωστόσο, σε ~20% των ασθενών αλληλοεπικάλυψη (βαθμολογία 6-8)**

Beeh KM et al. Respir Med 2004;98:591-7

Το φάσμα της απόφραξης Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης

American Thoracic Society. Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:s77-121.



11 σύνδρομα
Αλληλοεπικάλυψη σε **6**

The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it?

P G Gibson,^{1,2} J L Simpson¹

Thorax 2009;**64**:728–735

Table 1 Definition of obstructive airway syndromes

Syndrome	Definition
Asthma	Episodic respiratory symptoms Variable airflow obstruction occurring spontaneously, with treatment or after provocation
COPD	Incompletely reversible airflow obstruction
Overlap syndrome	Asthma and COPD—that is, symptoms of increased variability of airflow and incompletely reversible airflow obstruction
Chronic bronchitis	Symptomatic mucus hypersecretion with cough and sputum daily for at least 3 months over 2 years
Emphysema	Abnormal airspace enlargement
Variable airflow obstruction	Increased diurnal variability of peak flow: maximum–minimum/average >10% Increased response to bronchodilator: >200 ml FEV ₁ and >12% baseline Increased airway responsiveness: provocation dose or concentration <normal
Incompletely reversible airflow obstruction	Postbronchodilator FEV ₁ <80% predicted and FEV ₁ /FVC <70%
Bronchodilator responsiveness	Improvement in FEV ₁ >15% and 400 ml after a therapeutic dose of inhaled rapid acting β ₂ -agonist
Airway hyper-responsiveness	Significant fall in FEV ₁ from a stable baseline after inhalation of bronchial provocation stimulus occurring at a stimulus dose less than required to induce a significant change in FEV ₁ in healthy controls.

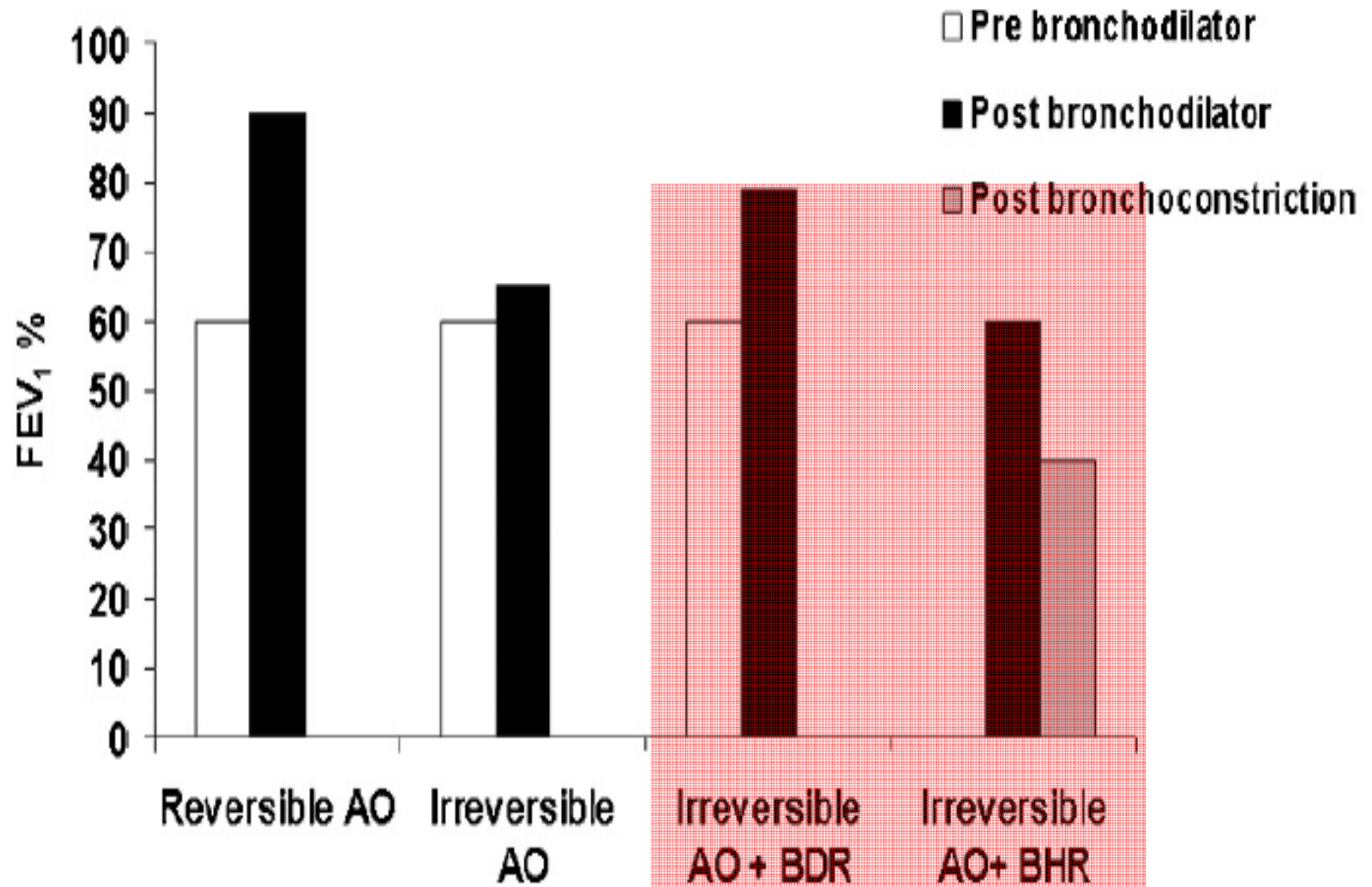
- Αυξημένη μεταβλητότητα στη συμπτωματολογία και στον περιορισμό της ροής
- Ατελής αναστρεψιμότητα της απόφραξης



The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it?

P G Gibson,^{1,2} J L Simpson¹

Thorax 2009;**64**:728–735



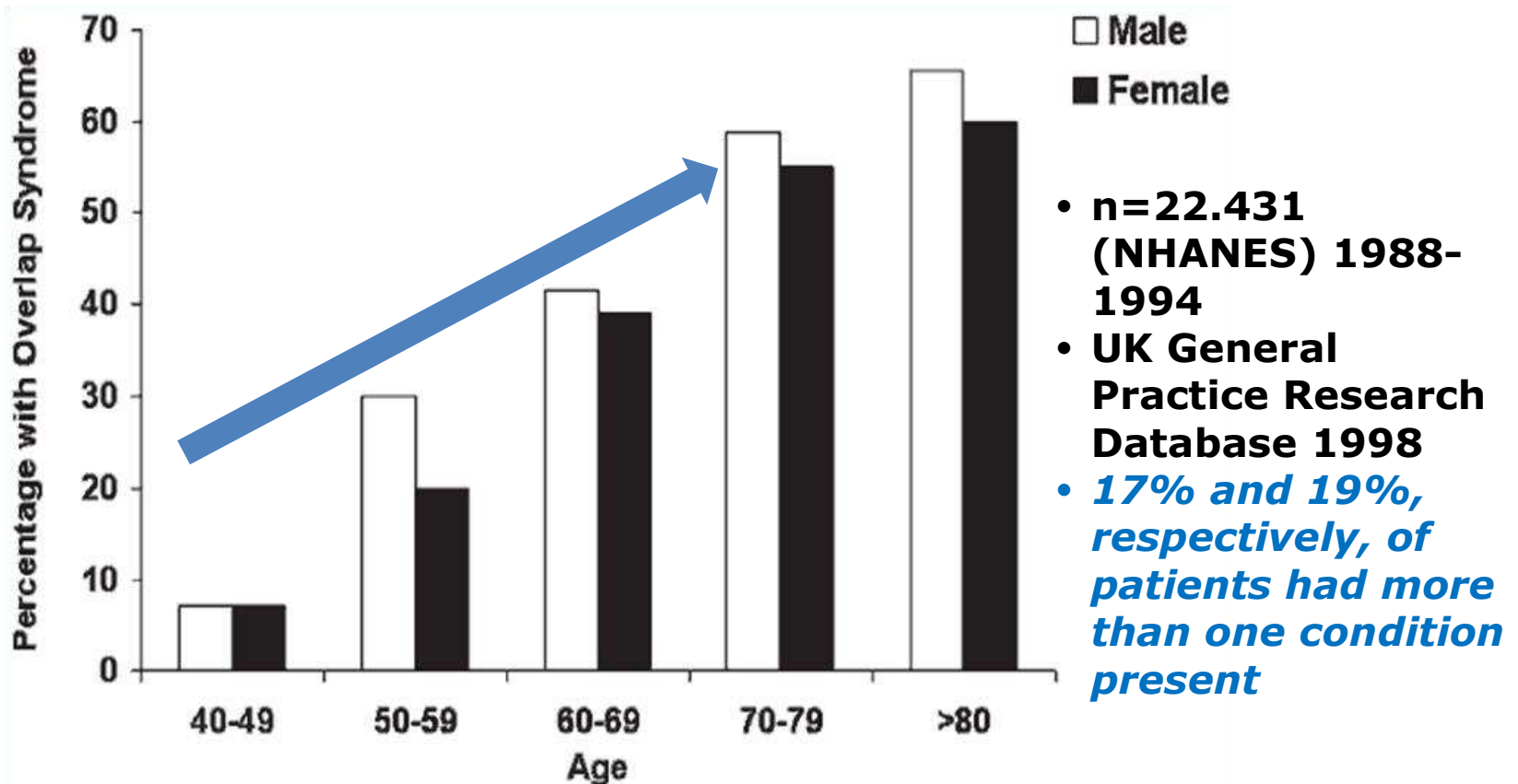


The Proportional Venn Diagram of Obstructive Lung Disease*

Two Approximations From the United States and the United Kingdom

CHEST 2003; 124:474-481

Joan B. Soriano, MD; Kourtney J. Davis, PhD; Bobbie Coleman, BSc; George Visick, PhD; David Mannino, PhD; and Neil B. Pride, MD





The Proportional Venn Diagram of Obstructive Lung Disease*

Two Approximations From the United States and the United Kingdom

‘CHEST 2003; 124:474–481

Joan B. Soriano, MD; Kourtney J. Davis, PhD; Bobbie Coleman, BSc; George Visick, PhD; David Mannino, PhD; and Neil B. Pride, MD

Table 1—Descriptive Characteristics of NHANES III and GPRD Participants With OLD, Extrapolated to the US and UK Populations for all Ages

Characteristics	NHANES III			GPRD		
	No. (%)	Female, No. (%)	Mean Age, yr	No. (%)	Female, No. (%)	Mean Age, yr
Asthma only	10,710,843 (4.27)	5,939,434 (2.37)	28.6	1,277,297 (2.16)	669,942 (1.13)	29.7
Chronic bronchitis only	4,612,955 (1.84)	3,048,853 (1.21)	42.8	15,822 (0.03)	8,248 (0.01)	59.0
Emphysema only	2,300,062 (0.92)	851,042 (0.34)	63.3	9,223 (0.02)	3,412 (0.01)	67.3
Asthma + chronic bronchitis	2,255,186 (0.90)	1,435,115 (0.57)	38.2	3,037 (0.01)	1,912 (0.00)	55.1
Asthma + emphysema	318,211 (0.13)	153,064 (0.06)	65.2	1,125 (0.00)	487 (0.00)	66.9
Chronic bronchitis + emphysema	441,481 (0.18)	162,951 (0.07)	68.4	244,634 (0.41)	108,051 (0.18)	69.4
Asthma + chronic bronchitis + emphysema	596,376 (0.24)	181,616 (0.07)	61.4	57,850 (0.10)	30,068 (0.05)	66.2
Total country population	251,097,002 (100.0)		34.3	59,237,000 (100.0)		37.6



Current perspectives

Airway obstructive diseases in older adults: From detection to treatment

Enrique Diaz-Guzman, MD, and David M. Mannino, MD *Lexington, Ky*

All diseases run into one, old age.

