

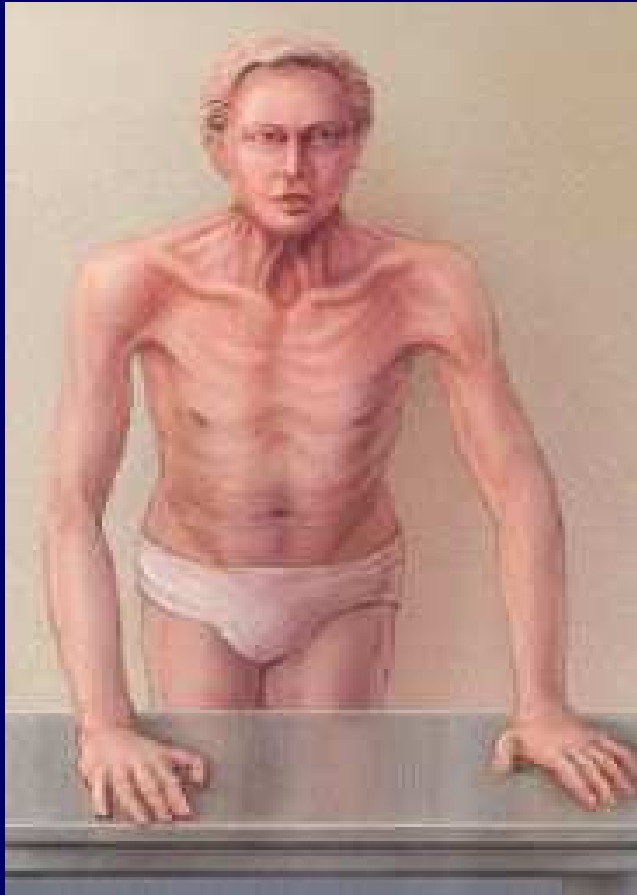
ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΣΤΙΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΑΠ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΤΣΑΟΥΝΟΥ

**ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΜΟΝΑΔΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ- Κ.Ε.Θ.
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ**

ΚΟΙΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΧΑΠ

Εμφύσημα



pink-puffer

Χρόνια Βρογχίτιδα



blue bloater

ΧΑΠ: ΟΜΟΙΟΓΕΝΗΣ ΝΟΣΟΣ;

1. 58 y
FEV1: 28 %

2. 62 y
FEV1: 33%

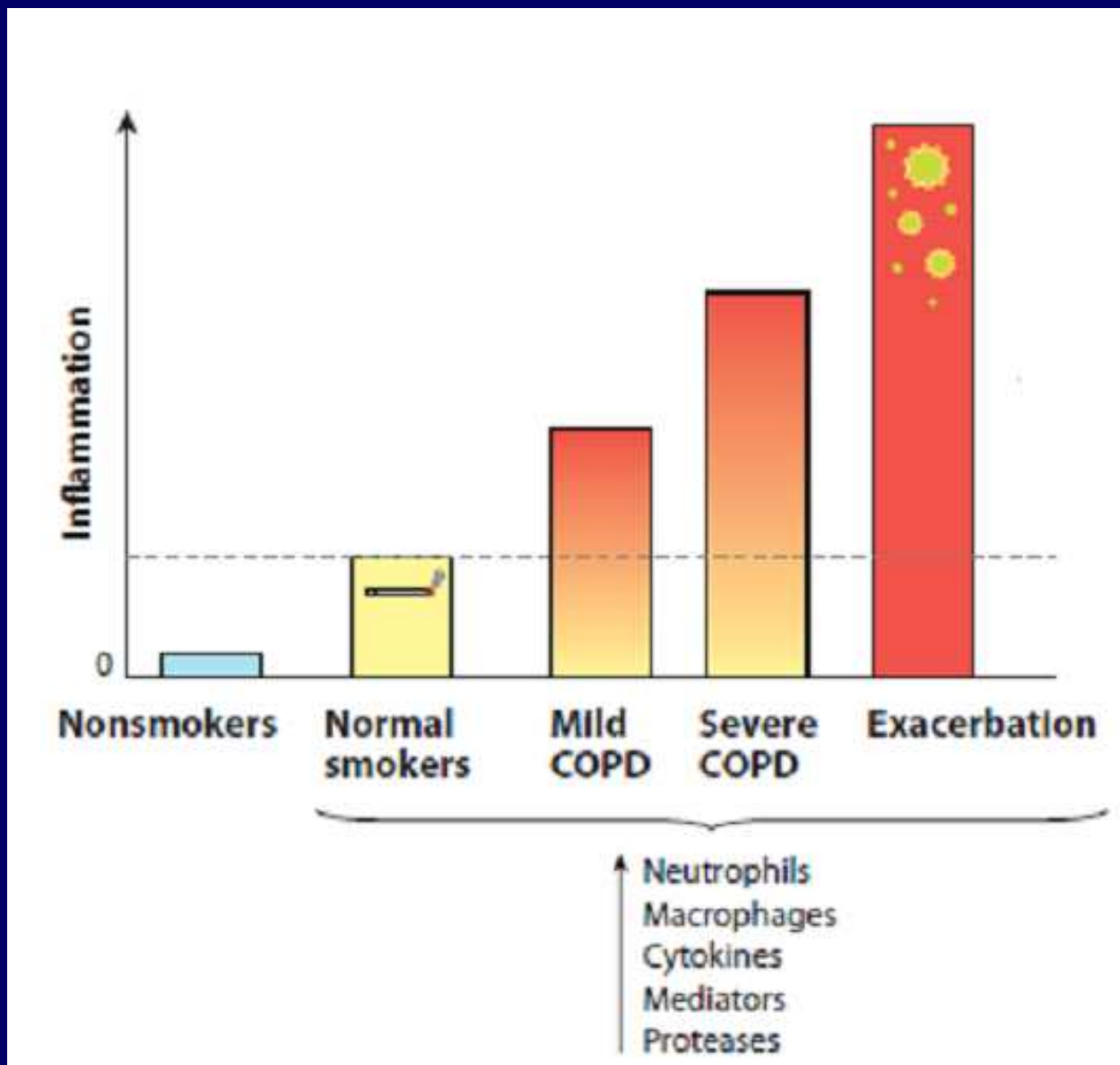


3. 69 y
FEV1: 35%

4. 72 y
FEV1: 34%

FEV₁ < 35%

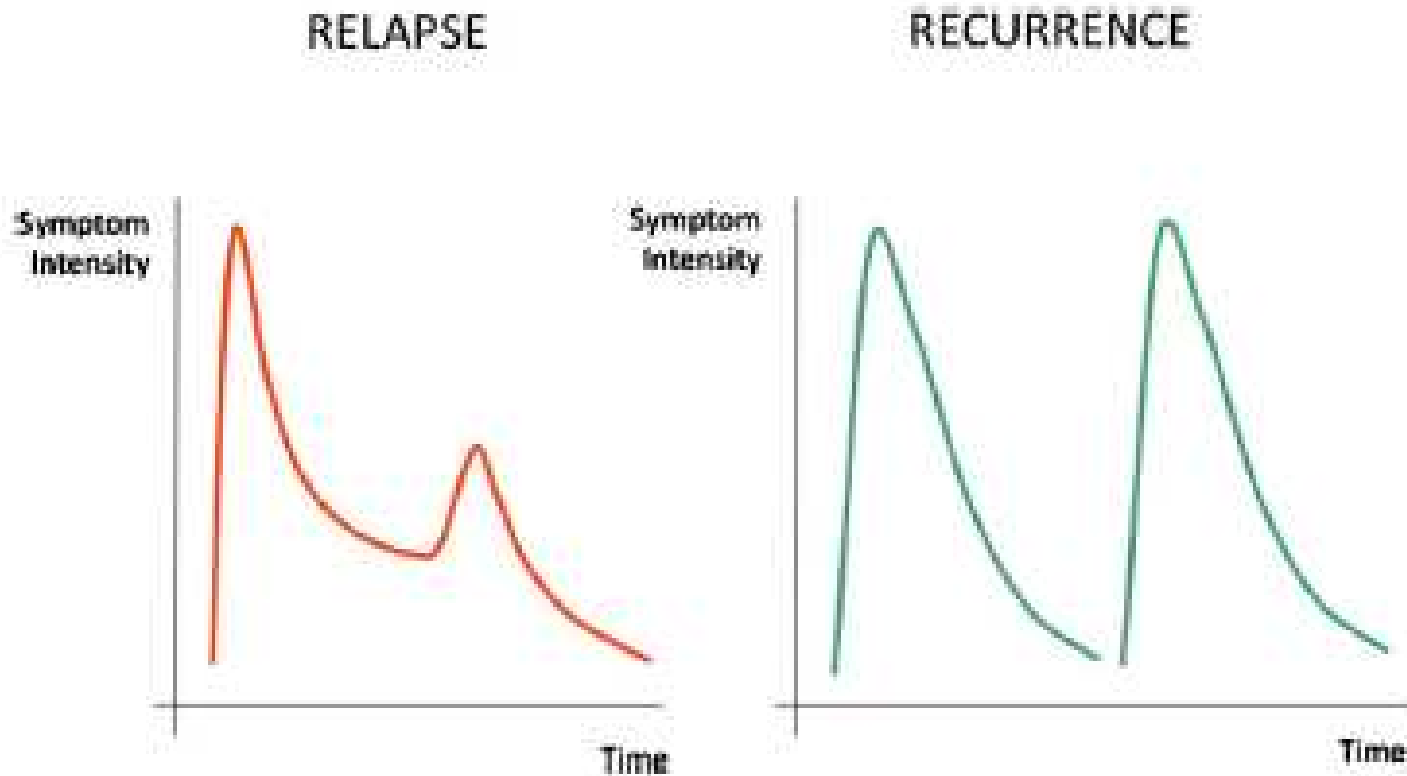
ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΧΑΠ- ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ



ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ

Επιδείνωση της ΧΑΠ, τέτοια ώστε να οδηγήσει τον ασθενή σε ιατρό, ο οποίος θα του χορηγήσει αντιβιοτικά ή/και κορτικοειδή ή θα χρειαστεί νοσηλεία (σοβαρή παρόξυνση).

ΥΠΟΤΡΟΠΗ- ΕΠΑΝΕΜΦΑΝΙΣΗ



ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ

- Επιταγχύνουν το ρυθμό της πτώσης της FEV₁.
- Περιορίζουν τη φυσική δραστηριότητα.
- Επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής.
- Αυξάνουν τη θνησιμότητα.
- Ευθύνονται για μεγάλη αύξηση του κόστους υγείας.
- Επομένως αποτελούν σημαντικότερα καταληκτικά-σημεία (outcomes) στις κλινικές μελέτες και στοιχείο-κλειδί για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ.

ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ

Παρά το πόσο σημαντικές είναι γνωρίζουμε λίγα για την επίπτωσή τους, τους παράγοντες που τις καθορίζουν και τις επιπτώσεις τους για τους ασθενείς ανάλογα με το στάδιο της νόσου.

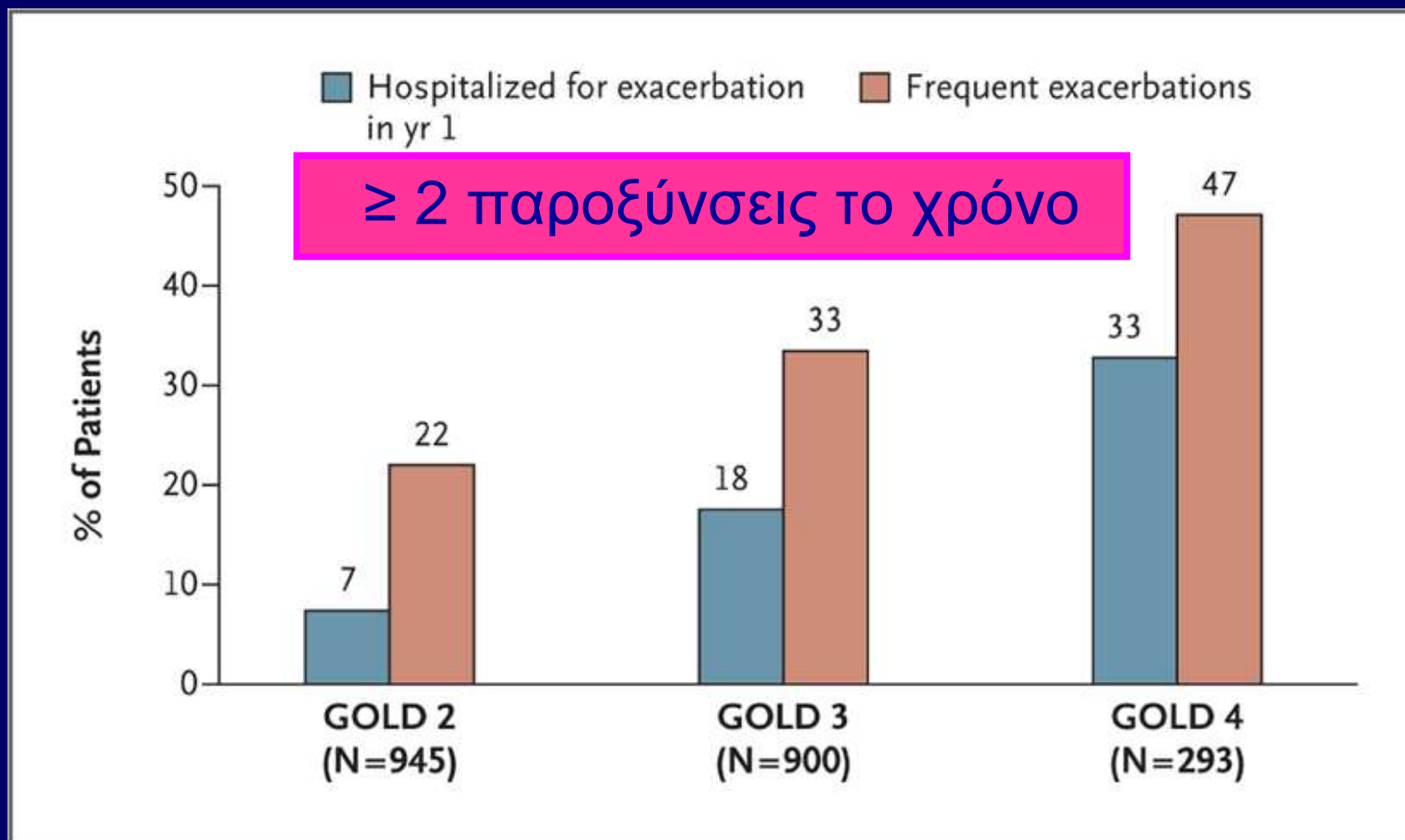
Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ECLIPSE

