

PNEUMON • VOL. 22 • No 4 • OCTOBER-DECEMBER 2009

ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 22 • ΤΕΥΧΟΣ 4 • ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2009

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



ΑΘΗΝΑ
ATHENS

www.pneumon.org
Cited in Embase
and Google Scholar

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

cited in
IATROTEK
Google Scholar
EMBASE

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: Μιχάλης Τουμπής
Επαμεινώνδας Κοσμάς
Κώστας Κωστίκας
Στέλιος Λουκίδης

Πέτρος Μπακάκος
Ιωάννης Πνευματικός
Γεώργιος Σταθόπουλος

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)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Joanna Floros (USA)
Patricia Haslam (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

Ουρανία Αναγνωστοπούλου (Αθήνα)
Νέστωρ Αγκομαχαλελής (Θεσ/νίκη)
Παρασκευή Αργυροπούλου (Θεσ/νίκη)
Θεόδωρος Βασιλακόπουλος (Αθήνα)
Νικόλαος Γαλάνης (Θεσ/νίκη)
Δημήτριος Γεωργόπουλος (Ηράκλειο)
Μίνα Γκάγκα (Αθήνα)
Δημήτριος Γκιουλέκας (Θεσ/νίκη)
Κώστας Γουργουλιάνης (Λάρισα)
Γεώργιος Δημόπουλος (Αθήνα)
Σπύρος Ζακυνθινός (Αθήνα)
Κώστας Ζαρογουλίδης (Θεσ/νίκη)
Κωνσταντίνος Κατής (Αθήνα)
Αντωνία Κουτσούκου (Αθήνα)
Κώστας Κωνσταντίνου (Αθήνα)
Σταύρος Κωνσταντόπουλος (Ιωάννινα)
Κατερίνα Μαλαγάρη (Αθήνα)
Αργύρης Μιχαλόπουλος (Αθήνα)
Γεώργιος Μπαλτόπουλος (Αθήνα)
Παναγιώτης Μπεχράκης (Αθήνα)
Γεώργιος Νάκος (Ιωάννινα)
Δώρα Ορφανίδου (Αθήνα)
Δημήτριος Πατάκας (Θεσ/νίκη)
Βλάσης Πολυχρονόπουλος (Αθήνα)
Αντώνης Ρασιδάκης (Αθήνα)
Χαράλαμπος Ρούσσος (Αθήνα)
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)
Λάζαρος Σιχλιτιδής (Θεσ/νίκη)
Ιωάννης Τσανάκας (Θεσ/νίκη)
Γεώργιος Τσελέπης (Αθήνα)
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)
Πανδώρα Χριστάκη (Θεσ/νίκη)

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗ 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

cited in
IATROTEK
Google Scholar
EMBASE

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, FCCP

Associate Editors: Michael Toumbis, MD
Epaminontas Kosmas, MD, FCCP
Kostas Kostikas, MD, FCCP
Stelios Loukidis, MD, FCCP

Petros Bakakos, MD
Ioannis Pneumatikos, MD, FCCP
Georgios Stathopoulos, MD

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)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Joanna Floros (USA)
Patricia Haslam (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

Ourania Anagnostopoulou (Athens)
Nestor Angomachalelis (Thessaloniki)
Paraskevi Argyropoulou (Thessaloniki)
George Baltopoulos (Athens)
Panagiotis Behrakis (Athens)
Pandora Christaki (Thessaloniki)
George Dimopoulos (Athens)
Marios Froudarakis (Alexandroupolis)
Mina Gaga (Athens)
Nikolaos Galanis (Thessaloniki)
Demetrios Georgopoulos (Heraklion)
Demetrios Gioulekas (Thessaloniki)
Kostas Gourgoulis (Larisa)
Konstantinos Katis (Athens)
Kostas Konstantinou (Athens)
Stavros Konstantopoulos (Ioannina)
Antonia Koutsoukou (Athens)
Katerina Malagari (Athens)
Argyris Michalopoulos (Athens)
George Nakos (Ioannina)
Dora Orfanidou (Athens)
Demetrios Patakas (Thessaloniki)
Vlasis Polychronopoulos (Athens)
Antonis Rassidakis (Athens)
Charalampos Roussos (Athens)
Nikolaos Siafakas (Heraklion)
Lazaros Sichletidis (Thessaloniki)
Ioannis Tsanakas (Thessaloniki)
George Tselepis (Athens)
Theodoros Vassilakopoulos (Athens)
Spyros Zakyntinos (Athens)
Kostas Zarogoulidis (Thessaloniki)