—Ralph Waldo Emerson

TABLE I. Differentiating features of COPD and asthma

	COPD	Asthma (early-onset)	Asthma (late-onset)	Overlap syndrome
Onset	Mid life	Early life	65 y or older	May have history of asthma in early life
Risk factors	Smoking	Atopy, airway hyperresponsiveness	Atopy, irritant exposures	Smoking, aging
Symptoms	Slowly progressive	Intermittent, worse at night/morning	Intermittent, poor perception of symptoms	Slowly progressive
Family history	May be present	Frequently present	May be present	May be present
FEV ₁ /FVC ratio	<70%	≥70%	<70%	<70%
FEV ₁ % predicted	<80%	>80%	<80%	<80%
Bronchodilator response	Absent	Present	Present	Absent



Burden of Concomitant Asthma and COPD in a Medicaid Population*

Fadia T. Shaya, PhD, MPH; Du Dongyi, MS; Manabu O. Akazawa, PhD; Christopher M. Blanchette, PhD; Jingshu Wang, PhD; Douglas W. Mapel, MD, MPH, FCCP; Anand Dalal, PhD, MBA; and Steven M. Scharf, MD, PhD

CHEST 2008; 134:14–19

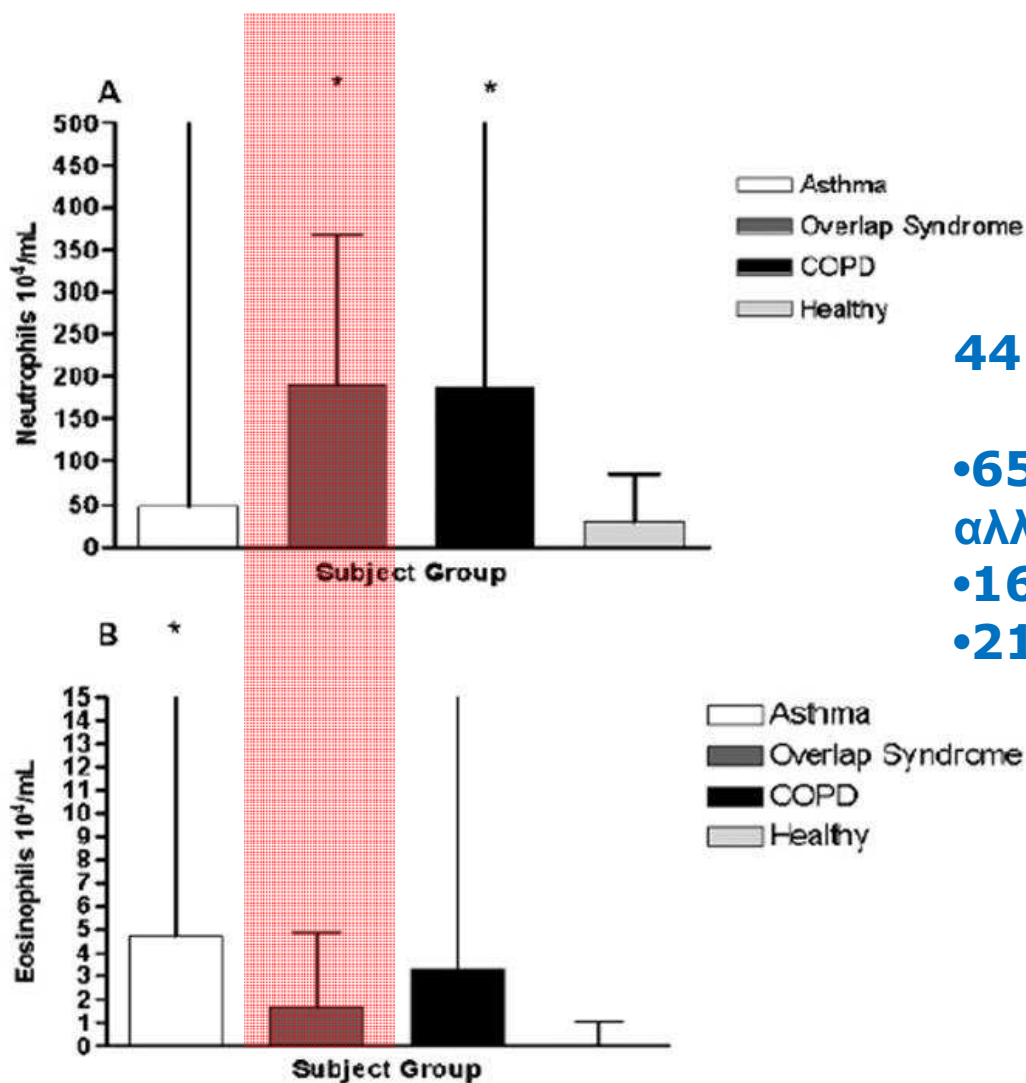
Table 2—Means of Annualized Medical Utilization and Cost Related to Asthma/COPD by Cohorts

Annualized Medical Utilization and Cost Related to Asthma or COPD	All (n = 9,131)	Asthma (n = 3,072, 33.64%)	COPD (n = 3,455, 37.84%)	Asthma/COPD (n = 2,604, 28.52%)	p Value
All medical utilization, No.	13	7	8	26	< 0.0001
Physician office visits	7	4	5	13	< 0.0001
Outpatient services	2	2	1	4	< 0.0001
Inpatient services	4	1	3	8	< 0.0001
Cost of all medical utilization, \$	6,875	2,307	4,879	14,914	< 0.0001
Cost of office visits	521	177	415	1,066	< 0.0001
Cost of outpatient services	314	242	122	654	< 0.0001
Cost of inpatient services	6,013	1,870	4,329	13,134	< 0.0001

The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it?

P G Gibson,^{1,2} J L Simpson¹

Thorax 2009;**64**:728–735



44 ασθενείς >55 ετών

- 65% σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης
- 16% ΒΑ
- 21% ΧΑΠ



Παλαιά αντίληψη

- Η παρουσία ή απουσία σημαντικής αναστρεψιμότητας θεωρήθηκε η ειδοποιός διαφορά μεταξύ ΧΑΠ και άσθματος
- Η παρουσία αναστρεψιμότητας θεωρήθηκε χαρακτηριστικό του άσθματος και η απουσία της χαρακτηριστικό της ΧΑΠ





Bronchodilator Reversibility in COPD

Nicola A. Hanania, MD, FCCP; Bartolome R. Celli, MD, FCCP;
James F. Donohue, MD, FCCP; and Ubaldo J. Martin, MD, FCCP

CHEST 2011; 140(4):1055–1063

Σύγκριση ως προς την ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή

Table 1—Common Criteria Used to Assess Acute Bronchodilator Reversibility

Guideline	Criteria
ATS ⁶	FEV ₁ or FVC improvement from predose value by $\geq 12\%$ and ≥ 200 mL
GOLD ²	FEV ₁ improvement from predose value by $> 12\%$ and > 200 mL
ERS ⁷	Percentage predicted FEV ₁ improvement from predose value by $\geq 10\%$
ACCP ⁸	FEV ₁ improvement from predose value by $\geq 15\%$
ATS/ERS ⁹	FEV ₁ and/or FVC improvement from predose value by $> 12\%$ and > 200 mL

Table 2—Factors That May Influence the Determination of Acute Bronchodilator Reversibility in Patients With COPD

Criterion used to define reversibility
Baseline FEV ₁
Dose and type of bronchodilator used to assess reversibility
Prior use of bronchodilator(s)
Timing of reversibility testing following bronchodilator administration
Delivery technique

In 813 COPD pts BR: 11% with ipratropium, 27% with albuterol, and 35% with ipratropium and albuterol

Donohue JF. Chest 2004

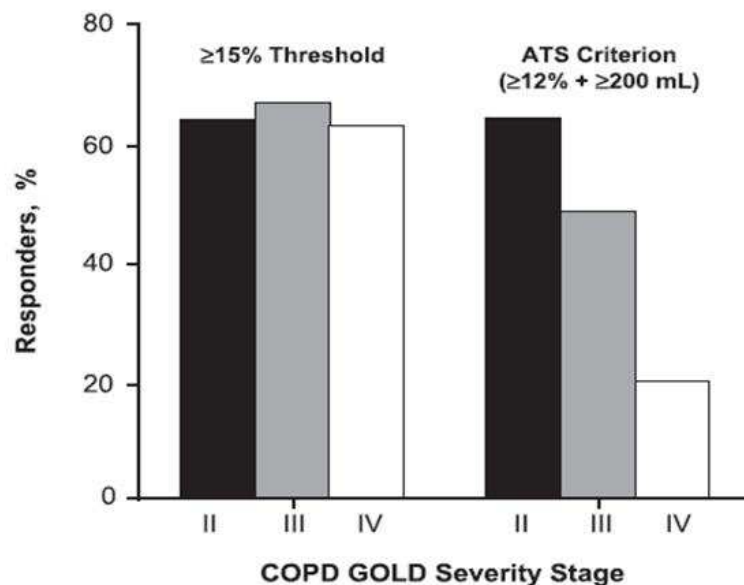
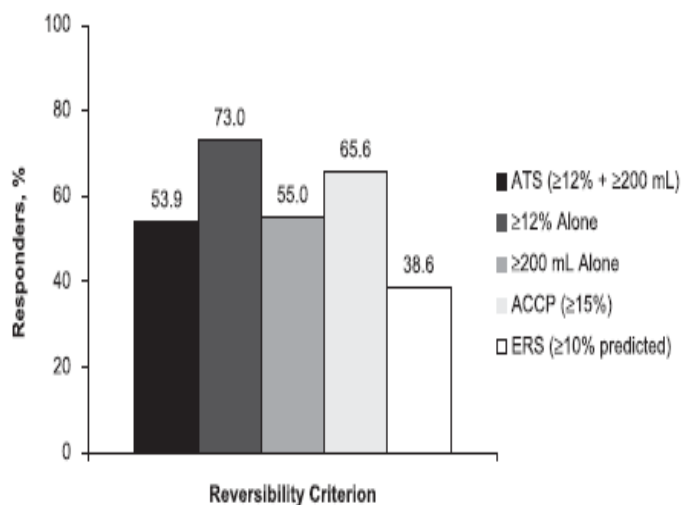
Bronchodilator Reversibility in COPD