2180 ασθενείς με ΧΑΠ, 500 controls

- Φυσική προέξια ΧΑΠ
- Σπρωμετρίση, γενετική, impulse oscillometry
- Φαινότυπο παροξύνσεων.
- CT.
- FeNO.
- 6MWT, FFM, FTO γονίδιο.
- Προκλητά πτύελα και γονιδιακή έκφραση

ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΤΗΣ ΧΑΠ (ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ)

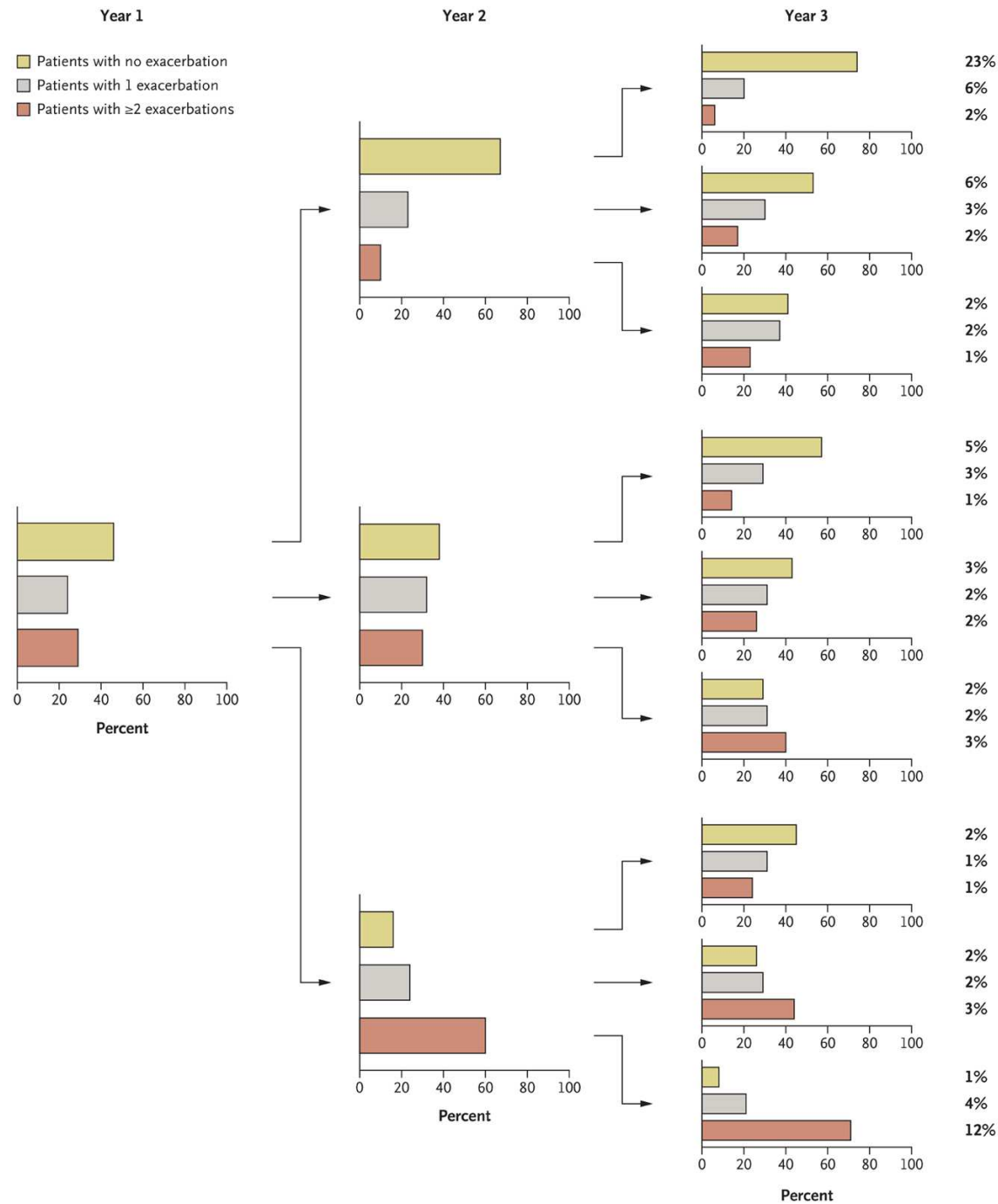


ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΣΥΧΝΕΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ ΣΤΗ ΧΑΠ

Table 3. Factors Associated with Increased Exacerbation Frequency in the Stepwise Multivariate Model.*

Factor	Number of Exacerbations						P Value for Overall Model
	≥2 vs. 0		1 vs. 0		≥2 vs. 1		
	odds ratio (95% CI)	P value	odds ratio (95% CI)	P value	odds ratio (95% CI)	P value	
Exacerbation during previous yr — any vs. none	5.72 (4.47–7.31)	<0.001	2.24 (1.77–2.84)	<0.001	2.55 (1.96–3.31)	<0.001	<0.001
FEV ₁ — per 100-ml decrease	1.11 (1.08–1.14)	<0.001	1.06 (1.03–1.08)	<0.001	1.05 (1.02–1.09)	<0.001	<0.001
SGRQ score for COPD — per increase of 4 points	1.07 (1.04–1.10)	<0.001	1.01 (0.99–1.04)	0.38	1.06 (1.03–1.09)	<0.001	<0.001
History of reflux or heartburn — yes vs. no	2.07 (1.58–2.72)	<0.001	1.61 (1.23–2.10)	<0.001	1.29 (0.97–1.70)	<0.005	<0.001
White-cell count — per increase of 1×10 ³ /mm ³	1.08 (1.03–1.14)	0.002	1.02 (0.97–1.08)	0.45	1.06 (1.01–1.12)	<0.001	0.007

* FEV₁ denotes forced expiratory volume in 1 second, and SGRQ St. George's Respiratory Questionnaire.



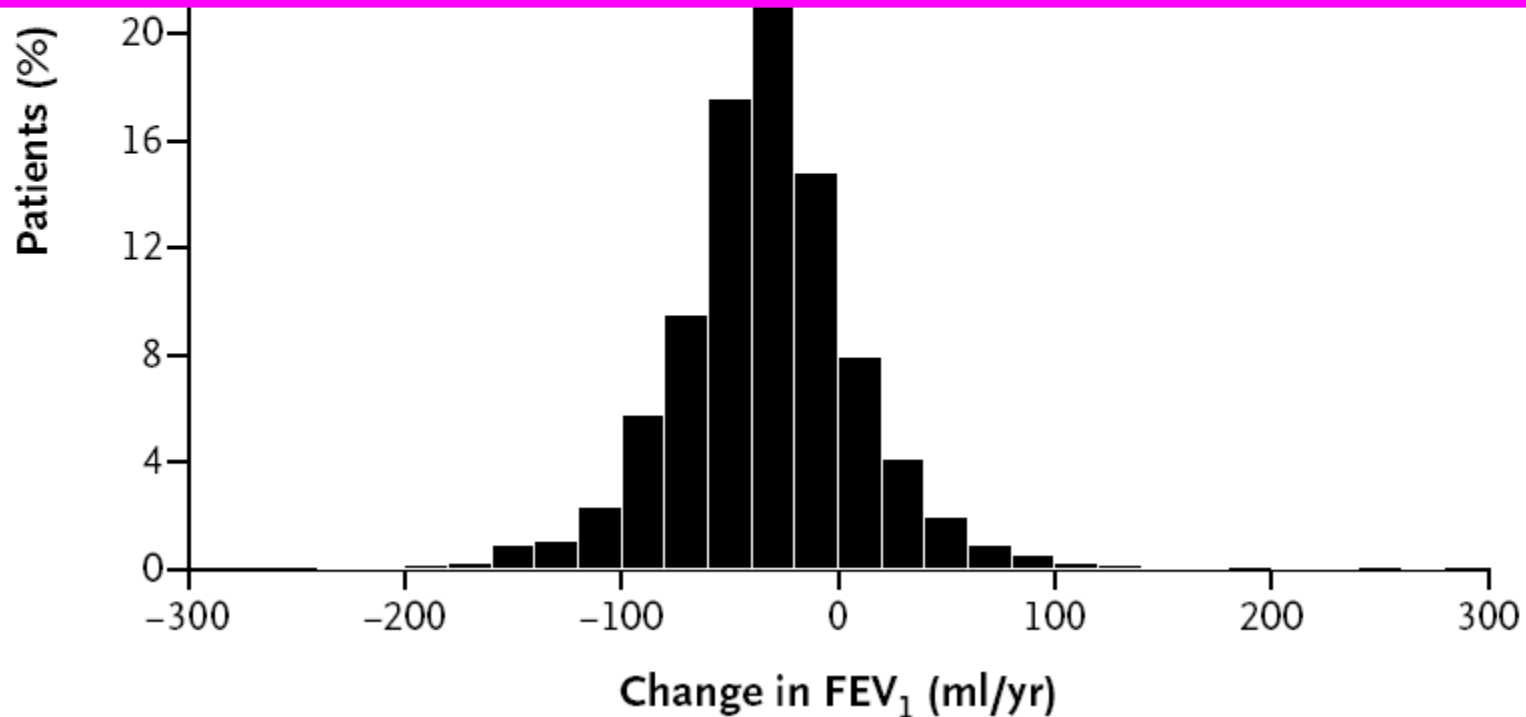
Hurst JR et al.
 N Engl J Med 2010;
 363:1128-1138

ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ (ECLIPSE)

- Ο μόνος παράγοντας που μπορεί να προβλέψει μια παρόξυνση είναι το ιστορικό παρόξυνσης (σε όλα τα στάδια GOLD).
- Αν και οι παροξύνσεις γίνονται συχνότερες και περισσότερες, όσο το στάδιο της ΧΑΠ προχωρά, η συχνότητα με την οποία συμβαίνουν αντανακλά ανεξάρτητο φαινόμενο.
- Επομένως αυτό έχει σημασία για το σχεδιασμό στρατηγικών αποφυγής παροξύνσεων.

ΡΥΘΜΟΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ ΤΗΣ FEV₁ (ECLIPSE)

- Ο ρυθμός έκπτωσης της FEV₁ στους ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα.
- Αυξημένο ρυθμό έκπτωσης παρουσιάζουν οι καπνιστές, οι ασθενείς με βρογχική υπεραντιδραστικότητα και εμφυσηματικοί.



ΕΜΦΥΣΗΜΑ ΚΑΙ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ (COPDGene study)

Περισσότερο εμφύσημα και πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών (hrCT) σχετίζεται με περισσότερες παροξύνσεις, ανεξάρτητα του σταδίου της ΧΑΠ (της σοβαρότητας της απόφραξης)

ΡΥΘΜΟΣ ΕΚΠΤΩΣΗΣ ΤΗΣ FEV₁ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ (ECLIPSE)

- Η αύξηση του ρυθμού έκπτωσης της FEV₁ λόγω του καπνίσματος είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή λόγω των παροξύνσεων.
- Το 50% των ασθενών με ΧΑΠ παρουσιάζει τον ίδιο ρυθμό έκπτωσης της FEV₁ , με αυτούς που δεν έχουν πνευμονική νόσο.
- Αυτό σημαίνει ότι κάποιοι ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να μην επιδεινώσουν την αναπνευστική τους λειτουργία για 3 χρόνια, γεγονός που αποτελεί επίτευγμα γι' αυτούς.
- Ποιοί είναι αυτοί και πώς μπορούμε να αυξήσουμε το ποσοστό τους;

ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ (UPLIFT)

4 έτη παρακολούθησης 5993 ασθενών με ΧΑΠ.

