

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

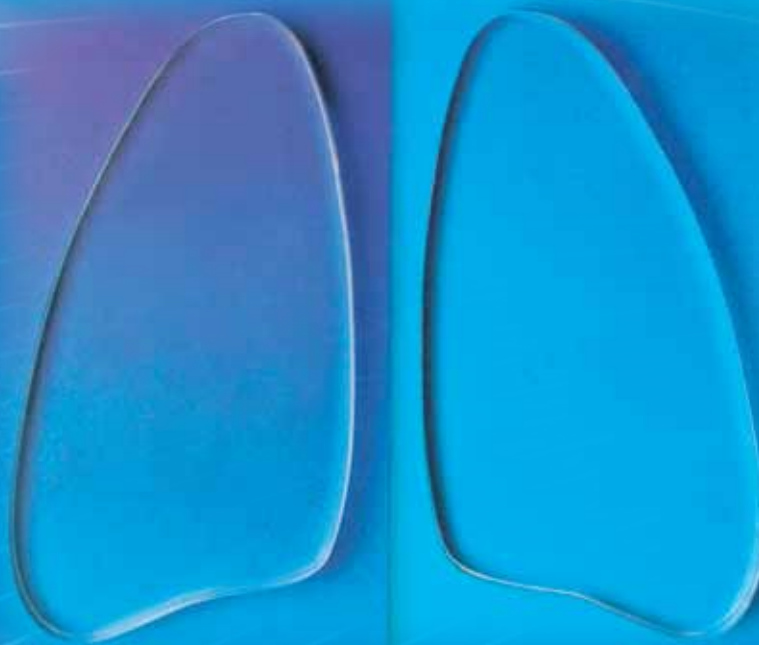
PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X

e-ISSN 1791-4914



www.pneumon.org

Cited in:

- **SCOPUS**
- EMBASE
- Copernicus Index
- Google Scholar
- DOAJ

ΑΘΗΝΑ

ATHENS



ΠΛΗΡΟΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Τεύχ. Γενικού
Κέντρου Αθηνών
Αριθμός Άδειας
4/2007

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ/med Α, Μεσογείων 383 - 15341 Άγια Παρασκευή ΑΘΗΝ 99841 4531

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr
www.indexcopernicus.com
www.scopus.com
www.embase.com
www.solar.google.gr
www.doaj.org

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Μεσογείων 152
Αθήνα 11527
Νοσοκομείο Νοσημάτων
Θώρακος Αθηνών
"Η Σωτηρία"
Τηλ.: 210 7487723,
e-mail: pneumon@hts.org.gr

FREE ONLINE ACCESS

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Εσωτερικού€ 20
Μέλη ΕΠΕ - ΕΒΕ.....€ 20
Ειδικευόμενοι - Φοιτητές.....€ 20
Εταιρείες - Οργανισμοί.....€ 20
Βιβλιοθήκες.....€ 20
Εξωτερικού.....€ 50

Εκτύπωση:

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή
Τηλ: 210.6000.643, fax: 210.6002295
e-mail: techn@hol.gr

Εκδότης: Μ. Στεφανάκης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Δημοσθένης Μπούρος

Βοηθοί σύνταξης: Κώστας Κωστίκας
Στέλιος Λουκίδης
Πέτρος Μπακάκος

Ιωάννης Πνευματικός
Γεώργιος Σταθόπουλος
Joanna Floros PhD (USA)

Διεθνής Συντακτική Επιτροπή

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Christopher Bolliger (South Africa)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Vincent Cotin (France)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Patricia Haslam (UK)
Kazuhiro Ito (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Fernando Martinez (USA)
Dario Olivieri (Italy)
Paco Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Om Sharma (USA)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

Μέλη Εθνικής Συντακτικής Επιτροπής

Αντώνης Αντωνιάδης (Σέρρες)
Νικόλαος Γαλάνης (Θεσ/νίκη)
Δημήτριος Γεωργόπουλος (Ηράκλειο)
Μίνα Γκάγκα (Αθήνα)
Κώστας Γουργουλιάνης (Λάρισα)
Γεώργιος Δημόπουλος (Αθήνα)
Κώστας Ζαρογουλίδης (Θεσ/νίκη)
Κωνσταντίνος Κατής (Αθήνα)
Γεώργιος Κολιός (Αλεξανδρούπολη)
Επαμεινώνδας Κοσμάς (Αθήνα)
Αντωνία Κουτσούκου (Αθήνα)
Σταύρος Κωνσταντινίδης (Αλεξανδρούπολη)
Κώστας Κωνσταντίνου (Αθήνα)
Σταύρος Κωνσταντόπουλος (Ιωάννινα)
Κατερίνα Μαλαγάρη (Αθήνα)
Αργύρης Μιχαλόπουλος (Αθήνα)
Γεώργιος Μπαλτόπουλος (Αθήνα)
Παναγιώτης Μπεχράκης (Αθήνα)
Γεώργιος Νάκος (Ιωάννινα)
Σπύρος Παπίρης (Αθήνα)
Βλάσης Πολυχρονόπουλος (Αθήνα)
Κώστας Πρίφτης (Αθήνα)
Αντώνης Ρασιδάκης (Αθήνα)
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)
Μιχάλης Τουμπής (Αθήνα)
Γεώργιος Τσελέπης (Αθήνα)
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

THE HELLENIC
THORACIC
SOCIETY
(HTS)



OFFICIAL JOURNAL



THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)

Owner: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr
www.indexcopernicus.com
www.scopus.com
www.embase.com
www.solar.google.gr
www.doaj.org

ADDRESS:
PNEUMON
Medical Journal
Athens Chest Hospital (Sotiria)
152, Messogion Ave.
Athens 11527 - Greece
Tel.: 210-7487723
e-mail: pneumon@hts.org.gr

FREE ONLINE ACCESS

ANNUAL SUBSCRIPTIONS

Inland€ 20
Members of HTS and GBS.....€ 20
Interns-Medical Students.....€ 20
Medical Societies€ 20
Medical Libraries€ 20
Abroad€ 50

Publisher:

TECHNOGRAMMA

12 Markou Avgeri Str., 15343 Athens
Tel: +30 210 6000643, Fax: +30 210 6002295
e-mail: techn@hol.gr

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief: Demosthenes Bouros, MD, PhD, FCCP

Associate Editors: Kostas Kostikas, MD, FCCP
Stelios Loukidis, MD, FCCP
Petros Bakakos, MD

Ioannis Pneumatikos, MD, FCCP
Georgios Stathopoulos, MD
Joanna Floros PhD (USA)

International Board

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Christopher Bolliger (South Africa)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Vincent Cotin (France)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Patricia Haslam (UK)
Kazuhiro Ito (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Fernando J. Martinez (USA)
Dario Olivieri (Italy)
Paco Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Om Sharma (USA)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

National Board

Antonis Antoniadis (Serres)
George Baltopoulos (Athens)
Panagiotis Behrakis (Athens)
George Dimopoulos (Athens)
Marios Froudarakis (Alexandroupolis)
Mina Gaga (Athens)
Nikolaos Galanis (Thessaloniki)
Demetrios Georgopoulos (Heraklion)
Kostas Gourgoulis (Larisa)
Konstantinos Katis (Athens)
George Kolios (Alexandroupolis)
Stauros Konstantinidis (Alexandroupolis)
Kostas Konstantinou (Athens)
Stavros Konstantopoulos (Ioannina)
Epameinondas Kosmas (Athens)
Antonia Koutsoukou (Athens)
Katerina Malagari (Athens)
Argyris Michalopoulos (Athens)
George Nakos (Ioannina)
Spyros Papis (Athens)
Vlasis Polychronopoulos (Athens)
Kostas Priftis (Athens)
Antonis Rassidakis (Athens)
Nikolaos Siafakas (Heraklion)
Michael Toumbis (Athens)
George Tselepis (Athens)
Kostas Zarogoulidis (Thessaloniki)

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

- Η πηριφριδόνη στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση:
θα μπορούσε να είναι πανάκεια;
Κ.Μ. Αντωνίου, Δ. Μπούρος..... 349

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

- Συμμόρφωση Ελλήνων πνευμονολόγων στις Κατευθυντήριες
Οδηγίες για την πνευμονία της κοινότητας.
Ο ρόλος των σχετιζόμενων με τον ασθενή παραγόντων
Ε. Μάναλη, Λ. Κολιλέκας, Ι. Πετασάκης, Ι. Ψαλλίδας, Σ. Αναστασίου,
Δ. Ορφανίδου, Μ. Αλχανάτης, Σ. Παπίρης, Α. Καρακατσάνη 355

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

- Η κλινική σημασία της αντοχής του *Streptococcus pneumoniae*
στην πνευμονία της κοινότητας
Κ. Μανίκα, Ι. Κιουμής..... 368

ΕΙΚΟΝΕΣ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΟΥ ΘΩΡΑΚΟΣ

- Εξόστωση πλευράς εν είδει μανιταριού
ως αποτέλεσμα βιοψίας διά τομής (δειγματοληπτικής)
Χ. Κωτούλας, Ι. Παναγιώτου 392

ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

- Σ. Λουκίδης, Κ. Κωστίκας, Π. Μπακάκος 394

ΕΙΔΙΚΑ ΑΡΘΡΑ ΓΙΑ ΤΟ ΑΣΘΜΑ

- Σοβαρό Άσθμα. Τωρινές και μελλοντικές
θεραπευτικές προσεγγίσεις
Ε. Ζέρβας, C. Brightling, Μ. Γκάγκα..... 395

- Μη επεμβατική αξιολόγηση του σοβαρού άσθματος
Π. Κατσαούνου, Α. Ασημάκος, P.J. Barnes 417

- Σοβαρό άσθμα: Διαγνωστικά κριτήρια
και διαγνωστικά προβλήματα
Ε.Γ. Τζωρτζάκη, Α. Ραρί, Ν.Μ. Σιαφάκας..... 445

Contents

EDITORIAL

- Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: could it be a panacea?**
 K.M. Antoniou, D. Bouros 352

ORIGINAL STUDY

- The adherence of Greek chest physicians to CAP Guidelines: The role of patient-related factors**
 E.D. Manali, L. Kolilekas, I. Petasakis, I. Psallidas, S. Anastasiou, D. Orfanidou, M. Alchanatis, S.A. Papiris, A. Karakatsani..... 361

REVIEW

- The clinical significance of *Streptococcus pneumoniae* resistance in community-acquired pneumonia**
 K. Manika, I. Kioumis 379

IMAGES IN CARDIOTHORACIC SURGERY

- Mushroom-like costal exostosis as a result of an incisional biopsy**
 C. Kotoulas, I. Panagiotou 393

LETTER FROM THE EDITORIAL BOARD

- S. Loukides, K. Kostikas, P. Bakakos 394

SEVERE ASTHMA SERIES

- Severe asthma. Current and future treatments**
 E. Zervas, C. Brightling, M. Gaga..... 405
- Non invasive assessment of severe asthma**
 P. Katsaounou, A. Asimakos, P.J. Barnes..... 430
- Severe asthma. Diagnostic criteria and diagnostic problems**
 EG. Tzortzaki, A. Papi, N.M. Sifakas 453

Η πιρφεριδόνη στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση: θα μπορούσε να είναι πανάκεια;

**Κατερίνα Μ. Αντωνίου¹,
Δημοσθένης Μπούρος²**

¹Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
²Πνευμονολογικό Τμήμα, Ιατρική
Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο
Θράκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο,
Αλεξανδρούπολη

Λέξεις κλειδιά:

- πιρφεριδόνη,
- ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση,
- θεραπεία

Αλληλογραφία:

Δημοσθένης Μπούρος
Πνευμονολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
68 100 Αλεξανδρούπολη
Τηλ./Fax: 25510 75096
e-mail: bouros@med.duth.gr

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (idiopathic pulmonary fibrosis-IPF) είναι μια προοδευτικά εξελισσόμενη μη αναστρέψιμη θανατηφόρος νόσος με μέση επιβίωση από τη στιγμή της διάγνωσης της τα 2.8-4.2 έτη¹. Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για την παθογένεια της. Ωστόσο, η απαρχή της νόσου θεωρείται ότι οφείλεται σε μια παθολογική επουλωτική διαδικασία που συνίσταται σε επαναλαμβανόμενο κυψελιδικό τραυματισμό που συμβαίνει σε άτομα με προδιάθεση. Η νόσος χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις σε πολλαπλά μονοπάτια που συμμετέχουν στη δημιουργία της ίνωσης, επούλωσης, πήξης, απόπτωσης, οξειδωτικού στρες και στη φλεγμονή². Την τελευταία δεκαετία υπάρχει σημαντική πρόοδος στην κλινική διερεύνηση της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης. Βασικές γνώσεις των μηχανισμών προόδου-εξέλιξης της ίνωσης έχουν αξιοποιηθεί σε νέους ερευνητικούς παράγοντες, στη δημιουργία δικτύων από κλινικά κέντρα ικανών να καταγράψουν εκατοντάδες ασθενείς σε ερευνητικές μελέτες όπως επίσης πολλαπλές θεραπευτικές δοκιμές υψηλής ποιότητας έχουν ολοκληρωθεί και δημοσιευτεί 1-5².

Η πιρφεριδόνη (5-methyl-1-phenylpyridin-2[1H]-one; Shionogi, Osaka, Japan; trade name Esbriet®, InterMune, California, US) είναι ένα από του στόματος λαμβανόμενο παράγωγο πιριδόνης το οποίο παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντιινωτικές ιδιότητες. Η παρατήρηση που αρχικά έγινε το 1997, ότι η πιρφεριδόνη περιορίζει την πνευμονική ίνωση στην πλειοψηφία των πειραματόζων, έχει χαράξει το δρόμο για την κλινική της αξιοποίηση ως θεραπεία για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Η πιρφεριδόνη έχει φανεί πως αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου *in vitro*³, όπως επίσης αναστέλλει και την προκαλούμενη από τον TGF-β έκφραση της πρωτεΐνης θερμικού σοκ HSP47, ένα συνδοδό μόριο του κολλαγόνου, η σύνθεση της οποίας σχετίζεται με την εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από ινοβλάστες. *In vivo* η πιρφεριδόνη περιορίζει την προκαλούμενη από μπλεομυκίνη πνευμονική ίνωση είτε δίδεται σε προφυλακτική δόση είτε σε θεραπευτική⁴, και αυτός ο περιορισμός σχετίζεται με μείωση στον παραγόμενο από τον πνεύμονα αυξητικό παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGF) και στα επίπεδα του TGF-β³. Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της οφείλονται στη μείωση των επιπέδων του TNF-α και της INF-γ σε πειραματικά μοντέλα φλεγμονής⁴. Ωστόσο, ο ακριβής μοριακός μηχανισμός δράσης της πιρφεριδόνης παραμένει άγνωστος.

Ο σκοπός μιας cochrane ανασκόπησης ήταν να εκτιμήσει την αποτελε-

σματικότητα μη στεροειδών παραγόντων σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση⁵. Συνολικά τέσσερις δοκιμές αξιολόγησης αποτελεσματικότητας της πιρφενιδόνης σημειώθηκαν. Τρεις από τις μελέτες αυτές, που διενεργήθηκαν σε 1.046 ασθενείς, επιλέχθηκαν να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση της ελεύθερης-προόδου επιβίωσης. Βάση αυτών των μελετών η πιρφενιδόνη φαίνεται να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο πρόοδου της νόσου⁵. Ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων της πνευμονικής λειτουργίας από δύο μελέτες που έγιναν σε μια μεταανάλυση που συμμετείχαν 324 ιάπωνες ασθενείς έδειξε καθυστέρηση στον περιορισμό της πνευμονικής λειτουργίας με τη δράση της πιρφενιδόνης⁵. Άλλοι παράγοντες που εκτιμήθηκαν σε μονές μελέτες και συμπεριλήφθησαν στην Cochrane ανασκόπηση είτε απέτυχαν να παρέχουν στοιχεία που να δείχνουν ευεργετική δράση είτε χρειάζονται περισσότερες δοκιμές που να επιτρέψουν ένα τελικό πόρισμα όσον αφορά στις δυνατότητες τους στην θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης⁵.

Το Μάιο του 2011, στο Lancet ο Paul Noble και οι συνεργάτες του παρουσίασαν τα αποτελέσματα του προγράμματος CAPACITY (κλινικές μελέτες αξιολόγησης της πιρφενιδόνης στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση: έρευνα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας) συνοδευόμενα από ένα άρθρο του καθηγητή κ. Μπούρου^{6,7}. Δύο παράλληλες κλινικές δοκιμές φάσης 3 (μελέτες 004 και 006) ερευνήσαν το ρόλο της πιρφενιδόνης σε ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (μέγιστη ζωτική χωρητικότητα FVC $\geq 50\%$ της προβλεπόμενης και διαχυτική ικανότητα του μονοξειδίου του άνθρακα $\geq 35\%$ της προβλεπόμενης τιμής). Στους ασθενείς τυχαία χορηγήθηκε τυφλά θεραπεία με πιρφενιδόνη από το στόμα ή εικονικό φάρμακο (placebo) για τουλάχιστον 72 εβδομάδες. Στη μελέτη 004, 174 ασθενείς έλαβαν υψηλή δόση φαρμάκου (πιρφενιδόνη 2403 mg/ημέρα), 87 ασθενείς έλαβαν χαμηλή δόση φαρμάκου (πιρφενιδόνη 1197mg/ημέρα) και 174 ασθενείς έλαβαν placebo. Στη μελέτη 006, 171 ασθενείς έλαβαν την ίδια υψηλή δόση και 173 έλαβαν placebo.

Ο πρωταρχικός στόχος ήταν η αλλαγή στο ποσοστό της προβλεπόμενης FVC την 72^η εβδομάδα. Δευτερεύοντες στόχοι περιελάμβαναν την ελεύθερη-προόδου επιβίωση και τη διαδικασία βάρδισης των 6 λεπτών (6MWT) απόστασης. Στη μελέτη 004, η χορήγηση υψηλής δόσης πιρφενιδόνης μείωσε σημαντικά τη φθίνουσα πορεία του προβλεπόμενου ποσοστού της FVC κατά ένα ποσοστό 4,4% την 72^η εβδομάδα, όμως, στη μελέτη 006 δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες του αρχικού στόχου. Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη ένα ικανοποιητικό απο-

τέλεσμα της θεραπείας με πιρφενιδόνη φάνηκε στην έως την 48^η εβδομάδα θεραπεία ($p=0.005$) και στις αναλύσεις επαναλαμβανόμενων-μετρήσεων όλων των μελετών χρονικών σημείων ($p=0.007$). Στη μελέτη 004, η υψηλή δόση πιρφενιδόνης βελτίωσε την ελεύθερη-προόδου επιβίωση (ποσοστό κινδύνου 0.64, 95% CI 0.44-0.95, $p=0.023$). Στη μελέτη 006, μια σημαντική μείωση της επιδείνωσης στη διαδικασία του 6MWT την 72^η εβδομάδα παρατηρήθηκε στους ασθενείς που λάμβαναν πιρφενιδόνη (απόλυτη διαφορά 31.8 m, 95% CI 3-2 με 60-4). Και οι δύο δοκιμές έδειξαν ένα σχετικά ασφαλές προφίλ, ειδικά σε ότι αφορά ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό, παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα της ηπατικής λειτουργίας, φωτοευαισθησία και εξάνθημα.

Αίτηση άδειας κυκλοφορίας για την πιρφενιδόνη έχει γίνει από την Ευρωπαϊκή Ιατρική Εταιρία (EMA) και το Φεβρουάριο του 2011 το φάρμακο εγκρίθηκε. Βασικό μέσο στις συστάσεις της Επιτροπής Ιατρικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση της Ευρωπαϊκής Ιατρικής Εταιρίας τον Δεκέμβριο του 2010, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εξασφάλισε άδεια κυκλοφορίας της πιρφενιδόνης στην Ευρωπαϊκή Ένωση για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης.

Η πιρφενιδόνη αναμένεται να είναι διαθέσιμη στους ευρωπαίους ασθενείς το φθινόπωρο του 2011, με πρώτη που θα την υποδεχθεί τη Γερμανία το Σεπτέμβριο αυτού του έτους. Αντιθέτως παρά τη συμβουλευτική ψήφο της επιτροπής υπέρ της έγκρισης της, το Μάιο του 2010 ο FDA (Food and Drug Association) δεν ενέκρινε την πιρφενιδόνη για τη διάθεση της στην αγορά των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής. Στη χώρα μας ένα κατονομαζόμενο πρόγραμμα ασθενών βρίσκεται σε εξέλιξη σε τρία διαφορετικά κέντρα (Αλεξανδρούπολη, Αθήνα και Ηράκλειο Κρήτης), όπου το φάρμακο χορηγείται σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Συνολικά, τα ευρήματα που προκύπτουν είναι ιδιαίτερα θετικά, ωστόσο, με προσοχή πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι η απόφαση βασίζεται στα μεικτά αποτελέσματα του προγράμματος CAPACITY, με μόνο μία από τις δύο δοκιμές να πληροί τον αρχικό της στόχο, που είναι η απόλυτη βελτίωση στο ποσοστό της προβλεπόμενης FVC την 72^η εβδομάδα από τις τιμές αναφοράς. Με το σκεπτικό αυτών των προκλήσεων, το ιδεατό τελικό χρονικό σημείο αυτών των μελετών είναι η θνητότητα⁸. Παρόλα αυτά, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η πνευμονική λειτουργία, ειδικότερα η αλλαγή στην FVC, αποτελεί κατάλληλο υποκατάστατο για τη θνητότητα. Πιο πρόσφατα δεδομένα, όμως, υποστηρίζουν ότι, μέσα σε ένα πληθυσμό ασθενών, η αλλαγή της FVC είναι πιθανόν να είναι μια συνεχόμενη μεταβλητή όταν χρησιμοποι-

είται ως προγνωστικός παράγοντας της επακόλουθης έκβασης, με ακόμα και μικρές αλλαγές να συνδέονται με πτωχότερη έκβαση⁹.

Ο FDA έχει ζητήσει ακόμη μια κλινική δοκιμή για να αποκτήσει εγκυρότερα δεδομένα όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της πιρφενιδόνης για τη θεραπεία της IPF. Σε κάθε περίπτωση όμως, επαρκή στοιχεία που να αφορούν στην επιβίωση και την ποιότητα ζωής είναι απαραίτητα.

Η πιρφενιδόνη αποτελεί ένα σύνθετο σκεύασμα με αντιινωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση που δείχνει να καθυστερεί την πρόοδο της νόσου σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Δεδομένης της έλλειψης διαθέσιμης αποτελεσματικής θεραπείας για τους ασθενείς αυτής της καταστροφικής, αμείλικτης και εξελισσόμενης νόσου, η πιρφενιδόνη αποτελεί πρώτο βήμα στη θεραπεία της IPF. Μεγαλύτερη εμπειρία στη

μακροπρόθεσμη χορήγηση της πιρφενιδόνης απαιτείται ώστε να καθυστερήσει οι ιατροί και ασθενείς σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια της χορήγησης του φαρμάκου. Επίσης, εκκρεμεί η εκτίμηση του συνδυασμού χορήγησης της πιρφενιδόνης με άλλου τύπου θεραπείες, όπως τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή τα αντιοξειδωτικά N-ακετυλοκυστεΐνη σχετικά με τη βελτίωση της έκβασης της νόσου. Όλες αυτές είναι μεγάλες επιτυχίες που αναμφισβήτητα βοηθούν στην περαιτέρω πρόοδο του εν λόγω επιστημονικού πεδίου. Όμως, για τους ασθενείς και τους θεράποντες τους αντιμετώπους με αυτή τη ολέθρια διάγνωση, οι επιλογές διαχείρισης είναι περιορισμένες και καμία οριστική θεραπεία δεν έχει προκύψει ακόμη¹¹⁻¹⁶.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: could it be a panacea?

Katerina M. Antoniou¹,
Demosthenes Bouros²

¹Department of Thoracic Medicine, Medical School, University of Crete,

²Department of Pneumology, Medical School, Democritus University of Thrace

Key words:

- pirfenidone,
- idiopathic pulmonary fibrosis,
- treatment

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is an inevitably progressive and invariably fatal condition with a median survival from diagnosis of 2.8-4.2 years¹. The pathogenesis of IPF is poorly understood, but it is thought to arise as the consequence of an aberrant wound healing response following recurrent alveolar injury occurring in susceptible individuals. It is characterized by alterations in multiple pathways involved in fibrogenesis, wound healing, coagulation, apoptosis, oxidative stress and inflammation². In the past decade significant progress has been made in the clinical investigation of IPF. Basic insights into mechanisms of fibroproliferation have been translated into novel investigational agents. Networks have been developed of clinical centres capable of enrolling hundreds of patients in research studies, and multiple high-quality treatment trials have been successfully completed and published².

Pirfenidone (5-methyl-1-phenylpyridin-2[1H]-one; Shionogi, Osaka, Japan; trade name *Esbriet*®, InterMune, California, US) is an orally available pyridone derivative that exhibits anti-inflammatory, antioxidant and anti-fibrotic properties³. The observation, first made in 1997, that pirfenidone attenuates pulmonary fibrosis in a variety of animal models, paved the way for its clinical development and subsequent evaluation as a treatment for IPF. Pirfenidone has been shown to inhibit fibroblast proliferation and collagen synthesis *in vitro*, and also to inhibit the expression of TGF- β induced heat shock protein HSP47, a molecular chaperone of collagen, the synthesis of which is known to correlate with fibroblast extracellular matter (ECM) deposition. *In vivo* pirfenidone attenuates bleomycin-induced lung fibrosis in both prophylactic and therapeutic doses, and this attenuation is associated with a reduction in the levels of lung platelet derived growth factor (PDGF) and TGF- β ³. Its anti-inflammatory properties are manifested by attenuation in TNF- α and IFN- γ levels in experimental models of inflammation⁴. The precise molecular mechanism of action of pirfenidone, however, remains unclear.

In a Cochrane review to assess the efficacy of nonsteroid agents in adult patients with IPF⁵ 4 trials assessing the efficacy of pirfenidone were identified. Three of these studies, conducted in a total of 1,046 patients, were eligible for inclusion in the metaanalysis of progression-free survival; based on these studies, pirfenidone appears to significantly reduce the risk of disease progression. Only the results on pulmonary function from two studies could be combined in a metaanalysis involving 324 Japanese

Correspondence to:

Professor Demosthenes Bouros MD, PhD, FCCP
Dept of Pneumology, University Hospital
of Alexandroupolis
Alexandroupolis, Greece, 68100
Tel./Fax: +30-25510-75096
E-mail: bouros@med.duth.gr

patients; a positive effect of pirfenidone in slowing the reduction of pulmonary function was observed⁵.

In May 2011, in *The Lancet*, Paul Noble and colleagues reported the results of the Clinical Studies Assessing Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes (CAPACITY) programme, accompanied by an editorial by Professor Bouros^{6,7}. Two concurrent phase 3 clinical trials (studies 004 and 006) investigated the role of pirfenidone in patients with mild to moderate idiopathic pulmonary fibrosis (i.e., forced vital capacity [FVC] $\geq 50\%$ predicted, and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide $\geq 35\%$ predicted). Patients were randomly assigned to blinded treatment with oral pirfenidone or placebo for a minimum of 72 weeks. In study 004, 174 patients were assigned a high drug dose (pirfenidone 2403 mg/day), 87 patients a low drug dose (pirfenidone 1197 mg/day), and 174 placebo; in study 006, 171 patients were assigned the same high dose and 173 patients placebo. The primary endpoint was change in percentage predicted FVC at week 72. Secondary endpoints included progression-free survival and 6-minute walk-test (6MWT) distance. In study 004, high-dose pirfenidone significantly reduced the decline in percentage predicted FVC with an effect size of 4.4% at week 72. In study 006, there no difference was observed between the groups in the primary endpoint, but a consistent pirfenidone treatment effect was found up to week 48 ($p=0.005$) and in the repeated measures analysis of all study time points ($p=0.007$). In study 004, high-dose pirfenidone improved progression-free survival (hazard ratio 0.64, 95% CI 0.44–0.95, $p=0.023$). In study 006, a significant reduction in the decline from baseline to week 72 in 6MWT distance was observed in patients assigned pirfenidone (absolute difference 31.8 m, 95% CI 3.2–60.4). Both trials showed a relatively safe profile, especially for gastrointestinal adverse events, abnormalities in laboratory indicators of liver function, photosensitivity, and rash.

A marketing authorization application for pirfenidone was considered by the European Medicines Agency (EMA) and in February 2011 the drug was approved. Based on the recommendation of the Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency in December 2010, the European Commission has granted marketing authorization for pirfenidone in the European Union for the treatment of mild to moderate IPF. Pirfenidone is expected to be available to European patients in autumn 2011, beginning with Germany in September 2011. In contrast, despite the vote of an advisory committee in favour of approval, in May 2010 the

FDA refused to approve pirfenidone for the U.S. market. In Greece a name patient programme is ongoing in three centres (Alexandroupolis, Athens and Heraklion, Crete), providing the drug to patients with IPF.

Overall, the findings with respect to pirfenidone are promising, although they must be regarded with caution as the decision for its use was based on the mixed results from the CAPACITY programme, with only one of the two trials meeting its primary endpoint defined as absolute change in percent predicted FVC from baseline to Week 72. With these challenges in mind, the ideal trial endpoint in IPF studies is mortality⁸. It is now widely accepted, however, that lung function, particularly the change in FVC, represents an adequate surrogate for mortality. More recent data support the notion that across a population of patients change in FVC is likely to be a continuous variable when used as a predictor of subsequent outcome, with even small changes portending a poorer survival⁹. The FDA has asked for another clinical trial to provide additional and stronger evidence of efficacy of pirfenidone in the treatment of IPF. In any case, convincing additional data on survival and quality of life are needed.

Pirfenidone is a novel compound with antifibrotic, anti-inflammatory and antioxidant actions, which has been shown to slow disease progression in patients with IPF. Given the lack of available effective forms of treatment for patients with this devastating and inexorably progressive condition, pirfenidone represents an important development in the treatment of IPF. Further experience in the long term administration of pirfenidone is required to reassure physicians and their patients of the long-term safety of the drug. It also remains to be seen whether the combination of pirfenidone with other drugs, such as immunosuppressants or the antioxidant *N*-acetylcysteine, will further improve outcomes for patients with IPF. These are all major accomplishments that unarguably move the field forward, but for the patients and providers faced with this devastating diagnosis, there remain distressingly few management options, and no definitive therapy has yet been identified^{11–16}.

REFERENCES

1. Bouros D, Antoniou KM. Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 26:693-702.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit*

- Care Med 2011;183:788-824.
3. Selman M, Pardo A, Richeldi L, Cerri S. Emerging drugs for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011;16:341-62
 4. Maher TM. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs Today (Barc)* 2010;46:473-82. Review.
 5. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD003134. Review.
 6. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-9
 7. Bouros D. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011;377:1727-9
 8. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431-40
 9. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:830-6.
 10. Bouros D. Sexy and 17: Two novel pathways in immune regulation. *Pneumon* 2009;19:216-218
 11. Tzouvelekis A, Bouros E, Bouros D. The immunology of pulmonary fibrosis: The role of Th1/Th2/Th17/Tregs. *Pneumon* 2010; 23:17-20

Συμμόρφωση Ελλήνων πνευμονολόγων στις Κατευθυντήριες Οδηγίες για την πνευμονία της κοινότητας

Ο ρόλος των σχετιζόμενων με τον ασθενή παραγόντων

Ευφροσύνη Μάναλη¹,
Λυκούργος Κολιλέκας²,
Ιωάννης Πετασάκης³,
Ιωάννης Ψαλλίδα²,
Σοφία Αναστασιού²,
Δώρα Ορφανίδου⁴,
Μάνος Αλχανάτης¹,
Σπυρίδων Παπίρης²,
Άννα Καρακατσάνη²

¹ Α' Πνευμονολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

² Β' Πνευμονολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

³ Τμήμα Διαχείρισης Πληροφοριών, Σχολή Διοίκησης και Οικονομίας, Τεχνολογικό Ίδρυμα Καβάλας

⁴ Γ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Λέξεις- Κλειδιά:

- Πνευμονία της κοινότητας,
- Οδηγίες,
- Θεραπεία,
- Συμμόρφωση στις οδηγίες,
- Εισρόφηση

Αλληλογραφία:

Άννα Καρακατσάνη, MD, MPH, PhD
Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας
Β' Πνευμονολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»
Ρίμνι 1, 124 62 Χαϊδάρι
Τηλ.: 210 5832528, Fax: 210 5831184
E-mail: annakara@otenet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. ΣΚΟΠΟΣ: Η συμμόρφωση των πνευμονολόγων σε Κατευθυντήριες Οδηγίες παρουσιάζει διεθνώς σημαντική ετερογένεια ενώ στην Ελλάδα υπάρχει έλλειψη δεδομένων. Στα πλαίσια επιδημιολογικής μελέτης που απώτερο στόχο έχει να διερευνήσει τη διαχρονική μεταβολή της συμμόρφωσης των Ελλήνων πνευμονολόγων στις Κατευθυντήριες Οδηγίες για την αντιμετώπιση της Πνευμονίας της Κοινότητας, προσδιορίστηκε αναδρομικά ο βαθμός της συμμόρφωσής τους σε Οδηγίες για ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας που χρήζουν νοσηλείας και η επίδραση παραγόντων που σχετίζονται με τους ασθενείς. Τα στοιχεία αυτά θα αποτελέσουν τη βάση προκειμένου να γίνει σύγκριση με αντίστοιχα μεταγενέστερα ώστε να εκτιμηθεί η διαχρονική τάση της συμμόρφωσης. **ΜΕΘΟΔΟΣ:** Μετά από τυχαία επιλογή μελετήθηκαν αναδρομικά οι ιατρικοί φάκελοι 80 ασθενών που εισήχθησαν το πρώτο εξάμηνο του 2000 στο Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών με πιθανολογούμενη πνευμονία της κοινότητας. Στους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της πνευμονίας της κοινότητας έγινε σύγκριση των κριτηρίων εισαγωγής, των διαγνωστικών εξετάσεων και της αντιμικροβιακής αγωγής με τα προτεινόμενα στις Διεθνείς Οδηγίες εκείνης της περιόδου. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Συνολικά 67 ασθενείς, με μέση ηλικία 58,8 έτη εντάχθηκαν στη μελέτη. Η εφαρμογή διαγνωστικών εξετάσεων κυμάνθηκε από 100% για την απλή ακτινογραφία θώρακα έως 12% για τις καλλιέργειες αίματος. Το 71% των ασθενών έλαβε την ενδεδειγμένη θεραπεία κατά την εισαγωγή. Η ηλικία άνω των 70 ετών (OR =0,2, 95%CI: 0,1-0,6, p=0,004), η διανοητική σύγχυση (OR=0,04, 95%CI: 0-0,4, p=0,004), η εισρόφηση (OR=0,04, 95%CI: 0-0,3, p=0,002), η αναπνευστική ανεπάρκεια (OR=0,3, 95%CI: 0-0,87, p=0,02) και η πολυλοβώδης πνευμονία (OR=0,1, 95%CI: 0,04-0,50 p=0,001), διαπιστώθηκε ότι αποτελούν σημαντικούς παράγοντες

κινδύνου για παρέκκλιση από τις Οδηγίες. Μετά από εφαρμογή πολυπαραγοντικής ανάλυσης προτυπωμένης για την ηλικία διαπιστώθηκε ότι η εισρόφηση αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα μη συμμόρφωσης (OR:0,05, 95%CI:0,005-0,450, $p=0,008$). ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Σύμφωνα με τη μελέτη οι Έλληνες Πνευμονολόγοι εφαρμόζουν σε ικανοποιητικό τις Οδηγίες για την πνευμονία της κοινότητας. Η εισρόφηση αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα παρέκκλισης από τις θεραπευτικές οδηγίες. *Πνεύμων 2011, 24(4):355-360.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πνευμονία της κοινότητας αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας εξαιτίας της υψηλής της επίπτωσης, η οποία στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ φτάνει τις 160×10^5 περιπτώσεις κάθε χρόνο, αλλά και της αξιόλογης νοσηρότητας και θνητότητας της^{1,2}. Επιπλέον, στην Ισπανία το κόστος νοσηλείας των ασθενών με πνευμονία της κοινότητας σε νοσοκομείο υπολογίστηκε ότι προσεγγίζει τα 115 εκατομμύρια ευρώ κάθε χρόνο². Από τις αρχές της δεκαετίας του '90 διάφορες Επιστημονικές Εταιρείες διατύπωσαν κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των ασθενών με πνευμονία της κοινότητας σε μια προσπάθεια να βελτιστοποιήσουν τη διαχείρισή τους. Στην ουσία πρόκειται για βασισμένες σε τεκμήρια (evidence-based) συστάσεις για τη διαγνωστική προσέγγιση, τα κριτήρια εισαγωγής σε κοινούς θαλάμους ή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), που περιλαμβάνουν επίσης στοιχεία για τα συχνότερα εμπλεκόμενα παθογόνα και τις ευαισθησίες τους στους αντιμικροβιακούς παράγοντες, στρατηγικές πρόληψης για τους ασθενείς αυξημένου κινδύνου και ιδιαίτερα σημαντικούς θεραπευτικούς αλγόριθμους για την επιλογή της αρχικής εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας^{1,3-9}. Παρόλο που αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η αντιμικροβιακή θεραπεία, όταν χορηγείται σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες, βελτιώνει τη νοσηρότητα, τη θνητότητα της πνευμονίας αλλά και τη διάρκεια και το κόστος νοσηλείας των ασθενών η συμμόρφωση των πνευμονολόγων στις οδηγίες παρουσιάζει διεθνώς σημαντική ετερογένεια^{2,10-19}. Επιπλέον, δεν είναι γνωστό εάν η συμμόρφωση αυτή επηρεάζεται όχι μόνο από ιατρικούς-νοσοκομειακούς παράγοντες αλλά και από χαρακτηριστικά του ασθενούς όπως για παράδειγμα οι συνοσηρότητες και η κλινική του εικόνα κατά την εισαγωγή.

Στα πλαίσια επιδημιολογικής μελέτης που διερευνά τη διαχρονική μεταβολή της συμμόρφωσης των Ελλήνων πνευμονολόγων σε Κατευθυντήριες Οδηγίες κρίθηκε απαραίτητο να προσδιοριστεί αναδρομικά ο βαθμός συμμόρφωσής τους στα προτεινόμενα κριτήρια εισαγωγής, διαγνωστικές παρεμβάσεις και θεραπευτική αγωγή συγκεκριμένων οδηγιών που αφορούν νοσηλεύομενους

ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας και να αξιολογηθεί η επίδραση παραγόντων, σχετιζόμενων με τους ασθενείς, που επηρεάζουν την παρέκκλιση από τους προτεινόμενους θεραπευτικούς αλγόριθμους. Τα στοιχεία αυτά θα αποτελέσουν τη βάση προκειμένου να γίνει σύγκριση με αντίστοιχα μεταγενέστερα ώστε να εκτιμηθεί η διαχρονική τάση και να εφαρμοστούν εκπαιδευτικά πρωτόκολλα για βελτιστοποίηση της συμμόρφωσης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Με τυχαίο τρόπο επιλέχθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι 80 ασθενών που είχαν εισαχθεί, κατά το πρώτο εξάμηνο του 2000, σε πνευμονολογικά τμήματα του ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ» με διάγνωση εισόδου «πνευμονία της κοινότητας». Για το σκοπό της μελέτης ως πνευμονία της κοινότητας ορίστηκε η παρουσία πρόσφατου διηθήματος στην ακτινογραφία θώρακος σε άτομο που δεν νοσηλεύθηκε για οποιαδήποτε αιτία τις τελευταίες δύο εβδομάδες και παρουσίαζε τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: πυρετό $>37,8^\circ\text{C}$ και/ή βήχα και/ή απόχρεμψη και/ή δύσπνοια και/ή θωρακαλγία πλευριτικού τύπου και/ή λευκοκυττάρωση και/ή διανοητική σύγχυση¹⁸. Ασθενείς που δεν πληρούσαν τον παραπάνω ορισμό ή ήταν ανοσοκατασταλμένοι (HIV, κακοήθεια) ή τελικά είχαν διάγνωση εξόδου άλλη από πνευμονία της κοινότητας αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Από τους ιατρικούς φακέλους καταγράφηκαν στοιχεία που αφορούσαν την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, συνοσηρότητες (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια-ΧΑΠ, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη), προδιαθεσικούς παράγοντες για εισρόφηση (κατάχρηση αλκοόλ, χρήση ναρκωτικών, ασθένειες του ΚΝΣ και ΠΝΣ) και προηγούμενη χρήση κορτικοστεροειδών. Η σύγκριση των κριτηρίων εισαγωγής, διάγνωσης και αντιμετώπισης των ασθενών έγινε με βάση τους προτεινόμενους χειρισμούς από τις διεθνείς οδηγίες της American Thoracic Society (1993) ή της European Thoracic Society (1998) και η συμμόρφωση θεωρήθηκε θετική αν συμφωνούσε με μια από τις δυο^{4,9}. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε η εφαρμογή των προτεινόμενων από τις οδηγίες

κριτηρίων εισαγωγής στο νοσοκομείο όπως αποτυχία προηγούμενης αντιμικροβιακής αγωγής, ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών, συνοσυρότητες, διανοητική σύγχυση, αναπνευστική ανεπάρκεια, εισρόφηση, ταχύπνοια (>30 αναπνοές/λεπτό), αιμοδυναμική αστάθεια, αναιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, σοβαρή λευκοπενία (<4000/mm³), ή σοβαρή λευκοκυττάρωση (>20.000/mm³), και η παρουσία στην ακτινογραφία θώρακα υπεζωκοτικής συλλογής, κοιλότητας ή πολλαπλών διηθημάτων στον ένα ή και στους δύο πνεύμονες. Όσον αφορά τις διαγνωστικές διαδικασίες ελέγχθηκε εάν διενεργήθηκαν: χρώση κατά Gram και καλλιέργεια πτυέλων, καλλιέργειες αίματος, έλεγχος για ιούς και άτυπα στελέχη, βρογχοσκόπηση και καλλιέργειες βρογχικού εκπλύματος ή BAL, ακτινογραφία θώρακος και υπολογιστική τομογραφία πνευμόνων (CT). Θα πρέπει να τονιστεί ότι κατά τη χρονική περίοδο που αφορά η μελέτη δεν ήταν διαθέσιμη η δοκιμασία ανίχνευσης αντιγόνου *Legionella* και *S.Pneumoniae* στα ούρα. Όσον αφορά την αντιμικροβιακή αγωγή διερευνήθηκε η συμμόρφωση συγκρίνοντας το χορηγηθέν σχήμα και τη διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας με αυτά που είχαν προταθεί στις οδηγίες της American Thoracic Society ή της European Respiratory Society που ήταν διαθέσιμες κατά τη χρονική περίοδο που αφορά η μελέτη^{4,9}. Η θεραπεία θεωρήθηκε κατάλληλη εάν ήταν σύμφωνη με μια από τις δυο προαναφερθείσες οδηγίες. Κάθε άλλη αντιμικροβιακή αγωγή θεωρήθηκε ως μη συμμόρφωση.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα Intercooled Stata 7. Η θεραπεία όπως και η ηλικία εξετάστηκαν σαν διχοτόμος μεταβλητή (0 μη σύμφωνα με τις οδηγίες και 1 σύμφωνα με αυτές, μεγαλύτερη ή μικρότερη των 70 ετών αντίστοιχα). Η δοκιμασία χ² χρησιμοποιήθηκε στη μονοπαραγοντική ανάλυση για να διερευνηθεί η συσχέτιση της χορήγησης κατάλληλης θεραπείας με κάθε ένα από τα κριτήρια εισαγωγής. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική λογαριθμική ανάλυση (stepwise method). Η τιμή p-value<0,05 ορίστηκε ως στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφικά δεδομένα

Τελικά 67 (84%) ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, το 58,2% των ασθενών ήταν άνδρες και το 41,8% γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας (ΣΑ) τα 58,8 έτη (18,1). Οι καπνιστές

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με πνευμονία της κοινότητας που εισήχθησαν για νοσηλεία.

Αριθμός ατόμων	67
Μέση ηλικία (ΣΑ) σε έτη	58.8 (18.1)
Φύλο	
Ανδρες	39 (58.2%)
Γυναίκες	28 (41.8%)
Κάπνισμα (n=61)	
Ενεργοί καπνιστές	38 (62.3%)
Τέως καπνιστές	6 (9.8%)
Μη καπνιστές	17 (27.9%)
Διάρκεια νοσηλείας (ΣΑ) ημέρες	10.8 (5.7)
Διαγνωστική προσέγγιση (n=67)	
Α/α θώρακος	67 (100%)
Gram χρώση και καλλιέργεια πτυέλων	31 (46.3%)
Αξονική τομογραφία θώρακος	27 (41.0%)
Βρογχοσκόπηση	12 (18.0%)
Αιμοκαλλιέργειες	8 (12.0%)
Ιολογικός έλεγχος	7 (8.0%)
Θνητότητα (n=67)	3 (4.5%)

αντιπροσώπευαν την πλειοψηφία του πληθυσμού μελέτης. Η μέση διάρκεια νοσηλείας (ΣΑ) ανέρχεται σε 10,8 (5,7) ημέρες ενώ η θνητότητα σε 4,5%.

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι συχνότητες των παραγόντων, που αποτελούν σύμφωνα με τις προαναφερθείσες οδηγίες τα κριτήρια εισαγωγής.

Η συμμόρφωση στις Κατευθυντήριες Οδηγίες

Όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 1, όλοι οι ασθενείς

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Συχνότητες κριτηρίων εισαγωγής για τους 67 νοσηλεύμενους ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας

Ηλικία άνω των 70	20 (30.8%)
Συνοσυρότητες*	30 (46.2%)
Χωρίς ανταπόκριση σε προηγούμενα αντιμικροβιακή αγωγή (επί 3ήμερο)	19 (29.7%)
Διανοητική σύγχυση	7 (11.7%)
Εισρόφηση	9 (14.5%)
Αναπνευστική ανεπάρκεια	25 (39.1%)
Υπεζωκοτική συλλογή	17 (27.4%)
Πολυλοβώδης πνευμονία	18 (28.1%)

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης

υποβλήθηκαν σε ακτινογραφία θώρακα ενώ στο 46% έγινε Gram χρώση και καλλιέργεια πτυέλων για κοινά μικρόβια. Λήψη αιμοκαλλιιεργειών έγινε στο 12% των περιπτώσεων. Επιπρόσθετα, το 18% και 41% των ασθενών υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση και CT θώρακος αντίστοιχα.

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αντιμικροβιακά φάρμακα ή οι συνδυασμοί που χρησιμοποιήθηκαν καθώς

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Συχνότητα χορηγηθέντων αντιμικροβιακών φαρμάκων και συνδυασμών τους κατά τη νοσηλεία

Αντιμικροβιακό	Συχνότητα (%)
β-λακτάμη	33
Μακρολίδη	5
Μακρολίδη + β-λακτάμη	16
Κεφαλοσπορίνη 2 ^{ης} ή 3 ^{ης} γενεάς και πενικιλίνη	17
β-λακτάμη και κλινδαμυκίνη	8
β-λακτάμη και αμινογλυκοσίδη	16
Κεφαλοσπορίνη 2 ^{ης} γενεάς και αμινογλυκοσίδη και κλινδαμυκίνη	2.5
Κεφαλοσπορίνη 2 ^{ης} γενεάς και αμινογλυκοσίδη και μακρολίδη	2.5

και η συχνότητά τους. Μια ποικιλία αντιμικροβιακών παραγόντων χρησιμοποιήθηκε στον υπό μελέτη πληθυσμό είτε ως μονοθεραπεία (38%) είτε ως συνδυασμός (62%). Το συχνότερα συνταγογραφούμενο αντιμικροβιακό ήταν η β-λακτάμη ως μονοθεραπεία (33%) ακολουθούμενη από το συνδυασμό κεφαλοσπορίνης και πενικιλίνης (17%) ή βήτα λακτάμης και μακρολίδης (16%). Το 71,6% των ασθενών έλαβε κατάλληλη θεραπεία από την πρώτη μέρα νοσηλείας. Περισσότεροι από το 85% των ασθενών που είχαν λάβει αρχικά την κατάλληλη αγωγή συνέχισαν να τη λαμβάνουν και την τρίτη μέρα νοσηλείας. Χορήγηση της ενδεικνυόμενης αγωγής την πρώτη μέρα νοσηλείας συσχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με συνέχιση λήψης της και την 3η μέρα νοσηλείας ($p < 0,001$) (στοιχεία που δεν έχουν περιληφθεί στον πίνακα).

Στον Πίνακα 4 απεικονίζονται οι σχετιζόμενοι με τους ασθενείς παράγοντες οι οποίοι κατά την ημέρα της εισαγωγής επηρεάζουν τη συμμόρφωση των πνευμονολόγων στις Κατευθυντήριες Οδηγίες. Ανάμεσα στις παραμέτρους η μεγαλύτερη των 70 ετών ηλικία, η διανοητική σύγχυση, η εισρόφηση, η αναπνευστική ανεπάρκεια και η πολυλοβώδης πνευμονία, διαπιστώθηκε ότι αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για παρέκκλιση από την προτεινόμενη από τις Οδηγίες θεραπεία με OR: 0,2 (95%CI: 0,1-0,6, $p=0,004$), 0,04 (95%CI: 0-0,4, $p=0,004$), 0,04 (95%CI: 0-0,3,

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Παράγοντες που συσχετίζονται με τη συμμόρφωση στις Κατευθυντήριες Οδηγίες (ως προς το θεραπευτικό σχήμα) κατά την ημέρα της εισαγωγής

	N	Αγωγή σύμφωνα με τις Οδηγίες (%)	OR (95%CI)*	p-value	
Ηλικία άνω των 70 ετών	NAI	20	9 (45,0)	0,20 (0,10-0,60)	0,004**
	OXI	45	37 (82,2)		
Συνοσηρότητες	NAI	30	21 (70,0)	0,80 (0,30-2,40)	0,701
	OXI	35	26 (74,3)		
Προηγηθείσα αντιμικροβιακή αγωγή	NAI	19	14 (73,7)	1,00 (0,30-3,40)	0,977
	OXI	45	33 (73,3)		
Διανοητική σύγχυση	NAI	7	1 (14,3)	0,04 (0,00-0,40)	0,004**
	OXI	53	43 (81,1)		
Εισρόφηση	NAI	9	1 (11,1)	0,04 (0,00-0,30)	0,002**
	OXI	53	42 (79,3)		
Αναπνευστική ανεπάρκεια	NAI	25	14 (56,0)	0,30 (0,10-0,87)	0,027**
	OXI	39	32 (82,1)		
Υπεζωκοτική συλλογή	NAI	17	14 (82,4)	2,30 (0,60-9,40)	0,233
	OXI	45	30 (66,7)		
Πολυλοβώδης πνευμονία	NAI	18	7 (38,9)	0,10 (0,04-0,50)	0,001**
	OXI	46	38 (82,6)		

* 95% CI = 95% confidence interval, OR=odds ratio, ** $p < 0,05$

$p=0,002$), 0,3 (95%CI: 0-0,87, $p=0,02$), 0,1 (95%CI: 0,04-0,50 $p=0,001$), αντίστοιχα. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση προτυπωμένη για την ηλικία, η εισρόφηση αναδείχθηκε ο πιο σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη μη συμμόρφωση στις θεραπευτικές οδηγίες (OR: 0,05, 95%CI:0,005-0,450, $p=0,008$). Πιο συγκεκριμένα ασθενείς με εισρόφηση ήταν 95% λιγότερο πιθανό να λάβουν την ενδεικνυόμενη θεραπεία για πνευμονία της κοινότητας σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν εισρόφηση, μετά από έλεγχο για την ηλικία. Τέλος, δεν υπήρχαν καταγεγραμμένες πληροφορίες στους ιατρικούς φακέλους των ασθενών σχετικά με προηγούμενο εμβολιασμό κατά του ιού της γρίπης και του *S. pneumoniae*, ή για τον τύπο αντιβίωσης που τυχόν έλαβαν πριν την εισαγωγή τους.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει τη συμμόρφωση των ελλήνων πνευμονολόγων σε συγκεκριμένες οδηγίες για τη διαχείριση των ασθενών με πνευμονία της κοινότητας που χρήζουν νοσηλείας όπως επίσης, να μελετήσει τους παράγοντες τους σχετιζόμενους με τους ασθενείς οι οποίοι επιδρούν στην εφαρμογή των οδηγιών. Εκτεταμένη ανασκόπηση στη διεθνή βιβλιογραφία έδειξε ότι μέχρι στιγμής δεν έχει διεξαχθεί παρόμοια μελέτη στη χώρα μας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, το 71% των ασθενών έλαβε κατά την εισαγωγή του θεραπεία σύμφωνα με τις οδηγίες. Ακόμα μεγαλύτερα ποσοστά συμμόρφωσης διαπιστώθηκαν όσον αφορά τα κριτήρια εισαγωγής και συγκεκριμένες διαγνωστικές εξετάσεις με εξαίρεση τις καλλιέργειες αίματος και πτυέλων. Δεν υπήρχαν διαθέσιμες πληροφορίες στους ιατρικούς φακέλους για εμβολιασμούς και για την αντιμικροβιακή αγωγή, που τυχόν έλαβαν πριν την εισαγωγή τους. Ανάμεσα στους σχετιζόμενους με τους ασθενείς παράγοντες, η μεγαλύτερη των 70 ετών ηλικία, η διανοητική σύγχυση, η εισρόφηση, η αναπνευστική ανεπάρκεια και η πολυλοβώδης πνευμονία, διαπιστώθηκε ότι αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για παρέκκλιση από την προτεινόμενη από τις Κατευθυντήριες Οδηγίες αντιμικροβιακή αγωγή, με την εισρόφηση να αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα.

Από τη διεθνή βιβλιογραφία, το ποσοστό συμμόρφωσης των ιατρών στις Κατευθυντήριες Οδηγίες για την αντιμετώπιση των ασθενών με πνευμονία της κοινότητας που χρήζουν νοσηλείας κυμαίνεται από 47,9% μέχρι 100%²¹⁻²⁷. Στην παρούσα μελέτη το ποσοστό των Ελλήνων πνευμονολόγων που ακολουθούσε τις θεραπευτικές οδηγίες υπολογίστηκε σε 71,6% για το έτος 2000, ποσοστό σημαντικό μεν που θα μπορούσε όμως να

βελτιωθεί περαιτέρω. Τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με αυτά που αναφέρονται από άλλες ευρωπαϊκές χώρες όπως η Ισπανία, όπου η συμμόρφωση αγγίζει το 80%^{2,10,19}. Στην αμερικανική ήπειρο, έχει καταγραφεί μεγαλύτερη ετερογένεια, η οποία ποικίλλει από 58% έως 90%^{19,20}. Στον Καναδά, η συμμόρφωση υπολογίζεται στο 80%, ενώ στη Χιλή στο 46%^{16,27}. Αυτές οι διαφορές αποδίδονται σε παράγοντες σχετιζόμενους με τους ιατρούς, όπως για παράδειγμα διαφορές στην ενημέρωση όσον αφορά την ύπαρξη οδηγιών, στη διαφορετική πρακτική στα μεγάλα νοσοκομεία που αποτελούν κέντρα εκπαίδευσης (πανεπιστημιακά ή μη) σε σχέση με τα υπόλοιπα, στην καθοδήγηση που παρέχεται από τους ανώτερους σε βαθμίδα ιατρού και στην εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με πνευμονία της κοινότητας^{17,22}. Επιπλέον, οι ειδικευόμενοι και οι πνευμονολόγοι που ασχολούνται με την εκπαίδευση εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό συμμόρφωσης σε σύγκριση με άλλους ειδικούς που αντιμετωπίζουν την πνευμονία της κοινότητας¹⁹. Το κύριο επιχείρημα της μη συμμόρφωσης στις θεραπευτικές οδηγίες είναι ότι αυτές δεν παρέχουν απαντήσεις στις περιπτώσεις που δεν αντιστοιχούν απόλυτα στα κριτήρια των αλγορίθμων^{24,25}. Πα' όλα αυτά, οι οδηγίες έχουν καταφέρει να οργανώσουν την τεράστια ποσότητα των πληροφοριών, να μειώσουν τις επιπλοκές της πνευμονίας της κοινότητας και να μειώσουν το κόστος, χωρίς βέβαια να τίθεται θέμα υποκατάστασης της κλινικής κρίσης⁸.

Στη βιβλιογραφία, το 30% της μη κατάλληλης αντιμετώπισης έχει συσχετιστεί με τη μονοθεραπεία με νέας γενιάς μακρολίδες²⁸. Στη δική μας ομάδα ασθενών, το ποσοστό που βρέθηκε ήταν πολύ χαμηλό. Αυτό θα μπορούσε να αντανάκλα γνώση για την αντοχή στελεχών του *S. pneumoniae* στις μακρολίδες, η οποία στην Ελλάδα, σύμφωνα με νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα αγγίζει το 30,3%²⁹⁻³¹. Από την άλλη μεριά, με βάση τα ευρήματα της μελέτης μας οι αμινογλυκοσίδες έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυαστική θεραπεία με άλλα αντιβιοτικά σε ένα αξιοσημείωτο ποσοστό ασθενών, πιθανότατα ως «λείψανο της παράδοσης» από την προ οδηγιών εποχή, περίοδο κατά την οποία 30% με 40% των ασθενών λάμβανε θεραπεία με αμινογλυκοσίδη για πνευμονία της κοινότητας²³.

Όσον αφορά τη συμμόρφωση των ελλήνων πνευμονολόγων με τα διαγνωστικά κριτήρια της πνευμονίας της κοινότητας που προτείνουν οι ATS (1993) και ERS (1998) αυτή βρέθηκε να είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη που αφορά τη θεραπεία με εξαίρεση τη λήψη καλλιεργιών πτυέλων και αίματος. Σε αυτή την περίπτωση, μόνο σε μία μειοψηφία ασθενών έγιναν αυτές οι διαγνωστικές εξετάσεις, γεγονός που θα μπορούσε

να αποδοθεί στην κλινική εμπειρία των ιατρών για την περιορισμένη συνεισφορά των καλλιέργειών αίματος και πτυέλων στην πνευμονία της κοινότητας^{1,32}. Μελέτες από άλλες χώρες αναφέρουν υψηλότερα ποσοστά όσον αφορά τη λήψη καλλιέργειών αίματος (από 57% μέχρι 83%), αν και διαπιστώνουν ότι οι πνευμονολόγοι ζητούν λιγότερες καλλιέργειες αίματος σε σχέση με τις άλλες ειδικότητες^{33,34}. Από τα ευρήματά της μελέτης μας προκύπτει ότι απαιτείται μεγαλύτερη επαγρύπνηση όσον αφορά τη λήψη δειγμάτων, όπως καλλιέργειες αίματος και πτυέλων, τα οποία θα μπορούσαν να παρέχουν αξιόπιστη ταυτοποίηση παθογόνων της πνευμονίας της κοινότητας σε μια εποχή που η αντοχή στα αντιμικροβιακά αποτελεί ολοένα εντεινόμενο πρόβλημα³⁵.

Λίγα δεδομένα υπάρχουν για την επίδραση των παραμέτρων που σχετίζονται με τον ασθενή στη συμμόρφωση στις οδηγίες για την αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματά μας, η ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών, η διανοητική σύγχυση, η εισρόφηση, η αναπνευστική ανεπάρκεια και η πολυλοβώδης πνευμονία, διαπιστώθηκαν ότι αποτελούν αξιολογούμενους δείκτες πρόβλεψης χαμηλής συμμόρφωσης στις θεραπευτικές οδηγίες. Στη βιβλιογραφία, έχει φανεί ότι οι συνοσηρότητες, κυρίως σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος, νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος και των νεφρών υποδιπλασιάζουν σχεδόν τη συμμόρφωση στις οδηγίες χωρίς μία φανερή αιτιολογική εξήγηση ενώ τα ποσοστά γίνονται ακόμα χειρότερα όταν οι ασθενείς παρουσιάζονται με ιστορικό πρόσφατης χρήσης αντιμικροβιακών^{18,28}. Τα αποτελέσματά μας είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες και θα μπορούσαν να ερμηνευτούν από το γεγονός ότι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας παρουσιάζουν συνοσηρότητες και πιο σοβαρή κλινική εικόνα^{36,37}. Το γεγονός αυτό πιθανά αυξάνει την ανασφάλεια των ιατρών και οδηγεί στη χρήση μια πιο ευρείας αντιμικροβιακής θεραπείας από αυτή που συστήνουν οι οδηγίες.

Στις περισσότερες μελέτες τα ποσοστά θνητότητας για τους ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας που χρήζουν νοσηλείας κυμαίνονται από 8,9% έως 14%^{10,15,18}. Η θνητότητα των ασθενών μειώνεται όταν η συμμόρφωση στις οδηγίες είναι υψηλή¹⁸. Η μειωμένη θνητότητα που διαπιστώθηκε στην παρούσα μελέτη θα μπορούσε να

αποδοθεί στα υψηλά ποσοστά συμμόρφωσης και στο γεγονός ότι κανένας από τους ασθενείς που περιλαμβάνονται στην μελέτη δεν χρειάστηκε εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Επιπλέον, παρόλο που ο δείκτης PORT ή PSI^{38,39} δεν υπολογίστηκε κατά την εισαγωγή, περίπου το 80% του υπό μελέτη πληθυσμού πληρούσε τουλάχιστον ένα από τα κριτήρια εισαγωγής που συστήνονται από τις οδηγίες⁹. Δεν μπορούμε να αποκλείσουμε το ενδεχόμενο μία μειοψηφία ασθενών που εισήχθησαν χωρίς να πληρούν τα απαραίτητα κριτήρια και επομένως είχαν μικρότερη θνητότητα να συνέβαλλαν στη χαμηλή θνητότητα που διαπιστώσαμε.

Οι ιατρικοί φάκελοι περιείχαν ελάχιστες πληροφορίες για τυχόν προηγούμενο εμβολιασμό αλλά και τον τύπο αντιβιοτικών που είχαν χρησιμοποιηθεί πριν την εισαγωγή. Σε μία περίοδο αύξησης της εμφάνισης αντοχής των παθογόνων στα αντιμικροβιακά, οι νεότερες οδηγίες συστήνουν ότι οι ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας, που έχουν θεραπευθεί με αντιβιοτικά μέσα στις προηγούμενες 90 ημέρες από τη νοσηλεία τους, δεν πρέπει να λάβουν την ίδια κατηγορία αντιβιοτικού με την αρχική θεραπεία¹. Η μελέτη μας επιβεβαιώνει πόσο αναγκαία ήταν η προσθήκη αυτή στις πρόσφατες οδηγίες, καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι οι έλληνες πνευμονολόγοι τουλάχιστον κατά το πρόσφατο παρελθόν δεν περιλάμβαναν την παραπάνω πληροφορία κατά την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας.

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς, όπως για παράδειγμα ο αναδρομικός χαρακτήρας και ο περιορισμένος αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν. Παρόλο που τα αποτελέσματά μας διαπιστώνουν μία θετική στάση των ελλήνων πνευμονολόγων απέναντι στις οδηγίες, υπάρχει μία αξιολογούμενη ετερογένεια στην προσήλωση σε ποικίλους τομείς αυτών. Επιπλέον, η μη συμμόρφωση στις οδηγίες επηρεάζεται όχι μόνο από ιατρικούς παράγοντες, αλλά και από παράγοντες που σχετίζονται με τους ασθενείς με την ηλικία και την παρουσία παραγόντων που προδιαθέτουν σε εισρόφηση να αποτελούν τους πιο σημαντικούς από αυτούς. Αυτή η γνώση θα μπορούσε να οδηγήσει σε περαιτέρω βελτίωση της κλινικής αντιμετώπισης μέσα από εκπαιδευτική παρέμβαση με στόχο ακόμα καλύτερη συμμόρφωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

The adherence of Greek chest physicians to CAP Guidelines:

The role of patient-related factors

**Effrosyni D. Manali¹,
Lykourgos Kolilekas²,
Ioannis Petasakis³,
Ioannis Psallidas²,
Sofia Anastasiou²,
Dora Orfanidou⁴,
Manos Alchanatis¹,
Spyros A. Papiris²,
Anna Karakatsani²**

¹1st Department of Respiratory Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "SOTIRIA" Chest Diseases Hospital, Athens, Greece

²2nd Department of Pneumology Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "ATTIKON" University Hospital, Haidari, Greece

³Department of Information Management, School of Management and Economics, Technological Educational Institute of Kavala, Kavala, Greece

⁴3rd Department of Internal Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "SOTIRIA" Chest Diseases Hospital, Athens, Greece

Key words:

- Community acquired pneumonia,
- guidelines,
- treatment,
- adherence to guidelines,
- aspiration pneumonia

Correspondence to:

Anna Karakatsani, MD, PhD, MPH,
Assistant Professor, 2nd Department of Pneumology
Medicine, National and Kapodistrian University of
Athens, "ATTIKON" University Hospital,
1 Rimini Street, 12462 Haidari, Greece
Tel.: +30 210 5832528; Fax: +30 210 5831184;
E-mail: annakara@otenet.gr

SUMMARY. OBJECTIVE: Multiple international studies have shown that the adherence of chest physicians to guidelines is variable. In Greece there is lack of information on this subject. An epidemiological study was conducted to evaluate the temporal trends of the adherence to guidelines of Greek chest physicians. Retrospective assessment was made of their degree of adherence to international guidelines for the management of patients hospitalized for community acquired pneumonia (CAP) and the patient-related factors that influence this. **METHODS:** The medical records were studied of 80 randomly selected patients admitted to the Chest Diseases Hospital of Athens in the first 6 months of 2000 with a presumptive diagnosis of CAP. Epidemiological and clinical data and information on admission criteria, diagnostic procedures and antibiotic treatment were collected from those fulfilling the diagnostic criteria for CAP. The appropriateness of the recorded procedures and treatment was evaluated in comparison to the CAP guidelines that were in use during the study period. Odds ratios (OR) for associated factors were calculated (the lower the OR value the lower the degree of adherence). **RESULTS:** During the study period 67 eligible patients, with a mean age of 58.8 years, were identified. The rate of diagnostic procedures ranged from 100% for chest X-ray to 12% for blood culture. About 71% of patients had received appropriate antibiotic treatment on admission. An age of above than 70 years, altered mental status, aspiration, respiratory failure and multilobar pneumonia were found to be significant predictors of inappropriate therapy with ORs of 0.2 (95% CI: 0.1-0.6, p=0.004), 0.04 (95% CI: 0-0.4, p=0.004), 0.04 (95% CI: 0-0.3, p=0.002), 0.3 (95% CI: 0-0.87, p=0.02), and 0.1 (95% CI: 0.04-0.50, p=0.001) respectively. Aspiration was the most important factor for non-adherence on multivariate analysis adjusted for age (OR:0.05, 95% CI: 0.005-0.45, p=0.008). **CONCLUSIONS:** The adherence to CAP management guidelines was not grossly unsatisfactory but room for improvement was revealed. *Pneumon* 2011, 24(4):361-367.