Nicola A. Hanania, MD, FCCP; Bartolome R. Celli, MD, FCCP;
James F. Donohue, MD, FCCP; and Ubaldo J. Martin, MD, FCCP


UPLIFT

CHEST 2011; 140(4):1055–1063

N=5.993 ασθενείς
ipratropium MDI 80 µg+
albuterol MDI 400 µg



- Λιγότερο από **20%** των ασθενών είχαν (-) δοκιμασία βρογχοδιαστολής σε όλες τις επισκέψεις
- Η παρουσία ή η απουσία (+) δοκιμασίας βρογχοδιαστολής **δε σχετίζονταν** με την ανταπόκριση στο τιοτρόπιο



Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease



P M A Calverley, P S Burge, S Spencer, J A Anderson, P W Jones, for the ISOLDE Study Investigators

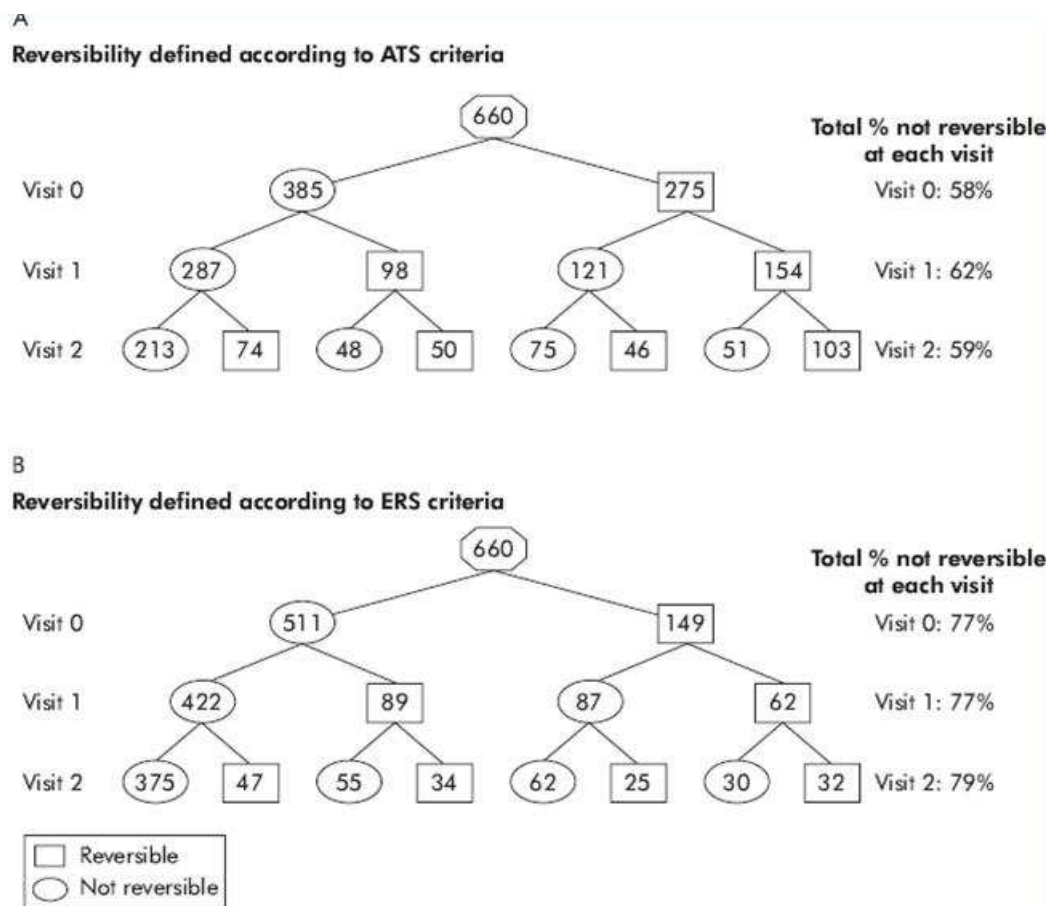
Η ταξινόμηση των ασθενών ως ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ μπορεί να διαφέρει από μέρα σε μέρα - αν βασίζεται μόνο στο διαγνωστικό κριτήριο της ανταπόκρισης στη βρογχοδιαστολή

Calverley et al, Thorax 2003

Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease



P M A Calverley, P S Burge, S Spencer, J A Anderson, P W Jones, for the ISOLDE Study Investigators



660 ασθενείς με ΧΑΠ
3 έτη παρακολούθησης

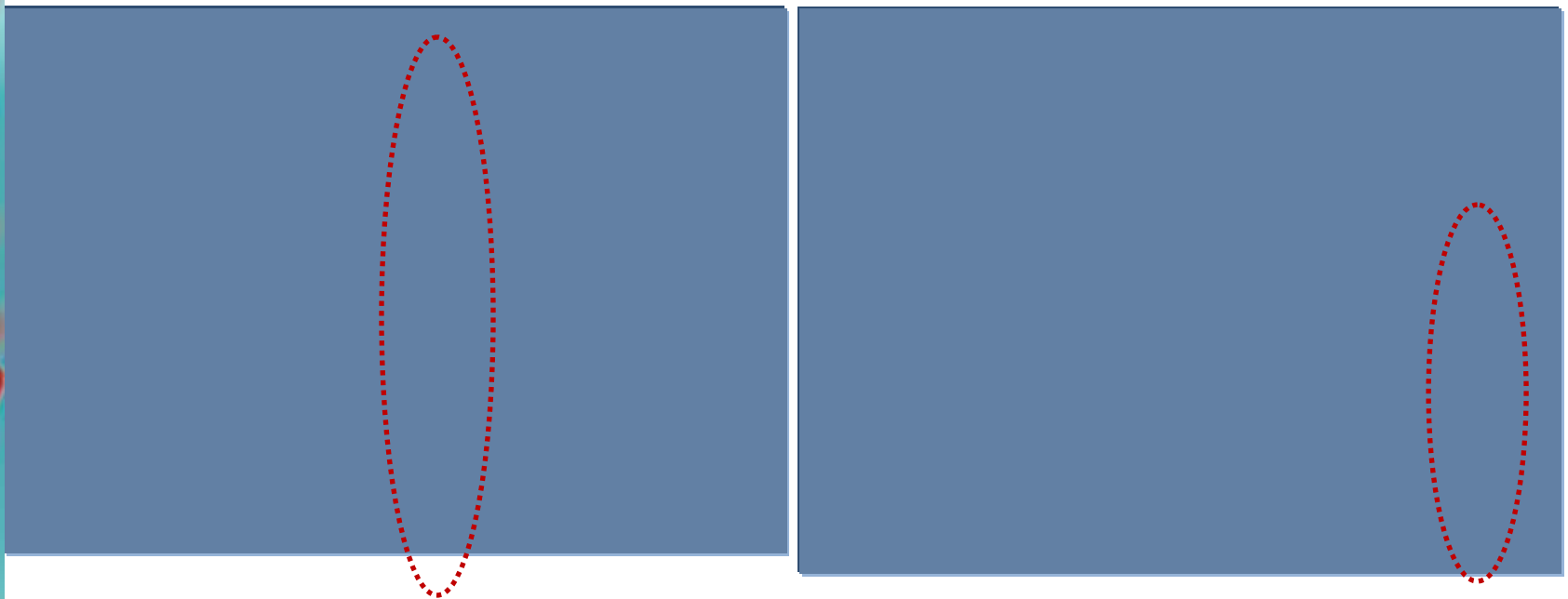
Using ATS criteria, 52.1% of patients changed responder status between visits



Partial Reversibility of Airflow Limitation and Increased Exhaled NO and Sputum Eosinophilia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ALBERTO PAPI, MICAELA ROMAGNOLI, SIMONETTA BARALDO, FAUSTO BRACCIONI, IPPOLITO GUZZINATI, MARINA SAETTA, ADALBERTO CIACCIA, and LEONARDO M. FABBRI

Am J Respir Crit Care Med Vol 162. pp 1773-1777, 2000



“...suggesting that these patients may have a different response to treatment than do those without reversible airflow limitation...”