Επιπλέον πληροφορίες για κάποιες υποομάδες-φαινότυπους ασθενών με ΧΑΠ αναφορικά με τις παροξύνσεις

ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ (URLIFT) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Μειωμένος κίνδυνος παρόξυνσης στους ασθενείς που λαμβάνουν τιοτρόπιο σε σχέση με τους control:

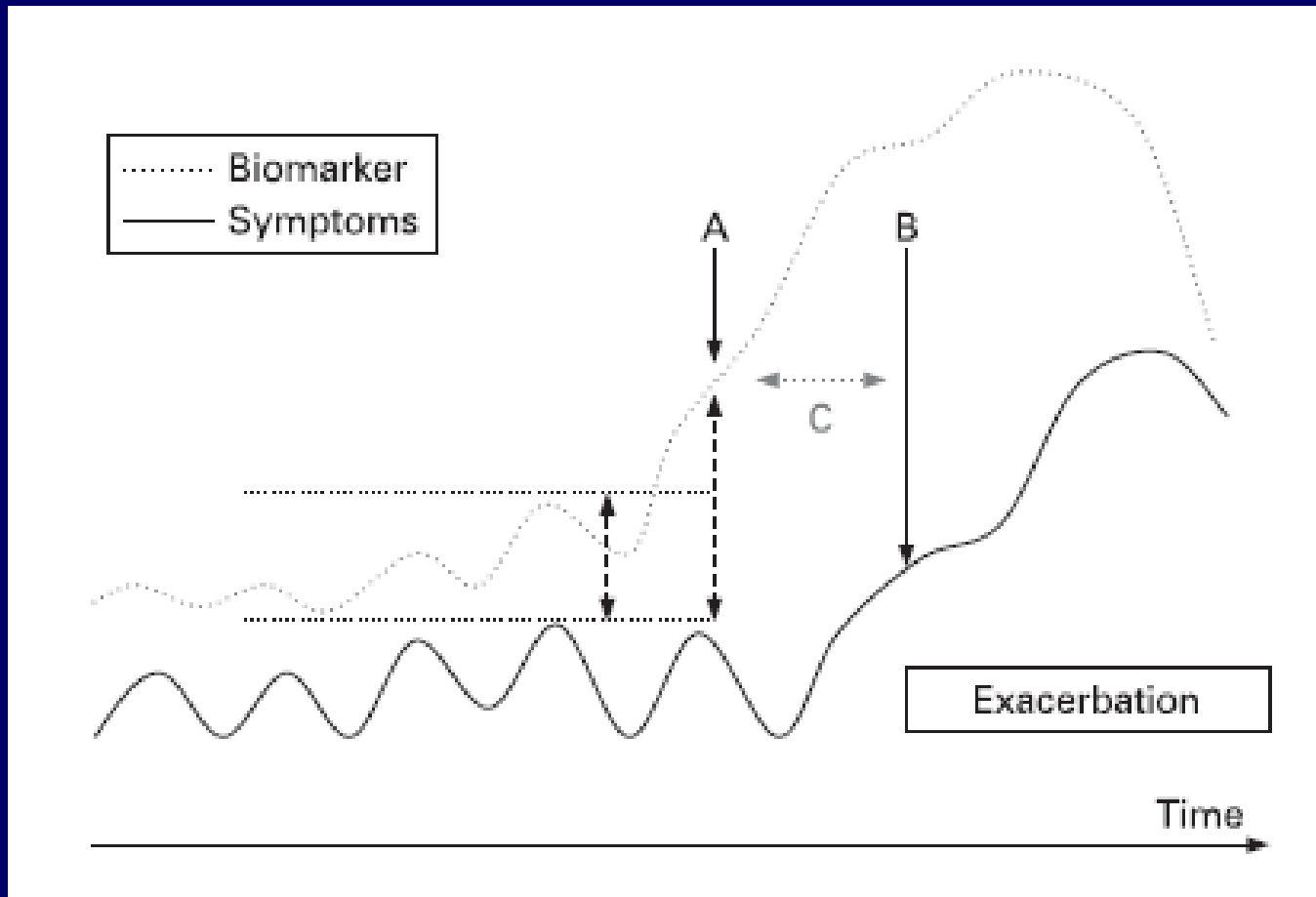
- 19% στους καπνιστές ($p=0.02$)
- 14% στους πρώην καπνιστές ($p=0.02$)

ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ (URLIFT) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΦΥΛΟ

♂ : ♀ = 3/1

- HR για 1^η παρόξυνση - ♂ : 0.87
- ♀ : 0.94
- Μείωση παροξύνσεων/ανά έτος - ♂ : 0.82- 0.71
- ♀ : '0.92-0.77
- Θνησιμότητα - ♂ : 0.85
- ♀ : 0.85
- Παροξύνσεις που απαιτούν νοσηλεία- ♂ : 0.89
- ♀ : 0.87

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΙΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ



ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ-ΟΡΙΣΜΟΣ (ΝΙΗ)

Χαρακτηριστικό που μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά και να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση:

- Φυσιολογικών βιολογικών και παθολογικών διαδικασιών
- Δράσης φαρμάκων

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

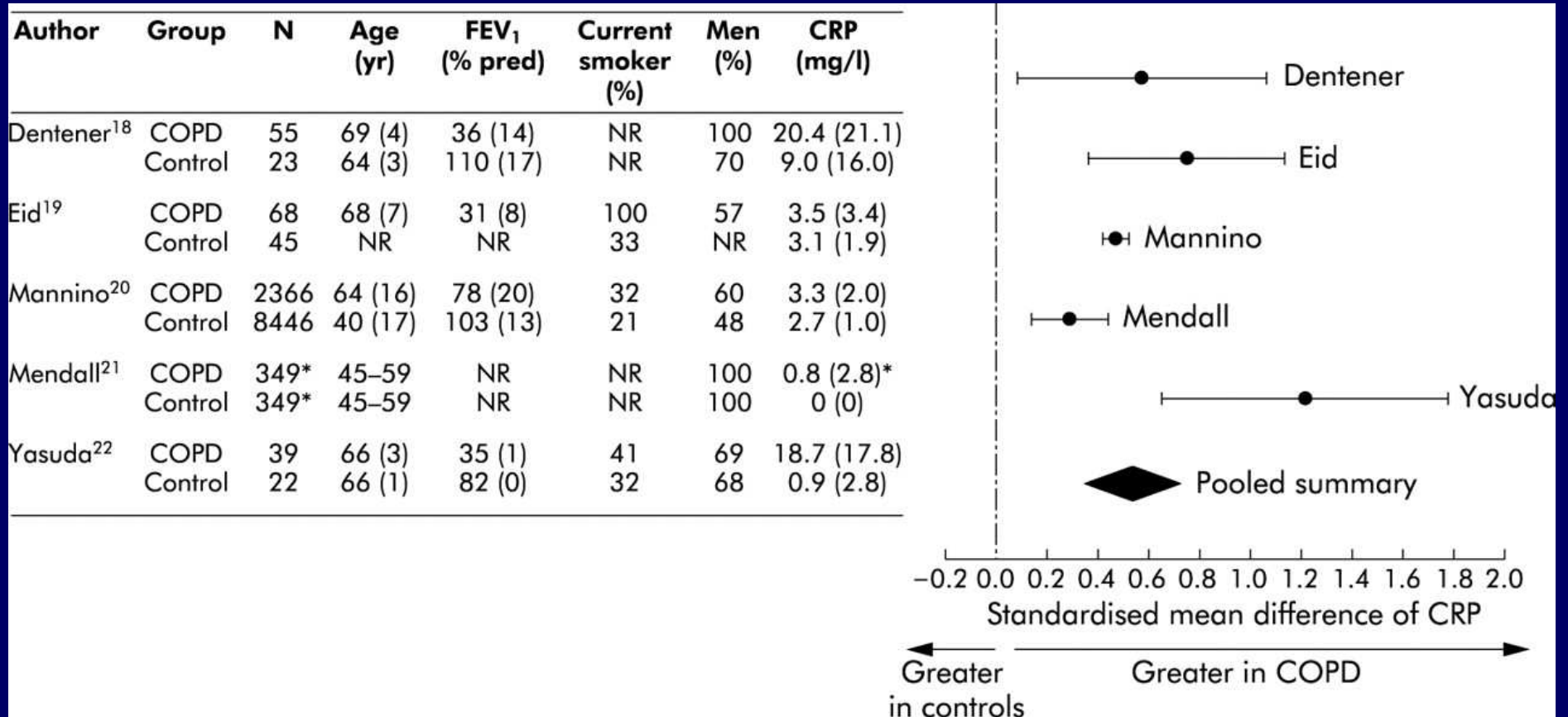
- Μετρήσιμος κλινικά στη συγκεκριμένη νόσο.
- Αξιόπιστη μεθοδολογία, επαναλήψιμη- αναπαραγώγιμη.
- Διακριτές φυσιολογικές τιμές.
- Σχετιζόμενος με τεκμηριωμένη παθοφυσιολογία της νόσου, εξέλιξη, παρόξυνση, επιβίωση.
- Θεραπευτικός οδηγός.
- Οδηγεί σε αποφάσεις.
- Φτηνός, μη επεμβατικός
- Καλή ευαισθησία, υψηλή θετική και αρνητική προγνωστική αξία.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΧΑΠ ΑΙΜΑ

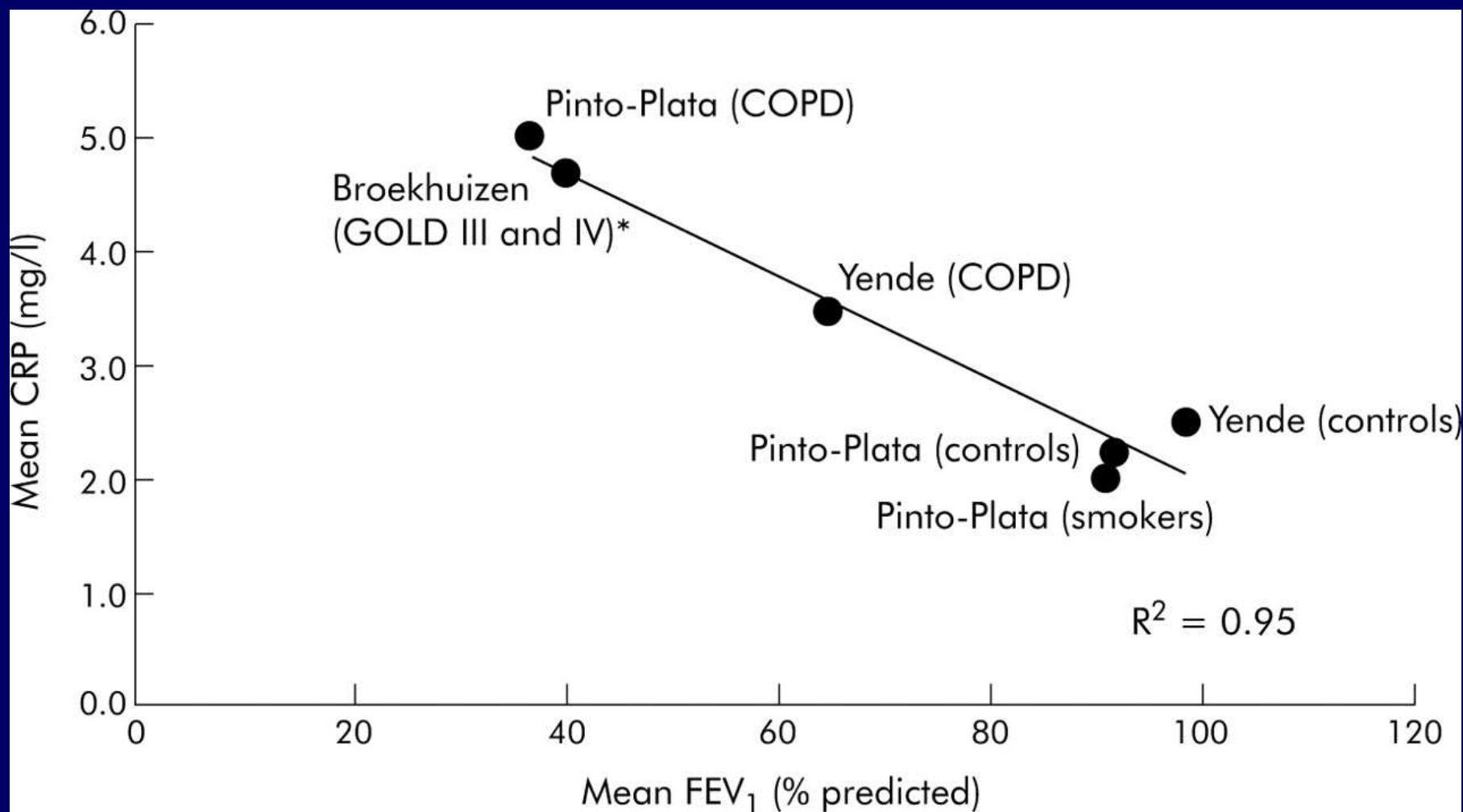


- CC-16.
- CC18.
- Κυτταροκίνες (IL-12, TNF-α, INFγ).

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ ΕΧΟΥΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ: CRP