INTRODUCTION

Community acquired pneumonia (CAP) constitutes a serious health problem because of its high incidence, which in the USA and Europe reaches 160×10^5 cases per year, with considerable morbidity and mortality^{1,2}. In Spain it has been estimated that the financial burden of patients hospitalized with CAP approximates €115 million per year². Since the early 1990s various relevant scientific societies have developed clinical guidelines on patients with CAP in an effort to optimize their management. These documents include a large amount of evidence-based information on diagnostic recommendations, discussion about which patients should be admitted to the hospital and which to the intensive care unit (ICU), summaries of the most likely pathogens and their susceptibility profiles to antimicrobial agents, preventive strategies for patients at risk for CAP and, most important, algorithms for the ideal implementation of initial empirical treatment^{1,3-9}. Although several studies have shown that the administration of antibiotic therapy in accordance with the current recommendations can improve pneumonia-related morbidity and mortality, and also reduce the duration of hospital stay and health care costs, the adherence of chest physicians to these recommendations presents considerable heterogeneity^{2,10-19}. Furthermore, it is not known whether adherence is influenced by professional and hospital factors only, or also by patient characteristics, such as comorbid conditions and the initial severity of disease. A retrospective epidemiological study was designed to evaluate the temporal trends of the adherence of Greek chest physicians to the current recommendations for the management of CAP, preliminary to applying a prospective protocol for improving their adherence to CAP guidelines. The aims of this study were to evaluate the adherence of chest physicians to specific guidelines for the diagnosis and empirical treatment of patients hospitalized with CAP and to identify patient-related factors among the admission criteria that may influence the adherence to treatment guidelines.

MATERIAL AND METHODS

Random selection was made of the medical records of 80 patients admitted to the Pulmonary Departments of the "SOTIRIA" Hospital for Chest Diseases in Athens, Greece in the first six months of the year 2000 with an admission diagnosis of CAP. For the purposes of the study, CAP was defined as new infiltrate(s) on the chest

X-ray of a patient who had not been hospitalized for any reason during the previous two weeks, and with at least one of the following symptoms of lower respiratory tract infection: fever $>37.8^\circ$ and/or cough, and/or sputum and/or dyspnoea, and/or pleuritic pain, and/or leukocytosis, and/or mental confusion¹⁸. Patients not fulfilling the above definition, and those with severe immunosuppression [Human Immunodeficiency Virus (HIV) positive status, malignancy] and/or a definitive diagnosis other than CAP, were excluded from the study. Information on age, gender, smoking history, comorbidities [chronic obstructive pulmonary disease (COPD), congestive heart failure, and diabetes mellitus (DM)], risk for aspiration (alcohol or drug abuse, cerebrovascular disease) and previous use of corticosteroids was retrieved from the medical records. The criteria for hospital admission, such as failure of previous antibiotic treatment, age over 70 years, comorbidities, mental confusion, respiratory failure, history of aspiration, tachypnoea (>30 breaths/min), haemodynamic instability, anaemia, acute renal failure, severe leucopenia ($<4,000/\text{mm}^3$) or severe leukocytosis ($>20,000/\text{mm}^3$), and the presence on chest X-ray of pleural effusion or cavitation or multiple infiltrates on both lung fields, were also recorded and evaluated^{4,9}. Concerning the diagnostic procedures, the following parameters were studied: sputum Gram stain and culture, blood culture, serology testing for viruses and atypical agents, fiberoptic bronchoscopy and cultures of bronchial secretions or bronchoalveolar lavage (BAL), chest X-ray and computed tomography (CT) of the chest. The urine antigen test for *Legionella* and *Streptococcus pneumoniae* was not available at the time of the study. The type and duration of antibiotic therapy and the proportion of patients who were treated according to clinical practice guidelines were examined. The appropriateness of the treatment was derived by comparing the therapeutic options found in the patients' records with those developed in the CAP Guidelines of the American Thoracic Society (ATS)⁴ and the European Respiratory Society (ERS)⁹ that were in use during the study period. Treatment was considered appropriate if it adhered to these Guidelines. All other regimes were considered non-adherent to guidelines.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the Intercooled Stata 7 software programme. Therapy and age were treated as binary variables (0: not according to guidelines, 1: in accordance with guidelines, and greater or less than 70 years, respectively). The χ^2 test was used in

univariate analysis to assess the relationship of appropriate therapy on admission with each of the admission criteria, following which multivariate logistic regression was applied. The stepwise method was used the selection of the best model describing the study data, and ORs were calculated (the lower the OR value the lower the degree of adherence).

A p-value <0.05 was deemed significant.

RESULTS

Descriptive data

In total 67 (84%) patients fulfilled the selection criteria and were included in the study. As shown in **Table 1**, 58.2% of the patients were men and 41.8% were women, with a mean age of 58.8±18.1 years, whilst most of them were smokers (only 27.9% had never smoked). The mean duration of hospitalization was 10.8±5.7 days and the fatality rate was 4.5%.

Table 2 summarizes the frequencies in the study population of the admission criteria proposed by the CAP Guidelines in use during the study period^{4,9}.

Adherence to management guidelines

As shown in **Table 1**, all patients underwent chest X-ray on admission, but only 46% of them had a sputum Gram stain and culture examination. Blood cultures were obtained in 12% of patients. Fiberoptic bronchoscopy and CT of the chest were performed in 18% and 41% of patients respectively.

Type of antibiotic treatment administered is summarized in **Table 3**. Various antimicrobial agents were used in the study population, either as monotherapy (38%) or as combination therapy (62%) during their whole hospital stay. The most frequently prescribed antibiotic regime (33%) consisted of a beta lactam as monotherapy followed by the combination of a cephalosporin and penicillin (17%) or a beta lactam and a macrolide (16%). Overall 71.6% of the patients received appropriate treatment on the first day of hospitalization. More than 85% of the patients who initially received appropriate treatment continued to receive appropriate treatment the third day of hospitalization. Appropriate treatment on first day of hospitalization showed statistically significant positive association with appropriate treatment on the third day of hospitalization (p<0.001) (data not shown).

Table 4 presents patient-related parameters associated with the adherence of chest physicians to treatment

TABLE 1. Characteristics of patients with community acquired pneumonia (CAP) admitted to the hospital (n=67)

Subjects (n=67)	
Mean age (years)	58.8 ± 18.1
Gender	
Male	39 (58.2 %)
Female	28 (41.8 %)
Smoking history (n=61)	
Current smokers	38 (62.3%)
Ex smokers	6 (9.8%)
Non smokers	17 (27.9%)
Duration of hospitalization (days (n=67))	10.8 ± 5.7
Diagnostic assessment (n=67)	
Chest X-ray	67 (100%)
Sputum Gram stain and culture	31 (46.3%)
Computed tomography of the chest	27 (41.0%)
Fiberoptic bronchoscopy	12 (18.0%)
Blood culture	8 (12.0%)
Serology testing for viruses	7 (8.0%)
Fatality (n=67)	3 (4.5%)

TABLE 2. Frequencies of hospital admission criteria in study patients with community acquired pneumonia (CAP) (n=67)

Age over 70 years	20 (30.8%)
Coexistence of a chronic debilitating disease*	30 (46.2%)
No response after 3 days of prior antibiotic treatment	19 (29.7%)
Confusion or decreased level of consciousness	7 (11.7%)
Aspiration	9 (14.5%)
Respiratory failure	25 (39.1%)
Pleural effusion	17 (27.4%)
Multilobar pneumonia	18 (28.1%)

*Chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, chronic liver disease, chronic renal disease, diabetes mellitus

guidelines on the day of admission. Among these, age above 70 years, a history of altered mental status, aspiration, respiratory failure and multilobar pneumonia were found to be significant independent factors for inappropriate therapy on the day of admission with ORs of 0.2 (95% CI: 0.1-0.6, p=0.004), 0.04 (95% CI: 0-0.4, p=0.004), 0.04 (95% CI: 0-0.3, p=0.002), 0.3 (95% CI: 0-0.87, p=0.02), and 0.1 (95% CI: 0.04-0.50, p=0.001) respectively. In multivariate analysis adjusted for age, aspiration was

TABLE 3. Use of antibiotic therapy during hospitalization of patients with community acquired pneumonia (CAP) (n=67)

Antibiotic agent(s)	Frequency (%)
β-lactam	33
Macrolide	5
Macrolide plus β-lactam	16
Cephalosporin 2nd or 3rd GCS plus penicillin	17
β-lactam plus clindamycin	8
β-lactam plus aminoglycoside	16
Cephalosporin 2 nd GCS plus aminoglycoside plus clindamycin	2.5
Cephalosporin 2 nd GCS plus aminoglycoside plus macrolide	2.5

found to be the most significant independent risk factor for non-adherence to treatment guidelines (OR: 0.05, 95% CI: 0.005-0.450, p=0.008). Specifically, patients with aspiration were about 95% less likely to receive appropriate treatment for CAP than those without aspiration, adjusted for age. No information was available on the records either on prior immunization against influenza virus and *S. pneumoniae*, or on the use of antibiotics prior to admission.

DISCUSSION

The aims of this study were to assess the adherence of chest physicians to specific guidelines for the management of CAP in hospitalized patients, and to identify patient-related factors influencing optimal application of treatment guidelines. No such study had been previously conducted on the practices of Greek chest physicians. In this study population about 70% of the patients were treated according to the recommendations of international CAP Guidelines on admission. Even higher adherence rates were found for admission risk factors and specific diagnostic procedures, with the exception of blood and sputum cultures. No information was available in the hospital records on immunization and use of antibiotics prior to admission. Among patient-related parameters, age above 70 years, a history of altered mental status, aspiration, respiratory failure and multilobar pneumonia were found to be significant independent risk factors for inappropriate therapy, with aspiration being the most significant.

The rate of adherence to guidelines for the management of hospitalized patients with CAP reported in other countries ranges from 47.9% to 100%²¹⁻²⁷. The rate of adherence to treatment guidelines of 71.6% found in the present study is fairly high by these standards, although

TABLE 4. Factors influencing adherence to treatment guidelines on the day of admission of patients hospitalized with community acquired pneumonia (CAP) (n=67)

		N	Recommended treatment (%)	OR (95%CI)*	p-value
Age over 70 years	YES	20	9 (45.0)	0.20 (0.10-0.60)	0.004**
	NO	45	37 (82.2)		
Comorbidities	YES	30	21 (70.0)	0.80 (0.30-2.40)	0.701
	NO	35	26 (74.3)		
Prior antimicrobial treatment	YES	19	14 (73.7)	1.00 (0.30-3.40)	0.977
	NO	45	33 (73.3)		
Mental confusion	YES	7	1 (14.3)	0.04 (0.00-0.40)	0.004**
	NO	53	43 (81.1)		
Aspiration	YES	9	1 (11.1)	0.04 (0.00-0.30)	0.002**
	NO	53	42 (79.3)		
Respiratory failure	YES	25	14 (56.0)	0.30 (0.10-0.87)	0.027**
	NO	39	32 (82.1)		
Pleural effusion	YES	17	14 (82.4)	2.30 (0.60-9.40)	0.233
	NO	45	30 (66.7)		
Multilobar pneumonia	YES	18	7 (38.9)	0.10 (0.04-0.50)	0.001**
	NO	46	38 (82.6)		

* 95% CI = 95% confidence interval, OR=odds ratio, ** p<0.05 was considered statistically significant

it leaves ample room for improvement. It parallels those in recent reports from other European Countries, such as Spain where adherence reaches 80%^{2,10,19}. In the American continent greater heterogeneity is encountered, with rates varying from 48% to 90%^{19,20}. In Canada, adherence is around 80%, whereas in Chile it is 46%^{16,27}. This variation is mostly explained by physician-related factors, such as differences in awareness of the presence of guidelines, the different practices between large teaching/university hospitals and others, the lead provided by the senior doctors, and the amount of experience in treating CAP in inpatients^{17,22}. There is evidence that trained and trainee pneumonologists show a higher rate of adherence to guidelines than other specialists treating CAP¹⁹. The major argument given for not following treatment Guidelines is that they do not provide answers to problems not fitting the strict patterns of the algorithms^{24,25}. The international CAP Guidelines, however, have managed to organize a huge amount of information, which has led to improvement of CAP-related outcomes and lowering of costs in comparison to alternative treatment regimes, without implying replacement of clinical judgment⁸.

In the literature, 30% of reported inappropriate treatment is associated with monotherapy with advanced-generation macrolides²⁸. In the patients of the present study, the rate of such treatment was found to be very low. This could reflect current knowledge of the epidemiological data on resistance profiles of *S.pneumoniae* to macrolides in Greece, showing resistance rates as high as 30.3%²⁹⁻³¹. On the other hand, aminoglycosides were used in combination therapy with other antibiotics in a significant number of patients in this study, probably as a relic of the tradition of the pre-guidelines era, when 30-40% of inpatients were reported to be given aminoglycoside therapy for CAP²³.

Concerning the investigational parameters of the CAP Guidelines, adherence rates to recommendations were higher compared to the treatment section, reflecting how well they represent empirical clinical knowledge. The exception was for blood and sputum cultures; in this study only a minority of patients underwent these diagnostic procedures, which could be attributed to the awareness of physicians of the low yield of blood and sputum cultures in CAP^{1,32}. Studies from other countries report much higher rates of adherence for blood cultures (ranging from 57% to 83%), although it is noted that respiratory physicians perform fewer blood cultures than the other specialists^{33,34}. The findings of this study suggest that greater use of blood and sputum culture may be warranted, that could provide reliable identification of

CAP pathogens, in an era of emergence of multi-drug resistant bacteria³⁵.

There is sparse documentation of patient-related parameters that may possibly influence the adherence to guidelines for the treatment of CAP. The study results show that patient age over 70 years, a history of altered mental status, aspiration, respiratory failure and multilobar pneumonia were significant predictors of low adherence to treatment guidelines. In the international literature it is reported that comorbidity (mainly DM, COPD and central nervous system and renal disorders) almost doubles the lack of adherence to guidelines without any other obvious aetiological explanation. Rates of adherence are even lower when patients have a history of recent use of antibiotics^{18,28}. The findings of the present study are in agreement with others and reflect the fact that older patients with CAP due to aspiration have more concomitant disease and usually present with a more serious clinical picture^{36,37}. This may increase the insecurity of the treating physicians, leading to the use of a broader spectrum antibiotic treatment than that recommended by CAP Guidelines.

In most studies mortality rates for hospitalized patients with CAP range from 8.9% to 14%^{10,15,18}. The mortality is reported to be significantly lower in the group of patients for whom adherence to guidelines was higher¹⁸. The low fatality rate in the patients of this study could be attributed to the high adherence rate to CAP guidelines, but also to the fact that the condition of no study patient necessitated ICU admission. Although neither the PORT nor the PSI index^{38,39} was calculated on admission, almost 80% of the study population fulfilled at least one of the CAP Guidelines admission criteria⁹. The possibility cannot be excluded that some of the study patients were admitted despite not fulfilling the criteria of the guidelines for hospitalization, and thus had a lower mortality risk, which may have influenced the final fatality rate.

The review of the patients' hospital records revealed very little information on prior immunization and use of antibiotics before admission. In an era of increasing emerging resistance of pathogens to antibiotics, the newer guidelines recommend that patients with CAP who have been treated with antibiotics within the previous 90 days do not receive the same class of antibiotics as initial treatment for CAP¹. The present study confirms the necessity of this addition, since most Greek chest physicians until recently did not include this information in their treatment decision making.

The limitations of the present study are its retrospective

design and the limited number of patients studied. The findings, however, demonstrate the positive attitude of Greek chest physicians towards the Guidelines in general, but considerable heterogeneity in their adherence to various aspects. This study highlights the issue that non-adherence to treatment Guidelines is influenced not only by physician-related factors, but also by patient-related parameters, age and history of aspiration being the most important. This new evidence could lead to further improvement in clinical practices in Greece, and it provides justification for educational intervention directed at better adherence to the diagnostic, therapeutic and preventive strategies for hospitalized patients with CAP recommended in the guidelines.

REFERENCES

- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *CID* 2007; 44 (Suppl 2): S27-S72.
- Menéndez R, Reyes S, Martínez R, de la Cuadra P, Manuel Vallés J, Vallterra J. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 29: 751-756.
- Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *CID* 2003; 37: 1405-1433.
- Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418-1426.
- Barlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 811-838.
- Bernstein JM. Treatment of Community-Acquired Pneumonia- IDSA Guidelines. *Chest* 1999; 115: 95-135.
- The British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to the hospital. *BJHM* 1993; 49: 346-350.
- Niederman MS. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Current Recommendations and antibiotic selection issues. *Med Clin North Am* 2001; 85: 1493-1509.
- ERS Task force. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Resp J* 1998; 11: 986-991
- Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122: 612-617.
- Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001; 110: 451-457.
- Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Constantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? *Eur Respir J* 2008; 32: 902-910.
- Gleason PP, Kapoor WN, Stone RA, et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with Community-acquired pneumonia. *JAMA* 1997; 278: 32-39.
- Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2562-2572.
- Feagan B, Marrie T, Lau C, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK. Treatment and outcomes of community-acquired pneumonia at Canadian hospitals. *CMAJ* 2000; 162: 1415-20.
- Marras TK, Chan CK. Use of guidelines in treating community acquired pneumonia. *Chest* 1998; 113: 1689-94.
- Ali MH, Kalima P, Maxwell SRJ. Failure to implement hospital antimicrobial prescribing guidelines: a comparison of two UK academic centers. *JAC* 2006; 57: 959-962.
- Menéndez R, Torres A, Zalacain R, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia. Predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 757-762.
- Dambrava PG, Torres A, Vallés X, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J* 2008; 32: 892-901.
- Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community acquired pneumonia: Impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 397-405.
- Jencks SF, Curedon T, Burwen DR, et al. Quality of medical care delivered to Medicare beneficiaries: A profile at State and National Levels. *JAMA* 2000; 284: 1670-1676.
- Switzer G, Halm E, Chang CC, Mihman BS, Walsh MB, Fine MJ. Physician awareness and self reported use of local and national guidelines for community acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 2003; 18: 816-823.
- Tunis SR, Hayward R, Wilson M, et al. Internists' Attitudes about Clinical Practice Guidelines. *Annals Int Med* 1994; 120: 956-963.
- Keeley D. Guidelines for managing community-acquired pneumonia in adults. *BMJ* 2002; 324: 436-437.
- Robinson T. Compliance is limited by opposing recommendations. (Letter) *BMJ* 2002; 324: 1159.
- Gilbert K, Gleason PP, Singer DE, et al. Variations in antimicrobial use and cost in more than 2000 patients with community acquired pneumonia. *Am J Med* 1998; 104: 17-27.
- Díaz A, Kuzmanic G, Platzer L, Sanfuentes F, Espinosa MA, Saldías F. Medical outcomes and antimicrobial compliance according to the Chilean Society of Respiratory Diseases guidelines for hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Rev Med Chil* 2003; 131: 847-56.
- Wu JH, Howard DH, McGowan JE Jr, Turpin RS, Henry Hu X. Adherence to Infectious Diseases Society of America Guidelines for Empiric therapy for patients with community-acquired pneumonia in commercially insured cohort. *Clin Ther* 2006; 28: 1451-1461.

29. Kanavaki S, Karabela S, Makarona M, Moraiti H, Koumantakis P, Refanis A. Current antimicrobial resistance of pneumococcus. *Pneumon* 2005; 18:263-274.
30. Poulakou G, Katsarolis I, Mattaiopoulou I, et al. Nationwide surveillance of *Streptococcus pneumoniae* in Greece: patterns of resistance and serotype epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 87-92.
31. Souli M, Volonakis K, Kapaskelis A, et al. Characterisation of macrolide non-susceptible *S. pneumoniae* colonizing children in attending day-care centers in Athens, Greece during 2000 and 2003. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 70-77.
32. Corbo J, Friedman B, Bijur P, et al. Limited usefulness of initial blood cultures in community-acquired pneumonia. *Emerg Med J* 2004; 21: 446-8.
33. Flanders SA, Halm EA. Guidelines for community-acquired pneumonia: are they reflected in practice? *Treat Respir Med* 2004; 3: 67-77.
34. Schouten JA, Hulscher ME, Kullberg BJ, et al. Understanding variation in quality of antibiotic use for community-acquired pneumonia: effect of patient, professional and hospital factors. *J Antimicrob Chem* 2005; 56: 575-582.
35. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-1408.
36. Genné D, Sommer R, Kaiser L, et al. Analysis of factors that contribute to treatment failure in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 159-166.
37. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implication for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960-965.
38. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-250.
39. Anevlavis S, Bouros D. Scoring systems in community acquired pneumonia. *Pneumon* 2009; 22:286-289.

Η κλινική σημασία της αντοχής του *Streptococcus pneumoniae* στην πνευμονία της κοινότητας

Κατερίνα Μανίκα¹,
Ιωάννης Κιουμής²

¹Λέκτορας Πνευμονολογίας, Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ

²Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας-Λοιμωξιολογίας, Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ Μονάδα Αναπνευστικών Λοιμώξεων, Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Λέξεις- Κλειδιά:

- *S. pneumoniae*,
- μικροβιολογική αντοχή,
- κλινική αντοχή,
- πνευμονία της κοινότητας

Αλληλογραφία:

Ιωάννης Κιουμής
Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ
ΓΠΘ «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή, 570 10 Θεσσαλονίκη,
Τηλ.: 2313307974, Fax: 2310358477
e-mail: ikioum@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η αντοχή του πνευμονιόκοκκου έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες. Ως αποτέλεσμα, η δραστηριότητα των τριών τάξεων αντιβιοτικών –β-λακτάμες, μακρολίδες, κινολόνες- που χρησιμοποιούνται στην πνευμονία της κοινότητας (ΠΚ) βρίσκεται υπό παρακολούθηση. Σύμφωνα με πρόσφατα παγκόσμια στοιχεία, το 21,8% των στελεχών του πνευμονιόκοκκου είναι μη ευαίσθητα στην πενικιλίνη και το 36,3% είναι ανθεκτικά στην αζιθρομυκίνη. Η αντοχή στις κινολόνες παραμένει χαμηλή, αλλά σε κλειστές κοινότητες έχει παρατηρηθεί κλωνική διασπορά ανθεκτικών στελεχών. Οι ακριβείς κλινικές συνέπειες της *in vitro* αντοχής είναι δύσκολο να αξιολογηθούν, αναμφίβολα όμως έχουν υπάρξει θεραπευτικές αποτυχίες εξ αιτίας λοίμωξης από ανθεκτικά στελέχη. Ωστόσο ο σχετικά μικρός αριθμός των αποτυχιών όταν συγκριθεί με το μέγεθος της διαπιστωμένης αντοχής δημιουργεί μια αντίφαση που δεν έχει διευκρινισθεί επαρκώς, πιθανά όμως εμπλέκει φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές παραμέτρους. Επιπλέον, η έκβαση της ΠΚ δε σχετίζεται μόνο με το θεραπευτικό σχήμα, αλλά αποτελεί συνάρτηση και άλλων παραγόντων, μεταξύ των οποίων τα γενετικά χαρακτηριστικά του μικροβιακού στελέχους και το υπόβαθρο του ασθενή. Η γνώση των μηχανισμών ανάπτυξης και διασποράς της αντοχής του *S. pneumoniae* αποτελεί την απαραίτητη βάση για την ορθολογική επιλογή της αντιμικροβιακής θεραπείας. Τα τρέχοντα δεδομένα συνηγορούν στο ότι η πιθανότητα αντοχής στην πενικιλίνη δεν θα πρέπει να κατευθύνει απόλυτα την επιλογή των αντιβιοτικών στην ΠΚ. Στην Ελλάδα, η μονοθεραπεία με μακρολίδη ενέχει κλινικούς κινδύνους, ενώ οι κινολόνες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται επιλεκτικά και επί συγκεκριμένων ενδείξεων. Καθώς η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά αυξάνεται, η επιλογή της κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας έχει κεφαλαίωδη σημασία για την πρόληψη της εμφάνισης λοιμώξεων από ανθεκτικά μικρόβια, που πέραν από την αύξηση του κόστους αντιμετώπισης, ενδέχεται να έχουν δυσμενή έκβαση. *Πνεύμων 2011, 24(4):368-378.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο *Streptococcus pneumoniae* είναι ένας αερόβιος ή προαιρετικά αναερόβιος Gram-θετικός κόκκος με λογχοειδές σχήμα, που απομονώθηκε το 1881 και ανήκει στην οικογένεια Streptococcaceae. Φέρει πολυσακχαριδικό έλυτρο, που αποτελεί το βασικό του λοιμογόνο παράγοντα και τον αντιγονικό στόχο για την παραγωγή αντισωμάτων¹. Σήμερα αναγνωρίζονται 91 ανοσολογικά διακριτοί ορότυποι^{1,2}. Ο *S. pneumoniae* είναι παθογόνος αποκλειστικά για τους ανθρώπους και αποτελεί συχνό αποικιστή των ανώτερων αεροφόρων οδών, στις οποίες ο ένας ορότυπος μπορεί να διαδέχεται τον άλλο και να παραμένει για διάστημα κάποιων εβδομάδων στους ενήλικες ή μνηών στα παιδιά. Οι περισσότεροι άνθρωποι είναι φορείς του *S. pneumoniae* σε κάποια φάση της ζωής τους. Έχει διαπιστωθεί ότι 10% των ενηλίκων, 20-40% των παιδιών και 60% των βρεφών σε βρεφονηπιακούς σταθμούς είναι φορείς, οι οποίοι, χωρίς να νοσούν, αποτελούν πηγή μετάδοσης. Είναι γνωστό ότι οι βρεφονηπιακοί σταθμοί αποτελούν σημαντική δεξαμενή των ανθεκτικών στελεχών του *S. pneumoniae* στην κοινότητα². Από τον οροφάρυγγα, ο *S. pneumoniae* μπορεί να εξαπλωθεί περιστασιακά σε άλλα μέρη του σώματος, προκαλώντας νόσο².

Οι λοιμώξεις από *S. pneumoniae* διακρίνονται σε διεισδυτικές (invasive) και μη διεισδυτικές, ανάλογα με το αν ο *S. pneumoniae* απομονώνεται από υλικό που φυσιολογικά είναι στείρο μικροβίων ή όχι. Στις διεισδυτικές ανήκουν η μηνιγγίτιδα και η βακτηριαιμία, ενώ η πνευμονία, η οξεία μέση ωτίτιδα και η παραρινοκολπίτιδα αποτελούν μη διεισδυτικές μορφές πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης³.

Η πνευμονία είναι μία ιδιαίτερα συχνή λοιμώδης νόσος, που προσβάλλει εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο κάθε χρόνο. Κατέχει μία από τις 10 πρώτες θέσεις στα αίτια θανάτου όλων των ηλικιών και την πρώτη από λοιμώδες αίτιο⁴. Στον υγειονομικά προηγμένο κόσμο, περίπου το 50% των περιστατικών πνευμονίας που νοσηλεύονται αφορούν πνευμονία της κοινότητας⁵, της οποίας ο *S. pneumoniae* αποτελεί το κυρίαρχο παθογόνο αίτιο^{6,7}. Είναι χαρακτηριστικό ότι ο *S. pneumoniae* είναι ο πρώτος σε συχνότητα μικροοργανισμός ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της πνευμονίας⁷, ενώ παράλληλα αποτελεί και τη συχνότερη αιτία θνητότητας⁸.

Ως λογική συνέπεια των ανωτέρω, η εμπειρική αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας οφείλει να περιλαμβάνει αντιμικροβιακούς παράγοντες με δραστηριότητα έναντι του *S. pneumoniae*. Στο πλαίσιο αυτό οι ισχύουσες θεραπευτικές οδηγίες στηρίζονται σε τρεις μεγάλες τάξεις αντιβιοτικών, τις β-λακτάμες τις μακρολίδες και τις ανα-

πνευστικές κινολόνες⁷. Η χρήση των αντιβιοτικών αυτών βρίσκεται υπό συνεχή παρακολούθηση και έλεγχο, καθώς τα τελευταία 40 χρόνια παρατηρείται μία διαρκής εξέλιξη στο θέμα της αντοχής του *S. pneumoniae* και στις τρεις προαναφερθείσες τάξεις αντιβιοτικών⁹.

Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΥ *S. PNEUMONIAE*

Η αντοχή του *S. pneumoniae* είναι ένα παγκόσμιο φαινόμενο, που ωστόσο εμφανίζει σημαντικές διαφορές ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή¹⁰. Η πενικιλίνη G χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας από το 1942¹¹. Χαμηλά επίπεδα αντοχής στην πενικιλίνη περιγράφηκαν για πρώτη φορά στην Αυστραλία ήδη από τη δεκαετία του 1960¹² και υψηλότερου βαθμού αντοχή (MIC $\geq 2\mu\text{g/mL}$) διαπιστώθηκε στη Νότιο Αφρική τη δεκαετία του 1970^{13,14}. Από τις περιοχές αυτές, μέσω ολιγάριθμων κλώνων του μικροβίου η αντοχή εξαπλώθηκε σε παγκόσμιο επίπεδο, διευκολυνόμενη από την πίεση επιλογής που ασκείται από τη χρήση αντιβιοτικών⁹. Στα τέλη της δεκαετίας του 1990 η συχνότητα του μη ευαίσθητου στην πενικιλίνη *S. pneumoniae* (penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*, PNSSP) αυξήθηκε δραματικά στην Ευρώπη^{15,16}, την Ασία¹⁷⁻¹⁹ τη Βόρεια²⁰⁻²³ και τη Νότια Αμερική²⁴. Ως αποτέλεσμα, εμφανίστηκαν στελέχη *S. pneumoniae* με πολύ ψηλού βαθμού αντοχή στην πενικιλίνη (MIC $\geq 8\mu\text{g/mL}$)⁹.

Αρκετές μελέτες διερεύνησαν την έκταση και διασπορά των ανθεκτικών στελεχών *S. pneumoniae*. Μια από τις μεγαλύτερες και σχετικά πρόσφατη, η PROTECT, περιέλαβε περισσότερα από 20.000 δείγματα του μικροβίου από 39 χώρες²⁵. Η μελέτη αυτή αποκάλυψε ότι το 21,8% των στελεχών εμφάνιζαν αντοχή στην πενικιλίνη κατά το διάστημα 1999-2003 και το ποσοστό αυτό παρέμεινε σταθερό κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής παρατηρήθηκαν στη Γαλλία, την Ισπανία, τη Νότια Αφρική, τις ΗΠΑ και την Άπω Ανατολή²⁵. Είναι αξιοσημείωτο ότι ενώ σε κάποιες από τις χώρες αυτές τα ποσοστά αντοχής στην πενικιλίνη ξεπερνούν το 50%, σε άλλες, όπως η Φινλανδία, η Σουηδία και η Γερμανία βρίσκονται κάτω από το 5%⁹. Στον Καναδά το ποσοστό του PNSSP ήταν 21,6% το 2006⁹, και στις ΗΠΑ 32,5% τη διετία 2004-05²⁶. Παρά την παγκόσμια αύξηση της αντοχής, σε ορισμένες χώρες, όπως στην Ισπανία παρατηρείται τα τελευταία χρόνια σταθεροποίηση ή ακόμη και περιορισμένη υποχώρηση του φαινομένου^{9,27}. Αυτή η ενδιαφέρουσα εξέλιξη θα μπορούσε εξηγηθεί είτε ως

συνέπεια της εφαρμογής αποτελεσματικών στρατηγικών για τη μείωση της αδόκιμης χρήσης των αντιβιοτικών, είτε ως απόρροια ενός εγγενούς γενετικού φραγμού του *S. pneumoniae*, που εμφανίζει μία οροφή αντοχής, την οποία ο μικροοργανισμός δεν μπορεί να υπερβεί χωρίς να κληθεί να πληρώσει ένα απαγορευτικό «κόστος προσαρμογής». Στην Ελλάδα αντίθετα, το ποσοστό του PNSSP αυξήθηκε από 27,4% το διάστημα 2001-2004 σε 47,8% το 2005-08 στους ενήλικες²⁸ ενώ στα παιδιά ανέρχεται σε 44,6%²⁹.

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες σχηματίστηκε βαθμιαία ένα παράδοξο ανάμεσα στα όρια (breakpoints) της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (minimum inhibitory concentration, MIC), με βάση τα οποία προσδιορίζεται η αντοχή στην πενικιλίνη και στις κλινικές της συνέπειες. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι λοιμώξεις από στελέχη *S. pneumoniae* που με βάση τα παλαιότερα όρια θεωρούνταν ανθεκτικά, μπορούσαν να αντιμετωπιστούν επιτυχώς με τις συνήθεις δόσεις των β-λακταμικών αντιβιοτικών. Το παράδοξο αυτό οδήγησε στην αναθεώρηση των ορίων αντοχής και την μετατόπισή τους προς τα πάνω⁸.

Αρχικά, τα στελέχη του *S. pneumoniae* ήταν ιδιαίτερα ευαίσθητα με MIC στην πενικιλίνη 0,015-0,03μg/mL. Όταν προέκυψαν στελέχη με υψηλότερες MIC τα όρια τροποποιήθηκαν ως εξής: ευαίσθητος *S. pneumoniae*: MIC ≤ 0,06μg/mL, ενδιάμεσης ευαισθησίας 0,12-1μg/mL και ανθεκτικός ≥ 2μg/mL. Το 2008 τα όρια άλλαξαν εκ νέου και για τις λοιμώξεις εκτός της μηνιγγίτιδας ως ευαίσθητος ορίζεται ο *S. pneumoniae* με MIC ≤ 2μg/mL, ενδιάμεσης ευαισθησίας με MIC 4μg/mL και ανθεκτικός με MIC ≥ 8μg/mL^{30,31}. Για τα ευαίσθητα στελέχη χορηγούνται 12 εκατομμύρια μονάδες πενικιλίνης G ημερησίως διηρημένες σε 6 δόσεις, αλλά για τα ενδιάμεσης ευαισθησίας στελέχη απαιτείται ημερήσια δόση 18-24 εκατομμυρίων μονάδων. Καθώς ο *S. pneumoniae* δεν παράγει β-λακταμάσες η MIC του είναι κοινή για την αμοξικιλίνη και την αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ. Τα στελέχη PNSSP παραμένουν συνήθως ευαίσθητα στην αμοξικιλίνη³²⁻³⁴.

Για τις μακρολίδες, η αντοχή αυξήθηκε δραματικά σε παγκόσμιο επίπεδο τη δεκαετία του 1990 και είναι συχνότερη από αυτή στις β-λακτάμες σε πολλά μέρη του κόσμου⁹. Η αύξηση αυτή είναι αποτέλεσμα της ευρείας χρήσης των μακρολιδών, ως μονοθεραπεία για την πνευμονία της κοινότητας, σε πολλές περιοχές³⁵. Στη μελέτη PROTECT διαπιστώθηκε αύξηση της αντοχής στην αζιθρομυκίνη από 31% το 1999 σε 36,3% το 2004²⁵. Στον Καναδά η αντοχή στην αζιθρομυκίνη έφθασε στο 31% το 2006⁹ και στις ΗΠΑ η αντοχή στην ερυθρομυκίνη ανήλθε σε 29,1% το 2004-05²⁶. Στην Ευρώπη παρατηρούνται σημαντικές διαφορές, με τη Νορβηγία να εμφανίζει συχνότητα αντοχής μόλις

6,9% και την Ελλάδα μία από τις υψηλότερες συχνότητες (57%)³⁶. Σύμφωνα με ελληνικές μελέτες η τοπική αντοχή *S. pneumoniae* στις μακρολίδες ανέρχεται σε 38,9% για τους ενήλικες και 48,6% για τα παιδιά^{28,29}.

Το ποσοστό αντοχής του *S. pneumoniae* στις κινολόνες παραμένει χαμηλό (<2%). Είναι όμως ιδιαίτερα ανησυχητικό το γεγονός ότι, στις ΗΠΑ η αντοχή στις κινολόνες αυξάνεται, σε αντίθεση με ότι συμβαίνει για τις άλλες τάξεις αντιβιοτικών³⁷. Παράλληλα έχουν αναφερθεί συρροές περιστατικών από ανθεκτικά στελέχη^{9,38}. Οι περιπτώσεις αυτές αφορούν κατά κανόνα κλειστές κοινότητες, όπως το Hong Kong, όπου η κλωνική μετάδοση στελέχους με αντοχή στις κινολόνες οδήγησε στην εκτίναξη της συχνότητας της αντοχής στο 13,3%³⁹. Παράλληλα στη Νότια Αφρική, όπου το ποσοστό της πολυανθεκτικής φυματίωσης είναι ιδιαίτερα υψηλό και οι κινολόνες χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπισή της, διαπιστώθηκαν σε παιδιά κρούσματα διεισδυτικής νόσου από *S. pneumoniae* ανθεκτικού στη λεβοφλοξασίνη που μεταδόθηκε ενδοοικογενειακά⁴⁰. Επομένως η ανάπτυξη κλινικά σημαντικής αντοχής στις κινολόνες είναι απόλυτα εφικτή. Η αντοχή στην σιπροφλοξασίνη είναι γενικά υψηλότερη, ακολουθούμενη από τη λεβοφλοξασίνη και τη μοξιφλοξασίνη^{9,26}. Στην Ελλάδα δεν έχει αναφερθεί αντοχή στις αναπνευστικές κινολόνες, αλλά σύμφωνα με μία μελέτη, το 23,2% των στελεχών είχαν MIC για τη σιπροφλοξασίνη >2μg/mL⁴¹.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Τα Gram (+) βακτήρια έχουν την ικανότητα να εμφανίζουν αντοχή μέσω της απόκτησης γενετικού υλικού από το περιβάλλον. Η μεταφορά μπορεί να γίνει με μια ποικιλία μηχανισμών που περιλαμβάνει τους ιούς των βακτηρίων που έχουν τη δυνατότητα μετακίνησης γονιδίων (βακτηριοφάγους) και τη μεταφορά γενετικού υλικού μέσω πλασμιδίων, δηλαδή κυκλικών τμημάτων DNA ανεξάρτητων από το βακτηριακό χρωμόσωμα, ή μέσω transposons, δηλαδή τμημάτων DNA, χωρίς αυτόνομη ικανότητα αντιγραφής, που μπορούν να μετακινούνται μεταξύ πλασμιδίων ή χρωμοσωμάτων, των οποίων η διάταξη σηματοδοτείται από αλληλουχίες γονιδίων με δυνατότητα εισδοχής στο γενετικό υλικό των μικροβίων (insertion sequences)⁴². Ιδιαίτερα, μέσω των transposons πραγματοποιείται η εξάπλωση της αντοχής στις μακρολίδες⁴³. Παράλληλα ο *S. pneumoniae* διαθέτει την ικανότητα μεταμόρφωσης, που περιγράφηκε πρώτη φορά το 1944 και συνίσταται στη μεταφορά ιδιοτήτων από ένα στέλεχος (ακόμη και νεκρό) σε άλλο, μέσω της διακίνησης

ελεύθερου DNA⁴⁴. Με αυτόν τον τρόπο επεκτείνεται η αντοχή στην πενικιλίνη⁴². Σε αντίθεση με την παραπάνω κλωνική μετάδοση της αντοχής στις β-λακτάμες και τις μακρολίδες, η αντοχή στις κινολόνες προκύπτει κατά κύριο λόγο ως αποτέλεσμα αυτόματων νέων μεταλλάξεων⁹, αν και έχει αναφερθεί και κλωνική διασπορά *S. pneumoniae* ανθεκτικών στις κινολόνες⁴⁵.

Β-λακτάμες

Η αντοχή του *S. pneumoniae* στις β-λακτάμες οφείλεται στη μεταβολή μίας ή περισσότερων πρωτεϊνών (penicillin-binding proteins, PBPs) που αποτελούν τον στόχο σύνδεσης αυτής της ομάδας των αντιβιοτικών και αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος. Ο *S. pneumoniae* διαθέτει 6 PBPs (1a, 1b, 2a, 2b, 2x, 3). Μεταβολές στις 2b, 2x, 1a έχουν ως αποτέλεσμα ελαττωμένη συγγένεια για τις β-λακτάμες, με συνέπεια να απαιτούνται μεγαλύτερες συγκεντρώσεις για τη σύνδεση και αναστολή της δράσης τους, επομένως υψηλότερη MIC. Πολύ υψηλές MIC οφείλονται σε μεταβολή και των τριών PBP. Η αντοχή στην πενικιλίνη σχετίζεται με κάποιου βαθμού αντοχή σε όλες τις β-λακτάμες. Η αντοχή στις κεφαλοσπορίνες προκύπτει από μεταβολές στις PBP 2x, 1a, καθώς η 2b δεν αποτελεί στόχο τους. Τα περισσότερα στελέχη με αντοχή στις κεφαλοσπορίνες εμφανίζουν αντοχή και στις πενικιλίνες^{1,9}.

Μακρολίδες

Οι μακρολίδες εμποδίζουν τη σύνθεση των πρωτεϊνών του *S. pneumoniae* μέσω σύνδεσης με τα ριβοσώματα, οπότε μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη θέση σύνδεσης ή την πρόσβαση σ' αυτή, οδηγούν σε αντοχή στις μακρολίδες. Έχουν περιγραφεί δύο μηχανισμοί εμφάνισης αντοχής:

- Μεθυλίωση της θέσης σύνδεσης [*erm* (B)] που οδηγεί σε υψηλού επιπέδου αντοχή (MIC>64μg/ml) με παράλληλη αντοχή σε λινκοσαμίδες και στρεπτογραμίνες. Ο τύπος αυτός της αντοχής αναφέρεται ως MLS, από τα αρχικά των τάξεων των αντιβιοτικών⁹.
- Ύπαρξη αντλίας εκροής [*mef* (E), *mef* (A)] που οδηγεί σε χαμηλότερου επιπέδου αντοχή (MIC 1-32μg/ml), χωρίς ταυτόχρονη αντοχή σε άλλες τάξεις αντιβιοτικών.

Αντοχή στην ερυθρομυκίνη σημαίνει κατά κανόνα αντοχή σε αζιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη^{9,43}. Τα γονίδια *erm*(B) και *mef*(A ή E) ευθύνονται για το 97% της αντοχής του *S. pneumoniae* στις μακρολίδες, ενώ κάποια στελέχη διαθέτουν και τα δύο γονίδια. Η συχνότητα αυτών των γονιδίων ποικίλλει από χώρα σε χώρα. Το *erm*(B) επικρατεί στην Ευρώπη, ενώ το *mef*(A ή E) στη Β. Αμερική⁹.

Κινολόνες

Οι φθοριοκινολόνες εμποδίζουν τη σύνθεση του μικροβιακού DNA μέσω σύνδεσης με τις τοποϊσομεράσες II και IV, οι οποίες διαθέτουν περιοχές αλληλεπίδρασης με τις κινολόνες (QRDR)⁴⁶. Η αντοχή στις κινολόνες προκύπτει ως αποτέλεσμα νέων αυτόματων μεταλλάξεων που αφορούν τις QRDR και οδηγούν σε ελάττωση συγγένειας με τις κινολόνες. Τα γονίδια *parC*, *gyrA* κωδικοποιούν τις υποομάδες A των τοποϊσομερασών, ενώ τα *parE*, *gyrB* κωδικοποιούν τις υποομάδες B των τοποϊσομερασών⁴⁷. Άλλος μηχανισμός αντοχής είναι η ύπαρξη αντλίας εκροής, που επάγεται από έκθεση σε χαμηλές συγκεντρώσεις κινολονών⁴⁸.

Ταυτόχρονη αντοχή

Παρά το γεγονός ότι οι υποκείμενοι μηχανισμοί για κάθε τάξη αντιβιοτικών παραγόντων διαφέρουν, τα εμπλεκόμενα γονίδια μπορούν να μεταφέρονται και να προσλαμβάνονται μαζί, καθιστώντας τον *S. pneumoniae* πολλαπλά ανθεκτικό. Ο PNSSP είναι συχνότερα ανθεκτικός σε μη β-λακταμικά αντιβιοτικά, όπως μακρολίδες, κλινδαμυκίνη, τετρακυκλίνες, χλωραμφενικόλη και τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, από τον *S. pneumoniae* με ευαισθησία στην πενικιλίνη^{9,49,50}. Αντίθετα η αντοχή στις κινολόνες κατά κανόνα δε σχετίζεται με την αντοχή στην πενικιλίνη. Ως πολλαπλή αντοχή (multi-drug resistance, MDR) στον *S. pneumoniae* έχει οριστεί η ταυτόχρονη ύπαρξη αντοχής σε τουλάχιστον 3 τάξεις αντιβιοτικών⁵¹. Η συχνότητα της MDR εμφανίζει μεγάλο εύρος από χώρα σε χώρα⁵². Από μία μελέτη σε 15 ευρωπαϊκές χώρες τη διετία 2004-5 προέκυψε ότι η συνολική συχνότητα της MDR είναι 15,8%, ενώ διαπιστώθηκαν μεγάλες διαφορές, με 0% στη Δανία και 42,9% στην Ελλάδα³⁶. Ειδικότερα για τις μακρολίδες, η MDR είναι συχνότερη όταν η αντοχή στις μακρολίδες οφείλεται στο γονίδιο *erm*(B) σε σχέση με το *mef*(A)⁹.

Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Παρά τις σαφώς δυσμενείς εξελίξεις στην εξάπλωση της αντοχής του *S. pneumoniae*, οι κλινικές επιπτώσεις της είναι αρκετά δύσκολο να προσδιοριστούν. Η αντίφαση αυτή προκύπτει από το γεγονός ότι η αντοχή των μικροβίων σε ένα αντιβιοτικό παράγοντα μπορεί να οριστεί με δύο τρόπους. Ο πρώτος τρόπος είναι η μικροβιολογική αντοχή, που συνίσταται στην παρουσία στο μικρόβιο ενός μηχανισμού αντοχής έναντι συγκεκριμένου αντιβιοτικού, που υπάρχει είτε εγγενώς (innate resistance),

είτε αποκτάται (acquired resistance) από το μικροβιακό περιβάλλον ή μέσω αυτόματων μεταλλάξεων. Αυτός ο τελευταίος μηχανισμός διαφοροποιεί το μικρόβιο από το φυσικό (wild type) πληθυσμό μικροβίων που δεν έχει εκτεθεί στον αντιμικροβιακό παράγοντα. Το επίπεδο της μικροβιολογικής αντοχής καθορίζεται με βάση κάποιο «εργαστηριακό» όριο, όπως η τιμή της MIC, που είναι ανεξάρτητο των κλινικών συνθηκών⁵³. Θα πρέπει όμως να υπογραμμισθεί ότι η χρήση της MIC ως μέτρου για την εκτίμηση της αντοχής εμφανίζει ορισμένες αδυναμίες. Η MIC παριστά την ελάχιστη συγκέντρωση του αντιμικροβιακού φαρμάκου παρουσία της οποίας δεν παρατηρείται ορατή ανάπτυξη μικροβίων για 16-20 ώρες στο καλλιεργητικό υλικό. Ωστόσο η ευαισθησία των μικροβίων δεν είναι ομοιογενής και η MIC δεν παρέχει πληροφορίες για τα (πιθανά) ανασταλτικά αποτελέσματα μετά την έκθεση στο αντιμικροβιακό. Παράλληλα η MIC παρουσιάζει μεταβλητότητα 100% (π.χ. μία MIC 2μg/mL μπορεί στην πραγματικότητα να είναι 1μg/mL ή 4μg/mL) και δεν αντανάκλα τα δρώμενα στον τόπο της λοίμωξης, όπως η μετ-αντιβιοτική επίδραση (post antibiotic effect) ή μετ-αντιβιοτική ενίσχυση της δράσης των λευκών αιμοσφαιρίων (post antibiotic leukocyte enhancement) ή η μικροβιοκτόνος δράση του ορού (serum bactericidal effect).

Η δεύτερη θεώρηση της αντοχής είναι η κλινική, η οποία ορίζεται από το κρίσιμο επίπεδο της αντιμικροβιακής δράσης ενός φαρμάκου που θα οδηγήσει σε θεραπευτική αποτυχία. Δηλαδή, η κλινική αντοχή αντιστοιχεί στη δυσμενή έκβαση της πορείας του ασθενή που λαμβάνει έναν αντιμικροβιακό παράγοντα έναντι του οποίου το μικρόβιο εμφανίζει μικροβιολογική αντοχή. Η θεώρηση αυτή ουσιαστικά εξετάζει το αν η έκθεση ενός μικροβίου σε έναν αντιμικροβιακό παράγοντα, στον οποίο το μικρόβιο είναι ευαίσθητο, θα οδηγήσει σε καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα απ' ό,τι η έκθεση σε έναν άλλο, έναντι του οποίου διαπιστώνεται μικροβιολογική αντοχή⁵³. Το κατά πόσο αυτό ισχύει στην περίπτωση της πνευμονίας της κοινότητας από ανθεκτικό *S. pneumoniae*, αποτελεί αμφιλεγόμενο θέμα. Είναι όμως σαφές ότι η μικροβιολογική αποτυχία, δηλαδή η αποτυχία μικροβιολογικής εξάλειψης, δεν συνδέεται απαραίτητα με κλινική (δηλαδή θεραπευτική) αποτυχία⁵⁴.

Η διάσταση μεταξύ της αντοχής *in vitro* και των κλινικών της συνεπειών προκύπτει από τη μελέτη του φαινομένου της αντοχής χρονικά και γεωγραφικά. Πράγματι αν συγκριθεί η θνητότητα από βακτηριακή πνευμονιοκοκκική πνευμονία τις πρώτες πέντε ημέρες της νόσου από το 1964 ως σήμερα τα ποσοστά δε διαφέρουν σημαντικά, παρά

την εμφάνιση και εξέλιξη της αντοχής του *S. pneumoniae* τα τελευταία 40 χρόνια⁵⁵⁻⁵⁷. Επίσης, παρά την αύξηση των ποσοστών αντοχής, το ποσοστό των περιπτώσεων βακτηριαμίας από *S. pneumoniae* παραμένει σταθερό⁵⁸. Αντίστοιχα, αν συγκριθούν χώρες με υψηλά ποσοστά αντοχής με άλλες που εμφανίζουν μικρή αντοχή δεν διαπιστώνονται σημαντικές διαφορές στη θνητότητα από πνευμονία⁵⁹.

Η ερμηνεία του γεγονότος αυτού πιθανώς έγκειται στην πολλαπλότητα και την αλληλεπίδραση των παραγόντων που συμβάλλουν στη δυσμενή έκβαση της πνευμονίας. Παράγοντες που σχετίζονται με την έκβαση της πνευμονίας είναι η ηλικία, το θήλυ φύλο, ο ορότυπος 19, η προηγηθείσα λήψη κορτικοειδών, νοσηλεία τις τελευταίες 12 εβδομάδες, η ύπαρξη ανοσοανεπάρκειας, συνοδά νοσήματα όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η κλινική κατάσταση, η διαταραχή επιπέδου συνείδησης, η παρουσία υπεζωκοτικής συλλογής, η παρουσία διηθήσεων σε πολλούς λοβούς, γενετικοί παράγοντες και ενδεχομένως η αντοχή του παθογόνου αιτίου^{27,60-69}.

Επομένως η θνητότητα εξαρτάται από το στέλεχος του παθογόνου αιτίου, την αντιμικροβιακή αγωγή και τον ασθενή. Είναι σαφές ότι κάποιοι από τους παράγοντες αυτούς είναι τροποποιήσιμοι (όπως η αντιμικροβιακή αγωγή) και άλλοι όχι. Σε κάθε περίπτωση, η σχέση *in vitro* δραστηριότητας και κλινικής αποτελεσματικότητας δεν είναι γραμμική. Εν τούτοις, όσο η μικροβιακή αντοχή αυξάνεται, τόσο θα αυξάνονται και τα περιστατικά δυσμενούς έκβασης σε πνευμονία από ανθεκτικό *S. pneumoniae*.

Ένα άλλος παράγοντας που θα πρέπει να συνηγορηθεί είναι η λοιμογόνος δύναμη των ανθεκτικών στελεχών του *S. pneumoniae*. Όπως αναφέρθηκε, η αντοχή προκύπτει ως αποτέλεσμα μιας μεταβολής στο γενετικό υλικό του μικροβίου ή ως απόκτηση ξένου γενετικού υλικού από το περιβάλλον. Στην πρώτη περίπτωση διαφοροποιείται η ήδη εγκατεστημένη βέλτιστη λειτουργία, που το μικρόβιο ανέπτυξε μέσα από μια εξαιρετικά μακροχρόνια εξελικτική διαδικασία, ενώ στη δεύτερη κατά συνθήκη απαιτείται η «πληρωμή» ενός κόστους διατήρησης του ξένου γενετικού υλικού. Επομένως η αντοχή στα αντιβιοτικά είναι λογικό να συνδέεται συχνά με αυξημένη δαπάνη επιβίωσης του μικροβίου^{70,71}. Για τον *S. pneumoniae* υπάρχουν ενδείξεις ότι σε πρότυπα πειραματόζων τα ανθεκτικά στελέχη είναι λιγότερο παθογόνα από τα ευαίσθητα και ότι στέλεχη από μικροβιαμίες είναι λιγότερο ανθεκτικά από αυτά που απομονώνονται από βλεννογόνους ή φορείς^{29,70,72}.

Β-λακτάμες

Ο αριθμός των μελετών που αξιολογούν την επίπτωση

της αντοχής στην πενικιλίνη στη θεραπευτική έκβαση της πνευμονίας είναι αρκετά μεγάλος και τα αποτελέσματα αντικρουόμενα. Υπάρχουν σχετικά λίγες μελέτες που συνηγορούν στο ότι η αντοχή στην πενικιλίνη συνδέεται με κακή έκβαση^{57,61,73}. Σε 6570 περιστατικά μικροβιαμικής πνευμονίας από *S. pneumoniae* διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των θανάτων μετά την 4η μέρα νοσηλείας και λοίμωξης από στελέχη με MIC για την πενικιλίνη $\geq 4\mu\text{g/mL}$ και με MIC για την κεφοταξίμη $\geq 2\mu\text{g/mL}$ ⁵⁷.

Μία από τις σημαντικότερες αναφορές σε νοσηλευόμενους ασθενείς με πνευμονία, που αποτελεί μετα-ανάλυση προηγούμενων μελετών, διαπίστωσε ότι ο σχετικός κίνδυνος για θνητότητα σε πνευμονία από ανθεκτικό *S. pneumoniae* ήταν μεγαλύτερος έναντι πνευμονίας από ευαίσθητο *S. pneumoniae* (OR= 1,37). Στην ανάλυση αυτή λήφθηκαν υπόψη η ηλικία, η συννοσηρότητα και η βαρύτητα της νόσου⁷³. Στη μελέτη αυτή εξετάστηκε η επίπτωση στη θνητότητα ασθενών με πνευμονία από PNSSP της αρχικής εμπειρικής χορήγησης «ασύμφωνης» (discordant) θεραπείας -δηλαδή ενός μόνο αντιβιοτικού που στη συνέχεια αποδεικνυόταν μη δραστικό in vitro, με βάση το αντιβιογράμμα- σε σχέση με τη χορήγηση «σύμφωνης» (concordant) εμπειρικής θεραπείας, που τελικά αποδεικνυόταν δραστική. Είναι αξιοσημείωτο ότι, σε σύγκριση με τη «σύμφωνη» θεραπεία, η «ασύμφωνη» θεραπεία δεν φάνηκε οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα (OR 1,61 έναντι 1,6)⁷³. Δηλαδή η πνευμονία από PNSSP συνδέεται με υψηλότερη θνητότητα, χωρίς αυτή να επηρεάζεται από το είδος («σύμφωνη» ή «ασύμφωνη») της αντιβιοτικής αγωγής. Οι συγγραφείς της μελέτης καταλήγουν στο ότι, με βάση τα ευρήματά τους, δεν υπάρχει λόγος τροποποίησης της τρέχουσας εμπειρικής αγωγής και ότι η αντοχή στην πενικιλίνη ενδεχομένως να αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση της πνευμονίας από *S. pneumoniae*.

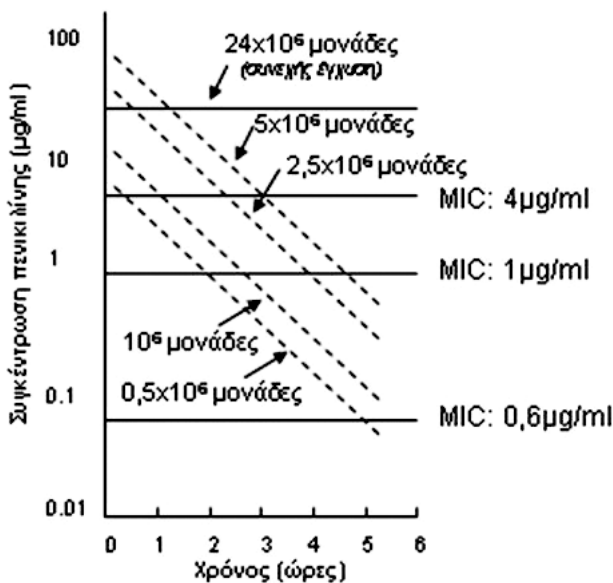
Αντίθετα, υπάρχει στη βιβλιογραφία ένας αρκετά μεγάλος αριθμός μελετών, με βάση τις οποίες η έκβαση της λοίμωξης από *S. pneumoniae* δεν επηρεάζεται αρνητικά από την αντοχή του στην πενικιλίνη. Ορισμένες από αυτές τις μελέτες αφορούν αμιγώς πνευμονία της κοινότητας^{27,67,74,75} και είναι γεγονός ότι σε κάποιες περιπτώσεις ανιχνεύουν μία αύξηση, όχι όμως στατιστικά σημαντική, του αριθμού των θανάτων σε πνευμονία από PNSSP. Όσον αφορά τη βακτηριαμική πνευμονία της κοινότητας έχει διαπιστωθεί ότι η ύπαρξη ή όχι αντοχής του *S. pneumoniae* στην πενικιλίνη δε συνδέεται με διαφορές στη βαρύτητα και την έκβαση της νόσου⁷⁶. Στο ίδιο πλαίσιο, οι Falcó και συν, σε 247 ασθενείς με διεισδυτική πνευμονία διαπίστωσαν μία μη σημαντική τάση αύξησης

της θνητότητας στην πνευμονία από PNSSP. Στους ασθενείς αυτούς η θεραπεία με αμοξικιλίνη δε σχετίστηκε με αύξηση της θνητότητας⁷⁷. Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με βακτηριαμιά^{63,78,79} και γενικότερα με διεισδυτική λοίμωξη από *S. pneumoniae* σε ενήλικες και παιδιά^{60,62,80-83}. Οι Maugein και συν εξέτασαν 919 ασθενείς με βακτηριαμιά από *S. pneumoniae* (PNSSP 27%) και διαπίστωσαν ότι η θνητότητα ήταν ανεξάρτητη του επιπέδου αντοχής (21,3% σε MIC <0,1μg/mL, 16,7% σε MIC 0,1-1 μg/mL, 25,6% σε MIC 1μg/mL και 20,9% σε MIC $\geq 2\mu\text{g/mL}$)⁶⁵. Σε συμφωνία με τις προαναφερθείσες μελέτες τα περιστατικά βακτηριολογικής αποτυχίας σε χορήγηση β-λακταμών σε αναπνευστικές λοιμώξεις είναι ελάχιστα, παρά την αυξημένη συχνότητα αντοχής στην πενικιλίνη⁸⁴.

Οφείλει να επισημανθεί ότι η πλειονότητα των παραπάνω μελετών λαμβάνει υπόψη τα παλιά όρια αντοχής του *S. pneumoniae*, οπότε περιλαμβάνει μικρό αριθμό ασθενών με λοίμωξη από στελέχη που θα θεωρούνταν ανθεκτικά με βάση τις σημερινές οδηγίες (MIC $\geq 8\mu\text{g/mL}$). Ωστόσο έχει διαπιστωθεί ότι ακόμη και σε περιπτώσεις διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης από στελέχη με υψηλές MIC που θεωρούνται ανθεκτικά με βάση τις τρέχουσες οδηγίες, η έκβαση δε διέφερε από άλλες λοιμώξεις από *S. pneumoniae*, αν και η διάρκεια της νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη⁸⁵.

Με βάση τα ανωτέρω, η χορήγηση β-λακταμικών αντιβιοτικών σε πνευμονία από PNSSP δεν επηρεάζει την έκβαση της νόσου, σε σχέση με τη χορήγηση δραστικών in vitro αντιβιοτικών παραγόντων^{73,77}. Το ερώτημα που προκύπτει είναι ο τρόπος με τον οποίο η πενικιλίνη εξακολουθεί να δρα σε μη ευαίσθητα στελέχη. Μία πιθανή εξήγηση εμπλέκει φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές παραμέτρους. Είναι γνωστό ότι για τις πενικιλίνες η δυναμική παράμετρος που προβλέπει την αποτελεσματικότητα είναι ο χρόνος στον οποίο η συγκέντρωση του φαρμάκου βρίσκεται υπερβαίνει το επίπεδο της MIC για το συγκεκριμένο μικρόβιο. Όταν ο χρόνος αυτός είναι >40-50% του μεσοδιαστήματος των δόσεων, η θνητότητα είναι μικρή⁸⁶. Επομένως μία υψηλή συγκέντρωση της πενικιλίνης στον ορό θα μπορούσε να την καταστήσει δραστική ακόμη και σε στελέχη με υψηλή MIC (Σχήμα 1)¹¹. Πράγματι η συντριπτική πλειονότητα των στελεχών του *S. pneumoniae* (>95%) έχουν τέτοια MIC, ώστε να μπορούν να αντιμετωπισθούν με υψηλή δόση πενικιλίνης³¹. Άλλωστε το 99% των στελεχών του *S. pneumoniae* σήμερα έχουν MIC $\leq 4\mu\text{g/mL}$ ³¹.

Επομένως τα στελέχη με ενδιάμεση ευαισθησία μπορούν να αντιμετωπιστούν επαρκώς με τη χρήση υψηλών δόσεων πενικιλίνης, ενώ τα πραγματικά ανθεκτικά



ΣΧΗΜΑ 1. Επίπεδα πενικιλίνης στον ορό ανάλογα με τη δοσολογία σε σχέση με διάφορα επίπεδα αντοχής του *S. pneumoniae*. Από τη βιβλιογραφική αναφορά 11.

στελέχη είναι τόσο σπάνια ώστε να μην επηρεάζουν τις επιλογές αντιβιοτικών στην καθημερινή κλινική πράξη. Συνεπώς, ο ανθεκτικός *S. pneumoniae* δεν αποτελεί αίτιο θεραπευτικής αποτυχίας, εφ' όσον το θεραπευτικό σχήμα είναι κατάλληλο και σύμφωνο με τις οδηγίες και η MIC για την πενικιλίνη είναι $<4\mu\text{g/ml}$ ⁸⁷. Η παρατήρηση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι παρά τη διάδοση στην αντοχής στην πενικιλίνη, δεν έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία περιπτώσεις αποτυχίας βακτηριολογικής εκρίζωσης με πενικιλίνη ή αμοξυκιλίνη. Υπάρχει μία αναφορά αποτυχίας σε χορήγηση τικαρκιλίνης εναντίον στελέχους πνευμονιοκόκκου με εξαιρετικά υψηλή MIC⁸⁴, όμως έχουν αναφερθεί θεραπευτικές αποτυχίες μετά από χορήγηση β-λακταμών με φτωχή αντιπνευμονιοκοκκική δραστηριότητα, όπως η κεφαζολίνη, η κεφουροξίμη και η κεφαζιδίμη⁸⁴.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, μία πιθανή ερμηνεία για την ασυμφωνία μικροβιολογικής και κλινικής αντοχής στις β-λακτάμες θα μπορούσε να αποτελεί το γεγονός ότι το επίπεδο της MIC, με βάση το οποίο ορίζεται ως ανθεκτικό ένα στέλεχος, σύμφωνα με τα παλιά όρια, ήταν ιδιαίτερα χαμηλό, με προφανές αποτέλεσμα τη θεώρηση ως ανθεκτικών, στελεχών που στην κλινική πραγματικότητα ήταν ευαίσθητα⁸. Αυτή η έλλειψη κλινικής αντιστοιχίας των προηγούμενων ορίων αντοχής και ευαισθησίας οδήγησε στην προς τα άνω μετατόπισή τους για τις λοιμώξεις εκτός της μηνιγγίτιδας.

Στο πλαίσιο αυτό οι ισχύουσες οδηγίες των IDSA/ATS του 2007 επισημαίνουν ότι τα τρέχοντα επίπεδα αντοχής στις β-λακτάμες δεν οδηγούν σε κλινική αποτυχία της θεραπείας της πνευμονίας της κοινότητας, όταν χρησιμοποιούνται οι κατάλληλοι αντιμικροβιακοί παράγοντες (αμοξυκιλίνη, κεφτριαξόνη, κεφοταξίμη) και θεωρούν ότι το επίπεδο αντοχής, που πραγματικά εμφανίζει κλινική αντιστοιχία με την έκβαση των περιστατικών, είναι αυτό των $4\mu\text{g/ml}$. Θα πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι η δοσολογία των β-λακταμών που προτείνεται από τις IDSA/ATS είναι πολύ υψηλότερη από τη συνήθως χρησιμοποιούμενη, καθώς για την εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση ασθενών με συνοδά νοσήματα ή προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών προτείνεται η χορήγηση αμοξυκιλίνης 1g τρεις φορές την ημέρα ή αμοξυκιλίνης/κλαβουλανικού 2g δύο φορές την ημέρα⁷. Η δοσολογία της αμοξυκιλίνης που προτείνεται από τις Ελληνικές Θέσεις Ομοφωνίας για την εμπειρική εξωνοσοκομειακή θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας είναι 1g 4 φορές ημερησίως⁸⁸.

Η φαινομενική διάσταση μεταξύ της αύξησης της μικροβιολογικής αντοχής στην πενικιλίνη και των κλινικών της επιπτώσεων όσον αφορά την πνευμονία δε δικαιολογεί αισιοδοξία, για δύο λόγους. Ο πρώτος είναι ότι με βάση τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, αν τα επίπεδα αντοχής –παρά την πιθανή τάση σταθεροποίησης– συνεχίσουν να αυξάνονται είναι λογικό ότι θα επηρεαστεί και η κλινική έκβαση των περιστατικών πνευμονίας της κοινότητας⁸⁹. Ο δεύτερος συνίσταται στο γεγονός ότι η αντιμετώπιση άλλων λοιμώξεων από *S. pneumoniae*, όπως η οξεία μέση ωτίτιδα και η μηνιγγίτιδα, επηρεάζεται αρνητικά από την παρουσία αντοχής. Στην οξεία μέση ωτίτιδα έχουν παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα κλινικής αποτυχίας της θεραπείας σε παρουσία ανθεκτικού *S. pneumoniae*^{90,91}. Όσον αφορά τη μηνιγγίτιδα, η θεραπευτική της αντιμετώπιση έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία 20 χρόνια, και λόγω της εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών *S. pneumoniae* η πενικιλίνη δε συιστάται ως εμπειρική θεραπεία. Αντίθετα προτιμάται ο συνδυασμός βανκομυκίνης και κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς⁹².

Εκτός από την αντοχή, δύο άλλες ικανότητες του *S. pneumoniae* που μπορεί να επηρεάσουν την επιβίωσή του σε υψηλές συγκεντρώσεις πενικιλίνης είναι η ετεροαντοχή (heteroresistance) και η ανοχή (tolerance). Με το όρο ετεροαντοχή υποδηλώνεται η παρουσία ενός ή περισσότερων υποπληθυσμών βακτηρίων που διαθέτουν ικανότητα ανάπτυξης σε συγκεντρώσεις πενικιλίνης υψηλότερες από την MIC. Η ικανότητα αυτή δίνει στο μικρόβιο την ευκαιρία να διερευνήσει τη δυνατότητα ανάπτυξης σε υψηλές συγκεντρώσεις πενικιλίνης, χωρίς να πληρώσει το

κόστος της προσαρμογής, ανοίγοντας το δρόμο για την εμφάνιση της αντοχής⁹³. Από την άλλη πλευρά η ανοχή στις β-λακτάμες συνίσταται στην ελαττωμένη ευαισθησία ορισμένων στελεχών στην βακτηριοκτόνο δράση τους⁹⁴. Σε πειραματόζωα με βακτηριακή πνευμονία από *S. pneumoniae*, η χορήγηση αμοξικιλίνης σε προσομοίωση ανθρώπινης δοσολογίας 1g/8 ώρες για 3 ημέρες οδήγησε σε γρήγορη θανάτωση των ευαίσθητων μικροβίων. Αντίθετα για στελέχη με MIC 2 ή 4 μg/ml, η βακτηριοκτόνος δράση ήταν συνάρτηση όχι μόνο του επιπέδου αντοχής αλλά και της ανοχής του *S. pneumoniae* στις β-λακτάμες⁹⁵.