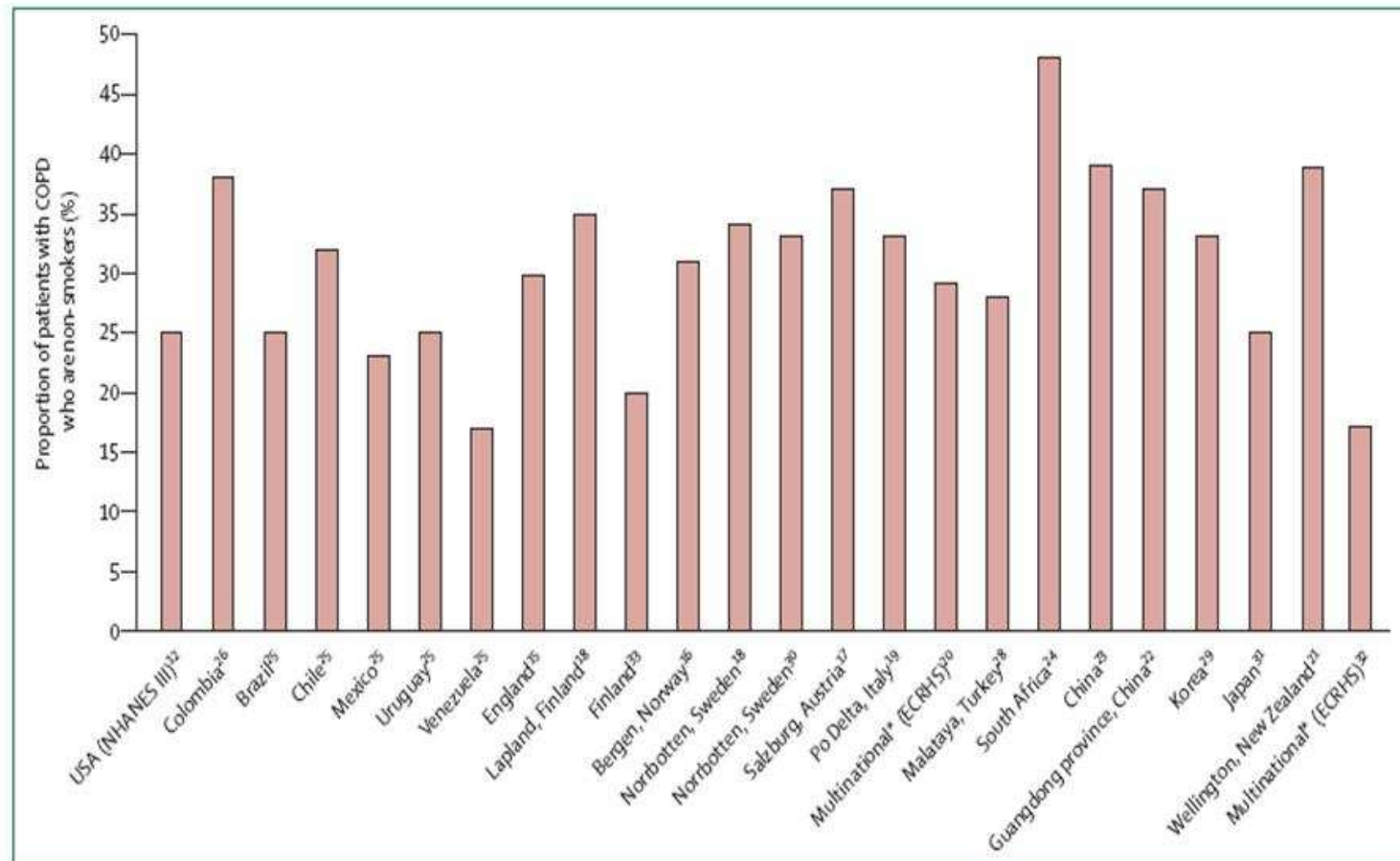


ΧΑΠ σε μη καπνιστές

Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers

Sundeep S Salvi, Peter J Barnes

Lancet 2009; 374: 733-43

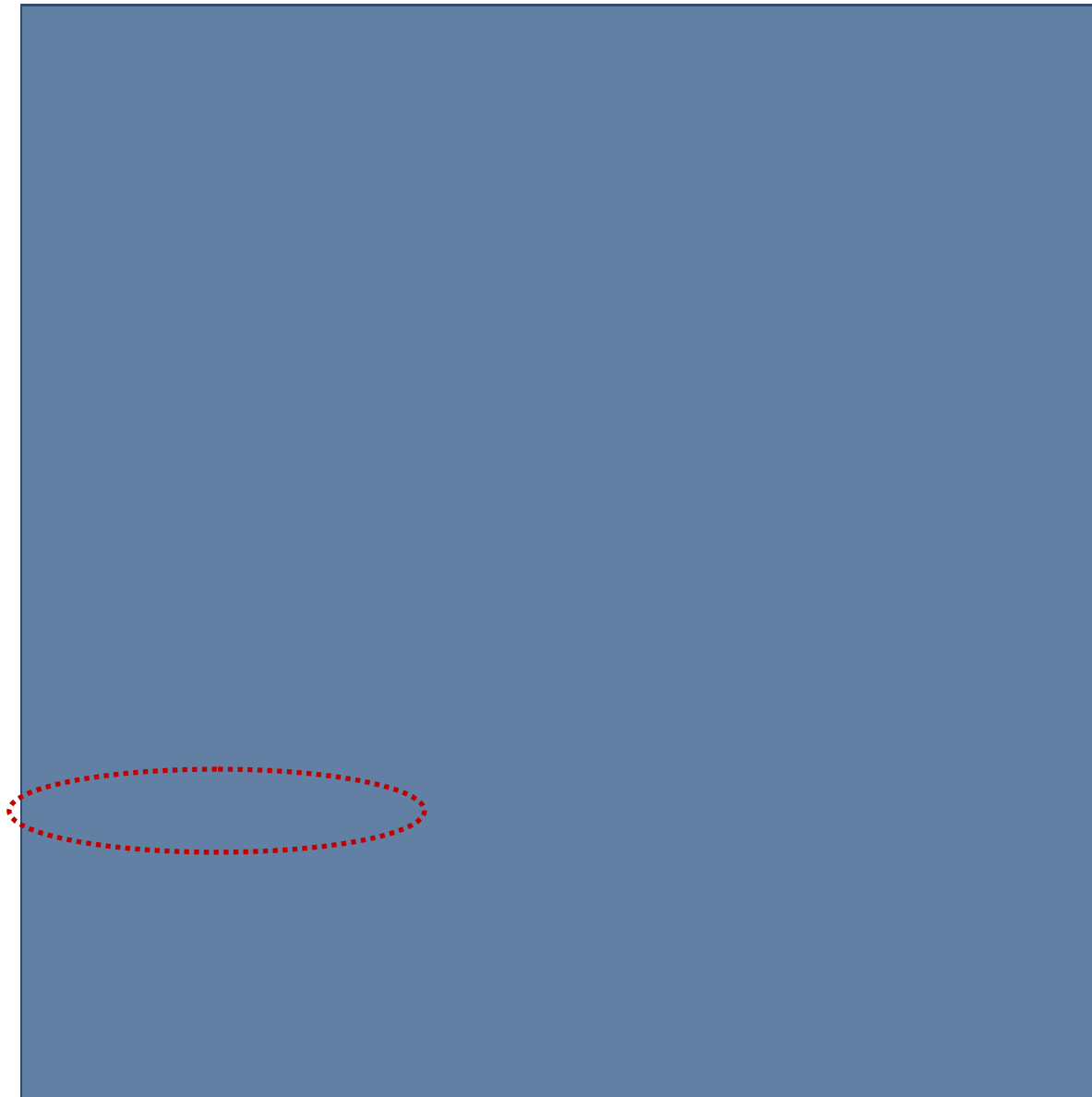




Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers

Sundeep S Salvi, Peter J Barnes

Lancet 2009; 374: 733-43





Asthma as a Risk Factor for COPD in a Longitudinal Study*

*Graciela E. Silva, MPH; Duane L. Sherrill, PhD;
Stefano Guerra, MD, PhD, MPH; and Robert A. Barbee, MD, FCCP*

- Ενήλικες ασθενείς με άσθμα έχουν 12πλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν ΧΑΠ συγκριτικά με άτομα χωρίς άσθμα, όπως φάνηκε σε μία προοπτική μελέτη >3000 ατόμων που παρακολουθήθηκαν για 20 έτη

Silva GE et al. Chest 2004;126:59-65

- Ενήλικες με ΧΑΠ αναφέρουν συχνότερα συμπτώματα από το αναπνευστικό σε παιδική ηλικία, συγκριτικά με άτομα χωρίς ΧΑΠ, γεγονός που είναι ενδεικτικό της προοδευτικής εξέλιξης του άσθματος σε ΧΑΠ

Horak E et al. Br Med J 2003;326:42203

Sears MR et al. N Engl J Med 2003;349:1414-22

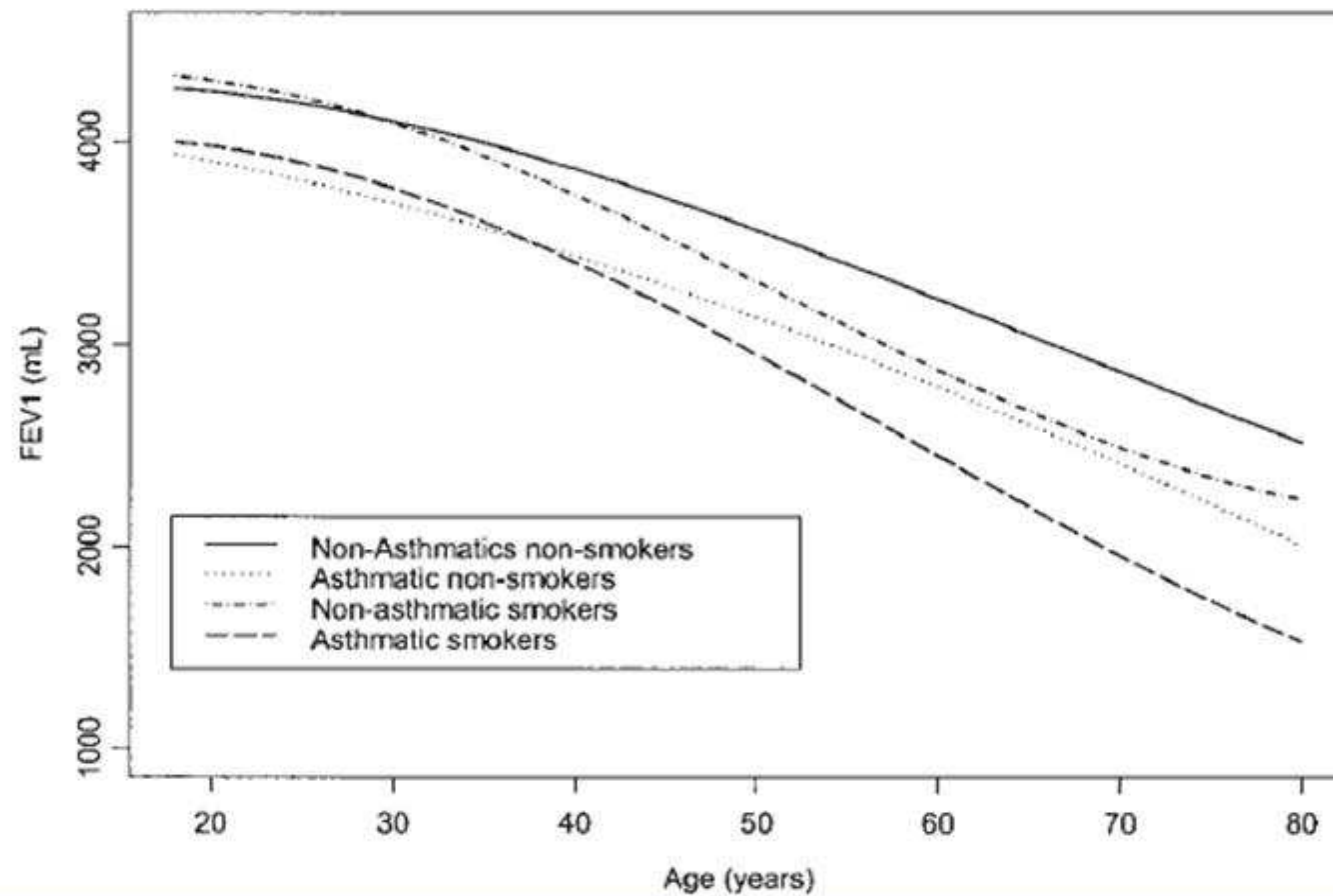


Decline in Lung Function in the Busselton Health Study

The Effects of Asthma and Cigarette Smoking

Alan L. James, Lyle J. Palmer, Elizabeth Kicic, Peta S. Maxwell, Sharon E. Lacaan, Gerard F. Rvan,
and A. William Musk