Η CRP ΑΥΞΑΝΕΤΑΙ ΟΣΟ ΜΕΙΩΝΕΤΑΙ Η FEV₁

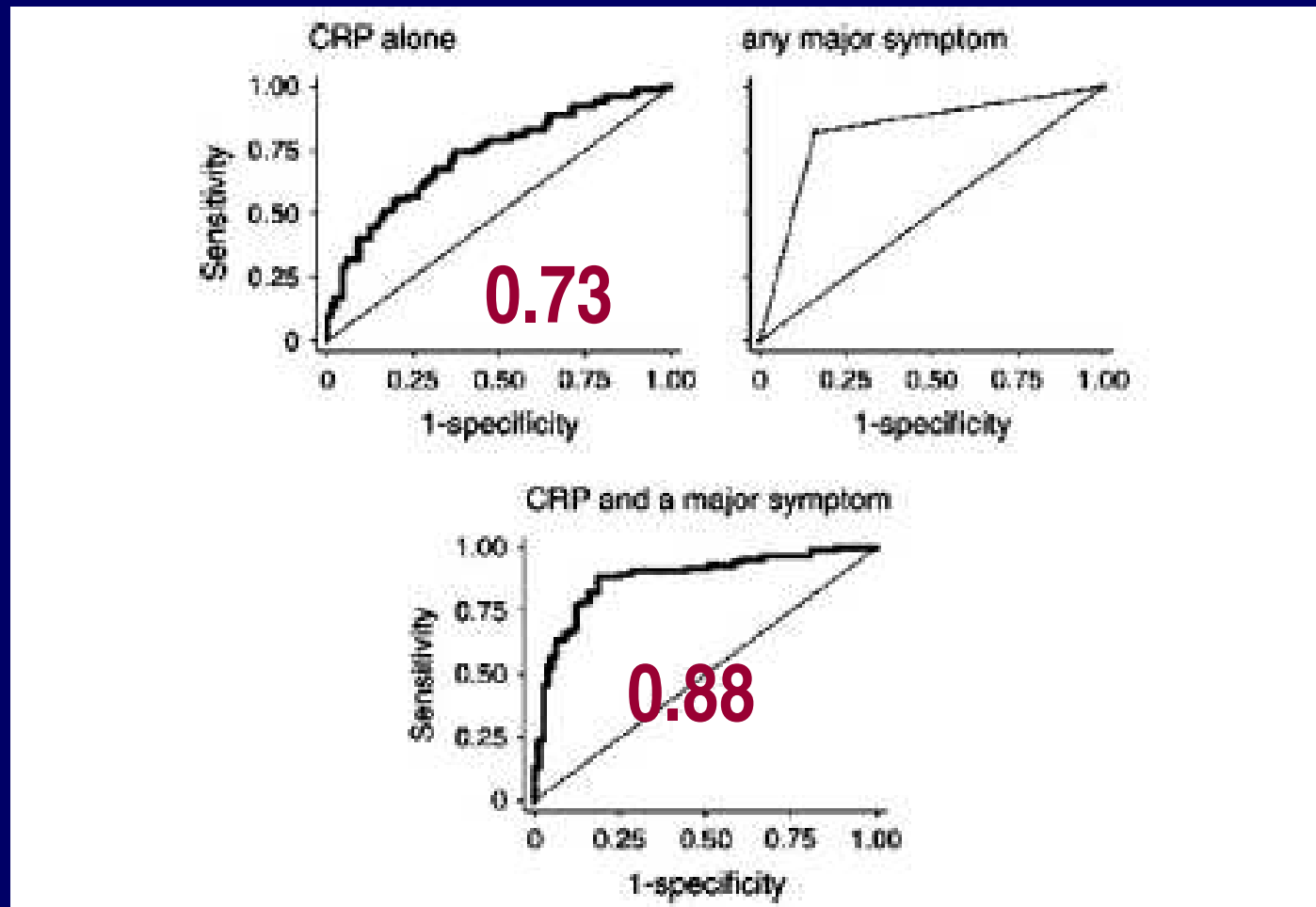


Sin, D D et al. Thorax 2006;61:1-3

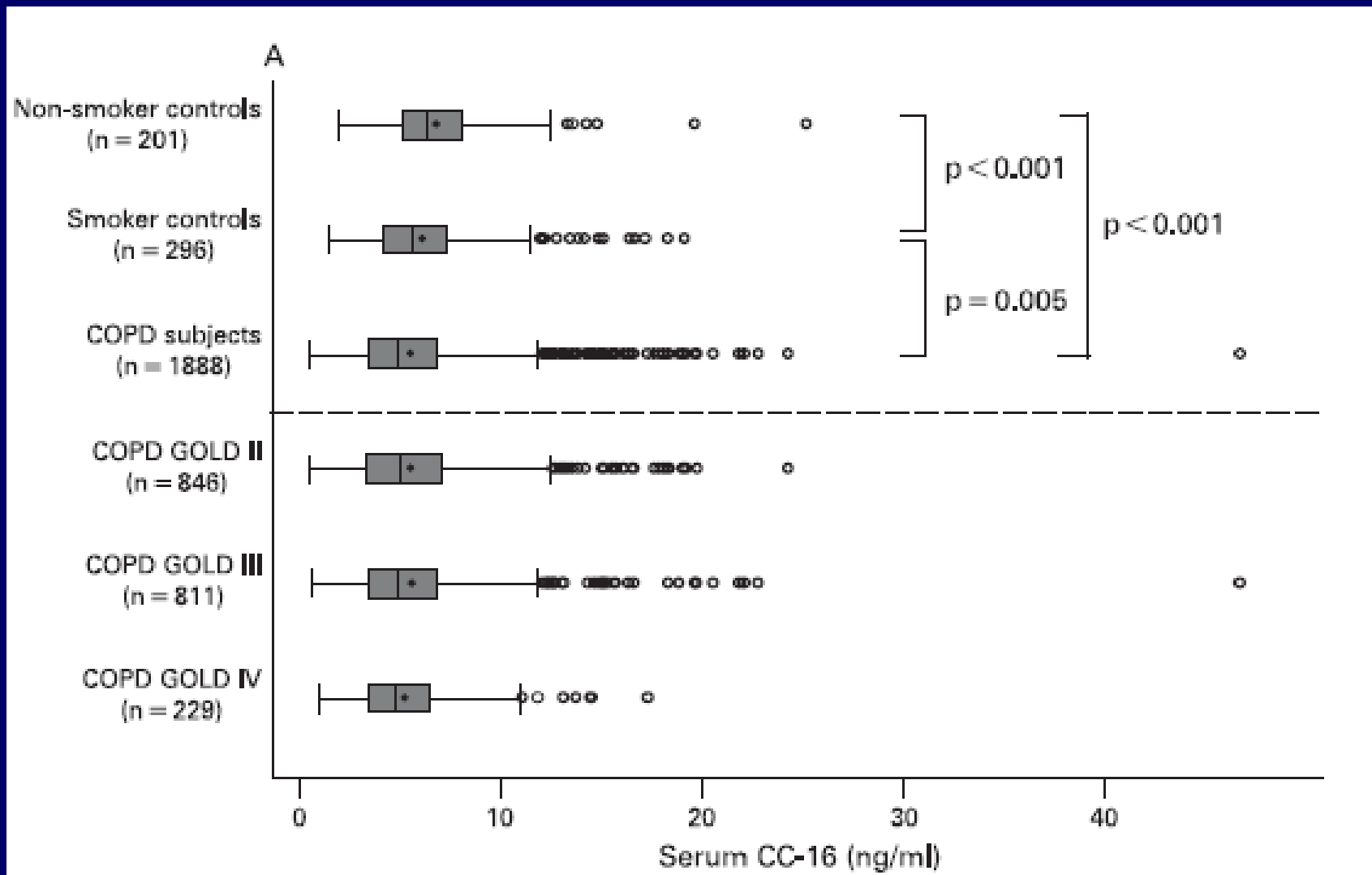
CRP ΚΑΙ ΧΑΠ

- Αυξημένη CRP σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Συχνή συνύπαρξη ΧΑΠ και καρδιαγγειακών νοσημάτων.
- Σε ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς συνύπαρξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, η CRP εξακολουθεί να είναι αυξημένη.
- Η θεραπεία με ICS μειώνει τη CRP.
- CRP >3 έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για νοσηλεία και θάνατο στα επόμενα 8 χρόνια (Copenhagen Study).
- Όμως σε σταθερή ΧΑΠ δ, δε βοηθά στο διαγνωστικό αλγόριθμο, στη σταδιοποίηση και στην πρόγνωση.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΙΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ



SURFACTANT PROTEIN D ΣΤΗ ΧΑΠ (ECLIPSE)



ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΧΑΠ ΑΙΜΑ (ECLIPSE)

Table 3. Effects of Biomarkers on Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV₁).*

Biomarker†	Effect on Baseline FEV ₁ <i>ml</i>	P Value‡	Effect on Annual Rate of Change in FEV ₁ <i>ml/yr</i>	P Value‡
Fibrinogen	-93±10.6	<0.001	-1±2.1	0.63
Interleukin-6	0±10.0	>0.99	1±2.3	0.52
Interleukin-8	20±9.9	0.04	-2±2.0	0.36
TNF-α	1±9.9	0.89	0±1.8	0.84
C-reactive protein	-23±10.3	0.037	4±2.1	0.07

- Ανοσοκατασταλτική παραγόμενη από κύτταρα στα τελικά βρογχιόλια
- Όχι συσχέτιση με FEV1 (Πλην καπνιστών και ασθενών με αναστρεψιμότητα).
- Δε γνωρίζουμε αν έχει κλινική σημασία

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΧΑΠ ΑΙΜΑ

- Λεπτίνη- αδιπνονεκτίνη (Krommidas 2010)
- Hb- ερυθροποιητίνη (Markoulaki 2011)
- OPG (To M, Chest 2011)
- Coeptin – Υποτροπή (Stoltz 2007)
- SAA (Bozinovosky)
- PCT (Daniels 2010)

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΧΑΠ
PH , EBC, FeNO

PH- ΕΒΣ ΣΤΗ ΧΑΠ

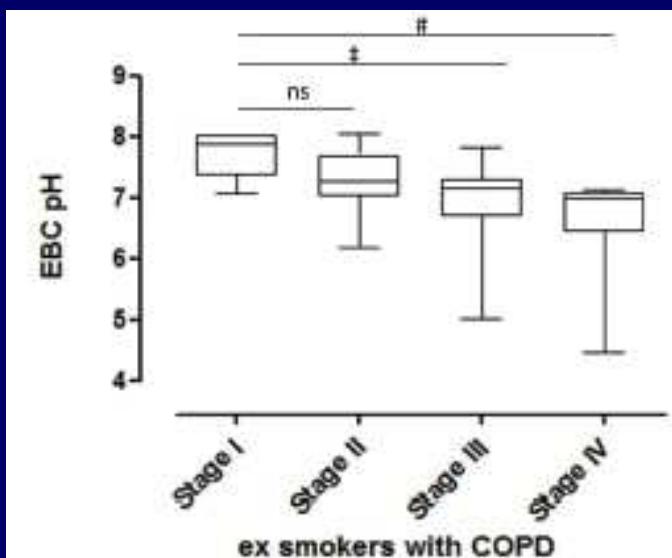
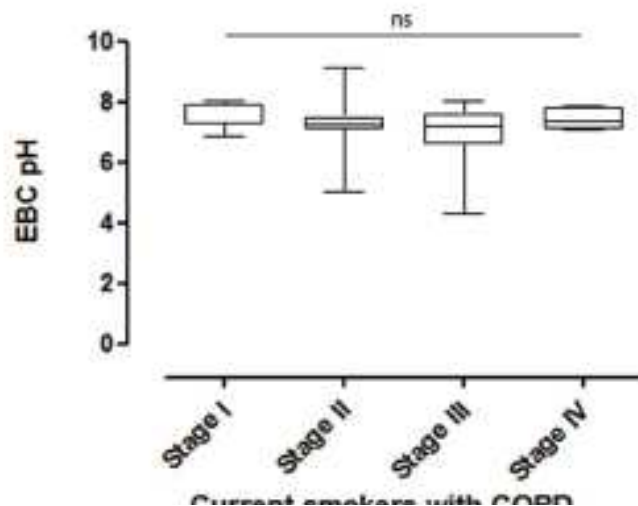
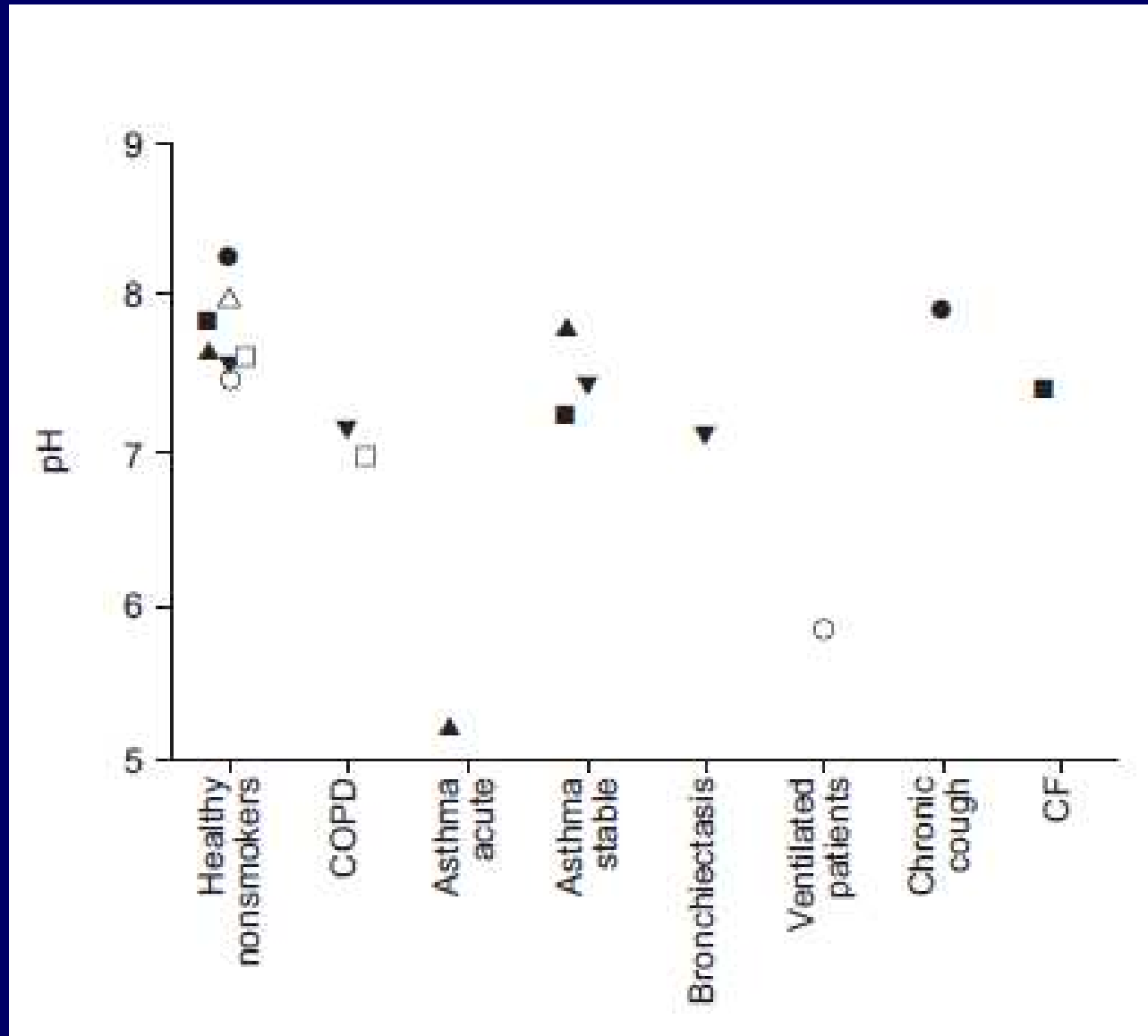