Οι παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από PNSSP περιλαμβάνουν προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο, πρόσφατη νοσηλεία, διαμονή σε ίδρυμα, νοσοκομειακή πνευμονία, πνευμονία τον τελευταίο χρόνο, αλκοολισμό, πολύ μικρή ή μεγάλη ηλικία, παραμονή νηπίου σε βρεφονηπιακό σταθμό, επαφή με μικρά παιδιά, συννοσηρότητα, λοίμωξη από HIV, ανοσοανεπάρκεια, αιματολογικό καρκίνο, σπληνεκτομή και λοίμωξη από τους ορότυπους 14 και 19^{77,96}. Είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτο ότι η προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών ως παράγοντας κινδύνου για λοίμωξη από PNSSP επεκτείνεται πέρα από τα β-λακταμικά αντιβιοτικά⁹. Συγκεκριμένα η χρήση πενικιλίνης προδιαθέτει σε λοίμωξη από μη ευαίσθητα σ' αυτή στελέχη με σχετικό κίνδυνο 2,47, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλης με κίνδυνο 5,97 και αζιθρομυκίνης με κίνδυνο 2,78⁹⁷.

Για τις κεφαλοσπορίνες η κλινική σημασία της αντοχής του *S. pneumoniae* σε λοιμώξεις εκτός της μηνιγγίτιδας είναι αμφιλεγόμενη. Η κεφοταξίμη και η κεφτριαξόνη έχουν εξαιρετική δραστηριότητα έναντι του *S. pneumoniae* και η συχνότητα υψηλού βαθμού αντοχής (MIC \geq 4μg/mL) είναι πολύ μικρή. Αντίθετα οι κεφαλοσπορίνες β' γενιάς είναι λιγότερο δραστικές και η χορήγηση κεφουροξίμης σε βακτηριαμία από *S. pneumoniae* έχει συνδεθεί με αυξημένη θνητότητα^{98,99}.

Μακρολίδες

Σε αντίθεση με ό,τι ισχύει για τις β-λακτάμες, υπάρχουν αρκετές αναφορές μικροβιολογικής και κλινικής αποτυχίας των μακρολιδών σε ασθενείς με λοίμωξη από *S. pneumoniae* ανθεκτικό στις μακρολίδες^{84,100}. Σε κάποιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ανάπτυξη μικροβιαμίας κατά τη θεραπεία ή αμέσως μετά τη διακοπή της και ορισμένα περιστατικά έχουν καταλήξει σε θάνατο^{84,101-105}. Συνεπώς, παρά την αναμφισβήτητη θέση των μακρολιδών στα πλαίσια της συνδυαστικής εμπειρικής θεραπείας της πνευμονίας της κοινότητας, η μεγάλη έκταση του φαινομένου της αντοχής του *S. pneumoniae* στις μακρολίδες σε

παγκόσμιο επίπεδο καθιστά επίφοβη τη χορήγησή τους ως μονοθεραπεία⁸⁴.

Βεβαίως η διάσταση μεταξύ μικροβιολογικής και κλινικής αντοχής και αποτυχίας ισχύει και για τις μακρολίδες και τα περιστατικά θεραπευτικών αποτυχιών είναι δυσανάλογα λίγα σε σχέση με την τεράστια αύξηση της αντοχής⁸⁴. Σε πρόσφατη μελέτη 59 ασθενείς με ήπια ή μέτρια πνευμονία της κοινότητας έλαβαν αζιθρομυκίνη 500mg ημερησίως για 3 ημέρες. Δεκαεπτά ασθενείς είχαν ανθεκτικό *S. pneumoniae* με MIC για την αζιθρομυκίνη >2μg/mL σε 12 από τα 14 στελέχη. Παρά το γεγονός ότι διαπιστώθηκε τάση παραμονής του *S. pneumoniae* στα κλινικά δείγματα σε περιπτώσεις με υψηλού βαθμού αντοχή (\geq 256μg/mL), κακή έκβαση παρατηρήθηκε μόνο σε έναν ασθενή με υψηλού βαθμού αντοχή και σε τρεις με μέτριου βαθμού αντοχή. Δηλαδή η μικροβιολογική και η κλινική έκβαση δεν ήταν ταυτόσημες και σε αρκετές περιπτώσεις η υψηλού επιπέδου αντοχή δεν απέτρεψε την επιτυχή μονοθεραπεία με μακρολίδη¹⁰⁶.

Η ερμηνεία της ασυμφωνίας αυτής μεταξύ αντοχής in vitro και κλινικής έκβασης θα μπορούσε να γίνει με δύο τρόπους. Ο πρώτος αφορά τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των μακρολιδών. Οι φαρμακοδυναμικές παράμετροι που συνδέονται με την δραστηριότητα των μακρολιδών δεν είναι σαφείς. Για την ερυθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη η παράμετρος που σχετίζεται με τη δραστηριότητα φαίνεται ότι είναι ο χρόνος που η συγκέντρωση του φαρμάκου διατηρείται σε επίπεδα ανώτερα της MIC, ενώ για την αζιθρομυκίνη σημαντικότερος είναι ο λόγος της AUC/MIC. Τα ισχύοντα όρια ευαισθησίας μπορεί να υποτιμήσουν τη δραστηριότητα των μακρολιδών, π.χ. λόγος AUC/MIC >25 επιτυγχάνεται για την αζιθρομυκίνη μόνο αν η MIC είναι <0,25 μg/mL, ενώ το όριο της ευαισθησίας είναι 2 μg/mL¹⁰⁷.

Ωστόσο, μεγαλύτερη ενδεχομένως σημασία από τη συγκέντρωση στο πλάσμα έχει η συγκέντρωση στον τόπο της φλεγμονής. Οι μακρολίδες έχουν μεγάλη ικανότητα διείσδυσης στους ιστούς του αναπνευστικού, εμφανίζουν δηλαδή τροπισμό για το αναπνευστικό σύστημα, ενώ δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικές σε άλλους ιστούς. Έχει αποδειχθεί ότι οι μακρολίδες διαθέτουν την ικανότητα να συγκεντρώνονται στο κυτταρόπλασμα των μακροφάγων και των πολυμορφοπύρηνων, από τα οποία απελευθερώνονται σταδιακά. Ως αποτέλεσμα, τα κύτταρα αυτά παίζουν το ρόλο αποθηκών των μακρολιδών¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Η συγκέντρωση της κλαριθρομυκίνης είναι πολύ μεγαλύτερη στο υγρό που καλύπτει το κυψελιδικό επιθήλιο (epithelial lining fluid, ELF) από ό,τι στο πλάσμα. Επιπλέον, η κλαριθρομυκίνη διαθέτει ένα ενεργό μεταβολίτη που εμφανί-

ζεται να συνεισφέρει στην αντιμικροβιακή της δράση. Η συγκέντρωση της αζιθρομυκίνης στο ELF δεν είναι τόσο καλή, αλλά είναι εντυπωσιακά αυξημένη στα κυψελιδικά μακροφάγα και σε συνθήκες φλεγμονής αυξάνεται και στο ELF¹⁰⁷. Βεβαίως σε περίπτωση βακτηριαιμίας η υπεροχή αυτή των μακρολιδών παύει να υφίσταται και ίσως έτσι να ερμηνεύονται τα περιστατικά εμφάνισης μικροβιαμίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με μακρολίδη, σε λοίμωξη από ανθεκτικά στελέχη *S. pneumoniae*^{104,107,111}.

Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι λόγω του πολύ μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της (69 ώρες), η αζιθρομυκίνη ευθύνεται περισσότερο από τις άλλες μακρολίδες για την εμφάνιση αντοχής¹¹². Αυτό συμβαίνει γιατί, καθώς ανιχνεύεται στον οργανισμό ακόμη και 28 ημέρες μετά τη λήψη της το διάστημα κατά το οποίο η συγκέντρωσή της διατηρείται σε επίπεδα χαμηλότερα της MIC είναι ιδιαίτερα παρατεταμένο. Το διάστημα αυτό αποτελεί το παράθυρο επιλογής ανθεκτικών στελεχών (mutant selection window).

Παράλληλα, είναι πιθανό ο μηχανισμός πρόκλησης της αντοχής να συνδέεται με την κλινική της σημασία. Δηλαδή σε υψηλού επιπέδου αντοχή (μέσω του *erm B* - MIC $\geq 64 \mu\text{g/mL}$) απαιτούνται πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και το ELF από αυτές που συνήθως επιτυγχάνονται. Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις των μακρολιδών στο σημείο της λοίμωξης μπορεί να υπερβαίνουν την ικανότητα των *mef* γονιδίων να προκαλούν αντοχή⁹. Για το λόγο αυτό η επίπτωση της αντοχής στις μακρολίδες στην έκβαση των ασθενών πρέπει να εξετάζεται μέσα στο πλαίσιο των μηχανισμών της αντοχής που επικρατούν στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Από μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε διάφορες περιοχές του κόσμου προκύπτει ότι η υψηλού βαθμού αντοχή στις μακρολίδες, που όπως ήδη αναφέρθηκε οφείλεται σε μεθυλίωση της θέσης σύνδεσης, είναι συχνότερη στην Ευρώπη, ενώ η χαμηλού βαθμού, που οφείλεται σε αντλία εκροής, απαντάται κυρίως στη Β. Αμερική¹¹³.

Στο πλαίσιο αυτό οι Αμερικανικές Οδηγίες (IDSA/ATS) για την εμπειρική αγωγή στην πνευμονία της κοινότητας επισημαίνουν ότι στις περιοχές με συχνότητα $>25\%$ (όπως η Ελλάδα) *S. pneumoniae* με υψηλού βαθμού αντοχή στις μακρολίδες ($\geq 16 \mu\text{g/mL}$) δε συνιστάται η μονοθεραπεία με μακρολίδη, ακόμη και για τους ασθενείς χωρίς συννοσηρότητα, αλλά επιβάλλεται η χορήγησή τους σε συνδυασμό με β-λακτάμη ή, εναλλακτικά, μονοθεραπεία με αναπνευστική κινολόνη⁷. Στην ίδια λογική οι Ελληνικές Οδηγίες δεν προτείνουν εμπειρική χορήγηση μονοθεραπείας με μακρολίδη σε καμία κατηγορία ασθενών με πνευμονία της κοινότητας⁸⁸.

Μία δεύτερη ερμηνεία για την διάσταση μεταξύ δραστηριότητας *in vitro* και κλινικής αποτελεσματικότητας αποτελεί η παρατήρηση ότι συγκεντρώσεις μακρολιδών χαμηλότερων της MIC μπορούν να επιδράσουν πάνω στη λοιμογόνο δύναμη του *S. pneumoniae*. Χαμηλές συγκεντρώσεις κλαριθρομυκίνης και αζιθρομυκίνης αναστέλλουν την παραγωγή πνευμολυσίνης από τον *S. pneumoniae* και ελαττώνουν τη δραστηριότητά της *in vitro*, ελαττώνουν την πνευμολυσίνη σε πειραματόζωα και αυξάνουν την επιβίωσή τους¹¹⁴. Επίσης η ροξιθρομυκίνη τροποποιεί σε πειραματόζωα τη φλεγμονώδη αντίδραση των αεραγωγών ευνοώντας την αρχική απάντηση σε στελέχη *S. pneumoniae* ανθεκτικού στις μακρολίδες¹¹⁵.

Είναι σαφές ότι πέρα από την αντιμικροβιακή τους δράση οι μακρολίδες διαθέτουν ένα σημαντικό αριθμό άλλων ιδιοτήτων. Η ανοσοτροποποιητική δράση των μακρολιδών δεν είναι μόνο *in vitro* ή πειραματικό φαινόμενο. Έχει αποδειχθεί στην κλινική πράξη, όπως στη θεραπεία της διάχυτης πανβρογχιολίτιδας, στην αντιμετώπιση του συνδρόμου της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας¹¹⁶, στην κυστική ίνωση^{116,117}, καθώς και με την επίσημη ένδειξη στις μεταμοσχεύσεις οργάνων της ραπαμυκίνης (*sirolimus*), που είναι μακρολίδη¹¹⁸. Οι ακριβείς μηχανισμοί που αποτελούν το υπόστρωμα των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων των μακρολιδών δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως, φαίνεται όμως ότι οι μακρολίδες, μεταξύ άλλων, αναστέλλουν την παραγωγή κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή, εμποδίζουν το σχηματισμό παραγόντων χημειοτακτικών για τα ουδετερόφιλα και τη μετανάστευση των ουδετεροφίλων¹¹⁹, μειώνουν την υπερέκκριση της βλέννης και βελτιώνουν τη βλεννοκροσσωτή κάθαρση¹²⁰. Εκτός από τα παραπάνω η ραπαμυκίνη φαίνεται ότι διαθέτει και αντικαρκινικές ιδιότητες¹²¹, ενώ η αζιθρομυκίνη ασκεί πιθανώς διφασική δράση στη σήψη, αυξάνοντας την ανοσιακή απάντηση στα αρχικά στάδια και καταστέλλοντάς την στη συνέχεια¹²².

Κινολόνες

Εδώ τα δεδομένα είναι πιο περιορισμένα, όμως αναμφισβήτητα έχουν υπάρξει περιπτώσεις κλινικής αποτυχίας σε πνευμονία από *S. pneumoniae* ανθεκτικού στις κινολόνες¹²³⁻¹²⁵. Σε μία πρόσφατη μελέτη παρατήρησης περιστατικών με πνευμονία της κοινότητας το διάστημα 2002-2006, το 38% των εξωτερικών ασθενών έλαβαν κινολόνες (70% μοξιφλοξασίνη, 19% λεβοφλοξασίνη και 9% σιπροφλοξασίνη). Απομονώθηκαν 163 στελέχη, από τα οποία κανένα δεν εμφάνιζε αντοχή στις κινολόνες, 1,2% είχε μία μετάλλαξη και 6,7% διέθετε αντλία εκροής. Η απουσία αντοχής αποδόθηκε από τους συγγραφείς

στο υψηλό ποσοστό χρήσης των νεότερων και ιδιαίτερα δραστικών έναντι του *S. pneumoniae* κινολονών¹²⁶. Θα πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι η αντοχή στις κινολόνες είναι μεν σπάνια, οι κλινικές της επιπτώσεις όμως είναι σημαντικές και ξεκάθαρες, σε αντίθεση με ότι ισχύει για τις β-λακτάμες¹²⁵.

Είναι γνωστό ότι η αντοχή στις κινολόνες μπορεί να προκύψει σε πολύ σύντομο διάστημα (μέσα σε μέρες από την έναρξη της αγωγής) ακόμη και χωρίς να υπάρχει προηγούμενη χρήση. Όπως αναφέρθηκε, η αντοχή στις κινολόνες είναι κατά κανόνα αποτέλεσμα νέων αυτόματων μεταλλάξεων και προκύπτει σε δύο φάσεις. Η συχνότητα της πρώτης μετάλλαξης είναι αρκετά μεγάλη. Έχει υπολογιστεί ότι στον πνεύμονα ασθενή με πνευμονία μπορεί να βρίσκονται 10^5 - 10^7 πνευμονιόκοκκοι που έχουν υποστεί την πρώτη μετάλλαξη *parC*¹²⁵. Συχνά οι μεταλλάξεις αυτές είναι σιωπηλές και δεν οδηγούν σε αύξηση της MIC¹²⁷, οπότε δεν είναι δυνατό να ανιχνευθούν με κοινές εργαστηριακές μεθόδους. Παρά το γεγονός ότι δεν έχουν άμεσες κλινικές συνέπειες, έχουν μεγάλη κλινική σημασία, καθώς η πρώτη μετάλλαξη διευκολύνει την εμφάνιση της δεύτερης, μικροβιολογικά ανιχνεύσιμης και κλινικά σημαντικής, μετάλλαξης¹²⁵. Έχει υπολογιστεί ότι ένας στους 10^5 πνευμονιόκοκκους που φέρουν την πρώτη μετάλλαξη θα υποστεί και νέα. Με βάση τον αριθμό των πνευμονιόκοκκων που ανευρίσκονται στον μολυσμένο πνεύμονα (10^{12} - 10^{14}), υπολογίζεται ότι μπορεί να προκύψουν μέχρι 100 βακτήρια με αντοχή στις κινολόνες. Αν η συγκέντρωση των κινολονών δεν επαρκεί για να φονευθούν τα βακτήρια με την πρώτη μετάλλαξη, τότε αυτά θα πολλαπλασιαστούν και θα αναπτύξουν τη δεύτερη¹²⁵. Παράλληλα από τη στιγμή που η πρώτη μετάλλαξη είναι συνήθως μη ανιχνεύσιμη με βάση την MIC, η διασπορά τέτοιων στελεχών μπορεί να περάσει απαρατήρητη και να οδηγήσει σε σημαντικές θεραπευτικές αποτυχίες.

Η επιλογή της κατάλληλης κινολόνης απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, όπως προκύπτει από φαρμακοδυναμικά δεδομένα. Ο λόγος AUC/MIC είναι η παράμετρος που συνδέεται καλύτερα με τη δραστηριότητα των κινολονών και για τον *S. pneumoniae* πρέπει να είναι μεγαλύτερος του 30. Η χορήγηση σιπροφλοξασίνης σε δόση 750mg οδηγεί σε λόγο AUC/MIC 21, η χορήγηση λεβοφλοξασίνης (500mg) σε λόγο 36 και μοξιφλοξασίνης (400mg) σε λόγο 128. Η δραστηριότητα των κινολονών για τον *S. pneumoniae* είναι από τη μικρότερη στη μεγαλύτερη: σιπροφλοξασίνη < λεβοφλοξασίνη < γκατιφλοξασίνη < μοξιφλοξασίνη < γεμιφλοξασίνη¹²⁸.

Τα ανωτέρω είναι σημαντικά όχι μόνο για την επιλογή της κινολόνης με τη μεγαλύτερη δραστηριότητα, αλλά

και για την αποτροπή εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών, καθώς μία από τις «κινητήριες δυνάμεις» της εμφάνισης αντοχής στις κινολόνες είναι η χρήση κινολονών με οριακή αντι-πνευμονιοκοκκική δραστηριότητα. Η χρήση λιγότερο δραστικών κινολονών, όπως η σιπροφλοξασίνη, ευνοεί την εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών⁹ ενώ η μοξιφλοξασίνη υπερέρχει της λεβοφλοξασίνης όσον αφορά την εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών *in vitro*¹²⁹.

Για την αποφυγή της εξάπλωσης της αντοχής στις κινολόνες, που όπως ήδη αναφέρθηκε, μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις, καλό θα ήταν η χρήση των κινολονών στην πνευμονία της κοινότητας να περιορίζεται σε σαφείς ενδείξεις, όπως η αδυναμία χορήγησης ή η πρόσφατη λήψη β-λακτάμης, η λοίμωξη από στέλεχος με πιθανή ή αποδεδειγμένη υψηλή αντοχή και η δυσχέρεια συμμόρφωσης σε συνδυασμό αντιβιοτικών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα κύρια συμπεράσματα για την αντοχή του *S. pneumoniae* έναντι των τριών τάξεων αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο στην πνευμονία της κοινότητας είναι:

Β-λακτάμες: με βάση τη διάσταση ανάμεσα στη μικροβιολογικά ανιχνεύσιμη αντοχή και τις κλινικές της συνέπειες και τη σπανιότητα των πραγματικά ανθεκτικών στελεχών, η υπόνοια αντοχής στην πενικιλίνη δεν πρέπει να καθορίζει τις θεραπευτικές επιλογές στην πνευμονία της κοινότητας.

Μακρολίδες: παρά τη μικρότερη συνάφεια των μικροβιολογικών δεδομένων αντοχής και των κλινικών επιπτώσεων, η μεγάλη συχνότητα της αντοχής και η παρουσία κατά κανόνα υψηλού βαθμού αντοχής στην Ελλάδα, καθιστούν τη μονοθεραπεία με μακρολίδη επικίνδυνη σε όλες τις κατηγορίες ασθενών με πνευμονία της κοινότητας.

Κινολόνες: εξαιτίας της συμφωνίας μικροβιολογικής αντοχής και κλινικής έκβασης και του γεγονότος ότι βάση για την πρόληψη της διάδοσης της αντοχής στις κινολόνες είναι η αποτροπή της πρώτης μετάλλαξης, η χρήση των κινολονών θα πρέπει να γίνεται με σύνεση και εφ' όσον υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις για την προτίμησή τους.

Η διάσταση μεταξύ της δραστηριότητας *in vitro* και της κλινικής έκβασης, ιδιαίτερα στην περίπτωση του *S. pneumoniae* με αντοχή στην πενικιλίνη, δεν πρέπει να οδηγήσει σε εφησυχασμό πάνω στο θέμα της χορήγησης αντιβιοτικών. Είναι σαφές ότι η συχνότητα της αντοχής του *S. pneumoniae* αποτελεί συνάρτηση της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών¹³⁰. Σε ένα πιο ευρύ πλαίσιο θεώρη-

σης, η ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής είναι αναπόφευκτη συνέπεια της χρήσης των αντιβιοτικών είτε αυτή είναι ορθή και δικαιολογημένη, είτε όχι. Όμως, η μη ορθή χρήση τους εξαντλεί σε συντομότερο χρόνο την ωφέλιμη ζωή των αντιβιοτικών. Στη μη ορθή χρήση περιλαμβάνονται η χορήγησή τους σε μη μικροβιακές ή αυτοπεριοριζόμενες λοιμώξεις, όπως η οξεία βρογχίτιδα, η χορήγηση αντιβιοτικού παράγοντα που είτε δεν καλύπτει τα υπεύθυνα παθογόνα, είτε διαθέτει άχρηστα ευρύ φάσμα και τέλος η χορήγηση λανθασμένης δοσολογίας για λανθασμένο χρονικό διάστημα³⁵. Συνεπώς η χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής, όχι μόνο για την πνευμονία της κοινότητας, αλλά γενικότερα, έχει μεγάλη σημασία, ιδιαίτερα για την πρόληψη της εμφάνισης λοιμώξεων από ανθεκτικά μικρόβια, η έκβαση των οποίων ενδεχομένως να είναι δυσμενής. Επομένως απαιτείται:

- χορήγηση αντιβιοτικών μόνο σε ασθενείς με βακτηριακή λοίμωξη

- χρήση διαγνωστικών μεθόδων, όπως ο προσδιορισμός των επιπέδων προκαλσιτονίνης¹³¹, για τη διάκριση των βακτηριακών λοιμώξεων με στόχο την ελάττωση της χορήγησης αντιβιοτικών
- χορήγηση του κατάλληλου αντιβιοτικού στην κατάλληλη δόση
- χορήγηση αντιβιοτικών με βάση τα τοπικά χαρακτηριστικά της αντοχής.

Είναι φανερό ότι τώρα, περισσότερο από κάθε άλλη περίοδο, η αποτελεσματική θεραπεία μιας λοίμωξης, όπως η πνευμονία, θα πρέπει να επιτυγχάνεται με το μικρότερο δυνατό κόστος. Ας μη διαφεύγει όμως από τη σκέψη μας η εύστοχη φράση της P.S. McKinnon ότι «το ακριβότερο αντιβιοτικό είναι αυτό που δε δουλεύει».

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

The clinical significance of *Streptococcus pneumoniae* resistance in community-acquired pneumonia

Katerina Manika¹,
Ioannis Kioumis²

¹Lecturer in Pneumology Medicine,
Respiratory Medicine Clinic, Aristotle
University of Thessaloniki

²Assistant Professor in Pneumology
Medicine and Infectious Diseases, Respiratory
Medicine Clinic, Aristotle University of
Thessaloniki
Respiratory Infections Unit, Respiratory
Medicine Clinic, Aristotle University of
Thessaloniki, "G. Papanicolaou" Hospital,
Exohi, Thessaloniki

Key words:

- *S. pneumoniae*,
- microbiological resistance,
- clinical resistance,
- community-acquired pneumonia

Correspondence to:

Ioannis Kioumis
Assistant Professor
Respiratory Medicine Clinic
Aristotle University of Thessaloniki
G. Papanicolaou Hospital, Exohi, 57010 Thessaloniki,
Greece
Tel.: +30 2313 307974, Fax: +30 2310 358477
e-mail: ikioum@yahoo.gr

SUMMARY. As resistance to *Streptococcus pneumoniae* has escalated dramatically over the past decades, the efficacy of the three major classes of antibiotics most commonly used for the empirical treatment of community-acquired pneumonia (CAP), (i.e., β -lactams, macrolides and respiratory quinolones) is under investigation. According to recently published international data 21.8% of strains of *S. pneumoniae* are penicillin non-susceptible and 36.3% are resistant to azithromycin. Rates of quinolone resistance remain low, but clonal spread of resistant strains has been reported in closed communities. The precise clinical impact of antimicrobial resistance is difficult to assess, but treatment failures due to antibiotic-resistant *S. pneumoniae* have been documented. Comparison of the relatively small number of failures with the magnitude of confirmed resistance reveals a paradox that has not been clarified and possibly involves both pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. It is evident that the final outcome of CAP depends not only on the therapeutic regime but also on a variety of factors including the genetic characteristics of the bacterial strain and the background of the patient. Knowledge of the mechanisms of the emergence and spread of resistance is necessary for the rational selection of appropriate antibiotics. Current data suggest that the possibility of penicillin resistance should not be a leading factor for the choice of the therapeutic regime in CAP. In Greece, monotherapy of CAP with a macrolide poses clinical risks, while quinolones should be used with caution. In the setting of increasing resistance the administration of the appropriate antimicrobial therapy is essential for the prevention of emerging infections due to resistant *S. pneumoniae* strains, which apart from the increased cost of treatment may lead to an unfavourable outcome. *Pneumon* 2011, 24(4):379-387.

INTRODUCTION

Streptococcus pneumoniae is a Gram-positive aerobic or facultative anaerobic coccus, member of the *Streptococcaceae* family, which was discovered in 1881. The major virulence factor of *S. pneumoniae* is its capsular polysaccharide, which provides the antigenic target for antibody production¹. Ninety-one distinct serotypes are currently recognized^{1,2}. This exclusively human pathogen is a common inhabitant of the upper respiratory tract where serotypes may succeed one another. The carrier state usually lasts for weeks in adults or months in children. Most people have been carriers of *S. pneumoniae* at some point in their lives. Airway colonization by pneumococci is detectable in about 10% of adults, 20-40% of children and 60% of infants in day-care settings. Day-care centres are significant pools of resistant strains in the community². Occasionally *S. pneumoniae* may spread from the nasopharynx of a colonized person to other parts of the body and cause disease².

S. pneumoniae infections are divided into invasive and non-invasive, depending on whether or not *S. pneumoniae* is detected in normally sterile areas. Meningitis and bacteraemia are invasive infections, in contrast to pneumonia, sinusitis and acute otitis media³.

Pneumonia is a major infectious disease with millions of cases diagnosed every year worldwide. It is one of the 10 leading causes of death in all age groups and the leading cause of death due to an infectious disease⁴. Approximately 50% of hospitalized patients with pneumonia have community-acquired pneumonia (CAP)⁵. *S. pneumoniae* is the predominant pathogen of CAP, regardless of severity, and the most common cause of death due to CAP⁶⁻⁸.

Based on the above information, the antimicrobial agents included in the empirical treatment of CAP should be active against *S. pneumoniae*. Current guidelines focus on three classes of antibiotics, β -lactams, macrolides and respiratory quinolones⁷. The use of these agents is currently under continuous investigation since antimicrobial resistance has escalated dramatically during the past 40 years⁹.

THE EPIDEMIOLOGY OF RESISTANT *S. PNEUMONIAE*

Although resistant strains of *S. pneumoniae* are detected universally, the incidence of resistance varies markedly between countries and regions¹⁰. Penicillin G, the drug of choice since 1942, is still used for the treatment

of pneumococcal pneumonia¹¹. Low levels of penicillin resistance were first described in Australia in 1960¹², and higher levels [minimum inhibitory concentration (MIC) $\geq 2\mu\text{g/mL}$] were reported in South Africa in 1970^{13,14}. From these areas penicillin-resistant clones of *S. pneumoniae* spread rapidly across the world. As a result by the late 1990s the incidence of penicillin non-susceptible *S. pneumoniae*, PNSSP) had increased significantly in Europe^{15,16}, Asia¹⁷⁻¹⁹, and North²⁰⁻²³ and South America²⁴. Subsequently, strains with very high resistance levels to penicillin (MIC $\geq 8\mu\text{g/mL}$) emerged in the late 1990s⁹.

Several surveillance studies have tracked the evolution of resistance among strains of *S. pneumoniae*. The PROTECT study obtained more than 20,000 isolates from 39 countries; overall 21.8% of isolates were PNSSP during the period 1999-2003²⁵. Resistance rates to penicillin were highest in France, Spain, South Africa, the USA and the Far East²⁵. Resistance rates to penicillin were over 50% in some of these regions, whereas in other parts of the world such as Finland, Sweden and Germany rates were below 5%⁹. PNSSP strains accounted for 21.6% of *S. pneumoniae*, in Canada in 2006⁹ and for 32.5% in the USA in 2004-05²⁶. Despite global increase in resistance, in some countries such as Spain decline in resistance has been reported^{9,27}. This phenomenon may be the result of campaigns targeting the reduction in antibiotic usage. Alternatively there may be a resistance ceiling in *S. pneumoniae*, which the organism cannot overcome without a significant metabolic cost. In Greece PNSSP has increased in adults from 27.4% in 2001-04 to 47.8% in 2005-08²⁸, and in children 44.6% of *S. pneumoniae* strains are PNSSP²⁹.

During recent decades a paradox has gradually emerged between the penicillin susceptibility breakpoints that define resistance and its clinical consequences. More specifically, it has become evident that infections due to strains of *S. pneumoniae* formerly considered non-susceptible can be treated successfully with the usual (but not inadequate) doses of β -lactam antibiotics. This paradox has led to the revision of penicillin susceptibility breakpoints⁸.

Strains of *S. pneumoniae* were initially susceptible to penicillin with MICs for penicillin ranging from 0.015-0.03 $\mu\text{g/mL}$. With the emergence of strains with higher MICs, the susceptibility breakpoints were set as follows: susceptible MIC $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$, intermediate 0.12-1 $\mu\text{g/mL}$ and resistant $\geq 2\mu\text{g/mL}$. This was changed in 2008 and for non-meningeal infections the breakpoints are currently: susceptible MIC $\leq 2\mu\text{g/mL}$, intermediate MIC 4 $\mu\text{g/mL}$ and resistant MIC $\geq 8\mu\text{g/mL}$ ^{30,31}. Penicillin G is administered

intravenously at 12 million units/day in 6 divided doses for sensitive strains, but 18-24 million units are required for intermediate resistant strains. *S. pneumoniae* does not produce β -lactamase, therefore MIC breakpoints for amoxicillin and amoxicillin-clavulanate are the same. PNSSP strains usually remain susceptible to amoxicillin³²⁻³⁴.

Macrolide resistance among *S. pneumoniae* strains escalated dramatically worldwide in the 1990s. In many regions macrolide resistance in *S. pneumoniae* is more common than penicillin resistance⁹, which may be attributed to the extensive use of macrolides for CAP as monotherapy³⁵. According to the PROTECT study, macrolide resistance increased from 31% in 1999 to 36.3% in 2004²⁵. Azithromycin resistance reached 31% in Canada in 2006⁹, while erythromycin resistance was 29.1% in United States in 2004-05²⁶. In Europe the rates of macrolide resistance are highly variable among countries, ranging from 6.9% in Norway to 57% in Greece³⁶. Based on Greek studies macrolide-resistant *S. pneumoniae* accounts for 38.9% in adults and 48.6% in children^{28,29}.

Rates of quinolone resistance remain low (<2%). However, in the USA quinolone resistance is increasing in contrast to other antibiotic classes³⁷. In addition clusters of infections due to resistant strains have been reported^{9,38}, mainly in closed communities such as Hong Kong where clonal spread of resistant strains led to a significant increase of resistance to 13.3%³⁹. In South Africa, where quinolones are widely used for the treatment of multidrug-resistant (MDR) tuberculosis, several cases of invasive *S. pneumoniae* disease due to nosocomial spread of strains resistant to levofloxacin have been reported⁴⁰. Based on this evidence, the emergence of clinically significant quinolone resistance is a possibility that should not be ignored. Resistance rates are generally higher for ciprofloxacin than for levofloxacin and moxifloxacin^{9,26}. In Greece resistance to respiratory quinolones has not been reported but according to published data in 23.3% of *S. pneumoniae* strains the MIC for ciprofloxacin is >2 μ g/mL⁴¹.

MECHANISMS OF RESISTANCE

In Gram (+) bacteria resistance is acquired through transfer of genetic material. Transfer may be accomplished by bacteriophages (i.e., bacterial viruses with the ability to pick up host genes from one strain and move them to a recipient)⁴², by the movement of plasmids (i.e., circular DNA segments that are physically separated from the bacterial chromosome)⁴² or by transposons (i.e DNA seg-

ments without replication functions that have the ability to move between plasmids or chromosomes and can insert into bacterial genetic material in areas flagged by certain gene sequences, known as insertion sequences)⁴². Macrolide resistance is disseminated among *S. pneumoniae* via transposons⁴³, and in addition *S. pneumoniae* has the ability to absorb free DNA from the environment. This ability, called transformation, was first described in 1944 and leads to the acquisition of penicillin resistance⁴⁴. In contrast to the above mechanisms of clonal spread of resistance to β -lactam and macrolide antibiotics, resistance to quinolones is usually the result of de novo mutations, although clonal spread of quinolone-resistant strains has been also reported⁴⁵.

Beta-lactams

β -lactam antibiotics interact with target sites i.e. penicillin-binding proteins (PBP), which are integral to bacterial cell wall synthesis. Six different PBPs have been identified in *S. pneumoniae* (1a, 1b, 2a, 2b, 2x, 3). Resistance to β -lactams results from alterations in PBPs. When 2b, 2x, or 1a are altered, binding ability to β -lactams is reduced and higher MICs are required. Extremely high MICs are the result of mutations to all three PBPs. Resistance to penicillin is associated with some degree of resistance to all β -lactam antibiotics. Resistance to cephalosporins develops through alterations in 2x and 1a, since 2b is not a target for cephalosporins. Most cephalosporin-resistant strains are also penicillin-resistant^{1,9}.

Macrolides

Macrolides inhibit protein synthesis by binding to ribosomal sites, and therefore mutations leading to alterations in the binding site confer resistance to macrolides. Two major mechanisms of macrolide-resistance have been described:

- Methylation of the ribosomal site [*erm* (*B*)] leads to high-level resistance (MIC >64 μ g/ml) and concomitant resistance to lincosamides and streptogramins (MSL phenotype)⁹.
- Active efflux [*mef* (*E*), *mef* (*A*)], leading to lower-level resistance (MIC 1-32 μ g/ml), without affecting other antibiotic classes.

Erythromycin resistance is generally associated with azithromycin and clarithromycin cross-resistance^{9,43}. The genes *erm* (*B*) and *mef* (*E* or *A*) are responsible for 97% of macrolide resistance in *S. pneumoniae*, and both genes may be present in some strains. The prevalence of these

genes varies widely among countries, *erm (B)* being the predominant mechanism in Europe and *mef (E or A)* in North America⁹.

Quinolones

Fluoroquinolones inhibit DNA synthesis by interacting with specific sites in topoisomerases II and IV, called QRDR⁴⁶. Quinolone-resistance is the result of de novo mutations in QRDR leading to reduced affinity to quinolones. The *ParC* and *gyrA* genes are responsible for A subunits of topoisomerases, while *parc* and *gyrB* are responsible for B subunits⁴⁷. Efflux-mediated resistance may also occur⁴⁸.

Concomitant resistance

Although resistance mechanisms for each antibiotic class are different, resistance genes may be transferred together, leading to multiple-resistant *S. pneumoniae*. PNSSP is more commonly resistant to non β -lactam drugs, such as macrolides, clindamycin, tetracyclines, chloramphenicol and trimethoprim/sulfamethoxazole than sensitive strains of *S. pneumoniae*^{9,49,50}. Conversely, quinolone resistance is usually independent of penicillin resistance. MDR in *S. pneumoniae* is defined as resistance to at least 3 antibiotic classes⁵¹. The rates of MDR over the globe are highly variable. According to a study in 15 European countries during 2004-05 overall MDR is 15.8% (0% in Denmark and 42.9% in Greece³⁶. MDR is more common when macrolide resistance results from the *erm(B)* gene than from the *mef(A)* gene⁹.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF RESISTANCE

Despite its escalation worldwide, the clinical consequences of *S. pneumoniae* resistance are difficult to assess. This contradiction rises from the fact that antimicrobial resistance in bacteria can be defined in two ways. First, microbiological resistance is the presence of a mechanism of resistance to a certain antibiotic that is either innate, or acquired either from the environment or through automatic mutation. The latter mechanism differentiates the resistant strain (non-wild-type) from the wild type bacteria that have never been exposed to the antibiotic drug. The level of microbiological resistance is defined by a laboratory cut-off, such as the MIC, which is independent of clinical circumstances⁵³. However it should be underlined that use of the MIC has inherent weaknesses in the assessment of resistance. MIC is defined as the minimum concentration of an antibiotic in the presence

of which no *visible* bacterial growth is observed for 16-20 hours in culture medium. Bacterial sensitivity, however, is not homogeneous and MIC cannot estimate possible inhibitory results after exposure to the drug. Additionally MIC variability is 100% (i.e. an MIC of 2 μ g/mL may actually be 1 μ g/mL or 4 μ g/mL) and MIC does not reflect the site of infection and does not take into account phenomena such as post-antibiotic effect, post-antibiotic leukocyte enhancement or serum bactericidal effect.

The second definition of resistance is the clinical resistance. Clinical resistance is defined by the level of antimicrobial activity associated with a high likelihood of therapeutic failure. Clinical resistance relates to the adverse outcome of a patient receiving an antibiotic while suffering from an infection due to a resistant strain. This aspect of resistance estimates whether exposure of a sensitive strain to a drug in question will lead to a better outcome compared that of to a resistant strain⁵³. Whether this is the case with *S. pneumoniae* in CAP remains controversial, but it is clear that microbiological failure (i.e., failure of microbial eradication) is not necessarily associated with clinical (i.e., therapeutic) failure⁵⁴.

The divergence between *in vitro* resistance and its clinical consequences becomes evident with assessment of resistance over time and in different parts of the world. Five-day mortality due to invasive *S. pneumoniae* pneumonia has remained unchanged since 1964, despite the significant escalation of *S. pneumoniae* resistance⁵⁵⁻⁵⁷. Although resistance rates are increasing, the percentage of invasive disease due to *S. pneumoniae* has remained stable⁵⁸, and no significant differences in mortality are observed among countries with variable resistance rates⁵⁹.

This paradox may be explained by the multiplicity and the interaction of the factors that determine the final outcome of pneumonia. These factors include age, gender, serotype, previous intake of steroids, hospitalization during the last 12 weeks, immunodeficiency, comorbidities [such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD)], the clinical condition, the presence of pleural effusion, infiltrations in multiple lobes, and genetic predisposition, along with bacterial resistance^{27,60-69}.

The mortality is thus dependent on the bacterial strain, the antibiotic regime and the characteristics of the patient. Some of factors affecting the final outcome, such as the antibiotics, may be modifiable while others are not. Obviously, the association between *in vitro* activity and clinical efficiency is not linear. As bacterial resistance increases, however, it is expected that more and more cases of adverse outcome in CAP due to resistant

S. pneumoniae will be reported.

Another factor that should be taken into account is the virulence of the resistant *S. pneumoniae*. As described above, resistance is the result of either genetic alteration or genetic material acquisition. In the first case an evolutionarily optimized mechanism deviates from its functional optimum, while in the second, at least in many instances, the cost of the carriage of foreign elements must be paid. It is reasonable to conclude that resistance to antibiotic drugs requires the expense of a fitness cost^{70,71}. In that setting, in animal models resistant *S. pneumoniae* strains are less virulent than sensitive strains, and strains isolated from cases of bacteraemia are less resistant than those isolated from mucosal infections or from carriers^{29,70,72}.

B-lactams

A considerable number of studies have explored the impact of penicillin resistance on the outcome of pneumonia, but their findings are conflicting. Relatively few studies indicate that penicillin resistance is associated with a poor outcome^{57,61,73}. In 6,570 cases of bacteraemic pneumonia due to *S. pneumoniae*, a correlation between the number of deaths after the 4th day of hospitalization and infection by strains with an MIC $\geq 4\mu\text{g/mL}$ for penicillin and $\geq 2\mu\text{g/mL}$ for cefotaxime was observed⁵⁷.

A meta-analysis of hospitalized patients with *S. pneumoniae* pneumonia produced the conclusion that the relative risk for mortality was higher for resistant than for sensitive *S. pneumoniae* (OR=1.37), after adjustment for age, comorbidities and severity of illness⁷³. This study also examined the impact of discordant therapy (i.e., administration of a single empirical antimicrobial agent that was inactive *in vitro*) compared to concordant therapy (i.e., administration of at least one empirical antimicrobial agent with *in vitro* activity). Discordant therapy did not result in increased mortality compared to concordant therapy⁷³; thus pneumonia due to PNSSP is associated with higher mortality independently of the *in vitro* activity of the antimicrobial agents. The authors conclude that there is no need to change the current empirical treatment for pneumonia, but that penicillin resistance is possibly a negative prognostic factor for pneumonia outcome.

On the other hand, a considerable number of reports suggest that the outcome of infections due to *S. pneumoniae* is not determined by penicillin resistance. Several studies examined CAP exclusively^{27,67,74,75}, some of which detected a non-significant trend towards increased mortality in pneumonia due to PNSSP, but penicillin resistance does not seem to be associated with the severity or

outcome of bacteraemic CAP⁷⁶. In this setting Falcó et al noted a non-significant trend towards increased mortality in the cases of PNSSP in 247 patients with bacteraemic pneumonia⁷⁷. Similar findings have been reported for bacteraemia^{63,78,79} and invasive *S. pneumoniae* disease in adults and children^{60,62,80-83}. Maugein et al studying 919 patients with bacteraemia due to *S. pneumoniae* showed that mortality was independent of the level of resistance (21.3% at MIC $<0.1\mu\text{g/mL}$, 16.7% at MIC 0.1-1 $\mu\text{g/mL}$, 25.6% at MIC $1\mu\text{g/mL}$ and 20.9% at MIC $\geq 2\mu\text{g/mL}$)⁶⁵. In accordance with the previous studies quoted, cases of microbiological failure in respiratory infections treated with β -lactam antibiotics were scarce, despite the high prevalence of penicillin resistance⁸⁴.

Most of the above studies take into account the previous susceptibility breakpoints and include only small numbers of infections due to strains that are currently considered resistant (MIC $\geq 8\mu\text{g/mL}$). Even in the case of invasive disease due to strains of *S. pneumoniae* with a very high MIC (currently defined as resistant) the outcome did not differ from that of other *S. pneumoniae* infections, although duration of hospitalization was longer⁸⁵.

It appears, therefore, that the administration of β -lactam antibiotics in pneumonia due to PNSSP does not affect the course of the disease compared to the results with agents that are active *in vitro*^{73,77}. The reasons for which penicillin continues to be active against non-susceptible strains require further investigation. One possible explanation is based on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. For penicillins, the dynamic parameter that better relates to their efficiency is the time period during which drug concentration exceeds the MIC. Mortality is low when this period is greater than 40-50% of the dose interval⁸⁶. As a result, a high penicillin serum concentration could retain its activity even against strains with a high MIC (Figure 1)¹¹. The MIC of the vast majority of *S. pneumoniae* strains (>95%) is such that high-dose penicillin is effective³¹. Furthermore, 99% of the currently active strains have an MIC $\leq 4\mu\text{g/mL}$ ³¹.

It may therefore be concluded that intermediate strains can be effectively treated with high-dose penicillin, while truly resistant strains are rare and their possible presence should not alter everyday therapeutic decisions. Resistant *S. pneumoniae* is not a cause of therapeutic failure when the antibiotic regimen is appropriate and the MIC for penicillin is $<4\mu\text{g/mL}$ ⁸⁷. This observation is enhanced by the fact that failures of bacterial eradication with penicillin or amoxicillin have never been documented. One case of failure with tircacillin administration has been reported

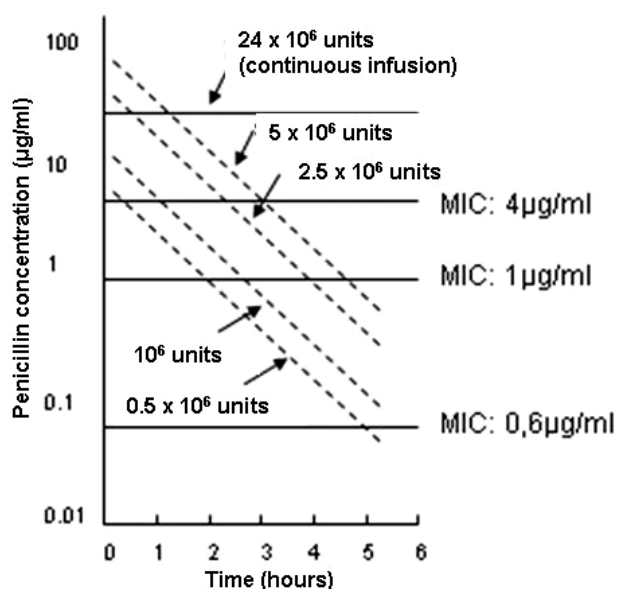


FIGURE 1. Serum levels of penicillin in relation to dosage for different levels of resistance of *S. pneumoniae*. From reference 11.

and this involved a strain with an extremely high MIC⁸⁴. Conversely, failures have been observed with β -lactam antibiotics with poor activity against *S. pneumoniae*, such as cefazolin, cefuroxime and ceftazidime⁸⁴.

As mentioned above, the discordance between microbiological and clinical resistance to β -lactam antibiotics may be explained by the fact that previous susceptibility breakpoints were set too low, thus defining as resistant strains that were clinically susceptible⁸. This lack of clinical relevance has led to the raising of susceptibility breakpoints for nonmeningeal infections.

In this context the recommendations by IDSA/ATS published in 2007 underline that for CAP, the current levels of resistance to β -lactam antibiotics do not result in therapeutic failure when the appropriate antimicrobial agents (amoxicillin, ceftriaxone, cefotaxime) are used. According to the same guidelines the clinically relevant level of penicillin resistance is set at MIC of at least 4 μ g/mL. It should be noted, however, that the proposed doses are much higher than those usually used, since according to IDSA/ATS outpatients with comorbidities or risk factors for infection with resistant *S. pneumoniae* should be treated with amoxicillin 1g 3 times daily or amoxicillin/clavulanic 2g twice daily⁷. The Greek guidelines for treatment of CAP in ambulatory patients recommend the administration of 1g amoxicillin 4 times daily⁸⁸.

Despite the factors mentioned above that contribute

to the discordance between microbiological and clinical resistance, caution is needed for two main reasons: Firstly, if instead of stabilizing, resistance levels continue to raise, the clinical outcome will eventually be affected⁸⁹. Secondly, in the case of other *S. pneumoniae* infections, such as acute otitis media and meningitis, the outcome is adversely affected by resistance. In acute otitis media, high levels of clinical failure have been observed with resistant *S. pneumoniae*^{90,91}. In addition the treatment of meningitis has been significantly changed during the past 20 years, and penicillin is no longer the drug of choice; the empirical regime currently recommended comprises vancomycin and the third generation cephalosporins⁹².

Apart from resistance, two other characteristics that may affect the ability of *S. pneumoniae* to survive in the presence of penicillin in high concentrations are heteroresistance and tolerance. Heteroresistance is usually defined as the presence of one or several bacterial subpopulations which can grow at higher antibiotic concentrations than predicted by MIC. This ability may give the microorganisms the opportunity to explore growth at higher penicillin concentrations without paying the fitness cost, thus serving as a tool during evolution to resistance⁹³. Tolerance is the decreased susceptibility towards the killing effect of β -lactams⁹⁵. In an animal model with bacteraemic pneumonia due to *S. pneumoniae*, the administration of amoxicillin at a dose simulating 1g/8 hours in humans led to rapid killing of sensitive strains. In the case of strains with a MIC at 2 or 4 μ g/ml, however, bactericidal activity depended not only on resistance but also on *S. pneumoniae* tolerance⁹⁵.

Risk factors for PNSSP infection are previous antibiotic use (during the last 3 months), recent hospitalization, residence in a health care facility, nosocomial pneumonia, pneumonia during the past 12 months, alcoholism, age extremes, attendance at a day-care centre, contact with small children, comorbidities, HIV infection, immunodeficiency, haematological malignancies, splenectomy and infection with serotypes 14 and 19^{77,96}. Previous antibiotic use need not exclusively involve β -lactams⁹. More specifically, penicillin use increases the possibility of infection due to non-sensitive strains by a degree of 2.47, trimethoprim/sulfamethoxazole by 5.97 and azithromycin by 2.78⁹⁷.

Concerning cephalosporins, the clinical impact of *S. pneumoniae* resistance in non-meningeal infections varies. Cefotaxime and ceftriaxone are highly active against *S. pneumoniae* and the prevalence of resistance (MIC \geq 4 μ g/mL) very low. In contrast, second generation cephalo-

sporins are much less active and the use of cefuroxime in bacteraemia caused by *S. pneumoniae* has been reported to be associated with increased mortality^{98,99}.

Macrolides

In contrast to the β -lactams, numerous cases of microbiological and clinical failure and even deaths, due to macrolide-resistant *S. pneumoniae* have been reported^{84,100}. In some patients breakthrough bacteraemia has been observed^{84,101-105}. For this reason, despite the clear role of macrolides as part of a combination empirical treatment in CAP, the widespread prevalence of macrolide resistance worldwide renders monotherapy with a macrolide difficult to justify⁸⁴.

It is evident that discordance between microbiological and clinical failure also applies for the macrolides, as the reported therapeutic failures are disproportionately few compared to the tremendous increase in resistance rates⁸⁴. In a recent study, 59 patients with mild or moderate CAP received azithromycin 500mg daily for 3 days. In 17 patients a macrolide-resistant *S. pneumoniae* was isolated and MIC was at $>2\mu\text{g/mL}$ in 12 of the 14 strains detected. Although persistence of *S. pneumoniae* was observed in case of high-level resistance ($\geq 256\mu\text{g/mL}$), only one patient with high-level resistance and 3 patients with moderate resistance had poor clinical response. The authors concluded that microbiological and clinical outcome are not always concordant and that in several cases successful monotherapy with azithromycin had been achieved even in the presence of high-level resistance¹⁰⁶.

This paradox between *in vitro* resistance and clinical outcome may be explained in two ways. The first involves macrolide pharmacodynamics and pharmacokinetics. The pharmacodynamic parameters best associated with macrolide activity have not been clarified. For erythromycin and clarithromycin the critical parameter appears to be the time during which the drug concentration is above the MIC, while for azithromycin the ratio AUC/MIC is a better predictor of activity. Current breakpoints tend to underestimate macrolide activity, since a ratio of AUC/MIC >25 is achieved for azithromycin only if MIC is at $<0.25\mu\text{g/mL}$, when the sensitivity breakpoint is set at $2\mu\text{g/mL}$ ¹⁰⁷.

Concentration at the site of infection appears to be more important than that in the plasma. Macrolides are characterized by an excellent pulmonary tissue penetration, in contrast to that in other areas of the body. It is known that macrolides concentrate in the cytoplasm of the macrophages and neutrophils, from where they are subsequently released. These cells thus act as macrolide

storage sites^{108,109,110}. The concentration of clarithromycin is much higher in epithelial lining fluid (ELF) than in plasma and in addition, clarithromycin has an active metabolite that possibly confers to its antimicrobial effect. The concentration of azithromycin in ELF is not as high, but it increases in the case of infection and it is impressively increased in the alveolar macrophages¹⁰⁷. This advantage of macrolides does not apply in the case of bacteraemia, which may be the reason for the emergence of break-through bacteraemia during the course of treatment with macrolides for infections due to resistant *S. pneumoniae*^{104,107,111}.

Several authors believe that due to its very long half-life (69 hours), azithromycin is responsible for the emergence of resistance to a greater degree than other macrolides¹¹². Azithromycin traces can be detected even 28 days after administration and as a result of this persistence its concentration remains below the MIC for a prolonged period, representing a mutant selection window.

It is of note that the mechanism of resistance may be associated with its clinical relevance. In high-level resistance (caused by *erm B* - MIC $\geq 64\mu\text{g/mL}$) the concentrations required in both plasma and ELF are higher than those achieved. In contrast, macrolide concentration at the site of infection may overcome the *mef* mediated resistance⁹. It is thus scientifically correct to evaluate the impact of macrolide resistance on outcome according to the mechanisms of resistance that predominate in that particular region. It is now known that the high-level resistance due to methylation of the binding site is more common in Europe, while the low-level, efflux-mediated resistance is more prevalent in North America¹¹³.

Based on the above evidence the US (IDSA/ATS) guidelines recommend that in regions such as Greece, where the prevalence of highly resistant *S. pneumoniae* is $>25\%$ ($\geq 16\mu\text{g/mL}$) macrolide monotherapy is not appropriate even for patients without comorbidities, and instead, the administration of combination therapy or monotherapy with a respiratory quinolone is necessary⁷. Accordingly, the Greek guidelines do not recommend empirical monotherapy with macrolides for any group of patients with CAP⁸⁸.

A second explanation for the discordance between *in vitro* activity and clinical outcome is the observation that macrolide concentrations below the MIC may affect the virulence of *S. pneumoniae*. Clarithromycin and azithromycin in low concentrations inhibit pneumolysin production and activity *in vitro*, and inhibit pneumolysin production in animal models, thus increasing survival¹¹⁴.

Roxithromycin modifies the inflammatory response in animal models, favouring the initial reaction against macrolide-resistant *S. pneumoniae* strains¹¹⁵.

It is well known that macrolides share a number of properties other than their antimicrobial activity. Their immunomodulatory effects have not only been observed *in vitro* but have been established in the treatment of diffuse panbronchiolitis, bronchiolitis obliterans (BO) syndrome¹¹⁶ and cystic fibrosis (CF)^{116,117}. Rapamycin (sirolimus), which is widely used in transplantation medicine, is a macrolide¹¹⁸. The exact mechanisms of these anti-inflammatory properties have not been fully elucidated but it appears that the macrolides can decrease pro-inflammatory cytokine production, inhibit neutrophil chemotaxis and migration¹¹⁹, reduce mucus production and improve mucus clearance¹²⁰. In addition, rapamycin appears to exhibit antitumour properties¹²¹, while azithromycin initially increases and subsequently decreases the immune response in sepsis¹²².

Quinolones

Data on quinolone resistance are sparse, but cases of therapeutic failure in pneumonia due to quinolone-resistant have been reported¹²³⁻¹²⁵. In a recent observational study on CAP during the period 2002-2006, 38% of outpatients received quinolones (70% moxifloxacin, 19% levofloxacin and 9% ciprofloxacin). Of the 163 isolates none exhibited quinolone resistance, 1.2% contained a first-step mutation and 6.7% exhibited an efflux phenotype. The absence of fluoroquinolone resistance in the context of high-dose usage was attributed by the authors to the frequent use of third-generation fluoroquinolones with enhanced activity against *S. pneumoniae*¹²⁶. It should be noted, however, that in contrast to that of the β -lactams, quinolone resistance, although rare, has a clear and significant clinical impact¹²⁵.

It is well known that quinolone resistance may emerge rapidly (within days) even without previous exposure. As described above, quinolone resistance is the result of de novo mutations occurring in two steps. The first-step mutation is fairly frequent. In an infected lung 10^5 - 10^7 cocci could be expected with the first-step mutation¹²⁵. These mutations are usually silent and do not result in an increase in MIC, and therefore they are often undetected by conventional laboratory methods¹²⁷. However they are of great clinical importance, as the development of a first-step mutation appears to facilitate the emergence of a clinically important high-level, second-step mutation¹²⁵. If the quinolone concentration is not adequate to kill strains

with a first-step mutation, then the second-step mutation is likely to occur¹²⁵. Additionally, since first-step mutations are often non-detectable, spreading of these strains may be not be noticed, leading to therapeutic failures.

The choice of the appropriate quinolone should be made with caution. The AUC/MIC ratio is the parameter best associated with quinolone efficacy and for it should exceed 30. The administration of ciprofloxacin (750mg) leads to a AUC/MIC ratio of 21, levofloxacin to a ratio of 36 and moxifloxacin (400mg) to a ratio of 128. Quinolone activity from lowest to highest is: ciprofloxacin < levofloxacin < gatifloxacin < moxifloxacin < gemifloxacin¹²⁸.

Choosing the appropriate quinolone is important not only in terms of activity but also in the context of the emergence of resistance. One of the most significant pathways for creating resistant strains is the use of quinolones with limited anti-*S. pneumoniae* activity. The less potent quinolones, such as ciprofloxacin, may enhance the emergence of resistant strains⁹, while moxifloxacin has been demonstrated better than levofloxacin *in vitro* where resistance is concerned¹²⁹.

Prevention of the emergence of quinolone resistance is a significant issue as it may lead to adverse clinical outcomes. It is advisable that quinolone use for CAP be limited to certain indications, such as recent use or allergy to β -lactams, probable or established resistance to β -lactams or the possibility of decreased patient compliance with combination treatment.

CONCLUSIONS

The main conclusions on the resistance of *S. pneumoniae* to the three major classes of antibiotics in CAP are:

B-lactams: based on the discordance between microbiologically detected resistance and its clinical consequences, and on the rarity of truly resistant strains, the possibility of penicillin-resistance should not be a leading factor in the choice of the therapeutic regime for CAP.

Macrolides: Despite the lower degree of discordance between microbiological and clinical resistance, the high prevalence and the high level of macrolide resistance in Greece render monotherapy with a macrolide inadvisable for all patients with CAP.

Quinolones: As microbiological resistance to quinolones often leads to adverse clinical outcomes, and based on the fact that prevention of the first-step mutation is of high significance for the emergence of resistance, quinolones should be used with caution and only according to certain specific indications.

Despite the discordance between *in vitro* activity and clinical outcome, especially in the case of penicillin resistance, decisions about the appropriate antibiotic regimen in CAP should be made with caution. The prevalence of *S. pneumoniae* resistance correlates with the overall use of antibiotics¹³⁰. Justified or not, antibiotic use inevitably leads to microbial resistance. Inappropriate antibiotic use decreases more rapidly the period of time during which specific antibiotics remain useful. Inappropriate use includes administration of antibiotics in non-bacterial infections, such as acute bronchitis, administration of an antibiotic that either does not cover the responsible pathogen or which has a spectrum that is far too wide, and administration of the wrong dosage for the wrong period of time³⁵. The use of recommended antimicrobial therapy, not only in CAP, but in general, is very important for the prevention of the emergence of resistant *S. pneumoniae* strains. In this context it is imperative that:

- Antibiotics should be administered only for bacterial infections
- Diagnostic methods, such as procalcitonin¹³¹ measurement, should be used for the recognition of bacterial infections, thus reducing overall antibiotic use
- Antibiotics should be administered in the appropriate dosage and for the right period of time
- The local data on resistance should be taken into account.

Now, more than ever, it is evident that the effective treatment of an infection such as CAP should be accomplished at the lowest possible cost. As P.S. McKinnon pointed out, however, "the most expensive antibiotic is the one that does not work" (ECCMID 2003).