Am J Resplr Crit Care Med Vol 171. pp 109–114, 2005





Asthma and cigarette smoking

Eur Respir J 2004; 24: 822–833

N.C. Thomson, R. Chaudhuri, E. Livingston

Clinical effects in asthma

- ↑ Symptoms of asthma
- ↑ Severity
- ↓ Quality of life
- ↓ Self-management

Physiology of asthma

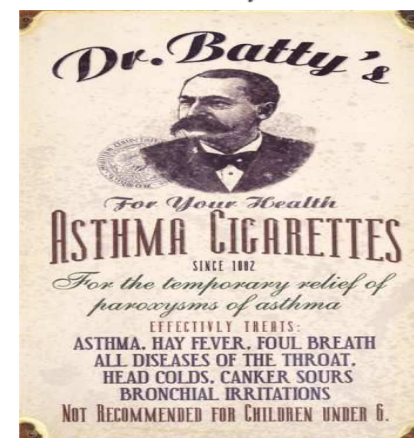
- ↑ Acute bronchoconstriction
- ↑ Decline in FEV₁

Therapeutics of asthma

- ↓ Response to corticosteroids
- ↑ Clearance of theophylline

Pathology of asthma

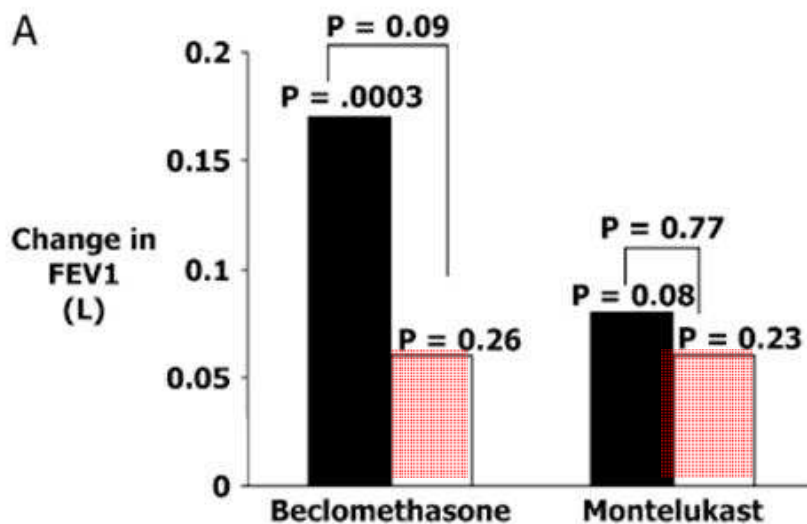
Altered airway inflammation





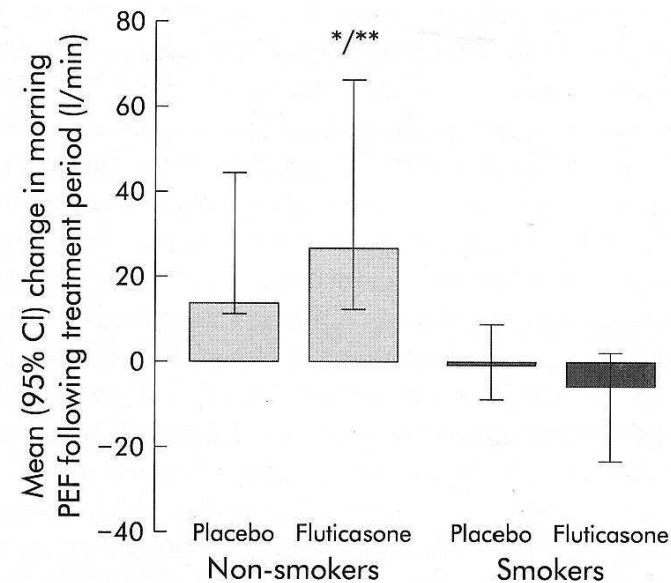
Smoking Affects Response to Inhaled Corticosteroids or Leukotriene Receptor Antagonists in Asthma

Stephen C. Lazarus¹, Vernon M. Chinchilli², Nancy J. Rollings², Homer A. Boushey¹, Reuben Cherniack³, Timothy J. Craig², Aaron Deykin⁴, Emily DiMango⁵, James E. Fish⁶, Jean G. Ford⁵, Elliot Israel⁴, James Kiley⁷, Monica Kraft³, Robert F. Lemanske, Jr.⁸, Frank T. Leone⁶, Richard J. Martin³, Gene R. Pesola⁵, Stephen P. Peters⁶, Christine A. Sorkness⁸, Stanley J. Szeffler³, Michael E. Wechsler⁴, and John V. Fahy¹, for the National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network



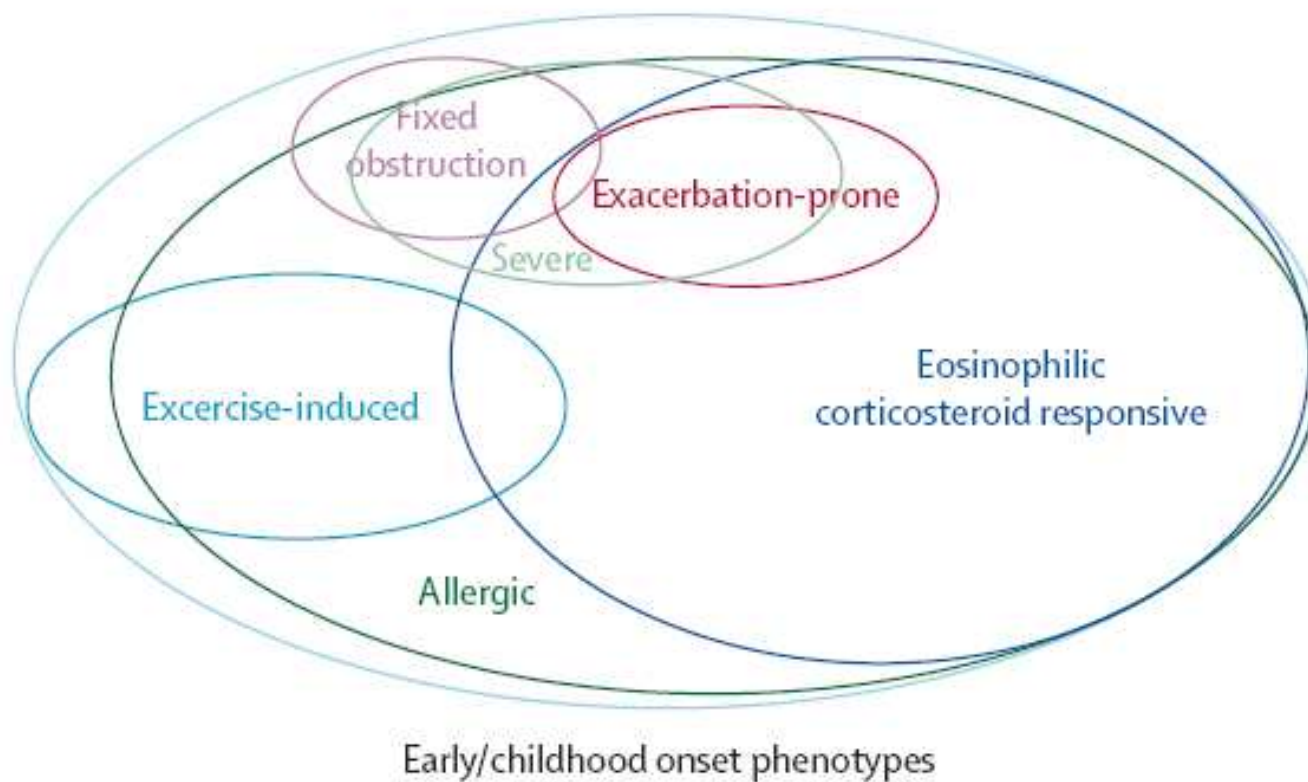
Κάπνισμα και άσθμα

- Αυξημένα συμπτώματα και παροξύνσεις
- Αυξημένα ουδετερόφιλα στα πτύελα
- Ταχύτερη πτώση FEV₁
- Πτωχή ανταπόκριση στα εισπνεόμενα και per os κορτικοστεροειδή





Φαινότυποι ενηλίκων με ΒΑ



Wenzel S et al. Lancet 2006;368:804-13

Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up

Marco Contoli, MD, PhD,^a Simonetta Baraldo, PhD,^b Brunilda Marku, MD,^a Paolo Casolari, PhD,^a John A. Marwick, PhD,^{a,d} Graziella Turato, PhD,^b Micaela Romagnoli, MD, PhD,^c Gaetano Caramori, MD, PhD,^a Marina Saetta, MD,^b Leonardo M. Fabbri, MD,^e and Alberto Papi, MD^a Ferrara, Padua, Forli, and Modena, Italy, and London, United Kingdom