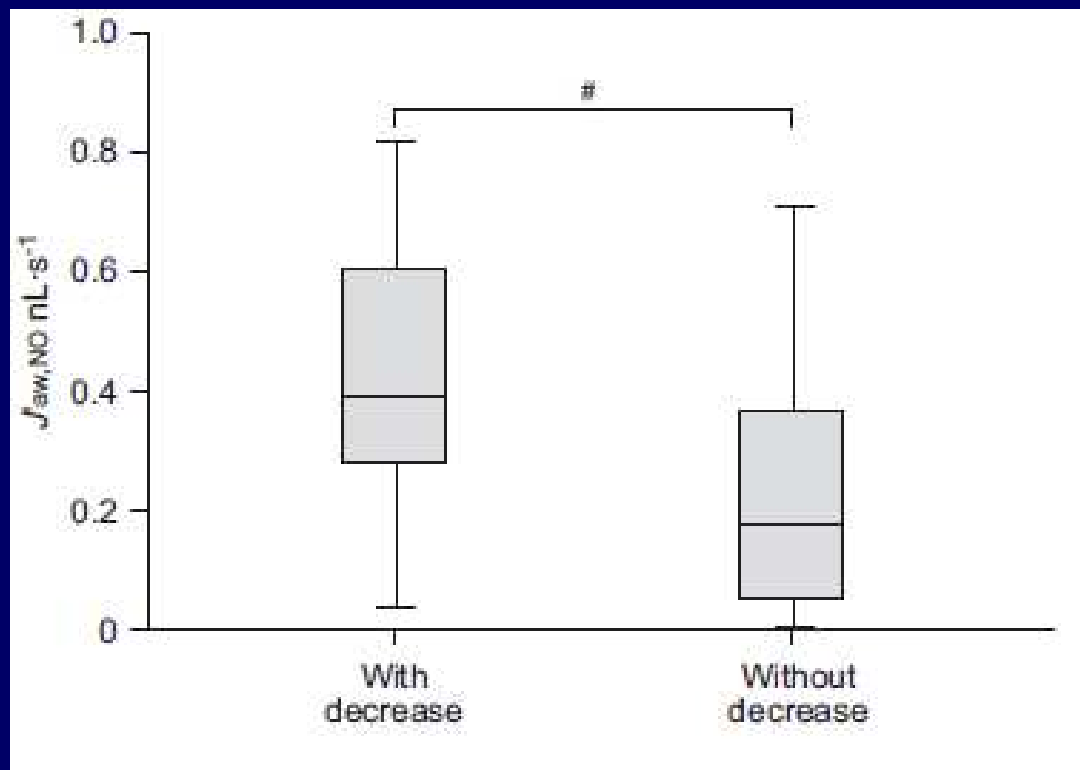
Figure 2B



PH-LTB₄ ΣΤΗ ΧΑΠ



ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΑ ICS ΜΕΣΩ FeNO



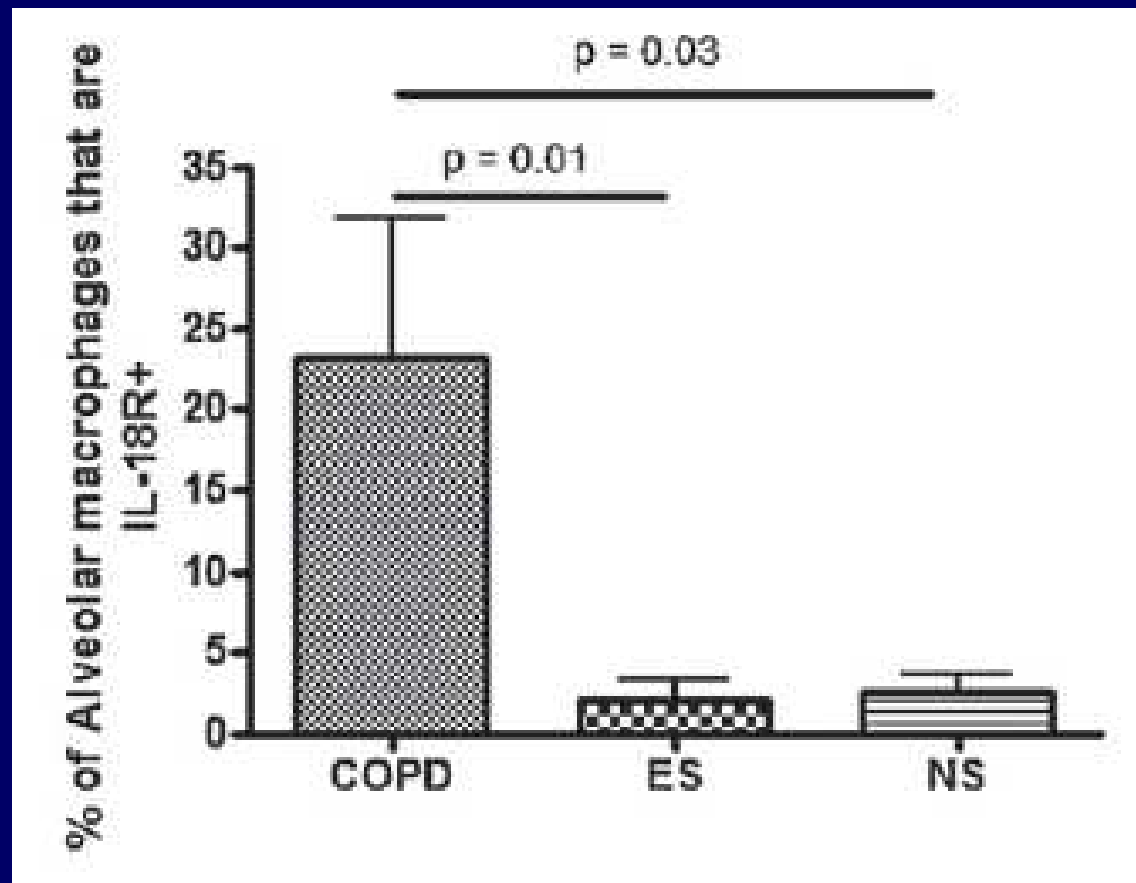
ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΧΑΠ

pH , EBC, FeNO

Το EBC pH δε φαίνεται να αποτελεί βιολογικό δείκτη χρήσιμο στη ΧΑΠ.

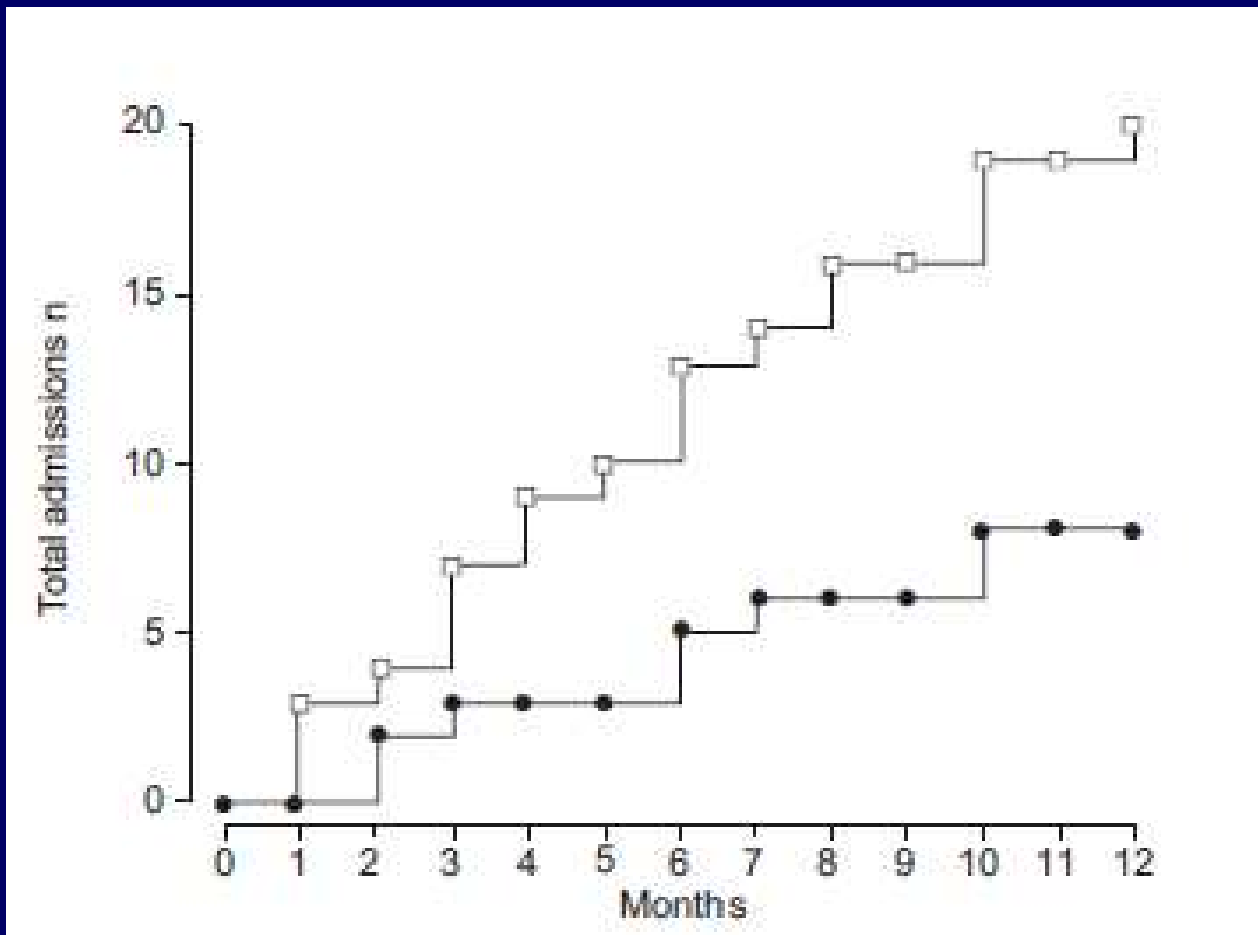
ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΧΑΠ ΠΤΥΕΛΑ

Προβλήματα: (βλέννα, ποικίλη απόχρεμψη, βακτήρια, πρωτεάσες, αποπτωτικά νεκρά κύτταρα, DTT)



Singh D. ECLIPSE COPD. Thorax 2011

ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΑ ΠΤΥΕΛΩΝ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΟΔΗΓΟΣ



ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ ΠΤΥΕΛΩΝ ΣΤΗ ΧΑΠ (ECLIPSE)

- Δε σχετίζονται με βιολογικούς δείκτες στον ορό.
- Δε σχετίζονται με την έκταση του εμφυσήματος στην hrCT.
- Παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση στα στάδια της ΧΑΠ.
- Σχετίζονται οριακά με την FEV₁ και SGRQ.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΧΑΠ ΛΗΦΘΕΝΤΕΣ ΜΕ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

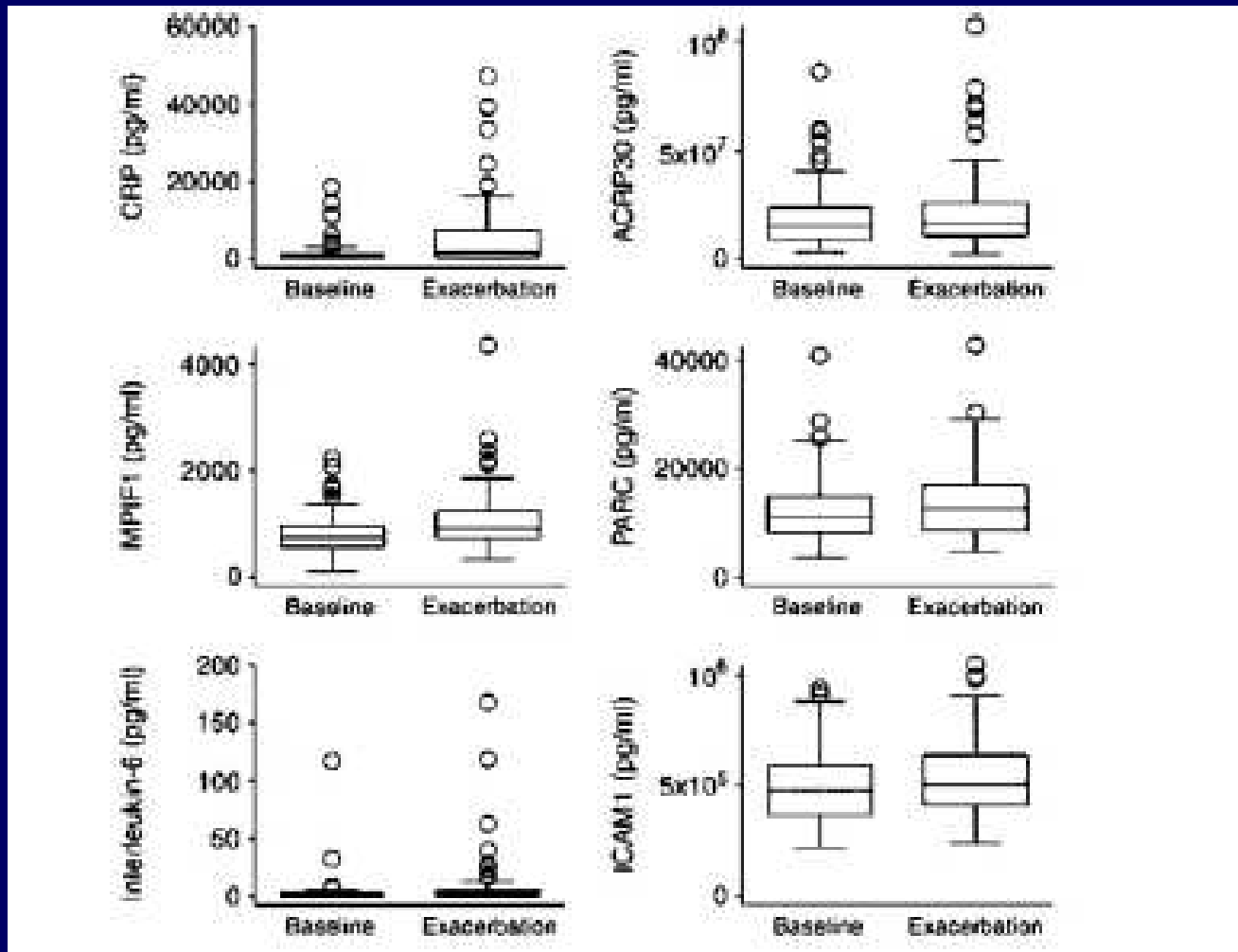
Η ιδανική προσέγγιση είναι το να μπορέσει να μετρηθεί ένας και μόνο βιολογικός δείκτης και η μεταβολή των τιμών αυτού να μπορεί να καθορίσει ένα συγκεκριμένο φαινότυπο με τον οποίο να σχετίζεται ο δείκτης αυτός και η υποκείμενη παθολογία του.