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κλίμακες βαθμολογίας εξωνοσοκομειακής πνευμονίας Σ. Ανευλαβής, Δ. Μπούρος	282
Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 4: Μια νέα θεραπευτική επιλογή για τη ΧΑΠ. Πού βρισκόμαστε σήμερα; Κ. Κωστίκας, Π. Μπακάκος, Σ. Λουκίδης	290

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Δοκιμασία άσκησης και περιοριστικοί παράγοντες σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρες βρογχεκτασίες Ε.Ν. Κοσμάς, J. Milic-Emili, Σ. Ρέτσου, Μ. Κοντογιώργη, Κ. Δημάκου, Χ. Ρούσσο, Ν. Γ. Κουλούρης	296
Αιματολογικές και ανοσολογικές μεταβολές σε εργάτες κλωστηρίου βάμβακος κατά τη διάρκεια της βάρδιας Α. Σωτήρη, Μ. Βάρλα-Λευθεριώτη, Α. Γερμενής, Μ. Σπυροπούλου, Α. Σταυροπούλου-Γκιόκα, Α. Τασιοπούλου, Σ. Κωνσταντόπουλος	315

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Συστηματική μυκητίαση με πολλαπλά αποστήματα μετά από διουρηθρική προστατεκτομή Ε. Πάτρης, Β. Πάτρης, Σ. Γιαννακόπουλος, Π. Τσίπας, Γ. Χαμαλάκης, Μ. Κωσταντίνου, Σ. Τουλουπίδης	331
Απεικόνιση στην ιατρική του θώρακα: Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα. Μία σπάνια παθολογική οντότητα Χ. Κωτούλας, Κ. Ψαθάκης, Δ. Σαμπαζιώτης, Γ. Λαουτίδης	337

Contents

EDITORIALS

- Scoring systems in community acquired pneumonia**
S. Anevlaviv, D. Bouros286
- Phosphodiesterase 4 inhibitors: A new treatment option for COPD. Are we there yet?**
K. Kostikas, P. Bakakos, S. Loukides293

ORIGINAL STUDIES

- Exercise testing and exercise-limiting factors in patients with bilateral bronchiectasis**
E.N. Kosmas, J. Milic-Emili, S. Retsou, M. Kontogiorgi, K. Dimakou, C. Roussos, N.G. Koulouris.....306
- Haematological and immunological changes in cotton mill workers during their shift**
A. Sotiri, M. Varla-Leftherioti, A. Germenis, M. Spiropoulou, C. Gioka-Stavropoulou, A. Tassiopoulou, S. Constantopoulos323

CASE REPORTS

- Systemic Candidiasis with Multiple Abscesses After Transurethral Resection of the Prostate Gland**
E. Patris, V. Patris, S. Giannakopoulos, P. Tsipas, G. Chamalakis, M. Konstantinou, S. Touloupidis334
- Images in chest medicine: "Basaloid carcinoma of the lung: A rare entity"**
C. Kotoulas, K. Psathakis, D. Sampaziotis, G. Laoutidis339

Κλίμακες βαθμολογίας εξωνοσοκομειακής πνευμονίας

**Σταύρος Ανευλαβής,
Δημοσθένης Μπούρος**

Πνευμονολογική Κλινική και Τομέας
Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Αλεξανδρούπολης και Ιατρικό Τμήμα ΔΠΘ

Η εξωνοσοκομειακή πνευμονία είναι συχνή νόσος, με σχετικά χαμηλή θνητότητα και χαμηλό κόστος όταν δεν χρειάζεται νοσηλεία, αλλά αποτελεί κύρια πηγή θνησιμότητας, θνητότητας και κόστους όταν απαιτείται νοσηλεία. Στις Η.Π.Α., 5.6 εκατομμύρια προσβάλλονται από εξωνοσοκομειακή πνευμονία, με ολικό κόστος αντιμετώπισης 8.4 δισεκατομμύρια δολάρια.¹ Αν και η πλειονότητα των ασθενών (4.5 εκατομμύρια) λαμβάνουν εξωνοσοκομειακή θεραπεία, το μεγαλύτερο κόστος (8.0 δισεκατομμύρια δολάρια) αντιστοιχεί στους ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο. Το κόστος νοσηλείας έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι το ίδιο καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας, το 32% του κόστους αντιστοιχεί στις 2 πρώτες ημέρες νοσηλείας ενώ το ημερήσιο κόστος νοσηλείας μειώνεται στη συνέχεια.²

Προγνωστικά συστήματα βαθμονόμησης για την εξωνοσοκομειακή πνευμονία έχουν αναπτυχθεί, με σκοπό να επιτευχθούν οι παρακάτω στόχοι: (1) πρόβλεψη της πιθανότητας θανάτου και της επιπλεγμένης πορείας της νόσου, (2) μείωση της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας για τους ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα θανάτου, και (3) αναγνώριση της σοβαρής νόσου το συντομότερο ώστε να προσφερθεί η κατάλληλη εντατική θεραπεία.