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
APRIL 2010

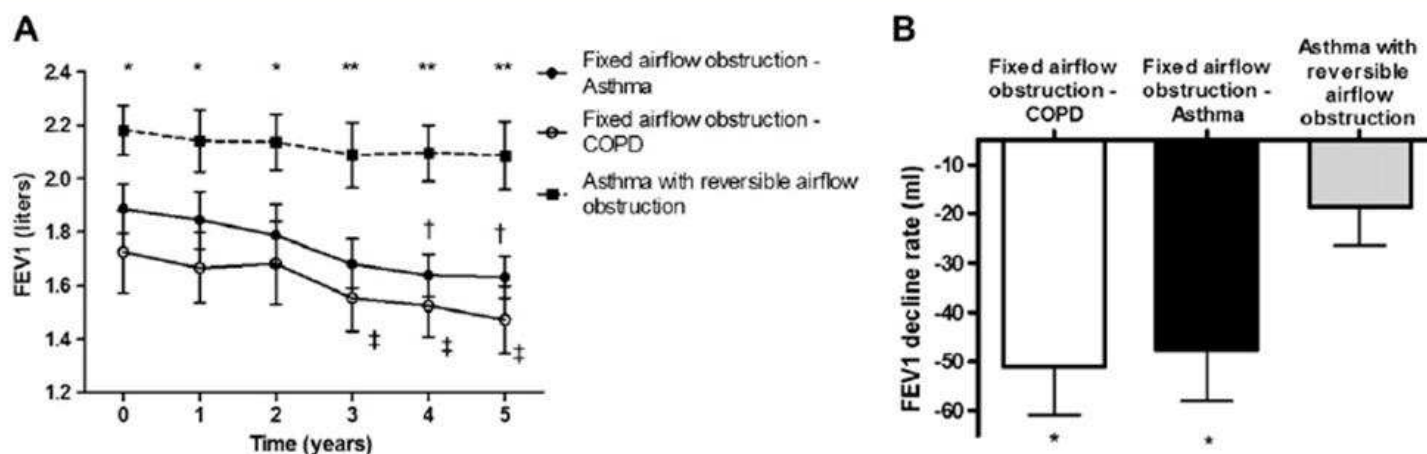
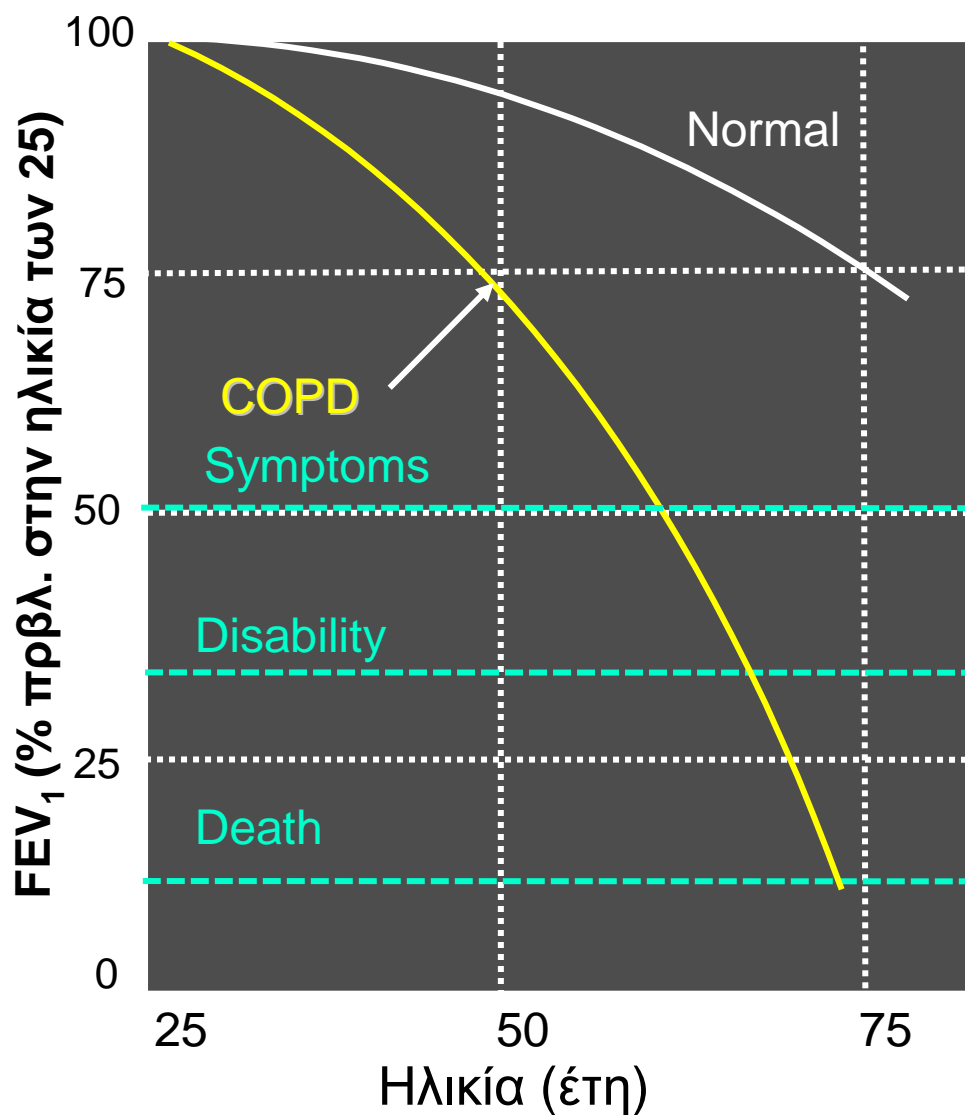


FIG 1. FEV₁ decline rates over 5 years in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or COPD. **A**, Changes in postbronchodilator FEV₁ over the 5-year follow-up. * $P < .05$ versus patients with fixed airflow obstruction due to asthma or COPD at the same time point. ** $P < .01$ versus patients with fixed airflow obstruction due to asthma or COPD at the same time point. † $P < .05$ versus baseline. ‡ $P < .05$ versus baseline. Error bars indicate SEMs. **B**, Mean postbronchodilator FEV₁ decline per year. * $P < .01$ versus asthmatic patients with fully reversible airflow obstruction. Error bars indicate SEMs.

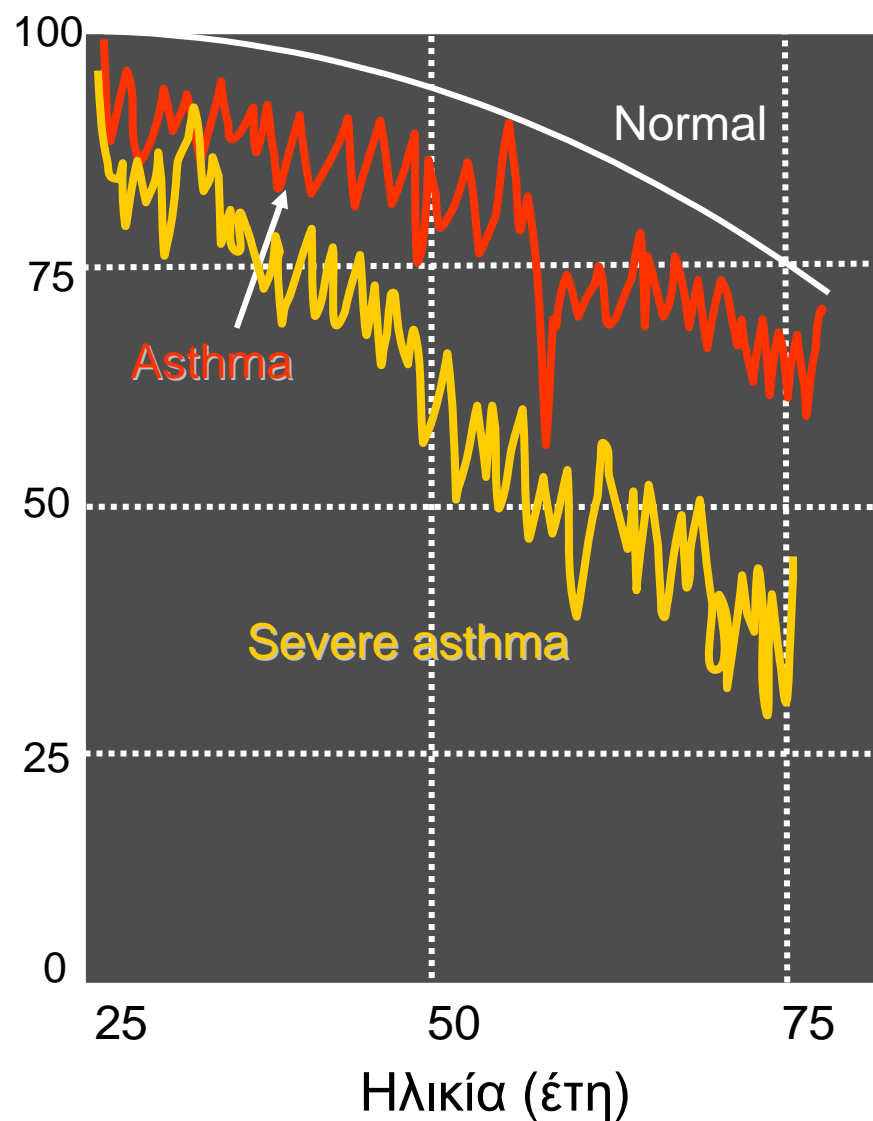


Πνευμονική λειτουργία: φυσική ιστορία

ΧΑΠ



Άσθμα



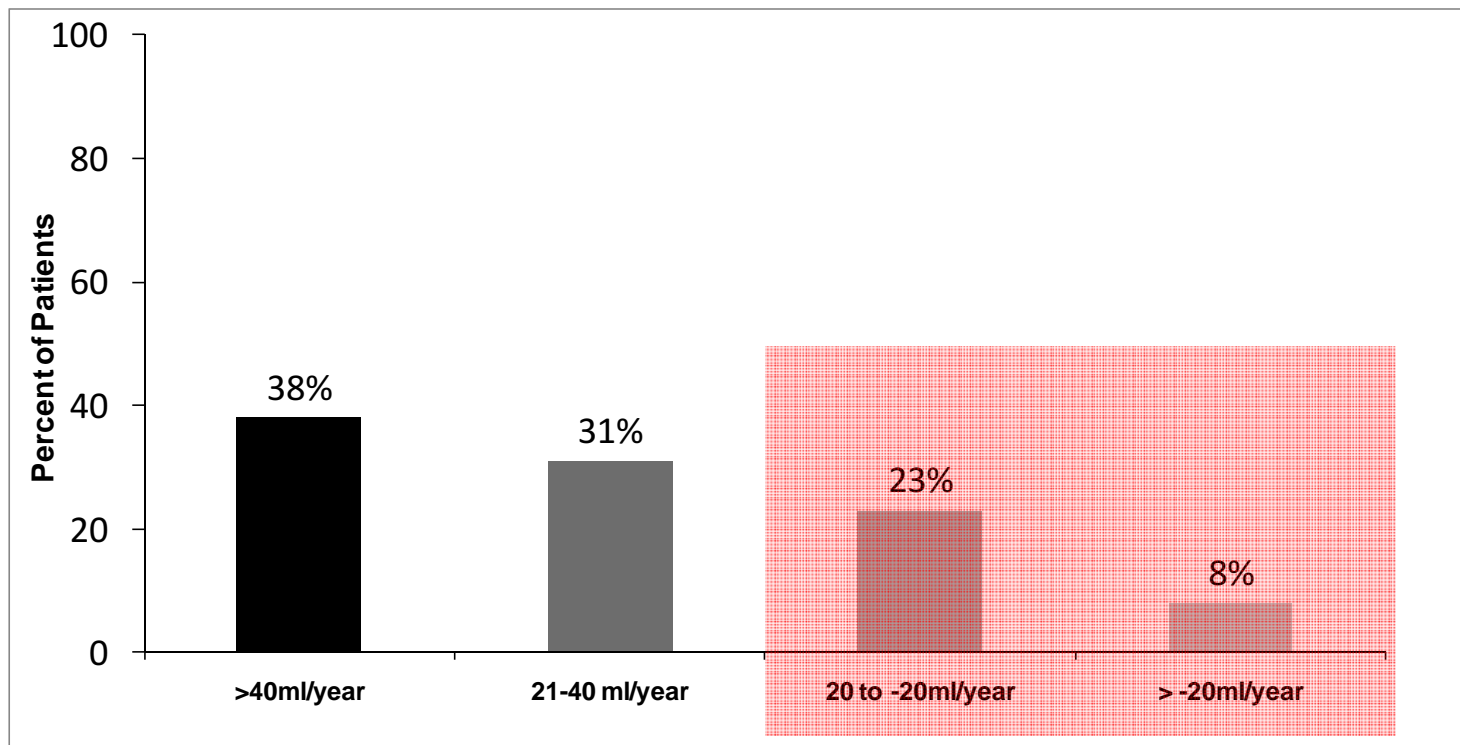


Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD



Jørgen Vestbo, Dr.Med.Sc., Lisa D. Edwards, Ph.D., Paul D. Scanlon, M.D., Julie C. Yates, B.S., Alvar Agustí, M.D., Ph.D., Per Bakke, Ph.D., Peter M.A. Calverley, M.B., Ch.B., M.D., Bartolome Celli, M.D., Harvey O. Coxson, Ph.D., Courtney Crim, M.D., David A. Lomas, M.D., Ph.D., William MacNee, M.B., Ch.B., M.D., Bruce E. Miller, Ph.D., Edwin K. Silverman, M.D., Ph.D., Ruth Tal-Singer, Ph.D., Emiel Wouters, M.D., Ph.D., and Stephen I. Rennard, M.D., for the ECLIPSE Investigators*