REFERENCES

1. Jones RN, Jacobs MR, Sader HS. Evolving trends in Streptococcus pneumoniae resistance: implications for therapy of community-acquired bacterial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:197-204.
2. Van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 2009;374:1543-56.
3. Muster DM. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell, Douglas, and Bennett's (editors) *Principle and Practice of Infectious Diseases*, Churchill Livingstone, 7th ed, 2010, pp2626-42
4. Donowitz GR. Acute pneumonia. In: Mandell, Douglas, and Bennett's (eds) *Principle and Practice of Infectious Diseases*, Churchill Livingstone, 7th ed, 2010, pp 891-916
5. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128:3854-62.
6. Jacobs MR. Antimicrobial-resistant Streptococcus pneumoniae: trends and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:619-35.
7. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl. 2):S27-72.
8. File TM. Clinical implications and treatment of multiresistant Streptococcus pneumoniae pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 3): 31-41
9. Lynch JP III, Zhanell GG. *Streptococcus Pneumoniae: Does Antimicrobial Resistance Matter?* *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:210-238.
10. Καράμπελα Σ, Καναβάκη Σ, Κουμαντάκης Π, Μακαρώνα Μ, Μωραΐτου Ε, Πεφάνης Α. Η τρέχουσα αντοχή του πνευμονιόκοκκου στα αντιβιοτικά. *Πνεύμων* 2005; 18:263-274.
11. Bryan CS, Talwani R, Stinson MS. Penicillin Dosing for Pneumococcal Pneumonia. *Chest* 1997; 112:1657-64.
12. Hansman D, Bullen M. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967; ii: 264-265.
13. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. *New Engl J Med* 1978;299: 735-740.
14. Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, Hallett AF, Bowen AJ, Cooper RC. Streptococcus pneumoniae resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 1977; 2: 995-997.
15. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Davies TA, Katopodis GD, Appelbaum PC, Beratis NG. Antimicrobial use and colonization with erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greece during the first 2 years of life. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 887-893
16. Bedos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Regnier B. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 63-72
17. Kam KM, Luey KY, Fung SM, Yiu PP, Harden TJ, Cheung MM. Emergence of multiple-antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2667-2670
18. Lee HJ, Park JY, Jang SH, Kim JH, Kim EC, Choi KW. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 826-835
19. Song JH, Lee NY, Ichiyama S. Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1206-1211
20. Doern GV, Brueggemann A, Holley HP Jr, Rauch AM. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1208-1213
21. Doern GV, Brueggemann AB, Blocker M. Clonal relationships among high-level penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 757-761

22. Doern GV, Brueggemann AB, Huynh H, Wingert E. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1997-98. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 757-765
23. Whitney CG, Farley MM, Hadler J. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000; 343: 1917-1924
24. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics* 1999; 103: 409-413
25. Schito GC, Felmingham D. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin, azithromycin and telithromycin (PROTEKT 1999-2003). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:479-85.
26. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Beekmann SE, Doern GV. Changing Epidemiology of Antimicrobial-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 2004-2005. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:e23-33
27. Valles X, Marcos A, Pinart M et al. Hospitalized community-acquired pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: Has resistance to antibiotics decreased? *Chest* 2006;130:800-806.
28. Maraki S, Mantadakis E, Samonis G. Serotype distribution and antimicrobial resistance of adult *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates over the period 2001-2008 in Crete, Greece. *Chemotherapy* 2010;56:325-32.
29. Paraskakis I, Kafetzis DA, Chrisakis A et al; National Surveillance Network for Pneumococcal Resistance. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of 1033 pneumococci isolated from children in Greece during 2001-2004. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:490-3.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth informational supplement. Document M100-S20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
31. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis* 2009;48:1596-600.
32. Kosowska K, Jacobs MR, Bajaksouzian S, Koeth L, Appelbaum PC. Alterations of penicillin-binding proteins 1A, 2X, and 2B in *Streptococcus pneumoniae* isolates for which amoxicillin MICs are higher than penicillin MICs. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4020-4022
33. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 229-246
34. Sahn DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowky JA. In vitro activities of broad-spectrum cephalosporins against nonmeningeal isolates of *Streptococcus pneumoniae*: MIC interpretation using NCCLS M100-S12 recommendations. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 669-674
35. Klugman KP, Lonks JR. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg Infect Dis* 2005 Jun;11(6):802-7.
36. Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 485-490
37. Doern GV, Richter SS, Miller A et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis* 2005;15:139-48.
38. Johnson DM, Stilwell MG, Fritsche TR, Jones RN. Emergence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1999-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56: 69-74
39. Ho PI, Yung RWH, Tsang DNC et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicenter study in 2000. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:659-665.
40. Von Gottberg A, Klugman KP, Cohen C. Emergence of levofloxacin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* and treatment for multidrug-resistant tuberculosis in children in South Africa: a cohort observational surveillance study. *Lancet* 2008; 371: 1108-1113
41. Poulakou G, Katsarolis I, Matthaopoulou I. Nationwide surveillance of *Streptococcus pneumoniae* in Greece: patterns of resistance and serotype epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 87-92
42. Rice LB. Bacterial monopolists: the bundling and dissemination of antimicrobial resistance genes in gram-positive bacteria. *Clin Infect Dis* 2000;31:762-9.
43. Gay K, Baughman W, Miller Y. The emergence of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolide antimicrobial agents: a 6-year population-based assessment. *J Infect Dis* 2000; 182: 1417-1424
44. Avery OT, Macleod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *J Exp Med* 1944;79:137-58.
45. Pletz MW, McGee L, Jorgensen J et al. Levofloxacin-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in the United States: evidence for clonal spread and the impact of conjugate pneumococcal vaccine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3491-7.
46. Μανίκα Κ, Κιουμή Ι. Ο ρόλος των φθοριοκινολονών στη θεραπεία της Φυματίωσης. *Πνεύμων* 2008; 21:388-394.
47. Brown SD, Farrell DJ, Morrissey I. Prevalence and molecular analysis of macrolide and fluoroquinolone resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected during the 2000-2001 PROTEKT US Study. *J Clin Microbiol* 2004;42:4980-7.
48. El Garch F, Lismond A, Piddock LJ, Courvalin P, Tulkens PM, Van Bambeke F. Fluoroquinolones induce the expression of patA and patB, which encode ABC efflux pumps in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2076-82.
49. Zhanel GG, Palatnick L, Nichol KA, Bellyou T, Low DE, Hoban DJ. Antimicrobial resistance in respiratory tract *Streptococcus pneumoniae* isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1867-1874
50. Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, Freeman J, Jones RN. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of

- Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 764–770
51. Lynch JP III, Zhanel GG. Escalation of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 575–616
 52. Jones ME, Blosser-Middleton RS, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF. The activity of levofloxacin and other antimicrobials against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected worldwide during 1999–2002. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47: 579–586
 53. Macgowan AP; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl 2):ii105-14.
 54. Metlay JP, Singer DE. Outcomes in lower respiratory tract infections and the impact of antimicrobial drug resistance. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(Suppl 2):1-11.
 55. Austrian R, Gold J. Pneumococcal Bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964;60:759-76.
 56. Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134-41.
 57. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000;90:223-9.
 58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*--Massachusetts, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:1077-80.
 59. Lode H, Grossman C, Choudhri S et al. Sequential IV/PO moxifloxacin treatment of patients with severe community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2003;97:1134-42.
 60. Choi EH, Lee HJ. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. *Clin Infect Dis* 1998;26:1346-54.
 61. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Clin Infect Dis* 1999;29:321-7.
 62. Gómez-Barreto D, Calderón-Jaimes E, Rodríguez RS, de los Monteros LE. Clinical outcome of invasive infections in children caused by highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* compared with infections caused by penicillin-susceptible strains. *Arch Med Res* 2000;31:592-8.
 63. Castillo EM, Rickman LS, Brodine SK, Ledbetter EK, Kelly C. *Streptococcus pneumoniae*: bacteremia in an era of penicillin resistance. *Am J Infect Control* 2000;28:239-43.
 64. Pallares R, Capdevila O, Liñares J et al. The effect of cephalosporin resistance on mortality in adult patients with nonmeningeal systemic pneumococcal infections. *Am J Med* 2002;113:120-6.
 65. Maugein J, Guillemot D, Dupont MJ et al. Clinical and microbiological epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in eight French counties. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:280-8.
 66. Fernández Guerrero ML, Ramos JM, Marrero J, Cuenca M, Fernández Roblas R, de Górgolas M. Bacteremic pneumococcal infections in immunocompromised patients without AIDS: the impact of beta-lactam resistance on mortality. *Int J Infect Dis* 2003;7:46-52.
 67. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F et al. Pneumococcal Pneumonia in Spain Study Group Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis* 2004;38:787-98. Epub 2004 Mar 1.
 68. Lujan M, Gallego M, Fontanals D, Mariscal D, Rello J. Prospective observational study of bacteremic pneumococcal pneumonia: Effect of discordant therapy on mortality. *Crit Care Med* 2004;32:625-31.
 69. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:743-59.
 70. Andersson DI, Levin BR. The biological cost of antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:489-93.
 71. Martínez JL, Baquero F. Interactions among strategies associated with bacterial infection: pathogenicity, epidemicity, and antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev* 2002 Oct;15(4):647-79.
 72. Einarsson S, Kristjansson M, Kristinnsson KG, Kjartansson G, Jonsen S. Pneumonia caused by penicillin-non-susceptible and penicillin-susceptible pneumococci in adults: a case-control study. *Scand J Infect Dis* 1998;30:253-6.
 73. Tleyjeh IM, Tlaygeh HM, Hejal R, Montori VM, Baddour LM. The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:788-97. Epub 2006 Feb 8.
 74. Reechaipichitkul W, Assawasanti K, Chaimanee P. Risk factors and clinical outcomes of penicillin resistant *S. pneumoniae* community-acquired pneumonia in Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37:320-6.
 75. Ewig S, Ruiz M, Torres A et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1835-42.
 76. Mufson MA, Chan G, Stanek RJ. Penicillin resistance not a factor in outcome from invasive *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia in adults when appropriate empiric therapy is started. *Am J Med Sci* 2007;333:161-7.
 77. Falcó V, Almirante B, Jordano Q et al. Influence of penicillin resistance on outcome in adult patients with invasive pneumococcal pneumonia: is penicillin useful against intermediately resistant strains? *J Antimicrob Chemother* 2004;54:481-8. Epub 2004 Jun 23.
 78. Yu VL, Chiou CC, Feldman C et al; International Pneumococcal Study Group. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;37:230-7. Epub 2003 Jul 7.
 79. Silverstein M, Bachur R, Harper MB. Clinical implications of penicillin and ceftriaxone resistance among children with pneumococcal bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:35-41.
 80. Frankel RE, Virata M, Hardalo C, Altice FL, Friedland G. Invasive

- pneumococcal disease: clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1996;23:577-84.
81. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics* 1999;103:409-13.
 82. Chen CJ, Lin CL, Chen YC et al. Host and microbiologic factors associated with mortality in Taiwanese children with invasive pneumococcal diseases, 2001 to 2006. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:194-200.
 83. Gómez-Barreto D, Espinosa-Monteros LE, López-Enríquez C, Jiménez-Rojas V, Rodríguez-Suárez R. Invasive pneumococcal disease in a third level pediatric hospital in Mexico City: epidemiology and mortality risk factors. *Salud Publica Mex* 2010;52:391-7.
 84. Klugman KP. Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections. *Eur Respir J Suppl* 2002;36:3s-8s.
 85. Schrag SJ, McGee L, Whitney CG et al; Active Bacterial Core Surveillance Team. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* with very-high-level resistance to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3016-23.
 86. Andes D, Craig WA. In vivo activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae*: application to breakpoint determinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2375-9.
 87. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest* 2007;132:1348-55.
 88. Ομάδα Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, της Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας και της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας. Στο: Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και την Εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων από: Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, Υπεύθυνος έκδοσης: Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων. Αθήνα 2007 σελ: 33-46
 89. Metlay JP. Antibacterial drug resistance: implications for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:777-90.
 90. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E et al. Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:980-5.
 91. Dagan R, Leibovitz E, Fliss DM et al. Bacteriologic efficacies of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:43-50.
 92. Hameed N, Tunkel AR. Treatment of Drug-resistant Pneumococcal Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:274-81.
 93. Morand B, Mühlemann K. Heteroresistance to penicillin in *Streptococcus pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:14098-103. Epub 2007 Aug 17.
 94. Azoulay-Dupuis, E, Moine P, Bedos JP, Rieux V, Vallee E. Amoxicillin dose-effect relationship with *Streptococcus pneumoniae* in a mouse pneumonia model and roles of *in vitro* penicillin susceptibilities, autolysis, and tolerance properties of the strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:941-946.
 95. Abgueguen P, Azoulay-Dupuis E, Noel V et al. Amoxicillin Is Effective against Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in a mouse pneumonia model simulating human pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:208-214.
 96. Pallares R, Gudiol F, Liñares J et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987;317:18-22.
 97. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A; Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1288-97. Epub 2005 Mar 31.
 98. Sacho H, Klugman KP, Koornhof HJ, Ruff P. Community-acquired pneumonia in an adult due to a multiply-resistant pneumococcus. *J Infect* 1987; 14: 188-189
 99. Buckingham SC, Brown SP, Joaquin VH. Breakthrough bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for pneumococcal pneumonia. *J Pediatr* 1998; 132: 174-176
 100. Rzeszutek M, Wierzbowski A, Hoban DJ, Conly J, Bishai W, Zhanel GG. A review of clinical failures associated with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:95-104.
 101. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000;31:1008-11. Epub 2000 Oct 13.
 102. Fogarty C, Goldschmidt R, Bush K. Bacteremic pneumonia due to multidrug-resistant pneumococci in 3 patients treated unsuccessfully with azithromycin and successfully with levofloxacin. *Clin Infect Dis* 2000;31:613-5.
 103. Lonks JR, Garau J, Medeiros AA. Implications of antimicrobial resistance in the empirical treatment of community-acquired respiratory tract infections: the case of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl S2):87-92.
 104. Van Kerkhoven D, Peetermans WE, Verbist L, Verhaegen J. Breakthrough pneumococcal bacteraemia in patients treated with clarithromycin or oral beta-lactams. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:691-6.
 105. Lonks JR. What Is the Clinical Impact of Macrolide Resistance? *Curr Infect Dis Rep* 2004;6:7-12.
 106. Yanagihara K, Izumikawa K, Higa F et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. *Intern Med* 2009;48:527-35. Epub 2009 Apr 1.
 107. Nuermberger E, Bishai WR. The clinical significance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*: it's all relative. *Clin Infect Dis* 2004;38:99-103. Epub 2003 Dec 8.
 108. Panteix G, Guillomond B, Harf R et al. In vitro concentration of azithromycin in human phagocytic cells. *J Antimicrob*

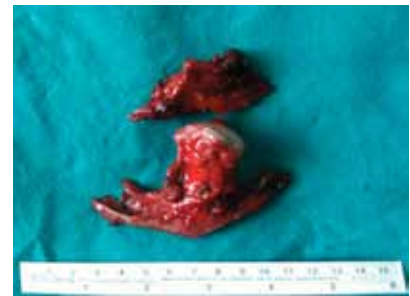
- Chemother 1993;31S:1-4.
109. Patel KB, Xuan D, Tessier PR, Russomanno JH, Quintiliani R, Nightingale CH. Comparison of bronchopulmonary pharmacokinetics of clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agent Chemother* 1996;40:2375-2379.
 110. Johnson JD, Hand WL, Francis LB, King-Thompson N, Corwin RW. Antibiotic intake by alveolar macrophages. *J Lab Clin Med* 1980;95:429-439.
 111. Lonks JR, Garau J, Gomez L, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002;35:556-64.
 112. Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? *J Chemother* 1999; 11(Suppl 1):35-43
 113. Nicolau D. Clinical and economic implications of antimicrobial resistance for the management of community-acquired respiratory infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;51:61-70.
 114. Fukuda Y, Yanagihara K, Higashiyama Y et al. Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur Respir J* 2006;27:1020-5. Epub 2006 Feb 2.
 115. Yasuda Y, Kasahara K, Mizuno F, Nishi K, Mikasa K, Kita E. Roxithromycin favorably modifies the initial phase of resistance against infection with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a murine pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1741-52. Epub 2007 Mar 12.
 116. Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest* 2010 Nov;138(5):1202-12.
 117. Bell SC, Senini SL, McCormack JG. Macrolides in cystic fibrosis. *Chron Respir Dis* 2005;2:85-98.
 118. Woodroffe R, Yao GL, Meads C et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess* 2005;9:1-179, iii-iv.
 119. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004;125(2 Suppl):41S-50S; quiz 51S.
 120. Healy DP. Macrolide immunomodulation of chronic respiratory diseases. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:7-13.
 121. Geissler EK. Can immunosuppressive strategies be used to reduce cancer risk in renal transplant patients? *Transplant Proc* 2010;42(9 Suppl):S32-5.
 122. Čulić O, Erakovic V, Cepelak I et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy subjects. *Eur J Pharmacol* 2002;30:277-89.
 123. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747-50.
 124. Ross JJ, Worthington MG, Gorbach SL. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;347:65-7; author reply 65-7.
 125. Low DE. Quinolone resistance among pneumococci: therapeutic and diagnostic implications. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S357-62.
 126. Pletz MW, van der Linden M, von Baum H, Duesberg CB, Klugman KP, Welte T; CAPNETZ study group. Low prevalence of fluoroquinolone resistant strains and resistance precursor strains in *Streptococcus pneumoniae* from patients with community-acquired pneumonia despite high fluoroquinolone usage. *Int J Med Microbiol* 2011;301:53-7. Epub 2010 Aug 7.
 127. Lim S, Bast D, McGeer A, de Azavedo J, Low DE. Antimicrobial susceptibility breakpoints and first-step parC mutations in *Streptococcus pneumoniae*: redefining fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:833-7.
 128. Low DE. Fluoroquinolone-resistant pneumococci: maybe resistance isn't futile? *Clin Infect Dis* 2005;40:236-8. Epub 2004 Dec 21.
 129. Allen GP, Kaatz GW, Rybak MJ. Activities of mutant prevention concentration-targeted moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2606-14.
 130. Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:485-90. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:485-90.
 131. Μπαρτζιώκας Κ, Κωστίκας Κ, Παπαδόπουλος Α. Ο ρόλος της προκαλσιτονίνης στην αντιμετώπιση των ασθενών με σήψη και λοιμώξεις του αναπνευστικού: Από την έρευνα στην κλινική πράξη. *Πνεύμων* 2010; 23:363-368.

Εξόστωση πλευράς εν είδει μανιταριού ως αποτέλεσμα βιοψίας διά τομής (δειγματοληπτικής)

Χριστόφορος Κωτούλας MD, PhD,
FETCS, FCCP
Ιωάννης Παναγιώτου MD

Κλινική Χειρουργικής Θώρακος, 401 Γενικό
Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία διά τομής (δειγματοληπτικής) για μόρφωμα δεύτερης πλευράς που έδειξε ότι επρόκειτο για οστεοχόνδρωμα. Ένα χρόνο αργότερα, ο ασθενής παρουσίασε ψηλαφητή μάζα στην αριστερή υπερκλειδία χώρα (εικόνα 1). Η βιοψία εκτομής που ακολούθησε συνοδευόμενη από εκτομή τμήματος της πρώτης πλευράς αντίστοιχα προς το μόρφωμα, μέσω μασχαλιαίας τομής, οδήγησε εκ νέου στη διάγνωση του οστεοχονδρώματος, ενώ η ανάπτυξή του εν είδει μανιταριού αποδόθηκε στην προηγούμενη δειγματοληπτική βιοψία (εικόνα 2).



Αλληλογραφία:

Χριστόφορος Κωτούλας, MD, PhD, FETCS, FCCP
Κηφισίας 38, Αθήνα 115 26
Τηλ.: 210 7782220
Fax: 210 7772329
E-mail: info@kotoulas.com
URL: <http://www.kotoulas.com>

ΕΙΚΟΝΑ 1. Τρισδιάστατη απεικόνιση της αξονικής τομογραφίας θώρακος που αναδεικνύει εξόστωση εν είδει μανιταριού της δεύτερης πλευράς με αποτύπωμα στο κατώτερο μέρος της πρώτης πλευράς.

ΕΙΚΟΝΑ 2. Το τμήμα της πρώτης και δεύτερης πλευράς που αφαιρέθηκε, με την εξόστωση. Η εκτομή έγινε επί υγιών ορίων.

Mushroom-like costal exostosis as a result of an incisional biopsy

**Christophoros Kotoulas MD, PhD,
FETCS, FCCP
Ioannis Panagiotou MD**

Cardiothoracic Surgery Department, 401
General Military Hospital of Athens

The patient underwent incisional biopsy of a second rib osteochondroma. A year later, he presented with a left supraclavicular palpable mass (Figure 1). The excisional biopsy of the mass, including part of the first rib, through an axillary incision, showed an exostosis-recurrence of the osteochondroma, as a result of the original incisional biopsy (Figure 2).



FIGURE 1. Chest CT scan (3-D reconstruction) showing mushroom-like exostosis of the second rib and an imprint on the lower part of the first rib.

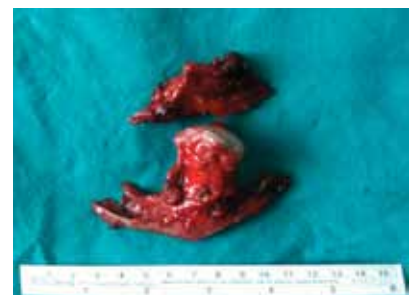


FIGURE 2. Resected first and second ribs, with the exostosis. The resection was at disease-free margins.

Correspondence to:

Christophoros Kotoulas MD, PhD, FETCS, FCCP
Kifissias Ave 38, Athens, GR-11526, Greece
Tel. 0030 210 7782220
Fax. 0030 210 7772329
E-mail: info@kotoulas.com
URL: <http://www.kotoulas.com>

Σημείωμα Σύνταξης

Στο σημερινό τεύχος του «Πνεύμονα» συνεχίζεται και ολοκληρώνεται η ειδική αναφορά του περιοδικού στο «Σοβαρό Ανθιστάμενο στη θεραπεία Άσθμα (SRA)». Ήταν μια προσπάθεια της ομάδας σύνταξης του περιοδικού που ξεκίνησε περίπου πριν από ένα χρόνο. Σκοπός της ήταν να παρουσιαστούν βιβλιογραφικά δεδομένα και απόψεις που αφορούν το "SRA". Ως συντακτική ομάδα αυτής της προσπάθειας σε συνεργασία με ειδικούς από την Ελλάδα στο αντικείμενο προσκαλέσαμε να συμμετάσχουν στη προσπάθεια αυτή διακεκριμένοι ξένοι συνάδελφοι. Αποτελεί ιδιαίτερη τιμή για το περιοδικό που συνάδελφοι, όπως ο Peter Barnes, ο Chris Brightling, ο Kazuhiro Ito, ο Alberto Papi και η Marina Saetta, συμμετείχαν σε αυτή τη προσπάθεια. Τους ευχαριστούμε ιδιαίτερα και αυτούς αλλά και τους έλληνες συναδέλφους (με αλφαβητική σειρά): Μ. Γκάγκα, Ελ. Ζέρβα, Π. Κατσαούνου, Ν. Ροβίνα, Ν. Σιαφάκα, Π. Στειρόπουλο και Ελ. Τζωρτζάκη, που απέδειξαν για ακόμα μια φορά τις υψηλές δυνατότητες της Ελληνικής Πνευμονολογίας στο διεθνή χώρο.

Σ. Λουκίδης, Κ. Κωστίκας, Π. Μπακάκος
Ομάδα σύνταξης Πνεύμων

Letter from the Editorial Board

In the current issue of "Pneumon" a review series entitled "Severe Refractory Asthma (SRA)" is completed. This series presented a detailed overview of this particular asthma phenotype. It was an idea of the editorial board which was started a year ago. The main aim was to present valuable published data in regard with SRA. In collaboration with our Greek colleagues we have invited a distinguished faculty of international experts. We have been honored to include an impressive panel of distinguished guests like Peter Barnes, Chris Brightling, Kazuhiro Ito, Alberto Papi and Marina Saetta. We would like to express our appreciation for their contribution. Finally, we would like to thank all the Greek experts for their valuable contribution. One more time they managed to prove the high standards of the members of Greek Thoracic Society. For ethical reasons we would like to mention them in alphabetical order: M. Gaga, P. Katsaounou, N. Rovina, N. Siafakas, P. Steiropoulos, E. Tzortzaki, and E. Zervas,

S. Loukides, K. Kostikas, P. Bakakos
Editorial Board

Σοβαρό Άσθμα

Τωρινές και μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις

Ελευθέριος Ζέρβας¹,
Chris Brightling²,
Μίνα Γκάγκα¹

¹7^ο Πνευμονολογική Κλινική και Κέντρο
Άσθματος, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος
«Η ΣΩΤΗΡΙΑ», Αθήνα, Ελλάδα
²Institute for Lung Health, University of
Leicester, Glenfield Hospital, UK

Λέξεις- Κλειδιά:

- Σοβαρό άσθμα,
- ορισμός,
- θεραπεία

Αλληλογραφία:

Ελευθέριος Ζέρβας
Πνευμονολόγος, 7^ο Πνευμονολογική Κλινική
και Κέντρο Άσθματος, Ν.Ν.Θ.Α. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»
Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ.: 2107763306, Fax: 2107781911
Email: lefzervas@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι περισσότεροι ασθματικοί ελέγχουν επαρκώς τη νόσος τους με εισπνεόμενα στεροειδή, αλλά ένας σημαντικός αριθμός ασθενών εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν συμπτώματα και περιορισμούς παρά το γεγονός ότι λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή. Οι ασθενείς αυτοί με σοβαρό άσθμα αντιπροσωπεύουν σχεδόν το ήμισυ του κόστους της νόσου και το μεγαλύτερο μέρος της νοσηρότητας και της θνησιμότητας της. Μέχρι σήμερα, τα εισπνεόμενα κορτικοειδή (ICS) και τα μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά (LABA) αποτελούν τη βάση της θεραπείας του σοβαρού άσθματος, αλλά η βέλτιστη χρήση και δοσολογία αυτών των φαρμάκων μένει να προσδιοριστεί. Η χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της ανοσοσφαιρίνης IgE (anti-IgE), έχει πρόσφατα εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρό αλλεργικό άσθμα που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη χορήγηση ICS/LABA. Η χρήση των μακράς δράσης αντιχολινεργικών (LAMA) ως επιπρόσθετη θεραπεία στο σοβαρό άσθμα βρίσκεται αυτή τη στιγμή υπό μελέτη. Εναλλακτικές θεραπείες όπως η χρήση αντιβιοτικών (μακρολίδια) έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα, ενώ η χορήγηση αντισώματος κατά του παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (anti-TNFα) αποδείχθηκε αναποτελεσματική. Η στοχευμένη αναστολή των ιντερλευκινών (IL) 2, IL-4, IL-5, IL-9 και IL-13 βρίσκεται στο στάδιο της έρευνας. Η βρογχική θερμοπλαστική (BT), μια μη-φαρμακευτική θεραπεία, έχει αναφερθεί ότι παρέχει ορισμένα οφέλη σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, αλλά η μακροπρόθεσμη σχέση οφέλους/κινδύνου είναι άγνωστη προς το παρόν. Λόγω της ετερογένειας του σοβαρού άσθματος, η πρόκληση στη θεραπευτική προσέγγισή του παραμένει και ο καθορισμός του κατάλληλου θεραπευτικού φαινοτύπου μένει να αποδειχτεί. *Πνεύμων 2011, 24(4):395-402.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια η δημοσίευση πολλαπλών μελετών γύρω από

τους μηχανισμούς και τη θεραπεία του άσθματος έχουν οδηγήσει σε μια καλύτερη κατανόηση της πάθησης και μια πιο περιεκτική θεραπευτική προσέγγιση. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι περισσότεροι ασθματικοί ασθενείς μπορούν να επιτύχουν τον έλεγχο του άσθματος και να ζήσουν μια φυσιολογική ζωή με την χρήση των σύγχρονων φαρμάκων¹⁻³. Από την άλλη μεριά, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν πως στην πραγματικότητα ένας σημαντικός αριθμός ασθενών αντιμετωπίζει ακόμη συμπτώματα και περιορισμούς στις προσωπικές και κοινωνικές τους δραστηριότητες^{4,5}. Το θέμα αυτό αφορά τόσο την ιατρική κοινότητα όσο και τις υπηρεσίες υγείας, μια και ο έλεγχος του άσθματος μπορεί και πρέπει να επιτευχθεί στην πλειονότητα των ασθενών⁶. Όμως είναι επίσης αλήθεια πως μερικοί ασθενείς με άσθμα έχουν σοβαρότερη νόσο από άλλους. Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα αποτελούν ένα μικρό, αλλά κλινικά και οικονομικά σημαντικό ποσοστό των ασθματικών ασθενών. Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν συχνά και σοβαρά συμπτώματα και περιορισμούς στις δραστηριότητες τους, έχουν συχνές παροξύνσεις και νοσηλείες και αντιπροσωπεύουν πάνω από το ήμισυ του κόστους της νόσου και το μεγαλύτερο μέρος της θνησιμότητάς της^{7,8}.

Πολλοί ορισμοί για το σοβαρό άσθμα έχουν εμφανιστεί κατά καιρούς στην βιβλιογραφία όπως, «ανθεκτικό άσθμα», «δύσκολο στη θεραπεία άσθμα», «ανθιστάμενο στην θεραπεία άσθμα», «κορτικοεξαρτώμενο άσθμα», «ασταθές άσθμα», κ.λπ. Το 1999, η ομάδα εργασίας για το σοβαρό άσθμα της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ERS Taskforce on severe asthma) συμφώνησε στον όρο «δύσκολο στην θεραπεία άσθμα» για να συμπεριλάβει όλες αυτές τις περιπτώσεις άσθματος⁹. Το Δύσκολο/Ανθεκτικό στην θεραπεία άσθμα καθορίστηκε από αυτή την ομάδα εργασίας ως «το άσθμα, που είναι κακώς ρυθμιζόμενο σε σχέση με τα χρόνια συμπτώματα, τα επεισόδια παροξύνσης, τη μόνιμη και ασταθή απόφραξη των αεραγωγών και τη συνεχή ανάγκη για ταχείας δράσης β2-διεγέρτες παρά τη χορήγηση μιας λογικής δόσης από εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή». Ένα χρόνο μετά, η Ομάδα Εργασία της Αμερικανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ATS Workshop) συναίνεσε με το όρο ανθεκτικό άσθμα – refractory asthma¹⁰, για να περιγράψει αυτή την υποομάδα των ασθματικών ασθενών με δύσκολη νόσο. Στις πρόσφατες οδηγίες της Παγκόσμιας Πρωτοβουλίας για το Άσθμα - GINA¹¹, η διάγνωση του σοβαρού άσθματος σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά αντι-ασθματική αγωγή βασίζεται τόσο στα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου όσο και στη βαθμίδα της καθημερινής αγωγής που λαμβάνει ο ασθενής. Σύμφωνα με αυτό τον ορισμό, οι ασθενείς που χρειάζονται από του

στόματος κορτικοειδή για να είναι υπό έλεγχο, αλλά και οι ασθενείς που έχουν συμπτώματα άσθματος παρότι είναι σε κατάλληλη θεραπεία συντήρησης για μέτριο άσθμα (υψηλή δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε συνδυασμό με μακράς διάρκειας β2-διεγέρτες) πρέπει να θεωρούνται ότι έχουν σοβαρό άσθμα. Οι ορισμοί της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας - ERS, της Αμερικανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας - ATS και της GINA ταιριάζουν με την πρόσφατη αναφορά της ομάδας εργασίας της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) για τον ορισμό της σοβαρότητας, του ελέγχου και των παροξύνσεων του άσθματος¹². Σε αυτή την αναφορά, το σοβαρό άσθμα ορίζεται από το επίπεδο του παρόντα κλινικού ελέγχου και των μελλοντικών κινδύνων ως «το μη ελεγχόμενο άσθμα το οποίο μπορεί να ενέχει τον κίνδυνο συχνών και σοβαρών παροξύνσεων (ή και θάνατο) και/ή να έχει παρενέργειες από τη φαρμακευτική αγωγή και/ή να εμφανίζει χρόνια νοσηρότητα».

Παρόλο που αυτοί οι ορισμοί συμπεριλαμβάνουν την ανταπόκριση στη θεραπεία, πρέπει να ληφθεί υπόψη πως η ανταπόκριση αυτή στη θεραπεία μπορεί να είναι αργή ή από την άλλη μεριά, ένας ασθενής μπορεί να ανταποκρίνεται αρχικά αλλά να υποτροπιάζει γρήγορα και να εμφανίζει νέες παροξύνσεις. Συνεπώς ο όρος «σοβαρό άσθμα» πρέπει να δίνεται μόνο σε ασθενείς που ελέγχονται δύσκολα παρά την εκτεταμένη επαναξιολόγηση της διάγνωσης, την αποφυγή ή/και θεραπεία των παραγόντων κινδύνου και την παρακολούθηση και αντιμετώπιση για τουλάχιστον 6 μήνες από ένα ειδικό στο άσθμα¹³. Επειδή το σοβαρό άσθμα είναι μια χρόνια νόσος που μπορεί να αποβεί έως και μοιραία, είναι βασικό να καταλάβουμε τους μηχανισμούς και τους παράγοντες που σχετίζονται με αυτό και να το θεραπεύσουμε αποτελεσματικά¹⁴. Σε αυτό το άρθρο γίνεται μια προσπάθεια να ανασκοπήσουμε τη βιβλιογραφία σχετικά με την παρούσα αντιμετώπιση του σοβαρού άσθματος καθώς επίσης και μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις που βρίσκονται υπό έρευνα.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΟΒΑΡΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Η φαρμακευτική προσέγγιση του σοβαρού άσθματος είναι όμοια με αυτή που χρησιμοποιείται για την θεραπεία των ασθενών με ηπιότερες μορφές της νόσου. Η πλειονότητα των ασθενών με σοβαρό άσθμα πληρούν τα κριτήρια GINA¹¹ ή NAEP¹⁵ για τη χορήγηση της 5^{ης} ή 6^{ης} βαθμίδας φαρμακευτικής αγωγής, που απαιτεί θεραπεία με υψηλή δόση ICS και LABA καθώς επίσης και επιπρόσθετη αγωγή όπως στεροειδή από το στόμα, ανταγωνιστές λευκοτριενίων, θεοφυλλίνη ή αντι-IgE. Μέχρι σήμερα, τα

εισπνεόμενα κορτικοειδή και τα μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά είναι η βάση για τη θεραπεία του σοβαρού άσθματος, αλλά η έρευνα γύρω από νεώτερα φάρμακα έχει ήδη αρχίσει να μας δίνει ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Πριν αποφασίσουμε να αυξήσουμε την αντι-ασθματική αγωγή αλλά και να εισάγουμε νέες επιπρόσθετες αλλά ακριβές θεραπείες, πρέπει πρώτα να επιβεβαιώσουμε την διάγνωση του άσθματος, να ελέγξουμε την συμμόρφωση στην αγωγή και την τεχνική χρήσης των εισπνεόμενων φαρμάκων, αλλά και να διαγνώσουμε και να θεραπεύσουμε πιθανές συν-νοσηρότητες¹³.

Πολλοί ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως πάσχοντες από σοβαρό άσθμα έχουν στην πραγματικότητα άλλες παθήσεις που μπορεί να έχουν όμοια συμπτώματα με το άσθμα. Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως άσθμα, ιδιαίτερα σε καπνιστές μέσης ηλικίας¹⁶. Άλλες διαγνώσεις περιλαμβάνουν τη δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών, την αποφρακτική βρογχολίτιδα, τις βρογχιεκτασίες, την αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, το σύνδρομο Churg-Strauss καθώς και καλοήθειες ή κακοήθειες όγκους των αεραγωγών¹⁷. Σε μια πρόσφατη Καναδική μελέτη περίπου το 1/3 των ατόμων με διαγνωσμένο άσθμα δεν είχαν τελικά άσθμα όταν εκτιμήθηκαν αντικειμενικά από μια ομάδα ειδικών¹⁸. Ένα άλλο θέμα είναι η συμμόρφωση στην θεραπεία, ιδιαίτερα στα εισπνεόμενα και από του στόματος κορτικοειδή. Σε μια Βρετανική μελέτη που εξετάστηκε η συμμόρφωση στην αγωγή με κορτικοειδή, το 88% των ασθματικών με σοβαρό άσθμα παρά την αρχική τους άρνηση παραδέχτηκαν τελικά ότι δεν ακολουθούσαν σωστά την αγωγή με ICS, ενώ το 45% της συνταγογραφούμενης αγωγής με στεροειδή από το στόμα δεν χορηγήθηκε ποτέ¹⁹. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε μελέτες από όλο τον κόσμο²⁰⁻²², δίνοντας έμφαση στην ανάγκη για αντικειμενικές μετρήσεις αλλά και δράσεις για τη βελτίωση της συμμόρφωσης, ως αναπόσπαστο κομμάτι της αντιμετώπισης του σοβαρού άσθματος. Τέλος, το σοβαρό άσθμα συχνά περιπλέκεται από σημαντικές συν-νοσηρότητες όπως κατάθλιψη, οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, ορμονική δυσλειτουργία και παχυσαρκία που επιβαρύνουν περαιτέρω τους ασθενείς και που θα πρέπει να εκτιμούνται παράλληλα με τη θεραπεία του άσθματος. Συνεπώς, όταν αξιολογούμε έναν ασθματικό ασθενή με σοβαρό άσθμα, είναι σημαντικό να ψάχνουμε για πιθανούς επιβαρυντικούς παράγοντες ή συν-νοσηρότητες και να προσπαθούμε να τις εξαλείψουμε ή να τις αντιμετωπίσουμε για να βελτιώσουμε τον έλεγχο του άσθματος²³.

ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΟ ΣΟΒΑΡΟ ΑΣΘΜΑ (Πίνακας 1)

Εισπνεόμενα κορτικοειδή (ICS)

Τα ICS είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα και επί του παρόντος είναι η πιο αποτελεσματική διαθέσιμη θεραπεία για την αντιμετώπιση του άσθματος. Αντιμετωπίζουν τις περισσότερες από τις αιτίες απόφραξης των αεραγωγών στο άσθμα, συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος του βλεννογόνου, της φλεγμονής των αεραγωγών, της αυξημένης παραγωγής βλέννας και της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών²⁴. Υψηλή δόση εισπνεόμενων στεροειδών (>1.200 μg/ημέρα μπεκλομεθαζόνης ή ισοδύναμης δόσης άλλου εισπνεόμενου κορτικοειδούς) είναι η βάση της θεραπείας στο σοβαρό άσθμα αλλά επιπλέον ρυθμιστικά φάρμακα είναι σχεδόν πάντα απαραίτητα και προτείνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες^{11,15}. Όμως, αυτή η θεραπεία δεν είναι πάντα επιτυχημένη σε αυτούς τους ασθενείς και υπάρχουν ακόμη «σκοτεινές» περιοχές σχετικά με την ανταπόκριση στα στεροειδή και θέματα ασφάλειας αυτών.

Η καταλληλότερη δόση των ICS στο σοβαρό άσθμα τόσο στην έναρξη της αγωγής όσο και στη συντήρηση, δεν είναι σαφώς τεκμηριωμένη. Οι μελέτες και οι ανασκοπήσεις σε αυτόν τον τομέα καταδεικνύουν μια σχετικά επίπεδη καμπύλη αποτελεσματικότητας για τα ICS και αυξανόμενες παρενέργειες με τις υψηλότερες δόσεις^{25,26}. Παρόλα αυτά, υψηλές δόσεις ICS συχνά συνταγογραφούνται και υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία για σημαντικές παρενέργειες των φαρμάκων αυτών. Αυτά τα θέματα καταδεικνύουν την ανάγκη να καθοριστεί η βέλτιστη/

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Τρέχουσες θεραπείες στο σοβαρό άσθμα

Θεραπεία	Βιβλιογραφική Αναφορά
Εισπνεόμενα κορτικοειδή (ICS)	24, 25, 26, 27, 28, 30, 35, 36
Μακράς δράσης β2 διεγέρτες (LABA)	37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45
Συνδυασμένη θεραπεία (ICS+LABA)	1, 2, 46, 47, 48, 49, 50
Αντι-Λευκοτριένια (LTRAs)	51, 52, 53, 54, 55, 56
Θεοφυλλίνη	53, 57, 58
Αντι-IgE μονοκλωνικό αντίσωμα (Omalizumab)	61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70
Μακρολίδες	74, 75, 76, 77, 78, 79
Μακράς δράσης αντιχολινεργικά	80, 82, 83, 84, 88, 89
Ανοσοκατασταλτικά	90, 91, 92, 93

μέγιστη δόση των ICS στο σοβαρό άσθμα και επίσης και τρόποι τιτλοποίησής τους. Σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε από τον Reddel και συν²⁷, αρχική δόση 3200 mcg/ημέρα βουδεσονίδης σε μη ελεγχόμενο άσθμα οδήγησε σε βελτίωση της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών (AHR) σε σχέση με αρχική δόση 1600 mcg/ημέρα, αλλά οι ασθενείς παρέμεναν εξίσου καλά ελεγχόμενοι όταν σταδιακά μειωνόταν η δόση στη χαμηλότερη τιμή (~1600 mcg). Επομένως, τα μικρά οφέλη από την έναρξη της αγωγής με πολύ υψηλές δόσεις ICS δεν δικαιολογούν την χρήση τους ως καθιερωμένη πρακτική, σε σύγκριση με την μέτρια ή χαμηλή δόση των ICS. Επιπλέον σε μια άλλη πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη από την ομάδα του Leicester²⁸, αναγνωρίστηκαν 2 ξεχωριστές φαινοτυπικές ομάδες του σοβαρού άσθματος οι οποίες χαρακτηρίζονταν από μεγάλη ασυμφωνία μεταξύ των συμπτωμάτων και της ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών (πρώιμης έναρξης με επικράτηση των συμπτωμάτων και όψιμης έναρξης με επικράτηση της φλεγμονής). Αντιμετωπίζοντας τις 2 αυτές υπο-ομάδες με τη χρήση φλεγμονωδών δεικτών ως οδηγό για τη θεραπεία, οι ερευνητές κατάφεραν μείωση στην συχνότητα των παροξυσμών στην ομάδα που επικρατούσε η φλεγμονή και παράλληλα σημαντική μείωση της δόσης των ICS στην ομάδα που επικρατούσαν τα συμπτώματα, με ικανοποιητικό έλεγχο του άσθματος. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν τη σημασία των φαινοτύπων στο σοβαρό άσθμα καθώς επίσης και την ανάγκη για την χρήση ήδη υπάρχοντων ή και νέων βιολογικών δεικτών που θα μας βοηθήσουν να προβλέψουμε την ανταπόκριση στην θεραπεία με κορτικοειδή σε αυτούς τους ασθματικούς ασθενείς²⁹⁻³¹.

Άλλο ένα θέμα με την θεραπεία των ICS στο σοβαρό άσθμα είναι η επίδρασή τους στους μικρούς αεραγωγούς. Το σοβαρό άσθμα φαίνεται να συνδέεται με μεγαλύτερη περιφερική φλεγμονή στις μελέτες με διαβρογχική βιοψία του πνεύμονα^{32,33} και αύξηση του όγκου σύγκλισης (closing volume) στις μελέτες με έκπλυση αζώτου³⁴. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ένα σημαντικό ρόλο των μικρών αεραγωγών στο σοβαρό άσθμα και υποδεικνύουν μια πιθανή ωφέλεια από τη στοχευμένη αντιφλεγμονώδη θεραπεία για το περιφερικό αυτό τμήμα των αεραγωγών. Συσκευές εισπνοών με κορτικοστεροειδή, όπως hydrofluoroalkane-134a (HFA) μπεκλομεθαζόνη και σικλεσονίδη, που έχουν σωματίδια μεγέθους περίπου 1 μm έχουν διατεθεί τελευταία στην αγορά. Αυτά τα σκευάσματα έχει δειχθεί ότι έχουν μεγαλύτερη εναπόθεση στον πνεύμονα και μια μεγαλύτερη αναλογία αυτών εναποτίθεται περιφερικά³⁵. Η πρώτη μελέτη με τη χρήση της σικλεσονίδης στο σοβαρό άσθμα έδειξε ελπιδοφόρα

αποτελέσματα. Η σικλεσονίδη μείωσε σημαντικά την ανάγκη για από του στόματος στεροειδή σε ασθενείς με κορτικοεξαρτώμενο άσθμα, ενώ παράλληλα διατήρησε τον έλεγχο της νόσου³⁶. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες που να εστιάζουν στο σοβαρό άσθμα για να επιβεβαιώσουν αυτά τα αποτελέσματα, να προσδιορισθεί ποιοι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν περισσότερο από τις θεραπευτικές αυτές επιλογές και να αποδειχθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητά τους.

Μακράς δράσης β2 διεγέρτες (LABA)

Όταν σε ασθενείς με μέτριο έως και σοβαρό άσθμα δεν μπορεί να επιτευχθεί ο έλεγχος του άσθματος με μέτριες δόσεις ICS, όλες οι διαθέσιμες οδηγίες προτείνουν την προσθήκη ενός LABA^{11,15}. Μελέτες που έγιναν στις αρχές του '90 έδειξαν πως παρότι τα ICS είναι τα καλύτερα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η συνδυασμένη θεραπεία ICS με LABA οδήγησε σε καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων και λιγότερες παροξύνσεις σε σχέση με τον διπλασιασμό της δόσης των ICS. Το μεγαλύτερο όφελος των LABA στη θεραπεία του άσθματος προκύπτει από την βρογχοδιασταλτική δράση τους, ενώ η αναφερόμενη αντιφλεγμονώδη δράση τους φαίνεται να είναι προσθετική στην βρογχοδιασταλτική τους ενέργεια³⁷.

Τα τελευταία χρόνια προέκυψε ένα θέμα όσον αφορά στην ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης των LABA στο άσθμα³⁸. Αυτό κυρίως οφειλόταν στα αποτελέσματα της μελέτης SMART, στην οποία παρατηρήθηκαν παροξύνσεις απειλητικές για τη ζωή και θάνατοι σε μερικούς ασθματικούς ασθενείς που χρησιμοποιούσαν LABA, κυρίως όμως ως μονοθεραπεία³⁹. Ωστόσο, πρόσφατες μετα-αναλύσεις δείχνουν ξεκάθαρα πως κανένας τέτοιος κίνδυνος δεν υπάρχει όταν τα LABA συνδυάζονται με ICS^{40,41}. Γι' αυτό το λόγο πολλοί γιατροί προτιμούν να χορηγούν αυτές τις 2 κατηγορίες φαρμάκων σε μια συσκευή παρά σε ξεχωριστά σκευάσματα, έτσι ώστε να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο οι ασθενείς με άσθμα να χρησιμοποιήσουν το LABA ως μονοθεραπεία⁴².

Μια νέα κατηγορία LABAs με μεγάλη διάρκεια ημιζωής, που ονομάζονται επίσης εξαιρετικά μακράς δράσης β2-διεγέρτες (ultra-LABAs), βρίσκονται υπό ανάπτυξη με σκοπό να επιτευχθεί η άπαξ ημερησίως χορήγησή τους. Ένας από αυτούς, η ινδακατερόλη, έχει ήδη εγκριθεί και χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), αλλά μέχρι τώρα στο άσθμα μόνο λίγες κλινικές μελέτες διάρκειας έως 28 ημερών έχουν δημοσιευθεί⁴³⁻⁴⁵. Αν και οι μελέτες αυτές έχουν επιβεβαιώσει την καταλληλότητα της ινδακατερόλης για εφάπαξ ημερήσια χορήγηση, σε συνδυασμό με

ένα ευνοϊκό συνολικό προφίλ ασφάλειας και ανοχής, η ινδακατερόλη δεν έχει ακόμη εγκριθεί για τη θεραπεία του άσθματος ενώ κλινικές μελέτες στο σοβαρό άσθμα εξακολουθούν να εκκρεμούν.

Συνδυασμένη θεραπεία (ICS+LABA)

Είναι πλέον γνωστό τόσο από *in vivo* όσο και από *in vitro* μελέτες, ότι τα ICS σε συνδυασμό με τα LABA εμφανίζουν πρόσθετα ή και ακόμα συνεργικά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα, αιτιολογώντας έτσι την χρήση της συνδυασμένης αυτής θεραπείας LABA/ICS στο άσθμα και ιδιαίτερα στη σοβαρή νόσο⁴⁶. Η θεραπεία ICS/LABA βελτιώνει τις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων, τις ημέρες ελέγχου του άσθματος και την σχετιζόμενη με το άσθμα ποιότητα ζωής, ενώ μειώνει τον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο και των επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών^{1,2}. Συνδυασμοί ICS/LABA (που περιέχουν βουδεσονίδη και φορμοτερόλη) έχουν τελευταία χρησιμοποιηθεί όχι μόνο ως θεραπεία συντήρησης αλλά και ως θεραπεία διάσωσης/ανακούφισης (στρατηγική της μίας συσκευής)⁴⁷. Πολλές κλινικές μελέτες που έχουν γίνει τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά δείχνουν κλινικά οφέλη με αυτή την στρατηγική, κυρίως στην μείωση των παροξυσμών της νόσου⁴⁸. Παρ' όλα αυτά η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της στρατηγικής αυτής στο σοβαρό άσθμα δεν έχει ακόμη μελετηθεί, ενώ η χρήση της έχει συνδεθεί με αύξηση των ηωσινόφιλων στα πτύελα και στις βιοψίες⁴⁹. Η προσέγγιση αυτή λοιπόν ίσως είναι λιγότερο κατάλληλη για τους ασθματικούς με σοβαρό άσθμα που δεν αντιλαμβάνονται επαρκώς τα συμπτώματά τους ή που απαιτούν πολύ υψηλές καθημερινές δόσεις ICS.

Από την άλλη πλευρά, φαίνεται πως όλοι οι ασθματικοί ασθενείς με σοβαρό άσθμα δεν χρειάζονται απαραίτητα θεραπεία με υψηλή δόση ICS/LABA. Μια πρόσφατη μελέτη σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με σοβαρό/δύσκολο στη θεραπεία άσθμα, έδειξε πως μερικοί ασθματικοί πέτυχαν καλύτερα αποτελέσματα ενώ ελάμβαναν χαμηλή δόση ICS/LABA (σαλμετερόλης/φλουτικαζόνης) παρά όταν ελάμβαναν τις υψηλές δόσεις του συνδυασμού⁵⁰. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν μια περιορισμένη χρησιμότητα της υψηλής δόσης συνδυασμού ICS/LABA σε σύγκριση με τις εναλλακτικές λύσεις σε αυτή την συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών με σοβαρό άσθμα. Το πρόβλημα είναι πως η πλειονότητα των ασθενών με σοβαρό άσθμα παραμένουν συμπτωματικοί παρά την χρήση της συνδυασμένης θεραπείας με ICS και LABA. Σε αυτούς τους ασθενείς η προσθήκη ενός ή και περισσότερων ρυθμιστικών φαρμάκων, όπως ανταγωνιστή λευκοτριενίων, θεοφυλλίνης, κορτικοστεροειδών από το

στόμα ή/και αντι-IgE είναι πολλές φορές επιβεβλημένη^{10,15}.

Αντι-Λευκοτριένια (LTRAs)

Τα LTRAs συμπεριλαμβάνονται ήδη στις κατευθυντήριες οδηγίες ως επιπρόσθετη αγωγή για την θεραπεία του σοβαρού άσθματος^{10,15}. Στοιχεία που δείχνουν ότι η βιοσύνθεση των λευκοτριενίων δεν εξαρτάται από τα κορτικοστεροειδή και επιπλέον αναφορές για αυξημένα επίπεδα λευκοτριενίων στο σοβαρό άσθμα, οδήγησαν στην υπόθεση πως η χρήση ανταγωνιστών έναντι των μεσολαβητών αυτών θα ήταν πιθανώς ωφέλιμη για αυτούς τους ασθενείς⁵¹.

Επί του παρόντος, οι LTRAs που χρησιμοποιούνται σήμερα έχουν δείξει την αποτελεσματικότητά τους στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, στη μείωση των συμπτωμάτων, των νυκτερινών αφυπνίσεων και της ανάγκης για ανακουφιστική αγωγή, κυρίως στις ήπιες και μέτριες μορφές της νόσου⁵². Στους ασθενείς όμως με σοβαρά άσθμα δεν υπάρχει κάποια σαφή απόδειξη του οφέλους τους. Μελέτες έχουν δείξει είτε βελτίωση σε μια μικρή υποομάδα ασθενών με σοβαρό άσθμα ή καμία βελτίωση⁵³⁻⁵⁵. Ωστόσο, σε ασθματικούς ασθενείς με ευαισθησία στην ασπιρίνη η προσθήκη ενός LTRA στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να οδηγήσει σε κλινικό όφελος και για το λόγο αυτό συστήνεται από τις οδηγίες⁵⁶. Προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες για την χρήση των LTRAs ως πρόσθετης αγωγής στο σοβαρό άσθμα, σίγουρα χρειάζεται να σχεδιαστούν και να γίνουν.

Θεοφυλλίνη

προτείνετε ως επιπρόσθετη αγωγή στη θεραπεία με ICS, παρόλο που οι μελέτες δείχνουν ότι τα LABA είναι πιο αποτελεσματικά στη βελτίωση των συμπτωμάτων και της αναπνευστικής λειτουργίας⁵⁷. Η χρήση της στο σοβαρό άσθμα δεν είναι ξεκάθαρη, αλλά μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι εξασφαλίζει πρόσθετα βρογχοδιασταλτικά οφέλη όταν προστίθεται σε μια μέτρια δόση συνδυασμού ICS/LABA σε συμπτωματικούς ασθενείς⁵⁸. Επιπλέον, άλλες μελέτες έδειξαν ότι η από του στόματος αργής αποδέσμευσης θεοφυλλίνη σε συνδυασμό με εισπνεόμενη σαλμετερόλη, ασκεί πρόσθετα βρογχοδιασταλτικά αποτελέσματα στους ασθματικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή απόφραξη⁵⁹. Απ' την άλλη όμως, σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με κακά ελεγχόμενο άσθμα, η χορήγηση χαμηλής δόσης θεοφυλλίνης και μοντελουκάστης δεν βελτίωσε τον έλεγχο του άσθματος, παρά την μικρή βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας⁵³. Τελικά, μελέτες που να χρησιμοποιούν θεοφυλλίνη σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις ICS και LABA σίγουρα απουσιάζουν

από τη βιβλιογραφία, ενώ η θεωρία πως η θεοφυλλίνη ίσως «ξεκλειδώνει» την αντίσταση στα κορτικοειδή που παρατηρείται σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα⁶⁰ απομένει να αποδειχθεί σε στοχευμένες κλινικές μελέτες.

Αντι-IgE μονοκλωνικό αντίσωμα (Omalizumab)

Η IgE διαδραματίζει ένα κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του αλλεργικού άσθματος. Ειδική IgE εναντίον συγκεκριμένου αντιγόνου παράγεται από τα Β κύτταρα που έχουν υποστεί μετατροπή από κύτταρα ικανά για παραγωγή IgM σε παραγωγή IgE, υπό την επίδραση της ιντερλευκίνης 4 και 13. Η κυκλοφορούσα IgE συνδέεται με υποδοχείς υψηλής συγγένειας που εκφράζονται στην επιφάνεια μαστοκυττάρων και βασεόφιλων, οδηγώντας στην εκκίνηση της ασθματικής φλεγμονής. Το omalizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IgE το οποίο συνδέεται στην Cε3 περιοχή της βαριάς αλυσού της IgE, την περιοχή δηλαδή σύνδεσης της IgE με τον υποδοχέα υψηλής συγγένειας (FcεRI), εμποδίζοντας έτσι τη σύνδεση της IgE με τον υποδοχέα της⁶¹.

Το omalizumab έχει πρόσφατα πάρει έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με μέτριο έως σοβαρό άσθμα, οι οποίοι έχουν θετική δερματική δοκιμασία ή *in vitro* αντιδραστικότητα σε ένα ολοετές αεροαλλεργιογόνο και των οποίων τα συμπτώματα δεν ελέγχονται επαρκώς με τη θεραπεία ICS/LABA^{11,15}. Σε γενικές γραμμές, η χορήγηση του omalizumab έχει αποδειχθεί ασφαλής και τα δεδομένα στη βιβλιογραφία δείχνουν αποτελεσματικότητά του φαρμάκου σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα^{62,63}. Μια πρόσφατη ανασκόπηση για την ασφάλεια του φαρμάκου, με δεδομένα από περισσότερους από 7500 ασθενείς, ανέφερε ότι η επίπτωση της αναφυλαξίας ήταν 0,14% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με omalizumab, χωρίς επίσης ενδείξεις αυξημένου κινδύνου κακοήθους νεοπλασίας ή θρομβοπενίας⁶⁴. Πολλαπλές μελέτες σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα έχουν αναφέρει ότι η προσθήκη του omalizumab έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση των παροξύνσεων και των νοσηλείων, στην βελτίωση της ποιότητας ζωής, στα συμπτώματα του άσθματος και την πνευμονική λειτουργία, καθώς επίσης και στη μείωση της χρήσης στεροειδών⁶⁵⁻⁶⁸. Ως εκ τούτου, το omalizumab φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για ορισμένους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Ωστόσο, ίσως περισσότεροι και από το ήμισυ των ασθματικών με σοβαρό άσθμα είναι μη-ατοπικοί και ως εκ τούτου η χρήση του omalizumab είναι μια περιορισμένη επιλογή στη μεγάλη και ετερογενή αυτή ομάδα του σοβαρού άσθματος. Ένα άλλο ζήτημα είναι η διάρκεια της θεραπείας, η οποία εξακολουθεί να

είναι αδιευκρίνιστη. Μελέτες έδειξαν ότι η διακοπή του omalizumab οδηγεί σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα⁶⁹, ενώ μερικοί ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία μετά από 5 ή 6 χρόνια κατάφεραν να διατηρήσουν ένα καλό έλεγχο της νόσου⁷⁰.

Μακρολίδες

Ο πιθανός ρόλος των χρόνιων λοιμώξεων στο σοβαρό άσθμα είναι υπό εξέταση. Η μόλυνση από χλαμύδια της πνευμονίας έχει συνδεθεί με χαμηλότερη τιμή βίαια εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁) για μια συγκεκριμένη διάρκεια του άσθματος⁷¹ και επιπλέον η σύνθεση της μικρο-χλωρίδας των αεραγωγών σχετίζεται με το βαθμό βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (AHR) μεταξύ των ασθενών με όχι καλά ελεγχόμενο άσθμα⁷². Παρά το γεγονός ότι τα αντιβιοτικά δεν έχουν κανένα ρόλο στην τρέχουσα αντιμετώπιση του άσθματος, ορισμένες μακρολίδες έχουν αποδειχθεί ότι έχουν αντιφλεγμονώδη δράση^{73,74}. Σε ασθενείς με ορολογικά στοιχεία μόλυνσης από μυκόπλασμα, η θεραπεία με μακρολίδια έδειξε κλινικό όφελος με βελτίωση του FEV₁ και μείωση των επιπέδων φλεγμονωδών κυτοκινών και της AHR^{75,76}. Σε σοβαρό ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα, αγωγή για 8 εβδομάδες με κλαριθρομυκίνη μείωσε σημαντικά την IL-8 και τα ουδετερόφιλα στους αεραγωγούς ενώ βελτίωσε και την ποιότητας ζωής⁷⁷. Επίσης, σε μια αναφορά περίπτωσης τριών ηλικιωμένων ασθενών με κορτικοεξαρτώμενο άσθμα, δύο εκ των τριών ασθενών κατάφεραν να διακόψουν τη θεραπεία με κορτικοειδή μετά από ένα έτος θεραπείας με κλαριθρομυκίνη⁷⁸. Από την άλλη πλευρά, σε μια πρόσφατη μελέτη από το Δίκτυο για την κλινική έρευνα στο Άσθμα (Asthma Clinical Research Network - ACRN), η θεραπεία με κλαριθρομυκίνη σε ενήλικες με ήπιο έως μέτριο άσθμα δεν βελτίωσε τον έλεγχο του άσθματος, αν και υπήρξε μια βελτίωση στην AHR⁷⁹. Έτσι, αν και τα αρχικά στοιχεία για τη χρήση της κλαριθρομυκίνης στο σοβαρό άσθμα δείχνουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα, απαιτούνται επιπλέον καλά σχεδιασμένες μελέτες για την αξιολόγηση της πραγματικής τους αξίας και τον καθορισμό των ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο από αυτή τη θεραπεία.

Μακράς δράσης αντιχολινεργικά

Τα εισπνεόμενα αντιχολινεργικά, τα οποία ανταγωνίζονται τους μουσκαρινικούς υποδοχείς στους αεραγωγούς, είναι πολύ αποτελεσματικά σε ασθενείς με ΧΑΠ. Στο άσθμα, τα αντιχολινεργικά είναι πολύ λιγότερο αποτελεσματικά από τους β2-αγωνιστές, αλλά μερικές φορές

χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία των παροξύνσεων άσθματος⁸⁰. Μια ανασκόπηση Cochrane κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση των αντιχολινεργικών ως συμπληρωματική θεραπεία στους ασθενείς των οποίων το άσθμα δεν ελέγχεται καλά με την υπάρχουσα αγωγή⁸¹. Ωστόσο, η ανασκόπηση αυτή βασίστηκε σε στοιχεία που αφορούν τη χρήση του ιπρατρόπιου στο χρόνιο άσθμα ενώ το νεότερο μακράς δράσης αντιχολινεργικό, τιοτρόπιο, δεν αξιολογήθηκε.

Πιο πρόσφατα, μια πρόδρομη ιαπωνική μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών με σοβαρό άσθμα, ανέφερε κάποια οφέλη από τη χρήση του βρωμιούχου τιοτρόπιου σε ασθενείς με μη ηωσινοφιλική φλεγμονή στα προκλητά πτύελα⁸². Σε μια άλλη μελέτη από την Κορέα, ο Park και συν έδειξαν ότι το 30% των ασθματικών με μειωμένη πνευμονική λειτουργία και παρουσία του πολυμορφισμού Arg16Gly στον β2-αδρενεργικό υποδοχέα, ανταποκρίθηκαν στην προσθήκη τιοτρόπιου⁸³. Τέλος, πριν από 6 μήνες δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μιας διπλής-τυφλής μελέτης με 210 ασθενείς με μη ελεγχόμενο άσθμα, στην οποία συγκρίθηκε το τιοτρόπιο με τη σαλμετερόλη έναντι του διπλασιασμού των ICS⁸⁴. Στη μελέτη αυτή, το τιοτρόπιο βελτίωσε τα συμπτώματα και την πνευμονική λειτουργία των ασθματικών ασθενών και η βελτίωση αυτή ήταν ισοδύναμη με την προσθήκη της σαλμετερόλης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης προκάλεσαν πολλές συζητήσεις και κριτική, με σχόλια όχι μόνο στο *New England Journal of Medicine*^{85,86}, αλλά και σε άλλα περιοδικά⁸⁷. Αναζητώντας επερχόμενες κλινικές μελέτες στη βάση δεδομένων του ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>), υπάρχουν 2 τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο τέτοιες μελέτες, για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του τιοτροπίου ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα (Μελέτη 1 - NCT00772538 και Μελέτη 2 - NCT00776984)^{88,89}. Η στρατολόγηση των ασθενών έχει ήδη τελειώσει (περίπου 900 ασθενείς) και η τελική ημερομηνία συλλογής στοιχείων για τους πρωτεύοντες στόχους των μελετών υπολογίζεται για τον Ιούλιο του 2011. Ας ελπίσουμε ότι τα αποτελέσματα των μελετών αυτών θα μας παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την αξία του τιοτροπίου ως επιπρόσθετη θεραπεία στο σοβαρό άσθμα.

Ανοσοκατασταλτικά

Για την ελαχιστοποίηση των μακροπρόθεσμων συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες διάφορες εναλλακτικές

θεραπείες. Αυτές περιλαμβάνουν την κυκλοσπορίνη, την μεθοτρεξάτη και τα άλατα χρυσού⁸⁰⁻⁹². Σε γενικές γραμμές, τα φάρμακα αυτά έχουν δοθεί σε ιδιαίτερα βαρείς ασθενείς, αλλά τα αποτελέσματα είναι μη ικανοποιητικά και οι παρενέργειες αρκετά σημαντικές⁹³. Για το λόγο αυτό τα στεροειδή εξακολουθούν να παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του σοβαρού άσθματος.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΟ ΣΟΒΑΡΟ ΑΣΘΜΑ (Πίνακας 2)

Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-άλφα

Ο TNF-άλφα αποτελεί ένα σημαντικό θεραπευτικό στόχο σε μια ποικιλία χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από Th1 ανοσολογική απάντηση, στην οποία συμμετέχουν κυρίως τα ουδετερόφιλα. Αν και το άσθμα θεωρείται κατά κύριο λόγο ηωσινοφιλική διαταραχή στην οποία κυριαρχούν οι Th2 κυτοκίνες, όταν η ασθένεια γίνεται πιο σοβαρή και χρόνια υιοθετεί Th1 τύπου χαρακτηριστικά με μεγαλύτερη συμμετοχή των ουδετερόφιλων⁹⁴. Ο TNF-άλφα έχει συσχετιστεί με πολλές πτυχές της παθοφυσιολογίας του άσθματος και υπάρχουν νέα στοιχεία που δείχνουν ότι μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις βαρύτερες μορφές της νόσου⁹⁵. Επειδή λοιπόν τα αυξημένα επίπεδα TNF-άλφα φαίνεται να είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα των πιο σοβαρών και κορτικοεξαρτώμενων μορφών άσθματος, η ειδική θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-άλφα έχει δοκιμαστεί και αξιολογηθεί σε αυτή την ομάδα.

Οι πρόδρομες μελέτες έδειξαν μια βελτίωση στην ποιότητα ζωής, την πνευμονική λειτουργία και τη AHR,

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μελλοντικές θεραπείες στο σοβαρό άσθμα

Θεραπεία	Βιβλιογραφική Αναφορά
Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-άλφα	96, 97, 98, 99, 100
Αντι-CD25 (Daclizumab)	101, 102
Αντι-Ιντερλευκίνη 4	103
Αντι-IL-5 μονοκλωνικό αντίσωμα (Mepolizumab)	106, 107, 108, 109, 110, 111
Αντι-Ιντερλευκίνη 9	113, 114, 115
Αντι-Ιντερλευκίνη 13	117, 118, 119, 120, 121
Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης (PDE)	122, 123, 124, 125, 126
Βρογχική θερμοπλαστική	127, 128, 129, 130, 131

με συνοδό μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων, σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα που έλαβαν θεραπεία με αντι-TNF-άλφα⁹⁶⁻⁹⁸. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των δύο πιο πρόσφατων μελετών μείωσαν τον αρχικό ενθουσιασμό για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αντι-TNF-άλφα. Στη μεγαλύτερη κλινική δοκιμή (309 ασθενείς) με χρήση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του TNF-άλφα (golimumab) στο σοβαρό επίμονο άσθμα, η δυσαναλογία κινδύνου-οφέλους λόγω των ανεπιθύμητων συμβαμάτων που παρατηρήθηκαν, είχε ως αποτέλεσμα την πρόωγη διακοπή της μελέτης στις 24 εβδομάδες⁹⁹. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μελέτη αυτή περιλάμβαναν σήψη, επανενεργοποίηση φυματίωσης, αυξανόμενο ποσοστό κακοήθειας και ένα θάνατο. Η δεύτερη μελέτη που δημοσιεύθηκε πριν από λίγους μήνες ήταν μια 12 εβδομάδων, φάσης 2 κλινική δοκιμή σε 132 ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό επίμονο άσθμα. Αν και δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενα προβλήματα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της δοκιμής, η κλινική αποτελεσματικότητα του αντι-TNF-άλφα μονοκλωνικού αντισώματος etanercept δεν τεκμηριώθηκε στο πληθυσμό αυτής της μελέτης¹⁰⁰. Μελλοντικές μελέτες σε συγκεκριμένους φαινοτύπους της νόσου θα μπορούσαν να παράσχουν μια σαφέστερη απάντηση ως προς το εάν πραγματικά υπάρχει ένας ρόλος για την αντι-TNF-άλφα θεραπεία σε ασθενείς με άσθμα. Ωστόσο μιλώντας για την παρούσα κατάσταση, οι αντι-TNF-άλφα παράγοντες δε φαίνεται να έχουν θέση στη θεραπεία του σοβαρού άσθματος.

Αντι-CD25 (Daclizumab)

Η φλεγμονή των αεραγωγών στο άσθμα προκαλείται και συντηρείται από τα CD4+ (Th2) κυττάρια που ενεργοποιούνται από την IL-2. Το daclizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-2R αλυσίδας άλφα (CD25) των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων, το οποίο μειώνει τον πολλαπλασιασμό και τη παραγωγή κυτοκινών από τα T-λεμφοκύτταρα και επίσης μειώνει την πρόσδεση της IL-2 στον υποδοχέα της¹⁰¹. Μόνο μία κλινική μελέτη, η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του daclizumab σε 115 ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό άσθμα, έχει δημοσιευθεί έως τώρα¹⁰². Η θεραπεία με Daclizumab βελτίωσε την πνευμονική λειτουργία και τον έλεγχο του άσθματος και παρέτεινε το χρόνο για την πρώτη παρόξυνση σε αυτό τον πληθυσμό των ασθματικών ασθενών, με ένα καλό προφίλ ασφάλειας. Παρ' όλα αυτά υπήρξαν κάποιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στη μελέτη αυτή όπως μια αναφυλακτοειδή αντίδραση και μία ιογενή μηνιγγίτιδα,

στην ομάδα των ασθενών που έλαβε το Daclizumab. Η μελέτη αυτή αποδεικνύει ότι το daclizumab μπορεί να έχει ένα ρόλο ως επιπρόσθετη θεραπεία σε σοβαρό άσθμα, αλλά σίγουρα απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

Αντι-Ιντερλευκίνη 4

Η ιντερλευκίνη 4 (IL-4) αποτελεί διαμεσολαβητή σε σημαντικές προ-φλεγμονώδεις λειτουργίες και μελέτες σε μοντέλα άσθματος σε ποντίκια έχουν δείξει ότι ο αποκλεισμός της IL-4 καταστέλλει σε μεγάλο βαθμό την αλλεργική φλεγμονώδη αντίδραση¹⁰³. Το Altrakincept είναι ένας ανθρώπινος ανασυνδυασμένος διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-4 (IL-4R), το οποίο ενεργεί ως ανταγωνιστής της IL-4. Στις αρχικές μελέτες σε ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα, η χορήγηση με νεφελοποίηση altrakincept εμπόδισε την πτώση της FEV₁ και την αύξηση των συμπτωμάτων, που παρατηρήθηκε αντίστοιχα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου μετά τη διακοπή της θεραπείας με ICS¹⁰⁴. Όμως η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου δεν επιβεβαιώθηκε σε κάποια μεγαλύτερη μελέτη ενώ δεν έχει μελετηθεί καθόλου σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα.

Αντι-IL-5 μονοκλωνικό αντίσωμα (Mepolizumab)

Η ιντερλευκίνη-5 (IL-5) είναι μία Th2 κυτταροκίνη που παίζει κεντρικό ρόλο στη στρατολόγηση, ενεργοποίηση και επιβίωση των ηωσινοφίλων στο αλλεργικό βρογχικό άσθμα¹⁰⁵. Στη θεωρία, το μπλοκάρισμα της IL-5 με αντι-IL-5 μονοκλωνικά αντισώματα, θα αναμενόταν να εξαφανίσει τα ηωσινόφιλα και να βελτιώσει τα συμπτώματα σε άτομα με άσθμα. Πράγματι, σε πρόδρομες μελέτες σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, η χορήγηση αντι-IL-5 μείωσε σημαντικά τον αριθμό των ηωσινοφίλων του περιφερικού αίματος και των πτυέλων, ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές όσον αφορά την πνευμονική λειτουργία ή την AHR¹⁰⁶. Επιπλέον, στις αρχικές κλινικές δοκιμές η θεραπεία με mepolizumab δεν φάνηκε να προσθέτει σημαντικά κλινικά οφέλη σε σχέση με παραμέτρους του ελέγχου του άσθματος, όπως η πνευμονική λειτουργία, η ποιότητα ζωής και τα συμπτώματα¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Δύο πρόσφατες όμως μελέτες, που εστίασαν σε ασθματικούς ασθενείς με επίμονη ηωσινοφιλία των αεραγωγών, έδειξαν ότι η θεραπεία με mepolizumab μείωσε τις παροξύνσεις και βελτίωσε τον έλεγχο του άσθματος χωρίς την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων^{109,110}. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι στο συγκεκριμένο φαινότυπο άσθματος, δηλαδή το εμμένον ηωσινοφιλικό άσθμα, η αντι-IL-5 θεραπεία πιθανώς να έχει ένα σημαντικό ρόλο να παίζει. Ψάχνοντας στη βάση δεδομένων του

ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>), υπάρχει τώρα σε εξέλιξη μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Μελέτη NCT01000506)¹¹¹ με στόχο να παράσχει περαιτέρω αποδείξεις σε αυτόν ερώτημα. Η ένταξη ασθενών σε αυτή τη μελέτη έχει ήδη τελειώσει (περίπου 600 ασθενείς) και τα πρώτα αποτελέσματα αναμένονται το επόμενο έτος.

Αντι-Ιντερλευκίνη 9

Η IL-9 είναι μια κυτοκίνη που παράγεται από τα CD4+ T-βοηθητικά κύτταρα και δρα ως ρυθμιστής των μαστοκυττάρων στους αεραγωγούς¹¹². *In vitro* και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η IL-9 είναι ένα σημαντικό φλεγμονώδες μεσολαβητής στο άσθμα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή των αεραγωγών, στη παραγωγή βλέννας και την βρογχική υπεραντιδραστικότητα¹¹³. Εξουδετέρωση της IL-9, σε μοντέλο άσθματος σε ποντίκια, μειώνει τον αριθμό των ηωσινοφίλων και αποτρέπει την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών¹¹⁴. Μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη φάσης II του MEDI-528, ενός εξανθρωπισμένου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της IL-9, έδειξε αποδεκτή ασφάλεια του φαρμάκου και ευρήματα που υποδηλώνουν κλινική δράση του σε άτομα με ήπιο έως μέτριο άσθμα¹¹⁵. Μελέτες της θεραπείας αυτής σε σοβαρό άσθμα σαφώς και λείπουν.

Αντι-Ιντερλευκίνη 13

Η IL-13 παράγεται από διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των Th1 και των CD4+ Th2 κυττάρων. Η IL-13 μοιράζεται πολλές λειτουργικές ιδιότητες με την IL-4, καθώς και οι δύο κυτταροκίνες έχουν την ικανότητα να συνδεθούν με ένα κοινό υποδοχέα, τον IL-4R¹¹⁶. Τα στοιχεία δείχνουν ότι μέσω συνδυασμένων δράσεων στα επιθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα, η IL-13 μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία από τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του άσθματος¹¹⁶. Σε ένα μοντέλο άσθματος σε ποντίκια, η χορήγηση αντι-IL-13 μονοκλωνικού αντισώματος ανέστειλε την AHR, την ηωσινοφιλική φλεγμονή και το πιο ενδιαφέρον, την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών¹¹⁷. Η πρώτη μελέτη των δύο εξανθρωπισμένων αντι-IL 13 αντισωμάτων IMA-638 και IMA-026 στο ήπιο άσθμα και σε μοντέλο πρόκλησης με αλλεργιογόνο, δημοσιεύτηκε πρόσφατα¹¹⁸. Σε αυτή τη μελέτη το IMA-026 φάνηκε να μειώνει την όψιμη φάση της ασθματικής αντίδρασης, όμως η μείωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σε μια άλλη μελέτη φάσης IIa στην οποία ελέγχθηκε το pitakinra, ένα εισπνεόμενο σκεύασμα που αναστέλλει τη δράση τόσο της IL-13 όσο και της IL-4 μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα

IL-4R, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων του εκπνεόμενου NO και βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας σε ασθματικούς ασθενείς¹¹⁹. Αντίθετα σε άλλες μελέτες, στις οποίες ασθενείς με μη ελεγχόμενο άσθμα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με άλλο αντι-IL-13 αντίσωμα, όπως το IMA-638¹²⁰ ή και ένα άλλο IL-4R ανταγωνιστή, το AMG 317, δεν επιβεβαιώθηκε η κλινική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών¹²¹. Απαιτούνται σίγουρα περαιτέρω μελέτες για να καθοριστεί αν και κατά πόσο η αντι-IL-13 θεραπεία θα είναι επωφελής στο χρόνιο σοβαρό άσθμα.