Πιθανότατα ο συνδυασμός κάποιων δεικτών να μπορέσει να οδηγήσει σε αυτό το αποτέλεσμα.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΧΑΠ

- Μέχρι τώρα κανένας βιολογικός δείκτης από μόνος του δεν τυγχάνει ευρείας αποδοχής για τις παροξύνσεις της ΧΑΠ.
- Όμως από αρκετούς βιολογικούς δείκτες λαμβάνουμε σημαντικές πληροφορίες.
- Οι βιολογικοί δείκτες στη ΧΑΠ αποτελούν ευρύ πεδίο έρευνας.

ΠΑΡΟΥΣΗΣ-ΑΛΛΗΛΟΕΠΙΚΑΛΥΨΕΙΣ



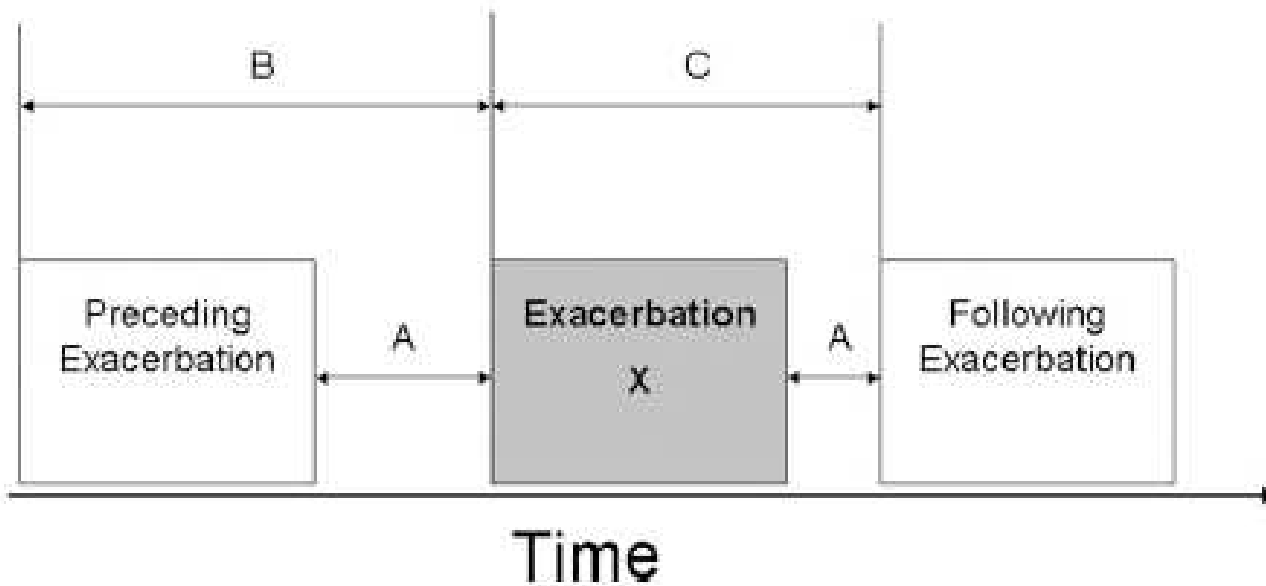
ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΙΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ

FDA Guidance for industry developing drugs for COPD

Δεν υπάρχουν έγκυροι βιολογικοί δείκτες που να βοηθούν την πρόληψη των παροξύνσεων.

ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ-ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ CLUSTER EXACERBATION

297 pts, 12 y, 904 pt-y, 2.189 παροξύνσεις,



- Isolated (49.5%)
- Initial (18.7%)
- Recurrent (31.8%)

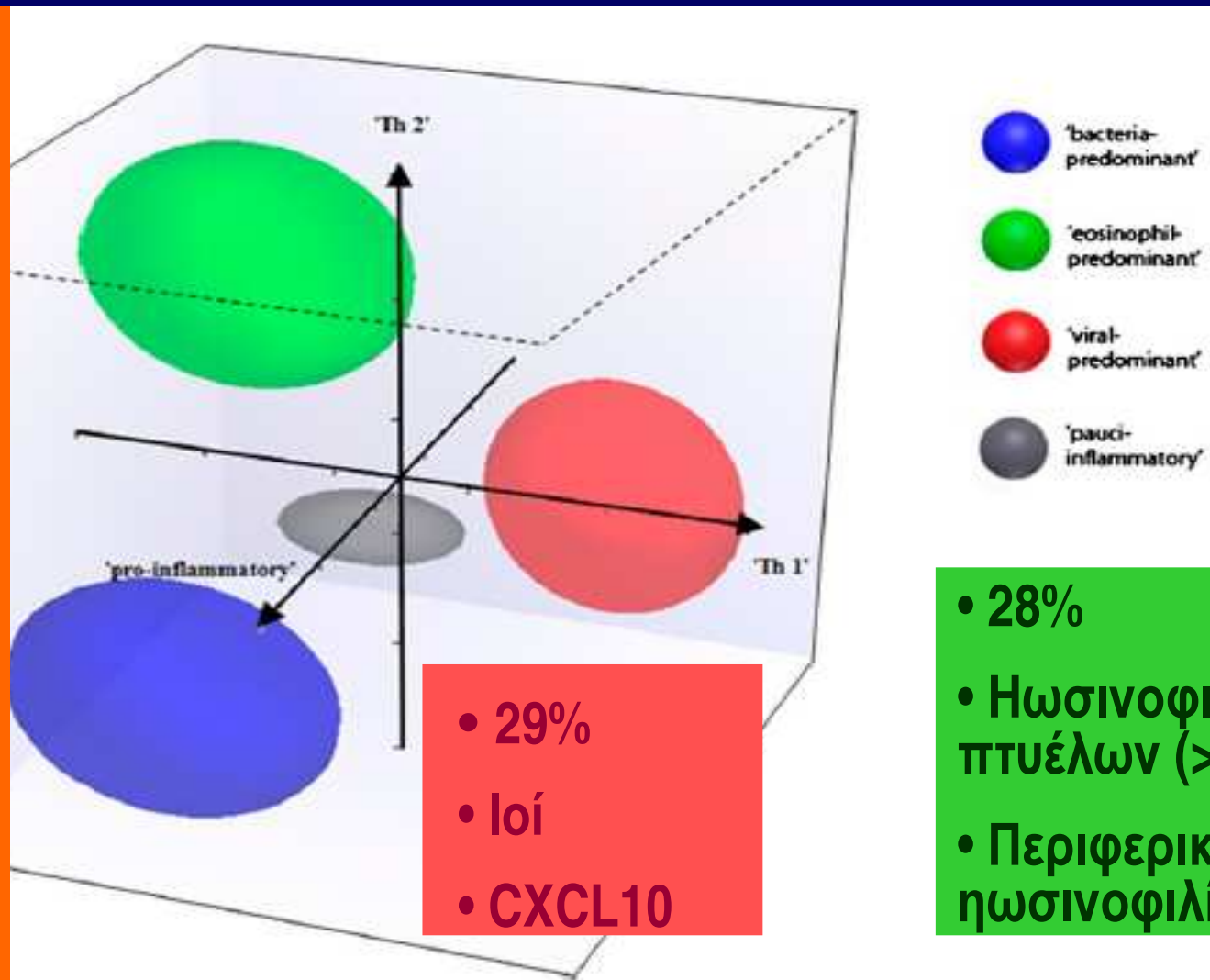
Μεγάλη πιθανότητα (27%) να έχουμε 2^η παρόξυνση σε 8 εβδομάδες μετά την 1^η

Hurst , AJRCCM 2011

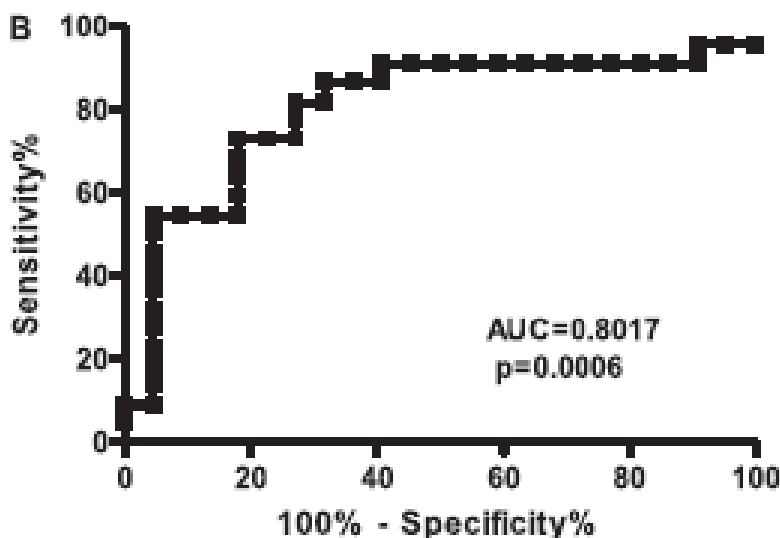
ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΧΑΠ

145 ασθενείς με ΧΑΠ (I-IV) για 1 έτος, 182 παροξύνσεις

- IL-6
- TNF- α
- CRP
- SSA
- IL-1 β
- CCL4
- CCL5
- TNFR1
- TNFR2

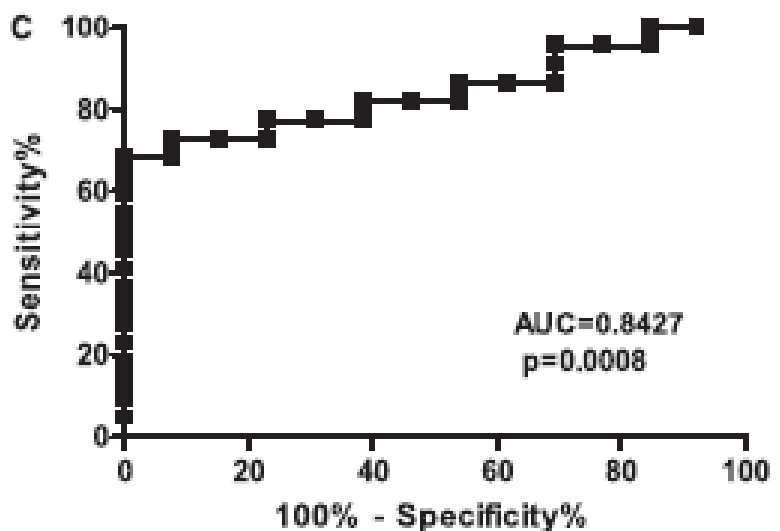


PROTEOMICS



ΧΑΠ vs ΥΓΙΕΙΣ

α 2-macroglobulin/
hemopexin



ΧΑΠ vs ΑΣΘΜΑ

α 2-macroglobulin/
haptoglobin/hemopexin

PROTEOMICS

Βιοψίες τετρακεφάλου (mRNA):

- Myosin I
- Myosin II
- Laminin

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Δεν υπάρχουν έγκυροι βιολογικοί δείκτες που να βοηθούν την πρόληψη των παροξύνσεων.
- Η μελέτη των φαινοτύπων και ο συνδυασμός κλινικών πληροφοριών και πολλαπλών βιολογικών δεικτών υπόσχεται να βοηθήσει την πρόληψη και αντιμετώπιση των παροξύνσεων.
- Προσωποποιημένη, κατά ομάδες ιατρική.
- Το σωστό ιδιαίτερα εξειδικευμένο φάρμακο, στον σωστό ασθενή, στο σωστό χρόνο.

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας



Ομάδα Εργασίας Διακοπής Καπνίσματος & Προαγωγής Υγείας
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

~~ΚΑΤΙΝΙΖΟΥΜΕ~~
ωρίς όρια

Ανακαλύψτε έναν καινούργιο και υγιεινό τρόπο ζωής.