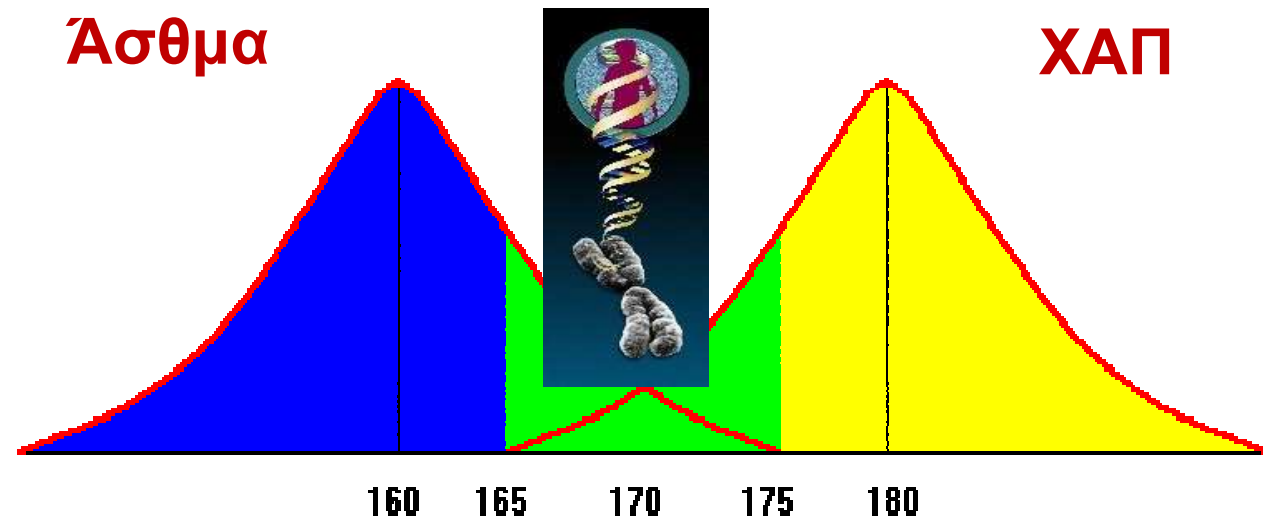
N Engl J Med 2011;365:1184-92.



**Το 31% είχε σταθερή ή βελτιωμένη FEV₁ στα 3 έτη
Σημαντική μείωση (>40mL/έτος) στο ~40%**

Γονίδια στο άσθμα και τη ΧΑΠ

Υπάρχει αλληλοεπικάλυψη;





Κοινά γονίδια;;

TABLE 2. GENES ASSOCIATED WITH DIFFERENT PHENOTYPES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND WITH ASTHMA

Gene	FEV ₁ Decline	COPD: Lung Function	COPD: CT Emphysema	CT: Airway Wall Thickening	Asthma
<i>ADRB2</i>	+	—	—	+	+
<i>CHRNA3</i>	NT	+*	+	NT	NT
<i>EPHX1</i>	+*	+*	+ [†]	+	—
<i>GSTP1</i>	+	+	+	—	+
<i>HMOX1</i>	+*	+	+	NT	—
<i>SERPINE2</i>	NT	+*	+	+	NT
<i>TGFB1</i>	—	+*	#	+	+
<i>TNFα</i>	—	+*	#	NT	+

Postma D. et al, *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1588-94.

Ομοιότητες και διαφορές στη γενετική προδιάθεση

Άσθμα

ΧΑΠ

Αλλεργία

FCER1A
IL4(R)
IL13
STAT6
...

IL13
IL18R
IL33
SMAD3
ORMDL3
...

ADAM33
MMP12
ADAM19
GSTP1
TGFB1
TNFA
...

HHIP
FAM13A
AGER
HTR4
...

Εμφύσημα

SERPINE 1
SFTPB
BICD1
...

Εθισμός στη νικοτίνη: CHRNA3,5

Κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί





Η “Ολλανδική” υπόθεση

- Τη δεκαετία του '60 οι Orie και συν πρότειναν ότι **“το άσθμα, η χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα πρέπει να θεωρούνται διαφορετικές εκφράσεις μίας νοσολογικής οντότητας, όπου τόσο οι εσωτερικοί παράγοντες (γενετική προδιάθεση στην ατοπία, βρογχική υπεραντιδραστικότητα), όσο και οι περιβαλλοντικοί (κάπνισμα) έχουν σημαντικό ρόλο”**
- Η υπόθεση αυτή δεν εγκαταλείφθηκε ποτέ από την επιστημονική κοινότητα, αν και το άσθμα και η ΧΑΠ διαφοροποιούνται ως προς: τους παράγοντες κινδύνου, την κλινική εικόνα, την πρόγνωση και τη θεραπεία
- Δεν υπάρχει κάποιο consensus αν το άσθμα και η ΧΑΠ είναι διαφορετικές οντότητες που μοιράζονται κάποια κοινά χαρακτηριστικά ή αντιπροσωπεύουν διαφορετικούς φαινότυπους της ίδιας νόσου

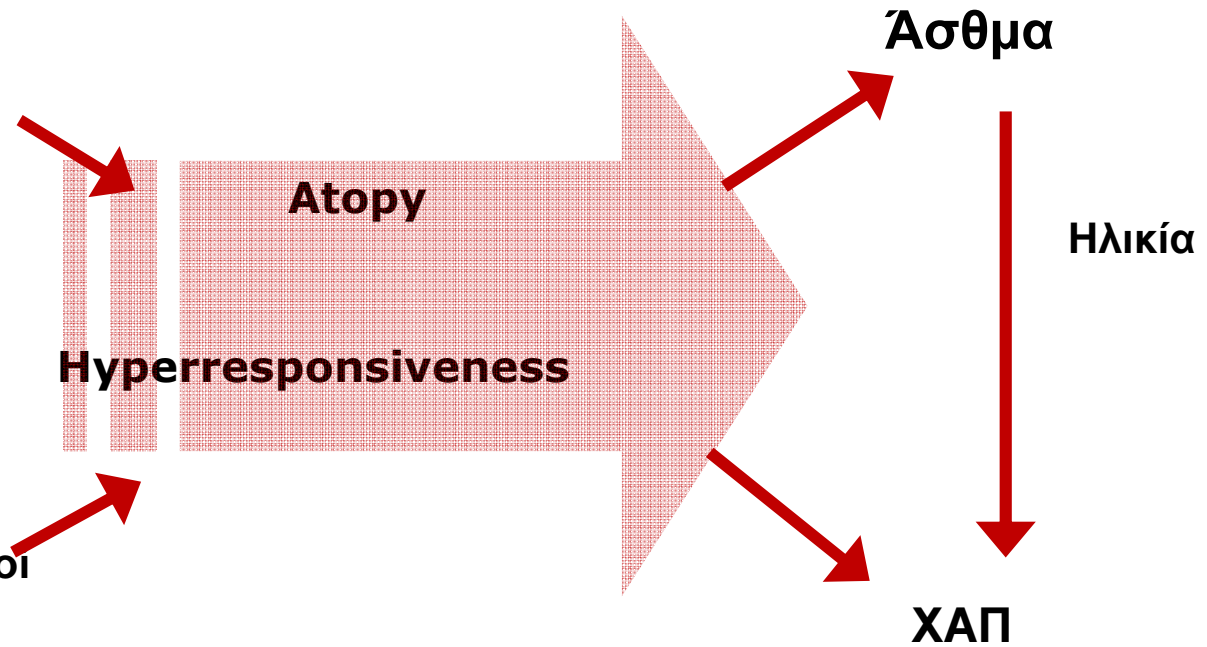
Guerra S. Curr Opin Pulm Med 2004;11:7-13

Η “Ολλανδική” υπόθεση

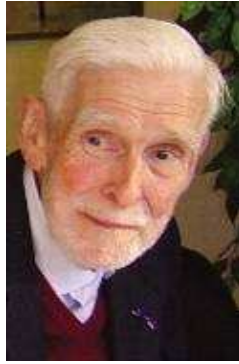
Γενετική
προδιάθεση

Περιβαλλοντικοί
παράγοντες

- Αλλεργιογόνα
- Φλεγμονή
- Κάπνισμα
- Ατμοσφαιρική
ρύπανση



“Ολλανδική υπόθεση”



Professor Dick Orié
Groningen NL

Κοινή αιτία;



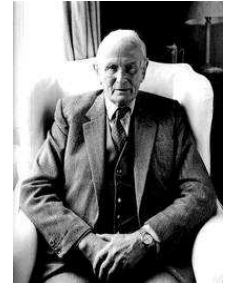
Κοινοί μηχανισμοί



Άσθμα

ΧΑΠ

“Βρετανική υπόθεση”

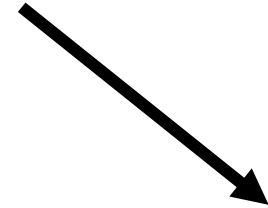
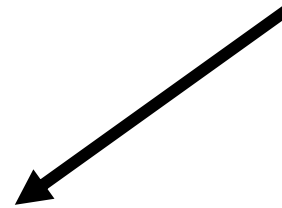


Prof Charles Fletcher
London UK

Διαφορετικές αιτίες



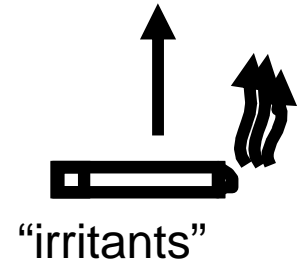
Διαφορετικοί μηχανισμοί



Άσθμα



ΧΑΠ





Pro/Con Editorials

Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exhibit Common Origins in Any Country!