Αναστολείς της Φωσφοδιεστεράσης (PDE)

Η αυξημένη δράση της PDE4, που οφείλεται σε αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης ή της λειτουργικότητάς της, αποτελεί ένα πιθανό μηχανισμό στην παθογένεια του άσθματος. Οι προκλινικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα της αλλεργικής φλεγμονής, έχουν τεκμηριώσει την ικανότητα των αναστολέων της PDE4 να αναστέλλουν δύο σημαντικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα του άσθματος, την είσοδο των ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς και την βρογχική υπεραντιδραστικότητα¹²². Το Roflumilast, ένας από του στόματος αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία και τα συμπτώματα του άσθματος και μειώνει τη χρήση ανακουφιστικής αγωγής σε ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα^{123,124}. Ωστόσο, κάποιες δοσο-εξαρτώμενες παρενέργειες όπως ναυτία, διάρροια και κεφαλαλγία έχουν μετριάσει τον ενθουσιασμό για την εν λόγω κατηγορία φαρμάκων στη θεραπεία του άσθματος και άλλων αναπνευστικών ασθενειών. Μια στρατηγική για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών των από του στόματος αναστολέων της PDE4 είναι να μπορέσουμε να δώσουμε τα φάρμακα αυτά μέσω εισπνοής, και προκλινικές και κλινικές έρευνες του εισπνεόμενου αναστολέα της PDE4 βρίσκονται σε εξέλιξη^{125,126}. Ο πιθανός ρόλος αυτής της κατηγορίας των φαρμάκων σε ασθενείς με πιο σοβαρό άσθμα μένει να ερευνηθεί περαιτέρω.

Βρογχική θερμοπλαστική

Η βρογχική θερμοπλαστική (BT), μια βρογχοσκοπική διαδικασία για τη μείωση της μάζας των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών και τον περιορισμό του βρογχόσπασμου, έχει δοκιμαστεί σε ανθρώπους για τη θεραπεία του άσθματος. Τέσσερις κλινικές δοκιμές με τη χρήση της BT έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία 5 χρόνια¹²⁷⁻¹³⁰. Στη μεγαλύτερη και πιο πρόσφατη μελέτη (AIR2) συμμετείχαν 288 ενήλικα άτομα με σοβαρό άσθμα που παρέμεναν συμπτωματικά παρά τη θεραπεία με υψηλή δόση ICS

και LABA και τα οποία τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε ΒΤ ή σε εικονική διαδικασία σε αναλογία 2:1¹²⁸. Η ΒΤ βελτίωσε σημαντικά τη σχετιζόμενη με το άσθμα ποιότητα ζωής, ενώ επίσης οδήγησε στη μείωση των σοβαρών παροξύνσεων και της χρήσης των υπηρεσιών υγείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά την περίοδο αμέσως μετά τη θεραπεία (6 εβδομάδες μετά την τελευταία θεραπεία) συμπεριλαμβανομένων του βήχα, παροξύνσεων άσθματος και απόφραξης των αεραγωγών από βλέννη, ήταν σχετικά περισσότερες σε σχέση με την εικονική διαδικασία αλλά σε γενικές γραμμές καλά ανεκτές. Επιπλέον, στοιχεία για τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια της βρογχικής θερμοπλαστική δόθηκαν στη δημοσιότητα πριν από λίγους μήνες¹³¹. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη αρχική μελέτη AIR, συμμετείχαν στη συνέχεια και σε μια μακροχρόνια παρακολούθηση, τα αποτελέσματα της οποίας έδειξαν απουσία κλινικών επιπλοκών και διατήρηση σταθερών αναπνευστικών λειτουργιών (όπως αξιολογήθηκαν με την FVC και την FEV₁) για πάνω από μια 5ετή περίοδο μετά την ΒΤ. Η βρογχική θερμοπλαστική έλαβε πρόσφατα την έγκριση από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για χρήση σε ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών με σοβαρό επίμονο άσθμα, μη ελεγχόμενο με ICS και LABA.

Παρ' όλα αυτά, η βρογχική θερμοπλαστική είναι μια αρκετά περίπλοκη και χρονοβόρα διαδικασία - η διάρκεια της για ένα και μόνο λοβό είναι συχνά αρκετά μεγαλύτερη από ό,τι η διάρκεια μιας βρογχοσκόπησης ρουτίνας. Ως εκ τούτου, η βρογχική θερμοπλαστική θα πρέπει να θεωρείται μια πολύπλοκη επεμβατική βρογχοσκόπηση και θα πρέπει να είναι στα χέρια έμπειρων βρογχοσκόπων και μέσα σε ειδικά κέντρα για το άσθμα, για να εξασφαλιστεί ότι εκτελείται με ασφάλεια. Η ΒΤ αναμένεται να βρει χρήση στο μέλλον σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, παράλληλα με τα διαθέσιμα φάρμακα, για να μπορούσαμε να αποκτήσουμε μεγαλύτερης διάρκειας βελτίωση στο συνολικό έλεγχο της νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά την θεραπεία με πολλά φάρμακα (υψηλές δόσεις εισπνεόμενων + από του στόματος στεροειδών, μακράς δράσης β2-διεγέρτες, και άλλα ρυθμιστικά φάρμακα), πολλοί ασθενείς με σοβαρό άσθμα παραμένουν χωρίς έλεγχο της νόσου. Υπάρχει λοιπόν επιτακτική ανάγκη για νέα, πιο αποτελεσματικά και ασφαλή φάρμακα. Προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που να εστιάζουν στο σοβαρό άσθμα, πρέπει οπωσδήποτε να γίνουν ώστε να εξεταστεί το όφελος κάθε μίας θεραπείας αλλά και του συνδυασμού αυτών. Επιπλέον πρέπει να ελεγχθεί προοπτικά, αν οι δείκτες που εμφανίζονται να προβλέπουν τις φαρμακευτικές απαντήσεις σε ήπιο-μέτριο άσθμα, όπως η AHR, τα ηωσινόφιλα των πτυέλων και το NO, έχουν κλινική σημασία και στο σοβαρό άσθμα. Αυτές οι μελέτες πρέπει να γίνουν σε καλά χαρακτηρισμένους ασθενείς με χρήση φαινοτυπικών αλλά κατά πάσα πιθανότητα και γονοτυπικών δεικτών και να αξιολογηθεί προσεκτικά η απάντηση. Οι μελέτες αυτές επίσης θα πρέπει να περιλαμβάνουν εκτός από τα παραδοσιακά σημεία εκτίμησης (πνευμονική λειτουργία, AHR και δείκτες φλεγμονής) και σημεία που ενδιαφέρουν πρωτίστως τον ασθενή (συμπτώματα και έλεγχο της νόσου, ποιότητα ζωής και πρόληψη των παροξύνσεων). Για την εκτίμηση των περισσότερων από τα αποτελέσματα της θεραπείας, ιδίως όμως του ελέγχου του άσθματος και των εξάρσεων, η διάρκεια των μελετών θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 6 μήνες και κατά προτίμηση περισσότερο. Έχουμε την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για την πλειοψηφία των ασθματικών ασθενών μας, αλλά χρειαζόμαστε επειγόντως κάτι περισσότερο για το σοβαρό φαινότυπο της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Severe asthma

Current and future treatments

Eleftherios Zervas¹,
Chris Brightling²,
Mina Gaga¹

¹7th Pneumology Department and Asthma Centre, Athens Chest Hospital, Athens, Greece

²Institute for Lung Health, University of Leicester, Glenfield Hospital, UK

Key words:

- Severe asthma,
- definition,
- treatment

SUMMARY. Most forms of asthma can be controlled by inhaled corticosteroids (ICS), but a substantial number of patients still experience symptoms and limitations in their personal and social life despite being on appropriate maintenance therapy. These patients with severe asthma account for almost half of the cost of the disease and most of its morbidity and mortality. To date, the use of ICS and long acting bronchodilators (LABAs) is the basis of severe asthma treatment, but the optimal use and dosage of these drugs should be determined based on the available evidence. Anti-immunoglobulin E (anti-IgE) has been recently established for the treatment of patients with severe allergic asthma whose symptoms are inadequately controlled with ICS/LABA. The use of long-acting anticholinergics (LAMA) as add-on therapy is currently under investigation in clinical trials. Alternative forms of treatment, such as macrolide therapy, have produced conflicting results, while an approach based on anti-tumour necrosis factor- α (anti-TNF α) has proven ineffective. The targeted inhibition of interleukin (IL) 2, IL 4, IL 5, IL-9 and IL 13 is currently being investigated. A non-drug treatment, bronchial thermoplasty (BT), has been reported to provide some benefits to patients with severe asthma, but the long-term benefit/risk ratio for BT is unknown at present. In view of the heterogeneity of severe asthma, the present challenge is to determine the appropriate phenotype for current and innovative forms of treatment. *Pneumon 2011, 24(4):405-413.*

INTRODUCTION

Over the past years, extensive research into the mechanisms and treatment of asthma has led to a better understanding of the disease and to a more comprehensive approach to its therapy. Clinical studies show that most patients with asthma can achieve control and lead normal lives with the use of the currently available medications¹⁻³. On the other hand, surveys show that, in real life, a substantial number of patients still experience symptoms and limitations in their personal and social activities^{4,5}. This is a

Correspondence to:

Eleftherios Zervas,
Pneumologist, 7th Pneumology Dept.
and Asthma Centre, Athens Chest Hospital,
Mesogion Ave. 152, 11527 Athens, Greece
Tel.: 210 7763306, Fax: 210 7781911,
E-mail: lefzervas@yahoo.gr

matter of concern for both the medical community and health authorities, as control of asthma can and should be achieved in the majority of patients⁶. It is also apparent that some patients with asthma have a more severe form of the disease than others, comprising a small but clinically important group with a substantial financial, societal and personal burden of disease. Patients with severe asthma may experience frequent or debilitating symptoms and limitation of their activities; they have frequent exacerbations and hospitalizations and they account for over half of the cost of the disease and most of its mortality^{7,8}.

Many definitions and terms regarding severe asthma have been used in the literature; "refractory asthma", "difficult-to-treat asthma", "therapy resistant asthma", "steroid-dependent asthma", "brittle asthma", etc., are some of the terms used to label this condition. In 1999, the European Respiratory Society (ERS) Taskforce on severe asthma agreed on the term "difficult to treat asthma" to include all such cases of asthma⁹. Difficult/therapy resistant asthma was defined by this taskforce as "asthma, which is poorly controlled in terms of chronic symptoms, episodic exacerbations, persistent and variable airway obstruction and a continued requirement for short-acting β -2-agonists despite delivery of a reasonable dose of inhaled corticosteroids". One year later, the American Thoracic Society (ATS) Workshop reached a consensus on the term "refractory asthma"¹⁰, to describe this subgroup of asthmatic patients with troublesome disease. In the current global initiative for asthma (GINA) guidelines¹¹, the diagnosis of "severe asthma" in patients who are receiving regular asthma medication is based on both the clinical features present and the step of the daily medication regimen that the patient is currently on. According to this definition, both those patients who need oral corticosteroids to remain under control and those with ongoing asthma symptoms despite appropriate maintenance therapy for moderate asthma [i.e., high dose inhaled corticosteroids (ICS) combined with long-acting β -2-agonists] should be regarded as having severe asthma. The ERS, ATS and GINA definitions fit in with the updated World Health Organisation (WHO) workshop report on uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations¹². In this report, severe asthma is defined by the level of current clinical control and risks as "uncontrolled asthma which can result in risk of frequent severe exacerbations (or death) and/or adverse reactions to medications and/or chronic morbidity".

Although these definitions include the response to treatment, it must be taken into account that response

to treatment may be slow or that a patient may appear to respond but then relapse quickly and present with new exacerbations. The term, "severe asthma" should therefore apply to patients whose asthma remains difficult to control despite extensive re-evaluation of the diagnosis and avoidance or treatment of exacerbating factors, and following a period of at least 6 months of close monitoring and tailored and rigorous management by an asthma specialist¹³. Because severe asthma is a chronic, debilitating disease and may prove fatal, it is essential to understand the associated factors and mechanisms and to treat it effectively¹⁴. This update presents information from recent relevant publications regarding current management options and forms of treatment under investigation for this phenotype of asthma.

THE MANAGEMENT OF SEVERE ASTHMA

The pharmacological approach to the treatment of severe asthma is similar to that used for the treatment of patients with milder phenotypes of the disease. The vast majority of patients with difficult asthma meet the criteria of the GINA¹¹ or National Asthma Education and Prevention Program guidelines¹⁵ for step 5 or 6 treatment approach and require high dose ICS and inhaled long-acting β -2-agonists (LABAs), along with additional medication, such as oral steroids, leukotriene-antagonists and theophylline or anti-immunoglobulin E (anti-IgE) for patients with allergic asthma. To date, ICS and LABAs constitute the basis of severe asthma treatment, but research into the use of newer compounds has already produced some promising results. Before taking the decision to increase asthma medication and/or to introduce newly available but expensive add-on treatment, the treating physicians should first confirm the diagnosis of asthma, review the patient's compliance with medications and inhaler technique, investigate possible exposure to triggers at home or work and diagnose and treat co-morbid conditions¹³.

Many patients characterized as having severe/refractory asthma have in reality other conditions which may have symptoms similar to those of asthma. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is often misdiagnosed as asthma, especially in older smokers¹⁶. Other possible diagnoses include vocal cord dysfunction, bronchiolitis obliterans (BO), bronchiectasis, allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), Churg-Strauss syndrome and benign or malignant tumours of the airways¹⁷. In a recent Canadian study about one-third of individuals with physician-

diagnosed asthma were found not to have asthma when objectively assessed¹⁸. Another issue is compliance with the treatment, especially inhaled and oral corticosteroids. In a UK study examining the prevalence of non-adherence to corticosteroid medication in difficult asthma, 88% of severe asthmatics admitted poor adherence to inhaled therapy, while 45% of those prescribed oral steroids were not taking the medication¹⁹. Similar results have been reported all over the world²⁰⁻²², emphasizing the need for objective and direct measures of adherence as part of the assessment and management of severe asthma. Finally, severe asthma is frequently complicated by significant co-morbidities, such as depression, osteoporosis, diabetes mellitus (DM), hormonal dysfunction and obesity, which further debilitate patients and which should be addressed in parallel to the asthma treatment. When evaluating a patient with severe asthma, therefore, it is important to look for possible aggravating factors or co-morbidities and to try to eliminate or manage these conditions, in order to improve asthma control²³.

CURRENT TREATMENTS IN SEVERE ASTHMA

(Table 1)

Inhaled corticosteroids (ICS)

ICS are extremely potent anti-inflammatory medications and are the most efficacious therapy currently available for optimal asthma management. They address most of the causes of airflow obstruction in asthma, including mucosal oedema, airway inflammation, increased mucus secretion, and airway remodelling²⁴. High-dose ICS ($\geq 1,200$

$\mu\text{g/day}$ of beclomethasone, or equivalent) constitute the basis of treatment of severe/refractory asthma, but additional controller medications are almost always needed and their use is recommended in the guidelines^{11,15}. These regimes, however, are not always successful in patients with severe asthma and there are still many "grey" areas regarding steroid-responsiveness and safety issues.

The optimal starting and maintenance doses of ICS for severe asthma are not clearly documented. Studies and reviews in this field demonstrate a relatively flat efficacy curve for ICS and increasing side effects with higher doses^{25,26}. High doses are frequently prescribed, however, and significant side effects of high dose ICS use are reported. These issues demonstrate the need to establish the optimal/highest dose of ICS for severe asthma, and the need for titration. In a study published by Reddel et al²⁷, a starting dose of 3,200 $\mu\text{g/day}$ of budesonide in uncontrolled asthma lead to improvement in airway hyperreactivity (AHR) than a starting dose of 1,600 μg , but patients remained equally well controlled when tapered to the lower dose ($\sim 1,600 \mu\text{g}$). The small benefits of commencing with a high ICS dose do not warrant its routine use when compared to moderate or low dose ICS. In a study by the Leicester group, two distinct phenotypic groups were identified in severe/refractory asthma, characterized by marked discordance between symptom expression and eosinophilic airway inflammation, namely the early-onset, symptom predominant and the late-onset, inflammation predominant variants²⁸. Managing these discordant subgroups guided by inflammatory markers in addition to clinical measurements leads to a reduction in exacerbation frequency in the inflammation-predominant cluster and a significant dose reduction of ICS in the symptom-predominant cluster, without compromising asthma control. These results suggest the importance of sub-phenotypes in severe asthma and also indicate the need for current and new biomarkers to predict response to corticosteroid therapy in these patients^{29,31}.

Another issue with ICS therapy in severe asthma is its effect on the small airways. More severe asthma is associated with greater peripheral inflammation, as identified in peripheral lung tissue specimens taken transbronchially^{32,33} and increased airway closure in wash-out studies³⁴. These findings point to the important role of small airways disease in severe asthma and provide indications for anti-inflammatory treatment of the peripheral airway compartment. Small-particle aerosols, such as hydrofluoroalkane-134a (HFA) beclomethasone and ciclesonide, which have particle size of around 1 μm ,

TABLE 1. Documentation of current forms of treatment for severe asthma

TREATMENT	REFERENCES
Inhaled corticosteroids (ICS)	24, 25, 26, 27, 28, 30, 35, 36
Long-acting β_2 -agonists (LABA)	37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45
Combination therapy (ICS+LABA)	1, 2, 46, 47, 48, 49, 50
Anti-Leukotrienes (LTRAs)	51, 52, 53, 54, 55, 56
Theophylline	53, 57, 58
Anti-IgE monoclonal antibody (Omalizumab)	61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70
Macrolides	74, 75, 76, 77, 78, 79
Long-acting anticholinergics	80, 82, 83, 84, 88, 89
Immunosuppressives	90, 91, 92, 93

have recently become available. These formulations have been shown to have a greater and more peripheral lung deposition³⁵. Ciclesonide, a newer ICS compound, has also shown promise in severe asthma; ciclesonide significantly reduced the need for oral corticosteroids in patients with corticosteroid dependent asthma, while maintaining asthma control³⁶. Further studies focusing on severe asthma are needed to confirm these findings, to determine which patients can benefit most from this therapeutic option and to prove long-term efficacy.

Long-acting β 2-agonists (LABA)

When adequate levels of asthma control cannot be achieved with medium doses of ICS, all the available guidelines recommend the addition of a LABA in patients with moderate to severe asthma^{11,15}. Studies performed since the early 1990s have shown that although ICS are the best anti-inflammatory medications, combination treatment with ICS and a LABA resulted in better symptom control and fewer exacerbations compared to doubling the ICS dosage. The major benefit of LABAs in the treatment of asthma derives from their bronchodilator activity, with an additive contribution from their anti-inflammatory action³⁷.

In the past few years the issue of the safety of the long term use of LABAs in asthma has emerged³⁸. This mainly arose from the findings of the Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART) study, in which life-threatening exacerbations and death occurred in some patients using LABA monotherapy³⁹. Recent meta-analyses, however, have clearly shown no such increased risk when LABAs are combined with ICS^{40,41}. These two classes of medication can be used in a single inhaler to minimize the risk of LABA monotherapy⁴².

A new class of LABAs with long half-lives, also called ultra long-acting β 2-agonists (ultra-LABAs), are currently under development with the purpose of achieving once-daily dosage. One of these, indacaterol, has already been adopted in current clinical practice in the management of COPD, but to date only few clinical studies have been published of its use in asthma, for up to 28 days' duration⁴³⁻⁴⁵. Although these studies have confirmed the suitability of indacaterol for once daily dosage, along with a favourable overall safety and tolerability profile, indacaterol has not yet been approved for asthma management, and clinical studies of its use in severe asthma are still pending.

Combination therapy (ICS+LABA)

It is now well recognized from both *in vitro* and *in vivo* studies that administration of ICS in combination

with LABA produces additive or even synergistic anti-inflammatory effects, providing a strong rationale for the use of LABA/ICS combination therapy in asthma, and especially in the severe phenotype of the disease⁴⁶. ICS/LABA therapy improves lung function, asthma control days and asthma-related quality of life, and reduces the risk of hospitalization and emergency room visits^{1,2}. Combinations of ICS and LABA (containing budesonide and formoterol) have been used lately, not only as maintenance therapy but also as rescue/relief treatment (single inhaler strategy)⁴⁷. Numerous clinical trials performed in both adults and children have shown clinical benefits with this strategy, mainly in the reduction of exacerbations⁴⁸. The long-term consequences of single inhaler therapy in severe asthma have not yet been studied, however, and its prolonged use has been associated with significant increases in sputum and biopsy eosinophilia⁴⁹. This approach may be less suitable for patients with severe asthma who are poor perceivers of symptoms or who require very high daily doses of ICS.

On the other hand, it appears that not all patients with severe asthma necessarily need high dose ICS/LABA therapy. A recent study aiming to assess the response of high-dose salmeterol/fluticasone combination in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma concluded that some achieve a better outcome while receiving a low-dose ICS/LABA combination⁵⁰. This study showed a limited value of high-dose ICS/LABA combination compared with the alternatives in this particular group of patients with severe asthma. The problem is that the vast majority of patients with severe asthma remain symptomatic despite the use of combined LABA and ICS therapy. In these patients the addition of at least a leukotriene antagonist, slow-release theophylline or even oral corticosteroids and anti-IgE is advocated^{11,15}.

Anti-Leukotrienes (LTRAs)

LTRAs are currently included in the guidelines as add-on therapy for the treatment of severe asthma^{11,15}. As the biosynthesis of leukotrienes is corticosteroid independent and increased urinary leukotriene levels are observed in severe asthma, it is thought that anti-leukotrienes would be beneficial in these patients⁵¹. Although guideline recommended, currently used leukotriene modifiers have been proven efficacious in improving pulmonary function, reducing symptoms, decreasing night-time awakenings and rescue medication needs, mainly in the mild-moderate phenotype of the disease⁵², there is no definite evidence of benefit in patients with severe asthma: studies have

shown either improvement in only a small subgroup of such patients or no improvement at all⁵³⁻⁵⁵. The addition of a leukotriene modifier to corticosteroid therapy for aspirin intolerant asthma may lead to clinical benefit and is recommended for this population⁵⁶. Prospective controlled studies using anti-leukotrienes as add-on therapy in severe asthma need to be performed.

Theophylline

Theophylline is recommended as add-on treatment to ICS, although studies show that LABAs are more effective in reducing symptoms and improving lung function⁵⁷. Its benefit in severe asthma is unclear, but a recent study has demonstrated that it provides further bronchodilatory action when added to a medium dose of ICS/LABA combination in symptomatic patients⁵⁸. There is also documentation to suggest that inhaled salmeterol and oral slow-release theophylline exert additive bronchodilating effects in patients with moderate to severe airflow limitation⁵⁹. On the other hand, a clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma failed to improve asthma control, despite improved lung function⁵³. Studies on the use of xanthines in combination with high doses of ICS and LABA are clearly lacking, and the theory that theophylline may "unlock" the resistance to corticosteroids in severe asthma⁶⁰ remains to be confirmed in targeted clinical trials.

Anti-IgE monoclonal antibody (Omalizumab)

IgE plays a central role in the pathogenesis of allergic asthma. Antigen specific IgE is produced by B cells that have undergone isotype switching from IgM to IgE production under the influence of interleukin (IL) 4 and IL 13. The circulating IgE binds to high affinity receptors expressed by mast cells and circulating basophils, initiating asthmatic inflammatory reactions. Omalizumab is a murine anti-human IgG monoclonal antibody directed against an epitope on the fragment of IgE (Cε3) which binds to the alpha chain of the high affinity IgE receptor, thus preventing the binding of IgE with this receptor⁶¹.

Omalizumab, has been recently approved for the treatment of patients with moderate to severe asthma who have a positive skin test or *in vitro* reactivity to a perennial aeroallergen and whose symptoms are inadequately controlled with ICS/LABA therapy^{11,15}. In general, the administration of omalizumab has been shown to be safe and its potential effectiveness in patients with severe asthma has been documented^{62,63}. A recent review of data from more than 7,500 patients reported an incidence of

anaphylaxis of 0.14% in omalizumab-treated patients, but no evidence of increased risk of malignant neoplasia or thrombocytopenia⁶⁴. Multiple studies in severe asthma have reported that the addition of omalizumab is associated with the reduction of exacerbations and hospitalizations, improvement of asthma-related quality of life (QoL), amelioration of asthma symptoms and lung function and reduction in steroid usage⁶⁵⁻⁶⁸. Omalizumab thus appears to be an effective therapy for some patients with severe asthma, but probably more than half of them are nonatopic and hence the use of omalizumab for this group may be a limited option. Another issue is the optimal duration of treatment with omalizumab, which is still unspecified. Studies showed that discontinuation of omalizumab may lead to recurrence of symptoms in severe asthma⁶⁹, while some patients were able to stop treatment after 5 or 6 years and maintain disease stability⁷⁰.

Macrolides

The potential contribution of chronic infections to the severity of asthma is currently under examination. Infection with *Chlamydia pneumoniae* has been associated with a lower forced expiratory volume in one second (FEV₁) for a given duration of asthma⁷¹ and in addition, the composition of bronchial airway microbiota is associated with the degree of AHR among patients with suboptimally controlled asthma⁷². Although antibiotics have no role in the routine management of asthma, certain macrolide antibiotics have been shown to have anti-inflammatory activity^{73,74}. In patients with serological evidence of Mycoplasma infection, treatment with macrolides resulted in clinical benefit, with improvement in FEV₁ and reduction in inflammatory cytokine levels and AHR^{75,76}. In severe refractory asthma, an 8 week course of clarithromycin significantly reduced airway IL-8 levels and numbers of neutrophils and improved the QoL⁷⁷. In a case report of prolonged treatment with clarithromycin in three elderly patients with prednisone-dependent asthma, two of the three patients were able to discontinue corticosteroid therapy after one year of clarithromycin treatment⁷⁴. On the other hand, in a recent study by the Asthma Clinical Research Network (ACRN), clarithromycin treatment in adults with mild-to-moderate asthma did not improve asthma control, even though there was improvement in AHR⁷⁹. Although initial data on the use of clarithromycin in severe asthma provide promising results, additional well-conducted studies are needed to evaluate their true value and to determine which patients can benefit most from this therapy.

Long-acting anticholinergics

Inhaled anticholinergics, which antagonize muscarinic receptors in the airways, are very effective in patients with COPD. In asthma, anticholinergics are considerably less effective than β 2-agonists but they are sometimes used as add-on treatment in asthma exacerbations⁸⁰. A Cochrane review concluded that there is no evidence to support the use of anticholinergics as part of the add-on treatment for patients whose asthma is not well controlled by standard medication regimens⁸¹. However, this review was based on data from the use of ipratropium in chronic asthma and the newer long acting anticholinergic, tiotropium, was not evaluated.

More recently, a preliminary Japanese study on a small number of patients with severe asthma indicated a rationale for using tiotropium bromide to treat severe asthma with a non-eosinophilic sputum profile⁸². In a study from Korea, Park et al. found that 30% of patients with severe asthma who had reduced lung function responded to adjuvant tiotropium, and that the presence of Arg16Gly polymorphism in the β 2-adrenoreceptor was associated with this good response⁸³. Lastly, 6 months ago a double-blind trial involving 210 patients with uncontrolled asthma, comparing tiotropium with salmeterol and a double dose of ICS, was published⁸⁴. In this study, tiotropium treatment was associated with improved symptoms and lung function in patients with inadequately controlled asthma and the improvement was equivalent to the addition of salmeterol. These findings generated considerable discussion and criticism, with comments not only in the *New England Journal of Medicine*^{85,86} but also in other journals⁸⁷. Looking at upcoming trials, there are 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in the database of ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>), evaluating the long term efficacy and safety of tiotropium as add-on treatment in patients with severe persistent asthma (*Study 1 - NCT00772538 and Study 2 - NCT00776984*)^{88,89}. Patient recruitment has been completed (approximately 900 patients) and the final data collection date for the primary outcome measures is estimated for July 2011. These studies are expected to provide valuable information regarding the value of tiotropium as an add-on therapy in severe asthma.

IMMUNOSUPPRESSIVES

To minimize the long-term systemic side effects of corticosteroids, alternative corticosteroid "sparing" drugs

have been used in controlled and uncontrolled studies, including cyclosporine, methotrexate and gold salts⁹⁰⁻⁹². In general, these medications have been offered to patients with very severe disease, but the results are unsatisfactory and side-effects are notable, so steroids remain the cornerstone of severe asthma treatment⁹³.

FUTURE FORMS OF TREATMENT FOR SEVERE ASTHMA (Table 2)

Anti-tumour necrosis factor- α (anti-TNF α) monoclonal antibody

Tumour necrosis factor- α (TNF α) is a major therapeutic target in a variety of chronic inflammatory disorders characterized by the Th1 immune response, in which neutrophils are involved. Although asthma is predominantly considered an eosinophilic disorder involving Th2 cytokines, as the disease becomes more severe and chronic, it develops Th1-type characteristics, with greater involvement of neutrophils⁹⁴. TNF- α has been implicated in many aspects of the airway pathology in asthma and emerging evidence suggests that it plays an important role in severe refractory disease⁹⁵. As increased TNF- α levels appear to be a feature of more persistent and corticosteroid-refractory asthma, anti-TNF- α monoclonal antibody therapy has been evaluated in this phenotype group.

Preliminary studies demonstrated an improvement in the QoL, lung function and AHR and a reduction in exacerbation frequency in patients with severe asthma treated with anti-TNF- α therapy⁹⁶⁻⁹⁸. The results of two more recent studies, however, have dampened the ini-

TABLE 2. Documentation of future forms of treatment for severe asthma

TREATMENT	REFERENCES
Anti-TNF- α monoclonal antibody	96, 97, 98, 99, 100
Anti-CD25 (Daclizumab)	101, 102
Anti-IL-4	103
Anti-IL-5 monoclonal antibody (Mepolizumab)	106, 107, 108, 109, 110, 111
Anti-IL 9	113, 114, 115
Anti-IL 13	117, 118, 119, 120, 121
Phosphodiesterase (PDE) Inhibitors	122, 123, 124, 125, 126
Bronchial thermoplasty	127, 128, 129, 130, 131

TNF = Tumour necrosis factor, IL = Interleukin

tial enthusiasm for the efficacy of anti-TNF- α therapy. In the largest clinical trial using an anti-TNF monoclonal antibody (golimumab) in severe persistent asthma (309 patients), an unfavourable risk-benefit profile led to early discontinuation of the study at 24 weeks, with no definite clinical efficacy detected at that time point⁹⁹. The serious adverse events reported in this study included sepsis, tuberculosis (TB) reactivation, an increased rate of malignancy and one death. The second trial published a few months ago was a 12-week, phase 2 trial in 132 subjects with moderate-to-severe persistent asthma. Although no unexpected adverse side effects were observed during this study, no clinical efficacy of anti-TNF monoclonal antibody (etacenept) was documented in this study population¹⁰⁰. Studies in specific phenotypes could provide a clearer answer as to whether there really is a role for anti-TNF therapy in patients with asthma, but anti-TNF- α agents are not currently in use for the treatment of severe asthma.

Anti-CD25 (Daclizumab)

Airways inflammation in asthma is triggered and maintained by CD4+ (Th2) cells which are activated by IL-2. Daclizumab is a humanized IgG1 monoclonal antibody against the IL-2R alpha chain (CD25) of activated lymphocytes, which decreases T-cell proliferation and cytokine production and decreases IL-2 binding to its receptor¹⁰¹. Only one clinical study has been published that evaluated the efficacy and safety of daclizumab in 115 patients with moderate to severe asthma¹⁰². Daclizumab treatment improved pulmonary function and asthma control and prolonged time to exacerbation in this population, with a good safety profile, although some serious adverse events were reported (including an anaphylactoid reaction and viral meningitis) in the active drug group. This study demonstrates that daclizumab may have a role as an add-on therapy in severe asthma but further studies are needed.

Anti-Interleukin 4

IL-4 mediates important pro-inflammatory functions, and studies in mouse models of asthma have shown that IL-4 blockade greatly suppresses the allergic inflammatory response¹⁰³. Altrakincept is a human recombinant soluble IL-4 receptor (IL-4R) acting as an IL-4 antagonist. In early studies in patients with mild-moderate asthma, nebulized administration of altrakincept prevented the decline in the FEV₁ and symptom increase that was seen

in the placebo group after ICS therapy withdrawal¹⁰⁴, but the efficacy of this drug was not reproduced in a larger trial or in patients with severe asthma.

Anti-IL-5 monoclonal antibody (Mepolizumab)

IL-5 is a Th2 cytokine that plays a pivotal role in the recruitment, activation and survival of eosinophils in allergic asthma¹⁰⁵. In theory, IL-5 blockade with anti-IL-5 monoclonal antibodies would be expected to deplete the eosinophils and improve symptoms in subjects with asthma. Indeed, in preliminary studies, anti-IL-5 significantly reduced the numbers of eosinophils in the sputum and peripheral blood, but no changes were observed in lung function or AHR¹⁰⁶. In addition, in early clinical trials, mepolizumab treatment did not appear to add significant clinical benefit according to many parameters of asthma control, including changes in lung function, QoL and reduction in symptoms¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Two recent trials focusing on asthmatic patients with persistent airway eosinophilia showed that mepolizumab treatment reduces exacerbations and improves asthma control without any serious adverse events^{109,110}. These results indicate that this specific asthma phenotype (i.e., refractory eosinophilic asthma) is likely to be the main beneficiary of anti-IL-5 treatment. The database of ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>) includes one ongoing randomized, double-blind, placebo-controlled trial (*Study NCT01000506*)¹¹¹, which aims to provide further evidence in this field. Patient recruitment is complete (approximately 600 patients) and the first results are expected next year.

Anti-Interleukin 9

IL-9 is a cytokine produced by CD4+ T-helper cells that acts as a regulator of mast cells in the airways¹¹². *In vitro* and *in vivo* studies have shown that IL-9 is an important inflammatory mediator in asthma and contributes to the development of airway inflammation, mucus production and AHR¹¹³. Blocking IL-9 reduces the numbers of eosinophils and prevents airway hyperreactivity in a mouse model of asthma¹¹⁴. In a recently published, phase II study of MEDI-528, a humanized anti-IL-9 monoclonal antibody showed an acceptable safety profile and findings suggestive of clinical activity in subjects with mild to moderate asthma¹¹⁵. Studies of its use in severe asthma are lacking.

Anti-Interleukin 13

IL-13 is produced by a variety of cell types including Th1

and CD4⁺Th2 activated cells. IL-13 shares many functional properties with IL-4, as both cytokines have the ability to bind to a common receptor sub-unit, IL-4R¹¹⁶. The available data suggest that through combined actions on epithelial cells and smooth muscle cells, IL-13 can induce a variety of the pathological features of asthma¹¹⁶. In a mouse model of asthma, anti-IL-13 monoclonal antibody inhibits AHR, eosinophil infiltration and airway remodeling¹¹⁷. The first study of two humanized anti-IL 13 antibodies, IMA-638 and IMA-026, on allergen-induced airway responses in mild asthma has recently been published¹¹⁸. IMA-026 appeared to reduce the late-phase asthmatic response, but the reduction did not reach statistical significance. Furthermore, pitakinra, an inhaled formulation that inhibits the effects of both IL-4 and IL-13 by binding to IL-4R, has been shown in a Phase IIa trial to decrease levels of exhaled NO and to improve lung function in patients with asthma¹¹⁹. On the other hand, other studies in which patients with uncontrolled asthma were treated with anti-IL 13 IMA-638¹²⁰ or AMG 317, another IL-4R antagonist, no clinical efficacy was demonstrated¹²¹. Further studies are required to determine whether anti IL-13 targeting therapy will be beneficial in chronic severe asthma.

Phosphodiesterase (PDE) Inhibitors

Increased PDE4 function, due to an increase in either protein expression or activity, provides a plausible mechanism to account for the pathogenesis of asthma. Preclinical studies of allergic inflammation in animal models have documented the ability of PDE4 inhibitors to inhibit two of the characteristic features of asthma, the recruitment of eosinophils to the airways and AHR¹²². Roflumilast, an oral, PDE 4 inhibitor administered once daily, has been shown to improve pulmonary function and asthma symptoms and reduce rescue medication use in patients with mild-to-moderate asthma^{123,124}. Dose limiting side effects of nausea, diarrhoea and headache have, however, tempered the enthusiasm for this drug class in the treatment of asthma and other respiratory diseases. A strategy to overcome the side effects of oral PDE4 inhibitors has been to deliver the drugs by inhalation, and preclinical and clinical investigation of inhaled PDE4 inhibitors is ongoing^{125,126}. The potential role of this class of medication in more severe asthma awaits further investigation.

Bronchial thermoplasty

Bronchial thermoplasty (BT), a bronchoscopic proce-

dure to reduce the mass of airway smooth muscle and attenuate bronchoconstriction, has been tested in humans for the treatment of asthma. Four clinical trials using BT have been published in the past 5 years¹²⁷⁻¹³⁰. The largest and most recent trial (AIR2) enrolled 288 adult subjects with severe asthma who had remained symptomatic despite treatment with high-dose ICS and LABA, and randomized them to BT or a sham procedure in a 2: 1 ratio¹²⁸. BT significantly improved asthma-specific QoL, with a reduction in severe exacerbations and healthcare use in the post-treatment period. A higher rate of side effects was observed in the immediate post treatment period (6 weeks after the last treatment) including cough, asthma exacerbations and mucous plugging of the airways, but these effects were generally well tolerated. Data on the long-term safety of bronchial thermoplasty were published few months ago¹³¹; patients enrolled in the AIR trial participated in long-term follow-up, which showed absence of clinical complications and maintenance of stable lung function (assessed by FVC and FEV₁) over a 5-year period post-BT. BT has recently been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for patients aged over 18 years with severe persistent asthma uncontrolled by ICS and LABA.

BT is, however quite a complex procedure and its duration for a single lobe is often considerably longer than that of a routine bronchoscopy. For this reason BT should be considered a complex interventional bronchoscopy and must be performed by experienced bronchoscopists and in an asthma centre to ensure that it is performed safely. BT is expected to be used in addition to currently available medications in order to provide longer lasting improvements in overall asthma control in patients with severe asthma.

CONCLUSIONS

Despite intensive multi-drug treatment with high dose inhaled or oral corticosteroids, LABAs and other controller medications, in patients severe asthma remains uncontrolled and there is urgent need for new, more effective forms of medication. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trials focusing on severe asthma should be performed to examine the benefit of individual medications and their combinations. In addition, prospective testing is needed to determine whether those markers that are shown to predict responses in mild-moderate asthma, such as AHR and sputum and tissue

eosinophilia, are relevant in the case of severe asthma. These studies need to be performed in well-characterized patients, with phenotypic and probably, genotypic markers, in order to carefully assess response. Studies should include patient-centred goals (e.g., symptom-control, QoL assessment and prevention of exacerbations) in addition to traditional measures (lung function, AHR and inflammatory markers). For the evaluation of most treatment outcomes, and especially asthma control and exacerbations, the duration of the study should be at least 6 months and preferably longer. The appropriate pharmaceutical treatment is available for the majority of patients with asthma, but something more is urgently needed for the severe phenotype of the disease.

REFERENCES

- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-844.
- Rabe KF, Atienza T, Magyar P et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-753.
- Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONtelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. *Respir Med* 2010;104:644-651.
- Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek L, Walters RD. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 2010;19:150-157.
- Gaga M, Papageorgiou N, Zervas E, Gioulekas D, Konstantopoulos S. Control of asthma under specialist care: is it achieved? *Chest* 2005;128:78-84.
- Giannou N, Rovina N. Poor asthma control in clinical practice: quantifying the perspective of improvement. *Pneumon* 2008;21:283-292.
- Dockrell M, Partridge MR, Valovirta E. The limitations of severe asthma: the results of a European survey. *Allergy* 2007;62:134-141.
- Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven RM. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax* 2010;65:787-794.
- Chung KF, Godard P, Adelroth E et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1999;13:1198-1208.
- Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-2351.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No 02-3659 Issued January, 1995 (updated 2009). Available on www.ginasthma.org.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-938.
- Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1337-1348.
- Loukides S, Kostikas K, Bakakos P. Severe refractory asthma: An asthma phenotype with multiple phenotypes? *Pneumon* 2011;24:232-234.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Update on Selected Topics--2007. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S141-S219.
- Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ. Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. *J Asthma* 2006;43:75-80.
- Oliveinstein R, Al JH, Alkhamis N et al. Challenges in the management of severe asthma: role of current and future therapies. *Curr Pharm Des* 2011;17:703-711.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-1131.
- Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:817-822.
- Kandane-Rathnayake RK, Matheson MC, Simpson JA et al. Adherence to asthma management guidelines by middle-aged adults with current asthma. *Thorax* 2009;64:1025-1031.
- Bae YJ, Kim TB, Jee YK et al. Severe asthma patients in Korea overestimate their adherence to inhaled corticosteroids. *J Asthma* 2009;46:591-595.
- Weinstein AG. Should patients with persistent severe asthma be monitored for medication adherence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:251-257.
- Gaga M, Zervas E, Grivas S, Castro M, Chanez P. Evaluation and management of severe asthma. *Curr Med Chem* 2007;14:1049-1059.
- Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006;148:245-254.
- Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax* 2004;59:1041-1045.
- Szefer SJ, Martin RJ, King TS et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-418.
- Reddel HK. Goals of asthma treatment: how high should we go? *Eur Respir J* 2004;24:715-717.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-224.

29. Green RH, Brightling CE, Bradding P. The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:43-50.
30. Brightling CE, Green RH, Pavord ID. Biomarkers predicting response to corticosteroid therapy in asthma. *Treat Respir Med* 2005;4:309-316.
31. Rovina N, Baraldo S, Saetta M. Severe asthma: inflammation. *Pneumon* 2011;24:306-313.
32. Balzar S, Wenzel SE, Chu HW. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur Respir J* 2002;20:254-259.
33. Balzar S, Chu HW, Strand M, Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:431-439.
34. in 't Veen JC, Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1902-1906.
35. Lahzami S, King GG. Targeting small airways in asthma: the new challenge of inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2008;31:1145-1147.
36. Bateman E, Karpel J, Casale T, Wenzel S, Banerji D. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest* 2006;129:1176-1187.
37. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S146-S153.
38. Loukides S. Long acting β_2 -agonists in asthma: friend or foe? *Pneumon* 2007;20:120-122.
39. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
40. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010;65:39-43.
41. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Risk of mortality associated with formoterol: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2009;34:803-811.
42. Beasley R, Perrin K, Weatherall M, Wijesinghe M. Call for withdrawal of LABA single-therapy inhaler in asthma. *Lancet* 2010;376:750-751.
43. Kanniss F, Boulet LP, Pierzchala W et al. Efficacy and safety of indacaterol, a new 24-hour beta2-agonist, in patients with asthma: a dose-ranging study. *J Asthma* 2008;45:887-892.
44. LaForce C, Alexander M, Deckelmann R et al. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study. *Allergy* 2008;63:103-111.
45. Yang WH, Martinot JB, Pohunek P et al. Tolerability of indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with asthma: a randomized, placebo-controlled, 28-day safety study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:555-561.
46. Sin DD, Man SF. Corticosteroids and adrenoceptor agonists: the compliments for combination therapy in chronic airways diseases. *Eur J Pharmacol* 2006;533:28-35.
47. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-136.
48. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009CD007085.
49. Chapman KR, Barnes NC, Greening AP, Jones PW, Pedersen S. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax* 2010;65:747-752.
50. Campbell JD, Borish L, Haselkorn T et al. The response to combination therapy treatment regimens in severe/difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2008;32:1237-1242.
51. Rodger IW. Role of leukotrienes and leukotriene receptor antagonist in asthma: new advances. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:279.
52. Kemp JP. Recent advances in the management of asthma using leukotriene modifiers. *Am J Respir Med* 2003;2:139-156.
53. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:235-242.
54. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1138-1144.
55. Tonelli M, Zingoni M, Bacci E et al. Short-term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther* 2003;16:237-240.
56. Lee DK, Haggart K, Robb FM, Lipworth BJ. Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2004;24:226-230.
57. Tee AK, Koh MS, Gibson PG et al. Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007CD001281.
58. Patel YA, Patel P, Bavadia H, Dave J, Tripathi CB. A randomized, open labeled, comparative study to assess the efficacy and safety of controller medications as add on to inhaled corticosteroid and long-acting beta2 agonist in the treatment of moderate-to-severe persistent asthma. *J Postgrad Med* 2010;56:270-274.
59. Vatrella A, Ponticciello A, Pelaia G, Parrella R, Cazzola M. Bronchodilating effects of salmeterol, theophylline and their combination in patients with moderate to severe asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:89-92.
60. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 2005;25:552-563.
61. D'Amato G. Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur J Pharmacol* 2006;533:302-307.
62. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-638.
63. Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma

- who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-316.
64. Corren J, Casale TB, Lanier B et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009;39:788-797.
 65. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671-678.
 66. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-1015.
 67. Domingo C, Moreno A, Jose AM et al. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent IGE-mediated asthma patients. *Curr Med Res Opin* 2011;27:45-53.
 68. Molimard M, Buhl R, Niven R et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med* 2010;104:1381-1385.
 69. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:107-113.
 70. Nopp A, Johansson SG, Adedoyin J et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010;65:56-60.
 71. ten BA, van Dissel JT, Sterk PJ et al. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:449-454.
 72. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:372-381.
 73. Karabela E, Demopoulos G. Immunomodulatory actions of antibiotics. *Pneumon* 2008;21:33-44.
 74. Beuther DA, Martin RJ. Antibiotics in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:132-138.
 75. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782-1788.
 76. Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos EI et al. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Eur Respir J* 2004;23:714-717.
 77. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:148-155.
 78. Garey KW, Rubinstein I, Gotfried MH et al. Long-term clarithromycin decreases prednisone requirements in elderly patients with prednisone-dependent asthma. *Chest* 2000;118:1826-1827.
 79. Sutherland ER, King TS, Icitovic N et al. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:747-753.
 80. Rodrigo GJ, Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma treatment: an evidence-based evaluation. *Chest* 2002;121:1977-1987.
 81. Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004CD003269.
 82. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J* 2008;31:1379-1380.
 83. Park HW, Yang MS, Park CS et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy* 2009
 84. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-1726.
 85. Lommatzsch M, Julius P, Virchow JC. Tiotropium step-up therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011;364:578-579.
 86. Miller DR, Chetty M, Currie GP. Tiotropium step-up therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011;364:578-579.
 87. Falah Y. A potential role for tiotropium bromide as an added therapy for adults with uncontrolled asthma. *Thorax* 2011
 88. Evaluation of Tiotropium 5 µg/Day Delivered Via the Respimat® Inhaler Over 48 Weeks in Patients With Severe Persistent Asthma on Top of Usual Care (Study I): ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00772538.
 89. Evaluation of Tiotropium 5 µg/Day Delivered Via the Respimat® Inhaler Over 48 Weeks in Patients With Severe Persistent Asthma on Top of Usual Care (Study II): ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00776984.
 90. Corrigan CJ, Shiner RJ, Shakur BH, Ind PW. Methotrexate therapy of oral corticosteroid-dependent asthmatics reduces serum immunoglobulins: correlation with clinical response to therapy. *Clin Exp Allergy* 2005;35:579-584.
 91. Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, Faiferman I, Wallin B. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. Auranofin Multicenter Drug Trial. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:317-324.
 92. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:509-514.
 93. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000CD000391.
 94. Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1033-1042.
 95. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:5-10.
 96. Berry MA, Hargadon B, Shelley M et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708.
 97. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS et al. Tumour necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005;60:1012-1018.
 98. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS et al. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63:584-591.
 99. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER et al. A Randomized, Double-

- blind, Placebo-controlled Study of TNF- α Blockade in Severe Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009
100. Holgate ST, Noonan M, Chanez P et al. Efficacy/safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 2010
 101. Antoniu SA. Daclizumab: a potential asthma therapy? *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2010;4:214-221.
 102. Busse WW, Israel E, Nelson HS et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1002-1008.
 103. Nakajima H, Takatsu K. Role of cytokines in allergic airway inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol* 2007;142:265-273.
 104. Borish LC, Nelson HS, Corren J et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:963-970.
 105. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999;54:825-857.
 106. Leckie MJ, ten BA, Khan J et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-2148.
 107. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1062-1071.
 108. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:199-204.
 109. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-984.
 110. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-993.
 111. Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma (DREAM): ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01000506.
 112. Renaud JC, Houssiau F, Louahed J et al. Interleukin-9. *Adv Immunol* 1993;54:79-97.
 113. Oh CK, Raible D, Geba GP, Molino NA. Biology of the interleukin-9 pathway and its therapeutic potential for the treatment of asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011;10:180-186.
 114. Cheng G, Arima M, Honda K et al. Anti-interleukin-9 antibody treatment inhibits airway inflammation and hyperreactivity in mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:409-416.
 115. Parker JM, Oh CK, LaForce C et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2011;11:14.
 116. Wills-Karp M, Chiaramonte M. Interleukin-13 in asthma. *Curr. Opin. Pulm Med* 2003;9:21-27.
 117. Yang G, Li L, Volk A et al. Therapeutic dosing with anti-interleukin-13 monoclonal antibody inhibits asthma progression in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:8-15.
 118. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW et al. Effects of Interleukin-13 Blockade on Allergen-induced Airway Responses in Mild Atopic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1007-1014.
 119. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370:1422-1431.
 120. Study evaluating the effect of IMA-638 in subjects with persistent asthma: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT 00425061. 1-1-2009.
 121. Corren J, Busse W, Meltzer EO et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4 α antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:788-796.
 122. Spina D. Phosphodiesterase-4 inhibitors in the treatment of inflammatory lung disease. *Drugs* 2003;63:2575-2594.
 123. Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U et al. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 2006;96:679-686.
 124. Bousquet J, Aubier M, Sastre J et al. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy* 2006;61:72-78.
 125. Nials AT, Tralau-Stewart CJ, Gascoigne MH et al. In vivo characterization of GSK256066, a high-affinity inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;337:137-144.
 126. Chapman RW, House A, Richard J et al. Pharmacology of a potent and selective inhibitor of PDE4 for inhaled administration. *Eur J Pharmacol* 2010;643:274-281.
 127. Cox G, Thomson NC, Rubin AS et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-1337.
 128. Castro M, Rubin AS, Laviolette M et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-124.
 129. Pavord ID, Cox G, Thomson NC et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1185-1191.
 130. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:965-969.
 131. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.

Μη επεμβατική αξιολόγηση του σοβαρού άσθματος

Παρασκευή Κατσαούνου¹,
Ανδρέας Ασημάκος²,
Peter J. Barnes³

¹Λέκτορας Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός", Αθήνα
²Πνευμονολόγος, ΚΕΕΛΠΝΟ Αθηνών, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός", Αθήνα
³Professor, Airway Disease Section, National Heart and Lung Institute, Imperial College, Dovehouse St, London SW3 6LY, UK

Λέξεις- Κλειδιά:

- κλασματική συγκέντρωση εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου,
- προκλητά πτύελα,
- αζονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας

Αλληλογραφία:

Παρασκευή Κατσαούνου
Λέκτορας Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός", Αθήνα
Τηλ.: 210 7201937, 6932668142
E-Mail: vkatsaounou@yahoo.com
pkatsaoun@med.uoa.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Υπάρχουν μη επεμβατικές μέθοδοι που βοηθούν στη διάγνωση, την αντιμετώπιση και την αξιολόγηση του σοβαρού άσθματος. Συγκεκριμένα η κλασματική συγκέντρωση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO) βοηθά κυρίως στην αναγνώριση κάποιων φαινοτύπων, την αξιολόγηση του ελέγχου του άσθματος και την επιλογή των ασθματικών που θα ανταποκριθούν στη θεραπεία με κορτικοειδή ή θα χρειαστούν εξατομικευμένη θεραπεία με νέα φάρμακα. Τα προκλητά πτύελα χρησιμοποιούνται κυρίως για την αναγνώριση των ηωσινοφιλικών και άλλων φαινοτύπων και την παρακολούθηση της θεραπείας. Η αζονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας βοηθά στην επιβεβαίωση της διάγνωσης, την αναγνώριση συνοδών νοσημάτων και την παρακολούθηση της σοβαρότητας της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών. Τέλος τα ερωτηματολόγια χρησιμοποιούνται κυρίως στην αξιολόγηση του επίπεδου ελέγχου. Και άλλες μέθοδοι, όπως το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα και η ηλεκτρονική ρίνα υπόσχονται να βοηθήσουν. Η βοήθεια μη επεμβατικών μεθόδων είναι ιδιαίτερα σημαντική σε μια νόσο που αν και καλοήθης είναι πολύ δύσκολη στον έλεγχο και απαιτεί συνεχή παρακολούθηση, γεγονός που καθιστά τη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων έως απαγορευτική. *Πνεύμων 2011, 24(4):417-429.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σοβαρό άσθμα είναι μια ετερογενής νόσος με πολλές σκοτεινές πτυχές και δύσκολη αντιμετώπιση¹. Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα, καταναλώνουν δυσανάλογα αυξημένα ποσά, σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθματικούς, από τα εθνικά σύστημα υγείας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το σοβαρό άσθμα αποτελεί την ομάδα του άσθματος που δεν έχει μελετηθεί και κατανοηθεί σε βάθος.

Η κλινική προσέγγιση του σοβαρού άσθματος πρέπει να ακολουθεί τα εξής τρία βήματα: α) την επιβεβαίωση της διάγνωσης του άσθματος, β) την αξιολόγηση συνοδών νοσημάτων που πιθανόν να δρουν και ως παράγοντες επίτασης της νόσου και γ) την αξιολόγηση του ασθματικού φαινοτύπου, δεδομένου ότι το σοβαρό άσθμα συμπεριλαμβάνει πολλούς

διαφορετικούς φαινότυπους¹. Ο ρόλος της παρούσας ανασκόπησης είναι να δείξει με ποιο τρόπο και υπό ποιες συνθήκες, η χρήση μη επεμβατικών μεθόδων, παρά τους περιορισμούς τους, μπορεί να βοηθήσει στην κλινική προσέγγιση του σοβαρού άσθματος, ακολουθώντας τα βήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω. Επιπλέον θα αναλυθεί η συμβολή των μη επεμβατικών μεθόδων στη θεραπεία και παρακολούθηση του σοβαρού άσθματος.

ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΙΝΟΤΥΠΩΝ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Το άσθμα αποτελεί σύμπλεγμα πολλαπλών ξεχωριστών συνδρόμων που αλληλο-επικαλύπτονται. Συνεπώς η ταυτοποίηση των ασθματικών φαινοτύπων είναι πολύ σημαντική στη σύγχρονη αντιμετώπιση του άσθματος και καθίσταται επιτακτική σε ασθενείς με επίμονο και δύσκολο στη θεραπεία άσθμα, όπου η ετερογένεια, όσον αφορά τους φαινότυπους, είναι μεγαλύτερη². Η ετερογένεια αυτή του σοβαρού άσθματος, υποδεικνύει διαφορετικούς υποκείμενους μηχανισμούς και συνεπώς και ανταπόκριση στη θεραπεία. Στοιχείο κλειδί του σοβαρού άσθματος αποτελεί η φλεγμονή των αεραγωγών. Η φλεγμονή αυτή στο σοβαρό άσθμα παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια, όπως αναφέρθηκε προηγούμενα. Είναι επίσης γνωστό ότι η συνιστώμενη, βάση των διεθνών οδηγιών, θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα συχνά αποτυγχάνει να οδηγήσει σε ικανοποιητικό έλεγχο του άσθματος. Συνεπώς απαιτείται εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση βάση του υποκείμενου φαινο-τύπου - τύπου φλεγμονής των αεραγωγών. Ο φαινότυπος αυτός μπορεί να διερευνηθεί με μη επεμβατικές μεθόδους, επιτρέποντας έτσι τη στοχευμένη – εξατομικευμένη θεραπεία, η οποία είναι πολύ πιο αποτελεσματική στο σοβαρό άσθμα.

Σήμερα μεγάλη ποικιλία μεθόδων και βιολογικών δεικτών μη επεμβατικής αξιολόγησης της φλεγμονής των αεραγωγών, είναι διαθέσιμες και μπορεί να χρησιμοποιηθούν στο σοβαρό άσθμα. Οι βιολογικοί δείκτες που

χρησιμοποιούνται για τη μη επεμβατική αξιολόγηση της φλεγμονής στο σοβαρό άσθμα μπορούν να συλλεχθούν με ποικίλες μη επεμβατικές μεθόδους από διάφορα βιολογικά υλικά, συμπεριλαμβανομένων των προκλητών πτυέλων, του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα, του περιφερικού αίματος και των ούρων³. Κάθε μία από τις ανωτέρω μεθόδους έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά αναφορικά με την ευχέρεια συλλογής του δείγματος, την αναπαραγωγιμότητα, την ασφάλεια και το κόστος συλλογής και μέτρησης. Οι μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης της φλεγμονής στο σοβαρό άσθμα είναι στην πραγματικότητα οι μόνες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη καθημερινή κλινική πράξη, καθώς οι επεμβατικές μέθοδοι όπως το βρογχοκυψελι-δικό έκλυμα και η διαβρογχική βιοψία έχουν περιορισμένη χρησιμότητα στην παρακολούθηση της νόσου, δεδομένου ότι δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατ' επανάληψη. Συνεπώς, οι μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης της φλεγμονής στο σοβαρό άσθμα αναπτύχθηκαν για να καλύψουν αυτή την ανάγκη. Οι μετρήσεις των τεχνικών αυτών περιλαμβάνουν υπολογισμούς κυτταρικών πληθυσμών και μεσολαβητών σε σωματικά υγρά καθώς και σε εκπνεόμενα αέρια όπως την κλα-σματική συγκέντρωση του μονοξειδίου του αζώτου (FeNO), καθώς και πτητικών οργανικών ενώσεων με ηλεκτρονικές συσκευές (e-nose).

Οι μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης του σοβαρού άσθματος που θα αναλυθούν στην παρούσα σύνοψη περιλαμβάνουν:

- 1) Κλασματική συγκέντρωση εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO)
- 2) Προκλητά πτύελα
- 3) Συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα (EBC).
- 4) Ηλεκτρονική μύτη (e-Nose)
- 5) Αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT)
- 6) Ερωτηματολόγια

Στον **πίνακα 1** συνοψίζονται όλες οι ανωτέρω μέθοδοι ως εργαλεία αξιολόγησης, αντιμετώπισης και μελέτης του σοβαρού άσθματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μη επεμβατική αξιολόγηση του σοβαρού άσθματος

	Επιβεβαίωση της διάγνωσης	Αξιολόγηση συνοδών νοσημάτων/ παραγόντων επίτασης	Αξιολόγηση ασθματικού φαινότυπου	Αξιολόγηση Θεραπείας	Έλεγχος άσθματος
HRCT	+	+			
Ερωτηματολόγια			+	+	+
Προκλητά πτύελα	+	+	+	+	+
FeNO	+		+	+	+

Ας δούμε αναλυτικά τι είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία για αυτές τις μη επεμβατικές μεθόδους και τη σχέση τους με το σοβαρό άσθμα.

1. ΚΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟΥ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ (FeNO)

Το FeNO αποτελεί το καλύτερα μελετημένο εκπνεόμενο αέριο που έχει χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της φλεγμονής των αεραγωγών^{4,5}. Οι μετρήσεις του FeNO έχουν βρεθεί να είναι αναπαραγωγίμες, ασφαλείς, καλά ανεκτές, απλές και γρήγορες τεχνικά, ενώ ο εξοπλισμός είναι πλέον προσιτός οικονομικά^{3,6}.

Ακολουθώς αναφέρονται συνοπτικά τα δεδομένα που στοιχειοθετούν βιβλιογραφικά την χρησιμότητα του FeNO στη διάγνωση και τη θεραπεία του άσθματος: α) Το αυξημένο FeNO στους ασθματικούς συσχετίζεται με την ηω-σινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών. α) Η χρήση εισπνεόμενων στεροειδών (ICS) στο άσθμα οδηγεί σε ελάττωση του FeNO, η οποία είναι δόσοεξαρτώμενη. γ) Το αυξημένο FeNO προβλέπει την ανταπόκριση στα στεροειδή σε ασθενείς με μη ειδικά συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα⁶. Συνεπώς, το FeNO αποτελεί σημαντικό βοήθημα στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στην κλινική πράξη.

Ο ρόλος του FeNO στην ταυτοποίηση των ασθματικών φαινοτύπων

Όπως επισημάνθηκε παραπάνω η αναγνώριση των ασθματικών φαινοτύπων είναι ζητούμενο σε ασθενείς με επίμονο και δύσκολο στη θεραπεία άσθμα². Όμως δεν υπάρχει τυποποιημένη μέθοδος καθορισμού των ασθματικών φαινοτύπων⁷. Ακολουθεί ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρησιμότητα του FeNO στην ταυτοποίηση των φαινοτύπων του άσθματος.

Οι Schleich και συνεργάτες έδειξαν σε μία αναδρομική μελέτη ότι τιμές FeNO >41 ppb μπορούν να ανιχνεύσουν την παρουσία ηωσινοφιλίας (≥3%) στα πτύελα, με ευαισθησία 65% και ειδικότητα 79%⁸. Το όριο για την ανίχνευση του ηωσινοφιλικού φαινότυπου διαφέρει ανάλογα με τη δόση των εισπνεόμενων στεροειδών, την ατοπία και το κάπνισμα⁸. Σε μία πρόσφατη μελέτη οι Tseliou και συν έδειξαν ότι επίπεδα FeNO >19ppb συσχετίζονται με ηωσινοφιλία στα πτύελα, με ευαισθησία 0,78 και ειδικότητα 0,73, ενώ επίπεδα FeNO <19ppb σχετίζονται με ουδετεροφιλία στα πτύελα με ευαισθησία 0,63 και ειδικότητα 0,90 ανεξάρτητα από την ύπαρξη ηωσινόφιλων⁹. Συνεπώς σε ασθενείς με σοβαρό εμμένον άσθμα διαφορετικά επίπεδα-όρια FeNO

μπορούν να προσδιορίσουν ασθενείς με ηωσινοφιλία ή ουδετεροφιλία στα πτύελα. Οι δύο μελέτες που αναφέρθηκαν παρέχουν δεδομένα για τη χρήση του FeNO ως προβλεπτικού παράγοντα του τύπου των κυττάρων στα πτύελα των ασθματικών.

Οι Silkoff και συν χρησιμοποίησαν σε ασθενείς με σοβαρό εμμένον άσθμα το FeNO για να ανιχνεύσουν τον εμμένοντα ηωσινοφιλικό ασθματικό φαινότυπο¹⁰. Τιμές FeNO >72,9 ppb σχετίζονται με ευαισθησία 0,56 και ειδικότητα 1,0 με τη ταυτοποίηση ιστικής ηωσινοφιλίας, παρόλη τη χρήση στεροειδών¹⁰. Δηλαδή με τη μέτρηση των επιπέδων του FeNO ταυτοποιήθηκε μια υποκατηγορία ασθματικών ασθενών με σοβαρό εμμένον άσθμα και εμμένουσα ηωσινοφιλική φλεγμονή, παρόλη τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ωστόσο περαιτέρω έρευνα απαιτείται σχετικά με τη χρήση του FeNO στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, των ασθενών με σοβαρό επίμονο άσθμα. Σε μια άλλη μελέτη οι Van Veen και συν μελέτησαν σε 98 ασθενείς με σοβαρό επίμονο άσθμα την προγνωστική αξία δεικτών φλεγμονής (FeNO, ηωσινόφιλα αίματος και πτυέλων και βρογχική υπεραντιδραστικότητα) στην πτώση του FEV₁ σε διάρκεια 5 ετών¹¹. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με υψηλό FeNO (>20ppb) και φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία (FEV₁>80%) είχαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα (90%) να παρουσιάσουν επιταχυνόμενη έκπτωση αναπνευστικής λειτουργίας (225 ml/year) σε σύγκριση με τους ασθενείς με χαμηλά αρχικά επίπεδα FeNO (<20 ppb, με πιθανότητα μόλις 30% να παρουσιάσουν επιταχυνόμενη έκπτωση). Η μελέτη δείχνει ότι οι μετρήσεις του FeNO μπορούν να αποκαλύψουν τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα που έχουν μεγάλο κίνδυνο να αναπτύξουν μη αναστρέψιμο περιορισμό των αναπνευστικών ροών και που μπορούν να ωφεληθούν από εξατομικευμένη θεραπεία, ενδεχομένως και με τη χρήση νέων φαρμάκων¹¹.

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη του προγράμματος έρευνας του σοβαρού άσθματος (Severe Asthma Research Program- SARP) του NHLBI που δημοσιεύτηκε το 2010 αναγνωρίστηκαν πέντε διαφορετικοί φαινότυποι ασθματικών με σοβαρό άσθμα (βάση του ορισμού της ATS) χρησιμοποιώντας ανάλυση κατά ομάδες (cluster analysis). Το FeNO δεν διέφερε ανάμεσα στους διαφορετικούς φαινότυπους σε αντίθεση με τους κυτταρικούς πληθυσμούς στα πτύελα (ηωσινόφι-λα και ουδετερόφιλα)¹². Σε μια άλλη μελέτη που χρησιμοποίησε στοιχεία της SARP¹² και επικεντρώθηκε στο FeNO φάνηκε, ότι τα επίπεδα του FeNO, αλλά και το ποσοστό των ασθενών με αυξημένο FeNO (>35 ppb) δε διαφέρουν μεταξύ των ασθενών με σοβαρό και μη σοβαρό άσθμα, παρόλο που οι πρώτοι λαμβάνουν

υψηλότερες δόσεις κορτικοστεροειδών¹³. Ωστόσο η παρουσία υψηλού FeNO σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα προβλέπει σοβαρότερη απόφραξη, υπεραντιδραστικότητα και υπερδιάταση, καθώς και συχνότερες επισκέψεις στα επείγοντα ιατρεία, αναγνωρίζοντας συνεπώς τους ασθενείς με πιο σοβαρή νόσο στην κλινική πράξη¹³. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η ταξινόμηση του άσθματος χρησιμοποιώντας το FeNO, παρέχει μια ανεξάρτητη μέθοδο ταξινόμησης της σοβαρότητάς του και από τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα ξεχωρίζει τους πιο «ενεργούς» και επικίνδυνους φαινοτύπους.

Τελικά συμπεραίνουμε ότι δεν έχει καθοριστεί ακόμα με σαφήνεια η κλινική χρησιμότητα του FeNO στους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Υποομάδες ασθενών με σοβαρό άσθμα οι οποίοι λαμβάνουν υψηλές δόσεις εισπνεόμενων ή συστηματικά στεροειδή εξακολουθούν να παρουσιάζουν υψηλές τιμές FeNO. Το γεγονός αυτό ενδεχομένως να οφείλεται σε αντίσταση στα στεροειδή, επίμονη συστηματική ηωσινοφιλική φλεγμονή ή επίμονη φλεγμονή σε περιοχές των αεραγωγών που δεν μπορούν να φτάσουν τα εισπνεόμενα στεροειδή όπως η ρινικές και παραρρινικές κοιλότητες και οι μικροί περιφερικοί αεραγωγοί.