Ενημερωθείτε στο **800-801 80 80**

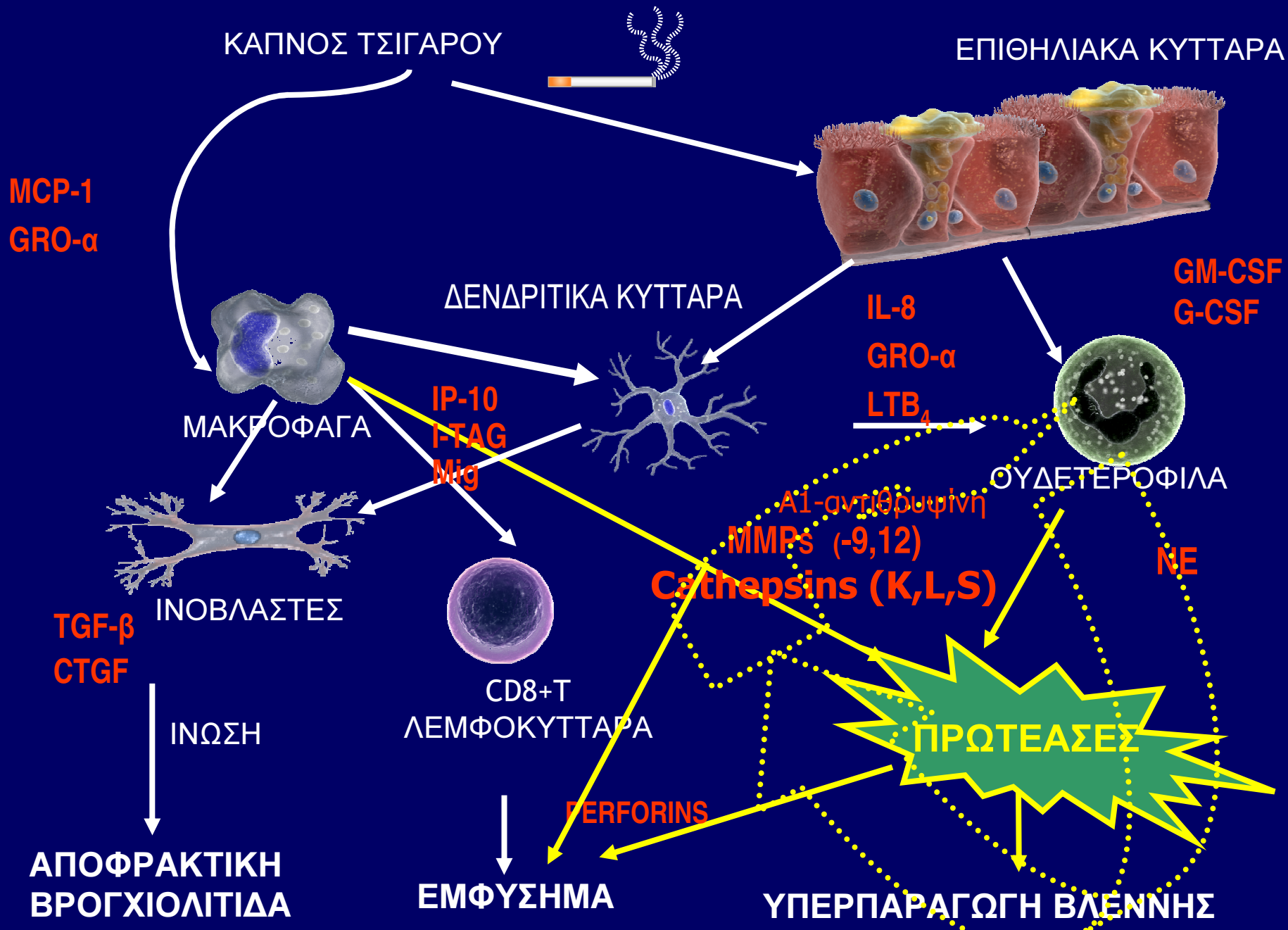
και δώστε μία υπεύθυνη λύση.

Συνεργαστείτε με τα **Ιατρεία Διακοπής Καπνίσματος**

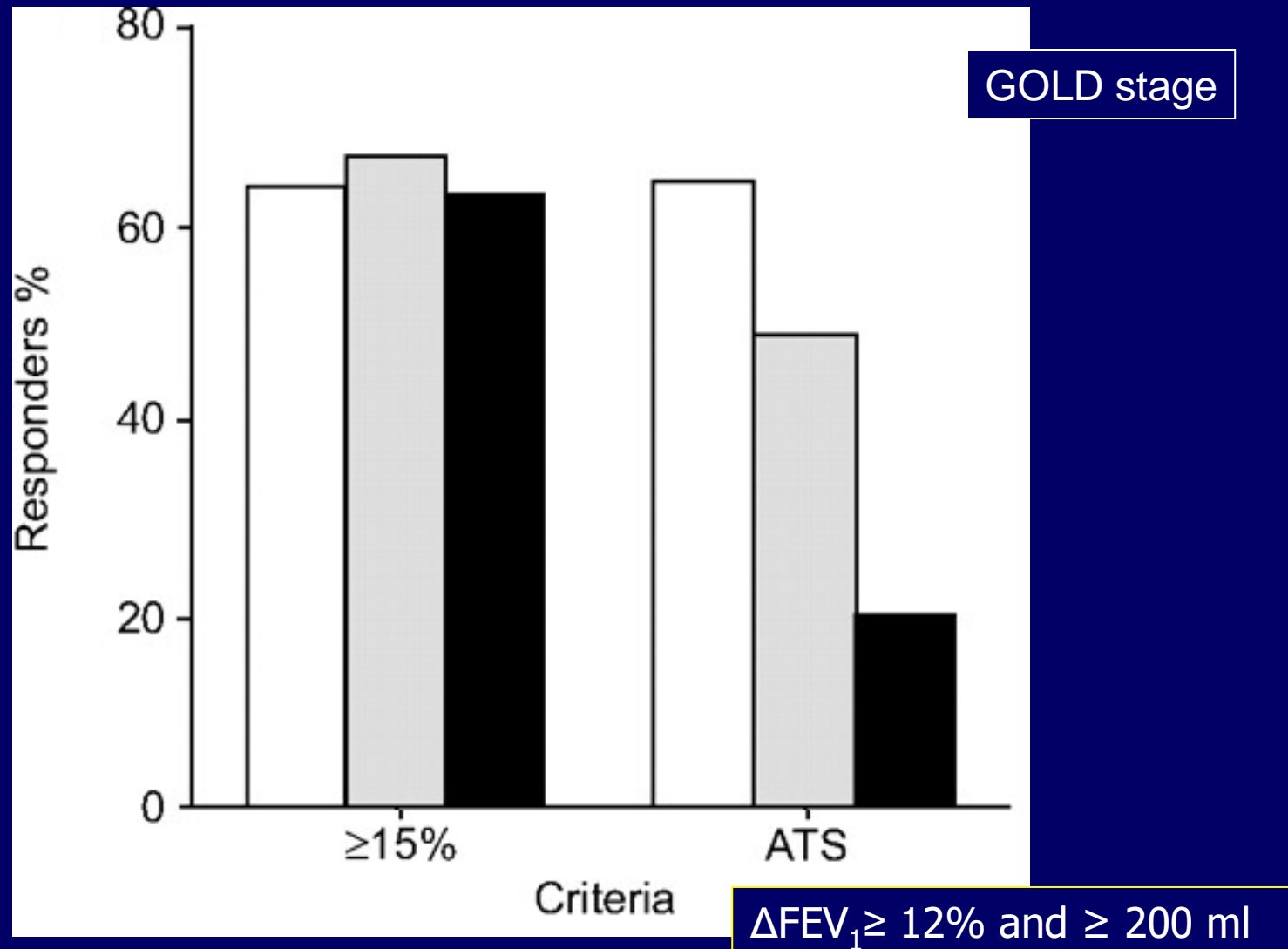
- Personalised or stratified medicine.
- The right highly specific medicine for the right patient.
- Το σωστό φάρμακο, στον σωστό ασθενή, στο σωστό χρόνο



ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΤΗ ΧΑΠ

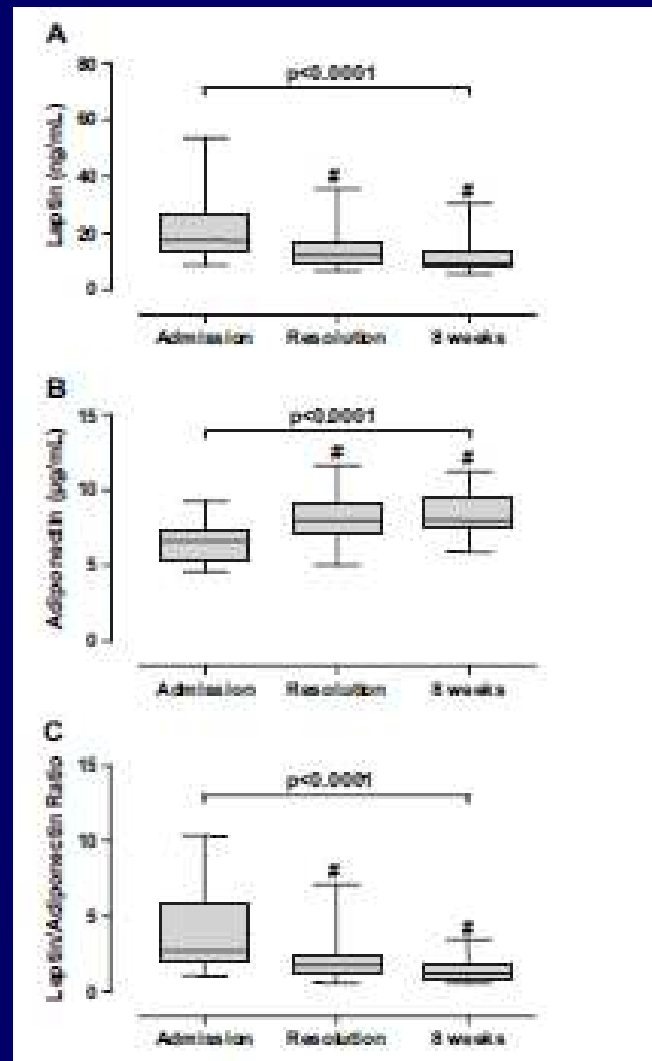


ΤΙ ΜΑΘΑΜΕ ΑΠΟ ΤΗΝ UR-LIFT: ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΟΛΗ

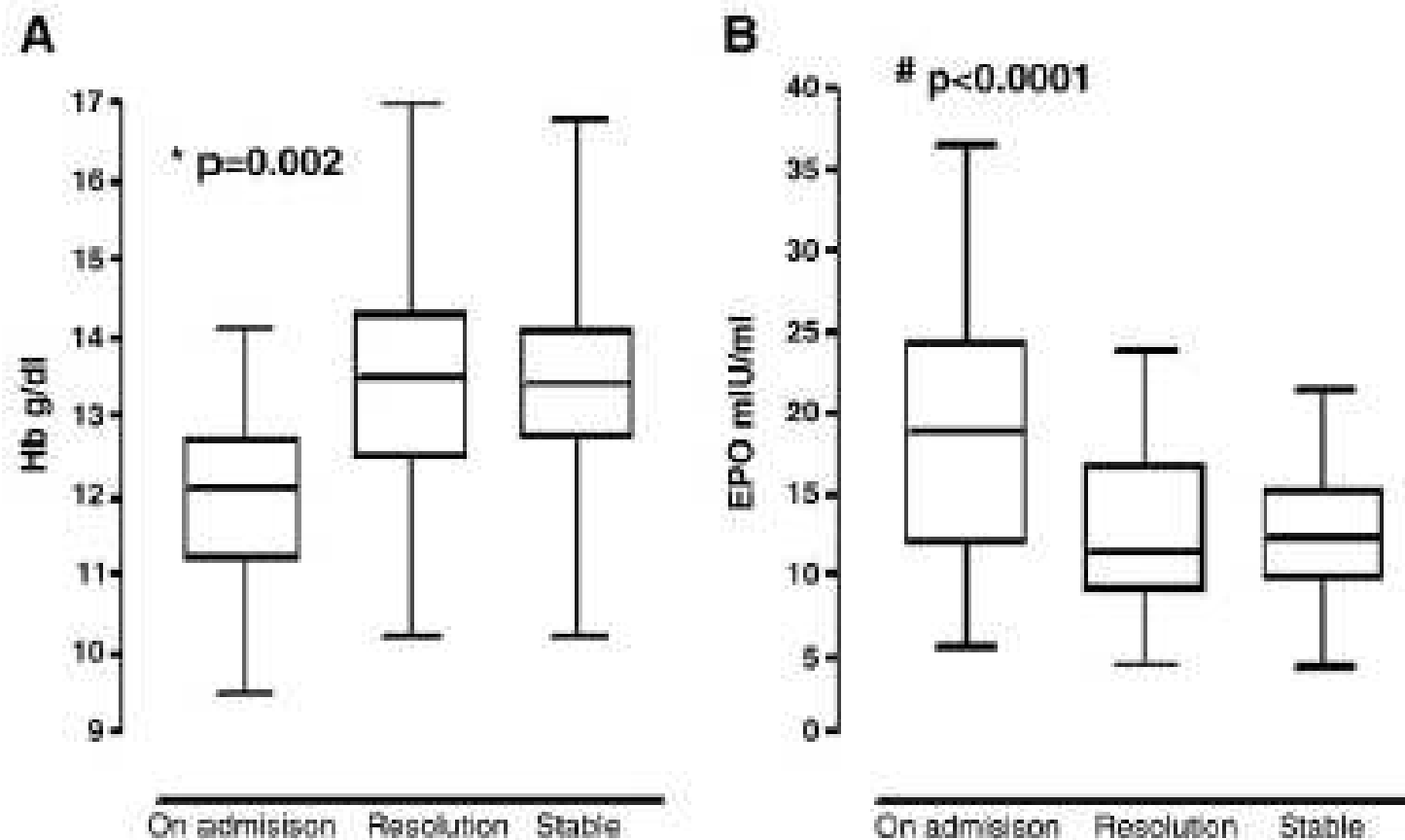


Tashkin et al, ERJ 2008;31:742-50

ΛΕΠΤΙΝΗ-ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ



Hb- ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ



ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΧΑΠ

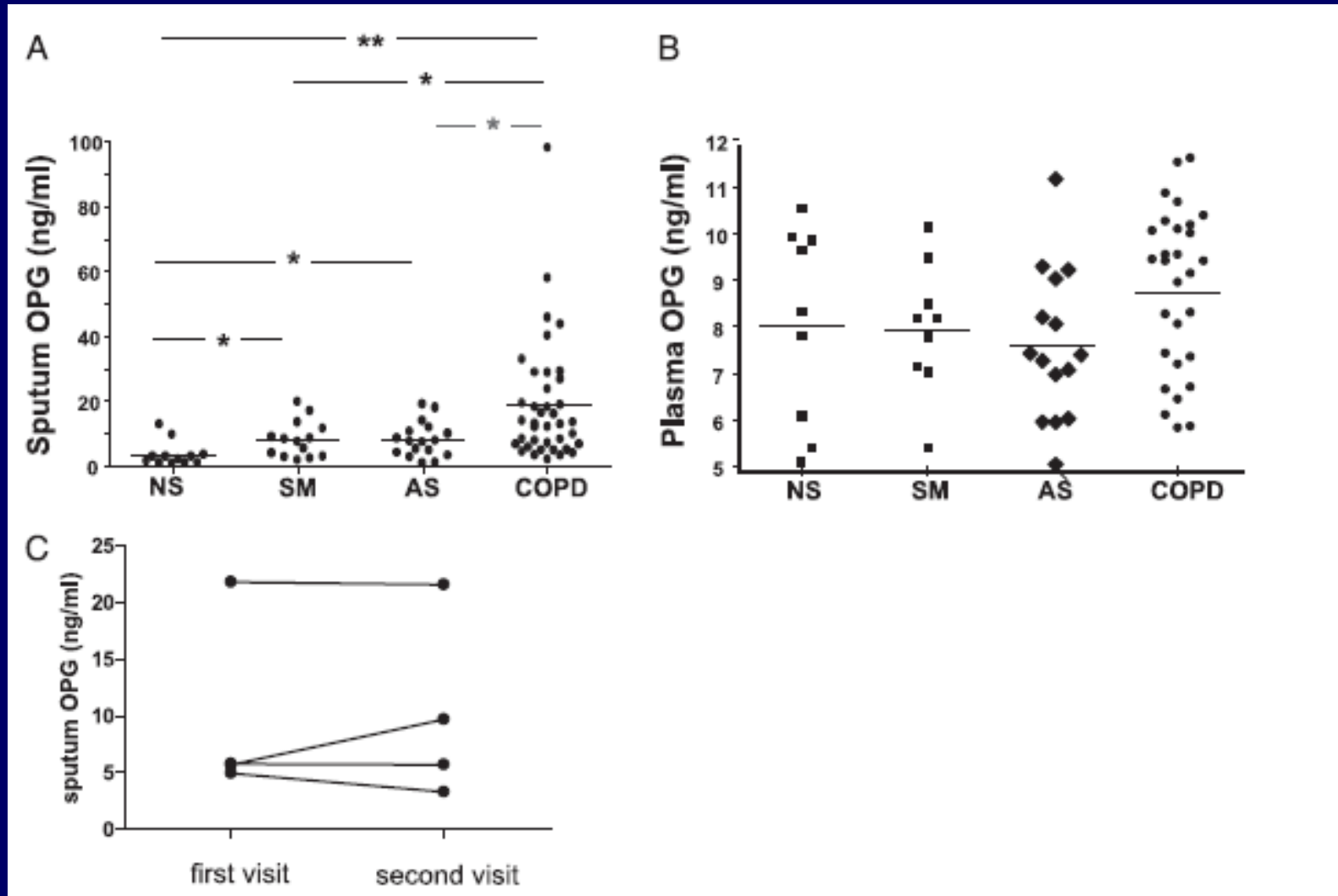
Sample types for biomarker measurement

Blood
Urine
Sputum
Exhaled gases
"Ex vivo" assays
Bronchoscopic samples
 Biopsies
 Epithelial brushings
 Bronchoalveolar lavage and wash

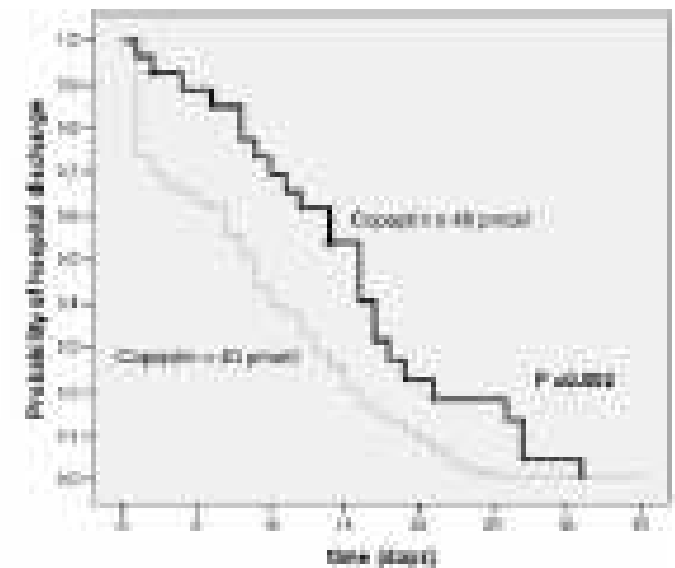
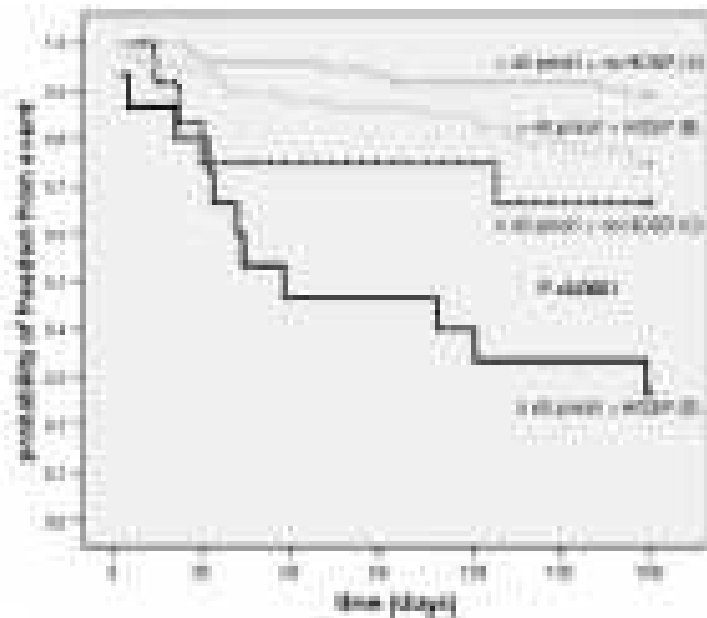
Examples of biomarkers by pathophysiological process

Inflammation
 CRP, IL-6, fibrinogen
Oxidative stress
 8-isoprostane
Tissue injury
 Surfactant protein D
Matrix destruction
 Desmosine
Infection
 Procalcitonin

ΟΡΓ ΣΤΗ ΧΑΠ



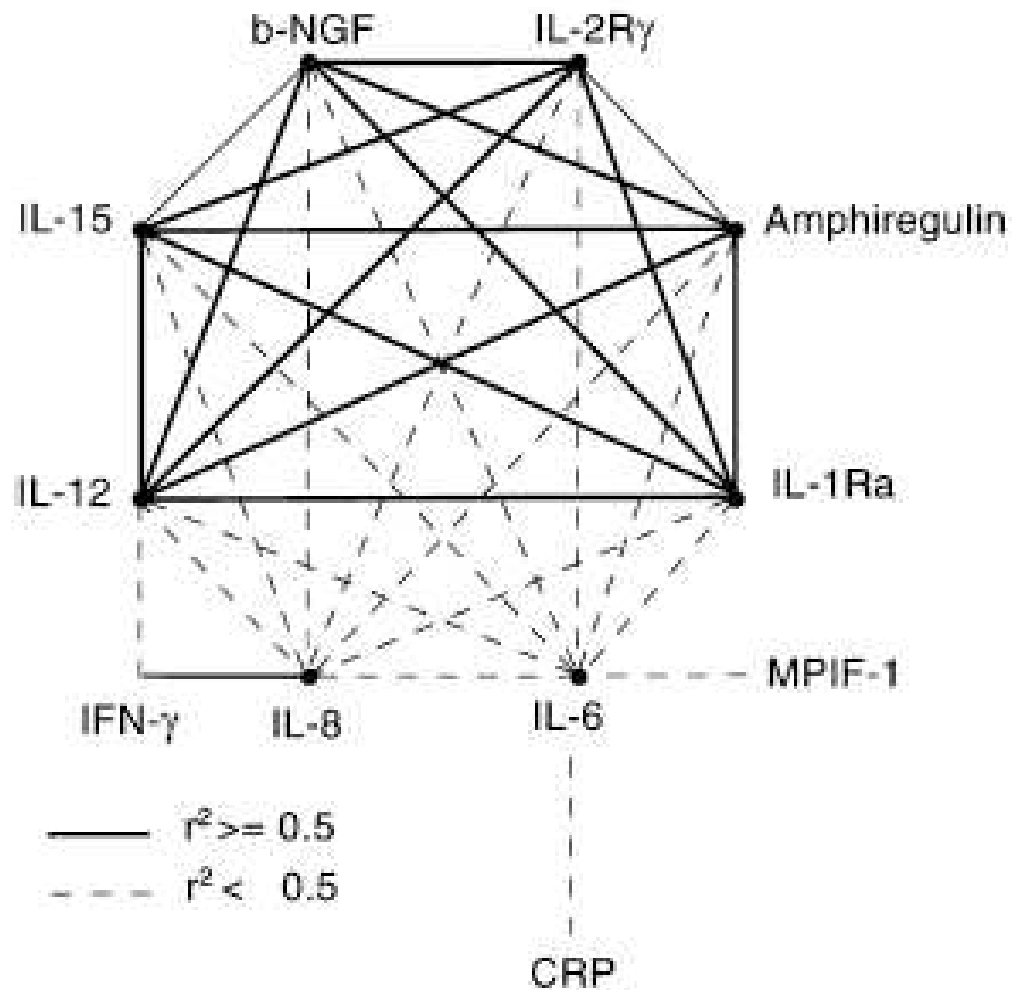
ΣΟΕΡΤΙΝ ΚΑΙ ΥΠΟΤΡΟΠΗ



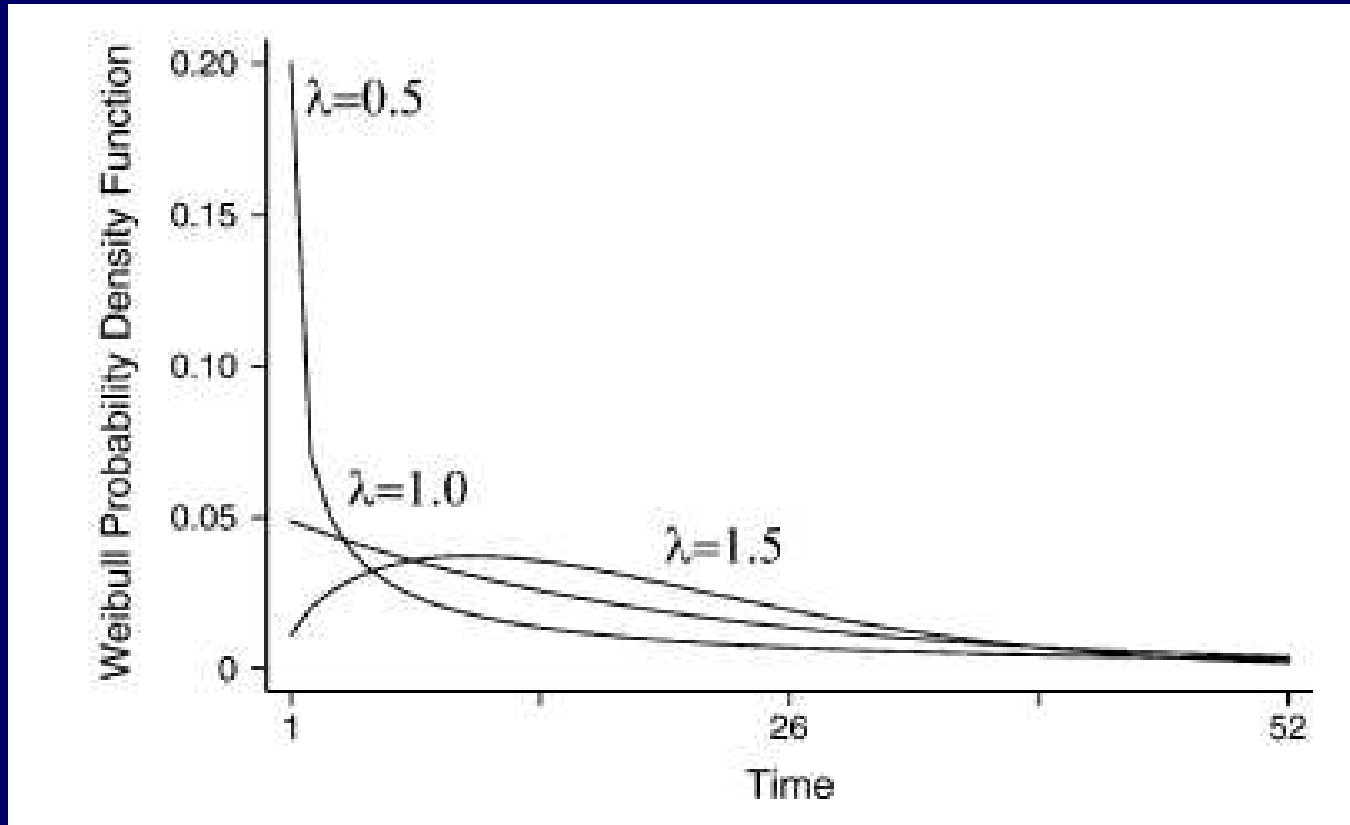
Number of patients

Cocartem < 40 mg/ml	140	86	54	28	12	1	1	0
Cocartem > 40 mg/ml	27	25	18	12	8	4	1	0

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ



CLUSTER EXACERBATION



CRP KAI PCT