MONICA KRAFT, M.D.
*Duke University Medical Center
Durham, North Carolina*

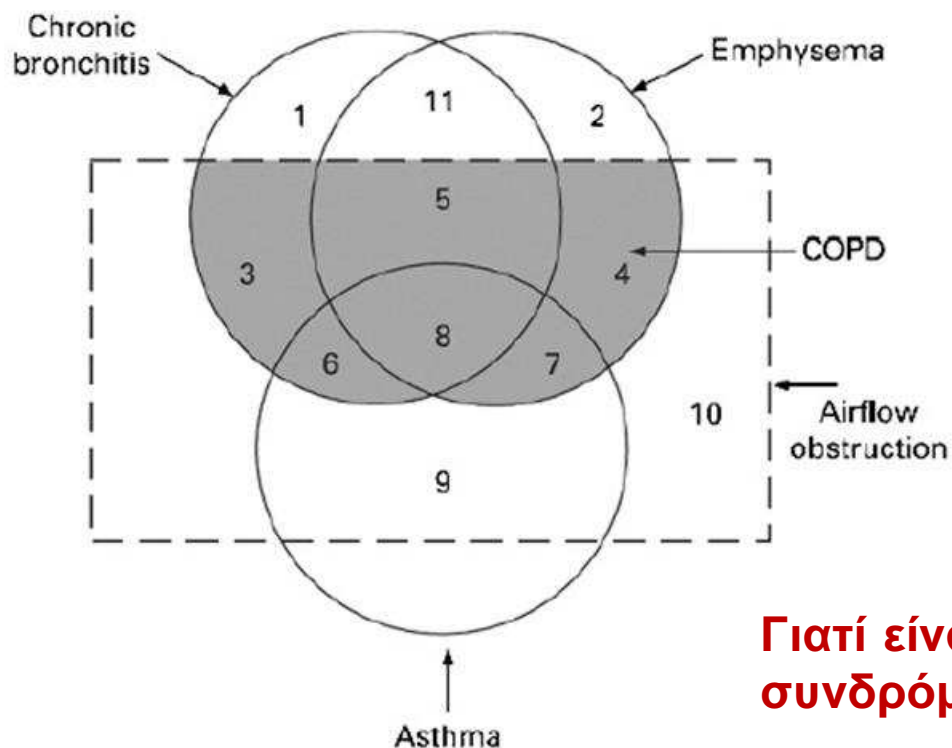
Against the Dutch Hypothesis: Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Are Distinct Diseases

PETER J. BARNES, D.M., D.Sc.
*National Heart & Lung Institute
Imperial College
London, United Kingdom*

Η αντιπαράθεση συνεχίζεται...

Το φάσμα της απόφραξης Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης

American Thoracic Society. Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:s77-121.



11 σύνδρομα
Αλληλοεπικάλυψη σε **6**

Γιατί είναι σημαντική η διάγνωση του συνδρόμου;



Γιατί είναι σημαντική η διάγνωση του Συνδρόμου Αλληλοεπικάλυψης (1)

- **Οι ασθενείς με αλληλοεπικάλυψη άσθματος και ΧΑΠ αποκλείονται από κλινικές δοκιμές θεραπευτικών σχημάτων**
- Επομένως, τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών σχετικά με την αποτελεσματικότητα φαρμάκων δεν ανταποκρίνονται σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών
- Για **παράδειγμα**, οι κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στο άσθμα
- Οι μελέτες αυτές τυπικά αποκλείουν τους καπνιστές, λόγω της δυσκολίας διάκρισης άσθματος με ΧΑΠ. Όμως, το 30% των ασθενών με άσθμα είναι καπνιστές, επομένως αποκλείεται από τη μελέτη ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού

*Chaudhuri R et al. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1208-11
Gibson PG, Simpson JL. Thorax 2009;64:728-35*



‘Εκλεκτικότητα’ στην επιλογή ασθενών με ΒΑ για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες

Criterion	Subjects with current asthma excluded by criterion (%)
Bronchodilator reversibility $\geq 15\%$	76
Bronchodilator reversibility $\geq 12\%$	71
Peak flow variability $\geq 20\%$	66
FEV ₁ $\geq 50\%$ and $< 80\%$ of predicted	61
Inhaled corticosteroid use	48
Less than 10 pack-years cigarette exposure	31
Active symptoms or use of rescue medication	20
FEV ₁ $\geq 50\%$ of predicted	12

THE LANCET
Treating Individuals

From randomised trials to
personalised medicine

Edited by: Peter M Rothwell MBChB, MD, FRCP



Foreword by Richard Horton, Editor of The Lancet

Travers et al. In: Treating Individuals: From randomised trials to personalised medicine in routine practice. Elsevier Limited 2007



‘Εκλεκτικότητα’ στην επιλογή ασθενών με ΧΑΠ για συμμετοχή σε κλινικές μελέτες

Criterion	Subjects with COPD excluded by criterion (%)
Physician diagnosis compatible with COPD	86
No atopy*	57
FEV ₁ ≥ 50% and <80% of predicted	57
At least 10 pack-years cigarette exposure	55
No asthma diagnosis	42
Bronchodilator reversibility <15%	29
Age at least 40 years	9

THE LANCET
Treating Individuals

From randomised trials to
personalised medicine

Edited by: Peter M Rothwell MBChB, MD, FRCP



Foreword by Richard Horton, Editor of The Lancet

Travers et al. In: Treating Individuals: From randomised trials to personalised medicine in routine practice. Elsevier Limited 2007

I THOUGHT I WAS
INTERESTED IN UNCERTAINTY
BUT NOW I'M NOT SO SURE



- **<10%** ασθενών με ΒΑ και ΧΑΠ στο γενικό πληθυσμό πληρούν τα κριτήρια για συμμετοχή σε RCT
- Τα ευρήματα των RCT γενικεύονται
- Ανεπαρκείς ενδείξεις για θεραπεία στην πλειοψηφία των ασθενών με ΒΑ και ΧΑΠ

Travers et al, Thorax 2007



Γιατί είναι σημαντική η διάγνωση του Συνδρόμου Αλληλεπικάλυψης (2)

Υπάρχει σύγχυση μεταξύ των γιατρών πως θα διαφοροδιαγνώσουν το άσθμα από τη ΧΑΠ

- Διαπιστώθηκε :
 1. Μη συστηματική χρήση της ορολογίας
 2. Διστακτικότητα στη χρήση σύντομων όρων (πχ 'άσθμα')
 3. Επέκταση - χρήση επιπλέον όρων (πχ 'άσθμα με μόνιμη απόφραξη')

Pride NB et al. Eur Respir J 1989;2:702-9
Gibson PG, Simpson JL. Thorax 2009;64:728-35

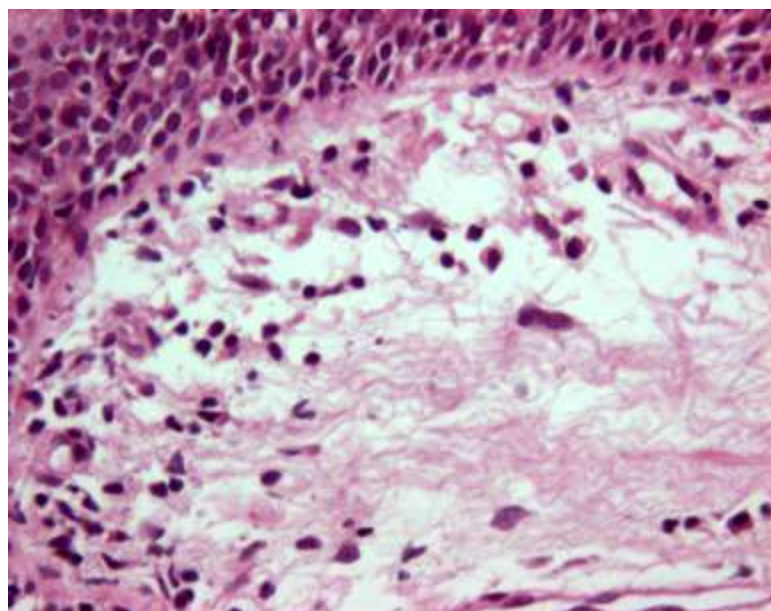
Coexisting Asthma and COPD

Confused Clinicians or Poor Prognosticator?

David M. Mannino, MD, FCCP

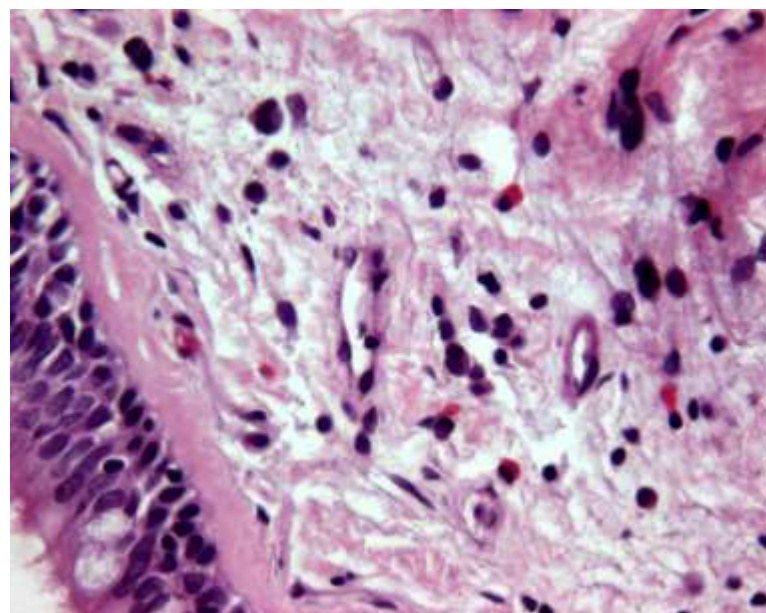
Chest 2008;134:1-2

ΧΑΠ



Αν η τελική διάγνωση είναι ΧΑΠ, η βάση της θεραπείας είναι οι **LABAs**

ΑΣΘΜΑ



Αν η τελική διάγνωση είναι άσθμα, η βάση της θεραπείας είναι τα **στεροειδή**



Γιατί είναι σημαντική η διάγνωση του Συνδρόμου Αλληλοεπικάλυψης (3)

Η μελέτη του συνδρόμου αλληλοεπικάλυψης μπορεί να αποκαλύψει παθογενετικούς μηχανισμούς της ΧΑΠ

•Είναι γνωστό ότι:

- 1.Οι ασθενείς με ΧΑΠ αναζητούν ιατρική βοήθεια καθυστερημένα
- 2.Η ΧΑΠ υποδιαγιγνώσκεται

•Η κατανόηση των παραγόντων κινδύνου είναι πιθανό να οδηγήσει σε τροποποίηση της φυσικής ιστορίας της νόσου (επιταχυνόμενη απώλεια της πνευμονικής λειτουργίας)

•Πιθανοί παράγοντες κινδύνου είναι: ηλικία, κάπνισμα, βρογχική υπεραντιδραστικότητα, παροξύνσεις

Gibson PG, Simpson JL. Thorax 2009;64:728-35

Συμπεράσματα

- Η ταυτόχρονη παρουσία άσθματος με ΧΑΠ στον ίδιο ασθενή (σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης) υπάρχει σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερες ηλικίες
- Το σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης δεν αναφέρεται στις τρέχουσες οδηγίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση του ΒΑ και της ΧΑΠ αν και παρουσιάζει **διαφορετικά χαρακτηριστικά από καθεμία**
- Το σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης φαίνεται να προκαλεί σημαντική οικονομική επιβάρυνση
- Είναι επιτακτική η ανάγκη αναγνώρισης του συνδρόμου και ο προσδιορισμός, με καλά σχεδιασμένες μελέτες, της βέλτιστης θεραπείας του

"When nothing else works, look at the patient"

Ευχαριστώ πολύ