Ο ρόλος του FeNO στον έλεγχο του άσθματος, την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στα κορτικοστεροειδή, την ελάττωση της δοσολογίας των κορτικοστεροειδών και τις παροξύνσεις

Η αντιμετώπιση του σοβαρού άσθματος απαιτεί συνεχή παρακολούθηση και προσοχή, ώστε να αξιολογηθούν ορθά, η ανταπόκριση στη θεραπεία και τυχόν συνυπάρχουσες επιπλοκές. Ως γνωστόν η GINA έχει προτείνει τον έλεγχο του άσθματος ως κριτήριο για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων¹⁴. Είναι επίσης γνωστό ότι οι ασθματικοί με σοβαρή νόσο είναι αυτοί που έχουν το χειρότερο επίπεδο ελέγχου και συνεπώς, είναι αναγκαία η εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση ανάλογα με τους διαφορετικούς φαινοτύπους, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένα. Ο ρόλος του FeNO σε ασθενείς όπου η διάγνωση του σοβαρού άσθματος έχει τεθεί με ασφάλεια παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον, βάση πλήθους μελετών που το έχουν αξιολογήσει στα πλαίσια αντιμετώπισης της νόσου.

Αναλυτικά μια πρώιμη μελέτη σε μικρό πληθυσμό έδειξε ότι, η ηωσινοφιλική φλεγμονή, όπως αυτή αξιολογείται από τα προκλητά πτύελα και το FeNO, μπορεί να προηγείται της έναρξης των συμπτωμάτων και να οδηγεί σε απώλεια ελέγχου του άσθματος κατά τη φάση της μείωσης των στεροειδών¹⁵. Πριν περίπου 5 χρόνια,

μια καλά σχεδιασμένη μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε και εικονικό φάρμακο από τους Smith και συν έδειξε ότι τιμές FeNO >47ppb προβλέπουν με ασφάλεια την ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή σε αδιάγνωστους ασθενείς με συμπτώματα από το αναπνευστικό, ανεξάρτητα από το ποια είναι η τελική διάγνωση¹⁶. Οι Cowan και συν έδειξαν σε μια πρόσφατη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκε η διακοπή των στεροειδών για τη διάκριση του ηωσινοφιλικού από το μη ηωσινοφιλικό άσθμα, ότι το FeNO μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση στα στεροειδή και στις δύο περιπτώσεις, παρά την έλλειψη ηωσινοφιλίας στη δεύτερη, αναδεικνύοντας το συμπληρωματικό ρόλο του FeNO σε αυτές τις καταστάσεις¹⁷.

Προοπτικές μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς έχουν δείξει ότι υψηλά επίπεδα FeNO ενδεχομένως μπορούν να προβλέψουν πιθανή απώλεια του ελέγχου του άσθματος κατά την διακοπή των στεροειδών^{18,19} εξίσου ή και καλύτερα απ' ό,τι ο αριθμός των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα¹⁹. Δε φαίνεται να ισχύει όμως το ίδιο σε ενήλικες, στους οποίους, το FeNO δε μπορεί να προβλέψει την απώλεια του ελέγχου του άσθματος, σε αντίθεση με τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα πτύελα^{20,21}. Συνεπώς στους ενήλικες ενδεχομένως το FeNO να μην είναι τόσο χρήσιμο όσο τα ηωσινόφιλα των πτυέλων για την ασφαλή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει το FeNO σε σχέση με τον έλεγχο του άσθματος και την πρόβλεψη της απώλειας του ελέγχου και της επακόλουθης παρόξυνσης. Σε μία μελέτη 174 ενηλίκων με άσθμα οι Lopes και συν., έδειξαν ότι η χρήση FeNO, ερωτηματολογίων ελέγχου του άσθματος και ο FEV₁, μπορούν να έχουν συμπληρωματικό ρόλο στην αξιολόγηση του ελέγχου του άσθματος²². Συγχρονική μελέτη 134 ασθματικών ασθενών έδειξε ότι, το FeNO δε συσχετίζεται με μη ελεγχόμενο άσθμα, όπως αυτό ορίζεται από τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου ελέγχου ACQ (ACQ ≥ 1.5), σε αντίθεση με τα ηωσινόφιλα των πτυέλων και τη δοκιμασία υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών με μεταχολίνη²³. Αντίθετα, οι Michils και συν έδειξαν με μία προοπτική μελέτη, ότι μία μοναδική μέτρηση FeNO >45ppb συσχετίζεται με πτωχό έλεγχο του άσθματος με αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 88% και αυτό ήταν εμφανέστερο σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ κορτικοστεροειδή σε αντίθεση με αυτούς που λάμβαναν υψηλές δόσεις εισπνεόμενων στεροειδών (ICS)²⁴. Στην ίδια μελέτη, ελάττωση του FeNO κατά 40% συσχετιζόταν με βελτίωση του ελέγχου του άσθματος (NPV:79%) ενώ αύξηση κατά 30% συσχετιζόταν με απώλεια ελέγχου (NPV:82%), ωστόσο η συσχέτιση του FeNO με τον έλεγχο του άσθματος εξασθενούσε σημαντικά

σε ασθενείς που λάμβαναν υψηλές δόσεις ICS²⁴. Οι ίδιοι συγγραφείς ακολούθως έδειξαν ότι σε ασθματικούς που καπνίζουν ελάττωση του FeNO <20% σε δύο διαδοχικές μετρήσεις σημαίνει βελτίωση του ελέγχου του άσθματος (NPV 79%), ενώ αύξηση <30% ήταν απίθανο να συσχετίζεται με απώλεια του ελέγχου του άσθματος (NPV 84%)²⁵. Και εδώ η δυνατότητα του FeNO να προβλέπει αλλαγές στον έλεγχο του άσθματος χάνεται στους ασθενείς που χρησιμοποιούν υψηλές δόσεις ICS. Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη οι Παραϊοαννου και συν έδειξαν ότι αύξηση του FeNO >30% είναι ισχυρά προγνωστική της απώλειας ελέγχου (PPV 89%), ενώ μία αύξηση <20% ήταν απίθανο να συσχετίζεται με απώλεια ελέγχου (NPV 81%)²⁶. Οι ίδιοι συγγραφείς έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με συνυπάρχουσα αλλεργική ρινίτιδα, που περιπλέκει την ερμηνεία του FeNO, αύξηση των επιπέδων >40% της βασικής τιμής ήταν σε μεγάλο βαθμό ενδεικτική της απώλειας ελέγχου του άσθματος με θετική προγνωστική αξία (PPV) 92%²⁶. Τα ανωτέρω δεδομένα σε συνδυασμό οδηγούν στο συμπέρασμα ότι διαδοχικές μετρήσεις του FeNO ενδεχομένως να βοηθούν στην αξιολόγηση του ελέγχου του άσθματος, σε αντίθεση με μεμονωμένες μετρήσεις που έχουν μικρή αξία στο γενικό πληθυσμό.

Μια πρώιμη μελέτη έδειξε ότι, αυξημένα επίπεδα FeNO προβλέπουν την αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων του άσθματος τις δύο εβδομάδες που ακολουθούν²⁷. Ακολούθως οι Gelb και συν έδειξαν σε πληθυσμό 44 ασθματικών που παρακολούθησαν για 3 χρόνια ότι ασθενείς με τιμές FeNO ≥ 28 ppb εμφάνιζαν σχετικό κίνδυνο ίσο με 3,4 για επακόλουθη πρώτη παρόξυνση, παρουσιάζοντας PPV 77% και NPV 87%²⁸. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν το συμπληρωματικό ρόλο του FeNO και της FEV₁ στη ταξινόμηση των ασθενών με άσθμα σε κατηγορία υψηλού κινδύνου για παρόξυνση²⁸. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Perez-de-Llano και συν, σε 102 ασθενείς με μέτριο επίπεδο ελέγχου του άσθματος έγινε σταδιακή αύξηση της θεραπείας που ελάμβαναν (ψηλής δόσης ICS και β₂ διεγέρτη μακράς δράσης) για ένα μήνα. Αυτοί²⁹, των οποίων το άσθμα παρέμενε ανεξέλεγκτο μετά από ένα μήνα, έλαβαν επιπλέον κορτικοστεροειδή από το στόμα για έναν ακόμη μήνα. 48% των ασθενών δεν επέτυχαν έλεγχο του άσθματος παρόλο που έλαβαν τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία και την καλύτερη αντιμετώπιση εν γένει. Η προσθήκη πρεδνιζολόνης από το στόμα οδήγησε το ποσοστό των καλώς ελεγχόμενων ασθενών σε αύξηση μόλις κατά 7%. Στη μελέτη αυτή το FeNO αποδείχθηκε εξαιρετικός δείκτης στη πρόβλεψη της θεραπευτικής απάντησης. Διαλέγοντας ένα όριο 30 ppb η μέτρηση του FeNO έδειξε ευαισθησία 87,5% και ειδικότητα 90,6%, για την αναγνώ-

ριση των ασθενών που θα ωφεληθούν από μια σταδιακά κατά βήματα αυξομειούμενη θεραπεία ώστε να επιτευχθεί ο έλεγχος. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν επομένως ότι, το FeNO μπορεί να ξεχωρίσει τους ασθενείς με δύσκολο στη θεραπεία άσθμα και να προβλέψει ποιοι από αυτούς θα απαντήσουν στα στεροειδή και συνεπώς θα επιτύχουν βέλτιστο επίπεδο ελέγχου. Επομένως αναδεικνύεται η κλινική χρησιμότητα της μέτρησης του FeNO. Βάση αυτών των αποτελεσμάτων, το FeNO φαίνεται να παίζει ρόλο στο διαχωρισμό των ασθενών που θα ωφεληθούν από τη μέγιστη δοσολογία της θεραπείας με κορτικοστεροειδή, πιθανώς προσφέροντας την ευκαιρία για ελαχιστοποίηση των σχετιζόμενων με τα στεροειδή παρενεργειών και μη αναγκαίων φαρμακευτικών εξόδων^{7,30}.

Τελικά, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι τα επίπεδα του FeNO είναι ίδια στο σοβαρό και το μη σοβαρό άσθμα^{13,31-34} και επομένως το FeNO δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ξεχωρίσει το σοβαρό άσθμα. Ενδεχομένως να παίζει κάποιο ρόλο στον καθορισμό των φαινοτύπων του άσθματος, όπως περιγράφηκε παραπάνω³.

2. ΠΡΟΚΛΗΤΑ ΠΤΥΕΛΑ

Τα προκλητά πτύελα θεωρούνται μια ελάχιστη επεμβατική μέθοδος συλλογής βιολογικού δείγματος, ασφαλώς λιγότερο επεμβατική από τη βρογχοσκόπηση με λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) και βιοψιών. Κατά γενική αποδοχή τα προκλητά πτύελα κατηγοριοποιούνται στις μη επεμβατικές μεθόδους και χρησιμοποιούνται για τη μελέτη των χαρακτηριστικών και της έντασης της φλεγμονής των κατώτερων αεραγωγών στο άσθμα. Παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με το FeNO. Τα κυριότερα μειονεκτήματα των προκλητών πτυέλων είναι ότι τα αποτελέσματα δεν είναι άμεσα διαθέσιμα και ότι η ανάλυσή τους απαιτεί ειδικό εργαστήριο. Από την επεξεργασία των πτυέλων μπορούμε να λάβουμε πληροφορίες για τους κυτταρικούς υποπληθυσμούς και να υπολογίσουμε τους αριθμούς των ηωσινόφιλων και ουδετερόφιλων κυττάρων.

Θα πρέπει πάντοτε να έχουμε υπόψη ότι η διαδικασία των προκλητών πτυέλων δεν είναι άμοιρη κινδύνων ειδικά στους ασθματικούς με σοβαρή νόσο και χαμηλό FEV₁. Οι προκλήσεις ενδεχομένως να προκαλέσουν έντονο βρογχόσπασμο έως και ασφυξία σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Δεδομένου ότι η πρόκληση πτυέλων πραγματοποιείται με την επαναλαμβανόμενη εισπνοή υπέρτονου διαλύματος NaCl, πρέπει να ληφθούν αυστηρές προφυλάξεις όταν πραγματοποιείται η δοκιμασία. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ασφάλεια αναφέρονται στον **πίνακα 2**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Παράγοντες που επηρεάζουν την ασφάλεια της πρόκλησης πτυέλων

1. Αποφρακτική σπιρομέτρηση πριν την πρόκληση.
2. Επίπεδο ελέγχου του άσθματος
3. Προηγηθείσα υπερβολική χρήση βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικών
4. Προηγηθείσα χορήγηση β₂-διεγέρτη ταχείας δράσης
5. Συγκέντρωση διαλύματος NaCl
6. Απόδοση νεφελοποιητή
7. Διάρκεια εισπνοής του υπέρτονου διαλ/τος
8. Συχνότητα μετρήσεων της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διαδικασία

Χαμηλή τιμή του FEV₁ αποτελεί σχετική αντένδειξη για την πραγματοποίηση της πρόκλησης πτυέλων σε ασθματικούς ασθενείς. Η μέθοδος δε μπορεί να είναι απόλυτα ασφαλής, δεδομένου ότι επεισόδιο αιφνίδιου και σοβαρού βρογχόσπασμου μπορεί να συμβεί ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία που έχουν λάβει προφυλακτικά εισπνεόμενους β₂-αγωνιστές πριν τη δοκιμασία³⁶. Το ακριβές αίτιο του βρογχόσπασμου είναι άγνωστο. Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί είναι η ευρεία αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και η διέγερση προσαγωγών νευρικών απολήξεων. Παράγοντα κινδύνου αιφνίδιου επεισοδίου σοβαρού βρογχόσπασμου^{37,38} αποτελεί το μη ελεγχόμενο άσθμα, ειδικά όταν σχετίζεται με κατάχρηση β₂-διεγερτών τις εβδομάδες πριν τη δοκιμασία. Η κατάχρηση βραχείας δράσης β₂-διεγερτών, όπως έχει ήδη αναφερθεί, μπορεί να προκαλέσει έντονο βρογχόσπασμο σε ασθενείς με παρόξυνση άσθματος³⁹.

Τα κυριότερα σημεία της ομάδας εργασίας του ERS το 2002 που ανασκόπησε και συνόψισε τους τρόπους με τους οποίους θα μπορούσε να ελαττωθεί ο κίνδυνος σοβαρού βρογχόσπασμου είναι τα ακόλουθα: α) εφαρμογή καθορισμένων διαδικασιών λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων λεπτομερών κανόνων ασφαλείας και υγιεινής, β) αξιολόγηση του βαθμού σοβαρότητας και της σταθερότητας του άσθματος, γ) χορήγηση 200mg σαλβουταμόλης πριν τη δοκιμασία, δ) καταγραφή του FEV₁ προ και μετά βρογχοδιαστολή, ε) σπιρομέτρηση σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της πρόκλησης και στ) πάντοτε διακοπή αν ο FEV₁ πέσει >20% της αρχικής τιμής μετά βρογχοδιαστολή ζ) χρήση τροποποιημένου πρωτοκόλλου σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα³⁷. Η ομάδα εργασίας του ERS συστήνει την έναρξη με στείρο δια/μα NaCl 0,9% και διάρκεια της δοκιμασίας επαγωγής 30 δευτερόλεπτα, 1 λεπτό και 5 λεπτά (μετρώντας τον FEV₁

μετά από κάθε περίοδο χορήγησης). Εάν δεν επιτύχει η πρόκληση με αύξηση της συγκέντρωσης στο 3%, ακολουθεί αύξηση του χρόνου πρόκλησης για 30 δευτερόλεπτα, 1 λεπτό και 2 λεπτά. Εάν εξακολουθεί να μην υπάρχει αποτέλεσμα αυξάνουμε περαιτέρω τη συγκέντρωση στο 4,5% για 30 δευτερόλεπτα, 1 λεπτό, 2 λεπτά, 4 λεπτά και 8 λεπτά. Οι Delvaux και συν έδειξαν ότι η προληπτική προσθήκη 400mg εισπνεόμενης σαλβουταμόλης μέσω νεφελοποιητή υπερήχων προστατεύει σε σημαντικό βαθμό έναντι του επαγόμενου από το υπέρτονο δια/μα βρογχόσπασμου σε ασθενείς με μέτριο προς σοβαρό άσθμα που διεξάγουν δοκιμασία πρόκλησης πτυέλων, χωρίς να επηρεάζονται οι κυτταρικοί πληθυσμοί και οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές⁴¹. Εντούτοις συνιστάται να διατηρείται σταθερό πρωτόκολλο νεφελοποίησης και προετοιμασίας-προφύλαξης σε όλους τους ασθενείς.

Παρόλο που δε συνιστάται η χρήση δειγμάτων αυτόματης απόχρεμψης, εξαιτίας του μικρότερου αριθμού ζωντανών κυττάρων και της χαμηλότερης ποιότητας του δείγματος σε σύγκριση με τα προκλητά πτύελα, αυτά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν υπό προϋποθέσεις σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα⁴². Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα συχνά έχουν αυτόματη απόχρεμψη. Δεδομένου ότι το προφίλ των φλεγμονωδών κυττάρων και μεσολαβητών στα προκλητά και τα αυτόματα πτύελα είναι παρόμοια, εάν ο ασθενής δε μπορεί να υποβληθεί στη διαδικασία της πρόκλησης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αποτελέσματα των αυτόματων δειγμάτων⁴².

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι, η πρόκληση πτυέλων μπορεί να διεξαχθεί με ασφάλεια ακόμα και σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, εάν γίνει με μεγάλη προσοχή. Ωστόσο η ανάλυση και ερμηνεία των δειγμάτων μπορεί να είναι δύσκολη.

Διαχωρισμός του σοβαρού άσθματος σε φαινότυπους ανάλογα με τα προκλητά πτύελα¹²⁵

Ηωσινοφιλικός φαινότυπος

Η ηωσινοφιλία αποτελεί ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του άσθματος. Σε μελέτες αναφέρεται σημαντικά αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων στα πτύελα στο σοβαρό άσθμα συγκριτικά με το μετρίως σοβαρό⁴³⁻⁴⁵. Οι μισοί έως και τα 2/3 των ασθενών με σοβαρό άσθμα παρουσιάζουν εμμένουσα διήθηση των μεγάλων αεραγωγών από ηωσινοφιλα, παρόλο που λαμβάνουν συνεχόμενα υψηλές δόσεις εισπνεόμενων και συστηματικών κορτικοστεροειδών¹. Η παρουσία των ηωσινοφίλων ενδεχομένως να εκφράζει μια υποκατηγορία του σοβαρού άσθματος με χαρακτηριστικά αυξημένη ένταση ενεργών συμπτωμάτων,

χαμηλότερο FEV₁ και μεγαλύτερη πιθανότητα παροξύνσεων και απειλητικών για τη ζωή συμβαμάτων, σε σύγκριση με την υποκατηγορία χωρίς ηωσινόφιλα¹. Πρόσφατα οι υποκατηγορίες του σοβαρού διερευνήθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση σε ομάδες (cluster analysis)^{6,46}. Με την ανάλυση αυτή ξεχώρισαν 2 ομάδες, με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, μοναδικές στο σοβαρό ανθεκτικό άσθμα (βάση των κριτηρίων της ATS⁷⁴) οι οποίες χαρακτηρίζονται από σημαντική μεταβλητότητα των συμπτωμάτων από ημέρα σε ημέρα και ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών.

Ωστόσο πολλές μελέτες δεν αναγνωρίζουν την ηωσινοφιλία των πτυέλων ως παράγοντα διάκρισης μεταξύ σοβαρού και μη σοβαρού άσθματος^{3,31,46,47}. Αυτή η αντίφαση στη βιβλιογραφία μπορεί να ερμηνευθεί με βάση τα ακόλουθα:

- α) Το σοβαρό άσθμα συνίσταται από ετερογενείς φαινότυπους.
- β) Χρησιμοποιούνται διαφορετικοί ορισμοί του σοβαρού άσθματος στις διάφορες εργασίες (π.χ. ορισμός της ομάδας εργασίας της ATS έναντι αυτής της GINA)
- γ) Ο αριθμός των ηωσινοφίλων στα πτύελα επηρεάζεται από την καπνιστική συνήθεια και από τη συμμόρφωση στη θεραπεία. Συνεπώς μελέτες που περιλαμβάνουν πρώην καπνιστές και αποκλείουν τους ασθενείς που δε συμμορφώνονται στη θεραπευτική αγωγή, δε διαπιστώνουν την ηωσινοφιλία στα πτύελα ως ειδικό εύρημα του σοβαρού άσθματος.

Πρόσφατα δεδομένα αποκαλύπτουν ότι το χρώμα των μακροφάγων σε διαφάνειες βαμμένων δειγμάτων πτυέλων, αντανακλά το ηωσινοφιλικό φορτίο, το οποίο είναι αυξημένο στο σοβαρό άσθμα ακόμα και σε ασθενείς χωρίς σύγχρονη ηωσινοφιλία στα πτύελα⁴⁹.

Ουδετεροφιλικός φαινότυπος

Σε ορισμένες περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν ηωσινόφιλα στα πτύελα παρατηρούνται αυξημένοι αριθμοί ουδετερόφιλων χωρίς αυτό να σημαίνει, ότι η παρουσία ουδετερόφιλων συμβαίνει μόνο σε απουσία ηωσινοφίλων. Πράγματι οι δύο τύποι κυττάρων μπορεί να συνυπάρχουν¹. Αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων στα πτύελα παρατηρείται συχνά στο σοβαρό άσθμα και αποτελεί ιδιαίτερο χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου⁵⁶⁻⁶⁰. Η αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με δύσκολο στη θεραπεία/σοβαρό άσθμα που λαμβάνουν υψηλές δόσεις εισπνεόμενων ή από του στόματος κορτικοστεροειδών^{60,61}. Οι μηχανισμοί και οι κλινικές επιπτώσεις της ουδετεροφιλικής φλεγμονής δεν είναι σαφείς αλλά μπορούν να συνοψισθούν στα ακόλουθα:

- α. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή αυξάνει τα ουδετε-

ρόφιλα. Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα χρειάζονται υψηλές δόσεις ICS όπως και συστηματικά κορτικοστεροειδή, είτε σαν θεραπεία συντήρησης, είτε στα πλαίσια αντιμετώπισης των παροξύνσεων. Συνεπώς τα ουδετερόφιλα στα πτύελα ενδεχομένως να απεικονίζουν την υπολειπόμενη φλεγμονή καθώς τα στεροειδή έχουν ελαττώσει δραστικά τους αριθμούς των ηωσινοφίλων⁶³. Αλλά και η ίδια η θεραπεία του σοβαρού άσθματος ενδεχομένως να αυξάνει τους αριθμούς των ουδετερόφιλων⁶³.

- β. Στους μηχανισμούς της ουδετεροφιλίας των πτυέλων στο σοβαρό άσθμα περιλαμβάνεται και η απελευθέρωση της ισχυρής χημειοκίνη προσέλκυσης των ουδετερόφιλων, της IL-8⁵⁶⁻⁵⁸, καθώς και η αυξημένη επιστράτευση των ενεργοποιημένων ουδετερόφιλων του αίματος⁶⁴.
- γ. Ενδεχομένως απεικονίζει μια διαφορετική νόσο, όπως η αποφρακτική βρογχιολίτιδα⁶².

Τα ουδετερόφιλα των αεραγωγών στο σοβαρό άσθμα ενεργοποιούνται και απελευθερώνουν αυξημένες ποσότητες μυελοϋπεροξειδάσης (MPO) και λευκοτριενίων (LT)B₄⁵⁸.

Έχουν γίνει μελέτες για να προσδιοριστούν οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές που είναι ειδικοί για το σοβαρό άσθμα. Εκτός από τις μεταβολές στους μεσολαβητές όπως η IL-8 και η LTB₄, που συσχετίζονται με την κυτταρική φλεγμονή στο σοβαρό άσθμα, υπάρχει ένα φάσμα αλλαγών σε άλλους μεσολαβητές ενδεικτικό ενεργοποίησης και άλλων βιολογικών συστημάτων στο σοβαρό άσθμα. Επιπλέον πρόσφατο εύρημα αποτελούν τα επίπεδα της οστεοποντίνης (OPN) στο υπερκείμενο των πτυέλων. Αυτά βρέθηκαν αυξημένα στις πιο σοβαρές μορφές άσθματος σε σύγκριση με τις λιγότερο⁷⁶. Η οστεοποντίνη συσχετίζεται με μεσολαβητές που εμπλέκονται τόσο στις φλεγμονώδεις διαδικασίες όσο και την αναδιαμόρφωση, όπως οι TGF-β₁, IL-13 και τα κυστεϊνικά λευκοτριένια, μόνο στο σοβαρό επίμονο άσθμα. Κανένας από τους διαλυτούς μεσολαβητές δεν έχει μελετηθεί συστηματικά ως προς τη δυνατότητα να προβλέψει την ανταπόκριση στη θεραπεία και τους μελλοντικούς κινδύνους του σοβαρού άσθματος.

Εξατομικευμένη θεραπεία του σοβαρού άσθματος βάση φαινοτύπων

Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα θεραπεύονται με κορτικοστεροειδή. Η ρύθμιση της δοσολογίας παραδοσιακά γίνεται με την εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία, επιχειρώντας παράλληλα να καθοριστεί η χαμηλότερη δυνατή δοσολογία των εισπνεόμενων στεροειδών που μπορεί να συντηρήσει τον έλεγχο. Αν και αυτή η προσέγγιση είναι αποτελεσματική σε πολλούς ασθματι-

κούς, μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση του αριθμού των ηωσινοφίλων των προκλητών πτυέλων για την ρύθμιση της δοσολογίας των στεροειδών, οδηγεί σε λιγότερες παροξύνσεις, χωρίς να χρησιμοποιηθεί αυξημένη δόση κορτικοειδών^{6,65}. Τα οφέλη της θεραπείας που βασίζεται στα ηωσινόφιλα των πτυέλων είναι εμφανέστερα στους ασθματικούς με σοβαρότερη νόσο⁶. Η παραδοσιακή στρατηγική που βασίζεται στον έλεγχο των συμπτωμάτων θα οδηγούσε σε υπό- ή υπέρ- θεραπεία στους ασθενείς με αυτούς τους φαινοτύπους, οδηγώντας σε πτωχά αποτελέσματα. Αναδρομική ανάλυση πρότερης μελέτης^{6,65} έδειξε ότι η θεραπευτική στρατηγική που βασίζεται στον έλεγχο της φλεγμονής επέτρεψε την αναγνώριση αυτών των φαινοτύπων και τη στοχευμένη θεραπεία τους. Στην ομάδα που ακολουθήθηκε θεραπευτική στρατηγική βασισμένη στον έλεγχο της φλεγμονής το κύριο όφελος ήταν η ελάττωση των παροξύνσεων του σοβαρού άσθματος, ενώ στην ομάδα που ακολουθήθηκε η στρατηγική που βασίζεται στον έλεγχο των συμπτωμάτων το κύριο όφελος ήταν η αποφυγή της περίσσειας δόσης κορτικοστεροειδών⁶. Όμως περίπου 50% των ασθενών με σοβαρό άσθμα έχουν ελάχιστα ανιχνεύσιμη φλεγμονή κι αυτό περιορίζει αυτή τη στρατηγική.

Οι κλινικές υποκατηγορίες του σοβαρού άσθματος περιλαμβάνουν αυτές με: τις συχνές σοβαρές παροξύνσεις, τον πτωχό έλεγχο, τη σταθερή απόφραξη και το άσθμα με τις απειλητικές για τη ζωή παροξύνσεις. Οι μη επεμβατικοί δείκτες που αναφέραμε, έχουν συσχετιστεί με ορισμένες από τις ανωτέρω υποκατηγορίες σοβαρού άσθματος³.

Η ηωσινοφιλία των πτυέλων στο σοβαρό άσθμα συσχετίζεται με κλινικά ευνοϊκή βραχυπρόθεσμη ανταπόκριση σε χορήγηση αυξημένης δόσης κορτικοστεροειδών^{50-52,65}. Η αύξηση της κορτικοθεραπείας συνίσταται σε αντικατάσταση των υψηλών δόσεων εισπνεόμενων, με από του στόματος χορήγηση⁵⁰ ή τη μετατροπή της από του στόματος σε ενδοφλέβια χορήγηση³. Εντούτοις η ηωσινοφιλία των αεραγωγών μπορεί να είναι ανθεκτική στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ο μηχανισμός της ανθεκτικότητας φαίνεται να σχετίζεται με την εμμένουσα έκκριση IL-5. Η IL-5 είναι μια δραστική κυτταροκίνη που προάγει την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων, ενώ αναστέλλει την απόπτωσή τους. Συνεπώς η απουσία ηωσινοφιλίας στα πτύελα είναι ενδεικτική της απουσίας ή του μικρότερου βαθμού ανταπόκρισης στα κορτικοστεροειδή⁵⁰ και το ηωσινοφιλικό φορτίο όπως καθορίζεται από το χρώμα των μακροφάγων συσχετίζεται με επιτυχή ελάττωση της δοσολογίας τους⁴⁹. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις καταστολής της απόπτωσης των ηωσινοφίλων σε πιο σοβαρές μορφές άσθματος⁵³.

Η αναγνώριση διαφορετικών φλεγμονωδών φαινοτύπων άσθματος είναι εξαιρετικά χρήσιμη για την ανάπτυξη νέων υπερεκλεκτικών ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, οι οποίες χρησιμοποιούνται κυρίως στο σοβαρό άσθμα, όπου η κλασική θεραπεία είναι αναποτελεσματική. Το Merolizumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-5, είναι αποτελεσματικός αναστολέας της ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών. Αρχικά υπήρξαν απογοητευτικά αποτελέσματα αναφορικά με τον περιορισμό των συμπτωμάτων του άσθματος και τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας. Αυτό οφειλόταν στα κριτήρια επιλογής των ασθενών που μετείχαν στις μελέτες. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν με βάση κλινικά χαρακτηριστικά και όχι την ύπαρξη ή όχι ηωσινοφιλικής φλεγμονής. Επίσης οι στόχοι που επιλέχθηκαν δε συσχετιζόνταν στενά με την ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών. Πρόσφατες δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε επιλεγμένους ασθενείς, με ηωσινοφιλικό φλεγμονώδη φαινότυπο είχαν πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα αναφορικά με τις παροξύνσεις. Συνεπώς η ηωσινοφιλία στο σοβαρό άσθμα δύναται να υφεθεί με τη χρήση ειδικού μονοκλωνικού αντισώματος έναντι της IL-5 (anti-IL-5), γεγονός ενδεικτικό της συσχέτισης της IL-5 και της ανθεκτικής ηωσινοφιλίας στο σοβαρό άσθμα. Επίσης σημαντική ελάττωση των παροξύνσεων του σοβαρού άσθματος^{66,67} έχει παρατηρηθεί μετά από θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-5. Ο φαινότυπος του ηωσινοφιλικού σοβαρού άσθματος αναγνωρίστηκε από τους Haldar και συν⁶⁷. Υπάρχουν επίσης στοιχεία για τον ρόλο της ενεργής εοταξίνης στο σοβαρό άσθμα με ηωσινοφιλία⁵⁴. Στις μελέτες που έχουν δημοσιευτεί δεν έχει γίνει ακόμα συστηματική αξιολόγηση των επιπέδων της IL-5 και της εοταξίνης στα προκλητά πτύελα στο σοβαρό άσθμα, ώστε να καθοριστεί εάν αποτελούν ή όχι χρήσιμους δείκτες ηωσινοφιλικής νόσου στο ανθεκτικό στη θεραπεία ηωσινοφιλικό άσθμα. Οι τεχνικές δυσκολίες επιβάλλουν την προσεκτική ερμηνεία αυτών των κυτταροκινών όταν χρησιμοποιούνται δείγματα υπερκείμενων προκλητών πτυέλων⁵⁵.

Ο βαθμός της ηωσινοφιλίας των πτυέλων έχει επίσης συσχετιστεί με τη συχνότητα των παροξύνσεων (πίνακας 3)^{46,68}. Το αυξημένο FeNO δε φαίνεται να παρουσιάζει την ίδια σχέση με τον κίνδυνο παρόξυνσης⁶⁹. Η μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών αποτελεί σημαντική εξέλιξη στο σοβαρό άσθμα και παρουσιάζεται έως και στο 50% των περιπτώσεων⁴⁸. Αυτή η υποκατηγορία του σοβαρού άσθματος συνδέεται με πολλούς τρόπους με το FeNO^{69,48} και τον αριθμό των ηωσινοφίλων στα πτύελα. Σε κάποιες εργασίες αναφέρεται^{11,73} ενώ σε άλλες όχι⁶⁹. Η θεραπεία με anti-IL-5 στο ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Σχέση μεταξύ σοβαρού άσθματος κλινικών υποκατηγοριών και φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών

Κλινική υποκατηγορία	Φλεγμονώδης βιολογικός δείκτης
Κακός έλεγχος του άσθματος	Ηωσινοφιλία (ΠΠ)
Παροξύνσεις	Ηωσινοφιλία (ΠΠ)
Μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών	Ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, μικτό κοκκιοκυτταρικό μοντέλο (ΠΠ), oncostatin M (ΠΠ)
Άσθμα με τις απειλητικές για τη ζωή παροξύνσεις	Μη καθορισμένα

ΠΠ: προκλητά πτύελα

Από το: Gibson et al, Chapter 16. ERJ MONOGRAPH 2011

οδήγησε σε σημαντική βελτίωση του FEV₁ υποδεικνύοντας ότι η ηωσινοφιλία συσχετίζεται με την απόφραξη των αεραγωγών στην ηωσινο-φιλική υποκατηγορία του σοβαρού άσθματος⁶⁶. Το μικτό κοκκιοκυτταρικό πρότυπο φαίνεται πιο συχνό στο σοβαρό άσθμα με μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών^{47,48}. Σε μελέτες έχουν διερευνηθεί πρότυπα μεσολαβητών που ενδεχομένως να ξεχωρίσουν το σοβαρό άσθμα με μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών^{47,48,72}.

Οι περισσότεροι δείκτες ενεργοποίησης των κοκκιοκυτάρων και φλεγμονώδης κυτταροκίνες δεν προσδιόρισαν την ομάδα με IRAO⁴⁸. Οι Simpson και συν⁷² έδειξαν ότι τα επίπεδα της κυτταροκίνης oncostatin M (OSM) ήταν σημαντικά αυξημένα στο άσθμα με IRAO. Πρόκειται περί σημαντικής παρατήρησης δε-δομένου ότι μελέτες που περιελάμβαναν βιοψίες βρόγχου ανέδειξαν τη σημασία της αναδιαμόρφωσης (remodeling) των αεραγωγών^{31,48} και της ουδετεροφιλικής φλεγμονής στο σοβαρό άσθμα. Η OSM είναι μια πλειοτροπική κυτταροκίνη με προφλεγ-

μονώδη και προινωτική δράση, που ενδεχομένως συνδέει τις διαδικασίες της φλεγμονής και την αναδιαμόρφωση στο σοβαρό άσθμα. Τα επίπεδα των δεικτών στα προκλητά πτύελα δε βρέθηκαν να διαφέρουν στην υποκατηγορία του σοβαρού άσθματος με τις απειλητικές για τη ζωή παροξύνσεις (near-fatal subtype of severe asthma)⁷⁵.

Θεραπείες που στοχεύουν τους λείους μύες των αεραγωγών, όπως η βρογχική θερμοπλαστική ενδεχομένως να φανούν χρήσιμες στις μη ηωσινοφιλικές υποκατηγορίες. Τέλος οι Simpson και συν έδειξαν ότι η μακροχρόνια θεραπεία με κλαριθρομυκίνη σε ασθενείς με ανθεκτικό στη θεραπεία άσθμα ήταν επωφελής σε αυτούς με μη ηωσινοφιλικό φαινότυπο, ελαττώνοντας τους αριθμούς των ουδετερόφιλων στα πτύελά τους και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής (πίνακας 4)^{70,71}.

Συμπεραίνουμε ότι στους ασθενείς με σοβαρό άσθμα με μη ικανοποιητικό έλεγχο της νόσου, απαιτείται εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση ανάλογα με το φαινότυπο στον οποίο ανήκουν.

3. ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΑ ΤΟΥ ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟΥ ΑΕΡΑ (EBC)³

Η οξινοποίηση του εκπνεόμενου αέρα δύναται να ανιχνευθεί από το χαμηλό pH του EBC στο σοβαρό άσθμα⁹. Τα επίπεδα μίας σειράς δεικτών, όπως ο RANTES⁷⁷ και η ενδοθηλίνη-1⁷⁸, έχουν αναφερθεί αυξημένα στο EBC σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα και πτωχό έλεγχο. Απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να καθορισθεί η αναπαραγωγικότητα του EBC.

4. ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΥΤΗ (e-Nose)³

Το μοντέλο των εκπνεόμενων πτητικών οργανικών παραγόντων μπορεί να αξιολογηθεί με τη χρήση της

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟ ΣΟΒΑΡΟ ΑΣΘΜΑ

Βιολογικός Δείκτης	Δείγμα	Ειδικότητα για Σοβαρό Άσθμα	Μελέτες (N)
Ηωσινόφιλα	Προκλητά πτύελα	Πιθανά	Πολλές
Ουδετερόφιλα	Προκλητά πτύελα	Πιθανά	Πολλές
FeNO	Εκπνεόμενος αέρας	Όχι	Πολλές
8-Isoprostane	Προκλητά πτύελα	Ναι	1
	Εκπνεόμενος αέρας	Ναι	1
pH	Εκπνεόμενος αέρας	Πιθανά	Πολλές
IL-8	Προκλητά πτύελα	Ναι	Πολλές

FeNO: exhaled nitric oxide fraction.

Από το: Gibson et al, Chapter 16. ERJ MONOGRAPH 2011

e-nose^{68,69}. Η τεχνική περιλαμβάνει την αναγνώριση του μοντέλου των εκπνεόμενων οργανικών παραγόντων που ανιχνεύονται με τη χρήση βιολογικού αισθητήρα. Το αποτέλεσμα ονομάζεται «οσφρητικό αποτύπωμα- smell-print». Η τεχνική αυτή είναι πολλά υποσχόμενη, μη επεμβατική και ασφαλής. Όμως δεν έχει καθοριστεί η αναπαραγωγιμότητα και η χρησιμότητά της στο σοβαρό άσθμα.

5. ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΚΡΙΝΕΙΑΣ (HRCT)

Οι τυπικές δομικές αλλαγές στους αεραγωγούς των ασθενών με άσθμα συνιστούν την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών και μπορούν να οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμη στένωση αυτών. Αυτές οι αλλαγές συσχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου. Η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών χαρακτηρίζεται από αύξηση των λείων μυϊκών ινών, εξαιτίας της υπερτροφίας και της υπερπλασίας αυτών, υπερπλασία των βλεννογόνων αδένων, υπερέκκριση βλέννας, αυξημένη αγγείωση και πάχυνση της βασικής μεμβράνης που οδηγεί τελικά σε πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών και στένωσή τους^{80,14}. Η μελέτη της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών απαιτεί βιοψίες και κατά προτίμηση ανοικτές χειρουργικές. Αυτό είναι εξαιρετικά δύσκολο στους ασθματικούς, εκτός από τις περιπτώσεις νεκροτομικού υλικού. Συνεπώς η HRCT έχει χρησιμοποιηθεί τα τελευταία 20 χρόνια ώστε να μελετηθούν οι δομικές αλλαγές στους πνεύμονες των ασθματικών⁸¹.

Η συσχέτιση της βαρύτητας του άσθματος και της έκτασης των μόνιμων βλαβών σε αποπικούς και μη ασθενείς αποτέλεσε μία από τις πρώτες παρατηρήσεις⁸². Οι ερευνητές πέτυχαν να επιβεβαιώσουν αυτές τις παρατηρήσεις αντικειμενικά μετρώντας το λόγο του πάχους του τοιχώματος του αεραγωγού προς τη διάμετρό του (T/D) και το ποσοστό της τοιχωματικής επιφάνειας (percentage wall area: WA %) ορισμένου ως επιφάνεια του τοιχώματος του αεραγωγού σε εγκάρσια διατομή/ολική επιφάνεια εγκάρσιας διατομής αεραγωγού x 100. Σύμφωνα με τα ευρήματά τους, όλες οι ομάδες των ασθενών με άσθμα (ήπιου, μετρίου και σοβαρού βαθμού) παρουσιάζουν παχύτερα τοιχώματα αεραγωγών σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Ωστόσο οι ασθενείς με πιο σοβαρό άσθμα παρουσιάζουν μεγαλύτερη πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών σε σύγκριση με αυτούς που έχουν πιο ήπια μορφή της νόσου⁸³. Τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και από άλλους ερευνητές, οι οποίοι έδειξαν ότι οι μόνιμες αλλοιώσεις της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα συσχετίζονται με βαρύτερη και πιο μακροχρόνια νόσο.

Ωστόσο, υπάρχουν ασθματικοί που παρουσιάζουν μη αναστρέψιμες αλλοιώσεις ακόμα και σε αρχικά στάδια και ήπιες μορφές άσθματος. Επιπλέον όλοι οι ασθενείς με αναστρέψιμες αλλοιώσεις παρουσίαζαν και μη αναστρέψιμες⁸⁷. Οι Little και συν μελέτησαν τη συσχέτιση της πάχυνσης του τοιχώματος των αεραγωγών στους ασθματικούς (με μετρήσεις του T/D και WA% σε αεραγωγούς με διάμετρο >1,5 mm) με την αναπνευστική λειτουργία και τη βαρύτητα του άσθματος. Επιβεβαίωσαν με τη σειρά τους τη θετική συσχέτιση της βαρύτητας του άσθματος με την πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών, αλλά όχι και με τον FEV₁ και τη φλεγμονή των αεραγωγών (η τελευταία αξιολογήθηκε με μετρήσεις προκλητών πτυέλων και FeNO). Περαιτέρω έδειξαν την αντίστροφη συσχέτιση του πάχους του τοιχώματος των αεραγωγών με τη διάχυση του μονοξειδίου του άνθρακα⁹³. Οι Park και συν επιβεβαίωσαν ότι η πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων στους ασθματικούς δε συσχετίζεται με τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, τις αναπνευστικές δοκιμασίες και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Ωστόσο παθολογικά ευρήματα στην HRCT, όπως βρογχεκτασίες, εικόνα μωσαϊκού και εμφύσημα είναι πιο συχνά σε ασθματικούς με FEV₁ <80% και μακρύ ιστορικό άσθματος⁸⁶.

Οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα παρουσιάζουν κατά κύριο λόγο πεπαχυσμένα τοιχώματα αεραγωγών, βύσματα σε μεγάλους και μικρούς βρόγχους, υποπηγματικές ατελεκτασίες και παγίδευση αέρα ενώ το εμφύσημα αποτελεί σπάνιο εύρημα ακόμα και στις σοβαρότερες περιπτώσεις⁸⁴. Οι Lee και συν υπογράμμισαν τη σημασία της κυριαρχίας κεντρολοβιδιακών αλλοιώσεων, χαρακτηριστικού ευρήματος της HRCT σε ασθενείς με άσθμα με απειλητικές για τη ζωή παροξύνσεις. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν το χαρακτηριστικό αυτό ακτινολογικό εύρημα πιο συχνά από τους ασθματικούς με μέτριο ή σοβαρό άσθμα και με παρόμοιες τιμές απόφραξης και παχύνσεις των τοιχωμάτων βρογχικών τοιχωμάτων⁹⁰.

Πρόσφατα διαπιστώθηκε η συσχέτιση φλεγμονωδών μεσολαβητών με το βαθμό των μόνιμων δομικών αλλοιώσεων στους πνεύμονες των ασθματικών ασθενών. Δηλαδή η ελαστάση των πτυέλων, η μεταλλοπρωτεϊνάση MMP-9, ο ιστινικός αναστολέας της μεταλλοπρωτεϊνάσης (TIMP)-1 και η εμμένουσα ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών συσχετίζονται με την έκταση των μόνιμων αλλοιώσεων που απεικονίζονται στην HRCT των ασθενών με άσθμα^{88,89}. Οι Vignola και συν αξιολόγησαν τα προκλητά πτύελα 30 ασθματικών ασθενών, 16 από τους οποίους έπασχαν από σοβαρό άσθμα. Διαπίστωσαν ότι ευρήματα στην HRCT όπως οι βρογχεκτασίες, η πάχυνση των περιφερικών βρόγχων, το εμφύσημα και οι περιφερικές γραμμοειδείς

παχύνσεις συσχετίζονταν με το βαθμό της απόφραξης των αεραγωγών και της ελαστότητας των πτυέλων στο σοβαρό άσθμα και με το λόγο MMP-9/TIMP-1 (πτύελα) στο ήπιο και το σοβαρό άσθμα⁸⁸. Οι Gurta και συν μέτρησαν τις διαστάσεις του τμηματικού βρόγχου του κορυφαίου τμήματος του δεξιού άνω λοβού του (RB1), τα κλινικά χαρακτηριστικά και τους φλεγμονώδεις δείκτες των πτυέλων σε 99 σοβαρά ασθματικούς ασθενείς και 16 υγιείς εθελοντές. Ο RB1 WA% συσχετιζόταν καλύτερα με την απόφραξη των ρών και την ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών στους ασθενείς με σοβαρό άσθμα⁸⁹. Τα ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με αυτά άλλων ερευνητών⁹⁴, όπως αναφέρθηκαν και προηγούμενα. Ενδεχομένως αυτή η αντίφαση να οφείλεται σε μεθολογικές διαφορές, τη μεταβλητότητα και την ποικιλομορφία του άσθματος και την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών. Είναι προφανές ότι χρειάζονται περισσότερες προοπτικές μελέτες.

Οι επιδράσεις της θεραπείας με ICS σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα αποτέλεσε άλλο ένα πεδίο μελέτης με τη χρήση της HRCT. Τα ευρήματα είναι και εδώ αντικρουόμενα. Οι Lee και συν έδειξαν μερική αναστροφή των δομικών αλλοιώσεων στην HRCT μετά τη θεραπεία με ICS⁹⁰. Οι Bumbacea και συν έδειξαν ότι οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα και σταθερή απόφραξη των αεραγωγών (FEV₁ μετά βρογχοδιαστολή <50%) εμφάνιζαν περισσότερες βλάβες στην HRCT σε σύγκριση με αυτούς που είχαν αναστρέψιμη απόφραξη (FEV₁ μετά βρογχοδιαστολή >80%) παρόλο που βρίσκονταν υπό παρόμοιες θεραπείες και παρουσίαζαν ισοδύναμη ελάττωση της ποιότητας ζωής⁹¹.

Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα της HRCT μπορούν να συσχετιστούν εποικοδομητικά με αντίστοιχα εργαστηριακά. Συνεπώς, η HRCT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συσχετίσει το σοβαρό άσθμα με την πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών (remodeling)^{83,89,93} και τη δραστηριότητα των φαρμάκων στη δομική αποκατάσταση του πνεύμονα⁹⁰. Εντούτοις οι κλινικές εφαρμογές δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς και σε αντιστοιχία με τις ερευνητικές εφαρμογές⁹³.

Όλοι οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα θεραπεύονται είτε με υψηλές δόσεις ICS, είτε με συστηματικά κορτικοστεροειδή^{14,92}. Εντούτοις προτού ξεκινήσει η θεραπεία, η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιωθεί. Η HRCT αποτελεί πολύτιμο μέσο προς αυτή την κατεύθυνση^{84,85}. Η χρήση της HRCT κατά τη διερεύνηση των ασθενών με άσθμα είναι ακόμα πιο ουσιαστική στο σοβαρό άσθμα⁸⁵. Συγκεκριμένα νόσοι που υποδύονται άσθμα μπορούν εύκολα να διαφοροδιαγνωσθούν με την HRCT⁸⁴. Δια-ταραχές της πνευμονικής αρχιτεκτονικής οι οποίες μπορούν να απεικονιστούν στην HRCT είναι οι παρακάτω: το πανλοβιδιακό

εμφύσημα (απαντάται στην έλλειψη α1-αντιθρυψίνης), κύστεις (απαντώνται στη λεμφαγγειολειομυωμάτωση ή την ιστιοκύττωση Χ), κεντρικές βρογχιεκτασίες (βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση μπορεί να προκαλέσει αποφρακτική νόσο σε νεαρούς ασθενείς). Δύναται επίσης να απεικονιστούν χαρακτηριστικά όπως η παγίδευση αέρα και μικροί όζοι, τα οποία ενδεχομένως να οδηγήσουν σε διάγνωση νόσου των μικρών αεραγωγών, όπως αυτή της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (BO)⁸⁴. Στην τελευταία περίπτωση παρόλο που ορισμένα ευρήματα (π.χ. μωσαϊκό) σπάνια παρατηρούνται στο άσθμα (8%)⁹², η διαφορική διάγνωση ενδεχομένως να είναι δύσκολη ειδικά σε νέους ενήλικες και παιδιά⁹²⁻⁹⁴. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα η αξονική τομογραφία δε μπορεί να ξεχωρίσει με ακρίβεια την αποφρακτική βρογχο-λίτιδα από το άσθμα. Δεδομένου ότι ο ορισμός του άσθματος είναι κλινικός, πολλά νοσήματα περιλαμβανομένης και της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας, πληρούν τα κριτήρια. Ωστόσο η παθολογοανατομική εικόνα αυτών των νοσημάτων διαφέρει σημαντικά από αυτή που εμείς ορίζουμε σαν άσθμα.

Χαρακτηριστικά αναφέρουμε μελέτη στην οποία το εντυπωσιακό ποσοστό του 80% των ασθενών που παρακολουθούνταν σε κλινική δύσκολου άσθματος και διερευνήθηκαν με HCRT βρέθηκαν να έχουν παθολογικά ευρήματα στα οποία συμπεριλαμβάνονται: πάχυνση των αεραγωγών (62%), βρογχιεκτασίες (40%), και εμφύσημα (8%). Ούτε η κλινική υποψία, ούτε οι αναπνευστικές δοκιμασίες μπορούσαν να προβλέψουν με ακρίβεια σημαντικές αλλοιώσεις όπως οι βρογχεκτασίες και η πάχυνση των αεραγωγών. Γι' αυτό οι Gurta και συν προτείνουν όλοι οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα να εξετάζονται με αξονική τομογραφία⁸⁵. Άλλοι ερευνητές συμπεραίνουν ότι η HRCT είναι περισσότερο χρήσιμη στη διερεύνηση των νόσων των μικρών αεραγωγών⁸⁴. Το σοβαρό άσθμα με σταθερή απόφραξη είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, συνεπώς χαρακτηριστικές δομικές αλλοιώσεις όπως το κεντρολοβιδιακό εμφύσημα μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση⁸⁶. Οι τελευταίες ανασκοπήσεις συνιστούν την χρήση της HRCT στην αξιολόγηση και αντιμετώπιση του σοβαρού άσθματος^{1,96}, παρόλο που προς το παρόν δεν υπάρχουν σαφή κριτήρια αξιολόγησης⁹⁷.

Η αξιολόγηση και θεραπεία συνοδών παραγόντων που επάγουν τις παρο-ξύνσεις και την απώλεια του ελέγχου (πχ κάπνισμα, ιγμορίτιδα) αποτελούν σημαντικό συστατικό της αντιμετώπισης του σοβαρού άσθματος^{14,95}. Η HRCT είναι πολύτιμο εργαλείο προς αυτή την κατεύθυνση για τον κλινικό ιατρό. Αυτό συνέβη σε κλινική άσθματος

με μεγάλο ποσοστό δύσκολων στη θεραπεία ασθενών, όπου έγινε επαναξιολόγησή τους. Από τους 463 ασθενείς με ανθεκτικό άσθμα, οι 185 υποβλήθηκαν σε HRCT και στο 5% διαπιστώθηκε αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση^{85,98}.

6. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η GINA έχει προτείνει ήδη από το 2006 μια νέα προσέγγιση στην αντιμετώπιση του άσθματος. Σύμφωνα με αυτή στο επίκεντρο των θεραπευτικών αποφάσεων⁹⁹ βρίσκεται ο έλεγχος και όχι η βαρύτητα του άσθματος. Η υποκειμενικότητα, είτε από την πλευρά του θεράποντα, είτε από αυτή του ασθενούς αποτελούσε πάντοτε πρόβλημα στην αξιολόγηση του ελέγχου του άσθματος. Αυτός είναι ο λόγος που η GINA προτείνει τη χρήση επικυρωμένων ερωτηματολογίων για την αξιολόγηση του κλινικού ελέγχου του άσθματος με μία αναπαραγωγίμη μέθοδο, έτσι ώστε να βελτιωθεί η αξιολόγηση του ελέγχου του άσθματος και να προαχθεί η σχέση του ασθενούς με τον επαγγελματία υγείας. Το τελευταίο αποτελεί και το πρώτο από τα 5 συστατικά της θεραπείας του άσθματος¹⁴. Ακολουθούν παραδείγματα επικυρωμένων ερωτηματολογίων ελέγχου του άσθματος:

1. Asthma Control Test (ACT) (<http://www.asthmacontrol.com>)¹⁰⁰⁻¹⁰¹,
2. Asthma Control Questionnaire (ACQ) (<http://www.qoltech.co.uk/acq.html>)¹⁰²,
3. Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) (<http://www.ataqinstrument.com>)¹⁰³,
4. Asthma Control Scoring System¹⁰⁴ και
5. Childhood Asthma Control Test (C-ACT)¹⁰⁵.

Η σύγκριση των σταθμισμένων εργαλείων ελέγχου του άσθματος απέτυχε να δείξει την επικράτηση κάποιου έναντι των άλλων¹⁰⁶ καθώς το καθένα παρουσίαζε πλεονεκτήματα και περιορισμούς¹⁰⁷. Οι Wallenstein και συν παρουσίασαν την ισοδυναμία των ACT και ACQ όσον αφορά την αξιοπιστία, την εγκυρότητα, την ακρίβεια ελέγχου και την ανταπόκριση των ασθενών¹⁰⁶. Οι Halbert και συν ανασκόπησαν τη βιβλιογραφία και ξεχώρισαν 5 σταθμισμένα ερωτηματολόγια, ανάμεσά τους τα ACT, ACQ και ATAQ. Επιπλέον συμπέραναν ότι όλα είναι αποτελεσματικά και αξιόπιστα και επομένως δε μπορούν να προτείνουν κάποιο έναντι του άλλου¹⁰⁷. Οι κλινικοί έχουν τη διακριτική ευχέρεια να χρησιμοποιήσουν όποιο επιθυμούν ανάλογα με την ευκολία, τη διαθεσιμότητα και την προσαρμοστικότητα στις ιδιαίτερες τους ανάγκες¹⁰⁶⁻¹⁰⁷.

Μεγάλος αριθμός μελετών αξιολόγησε την προσαρμογή των ερωτηματολογίων σε διαφορετικές εθνικές και

κοινωνικές ομάδες και απέδειξε την αποτελεσματικότητα και εγκυρότητά τους¹⁰⁸⁻¹¹³. Τα ερωτηματολόγια χρησιμοποιήθηκαν μεταφρασμένα σε διάφορες γλώσσες, αλλά και στα Αγγλικά σε αγγλόφωνους με καταγωγή από την Ασία και αποδείχθηκαν αποτελεσματικά. Οι Kwang-Ha Yoo, και συν προχώρησαν ένα βήμα παραπέρα και μετέτρεψαν το πρότυπο ACT, δημιουργώντας την κορεατική έκδοση που αντανάκλουσε τον τοπικό πολιτισμό και ανάγκες. Η προσπάθεια ήταν επιτυχής και το ερωτηματολόγιο αποδείχθηκε αποτελεσματικό¹¹.

Η αξία των ερωτηματολογίων στην καθημερινή κλινική πράξη δεν έχει ακόμα αποδειχθεί¹⁴. Σε περιβάλλον κλινικής δοκιμής το ACQ-5 (five-item version) φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητο στις αλλαγές του επιπέδου ελέγχου του άσθματος, σε σύγκριση με τον πρότυπο διαχωρισμό της GINA σε κατηγορίες επιπέδων ελέγχου. Επιπλέον προτιμάται στις περισσότερες κλινικές μελέτες που αξιολογούν θεραπείες για το άσθμα. (πχ SMART)¹¹⁴. Πρόσφατα οι ερευνητές πέτυχαν να προβλέψουν τις μελλοντικές παροξύνσεις άσθματος χρησιμοποιώντας το ACQ. Κάθε αύξηση 1 βαθμού στο σκορ συσχετίζεται με 50% αυξημένο κίνδυνο παρόξυνσης τις 2 εβδομάδες που ακολουθούν¹²⁰.

Η ανάγκη χρήσης ερωτηματολογίων είναι έκδηλη στο σοβαρό άσθμα. Χαμηλότερα επίπεδα ελέγχου του άσθματος συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο δυσάρεστων ασθματικών συμβαμάτων που κυμαίνονται από τη μη προγραμματισμένη επίσκεψη στο τακτικό ιατρείο, μέχρι την επικίνδυνη για τη ζωή παρόξυνση στα επείγοντα. Τα επικυρωμένα ερωτηματολόγια βοηθούν τους κλινικούς να διακρίνουν τους ασθενείς με πτωχό έλεγχο άσθματος που χρειάζεται παρέμβαση, ώστε να αποφύγουν σοβαρές επιπλοκές αργότερα¹¹⁵.

Οι ερευνητές έχουν διαπιστώσει ότι οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα και επικίνδυνες για τη ζωή παροξύνσεις παρουσιάζουν παθολογικούς μηχανισμούς ελέγχου του αναπνευστικού κέντρου (ελαττωμένη χημειοευαισθησία στην υποξία) και έχουν ελαττωμένο αίσθημα δύσπνοιας¹¹⁶⁻¹¹⁷. Ένα επικυρωμένο ερωτηματολόγιο ελέγχου είναι πολύτιμο στην πρώιμη αναγνώριση της απώλειας ελέγχου και την πρόληψη δυσάρεστων συμβαμάτων, σχετιζόμενων με το άσθμα.

Έχει καταδειχθεί η σημασία των ερωτηματολογίων στο σοβαρό άσθμα στα παιδιά. Το C-ACT ήταν ανώτερο σε σύγκριση με υποκειμενική αξιολόγηση στον προσδιορισμό παιδιών από την Κίνα με μη ελεγχόμενο ή πτωχά ελεγχόμενο άσθμα που βρίσκονταν και σε κίνδυνο σοβαρής παρόξυνσης¹¹⁸⁻¹¹⁹. Η χρήση δεύτερου ορίου στο C-ACT μπορεί να προσδιορίσει παιδιά με χαμηλό επίπεδο

ελέγχου και κίνδυνο κακής πρόγνωσης¹¹⁹.

Οι Lopes και συν εφαρμόζοντας τις αρχές της παραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι το FeNO, το ACQ και ο FEV₁ ενδέχεται να έχουν συμπληρωματικό ρόλο στην αξιολόγηση του ελέγχου του άσθματος²².

Οι ιατροί που διαχειρίζονται το σοβαρό άσθμα πρέπει πάντα: να επιβεβαιώνουν τη διάγνωση, να επιβεβαιώνουν τη συμμόρφωση και να διερευνούν συνοδά νοσήματα που μπορεί να επιδεινώσουν το άσθμα¹⁴. Εκτός από τα επικυρωμένα ερωτηματολόγια, ερωτηματολόγια που μετρούν τη συμμόρφωση στα φάρμακα, συνοδά νοσήματα (αλλεργική ρινίτιδα) και άλλους συμπεριφορικούς παράγοντες (κάπνισμα) μπορεί να αποκαλύψουν τα αίτια του ανεπαρκούς ελέγχου του άσθματος και να βοηθήσουν τη διαχείρισή του. Ο ελλιπής έλεγχος του άσθματος συνδέεται με τη ρινίτιδα, το κάπνισμα και τη χαμηλή συμμόρφωση στη φαρμακοθεραπεία. Η ταυτοποίηση των παραπάνω παραγόντων θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί μέσω ερωτηματολογίου που μπορεί να εισαχθεί στην καθημερινή κλινική πράξη¹²¹. Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχει έλλειψη αντικειμενικών μετρήσεων της συμμόρφωσης στη θεραπεία και του πλάνου δράσης για τον έλεγχο του άσθματος¹²³.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Η χρήση μη επεμβατικών μεθόδων επιτρέπει την καλύτερη κατανόηση, διάγνωση και θεραπεία της δύσκολης κατηγορίας του σοβαρού άσθματος. Η ευκο-

λία μέτρησής του FeNO το καθιστά έναν ελκυστικό, μη επεμβατικό βιολογικό δείκτη, ο οποίος αποδείχτηκε ότι βοηθάει στη διάγνωση του σοβαρού άσθματος και τον έλεγχο της συμμόρφωσης στη θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή. Για να εκτιμήσουμε το ρόλο του στη βελτίωση του ελέγχου του άσθματος απαιτούνται περισσότερες μελέτες σε επιλεγμένους πληθυσμούς οι οποίοι πιστεύεται ότι θα βοηθηθούν. Η μέτρηση του FeNO πιθανότατα να χρησιμεύει στη πρώιμη διάγνωση των ασθματικών παροξύνσεων, ώστε να δοθεί έγκαιρα κατάλληλη αγωγή και επίσης μπορεί να είναι ένας χρήσιμος τρόπος μέτρησης της αντίστασης στα κορτι-κοειδή, καθώς το FeNO ανταποκρίνεται άμεσα (μέσα σε ώρες) στη θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή. Η αντίσταση στα κορτικοειδή είναι πολύ σημαντική παρά-μετρος σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα και ασθματικούς που καπνίζουν. Στο μέλλον ελπίζουμε να βρεθούν φάρμακα που να στοχεύουν στην αντίσταση στα κορτικοειδή κι επομένως η δυνατότητα να ποσοτικοποιηθεί αυτή η παράμετρος, καθίσταται πολύ σημαντική. Η χρήση κινητών μικρών συσκευών μέτρησης του FeNO έχει επεκτείνει τη δυνατότητα μετρήσεων ως γενικότερη πρακτική και στο σπίτι, αν και ακόμη το κόστος τους τις καθιστά απαγορευτικές. Στο μέλλον πιθανότατα να υπάρξει δυνατότητα για φτηνότερες και μικρότερες συσκευές οι οποίες θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο σπίτι¹²⁴.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Non invasive assessment of severe asthma

Paraskevi Katsaounou¹,
Adreas Asimakos²,
Peter J. Barnes³

¹Lecturer of Pneumology Medicine,
National and Kapodistrian University of
Athens Medical School, Evangelismos Hospital

²Chest Physician, KEELPNO of Athens,
Evangelismos Hospital

³Professor, Airway Disease Section, National
Heart and Lung Institute, Imperial College,
Dovehouse St, London SW3 6LY, UK

Key words:

- exhaled nitric oxide,
- induced sputum,
- high resolution CT

SUMMARY. Many non invasive measurements are available that can help in the diagnosis, assessment and treatment of severe asthma. The fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) helps in identification of severe asthma phenotypes, assessment of asthma control and detection of types of asthma that will benefit from treatment with corticosteroids or that will need tailored therapy with new drugs. Induced sputum examination is used mainly for distinguishing between the eosinophilic and other phenotypes, and for the monitoring of treatment. High resolution computed tomography (HRCT) of the chest helps to confirm the diagnosis of severe asthma and to detect underlying diseases, and is useful for monitoring airways remodelling. Questionnaires are used in the assessment of asthma control. Other methods, such as the electronic nose (e-nose) and exhaled breath condensate show promise of being useful. These non-invasive methods are very important in the assessment and management of severe asthma, taking into account that although asthma is generally a benign disease, severe asthma is very difficult to treat and requires constant monitoring. Invasive methods have limited utility for severe asthma monitoring since they are not suitable for repeated sampling. *Pneumon 2011, 24(4):430-444.*

INTRODUCTION

Severe asthma is a heterogeneous disease that continues to be poorly understood and frustrating to treat¹. Patients with severe asthma consume disproportionately the health care resources incurred by asthma, partly because severe asthma comprises a part of asthma that is still not well understood and is difficult to manage.

The approach to severe asthma should have at least three components: (a) confirmation that the disease is definitely asthma, (b) evaluation of confounding/exacerbating factors, and (c) evaluation of the asthma phenotype, as in severe asthma a variety of totally different phenotypes merge¹. This review of the non-invasive tools used in the diagnosis and assessment of asthma delineates the settings and the ways in which they can help in the understanding and implementation of these three components in the investigation of severe asthma, regardless of their limits and confounding

Correspondence to:

Paraskevi Katsaounou
Lecturer of Pneumology Medicine
University of Athens Medical School,
Evangelismos Hospital
Tel.: +302107201937, +306932668142
E-mail: vkatsaounou@yahoo.com
pkatsaoun@med.uoa.gr

factors. Their contribution to the treatment and monitoring of severe asthma is also covered.

NON-INVASIVE ASSESSMENT OF ASTHMA PHENOTYPES

Asthma is a complex of multiple, separate syndromes that overlap, and thus identification of the asthma phenotypes represents a major challenge in the current management of asthma. This represents an urgent need in the case of patients with persistent and difficult-to-treat disease, where the phenotypic diversity is greater². This heterogeneity is expressed in the variety of different underlying disease mechanisms and treatment responses in severe asthma. Airway inflammation is a key component of severe asthma and its pattern is very heterogeneous, which is why inflammation-guided management is more effective in patients with severe asthma. In this group, the standard recommended treatment appears not always to lead to satisfactory asthma control, and an individualized approach, tailored to the separate phenotypes, is needed. Non-invasive measurement of airway inflammation facilitates the effective investigation of this diversity, enabling appropriate targeting of treatment.

A range of sampling procedures and biomarkers is available for the non-invasive assessment of airway inflammation in severe asthma. Biomarkers of inflammation in severe asthma can be sampled in a variety of biological specimens, including induced sputum, exhaled breath, peripheral blood and urine, using a variety of sampling procedures³. Each of these procedures has distinct performance characteristics in terms of ease of collection, reproducibility, safety, and cost of collection and measurement. Non-invasive methods for assessing airway inflammation in severe asthma are actually the only methods that can be used in everyday clinical practice, since the invasive techniques, such as bronchial biopsy or bronchoalveolar

lavage (BAL), are not suitable for repeated sampling, and thus not practical for monitoring. Non-invasive methods for the assessment of inflammation in patients with severe asthma have been developed to address this need. These measurements involve the assessment of cells and mediators in body fluids, and quantification of exhaled gases such as nitric oxide (NO), with the exhaled NO fraction (FeNO), and volatile organic compounds (VOCs) in the exhaled breath condensate (EBC), measured using the electronic nose (e-nose). Techniques of non-invasive assessment of severe asthma analysed in this review include the following:

- 1) Fraction of exhaled nitric oxide (FeNO).
- 2) Induced sputum analysis
- 3) Exhaled breath condensate (EBC).
- 4) Electronic nose (e-Nose).
- 5) High resolution computed tomography (HRCT)
- 6) Questionnaires

As illustrated in **Table 1** in synopsis, these procedures can help in all aspects of the study of severe asthma.

The use of these non invasive parameters is based on documentation of clinical and research evidence of their relationship with severe asthma.

FRACTION OF EXHALED NITRIC OXIDE (FENO)

FeNO is the most extensively studied of the exhaled gas concentrations that are used for the assessment of airway inflammation^{4,5}. Measurement of FeNO has been found to be highly reproducible, well-tolerated, safe, relatively quick and simple to perform, and the necessary equipment is becoming more affordable^{3,6}.

The evidence supporting the rationale behind the concept of using FeNO as a guide in the diagnosis and management of asthma include: (a) Increased FeNO in patients with asthma is highly correlated with eosinophilic airway inflammation, (b) The use of inhaled corti-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Non invasive evaluation of severe asthma

	Confirmation of diagnosis	Evaluation of confounding/ exacerbating factors	Evaluation of asthma phenotype	Assessment of treatment	Asthma Control
Chest HRCT scan	+	+			
Questionnaires			+	+	+
Induced sputum analysis	+	+	+	+	+
FeNO	+		+	+	+

HRCT = high resolution computed tomography, FeNO = fraction of exhaled nitric oxide

costeroids (ICS) in asthma results in a fall in FeNO, and a dose response relationship is observed between ICS and FeNO, (c) Raised FeNO predicts steroid responsiveness in patients with non-specific respiratory symptoms⁶. Thus, monitoring of FeNO may also guide asthma treatment in clinical practice.

FeNO in the identification of asthma phenotypes

As emphasised above the identification of phenotypes represents a major challenge in persistent and difficult-to-treat asthma². There is no standardized method, however, for defining asthma phenotypes⁷. The most recent main studies relating FeNO to the identification of asthma phenotypes are reviewed below.

Schleich and co-workers showed in a retrospective study that FeNO values of ≥ 41 ppb were able to identify the presence of sputum eosinophilia ($\geq 3\%$), with reasonable accuracy (sensitivity 65% and specificity 79%)⁸. The threshold for the identification of the eosinophilic phenotype varies according the dose of ICS, atopy and current smoking⁸. In a recent cross-sectional study, Tseliou and colleagues demonstrated that FeNO levels of >19 ppb were associated with a sensitivity of 0.78 and a specificity of 0.73 for sputum eosinophilia, while FeNO levels of <19 ppb were associated with a sensitivity of 0.63 and specificity of 0.90 for sputum neutrophilia, irrespective of the presence of eosinophils⁹. Thus, in patients with severe refractory asthma, FeNO threshold values can identify those with predominant eosinophilia or neutrophilia. These two studies have provided strong evidence for the use of FeNO for the prediction of sputum cell counts in patients with asthma.

In a population of patients with severe refractory asthma, Silkoff and co-workers used FeNO measurements to identify the persistent eosinophilic phenotype¹⁰. FeNO values of >72.9 ppb were associated with a sensitivity of 0.56 and a specificity of 1.0 for the identification of tissue eosinophilia, regardless of steroid therapy¹⁰; thus, a subgroup of patients with severe refractory asthma with persistent eosinophilia was identified by FeNO measurements, despite steroid therapy. Further studies will be needed on the use of FeNO in monitoring response to treatment over time in subjects with severe refractory asthma. Van Veen and colleagues investigated in 98 patients with severe asthma the predictive value of inflammatory markers, namely exhaled NO, blood and sputum eosinophils and bronchial hyperresponsiveness (BHR) for the decline in forced expiratory volume in 1 second

(FEV₁), over 5 years¹¹. The results of this study showed that patients with high FeNO levels (>20 ppb) and normal lung function at baseline (FEV₁, $\geq 80\%$ predicted) had a 90% risk of having an accelerated decline in lung function (225 ml/year), compared to 30% in those with FeNO levels of <20 ppb at baseline. The study demonstrates that FeNO measurements can help to identify patients with severe asthma who are at risk of developing persistent airflow limitation and who might benefit from novel asthma treatment or individualized treatment strategies¹¹.

In study reported in 2010 by the Severe Asthma Research Program (SARP) of the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), 5 different phenotypes of severe asthma, as defined by the American Thoracic Society (ATS), were distinguished, using cluster analysis. The FeNO did not differ among the 5 identified clusters, in contrast to sputum eosinophils and neutrophils¹². Focusing on FeNO in the same SARP cohort, Dweik and co-workers showed that neither FeNO levels nor the proportion of patients with increased FeNO values (i.e. >35 ppb) differed between patients with non-severe and severe asthma, despite the higher doses of corticosteroids being taken by the latter¹³. High FeNO values in patients with severe asthma identified those patients with more severe airflow obstruction, BHR and hyperinflation, and were associated with the most frequent use of emergency care, in a retrospective analysis, possibly identifying patients with more severe disease in clinical practice¹³. The researchers concluded that grouping of asthma by FeNO provides an independent classification of asthma severity, and that among patients with severe asthma this grouping identifies the most reactive and troublesome asthma phenotype.

The value of measuring FeNO in patients with severe asthma and the way these values should be incorporated in the clinical work-up and guidance of these patients is not yet completely clear. High FeNO levels persist in subgroups of patients with severe asthma who are on high doses of oral corticosteroids or ICS, which might be due to relative steroid resistance, persistent systemic eosinophilic inflammation or continued inflammation in regions of the airways which are not effectively reached by ICS, such as the nasosinal region or the peripheral airways.

FeNO and asthma control, prediction of steroid responsiveness, steroid reduction and exacerbations

The management of severe asthma requires careful and ongoing evaluation in order to assess the state of the disease, its response to treatment and possible

complications. As is well known, the Global Initiative for Asthma (GINA) has proposed a new approach to asthma management, with asthma control being the focus of treatment decisions¹⁴. It is also known that patients with severe disease are those in whom asthma is less well controlled, and thus an individualized approach, tailored to separate phenotypes is needed. The role of FeNO in the management of severe asthma in patients with an established diagnosis of asthma has been evaluated in numerous studies.

An early study on a small population provided evidence that eosinophilic airway inflammation, as evaluated by induced sputum examination and FeNO, may precede the onset of symptoms, and thus the loss of asthma control, during steroid reduction¹⁵. More than 5 years ago, based on a placebo-controlled study, Smith and co-workers suggested that FeNO values of >47 ppb are a robust predictor of responsiveness to corticosteroids in patients with undiagnosed respiratory symptoms, independent of the diagnostic label¹⁶. In a more recent study that implemented steroid withdrawal for the identification of eosinophilic and non-eosinophilic asthma, Cowan and colleagues showed that FeNO is a predictor of steroid response in both types of asthma, despite the absence of eosinophilia in the non-eosinophilic form, providing a complementary role for FeNO in that setting¹⁷.

Prospective studies in paediatric populations have suggested that high FeNO values may also predict loss of asthma control during steroid withdrawal^{18,19}; with similar or even better performance than induced sputum eosinophil counts¹⁹. This was not the case in adults, in whom FeNO was not predictive of loss of asthma control, in contrast to increased sputum eosinophil counts^{20,21}. It appears, therefore, that in the adult setting, FeNO may not be as useful as sputum eosinophils for monitoring "safe" steroid reduction. Several studies have evaluated FeNO in relation to prediction of loss of asthma control and subsequent exacerbations. In a cross-sectional study of 174 adults with asthma, Lopes and colleagues implemented principal components factor analysis to show that FeNO, the Asthma Control Questionnaire (ACQ) and FEV₁ may have complementary roles in the evaluation of asthma control²². In a cross-sectional study of 134 patients with asthma from a tertiary hospital asthma clinic, FeNO was not found associated with uncontrolled asthma, as evaluated by ACQ scores ≥ 1.5 , in contrast to sputum eosinophils and methacholine airway hyper-responsiveness (AHR)²³. In contrast, in a prospective study with post-hoc analysis, Michils and co-workers showed that a single

measurement of FeNO of >45 ppb is related to poor asthma control, with a negative predictive value (NPV) of 88%²⁴; this relationship was more marked in steroid-naïve patients, and blunted in patients receiving high doses of ICS²⁴. In the same study, a reduction in FeNO by 40% was associated with optimization of asthma control (NPV 79%), whereas an increase of 30% was associated with loss of control (NPV 82%), but this was blunted in patients receiving high doses of ICS²⁴. The same authors subsequently showed that in people with asthma who were smokers a decrease in FeNO of >20% in two consecutive measurements precluded of asthma control improvement (NPV 72%), while an increase in FeNO <30% was unlikely to be associated with deterioration in asthma control (NPV 84%)²⁵. The ability of FeNO to predict changes in asthma control was lost in patients receiving high doses of ICS. In a more recent study, Papaioannou and co-workers, an increase in FeNO >30% was highly predictive of loss of control, with a positive predictive value (PPV) of 89%, while an increase of <20% was unlikely to be associated with loss of control (NPV 81%)²⁶. In addition, in patients with coexisting allergic rhinitis, which is another significant confounder in the evaluation of FeNO, an increase in FeNO levels >40% from baseline was highly indicative of loss of asthma control (PPV 92%)²⁶. These data suggest that serial measurements of FeNO may have an important role in the evaluation of asthma control, in contrast to single measurements, that are of limited usefulness in the general population.

An earlier study had shown that increased FeNO levels predict the development of asthma exacerbations in the two weeks following the initial evaluation²⁷. Subsequently, Gelb and co-workers showed, in a population of 44 patients with asthma followed for 3 years that those with FeNO values ≥ 28 ppb had a relative risk of 3.4 for a subsequent first exacerbation (PPV 77%, NPV 87%)²⁸. These results provided evidence of the complementary roles of FeNO and FEV₁ in the stratification of patients at risk for subsequent asthma exacerbations²⁸. In a recent study of Pérez-de-Llano and co-workers study, 102 patients with suboptimal asthma control underwent a stepwise increase in their asthma treatment consisting of a combination of high-dose ICS and a long-acting β_2 -agonist (LABA) for one month. The patients were asked to return one month after the increase in medication²⁹, at which time those whose asthma remained uncontrolled received additional oral corticosteroids for another month, followed by a final examination one month later. Of the patients in this study, 48% did not achieve control, despite receiving the best

available treatment and optimal management efforts. The addition of oral prednisolone led to a modest 7% increase in the percentage of well-controlled asthma. In the study, FeNO was an excellent marker for predicting therapeutic response; with a cut-off value of 30 ppb for FeNO, the test showed sensitivity of 87.5% and specificity of 90.6% for the identification of the patients who would benefit from the stepwise treatment strategy to achieve control. The authors conclude that this biomarker can not only identify patients with difficult-to-treat asthma, but also predict those who will respond to steroids (maximal step-up therapy with inhaled, and subsequently oral), and thus achieve optimal asthma control, proving its clinical utility. Based on these findings, FeNO appears to have a role in the identification of patients who may benefit from intense treatment with corticosteroids, possibly providing an opportunity for minimization of steroid-related adverse effects and unnecessary drug costs in non-responders^{7,30}.

In conclusion, FeNO levels are similar in severe and non-severe asthma^{13,31-34} indicating that FeNO cannot be used to detect severe asthma, although it may have a role in defining subtypes of severe asthma, as described above³.

2. INDUCED SPUTUM

Sputum induction is a semi-invasive method, less invasive than bronchoscopy with BAL and biopsy. It has been accepted in the non-invasive category of methods and is used to determine the characteristics and intensity of the lower airway inflammatory response in asthma. It has notable advantages over exhaled NO. The main limitation of induced sputum is that results are not available immediately and that the specimens need to be examined in a specialized laboratory. Sputum processing provides a differential cell count which enumerates the eosinophils and neutrophils.

It should be remembered that the induced sputum procedure carries risks, especially in severe asthma with low FEV₁. Inhalation challenges may cause excessive bronchoconstriction with subsequent suffocation, particularly in patients with severe asthma. As sputum induction entails repeated inhalations with hypertonic saline, strict precautions have to be taken when performing these procedures. Factors affecting safety during induced sputum testing are listed in [Table 2](#).

A low FEV₁ is a relative contraindication to performing sputum induction in patients with asthma. There is no guarantee of a safe procedure in any patient, as sudden and severe bronchospasm may occasionally develop

TABLE 2. Factors affecting safety during sputum induction

1. Airflow limitation before induction
2. Degree of asthma control
3. Previous (over)use of short-acting bronchodilators
4. Pre-treatment with short acting β -2 agonists,
5. Concentration of the saline solution
6. Nebuliser output
7. Duration of saline inhalation
8. Frequency of lung function measurements during the procedure

during sputum induction even in those with normal lung function and after pre-treatment with a β -agonist³⁶. The precise cause of this excessive bronchoconstriction is not known, but widespread mast cell degranulation and extensive stimulation of afferent nerve endings have been postulated. Poor asthma control, in particular if associated with overuse of β -agonists during the weeks before sputum induction has been shown to be a risk factor^{37,38}. Overuse of short-acting β -agonists has already been suggested as potential predictor of excessive airway narrowing in patients with exacerbations of asthma³⁹.

The key points of a 2002 European Respiratory Society (ERS) taskforce, which reviewed and summarized to the ways of significantly attenuating the risk of excessive bronchoconstriction⁴⁰ are: (a) apply standard operating procedures, including details of safety and hygiene precautions; (b) be aware of the degree of asthma severity and current clinical stability of all volunteers; (c) premedicate with 200 mg salbutamol; (d) record the pre- and post-bronchodilator FEV₁; (e) monitor airflow regularly during induction, and (f) always stop if FEV₁ falls >20% from post bronchodilator baseline value; (g) use a modified protocol for subjects with severe asthma³⁷. The ERS taskforce recommends starting with 0.9% NaCl sterile saline solution, performing induction for 30 sec, 1 min, and 5 min (FEV₁ after each period). If this is unsuccessful, an increase to 3%, and induction for 30 sec, 1 min, and 2 min is recommended, and if there is still no success, further increase to 4.5% and induction for 30 sec, 1 min, 2 min, 4 min and 8 min. Delvaux and colleagues found that the addition of 400 μ g inhaled salbutamol through an ultrasonic nebuliser markedly improves bronchoprotection against saline induced bronchoconstriction in patients with moderate to severe asthma undergoing sputum induction, without affecting cell counts and inflammatory markers⁴¹. It is recommended, however, to keep the nebulisation and

pre-treatment protocol consistent from subject to subject and over repeated challenges in the same individual.

Although it is not recommended though to use a spontaneous sputum sample in research studies because of lower cell viability and poorer quality of samples (and preparations) compared to induced sputum⁴² it could be used for high-risk patients with severe asthma, who often produce spontaneous sputum. As the inflammatory cell profile and mediators in spontaneous and induced sputum are similar, if the patient is not able to undergo sputum induction, the findings in spontaneous samples can be used in the analysis⁴².

In conclusion, sputum induction can be safely conducted even in severe asthma if done very carefully. Sample analysis and interpretation, however, may be difficult.

Phenotyping severe asthma by sputum cell counts¹²⁵

The eosinophilic phenotype

Sputum eosinophilia is a feature of asthma, and some studies have reported a significantly greater increase in sputum eosinophil numbers in severe asthma than in moderate asthma⁴³⁻⁴⁵. One-half to two thirds of patients with severe asthma have persistent eosinophils in the large airway tissues, despite continued high-dose systemic and inhaled steroids¹. The presence of eosinophils may represent a subtype of severe asthma characterized by a higher level of active symptoms, lower FEV₁, and a greater likelihood of exacerbations and near-fatal events, than subtypes without eosinophils¹. Recently the phenotypes of severe asthma have been explored using cluster analysis^{6,46}. This analysis identified two clusters unique to refractory asthma, according to the criteria of the American Thoracic Society (ATS)⁷⁴, which were characterized by marked discrepancy between the day-to-day clinical expression of the disease and eosinophilic airway inflammation.

Other studies however, do not show that sputum eosinophilia is a distinguishing feature between severe and non severe asthma^{3,31,46,47}. This lack of consistency in research findings may be explained by the following:

a) Severe asthma consists of many heterogenic phenotypes.

Different definitions of severe asthma are used in different studies [i.e., ATS Workshop on Refractory Asthma, Global Initiative for Asthma (GINA)].

The sputum eosinophil count is influenced by smoking and by adherence to corticosteroid treatment. This is why studies that include ex-smokers, or that directly

assess adherence and exclude non-adherent patients, do not show that an elevated eosinophil percentage is specific for severe asthma^{31,48}.

Recent evidence suggests that the macrophage colour on stained sputum slides reflects the eosinophil load, which is increased in severe asthma, even in subjects without current sputum eosinophilia⁴⁹.

The neutrophilic phenotype

In some cases, when there is an absence of eosinophils, there may be an increase in neutrophils. Neutrophilia is not always exclusive for the absence of eosinophils, and the two cell types may be present concomitantly¹. An increase in sputum neutrophils is frequently observed as a distinguishing feature of severe asthma⁵⁶⁻⁶⁰, and has been seen in patients with severe/difficult asthma on high doses of inhaled/oral steroids^{60,61}. The mechanisms of this neutrophilic inflammation are not clear, nor are the clinical implications, but the possible explanations could be summarized in the following:

a) Corticosteroid therapy increases neutrophils. Patients with severe asthma require treatment with high doses of ICS or oral corticosteroid, either as daily maintenance therapy or in frequent bursts for exacerbations. Neutrophils may thus be the only "residual" indication of inflammation, with the steroids having effectively reduced the eosinophils⁶³. It is also known that steroids suppress neutrophil apoptosis⁶³, so the treatment of severe asthma itself may increase the numbers of neutrophils⁶³.

b) The mechanism of sputum neutrophilia in severe asthma involves the release of the potent neutrophil chemokine, interleukin-8 (IL-8)⁵⁶⁻⁵⁸, as along with increased recruitment of activated neutrophils from the blood⁶⁴.

c) Neutrophilic inflammation may be an expression of a different disease, such as bronchiolitis obliterans (BO)⁶².

Airway neutrophils in severe asthma are activated and release increased amounts of myeloperoxidase (MPO) and leukotriene (LT) B₄⁵⁸.

Studies have been conducted to find out which inflammatory markers are specific to severe asthma. In addition to the changes in mediators found as part of the cellular inflammation in severe asthma, such as in IL-8 and LTB₄, a range of mediator changes indicate activation of other biological systems in severe asthma. In addition, the levels of osteopontin (OPN) in the sputum supernatant of patients have been found to be higher in those with severe asthma than those with less severe forms of the disease⁷⁶. OPN is associated with mediators involved in both the inflammatory and remodelling processes, such

as TGF- β 1, IL-13 and cysteinyl LT, only in severe refractory asthma. None of the soluble markers have been systematically evaluated for their prediction of treatment response or future risk in severe asthma.

Tailored treatment for severe asthma based on phenotyping

Patients with severe asthma need to be treated with corticosteroids. Dose titration traditionally is effected by assessing the clinical response to treatment and attempting to define the lowest dose of ICS that maintains control. Although this approach is effective for many patients, there is evidence that the use of the induced sputum eosinophil count to titrate treatment results in a lower exacerbation rate with no overall increase in medication^{6,65}. The benefits of sputum eosinophil directed management are more clearly seen in patients with severe asthma⁶. Traditional symptom guided management may lead to over- or undertreatment of the severe asthma phenotypes, leading to a poor outcome. Retrospective analysis of an earlier study^{6,65} showed that inflammation guided asthma management enabled identification of these phenotypes and facilitated appropriate targeting of treatment. In the inflammation predominant cluster, the main benefit of this approach was a reduction in severe asthma exacerbations while in the symptom-predominant cluster excess corticosteroid treatment was avoided⁶. At least 50% of patients with severe asthma, however, have very little identifiable inflammation, and for them this approach is not feasible.

The clinical subtypes of severe asthma include: frequent severe exacerbations, poor control, incompletely reversible airway obstruction (IRAO), and asthma with near-fatal attacks (brittle asthma). Non-invasive markers have been related to certain of these subtypes³.

Sputum eosinophilia in severe asthma is associated with a clinically favourable short-term response to ICS^{50-52,65}. The step-up in the corticosteroid treatment regime can be from high-dose inhaled to oral⁵⁰, or from oral to parenteral, corticosteroid³, but airway eosinophilia in severe asthma can be refractory to corticosteroids. The mechanism of this lack of response to corticosteroids appears to be related to persistent IL-5 secretion. IL-5 is a potent cytokine that promotes growth, differentiation and activation of eosinophils and also inhibits eosinophil apoptosis. Absence of sputum eosinophilia thus indicates that the response to corticosteroids will be absent or of low magnitude⁵⁰, and the eosinophil load as determined by macrophage colour is associated with successful corticosteroid withdrawal⁴⁹.

There is also evidence of suppressed eosinophil apoptosis in more severe forms of asthma⁵³.

Identification of the different inflammatory phenotypes of asthma may be particularly important in relation to the development of new highly selective immunomodulatory agents for the treatment of severe asthma where traditional treatment is insufficient. Mepolizumab, a monoclonal antibody to IL-5, is an effective inhibitor of eosinophilic airway inflammation. Its preclinical development was delayed after disappointing findings on its effects on asthma symptoms and lung function. This lack of evidence was subsequently found to be due to the selection criteria of study patients, which were based on physiological findings rather than the presence of eosinophilic airway inflammation, and to the choice of outcome measures not closely linked to eosinophilic airway inflammation. More recent trials in patients selected by eosinophilic inflammatory phenotype showed much more encouraging results from the use of mepolizumab against asthma exacerbations. It is apparent that eosinophilia in severe asthma can be suppressed by specific monoclonal anti-IL-5 therapy, indicating that IL-5 is related to severe asthma with refractory eosinophilia, and such therapy is also associated with significant reduction in severe asthma exacerbations^{66,67} in the eosinophilic severe asthma phenotype identified by Haldar and colleagues⁶⁷. There is also evidence for a role of the eosinophil-active chemokine, eotaxin, in severe asthma with eosinophilia⁵⁴. Studies have not yet systematically assessed IL-5 and eotaxin levels in induced sputum samples in severe asthma to determine whether or not they might be useful markers of eosinophilic disease of refractory eosinophilic asthma. There are certain technical difficulties that need to be overcome in the assay of these cytokines using induced sputum supernatant⁵⁵.

The degree of sputum eosinophilia has been linked to exacerbation frequency in severe asthma (Table 3)^{68,46}. Elevated FeNO does not appear to show the same relationship to exacerbation risk⁶⁹. Irreversible airflow obstruction can develop in severe asthma, and may be detected in up to 50% of cases⁴⁸. This IRAO subtype of severe asthma is variably related to FeNO^{69,48} and sputum eosinophil numbers, being not seen in some studies⁶⁹, but reported in others^{73,11}. Anti-IL-5 therapy for refractory eosinophilic asthma led to a significant improvement in FEV₁, indicating that eosinophilia is linked to airflow obstruction in the eosinophil subtype of severe asthma⁶⁶. The mixed granulocytic pattern appears to be more common in severe asthma with IRAO^{47,48}. Search has been made for mediator profiles that might distinguish severe asthma

TABLE 3. Relationship between severe asthma clinical subtypes and inflammatory biomarkers

Clinical subtype	Inflammatory biomarker
Poor asthma control	Eosinophilia (IS)
Exacerbations	Eosinophilia (IS)
Incompletely reversible airway obstruction	Eosinophils, neutrophils, mixed granulocytic pattern (IS), oncostatin M (IS)
Near-fatal (brittle) asthma	None identified

IS: Induced sputum

Adapted from Gibson et al, Noninvasive assessment of inflammation in severe asthma European Respiratory Society Monograph 2011; 51 Chapter 16, page 212

with IRAO^{47,48,72}.

Most granulocyte activation markers and inflammatory cytokines did not identify the group with IRAO⁴⁸. Simpson and colleagues⁷² reported that levels of the cytokine oncostatin M (OSM) were significantly elevated in asthma with IRAO. This is an important observation, since bronchial biopsy studies have indicated the importance of airway wall remodelling^{31,48} and neutrophilic inflammation in severe asthma. OSM is a pleiotropic cytokine with both pro-inflammatory and profibrotic actions that might link the inflammation and remodelling pathways in severe asthma. The levels of induced sputum markers were not found to be different in the near-fatal subtype of severe asthma⁷⁵.

Treatments directed at airway smooth muscle hypertrophy, such as bronchial thermoplasty (BT), may be particularly helpful in the non-eosinophilic cluster.

Simpson and colleagues have shown that long-term treatment with clarithromycin in patients with refrac-

tory asthma was particularly beneficial in patients with the non-eosinophilic phenotype in whom macrolide therapy was effective in reducing sputum neutrophil numbers and improving quality of life (QoL) in severe asthma (Table 4)^{70,71}.

In conclusion, in severe asthma when the recommended treatment does not achieve satisfactory control, an individualized approach, tailored according to the separate phenotypes, is needed.

3. EXHALED BREATH CONDENSATE (EBC)³

In severe asthma, acidification of exhaled breath can be detected by a low EBC pH⁹. In addition, the levels of a range of other markers are reported to be elevated in the EBC of patients with severe asthma and poor control, including RANTES⁷⁷ and endothelin-1⁷⁸. There is need for studies of EBC biomarker reproducibility, both within individual studies and in replication of results across centres.

4. ELECTRONIC NOSE (e-NOSE)³

The pattern of exhaled VOCs can be assessed using the e-nose^{68,69}. The technique involves recognition of a pattern of exhaled VOCs, detected using a biological sensor and subjected to integrative analysis to yield a pattern, often termed a smell-print. Although its use has not yet been evaluated in severe asthma, this promising technology is undergoing further investigation. The technique is non-invasive and safe, but its reproducibility and utility in severe asthma are not yet established.

5. HIGH RESOLUTION COMPUTED

TABLE 4. Inflammatory biomarkers in severe asthma

Biomarker	Sample	Specificity for Severe Asthma	Studies (N)
Eosinophils	Induced Sputum	Possibly	Multiple
Neutrophils	Induced Sputum	Possibly	Multiple
FeNO	Exhaled Breath	No	Multiple
8-Isoprostane	Induced Sputum	Yes	1
	Exhaled breath	Yes	1
pH	Exhaled Breath	Possibly	Multiple
IL-8	Induced Sputum	Yes	Multiple

FeNO: exhaled nitric oxide fraction.

Adapted from Gibson et al. Noninvasive assessment of inflammation in severe asthma European Respiratory Society Monograph 2011; 51 Chapter 16, page 212

TOMOGRAPHY (HRCT).

Typical structural changes in the airways of asthma patients, known as "airway remodelling", may lead to relatively irreversible airway narrowing, and are related to the severity of the disease. Airway remodelling is characterized by increase in airway smooth muscle mass, due to hypertrophy and hyperplasia, mucous gland hyperplasia and mucus hypersecretion, and increased vasculature and thickening of the reticular basement membrane (RBM), leading to airway wall thickening and narrowing of the lumen^{14,80}. Study of airway remodelling requires biopsies, preferably from open surgical procedures. This would be extremely difficult to apply routinely in patients with asthma, and much of the histological evidence is derived from autopsies. Chest HRCT has been utilized in the study of structural lung alterations in patients with asthma over the last 20 years⁸¹.

The correlation of asthma severity and the extent of permanent abnormalities detected on HRCT of the lungs of patients with both atopic and non-atopic asthma were among the first observations⁸². Investigators were able to confirm these initial findings objectively by measuring the ratio of airway wall thickness to outer diameter (T/D) and the percentage wall area (WA %), defined as wall area/total airway area x 100. According to their findings, all groups of patients with asthma (mild, moderate and end stage) have greater airway wall thickening than normal (control) subjects, but patients with more severe asthma have a greater degree of airway wall thickening than those with mild asthma⁸³. Later investigators confirmed that permanent alterations in lung architecture correlate with asthma severity and duration. Some patients with asthma present permanent changes with milder forms of the disease and at earlier stages, and patients with reversible lung function impairment may have irreversible changes in the lung architecture⁸⁷. Little and co-workers studied the association of airway wall thickness in asthma, via measurements of T/D and WA% in airways with a diameter >1.5mm, with lung function and asthma severity. They confirmed the positive association of asthma severity and airway wall thickness, and showed an inverse association of airway wall thickness with carbon monoxide (CO) gas transfer, but found no correlation with FEV₁ or airway inflammation as assessed by induced sputum examination and exhaled NO measurement⁹³. Park and co-workers confirmed that the bronchial wall thickness in asthma is not correlated with the clinical features, lung function or AHR.

HRCT evidence of other conditions, such as bronchi-

ectasis, a mosaic pattern and emphysema, were more common in patients with a prolonged history of asthma and FEV₁ <80%⁸⁶. Patients with asthma usually have thickened airway walls, plugged large and small airways, subsegmental atelectasis, and air trapping, but emphysema is rarely seen, even in the more severe cases⁸⁴. Lee and colleagues point out the significance of the HRCT finding of prominence of centrilobular structures in patients with near fatal asthma (NFA), which is more marked than in moderate to severe asthma with similar FEV₁ and degrees of bronchial thickness⁹⁰.

A recent interesting finding is the correlation of inflammatory markers with the magnitude of the permanent architectural distortion in the lungs of patients with asthma. Sputum elastase, metalloproteinase (MMP)-9, tissue-inhibitor metalloproteinase (TIMP)-1 and persistent neutrophilic airway inflammation are associated with the magnitude of abnormalities of the airways demonstrated on HRCT scan^{88,89}. Vignola and colleagues assessed induced sputum in 30 patients with asthma, 16 of whom were suffering from severe asthma. They found that HRCT scan abnormalities, including bronchiectasis, thickness of peripheral bronchi, emphysema and peripheral linear hyperdensities, were correlated with the degree of airway obstruction and with sputum elastase in severe asthma and with the sputum MMP-9 /TIMP-1 ratio in both mild and severe asthma⁸⁸. Gupta and co-workers measured the dimensions of the right upper lobe apical segmental bronchus (RB1) and the clinical and sputum inflammatory characteristics in 99 patients with severe asthma and 16 healthy control subjects, and found that RB1 WA% was best associated with airflow obstruction and neutrophilic inflammation of the airways in severe asthma⁸⁹. The conflict between these findings and those of other investigators⁹⁴ may be due to various methodological differences and to the variability and diversity of asthma and lung remodeling. It is clear that further prospective and interventional studies are needed in this field.

Lee and colleagues showed partial reversion of the structural abnormalities on HRCT scan after treatment with ICS⁹⁰. Bumbacea and co-workers showed that patients with severe asthma and fixed airflow obstruction (post dilator FEV₁ <50%) had more HRCT airway abnormalities than patients with reversible airflow obstruction (post dilator FEV₁ >80%), despite being on similar treatment and experiencing equivalent impairment in QoL⁹¹.

Such findings lead to the conclusion that HRCT is constructive in establishing correlations of severe asthma in the research setting. It can be used in order to correlate

severe asthma and air wall thickening (remodelling)^{83,89,93} and to demonstrate the efficacy of medication in structural restoration⁹⁰, although the clinical implications of such findings have not yet been validated⁹³.

All patients with severe asthma need high dosage of ICS or systemic steroids^{14,92}, but before they are placed on such treatment their diagnosis should be confirmed. The use of HRCT for the investigation of asthma is of great value, and it is even more essential in severe cases^{84,85}. Some conditions that can masquerade asthma can easily be differentiated by HRCT scan⁸⁴, which can reveal many disorders of lung architecture, such as panacinar emphysema in α_1 antitrypsin deficiency, cysts in lymphangioleiomyomatosis, and central bronchiectasis in ABPA that could result in an obstructive pulmonary picture in young patients. It can also detect such features as air trapping or small nodules that could lead to the diagnosis of small airways disorders, such as BO⁸⁴. Some of the findings of BO (e.g., mosaic pattern) are also observed rarely in asthma (8%)⁹², which makes differential diagnosis difficult, especially, in younger patients and children⁹²⁻⁹⁴. Some patients with severe asthma have changes on HRCT scan that cannot be convincingly discriminated from those of BO. Because the clinical definition of asthma is primarily "physiological," several diseases, including BO, may meet the criteria for asthma, although the pathology of these diseases may vary substantially from that which is classically representative of asthma.

Of the patients attending a "difficult" asthma clinic, 80% had abnormal HRCT findings, including airway wall thickening (62%), bronchiectasis (40%), and emphysema (8%). Neither clinical suspicion nor measurements of airflow limitation could reliably predict the significant bronchial wall changes, and for that reason Gupta and co-workers recommend that all patients with severe asthma should undergo HRCT chest scan⁸⁵, while other investigators conclude that HRCT is most useful in the investigation of small airways disease⁸⁴. Severe asthma with permanent obstruction may be difficult to differentiate from chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but characteristic imaging features (e.g., centrilobular emphysema) may aid in the diagnosis⁸⁶. Recent reviews confirm the usefulness of chest HRCT in the evaluation and management of severe asthma^{1,96}, although at present there are no definitive criteria⁹⁷. The evaluation and treatment of confounding or exacerbating factors (e.g., sinusitis, smoking) is also of great importance in the management of severe asthma^{14,95}. HRCT can also contribute to this aspect of asthma management, as shown in an asthma

clinic with a high percentage of complex-to-treat cases, where an extensive re-characterization of the patients was conducted. Of a total of 463 patients with a diagnosis of resilient asthma, 185 underwent HRCT, which led to a diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in 5%^{85,98}.

6. QUESTIONNAIRES

The Global Initiative for Asthma (GINA) in 2006 proposed a new approach to asthma management, with asthma control, rather than asthma severity, as the focus of treatment decisions⁹⁹. Subjectivity on the part of either the physician or the patient has always been a problem in the assessment of asthma control¹²². For this reason GINA suggested the use of validated instruments for assessing the clinical control of asthma in a reproducible manner. This is intended to improve the evaluation of asthma control and thus advance communication and partnership between patients and health care professionals, which is the first of the 5 components of asthma therapy¹⁴. Examples of validated asthma control instruments (ACI) include:

1. Asthma Control Test (ACT) (<http://www.asthmacontrol.com>)¹⁰⁰⁻¹,
2. Asthma Control Questionnaire (ACQ) (<http://www.goltech.co.uk/acq.html>)¹⁰²,
3. Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) (<http://www.ataqinstrument.com>)¹⁰³,
4. Asthma Control Scoring System¹⁰⁴, and
5. Childhood Asthma Control Test (C-ACT)¹⁰⁵.

Comparison of the validated ACIs has failed to show clear predominance of one instrument over the others¹⁰⁶, and each presented both advantages and limitations¹⁰⁷. Wallenstein and colleagues demonstrated the equivalence of the ACT and ACQ regarding reliability, validity, screening accuracy, and responsiveness¹⁰⁶. Halbert and colleagues, in a review of the relevant literature identified 5 validated ACIs, among which were ACT, ACQ and ATAQ. They concluded that all the ACIs are efficient and reliable and that no one of them could be recommended over the others¹⁰⁷. Most are short, easily administered and easy to interpret, and clinicians can thus decide which ACI to use according to practicality, availability and adaptability to their specific needs¹⁰⁶⁻¹⁰⁷.

A large number of studies has validated the adjustment of the ACIs to various different ethnic and social groups and confirmed their efficacy and validity in a wide variety

of settings¹⁰⁸⁻¹¹³. Investigators have used validated ACIs in local languages (e.g., Greek, Portuguese, Spanish, etc.) and also the English version in English speaking ethnic groups (e.g., multiethnic Asian populations¹¹³) and shown that these version of ACIs are effective. Kwang-Ha Yoo and co-workers went one step further and modified the standard ACT, producing a Korean version that reflected local cultural background and also proved to be efficient¹¹.

The value of ACIs in clinical practice needs to be demonstrated¹⁴. In a clinical trial setting the five-item version ACQ-5 appears to be more responsive to changes in asthma control than the standard GINA defined asthma control categories, and is preferred in most asthma medication clinical trials (e.g., SMART)¹¹⁴. Recently, investigators were able to predict future asthma exacerbations using the ACQ, with each 1-point increase being associated with a 50% increased risk of exacerbation in the following 2 weeks, and proposed its in both clinical practice and trials¹²⁰.

The need for using ACIs is more evident in severe asthma. Lower levels of asthma control are associated with a growing risk of severe asthma associated events, ranging from unscheduled office visits to severe exacerbations that require emergency department management or hospitalization. A validated ACI may help clinicians to identify patients with poor asthma control requiring intervention in order to avoid severe asthma related complications¹¹⁵.

Investigators have shown that patients with severe asthma who experience near fatal attacks have abnormal respiratory control mechanisms such as reduced chemosensitivity to hypoxia and blunted perception of dyspnoea (both at rest and at the end point of various forms of exercise)¹¹⁶⁻⁷. A validated ACI may be a valuable predictive tool for the physician attending such patients.

The importance of ACIs in the monitoring of severe asthma in children has been documented. The C-ACT was found to be better than objective parameters in identifying young Chinese children with uncontrolled asthma at the lower levels of control, who were at risk for severe asthma events¹¹⁸⁻⁹. The use of a second cut-off point of 12 in the C-ACT can identify children with the lowest level of control, who are at risk for more serious outcomes¹¹⁹.

Lopes and colleagues implemented principal components factor analysis to show that FeNO, an asthma control questionnaire (ACQ) and FEV₁ may have complementary roles in the evaluation of asthma control²².

Physicians who are responsible for the management of severe asthma should always confirm the diagnosis, confirm compliance and investigate comorbidities that

may aggravate asthma¹⁴. Apart from the validated ACI, questions that measure adherence to medication regimes (e.g., ICS), comorbidities (e.g., allergic rhinitis) and behavioural and environmental factors (e.g., smoking) may reveal causes of poor asthma control, the modification of which will help in the management of severe asthma. Poor asthma control has been shown to be associated with self-reported rhinitis, smoking and poor medication adherence, and the identification of such factors through a self-report questionnaire can be introduced into daily clinical practice¹²¹. At present there is a lack of objective measurements of adherence to medication and asthma management plans¹²³.

CONCLUSIONS - FUTURE PERSPECTIVES

Non-invasive assessment of severe asthma permits better understanding, diagnosis and treatment of this difficult entity. The ease of measuring FeNO makes it an attractive, non-invasive biomarker, and it is already proving to be useful in both diagnosis of asthma and monitoring of compliance with ICS therapy¹²⁴. To evaluate its role as an aid to the improvement of asthma control, further studies are needed in carefully selected populations that are likely to benefit. Monitoring of FeNO may be useful in the early detection of exacerbations of asthma so that appropriate intervention may be instituted earlier, and it may also be a useful way of measuring corticosteroid resistance, as FeNO responds rapidly (i.e., within several hours) to ICS therapy. Corticosteroid resistance is an important feature in severe asthma and in patients with asthma who smoke. In the future, forms of treatment that target corticosteroid resistance may be developed, in which case quantifying this defect will become important. The introduction of hand-held monitoring devices has extended the measurement of FeNO to the primary care setting and home monitoring, although the present expense of these devices may preclude their widespread use. In the future, it may be possible to develop devices that are cheaper, smaller, and readily available for home monitoring¹²⁴.

Partitioning exhaled NO provides further information, particularly about inflammation in the lung periphery, and may be used in the future to study the effects of new forms of treatment of peripheral inflammation in severe asthma. Several new kinds of treatment at present under development for severe asthma, and this technique provides a non-invasive method of monitoring their

anti-inflammatory profile¹²⁴.

Looking to the future, phenotypic characterization will undoubtedly become a crucial step in the management of severe asthma, together with the delineation of the pathophysiological and inflammatory mechanisms for each phenotype. This kind of integrative approach will need the help of all the non-invasive methods described above, and will offer better prospects of developing the target specific treatments that will be effective in specific phenotypes of severe asthma.

REFERENCES

1. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:149-60.
2. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*, 2006; 368:804-813.
3. Gibson PG, Wang F, He XY, Brightling CE. Noninvasive assessment of inflammation in severe asthma. Chapter 16. *ERJ MONOGRAPH* 2011.
4. Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 259–262.
5. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 2010; 138: 682–692.
6. Loukidis S, Kostikas K, Barnes P. Non-invasive assessment of airways inflammation in asthma. Paschalidis Publications 2011.
7. Kostikas K, Minas M, Papaioannou AI, Papiris S, Dweik RA. Exhaled nitric oxide in asthma in adults: the end is the beginning? *Curr Med Chem* 2011;18:1423-31.
8. Schleich FN, Seidel L, Sele J, et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax*, 2010.
9. Tseliou E, Bessa V, Hillas G, et al. Exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate pH in severe refractory asthma. *Chest* 2010; 138:107-113.
10. Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1249-1255.
11. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2008; 32:344-349.
12. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23
13. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit. Care Med* 2010; 181:1033-1041.
14. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. <http://www.ginasthma.org>
15. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:64-72.
16. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:453-459.
17. Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax* 2010; 65:384-390.
18. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005; 60:215-218.
19. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1077-1082.
20. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin. Immunol* 2005; 115:720-727.
21. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:406-412.
22. Lopes C, Fonseca J, Delgado L, et al. Assessing asthma control: questionnaires and exhaled nitric oxide provide complementary information. *Eur Respir J* 2008; 32:1419-1420.
23. Quaedvlieg V, Sele J, Henket M, Louis R. Association between asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflammation: a cross-sectional study in daily practice. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1822-1829.
24. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J* 2008; 31:539-546.
25. Michils A, Louis R, Peche R, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide as a marker of asthma control in smoking patients. *Eur Respir J* 2009.
26. Papaioannou AI, Minas M, Tanou K, Gourgoulanis KI, Kostikas K. Exhaled NO may predict loss of asthma control: the effect of concomitant allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2009; 34:1006-1007.
27. Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004; 41:471-476.
28. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006; 129:1492-1499.
29. Perez-de-Llano LA, Carballada F, Castro Anon O, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2010; 35:1221-1227.
30. Taylor DR. An eye to the future: exhaled nitric oxide as a predictor of clinical outcomes in asthma. *Eur Respir J* 2010; 35:1200-1202.
31. Macedo P, Hew M, Torrego A, et al. Inflammatory biomarkers in airways of patients with severe asthma compared with non-severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1668–1676.
32. Brims FJ, Chauhan AJ, Higgins B, et al. Coagulation factors in the airways in moderate and severe asthma and the effect of inhaled steroids. *Thorax* 2009; 64:1037–1043.
33. Shannon J, Ernst P, Yamauchi Y, et al. Differences in airway

- cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma. *Chest* 2008; 133:420–426.
34. Lara A, Khatri SB, Wang Z, et al. Alterations of the arginine metabolism in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 673–681.
 35. Saetta M, Di SA, Turato G, et al. Fatal asthma attack during an inhalation challenge with ultrasonically nebulized distilled water. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:1285-7.
 36. Bel EH, Zwinderman AH, Timmers MC, Dijkman JH, Sterk PJ. The protective effect of a beta 2 agonist against excessive airway narrowing in response to bronchoconstrictor stimuli in asthma and chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1991; 46:9-14.
 37. ten BA, de LC, Zwinderman AH, Rabe KF, Sterk PJ, Bel EH. Sputum induction in severe asthma by a standardized protocol: predictors of excessive bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:749-53.
 38. Pizzichini E PMBAFSC. Sputum induction in stable steroid naive asthmatics: influence of prior use of b2-agonist. *Eur Respir J* 1998; 28(Suppl.):3655.
 39. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, et al. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1501-8.
 40. Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, Djukanovic R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J Suppl* 2002; 37:9s-18s:9s-18s.
 41. Delvaux M, Henket M, Lau L, et al. Nebulised salbutamol administered during sputum induction improves bronchoprotection in patients with asthma. *Thorax* 2004; 59:111-5.
 42. Pizzichini MMM, Popov TA, Efthimiadis A, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:866-869.
 43. Brims FJ, Chauhan AJ, Higgins B, et al. Coagulation factors in the airways in moderate and severe asthma and the effect of inhaled steroids. *Thorax* 2009; 64:1037–1043.
 44. Shannon J, Ernst P, Yamauchi Y, et al. Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma. *Chest* 2008; 133:420–426.
 45. Bartoli ML, Bacci E, Carnevali S, et al. Clinical assessment of asthma severity partially corresponds to sputum eosinophilic airway inflammation. *Respir Med* 2004; 98:184–193.
 46. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218–224. PIBSON ET AL.
 47. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1028–1036.
 48. Kaminska M, Foley S, Maghni K, et al. Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 45–51.
 49. Kulkarni NS, Hollins F, Sutcliffe A, et al. Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 61–69.
 50. Dente FL, Bacci E, Bartoli ML, et al. Effects of oral prednisone on sputum eosinophils and cytokines in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 464–470.
 51. Brightling CE, Green RH, Pavord ID. Biomarkers predicting response to corticosteroid therapy in asthma. *Treat Respir Med* 2005; 4: 309–316.
 52. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, et al. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13:15–21.
 53. Duncan CJ, Lawrie A, Blaylock MG, et al. Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity. *Eur Respir J* 2003; 22:484–490.
 54. Dent G, Hadjicharalambous C, Yoshikawa T, et al. Contribution of eotaxin-1 to eosinophil chemotactic activity of moderate and severe asthmatic sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1110–1117.
 55. Simpson JL, Gibson PG, Wark PAB. Optimization of sputum processing methods for the measurement of interleukin-5: effects of protease inhibition. *Respirology* 2002; 7:111–116.
 56. Shannon J, Ernst P, Yamauchi Y, et al. Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma. *Chest* 2008; 133:420–426.
 57. Kikuchi S, Nagata M, Kikuchi I, et al. Association between neutrophilic and eosinophilic inflammation in patients with severe persistent asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137(Suppl. 1):7–11.
 58. Vachier I, Bonnans C, Chavis C, et al. Severe asthma is associated with a loss of LX4, an endogenous anti-inflammatory compound. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:55–60.
 59. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:470–477.
 60. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, et al. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1532–1539.
 61. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:9–16.
 62. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, Wenzel SE, Newell JD. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol* 2002; 57:1078–1085.
 63. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils: separation of survival and activation outcomes. *J Immunol* 1995; 154:4719–4725.
 64. Mann BS, Chung KF. Blood neutrophil activation markers in severe asthma: lack of inhibition by prednisolone therapy. *Respir Res* 2006; 7: 59.
 65. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715–1721.
 66. Fens N, Zwinderman AH, van der Schee MP, et al. Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*

- 2009; 180:1076–1082.
66. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985–993.
 67. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973–984.
 68. Montuschi P, Santonico M, Mondino C, et al. Diagnostic performance of an electronic nose, fractional exhaled nitric oxide, and lung function testing in asthma. *Chest* 2010; 137: 790–796.
 69. Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and non eosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1033–1039.
 70. Simpson JL, Phipps S, Gibson PG. Inflammatory mechanisms and treatment of obstructive airway diseases with neutrophilic bronchitis. *Pharmacol Ther* 2009; 124: 86–95.
 71. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:148–155.
 72. Simpson JL, Baines KJ, Boyle MJ, et al. Oncostatin M (OSM) is increased in asthma with incompletely reversible airflow obstruction. *Exp Lung Res* 2009; 35:781–794.
 73. ten Brinke A, Zwirnerman AH, Sterk PJ, et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 744–748.
 74. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341–51.
 75. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, et al. Near-fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA cohort. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 552–557.
 76. Delimpoura V, Bakakos P, Tseliou E, et al. Increased levels of osteopontin in sputum supernatant in severe refractory asthma. *Thorax*. 2010;65:782-6.
 77. Zietkowski Z, Tomasiak MM, Skiepkowski R, et al. RANTES in exhaled breath condensate of stable and unstable asthma patients. *Respir Med* 2008; 102:1198–1202.
 78. Zietkowski Z, Skiepkowski R, Tomasiak MM, et al. Endothelin-1 in exhaled breath condensate of stable and unstable asthma patients. *Respir Med* 2008; 102:470–474.
 80. Elias JA, Zhu Z, Chupp G, et al. Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest* 1999;104:1001-6.
 81. Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, et al. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993;188:829-33.
 82. Paganin F, S neterre E, Chanez P, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:110-4.
 83. Awadh N, M ller NL, Park CS, et al. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax* 1998;53:248-53.
 84. Teel GS, Engeler CE, Tashjian JH, et al. Imaging of small airways disease. *Radiographics* 1996;16:27-41.
 85. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest* 2009;136:1521-8. Epub 2009 Jun 19.
 86. Park JW, Hong YK, Kim CW, et al. High-resolution computed tomography in patients with bronchial asthma: correlation with clinical features, pulmonary functions and bronchial hyperresponsiveness. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7:186-92.
 87. Machado D, Pereira C, Teixeira L, et al. Thoracic high resolution computed tomography (HRCT) in asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:139-45.
 88. Vignola AM, Paganin F, Capieu L, et al. Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2004; 24: 910–917.
 89. Sumit Gupta, Salman Siddiqui, Pranab Haldar, et al. Quantitative analysis of high-resolution computed tomography scans in severe asthma subphenotypes. *Thorax* 2010;65:775e781.
 90. Young-Mok Lee, Jai-Soung Park, Jung-Hwa Hwang, et al. High-Resolution CT Findings in Patients with Near-Fatal Asthma: Comparison of Patients With Mild-to-Severe Asthma and Normal Control Subjects and Changes in Airway Abnormalities Following Steroid Treatment. *Chest* 2004;126;1840-1848.
 91. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004; 24:122–128.
 92. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, et al. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol* 2002;57:1078-85.
 93. Bandeira T, Negreiro F, Ferreira R, et al. Clinical, radiological, and physiological differences between obliterative bronchiolitis and problematic severe asthma in adolescents and young adults: the early origins of the overlap syndrome? *Pediatr Pulmonol*. 2011 Jan 18.
 94. Little SA, Sproule MW, Cowan MD, et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax* 2002;57:247–253.
 95. de Blic J, Scheinmann P. The use of imaging techniques for assessing severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:808-10.
 96. Menzies-Gow A, Gibeon D, Hui C, et al. Management of difficult-to-treat severe asthma. *Eur Respir Mon* 2011; 51, 282–296.
 97. Sumino K, Djukanovic R, Castro M. Evaluation of the difficult-to-treat severe asthma patient in the clinic. *Eur Respir Mon* 2011; 51:16–27.
 98. Gupta S, Raj V, Castro M, et al. Imaging in severe asthma. *Eur Respir Mon* 2011; 51:160–181.
 99. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143–178.
 100. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:549-56.

101. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
102. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
103. Skinner EA, Diette GB, Algatt-Bergstrom PJ, et al. The Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) for children and adolescents. *Dis Manag* 2004;7:305-13.
104. LeBlanc A, Robichaud P, Lacasse Y, et al. Quantification of asthma control: validation of the Asthma Control Scoring System. *Allergy* 2007;62:120-5.
105. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:817-25. Epub 2007 Mar 13.
106. Wallenstein GV, Carranza-Rosenzweig J, Kosinski M, et al. A psychometric comparison of three patient-based measures of asthma control. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:369-77.
107. Halbert RJ, Tinkelman DG, Globe DR, et al. Measuring asthma control is the first step to patient management: a literature review. *J Asthma* 2009;46:659-64.
108. Yoo KH, Jeong JW, Yoon HJ, et al. Customized Asthma Control Test with reflection on sociocultural differences. *J Korean Med Sci* 2010;25:1134-9.
109. Leite M, Ponte EV, Petroni J, et al. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol* 2008;34:756-63.
110. Picado C, Badiola C, Perulero N, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. *Clin Ther* 2008;30:1918-31.
111. Zhou X, Ding FM, Lin JT, et al. Validity of asthma control test for asthma control assessment in Chinese primary care settings. *Chest* 2009;135:904-10. Epub 2008 Dec 31.
112. Grammatopoulou EP, Stavrou N, Myrianthefs P, et al. Validity and reliability evidence of the Asthma Control Test--ACT in Greece. *J Asthma* 2011;48:57-64. Epub 2010 Nov 1.
113. Tan WC, Tan JW, Wee EW, et al. Validation of the English version of the Asthma Quality of Life Questionnaire in a multi-ethnic Asian population. *Qual Life Res* 2004;13:551-6.
114. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J* 2010;36:269-76.
115. Sullivan SD, Wenzel SE, Bresnahan BW, et al. Association of control and risk of severe asthma-related events in severe or difficult-to-treat asthma patients. *Allergy* 2007;62:655-60.
116. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330:1329-1334.
117. Barreiro E, Gea J, Sanjuas C, et al. Dyspnoea at rest and at the end of different exercises in patients with near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2004;24:219-225.
118. Leung TF, Ko FW, Sy HY, et al. Identifying uncontrolled asthma in young children: clinical scores or objective variables? *J Asthma* 2009;46:130-5.
119. Liu AH, Zeiger RS, Sorkness CA, et al. The Childhood Asthma Control Test: retrospective determination and clinical validation of a cut point to identify children with very poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:267-73, 273.
120. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:167-72.
121. Jane Clatworthy, David Priceb, Dermot Ryanb, et al. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim Care Respir J* 2009; 18:300-305.
122. Juniper EF, Chauhan A, Neville E, et al. Clinicians tend to overestimate improvements in asthma control: an unexpected observation. *Prim Care Respir J* 2004;13:181-4.
123. Foster JM, Lavoie KL, Boulet L-P. Treatment adherence and psychosocial factors in severe asthma. *Eur Respir Mon* 2011; 51:28-49.
124. Barnes PJ. *European Respiratory Society Monograph* 2011; 51 Chapter 19.
125. Penny Moraitaki, Despina Papamichail, Niki Georgatou. Severe Asthma: Definitions, risk factors and phenotype characterization. *Pneumon* 2010; 23:276-292.

Σοβαρό άσθμα: Διαγνωστικά κριτήρια και διαγνωστικά προβλήματα

Ελένη Γ. Τζωρτζάκη¹,
Alberto Papi²,
Νικόλαος Μ. Σιαφάκας¹

¹Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη & Εργαστήριο Μοριακής και Κυτταρικής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, ²Research Centre on Asthma and COPD, Dept of Clinical and Experimental Medicine, Section of Respiratory Disease, University of Ferrara, Via Savonarola 9, 44121 Ferrara, Italy.

Λέξεις- Κλειδιά:

- ανθιστάμενο άσθμα,
- βρογχική υπεραντιδραστικότητα,
- φαινότυποι του άσθματος,
- άσθμα στους ηλικιωμένους,
- συστάδες φαινοτύπων,
- φλεγμονή,
- ΧΑΠ

Αλληλογραφία:

Ελένη Τζωρτζάκη, MD, PhD, FCCP
Επικουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας
Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Ηρακλείου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης,
71110, Κρήτη
Tel.: +30 2810 392 433, Fax: +30 2810 542 650
E-mail: tzortzaki@med.uoc.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η διάγνωση του Άσθματος είναι συνήθως εύκολη και οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Ωστόσο, περίπου 5 έως 10% των ασθενών έχουν Σοβαρό Ανθιστάμενο Άσθμα που παραμένει ανεπαρκώς ελεγχόμενο παρά τη μέγιστη αγωγή. Επιπλέον, το Σοβαρό Άσθμα χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια και διαφορετικούς φαινοτύπους. Ο προσδιορισμός των ειδικών φαινοτύπων έχει ιδιαίτερη σημασία δεδομένου ότι μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη διαχείριση της νόσου και θεραπευτική ανταπόκριση. Περαιτέρω, διαγνωστικά προβλήματα αποτελούν το Άσθμα στους ηλικιωμένους και η διαφοροποίηση του Άσθματος από τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς με άσθμα, η αναστρεψιμότητα της απόφραξης των αεραγωγών μειώνεται, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση από τη ΧΑΠ. Το κάπνισμα και η γήρανση αυξάνει τη βρογχική υπερ-αντιδραστικότητα (ΒΥΑ) αλλά και τον αριθμό των ουδετερόφιλων στους αεραγωγούς, οδηγώντας σε ακόμα μεγαλύτερη σύγχυση όσον αφορά τον διαχωρισμό του Άσθματος από τη ΧΑΠ. Επιπλέον, υπάρχει μια υποομάδα ασθενών με ΧΑΠ, με αναστρεψιμότητα στη βρογχοδιαστολή, αυξημένο μονοξειδίο του αζώτου στον εκπνεόμενο αέρα και ηωσινόφιλα στα πτύελα, ενώ συχνά μπορεί να εκδηλωθεί και αυξημένη βρογχική υπερ-αντιδραστικότητα στη ΧΑΠ. *En κατακλείδι*, η εφαρμογή αυστηρών διαγνωστικών κριτηρίων, η αξιολόγηση των λειτουργικών πνευμονικών δοκιμασιών, της ΒΥΑ, και της ατοπίας, σε συνδυασμό με ειδικευμένες εξετάσεις όπως η αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT), και η μέτρηση εξελιγμένων βιοδεικτών, μπορούν να συμβάλλουν στη έγκυρη διάγνωση του σοβαρού άσθματος και των φαινοτύπων του. *Πνεύμων 2011, 24(4):445-452.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τις Διεθνείς Οδηγίες του Άσθματος η διάγνωση της νόσου βασίζεται στην παρουσία των συμπτωμάτων και στην αντικειμενική μέτρηση της αναστρεψιμότητας στη βρογχοδιαστολή, κατά τη σπιρομέτρηση¹. Ο έλεγ-

χος της αναστρεψιμότητας της απόφραξης των αεραγωγών και/ή ο έλεγχος της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας αποτελούν εξαιρετικά πολύτιμα εργαλεία στη διάγνωση των ασθενών με κλινικό ιστορικό ενδεικτικό για άσθμα¹.

Οι περισσότεροι ασθενείς με άσθμα έχουν ήπια έως μέτρια νόσο που μπορεί να ελεγχθεί με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) σε συνδυασμό με βρογχοδιασταλτικά για την ανακούφιση των συμπτωμάτων τους¹. Όμως, ένα υποσύνολο των ασθενών με άσθμα δεν μπορεί να επιτύχει επαρκή έλεγχο της νόσου, παρά την κατάλληλη θεραπεία η οποία περιλαμβάνει υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών²⁻³.

Σύμφωνα με τις πρόσφατα δημοσιευμένες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τα καινοτόμα φάρμακα² η υποομάδα με το «Σοβαρό Ανθιστάμενο Άσθμα» θα πρέπει να διακρίνεται από τους ασθενείς με «προβληματικό» ή «δύσκολο» Άσθμα². Ο όρος «Σοβαρό Ανθιστάμενο Άσθμα», θα πρέπει να προορίζεται μόνο για τους ασθενείς με Άσθμα στους οποίους ενώ οι εναλλακτικές διαγνώσεις έχουν αποκλειστεί, τα συνοδά νοσήματα έχουν ελεγχθεί, οι επιβαρυντικοί παράγοντες έχουν αρθεί (αν βέβαια υπάρχει δυνατότητα), η συμμόρφωση στη θεραπεία έχει ελεγχθεί, εκείνοι εξακολουθούν να έχουν ανεπαρκή έλεγχο του άσθματος ή συχνές σοβαρές παροξύνσεις ≥ 2 ανά έτος, ενώ λαμβάνουν υψηλές δόσεις εισπνεόμενων στεροειδών ή συστηματικά κορτικοστεροειδή².

Αυτοί οι ασθενείς αποτελούν μια ξεχωριστή πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς όσον αφορά την καλύτερη διαχείριση της νόσου τους αλλά και ταυτόχρονα τον περιορισμό των παρενεργειών εξαιτίας των υψηλών δόσεων των φαρμάκων. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια του Σοβαρού Άσθματος είναι πολύπλοκοι, πολυπαραγοντικοί, και ελλιπώς κατανοητοί⁴.

Στην καθημερινή κλινική πράξη, συχνά υπάρχουν εμπόδια για τη διεξαγωγή πνευμονικών λειτουργικών δοκιμασιών κυρίως στην πρωτοβάθμια ή δευτεροβάθμια περίθαλψη⁵⁻⁶. Οι μελέτες δείχνουν ότι πολλές από τις διαγνώσεις του άσθματος κυρίως στην πρωτοβάθμια περίθαλψη βασίζονται αποκλειστικά στην κλινική αξιολόγηση και/ή στο θεραπευτικό κριτήριο⁵⁻⁶. Πρόσφατα, οι *Aaron και συνεργάτες*⁷ διαπίστωσαν ότι περίπου το ένα τρίτο των ατόμων με διάγνωση άσθματος δεν είχαν άσθμα, όταν αξιολογήθηκαν με αντικειμενικά κριτήρια. Επιπλέον, το άσθμα στους ηλικιωμένους συχνά υπο- ή υπερ-διαγιγνώσκεται λόγω της άτυπης παρουσίασης, των συμπτωμάτων που σχετίζονται συνήθως με μειωμένη, λόγω ηλικίας, αντίληψης της δύσπνοιας αλλά και με τις υπάρχουσες συνοσηρότητες^{8,9}. Η συνύπαρξη συνοδών νοσημάτων, όπως η χρόνια ρινίτιδα, οι ρινικοί πολύποδες,

η παραρρινοκολπίτιδα, η γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, η παχυσαρκία και το σύνδρομο απνοιών κατά τον ύπνο μπορούν να επιπλέξουν περαιτέρω το άσθμα. Προφανείς συνέπειες είναι η ακατάλληλη και πιθανότατα ανεπιτυχής θεραπεία καθώς και αύξηση του κόστους αλλά και του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΟΒΑΡΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Το έτος 2000 η Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία (ATS) εισήγαγε τον όρο «Σοβαρό Ανθιστάμενο Άσθμα» και θέσπισε συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια¹⁰. Για να πούμε λοιπόν ότι ένας ασθενής έχει Σοβαρό Ανθιστάμενο Άσθμα θα πρέπει να πληρούνται ένα ή δύο κύρια διαγνωστικά κριτήρια μαζί με δύο ή περισσότερα ελάσσονα. Στο **εικόνα 1** απεικονίζονται αναλυτικά τα δύο κύρια και τα επτά ελάσσονα διαγνωστικά κριτήρια για το Σοβαρό Ανθιστάμενο Άσθμα¹⁰.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για το Άσθμα (GINA) κα-

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΟΒΑΡΟ ΑΝΘΙΣΤΑΜΕΝΟ ΑΣΘΜΑ: ≥ 1 Μείζων & ≥ 2 ελάσσονα

ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- Χρήση στεροειδών από το στόμα $\geq 50\%$ του χρόνου
- Συνεχομένη χρήση υψηλών δόσεων εισπνεόμενων στεροειδών (≥ 1.200 $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$ μπεκλομεθαζόνης ή ισοδύναμο)

ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- Καθημερινή αγωγή με μακράς δράσης β-αγωνιστές, θεοφυλλίνη, ή ανταγωνιστές των λευκοτριενίων.
- Καθημερινά συμπτώματα του άσθματος που απαιτούν ανακουφιστική αγωγή.
- Μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών (FEV1 $< 80\%$ pred), ημερήσια διακύμανση PEF 20%
- ≥ 1 επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών για το άσθμα, τον τελευταίο χρόνο
- ≥ 3 φορές χρήση στεροειδών από το στόμα τον τελευταίο χρόνο
- Ταχεία επιδείνωση νόσου μετά από μείωση $\leq 25\%$ των στεροειδών (εισπνεόμενα, ή από το στόμα)
- Επεισόδιο «σχεδόν μοιραίου άσθματος» στο παρελθόν

ΕΙΚΟΝΑ 1. Μείζονα και Ελάσσονα διαγνωστικά κριτήρια για το Σοβαρό Ανθιστάμενο Άσθμα (προσαρμογή από τη βιβλιογραφική αναφορά 10).

τατάσσουν στο Σοβαρό Επίμονο Άσθμα τους ασθενείς εκείνους που αναφέρουν καθημερινά συμπτώματα (συχνά νυχτερινά), συχνές παροξύνσεις, περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας, και FEV1 (εκπνεόμενο όγκο σε 1 δευτερόλεπτο) ή PEF (μεγίστη εκπνευστική ροή) $\leq 60\%$ της προβλεπόμενης τιμής και διακύμανση της PEF ή του FEV1 $\geq 30\%$ πριν από την έναρξη της αγωγής^{1,2,10}.

Μια σχετικά μεγάλη περίοδος παρακολούθησης και θεραπείας είναι απαραίτητη πριν από τη διάγνωση του Σοβαρού Άσθματος. Σύμφωνα με τις τελευταίες διεθνείς οδηγίες, Σοβαρό Άσθμα χαρακτηρίζεται το Άσθμα που παραμένει δύσκολο να ελεγχθεί παρά την ενδεδειγμένη επανεξέταση της διάγνωσης και μετά από 6 μήνες κατάλληλης θεραπείας και στενής παρακολούθησης από γιατρό που ειδικεύεται στο Άσθμα^{1-2,10,11}. Ο έλεγχος του άσθματος θεωρείται ανεπαρκής όταν σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο Juniper το σκορ είναι $\geq 1,5$ ή ισοδύναμη βαθμολογία από άλλο τυποποιημένο ερωτηματολόγιο έλεγχου του άσθματος. Υψηλή δόση θεραπείας ορίζεται δόση ≥ 1000 mcg/ημέρα ισοδύναμο φλουτικαζόνης ή/και από του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών σε καθημερινή βάση και σε συνδυασμό με μακράς δράσης β2 αγωνιστές ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο ελέγχου².

Η ανταπόκριση στη θεραπεία αλλά και το επίπεδο ελέγχου πρέπει να αξιολογούνται. Ως εκ τούτου, η διάγνωση του «Σοβαρού Άσθματος» ή «Σοβαρού Ανθιστάμενου Άσθματος» βασίζεται τόσο στα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου αλλά και στην καθημερινή θεραπευτική αγωγή που ο ασθενής λαμβάνει^{1,2,10}. Ειδικά χαρακτηριστικά, όπως απουσία ατοπίας, μειωμένη πνευμονική λειτουργία, γυναικείο φύλο και ιστορικό πνευμονιών ενδέχεται να χαρακτηρίζουν το σοβαρό άσθμα, και όχι το ηπιότερο. Διάφοροι εργαστηριακοί και μοριακοί βιο-δείκτες έχουν επίσης μελετηθεί στην διάκριση του ήπιου από το σοβαρό άσθμα, αλλά χωρίς ιδιαίτερα αποτελέσματα για την καθημερινή κλινική πράξη.

Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΟΒΑΡΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα βιώνουν σοβαρά συμπτώματα σχεδόν καθημερινά παρά τις υψηλές δόσεις στεροειδών και έχουν συχνές παροξύνσεις και εισαγωγές σε νοσοκομεία. Επιπρόσθετα, σε αυτούς προσμετράτε περισσότερο από το 50% του κόστους καθώς και το μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας της ασθματικής νόσου^{1,2}. Κατά συνέπεια, είναι σημαντικό η τελική διάγνωση να καθορίζεται από αυστηρά κριτήρια με κοινή αποδοχή και αξιοπιστία, και οι ασθενείς να προσεγγίζονται ακολουθώντας συγκεκριμένο διαγνωστικό αλγόριθμο². Η

εικόνα 2 προτείνει ένα σταδιακό αλγόριθμο διάγνωσης του σοβαρού ανθιστάμενου άσθματος (Εικόνα 2).

Επιπλέον, στον **πίνακα 1** απεικονίζονται τα βασικά σημεία-κλειδιά για την αξιολόγηση των ασθενών με Σοβαρό Άσθμα. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τον έλεγχο του άσθματος πρέπει να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται επαρκώς πριν από την επιβεβαίωση της διάγνωσης του Σοβαρού Άσθματος¹¹.

Η σπιρομέτρηση και η δοκιμασία αναστρεψιμότητας στη βρογχοδιαστολή αλλά και ο έλεγχος της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών (εκτός αν υπάρχει αντένδειξη) είναι υποχρεωτικά στην επαναξιολόγηση της διάγνωσης^{1,2}. Η επιβεβαίωση αναστρέψιμης απόφραξης των αεραγωγών μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης είναι πολύτιμη, αλλά και οι δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης είναι πιο ευαίσθητες και ειδικές και πρέπει να γίνονται όταν κρίνεται αναγκαίο να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του άσθματος. Ωστόσο, όταν η ροή του αέρα είναι πολύ χαμηλή, η βρογχική πρόκληση μπορεί να μην είναι χρήσιμη ή/και εφικτή για την ασφάλεια του αρρώστου¹¹.

Εκτός από τις βασικές λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού, η αξιολόγηση των μικρών αεραγωγών, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης της δυναμικής υπερδιάτασης, αλλά και η αξιολόγηση της φλεγμονής μπορούν να συμβάλλουν στην διάγνωση^{3,4,10,11}. Μη επεμ-



ΕΙΚΟΝΑ 2. Συνοπτικός διαγνωστικός αλγόριθμος για το Σοβαρό Ανθιστάμενο Άσθμα (προσαρμογή από τη βιβλιογραφική αναφορά 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Σημεία κλειδιά στη διάγνωση του Σοβαρού Άσθματος (προσαρμογή από τη βιβλιογραφική αναφορά 11).

Ιατρικό ιστορικό	- Ηλικία έναρξης της νόσου - Οικογενειακό ιστορικό Άσθματος - Διαχείριση της νόσου και απάντηση στη θεραπεία
Περιβαλλοντική έκθεση	- Αλλεργιογόνα, επαγγελματική έκθεση, χημικά/ρυπαντές - Κάπνισμα
Φυσική εξέταση (ειδικά σημεία)	- Δείκτης μάζας σώματος - Αναζήτηση ρινικών πολύποδων - Αναζήτηση εναλλακτικών διαγνώσεων, όπως π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια - Αναζήτηση παρενεργειών εξαιτίας της φαρμακευτικής αγωγής
Διαγνωστικές δοκιμασίες	- Σπироμέτρηση (πριν και μετά βρογχοδιαστολή) - Δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης - Στατικοί πνευμονικοί όγκοι, - Διαχυτική ικανότητα για το CO - Ερωτηματολόγια εκτίμησης ελέγχου του άσθματος - IgE ορού και ηωσινοφιλα περιφερικού αίματος - Δερματικά τεστ αλλεργίας - Εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών με μη-επεμβατικές μεθόδους (πτύελα, συμπύκνωμα επνεόμενου αέρα, κ.λπ.) - Επιπλέον εξετάσεις (αέρια αίματος, απεικόνιση του θώρακα, κ.λπ.)
Παροξύνσεις	Συχνότητα και είδος των παροξύνσεων (νοσηλείες και/ή παραμονή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας)
Συνοσηρότητες & συνοδοί επιβαρυντικοί παράγοντες	- Ρινοκολπίτιδα ή ρινικοί πολύποδες - Γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση - Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο - Επίδραση της εμμηνου ρύσεως - Ιστορικό ψυχιατρικών νοσημάτων - Χρήση ασπιρίνης, ΜΣΑΦ, β-αποκλειστών, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, οιστρογόνων

βατικοί μέθοδοι εκτίμησης της φλεγμονής των αεραγωγών αποτελούν η εξέταση κυτταρικών πληθυσμών αλλά και βιοδεικτών σε δείγματα πτυέλων αλλά και συμπυκνώματα εμπνεόμενου αέρα¹¹.

Η περιβαλλοντική έκθεση (π.χ. κάπνισμα, επαγγελμα-

τική έκθεση), οι συν-νοσηρότητες, η συμμόρφωση στην θεραπεία και κυρίως η τεχνική που ο ασθενής λαμβάνει την εισπνεόμενη αγωγή, πρέπει να εξετάζονται αναλυτικά^{3,10,11}. Το κάπνισμα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανεπαρκή έλεγχο του άσθματος και μειωμένη απάντηση στα στεροειδή¹². Η συχνότητα των παροξύνσεων και οι επισκέψεις στον γιατρό (προγραμματισμένες και έκτακτες) θα πρέπει επίσης να αξιολογούνται¹³.

Στην τελική διάγνωση του Σοβαρού Άσθματος είναι απαραίτητη η αναγνώριση των πρόσθετων παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν τη σοβαρότητα της νόσου και πρέπει να προσεγγίζονται συστηματικά.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Υπάρχουν πολλές καταστάσεις που μπορεί να μιμηθούν το σοβαρό άσθμα. Δεδομένου μάλιστα ότι αυτές οι νοσολογικές οντότητες δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη θεραπεία του άσθματος μπορούν εύκολα να εκληφθούν ως σοβαρό, ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα^{1,2}. Μια λίστα με τα συχνότερα νοσήματα που πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από το σοβαρό άσθμα αλλά και τα τυχόν συνυπάρχοντα νοσήματα όπως και οι παρακλινικές εξετάσεις που συνιστώνται κατά περίπτωση δίνονται στον [πίνακα 2](#).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ: ΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΣΟΒΑΡΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Το Σοβαρό Άσθμα αποτελεί μια ετερογενή νοσολογική οντότητα και περιλαμβάνει μια συλλογή διαφόρων φαινοτύπων. Ο προσδιορισμός του συγκεκριμένου φαινοτύπου μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη διαχείριση της νόσου, να οδηγήσει στην κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας, αλλά και να κατευθύνει τη θεραπεία.

Μπορεί να χαρακτηρίζονται είτε από την παρουσία καθημερινών συμπτωμάτων¹⁴, είτε από συχνές παροξύνσεις, είτε από μόνιμη απόφραξη¹⁵, ή από την παρουσία σοβαρής φλεγμονής, που μπορεί να είναι είτε ηωσινοφιλική, είτε ουδετεροφιλική, ή τέλος, να χαρακτηρίζονται από ανθεκτικότητα στη θεραπεία. Μέχρι σήμερα, πολλές ταξινομήσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό των φαινοτύπων του σοβαρού Άσθματος, βασισμένες είτε σε γενικά είτε σε κλινικά κριτήρια¹⁶⁻²⁰.

Άσθμα με συχνές παροξύνσεις

Μερικοί ασθενείς είναι προδιατεθειμένοι σε συχνές παροξύνσεις, οι οποίες μπορεί να είναι πολύ σοβαρές.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Διαφορικές ή εναλλακτικές διαγνώσεις στο Σοβαρό Άσθμα και οι αντίστοιχες διαγνωστικές εξετάσεις (προσαρμογή από τη βιβλιογραφική αναφορά 2).

Διαφορική ή εναλλακτική διάγνωση	Διαγνωστικές εξετάσεις
Αποφρακτική βρογχολίτιδα	Πληθυσμογραφία (ανίχνευση παγίδευσης αέρα)
Εμφύσημα ή παρεγχυματική πνευμονική νόσος	Διαχυτική ικανότητα μονοξειδίου του άνθρακα
Παρεγχυματική πνευμονική νόσος Αποφρακτική βρογχολίτιδα Βρογχιεκτασίες Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	Υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακος (HRCT)
Επαναλαμβανόμενα επεισόδια πνευμονικής εμβολής	Δ-Διμέρη
Ενδο-βρογχική απόφραξη	Βρογχοσκόπηση
Δυσλειτουργία φωνητικών χορδών	Λαρυγγοσκόπηση εν ώρα κρίσης
Κρίση πανικού	Αέρια αίματος εν ώρα κρίσης Δοκιμασία πρόκλησης υπεραερισμού
Επαναλαμβανόμενα επεισόδια μικροεισροφίσεων	Μέτρηση οισοφαγικού pH Χολικά άλατα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα
Κυστική Ίνωση	Δοκιμασία ιδρώτα
Αλλεργική Βρογχοπνευμονική Ασπεργίλλωση	IgE ασπέργιλλου/καλλιέργεια πτυέλων/precipitins
Εμφύσημα Πνευμονία εξ' υπερευαισθησίας Βρογχιεκτασίες	Υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακος (HRCT)
Επαναλαμβανόμενα επεισόδια πνευμονικής εμβολής Πνευμονική Υπέρταση	Αξονική πνευμονική αγγειογραφία
Βρογχολίτιδα Σαρκοείδωση	Διαβρογχική ή θωρακοσκοπική βιοψία πνεύμονα
Σύνδρομο Churg Strauss	Βιοψία του/των προσβεβλημένου/ων οργάνου/ων Αντι-ουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν είτε φυσιολογική είτε μειωμένη, ή με μεγάλη διακύμανση πνευμονική λειτουργία ανάμεσα στις παροξύνσεις^{16,17}. Σε κάθε επεισόδιο παρόξυνσης ενεργοποιούνται μονοπάτια φλεγμονής και ιστικής αναδιαμόρφωσης (remodeling) με αποτέλεσμα την περαιτέρω επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας. Η ταχεία έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας που συνοδεύει τις εξάρσεις της νόσου θέτει τους ασθενείς, εκ νέου, σε αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης παρόξυνσης με αποτέλεσμα ένα φαύλο κύκλο, που μπορεί να ανατροφοδοτήσει περαιτέρω τον συγκεκριμένο φαινότυπο. Προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν: η χαμηλή FEV1, το κάπνισμα, η μαύρη φυλή, η παχυσαρκία, η γαστρο-οισο-

φαγική παλινδρόμηση, η χρόνια ρινίτιδα, η ιγμορίτιδα, η ευαισθησία στην ασπιρίνη, το περιεμμηνορροϊκό άσθμα, οι ψυχιατρικές διαταραχές, η μειωμένη ή η απύουσα ιντερφερόνη (I IFNs) αντι-ϊικού τύπου, και οι συχνές ιογενείς λοιμώξεις^{16,17}. Δεδομένου ότι ο φαινότυπος των συχνών παροξύνσεων αποτελεί χαρακτηριστικό του Σοβαρού Άσθματος είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναγνωρισθεί εγκαίρως.

Άσθμα με χρόνια περιορισμό της ροής του αέρα.

Πρόκειται για ασθενείς που παρουσιάζουν σημαντικό περιορισμό της ροής του αέρα, ενώ μπορεί να έχουν μόνο μέτρια συμπτωματολογία και όχι πολλές παροξύνσεις. Οι

μελέτες προτείνουν ότι το αλλεργικό υπόβαθρο στο άσθμα είναι πιο πιθανό να σχετίζεται με το μη ελεγχόμενο άσθμα και με το φαινότυπο των συχνών παροξύνσεων, παρά με το φαινότυπο που συνδέεται με την μόνιμη απόφραξη¹⁶⁻²¹. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυτόν τον φαινότυπο είναι το άσθμα με έναρξη στην ενήλικη ζωή, το γυναικείο φύλο, η μεγάλη ηλικία, η μαύρη φυλή, το ιστορικό καπνίσματος, η ευαισθησία στην ασπιρίνη, η επαγγελματική έκθεση και το πολυετές άσθμα^{10,17,21}.

Άσθμα ανθεκτικό στην θεραπεία

Σε γενικές γραμμές, ο φαινότυπος αυτός πιστεύεται ότι οφείλονται κυρίως στην ελαττωματική ανταπόκριση του ασθενούς στα κορτικοστεροειδή γεγονός που περιορίζει την αντιφλεγμονώδη δράση της εν λόγω τάξης φαρμάκων¹⁷⁻²⁰. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί λόγοι για την αντίσταση στα στεροειδή, όπως οι διαταραχές στο μονοπάτι της αποακετυλίωσης των ιστονών, ή στην υπερέκφραση των εναλλακτικών, μη λειτουργικών γλυκοκορτικοειδικών β υποδοχέων, ή στην μεταγραφή των παράγοντων σύνδεσης των κορτικοστεροειδών με το λειτουργικό υποδοχέα-α των γλυκοκορτικοειδών¹⁷⁻²⁰. Τέλος, κάποιοι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται είτε επειδή δεν έχουν φλεγμονή είτε επειδή χαρακτηρίζονται από διαφορετικό είδος φλεγμονής (π.χ. ουδετεροφιλική) που απλά δεν ανταποκρίνεται στα κορτικοειδή^{16,17}.

Φαινότυπος που ορίζεται από την ηλικία έναρξης της νόσου

Η ηλικία κατά την οποία ο ασθενής θα αναπτύξει άσθμα μπορεί να διαφοροποιήσει τον φαινότυπο της νόσου¹⁶⁻¹⁹. Σε γενικές γραμμές, η πρώιμη εμφάνιση άσθματος (από την παιδική ηλικία) φαίνεται να συνδέεται με πιο ομοιογενή νοσολογικά χαρακτηριστικά από ότι το άσθμα όψιμης έναρξης (στην ενήλικη ζωή), στο οποίο συμβάλλουν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες όπως αλλεργίες, λοιμώξεις, κάπνισμα κ.λπ.²¹. Για παράδειγμα, σε μια πρόσφατη μελέτη από τους Moore και συνεργάτες²² ασθενείς με πρώιμης έναρξης αλλεργικό άσθμα είχαν φυσιολογική πνευμονική λειτουργία και σχετικά καλό έλεγχο της νόσου, ενώ ασθενείς με άσθμα όψιμης έναρξης είχαν φτωχή αναστρεψιμότητα της απόφραξης των αεραγωγών, ήταν συνήθως παχύσαρκοι, και με τάση συστηματικής υπέρτασης.

Άσθμα από ασπιρίνη

Χαρακτηρίζεται από συνδυασμό χρόνιας ρινοκολπίτιδας που εξελίσσεται σε χρόνια υπερπλαστική ηωσινοφιλική

παραρρινοκολπίτιδα, μέτριου έως σοβαρού βαθμού άσθμα και ρινικούς πολύποδες. Έχει υψηλή νοσηρότητα και τα συμπτώματα παραμένουν δια βίου μετά την πρώτη κρίση. Είναι σπάνιο στην παιδική ηλικία, και έχει συνήθη ηλικία πρώτης εμφάνισης μεταξύ 29-34 ετών. Προηγούμενη έκθεση σε ασπιρίνη δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου, αλλά μετά την πρώτη κρίση η κατάποση της ασπιρίνης ή άλλων μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) προκαλεί οξεία επιδείνωση της ρινοκολπίτιδας και του Άσθματος. Απαντά ανεπαρκώς στη στεροειδή και χαρακτηρίζεται από εμμένουσα φλεγμονή του ανωτέρου και κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος. Γενικά η πρόσληψη ασπιρίνης έχει συσχετιστεί με σοβαρές κρίσεις άσθματος και εκτεταμένη αναδιαμόρφωση των αεραγωγών^{16,17}.

Ανάλυση κατά Συστάδες (Cluster analysis): μια νέα προσέγγιση των ασθματικών φαινοτύπων

Η ανάλυση κατά συστάδες οργανώνει τις πληροφορίες σχετικά με τις μεταβλητές έτσι ώστε ετερογενείς ομάδες ατόμων μπορούν να ταξινομηθούν σε σχετικά ομοιογενείς ομάδες²². Προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποίησαν την ανάλυση συστάδων στο Σοβαρό Άσθμα προσδιόρισαν τέσσερις κύριους φαινότυπους:

- 1) Ασθενείς με καλά ελεγχόμενα συμπτώματα και ελάχιστη φλεγμονή των αεραγωγών.
- 2) Ασθενείς με πρώιμης έναρξης ατοπικό Άσθμα με σοβαρά συμπτώματα, επίμονη φλεγμονή των αεραγωγών, και εμφανώς μεταβλητή απόφραξη των αεραγωγών
- 3) Ασθενείς, κυρίως γυναίκες με Άσθμα όψιμης έναρξης, με εμμένουσα συμπτωματολογία αλλά ελάχιστη ηωσινοφιλική φλεγμονή, πολλές από τις οποίες είναι παχύσαρκες.
- 4) Ασθενείς, κυρίως άνδρες με Άσθμα όψιμης έναρξης που χαρακτηρίζονται από επίμονη ηωσινοφιλική φλεγμονή και απουσία συμπτωμάτων.

Σε μια πρόσφατη μελέτη από τους Haldar και συνεργάτες²³ διαχωρίστηκαν δύο ομάδες ειδικές του Σοβαρού Άσθματος: το «Άσθμα πρώιμης έναρξης με εμμένουσα συμπτωματολογία» και το «Άσθμα όψιμης έναρξης με εμμένουσα φλεγμονή». Και οι δύο ομάδες είχαν σημαντική ασυμφωνία μεταξύ τους, στην έκφραση των συμπτωμάτων και την ηωσινοφιλική φλεγμονή. Όταν η θεραπεία κατευθύνθηκε αποκλειστικά στη διαχείριση της φλεγμονής οδήγησε στην μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων στην ομάδα με την ηωσινοφιλική φλεγμονή, αλλά και στη μείωση της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στην ομάδα με την εμμένουσα συμπτωματολογία.

ΕΙΔΙΚΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

1. Άσθμα στους ηλικιωμένους

Συνήθως στην καθημερινή κλινική πράξη το άσθμα στους ηλικιωμένους, υπό- ή υπερ-διαγιγνώσκεται και ως εκ τούτου δεν θεραπεύεται επιτυχώς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μειωμένη αντίληψη των συμπτωμάτων τους και υψηλή συχνότητα συνοσηροτήτων γεγονός που κάνει τη διάγνωση και τη διαχείριση τους πιο δύσκολη και απαιτητική για τους ιατρούς. Η διαφορική διάγνωση των συμπτωμάτων δεν είναι πάντα τόσο απλή. Ο *συριγμός*, το πιο κοινό σύμπτωμα του άσθματος, στους ηλικιωμένους μπορεί να αποδοθεί και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις^{24,25}, όπως η ΧΑΠ, η καρδιακή ανεπάρκεια, η οξεία βρογχίτιδα, οι βρογχεκτασίες, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η εισρόφηση ή εισπνοή ξένου σώματος και οι τραχειοβρογχικοί όγκοι^{26,27}. Η *δύσπνοια* συνήθως θεωρείται κομμάτι της φυσιολογικής διαδικασίας γήρανσης. Όμως ο κλινικός γιατρός στα πλαίσια της διαφορικής διάγνωσης πρέπει να αποκλείσει άλλες ασθένειες όπως η ΧΑΠ, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η πνευμονική εμβολή, το σύνδρομο υπεραερισμού/πανικού, το σύνδρομο Churg-Strauss και άλλες αγγειίτιδες^{26,27}. Επιπλέον, η δοκιμασία της σπιρομέτρησης, πριν και μετά τη βρογχοδιαστολή, μπορεί να έχει κάποιες πρόσθετες δυσκολίες στους ηλικιωμένους. Παρόλα αυτά αρκετές μελέτες συγκλίνουν ότι η σπιρομέτρηση παραμένει σημαντικό εργαλείο διάγνωσης στην πλειοψηφία των ηλικιωμένων ασθενών, όταν το προσωπικό είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο και όταν οι τιμές αξιολογούνται σύμφωνα με τις τιμές αναφοράς της ηλικίας²⁸. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής και της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ATS/ERS) για την ερμηνεία των πνευμονικών λειτουργικών δοκιμασιών στους ηλικιωμένους, συστήνεται το κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους για τον λόγο FEV1/FVC, με βάση το πέμπτο εκατοστημόριο (fifth percentile) διορθωμένο για την ηλικία, το φύλο, το ύψος και τη φυλή²⁸.

Ο έλεγχος της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (ΒΥΑ) θεωρηθείτε σημαντικό διαφορο-διαγνωστικό εργαλείο στο Άσθμα^{1,2}. Ωστόσο, ο ρόλος της στους ηλικιωμένους αποτελεί θέμα συζήτησης. Πρόσφατα οι Scichilone και συνεργάτες²⁹ σε μια ανασκόπηση δεκαοκτώ μελετών έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών, η οποία μάλιστα φαίνεται να αυξάνεται στους ηλικιωμένους²⁹. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που σχετίστηκαν με αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα ήταν η μειωμένη πνευμονική λειτουργία, και το ιστορικό καπνίσματος. Η

ατοπία, το γυναικείο φύλο, οι φλεγμονώδεις και νευρωνικοί μηχανισμοί θα πρέπει επίσης να θεωρηθούν ως παράγοντες που καθορίζουν την υπεραντιδραστικότητα στους ηλικιωμένους²⁹. Επιπλέον, τα ηλικιωμένα άτομα αντιλαμβάνονται σε μικρότερο βαθμό τον βρογχόσπασμο που προκαλείται κατά την δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης με μεταχολίνη, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει, σε συνδυασμό και με συνοσηρότητες, στην εμφάνιση σοβαρής απόφραξης των αεραγωγών και ανεπιθύμητων παρενεργειών²⁵⁻²⁷.

2. Η Διαφορική διάγνωση από τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) συνήθως διακρίνεται εύκολα από το Άσθμα. Μερικές φορές όμως, η διάκριση της από το Άσθμα όψιμης έναρξης σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, ιδίως μάλιστα στους καπνιστές, είναι δύσκολη έως αδύνατη. Ενώ και οι δύο ασθένειες χαρακτηρίζονται από την παρουσία απόφραξης των αεραγωγών, έχουν διαφορετική παθογένεια, διαφορετικό πρότυπο φλεγμονής, και διαφορετική πρόγνωση^{1,2,30}.

Η διάκριση μεταξύ Άσθματος και ΧΑΠ που βασίζεται απλά σε σπιρομετρικές παραμέτρους είναι δύσκολη ειδικά στο σοβαρό άσθμα και ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Η αρνητική απάντηση στη βρογχοδιαστολή παραπέμπει συνήθως στην ΧΑΠ, ή και σπάνια στο Σοβαρό ανθεκτικό στη θεραπεία Άσθμα³¹⁻³². Πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει ότι πάνω από το 30% των ασθενών με σταθερή απόφραξη των αεραγωγών αναφέρει προηγούμενο ιστορικό Άσθματος³³. Έτσι, πολλές φορές υπάρχει ανάγκη για περισσότερες δοκιμασίες, όπως οι στατικοί όγκοι του πνεύμονα [Ολική Πνευμονική Χωρητικότητα (TLC), Λειτουργική Υπολειπόμενη Χωρητικότητα (FRC), Υπολειπόμενος όγκος (RV), RV/TLC%], ή διαχυτική ικανότητα (DLCO) του πνεύμονα. Οι πνευμονικοί όγκοι είναι αυξημένοι στην ΧΑΠ³⁰, ενώ η φυσιολογική διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα (DLCO) μπορεί να είναι χρήσιμη στη διαφοροποίηση των ασθενών με Άσθμα από τους ασθενείς με ΧΑΠ. Παρόλα αυτά, ασθενείς με Άσθμα και ιστορικό καπνίσματος μπορούν επίσης να έχουν μειωμένη DLCO^{33,34}.

Πρόσφατα, η υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακος (HRCT) έχει προταθεί ως ένα πρόσθετο εργαλείο για την αξιολόγηση των δομικών αλλαγών των πνευμόνων στα χρόνια νοσήματα, όπως το Άσθμα και η ΧΑΠ³⁵. Η HRCT έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση των βλαβών της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών και έχει διαπιστωθεί μάλιστα ότι τα σκορ της HRCT συσχετίστηκαν επαρκώς με τη σοβαρότητα του άσθματος και τον βαθμό

της απόφραξης³⁵. Επιπλέον, μοντέρνες τεχνικές της μοριακής βιολογίας και ιατρικής (π.χ. genomics, metabolomics) φαίνεται να επιτρέπουν την ανίχνευση και αξιολόγηση ειδικών βιοδεικτών³⁶ στον ορό, στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, στο συμπύκνωμα του επνεόμενου αέρα και στα προκλητά πτύελα παρέχοντας πολλές μελλοντικές δυνατότητες όσον αφορά στην ανίχνευση ειδικών μοριακών υπογραφών ανά νοσολογική οντότητα³⁶⁻³⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διάγνωση του Σοβαρού Άσθματος θα πρέπει να τίθεται μόνο σε εκείνους που έχουν Ανθιστάμενο Άσθμα μετά από εκτενή επαναξιολόγηση, κατάλληλη θεραπευ-

τική αγωγή και περίοδο παρακολούθησης τουλάχιστον 6 μηνών από εξειδικευμένο γιατρό. Είναι σημαντικό να αξιολογούνται όλοι οι παράμετροι συμπεριλαμβανομένης της γενικής κατάστασης της υγείας, του ελέγχου της νόσου³⁹, των παροξύνσεων, του είδους της φλεγμονής των αεραγωγών⁴⁰, της πνευμονικής λειτουργίας, της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, της ατοπίας, της απεικόνισης του θώρακα. Ο συνδυασμός όλων αυτών θα μπορούσε να συμβάλει πιο αποτελεσματικά στη διάγνωση και στη διάκριση των φαινοτύπων του Σοβαρού Άσθματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Severe asthma

Diagnostic criteria and diagnostic problems

Eleni G. Tzortzaki¹,
Alberto Papi²,
Nikolaos M. Siafakas¹

¹Department of Thoracic Medicine, University Hospital of Heraklion & Laboratory of Molecular and Cellular Pneumology, Medical School, University of Crete, Greece

²Research Centre on Asthma and COPD, Dept of Clinical and Experimental Medicine, Section of Respiratory Disease, University of Ferrara, Italy

Key words:

- refractory asthma,
- bronchial hyperresponsiveness,
- asthma phenotypes,
- asthma in the elderly,
- clusters,
- airway inflammation,
- COPD

Correspondence to:

Eleni Tzortzaki, MD, PhD, FCCP
Assistant Professor in Respiratory Medicine
Department of Thoracic Medicine, University Hospital of Heraklion,
Medical School, University of Crete,
71110, Crete, Greece.
Tel: +30 2810 392 433, Fax: +30 2810 542 650
E-mail: tzortzaki@med.uoc.gr

SUMMARY. The correct diagnosis of asthma is usually made easily and most patients respond to treatment. Approximately 5 to 10% of patients, however, have severe refractory asthma that continues to be poorly controlled despite maximal inhaled therapy. Severe asthma is not a single disease, but a collection of different phenotypes, the identification of which is crucial since this can lead to better disease management and optimal response to appropriate treatment. Additionally, specific diagnostic problems characterize asthma in the elderly and obscure the differentiation of asthma from chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In elderly patients with long-term asthma, reversibility of airway obstruction is diminished, and a disease pattern similar to that of COPD may develop. In addition, smoking and ageing both increase bronchial hyperresponsiveness (BHR) and neutrophil numbers, resulting in asthma with a COPD phenotype. On the other hand, a subgroup of patients with COPD shows reversibility of airway obstruction associated with increased exhaled nitric oxide (NO) and sputum eosinophilia. COPD is often accompanied by BHR, and both smoking and ageing appear to be risk factors for increasing BHR, while smoking cessation improves BHR, both in patients with asthma and those with COPD. Rigid diagnostic criteria, using a combination of tests of lung function, BHR and atopy status, high resolution computed tomography (HRCT) chest scan and the newly developed biological techniques for the assessment of biomarker profiles, can facilitate the correct diagnosis and the distinction between the severe asthma phenotypes. *Pneumon 2011, 24(4):453-459.*

INTRODUCTION

International guidelines recommend that asthma diagnosis be based on the presence of symptoms and objective measurements of variable airflow obstruction¹. Reversible airflow obstruction on spirometry and/or bronchial hyperresponsiveness (BHR) in the bronchial challenge test, are highly valuable diagnostic tools for patients with a clinical history indica-

tive of asthma¹. Most patients with asthma have mild to moderate disease that can be controlled by inhaled corticosteroids (ICS) combined with bronchodilators for relief of symptoms.

Unfortunately, a in a subset of patients with asthma adequate control of their symptoms cannot be achieved, despite appropriate treatment, including high-dose ICS^{2,3}. The recently published international consensus statement of the Innovative Medicine Initiative of the European Union, recommends that the subgroup with true "severe refractory asthma" should be distinguished from patients with 'problematic' or 'difficult' asthma². The term 'severe refractory asthma' should be used only for patients with asthma in whom alternative diagnoses have been excluded, comorbidities have been treated, trigger factors have been removed (if possible), and treatment compliance has been checked, but who still have poor asthma control or frequent (i.e., ≥ 2) severe exacerbations per year despite the prescription of high-intensity treatment, or who can only maintain adequate control by taking systemic corticosteroids, and are thereby at risk of serious adverse effects of treatment². This heterogeneous group of patients presents a distinct challenge to clinicians to provide the best management of the disease, while limiting side effects. The mechanisms that make these patients so hard to manage are complex, multifactorial, and incompletely understood⁴.

In addition, in daily practice, there are significant barriers to performing lung function tests, especially in the primary and secondary care settings^{5,6}. Studies indicate that in many cases the diagnosis of asthma in primary care relies solely on clinical evaluation and/or response to treatment^{5,6}. Recently, Aaron and colleagues⁷ found that about one-third of individuals with physician-diagnosed asthma did not have asthma according to objective assessment. Conversely, in the elderly asthma is frequently underdiagnosed or misdiagnosed due to its atypical presentation, the age-related reduction of dyspnoea perception and associated comorbidities^{8,9}. The coexistence of comorbidities such as chronic rhinitis, nasal polyposis and sinusitis, gastro-oesophageal reflux, obesity and sleep apnoea syndrome may, in turn, contribute to the severity of asthma. Obvious consequences of this confusion are inappropriate, and most probably unsuccessful, treatment, with increased costs and risk of adverse events.

THE DEFINITION OF SEVERE ASTHMA: DIAGNOSTIC CRITERIA

In 2000 an American Thoracic Society (ATS) Workshop¹⁰ adopted the term 'refractory asthma' and developed a definition by consensus. The definition included one or two major diagnostic criteria, with two or more of 7 additional minor criteria. **Figure 1** shows the major and minor criteria used for the diagnosis of severe refractory asthma.

The Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines classified patients as having severe refractory asthma those who experience daily symptoms, frequent exacerbations, frequent nocturnal asthma symptoms, limitation of physical activities, forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) or peak expiratory flow (PEF) $\leq 60\%$ predicted and PEF or FEV₁ variability $\geq 30\%$ before initiation of treatment^{1,2}.

According to the most recent definitions, "severe refractory asthma" or "severe asthma" is diagnosed in patients whose asthma remains difficult to control despite a thorough re-evaluation of the diagnosis and after 6 months of close follow-up by a physician specializing in asthma^{1,2,11}. Poor asthma control is defined according to the Juniper Questionnaire as a score of ≥ 1.5 by the 7-item Asthma Control Questionnaire, or an equivalent

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR SEVERE ASTHMA: ≥ 1 major & ≥ 2 minor.

MAJOR CRITERIA

- Use of oral CS $\geq 50\%$ of the time
- Continuous use of high-dose Inhaled CS (≥ 1.200 g/day beclomethasone or equivalent)

MINOR CRITERIA

- Daily treatment with LABA, theophylline or leukotriene antagonists.
- Daily asthma symptoms requiring rescue medication.
- Irreversible airway obstruction (FEV₁ $< 80\%$ predicted); diurnal PEF variability 20%
- ≥ 1 urgent care visits for asthma in the last year
- ≥ 3 courses of oral steroid bursts in the last year
- Rapid deterioration with $\leq 25\%$ reduction in oral or inhaled CS dose
- Near fatal asthma episode in the past

FIGURE 1. Major and Minor Diagnostic Criteria for Severe Asthma (adapted from reference 10). CS=corticosteroids, LABA= long-acting β_2 agonists, FEV₁= forced expiratory volume in 1 second.

score by any other standardized asthma control questionnaire. High-intensity treatment in adults is defined as >1000 mg/day fluticasone equivalent and/or daily oral corticosteroids combined with long-acting β_2 agonists (LABAs) or any other controller medication².

The response to treatment is also important and this is measured by the level of control; thus, the diagnosis of "severe refractory asthma" is based on both the clinical features of the disease and the daily medication regime that the patient is receiving^{1,2,10}. Specific features such as a lesser degree of atopy, lower performance on lung function testing, female sex and a history of pneumonia might be observed in severe asthma but not milder asthma. Many genetic and lung-specific biomarkers have also been proposed to distinguish mild asthma from severe asthma, but few have been proven diagnostic by multiple studies. A relatively long period of monitoring and treatment is necessary before labelling any patient as having severe/refractory asthma.

THE DIAGNOSIS OF SEVERE ASTHMA

For a correct diagnosis of severe refractory asthma, it is mandatory that patients who present severe asthma symptoms or recurrent exacerbations be evaluated in a stepwise manner². **Figure 2** illustrates an algorithm for the diagnosis of severe refractory asthma².

Diagnostic key features in the evaluation of patients with severe asthma are highlighted in **Table 1**. Factors that influence asthma control should be recognized and adequately addressed prior to confirming the diagnosis of severe asthma¹¹. Spirometry, reversibility testing and airway challenge tests (unless contraindicated) are mandatory in the re-evaluation of the diagnosis of asthma^{1,2}. Demonstration of reversible airways obstruction by short acting bronchodilators is valuable, but bronchial provocation testing is more sensitive and specific and should be performed when necessary to confirm the diagnosis of asthma. When airflow is very low, however, bronchial provocation may not be helpful and/or feasible from the safety and regulatory perspective¹¹. In addition to basic spirometric measures, assessment of small airway function, including dynamic hyperinflation, and inflammation may be valuable^{3,4,10,11}. Non-invasive measurements of airway inflammation include assessment of sputum cell counts, bronchoalveolar lavage (BAL) supernatants, exhaled nitric oxide (NO), and breathe condensates¹¹.

Environmental exposures (e.g., cigarette smoking, occupational exposures), co-morbid conditions, treat-

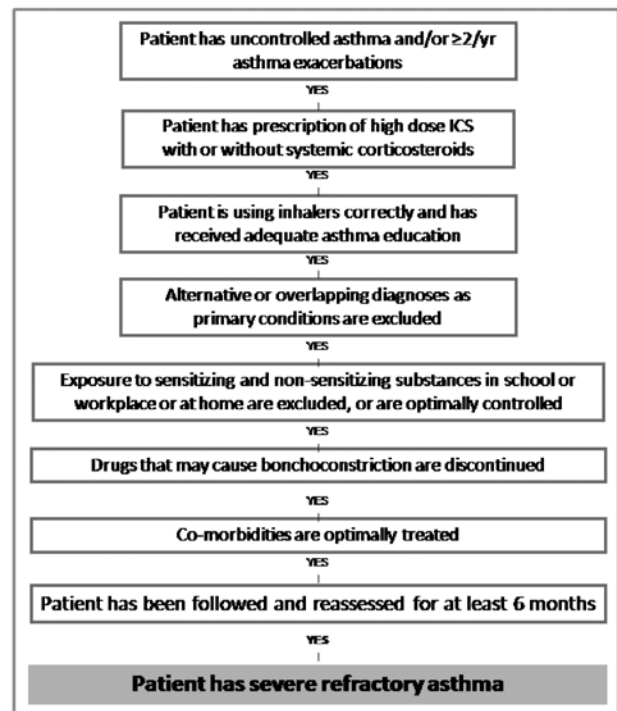


FIGURE 2. Severe Refractory Asthma Diagnosis Algorithm.

ment adherence and, especially, inhalation technique, must be examined thoroughly^{3,10,11}. Cigarette smoking in asthma is a risk factor for poor asthma control and reduced sensitivity to corticosteroids¹². The frequency of exacerbations and healthcare system use (planned and emergency visits) should also be recorded¹³. The diagnosis and identification of additional factors influencing the severity of asthma should be approached systematically.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Severe refractory asthma can be mimicked by many conditions, which, as they do not respond to high-intensity asthma treatment, may easily be mistaken for severe asthma. A list of common alternative diagnoses and they ways in which they should be diagnosed is presented in **Table 2**.

DIAGNOSTIC CHALLENGES: THE PHENOTYPES OF SEVERE ASTHMA

Severe asthma is a heterogeneous condition that includes several phenotypes. The identification of a specific asthma phenotype can assist in its management. Phenotype investigation can lead to increased understanding of

TABLE 1. Key features in the (re)evaluation of severe asthma (adapted from reference 11).

Medical history	<ul style="list-style-type: none"> - Age of onset - Family history of asthma - Management of disease and response to treatment
Environmental exposures	<ul style="list-style-type: none"> - Allergens, occupational agents, and chemicals/pollutants - Smoking history
Physical examination (specific points)	<ul style="list-style-type: none"> - Body mass index - Evidence of nasal polyps - Evidence of alternative diagnoses, such as cardiac failure - Evidence of adverse effects of treatment
Diagnostic tests	<ul style="list-style-type: none"> - Spirometry (reversibility tests) - Airway challenge tests - Lung volume, Diffusing Capacity - Health status and asthma control questionnaires - Serum IgE and peripheral blood eosinophil count - Allergy skin tests - Non-invasive assessment of airway inflammation (sputum, exhaled breath condensate, etc) - Additional tests (blood gases, chest imaging, etc)
Exacerbations	Frequency and type of exacerbations (hospitalizations and/or intensive care unit admissions)
Co-morbidities and co-factors	<ul style="list-style-type: none"> - Rhinosinusitis or nasal polyps - Gastro-oesophageal reflux disease - Obstructive sleep apnoea - Influence of menstruation - History of psychiatric disease - Use of aspirin, NSAIDs, β-blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, oestrogens.

the underlying pathobiology and help to direct current and future forms of treatment of asthma.

SEVERE ASTHMA PHENOTYPES

Phenotypes of severe asthma may be characterized by the presence of continuous symptoms¹⁴, frequent exacerbations or fixed airway obstruction¹⁵, the presence of severe inflammation and whether it is eosinophilic or

neutrophilic, or treatment resistance. Many categories have been used to define asthma phenotypes, mostly according to general or clinical criteria¹⁶⁻²⁰:

Exacerbation-prone asthma

Patients with this phenotype appear to be predisposed to frequent exacerbations, which can be very severe. They may have relatively normal lung function, or low lung function, or wide fluctuation of lung function between exacerbations^{16,17}. Acute severe exacerbations activate pathways of inflammation and remodelling, resulting in deterioration of lung function. Accelerated loss of lung function in turn puts these patients at increased risk of recurrent exacerbation, resulting in a vicious cycle that may promote the exacerbation-prone phenotype. Predisposing factors for this particular phenotype include: low FEV₁, smoking, black ethnicity, obesity, gastro-oesophageal reflux, chronic rhinitis, sinusitis, aspirin sensitivity, premenstrual asthma, psychiatric disorders, decreased/absent anti-viral type I IFNs, and frequent viral infections^{16,17}. Since exacerbation-prone asthma is a hallmark of severe disease and poor outcome, determination of the immunopathological factors that distinguish this phenotype is important.

Asthma defined by chronic airflow restriction.

Some patients with asthma present marked airflow restriction but have only moderately symptomatic or exacerbation-prone disease. Studies suggest that the allergic features of asthma are more likely to be associated with exacerbation-prone or difficult to control asthma than with the phenotype associated with persistent severe airflow restriction¹⁶⁻²¹. Risk factors associated with chronic airflow restriction in asthma are: late onset of asthma, female sex, older age, black ethnicity, current or past smoking history, aspirin sensitivity, occupational exposure and longer asthma duration^{10,17,21}.

Treatment-resistant asthma

This phenotype of asthma was believed to be due to a defect in the response of the patient to corticosteroids that restricts the anti-inflammatory effects of this class of drugs¹⁷⁻²⁰. Later studies have shown that there are many different reasons for steroid resistance, such as abnormalities in histone deacetylation pathways, overexpression of the alternative, non-functional glucocorticoid receptor β , or transcription-factor interference with corticosteroid binding to the functional glucocorticoid receptor α ¹⁷⁻²⁰.

TABLE 2: Differential or additional diagnoses to severe asthma, and relevant diagnostic tests (*adapted from reference 2*).

Differential or additional diagnoses	Diagnostic tests
Bronchiolitis obliterans	Air trapping measured by body plethysmography
Emphysema or parenchymal lung disease	Carbon monoxide diffusion capacity
Parenchymal lung disease	Chest high resolution computed tomography (HRCT) scan
Bronchiolitis obliterans	
Bronchiectasis	
Congestive heart failure	
Recurrent pulmonary embolism	D-dimer
Intrabronchial obstruction	Bronchoscopy
Vocal cord dysfunction	Laryngoscopy during attack
Dysfunctional breathing/panic attacks	Blood gases during attack Hyperventilation provocation test
Recurrent microaspiration	Proximal oesophageal pH measurement Bile salts in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid
Cystic fibrosis (CF)	Sweat test
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	Aspergillus IgE/precipitins/sputum culture
Emphysema	Chest high resolution computed tomography (HRCT) scan
Hypersensitivity pneumonitis	
Bronchiectasis	
Recurrent pulmonary embolism	CT pulmonary angiography
Pulmonary arterial hypertension	
Bronchiolitis	Transbronchial or thoracoscopic lung biopsy
Sarcoidosis	
Churg Strauss syndrome	Biopsy of affected organ(s) Antineutrophilic cytoplasmic antibodies

Some patients probably do not respond either because they have no inflammation, or they have a different type of inflammation (e.g., neutrophil)^{16,17}.

Asthma defined by age at onset

The age at which a patient develops asthma also differentiates phenotypes¹⁶⁻¹⁹. Generally, early-onset asthma appears to be a more homogeneous disease than late-onset asthma, which is aggravated to by a mix of allergic, infectious, and other factors²¹. For example, in a recent study by Moore and colleagues²² patients with early onset atopic disease had normal lung function and little difficulty attaining asthma control, while patients with an older age of onset had poorly reversible, severe airflow obstruction, obesity, and a tendency to systemic hypertension.

Aspirin-induced Asthma

Aspirin-induced asthma is characterized by a combination of chronic rhinosinusitis progressing to chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis, moderate-to-severe asthma, and nasal polyposis. It has high morbidity and the symptoms are life-long once developed. It is rare in childhood, with a peak age of onset between 29 and 34 years. Previous exposure to aspirin is not a risk factor for its development, but once established, ingestion of aspirin or other NSAIDs induces an acute worsening of rhinosinusitis and asthma. It responds poorly to steroids and is characterized by persistent inflammation of the upper and lower respiratory tracts. Aspirin intake has also been associated with severe asthma attacks and remodelling changes^{16,17}.

Cluster analysis: a new approach to the phenotyping of asthma

Cluster analysis organizes information about variables so that heterogeneous groups of subjects can be classified into relatively homogeneous "clusters"²². Early studies using cluster analysis identified 4 distinct severe asthma phenotypes:

- 1) Patients with well-controlled symptoms and minimal airway inflammation;
- 2) Patients with early-onset atopic asthma with severe symptoms, persistent airway inflammation, and markedly variable airflow obstruction;
- 3) Patients, mainly female, who have late-onset asthma with symptoms but minimal eosinophilic inflammation, many of whom are obese;
- 4) Patients, mainly male, who have late-onset asthma characterized by persistent eosinophilic inflammation in the absence of symptoms.

More recently Haldar and colleagues²³ identified two clusters specific to refractory asthma, the "early-onset, symptom predominant" and the "late-onset, inflammation predominant". Both clusters had marked discordance between symptom expression and eosinophilic inflammation. Inflammation-guided management led to a reduction in exacerbation frequency in the inflammation predominant cluster and a dose reduction of ICS in the symptom-predominant cluster.

SPECIFIC DIAGNOSTIC PROBLEMS

1. Asthma in the elderly

In clinical practice, asthma in the elderly is often either underdiagnosed and undertreated or overdiagnosed and mistreated. The age-related reduction in perception of shortness of breath and the high incidence of co-morbidities in the elderly makes the diagnosis and management more difficult and challenging for clinicians. The differentiation between symptoms is not always as straightforward as in younger age-groups. Wheezing, the most common symptom of asthma in the elderly^{24,25} can also be attributed to other pathological conditions, such as COPD, cardiac failure, acute bronchitis, bronchiectasis, gastro-oesophageal reflux, aspiration or inhalation of a foreign body, and tracheobronchial tumours^{26,27}. Breathlessness is usually perceived as part of the normal process of ageing. Clinicians must rule out other diseases, such as COPD, congestive heart failure, pulmonary embolism, hyperventilation/panic disorder, Churg-Strauss syndrome

and other forms of vasculitis^{26,27}. The investigation may present problems; for example, spirometry before and after bronchodilation may entail additional difficulties in the elderly. Several studies have reported that spirometry can be adequately performed in the majority of older patients when the staff is properly trained, and with the appropriate application of reference values for this age group²⁸. The ATS/European Respiratory Society (ERS) pulmonary function test interpretation guidelines recommend that the lower limit of the normal range for FEV₁/FVC ratio, based on the fifth percentile corrected for age, sex, height, and race, be used to detect airflow obstruction²⁸.

BHR has long been considered a differentiating feature of asthma^{1,2}, but its role in the elderly is a matter of debate. Scichilone and colleagues²⁹, in a review of 18 studies, showed a positive association between age and BHR, the prevalence of which appears to increase in the elderly²⁹. The most important determinants were reduced lung function, probably due to geometric factors, and a history of smoking. Atopy, female sex, inflammatory and neuronal mechanisms should also be considered as determinants of BHR in the elderly²⁹. Elderly individuals experience less awareness of bronchoconstriction during methacholine bronchoprovocation, despite degrees of bronchoconstriction similar to those of younger subjects. The presence of one or more comorbid conditions, which are common in the elderly, significantly impairs perception of bronchoconstriction, which could lead to the occurrence of unnoticed severe airway narrowing²⁵⁻²⁷.

2. Differential diagnosis between severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

COPD is usually easy to distinguish from asthma but sometimes its differentiation from late-onset asthma in older patients, particularly cigarette smokers, is difficult, and may be impossible. Both diseases are characterized by the presence of airflow obstruction but each has a distinct pathogenesis, inflammatory pattern, and prognosis^{1,2,30}.

The distinction between asthma and COPD based simply on spirometric parameters is difficult, particularly in severe asthma, and especially in the elderly. A negative bronchodilator response may indicate COPD, or rarely refractory asthma (corticosteroid resistant)^{31,32}. Population studies have shown that as many as 30% of patients with fixed airflow obstruction have a past history of asthma³³. Often there is a need for further tests, such as lung volume measurements [e.g., total lung capacity (TLC), functional residual capacity (FRC), residual volume (RV), RV/TLC %, or diffusing capacity of carbon monoxide of the lung (DLCO)].

Lung volumes are elevated in COPD³⁰. The presence of a normal DLCO can be useful to differentiate patients with asthma from those with COPD, although patients with asthma who have a history of smoking may also present reduced DLCO^{33,34}.

Recently, chest high resolution computed tomography (HRCT) scan has been proposed as an additional tool for assessing pulmonary structural changes in long-standing diseases, such as asthma and COPD³⁵. HRCT scan has been used to quantify abnormalities of the airways due to airway remodelling, and the HRCT scan score has been found to be correlated with the severity of asthma and airflow obstruction³⁵. In addition, high-dimensional biological techniques (e.g., genomics, metabolomics) allow assessment of disease biomarker profiles³⁶, providing the possibility to discriminate disease entities based on composite molecular signatures, applicable to serum, BAL fluid, exhaled air and sputum³⁶⁻³⁸.

CONCLUSIONS

The diagnosis of severe asthma should be reserved for those who have refractory asthma that persists after extensive re-evaluation and an appropriate observation period of at least 6 months. It is important that multiple objective independent outcomes are assessed, including health status, disease control³⁹, exacerbations, airway inflammation⁴⁰, lung function, BHR, atopy, and HRCT chest scan. These outcomes can facilitate the correct diagnosis and the distinction of particular disease phenotypes, and indicate the appropriate treatment.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2008 Update. Publication No. 02-3659: 1–116. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2008. www.ginasthma.com.
2. Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al; on behalf of the members of the Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2010 Nov 23. [Epub ahead of print].
3. Contoli M, Papi A. When asthma diagnosis becomes a challenge. *Eur Respir J* 2010; 36: 231–233.
4. Calrstrom L, Castro M. Severe Asthma: What Makes It So Hard to Manage? *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9:393–400.
5. Caramori G, Bettoncelli G, Carone M, et al. Degree of control of physician-diagnosed asthma and COPD in Italy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007; 67:15–22.
6. LindenSmith J, Morrison D, Deveau C, et al. Overdiagnosis of asthma in the community. *Can Respir J* 2004; 11:111–116.
7. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008; 179: 1121–1131.
8. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010; 376:803–13.
9. Bellia V, Pedone C, Catalano F, et al. Asthma in the Elderly: Mortality Rate and Associated Risk Factors for Mortality. *Chest* 2007; 132:1175–1182.
10. Proceedings of the ATS Workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2341e51.
11. Chaney P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1337–1348.
12. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 39–45.
13. Campbell JD, Blough DK, Sullivan SD. Comparison of guideline-based control definitions and associations with outcomes in severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:474–481.
14. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218–224.
15. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007; 132: 1882–1889.
16. Louis R. Severe asthma: how can we differentiate phenotypes? *Swiss Med Wkly* 2009; 139:274–277.
17. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368:804–813.
18. Fahy JV. Identifying Clinical Phenotypes of Asthma Steps in the Right Direction. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:296–297.
19. Handoyo S, Rosenwasser LJ. Asthma phenotypes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9:439–445.
20. Bradding P, Green RH. Subclinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10:54–59.
21. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European network for understanding mechanisms of severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470–477.
22. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. National Heart Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:315–323.
23. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:218–224.
24. Jones SC, Iverson D, Burns P, Evers U, Caputi P, Morgan S. Asthma and ageing: an end user's perspective - the perception and

- problems with the management of asthma in the elderly. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:471-48.
25. Stupka EM, deShazo RM. Asthma in seniors: part 1 evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality. *Am J Med* 2009; 122:6-11.
 26. Braman SS. Growing old with asthma: what are the changes and challenges? *Expert Rev Respir Med* 2010; 4:239-248.
 27. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010; 376:803-813.
 28. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968.
 29. Scichilone N, Messina M, Battaglia S, Catalano F, Bellia V. Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical implications. *Eur Respir J* 2005; 25:364-375.
 30. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). <http://www.goldcopd.com> 2010.
 31. Urso DL, Vincenzo D, Pignataro F, Aciri P, Cucinotta G. Diagnosis and treatment of refractory asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sciences* 2008; 12:315-320.
 32. Sin BA, Akkoca O, Saryal S, Ner FO, Misirligil Z. Differences between asthma and COPD in the elderly. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16:44-150.
 33. Weiss ST. Lung function and airway disease. *Nat Genet* 2010; 42:14-16.
 34. Sin BA, Akkoca O, Saryal S, Ner FO, Misirligil Z. Differences between asthma and COPD in the elderly. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16:44-50.
 35. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, et al. Quantitative analysis of high resolution computed tomography scans in severe asthma subphenotypes. *Thorax* 2010; 65:775-781.
 36. Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. *J Proteome Res* 2004; 3:179-196.
 37. Zervou MI, Tzortzaki EG, Makris D, et al. Differences in microsatellite DNA level between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 28:472-478.
 38. Dima E, Rovina N, Gerassimou C, Roussos C, Gratziou C. Pulmonary function tests, sputum induction, and bronchial provocation tests: diagnostic tools in the challenge of distinguishing asthma and COPD phenotypes in clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5:287-296.
 39. Gianniou N, Rovina N. Poor asthma control in clinical practice: quantifying the perspective of improvement. *Pneumon* 2008; 21:283-292.
 40. Rovina N, Baraldo S, Saetta M. Severe Asthma: Inflammation. *Pneumon* 2011; 24:306-313.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Ο **ΠΝΕΥΜΩΝ** είναι δίγλωσσο, τριμηνιαίο περιοδικό με κριτική επιτροπή (peer-reviewed journal) που εκδίδεται από το 1977 από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία και την Ελληνική Βρογχολογική Εταιρεία.

Το περιοδικό δέχεται εργασίες για κρίση υπό την προϋπόθεση ότι δεν έχουν δημοσιευτεί ολικά ή μερικά ή δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση αλλού. Εργασίες με παρόμοια δεδομένα πρέπει να υποβάλλονται ταυτόχρονα με το χειρόγραφο για εκτίμηση από την συντακτική επιτροπή. Το περιοδικό δεν ενθαρρύνει την υποβολή περισσότερων από του ενός άρθρου για υλικό της ίδιας μελέτης.

Τα άρθρα τα οποία δημοσιεύονται περιλαμβάνουν: 1) άρθρα σύνταξης (συνήθως κατόπιν προσκλήσεως, 2-4 σελίδες), 2) ανασκοπήσεις (20-30 σελίδες), 3) πρωτότυπα άρθρα βασικής και κλινικής έρευνας (20-25 σελίδες), 4) ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (5-8 σελίδες), 5) ειδικά άρθρα (8-10 σελίδες) και 6) γράμματα στον εκδότη (μέχρι 500 λέξεις και 5 αναφορές). Κάθε άρθρο πρέπει να συνοδεύεται, εκτός από την Ελληνική και από την απόδοση στα Αγγλικά. Πρέπει να είναι δακτυλογραφημένο σε διπλό διάστημα και με περιθώριο 3 εκ. προς όλες τις πλευρές. Τα κείμενα πρέπει να είναι γραμμένα στην καθομιλούμενη γλώσσα, με ιδιαίτερη προσοχή στην ορθογραφία και τη σύνταξη. Οι συγγραφείς πρέπει να ακολουθούν τις σχετικές υποδείξεις των "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals που δημοσιεύτηκαν από την International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>)" και τη διακήρυξη του Helsinki (Declaration of Helsinki).

Οι εργασίες υποβάλλονται ηλεκτρονικά μέσω email στη διεύθυνση: **pneumon@hts.org.gr** μαζί με τη σχετική επιστολή (cover letter) όπου θα αναφέρονται: ο τίτλος και το είδος της εργασίας, ότι δεν έχει υποβληθεί για δημοσίευση αλλού, ότι όλοι οι συγγραφείς έχουν διαβάσει και αποδεχτεί το κείμενο της εργασίας, και σε περίπτωση αποδοχής για δημοσίευση, ότι μεταφέρουν το copyright στο περιοδικό.

Σε κάθε εργασία περιλαμβάνονται και υποβάλλονται σε ιδιαίτερη σελίδα σε μορφή Word doc ή PDF τα παρακάτω:

1. **Πρώτη σελίδα.** Σε αυτή περιλαμβάνονται κατά σειρά:

- Ο *τίτλος* (συνοπτικός και πληροφοριακός) με πεζά γράμματα και με έκταση όχι μεγαλύτερη από 10 λέξεις. Σε περιπτώσεις που είναι ανάγκη ο τίτλος να περιλαμβάνει περισσότερα στοιχεία μπορεί να υπάρχει και υπότιτλος, β)
- Τα *ονόματα* (μέχρι 10) και η ειδικότητα των συγγραφέων στην ονομαστική και τη θέση τους, γ)
- Το *ίδρυμα* από το οποίο προέρχεται η δημοσίευση

εφόσον πρόκειται για πειραματική εργασία ή παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού, δ) Το *όνομα*, η ταχυδρομική και ηλεκτρονική διεύθυνση καθώς και το τηλέφωνο του *υπεύθυνου* για την αλληλογραφία με το περιοδικό συγγραφέα, στο κάτω μέρος της σελίδας, ε) Πιθανές *πηγές χρηματοδότησης*, στ) τρέχοντα τίτλο μέχρι 40 χαρακτήρων (συμπεριλαμβανομένων γραμμάτων και διαστημάτων) και ζ) τον *συνολικό αριθμό λέξεων* του κειμένου.

2. Η **περίληψη** πρέπει να έχει έκταση μέχρι 250 λέξεις και να περιέχει το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης πρέπει να αναγράφονται τουλάχιστον 5 *λέξεις-κλειδιά* και σύμφωνα με εκείνες που προτείνει η US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>

3. Το **κύριο σώμα** της εργασίας, εφόσον πρόκειται για ερευνητική εργασία, πρέπει να περιλαμβάνει:

Εισαγωγή

Περιλαμβάνει συνοπτικά την αιτιολογία της μελέτης και τη σχετική υπάρχουσα ζήτηση. Δε πρέπει να περιλαμβάνει ευρήματα και αποτελέσματα.

Μέθοδο

Η μεθοδολογία πρέπει να περιγράφεται με σαφήνεια ώστε ο αναγνώστης να είναι βέβαιος για τον τρόπο εξαγωγής των αποτελεσμάτων. Η θέση (πόλη, περιοχή, χώρα) του παρασκευαστού πρέπει να αναφέρεται. Οι μονάδες μέτρησης πρέπει να είναι εκείνες του SI. Προκειμένου για φάρμακα, πρέπει να αναφέρονται οι χημικές ουσίες και όχι το εμπορικό όνομα. Οι στατιστικές αναλύσεις πρέπει να αναφέρονται λεπτομερώς.

Αποτελέσματα

Πρέπει να παρουσιαστούν με λογική σειρά στο κείμενο, τους πίνακες και τις εικόνες. Οι συγγραφείς πρέπει να αποφεύγουν την επανάληψη των ιδίων αποτελεσμάτων, ιδίως μεταξύ του κειμένου, των πινάκων και των εικόνων. Δεν πρέπει να περιλαμβάνεται μέρος της συζήτησης.

Συζήτηση

Ξεκινήστε παρουσιάζοντας τα νέα και πιο σημαντικά ευρήματα της συζήτησης. Συζητήστε τα αποτελέσματα σε σχέση με την υπόθεση της εισαγωγής. Εξηγήστε και υποστηρίξτε ευρήματα τα οποία δεν αναμένονταν ή είναι αντίθετα με την υπόθεση. Η πιθανολογία πρέπει να είναι όσο το δυνατόν λιγότερη. Δε πρέπει να επαναλαμβάνονται τα αποτελέσματα. Ομοίως, δεν πρέπει να αναγράφονται στη συζήτηση ευρήματα που δεν παρατηρήθηκαν στα αποτελέσματα. Μη κάνετε παραπομπές σε πίνακες και εικόνες.

Ευχαριστίες

Ευχαριστίες πρέπει να απευθύνονται στα άτομα τα οποία είχαν αληθή συμβολή στην εργασία και τα οποία συμφώνησαν με τα ευρήματα και τα συμπεράσματα. Στις ευχαριστίες πρέπει να αναφέρονται και πηγές χρηματοδότησης.

4. Ο **βιβλιογραφικός κατάλογος** περιλαμβάνει τις παραπομπές κατά τη σειρά της αρίθμησης τους στο κείμενο. Η βιβλιογραφία από περιοδικά περιλαμβάνει κατά σειρά, όλα τα ονόματα των συγγραφέων, τον πλήρη τίτλο του άρθρου (με πεζά στοιχεία), την επίσημη σύντμηση του τίτλου του περιοδικού, το έτος, τον τόμο και την πρώτη και τελευταία σελίδα της δημοσίευσης. Αν οι συγγραφείς είναι μέχρι έξι παρατίθενται όλα τα ονόματα, εάν είναι εφτά ή περισσότεροι παρατίθενται μόνο τα τρία πρώτα ονόματα και ακολουθεί, "et al.," π.χ. Bouros D, Antoniou KM, Light RW. Intrapleural streptokinase for pleural infection. *BMJ* 2006;332:133-4. Όταν η παραπομπή αναφέρεται σε βιβλίο ή κεφάλαιο συγγράμματος, αναφέρονται στη σειρά τα ονόματα των συγγραφέων, ο τίτλος του άρθρου, οι εκδότες, ο τίτλος του συγγράμματος, ο αριθμός της έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, το έτος της έκδοσης και οι σελίδες αναφοράς του κειμένου, π.χ. για βιβλίο: Siafakas NM, Anthonisen N, Georgopoulos D. Acute exacerbations of COPD. Marcel Dekker, New York, 2004 και για κεφάλαιο σε βιβλίο: Kyriakou D, Alexandrakis M, Bouros D. Pleural effusions in blood diseases. In: Bouros D. (editor). *Pleural Disease*. Marcel Dekker, New York, 2004, pp. 621-638.

5. Οι **συντμήσεις** των ονομάτων των περιοδικών ακολουθούν τον κατάλογο του Index Medicus (βλ: <http://www.nlm.nih.gov>).

6. Οι **πίνακες και οι εικόνες**, τυπωμένα σε ξεχωριστή σελίδα, πρέπει να φέρουν στο επάνω μέρος τον αριθμό τους και στη συνέχεια τον τίτλο, π.χ. Πίνακας 1. Οι πίνακες περιέχουν τίτλο και μόνο οριζόντιες διακριτικές γραμμές, κάθετες γραμμές μόνο όταν αυτό είναι απολύτως απαραίτητο. Οι υπότιτλοι (λεζάντες) των εικόνων και των σχημάτων αριθμούνται, π.χ. Εικόνα 1, Σχήμα 1 κ.ο.κ. Οι φωτογραφίες ασθενών δεν πρέπει να είναι αναγνωρίσιμες, εκτός αν αυτό έχει δηλωθεί εγγράφως από τους ασθενείς. Οι εικόνες που γίνονται δεκτές πρέπει να είναι σε μορφή JPEG, TIFF ή EPS.

7. Κάθε **συγγραφέας** πρέπει να έχει συμμετάσχει αρκετά στην εκπόνηση της εργασίας ώστε να έχει και τη δημόσια ευθύνη. Τέτοια συμμετοχή θεωρείται: 1) η σύλληψη της ιδέας και ο σχεδιασμός της μελέτης, 2) η συγγραφή ή η κριτική αναθεώρηση του περιεχομένου και 3) η τελική αποδοχή της υπό δημοσίευση εργασίας. Και οι τρεις ανωτέρω προϋποθέσεις πρέπει να συντρέχουν. Η συμμετοχή μόνο στην εξεύρεση χρηματοδότησης, ή στη συλλογή μόνο των στοιχείων ή η γενική επίβλεψη, δε δικαιολογεί την ιδιότητα του συγγραφέα.

8. **Άδεια δημοσίευσης**. Το χειρόγραφο πρέπει να συνοδεύεται από αντίγραφο χορήγησης άδειας για αναπαραγωγή προηγουμένως δημοσιευμένου υλικού (εικόνες, πίνακες) ή για δημοσίευση ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων, όπως είναι η αναγνώριση ασθενών, καθώς και η αναφορά στις ευχαριστίες.

9. Ερευνητικές εργασίες οι οποίες έχουν επιχορηγηθεί ολικά ή μερικά από την **καπνοβιομηχανία** και σχετιζόμενους οργανισμούς ή Ινστιτούτα δε γίνονται δεκτές για δημοσίευση.

Ταχυδρομική διεύθυνση:

Περιοδικό «ΠΝΕΥΜΩΝ»

Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών,

Μεσογείων 152,11527 Αθήνα

Τηλέφωνο & fax: +30-210-74.87.723

www.pneumon.org

www.hts.org.gr

e-mail: pneumon@hts.org.gr

(υπόψη καθηγητού κ. Δ. Μπούρου,

Διευθυντή Σύνταξης)

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

PNEUMON is a peer reviewed, bilingual (Greek and English) journal published quarterly as the official scientific journal of the Hellenic Thoracic Society and the Hellenic Bronchologic Society. The Journal publishes original papers of international interest on laboratory and clinical research that are pertinent to lung biology and disease. Clinical and experimental work dealing with the whole field of pneumonology, including allied health, cell and molecular biology, epidemiology, immunology, pathology, pharmacology, physiology, intensive and critical care, paediatric respiratory medicine and thoracic surgery will be published. All manuscripts and correspondence are submitted **by e-mail** to the address: pneumon@hts.org.gr with a cover letter including the title of the paper, a statement that neither the article nor any part of its essential substance has been or will be published or submitted elsewhere that all authors have read and approved the text of the article and that, if considered for publication, they transfer the copyright to Journal.

Articles published in PNEUMON address topics related to pneumonology and critical care medicine in the following categories: 1) Editorials (usually after invitation, 2-4 pages), 2) Reviews (20-30 pages), 3) Basic and clinical research studies (20-25 pages), 4) Case reports (5-8 pages), 5) Special articles (8-10 pages), 6) Correspondence (no more than 500 words and 5 references).

Editorials, reviews and special articles are published following invitation by the Editorial Board. The Editorial Board reserves the right of publishing other types of papers as well. Papers submitted for publication will not be returned, irrespective of whether they are published or not. Published papers are a literary property of both the authors and the journal and their publication, in part or in whole, without written permission of the Editorial Board is prohibited.

Cover letter

Corresponding authors must provide a cover letter which includes statements concerning: (a) that the work has been seen and approved by all co-authors, (b) how the work is clinically relevant, and how it adds to existing research, (c) whether papers closely related to the submitted manuscript have been published or submitted for publication elsewhere and if so, the authors should provide details. Failure to provide a cover letter addressing each of the points above will result in the paper being returned to the author. The cover letter must be presented as a separate submission item.

Manuscripts containing original material are accepted for consideration if neither the article nor any part of its essential substance has been or will be published or submitted elsewhere. Copies of any closely re-

lated manuscripts must be submitted along with the manuscript. PNEUMON discourages the submission of more than one article dealing with related aspects of the same study. Authors should follow the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals," published by the International Committee of Medical Journal Editors at <http://www.icmje.org>, and the Helsinki declaration (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>).

Credit for **authorship** requires substantial contribution to (a) the concept and design or analysis and interpretation of the data, and (b) the drafting of the article or critical revision for important intellectual content.

Any change in authorship after submission must be approved in writing by all authors. All text, references, figure legends, and tables should be in one double-spaced electronic document (WORD doc or PDF).

Title page. The title page must contain the following information: a) the title (more than 10 words). If it is necessary the title can include a sub-title b) the full name, institutions, city and country for all co-authors c) up to 5 keywords or phrases suitable to use in an index d) the name, postal address, e-mail, telephone, and fax numbers of the corresponding author e) possible financial resources f) the current title g) the total number of words.

Abstract. An structured abstract should be provided of not more than 250 words. It should consist of four paragraphs, labelled Background, Methods, Results, and Conclusions. They should briefly describe, respectively, the problem being addressed in the study, how the study was performed, the most important results, and what the authors conclude from the results. Up to 5 key words should be added taken, from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser list at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

Text. The paper should include the following sections:

Introduction

The rationale for the study should be summarised and relevant background material outlined. The Introduction should not contain either findings or conclusions.

Methods

Methods should be described in adequate detail to assure the reader as to how the results were obtained. The location (city, state, country) of a manufacturer listed in the text should be provided. Units should conform to SI conventions. Generic names of drugs should be used instead of trade names. Statistical methods should be meticulously described and referenced.

Results

Results should be presented in a logical order in the text, tables and figures. The authors should avoid repetitive presentation of the same data in different forms, especially between the text and tables and figures. The Results should not include material appropriate to the Discussion.

Discussion

The discussion should start by presenting the new and most interesting data of the work in relation to any hypotheses made in the Introduction. Any unexpected or contradictory results should be explained or defended, for example, evaluation of methodology and the relationship of new information to the existing knowledge in the topic. Speculation should be kept to a minimum. The results must not be simply reiterated. New research data should not appear in the Discussion. No specific refer once to figures and tables is made in the Discussion.

Acknowledgements

Acknowledge the persons who made a true contribution and who endorse the data and conclusions. Acknowledge any funding sources.

References

Only published works may be cited as references; manuscripts accepted but not yet published may be cited designating the accepting journal, followed by (in press), and providing copies of the in-press articles for reviewer inspection. References should be cited in the text with superscript numerals in the order that references are first cited. On the reference page, cited works in numerical order should be made of, in the Journal's style for references, abbreviating journal names as in *Index Medicus* (see: <http://www.nlm.nih.gov>) and listing all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, followed by "et al." The following are sample references:

● *Standard journal article*: Bouros D, Antoniou KM, Light RW. Intrapleural streptokinase for pleural infection. *BMJ* 2006; 332:133-4.

● *Books and other monographs*: Siafakas NM, Anthonisen N, Georgopoulos D. Acute exacerbations of COPD. Marcel Dekker, New York, 2004

● *Chapter in a book*: Kyriakou D, Alexandrakis M, Bouros D. Pleural effusions in blood diseases. *In*: Bouros D. (editor). *Pleural Disease*. Marcel Dekker, New York, 2004, pp. 621-638.

Numbered references to personal communications, unpublished data, or manuscripts either "in preparation" or "submitted for publication" are unacceptable. If essential, such material can be incorporated at the appropriate place in the text.

Tables. Double-space tables (including any footnotes) should be presented on separate pages providing a title for each.

Figures. Figures may be inserted in the text file or in a separate file (JPEG, TIFF, EPS). Legends for all figures should be included in the file with the text and should not appear on the figures. If photographs of patients are used, either they should not be identifiable or the photographs should be accompanied by written permission to use them.

Permission. The manuscript must be accompanied by copies of permission to reproduce previously published material (figures or tables); to use illustrations of, or report sensitive personal information about, identifiable persons; and to name persons in the Acknowledgments section.

Manuscripts concerning research supported in whole or in part by tobacco companies and associated institutes and organisations will not be considered for publication.

SUBMISSION:

Editor-in-Chief:

Professor Demosthenes Bouros MD, FCCP

PNEUMON Journal, Hospital for Diseases of the Chest "SOTIRIA",

152 Messogeion Ave, 11527, Athens, GREECE

Tel/Fax: +30-210-74.87.723

www.pneumon.org

www.hts.org.gr

e-mail: pneumon@hts.org.gr