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα εργαλεία είναι μία τροποποίηση της κλίμακας της Βρετανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, η κλίμακα CURB-65 [**C**: από το αγγλικό *Confusion*: Σύγχυση, **U**: από το αγγλικό *Urea*: Ουρία, **R**: από το αγγλικό *Respiratory rate*: αναπνευστική συχνότητα, **B**: από το αγγλικό *Blood pressure*: Αρτηριακή πίεση, **65**: Ηλικία >65 έτη] και ο κανόνας PSI (**P**neumonia **S**everity **I**ndex (PSI): Δείκτης Βαρύτητας Πνευμονίας).^{3,4}

Κάθε ένα από τα 5 κριτήρια βαθμολογείται με 1 βαθμό, το δε αποτέλεσμα κυμαίνεται μεταξύ 0 και 5, με τη θνητότητα να αυξάνεται ανάλογα με το αποτέλεσμα.⁴

Η κλίμακα PSI χρησιμοποιεί πολλαπλές δημογραφικές πληροφορίες, και ευρήματα από τη φυσική εξέταση, από το ιστορικό καθώς και εργαστηριακά αποτελέσματα τα οποία βαθμολογούνται με πόντους και το τελικό αποτέλεσμα χρησιμοποιείται για να κατηγοριοποιηθούν οι ασθενείς σε 5 κατηγορίες, κάθε μία με διαφορετικό κίνδυνο θανάτου.³

Όλες αυτές οι κλίμακες έχουν σκοπό να προβλέψουν τη θνητότητα ή τις επιπλοκές της πνευμονίας, γεγονός που δεν είναι σε πολλές περιπτώσεις το ίδιο με το να ορίζουμε τη βαρύτητα της νόσου.

Η κλίμακα PSI κατηγοριοποιεί τους ασθενείς σε 5 ομάδες, κάθε μία με διαφορετικό κίνδυνο θανάτου. Αν και αυτή PSI δημιουργήθηκε για να

Αλληλογραφία:

Δημοσθένης Μπούρος
Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
681 00 Αλεξανδρούπολη
Tel. / fax: 25510 76106
e-mail: bouros@med.duth.gr

κατηγοριοποιήσει τη θνητότητα των ασθενών με εξωνοσοκομειακή πνευμονία, σύμφωνα με αυτή οι χαμηλού κινδύνου κατηγορίες I-III μπορούν να αντιμετωπιστούν εξωνοσοκομειακά, ενώ για τους ασθενείς των κατηγοριών IV-V απαιτείται ενδονοσοκομειακή νοσηλεία.³

Για την κλίμακα CURB-65 όταν η βαθμολογία ήταν 0-1, η θνητότητα ήταν 0% στη μελέτη επικύρωσης του κανόνα και > 20% όταν η βαθμολογία ήταν 3 ή και μεγαλύτερη, ενώ οι ασθενείς με βαθμολογία 2 είχαν θνητότητα 8.3%. Με βάσει αυτές τις πληροφορίες οι συγγραφείς δηλώνουν ότι οι ασθενείς με βαθμολογία 0-1 μπορούν να αντιμετωπιστούν με θεραπεία κατ' οίκον, οι ασθενείς με βαθμολογία ≥ 3 θα πρέπει να νοσηλεύονται ως έχοντες σοβαρή νόσο και για τους ασθενείς με βαθμολογία 2 θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο βραχείας νοσηλείας τους. Επίσης οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι ο κανόνας CRB-65, ο οποίος είναι ευκολότερος και άμεσα εφαρμόσιμος, θα πρέπει να χρησιμοποιείται στους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν εξωνοσοκομειακή θεραπεία, ενώ η πλήρης κλίμακα CURB-65 θα πρέπει να εφαρμόζεται στους νοσηλευόμενους ασθενείς.⁵

Συγκρίνοντας τις κλίμακες PSI και CURB-65, η PSI δημιουργήθηκε και επικυρώθηκε, ως τρόπος ανίχνευσης ασθενών με χαμηλή θνητότητα, με αποτέλεσμα το σύστημα βαθμονόμησης να καθοδηγήσει λανθασμένα τον χώρο νοσηλείας του ασθενούς και να υποβαθμίσει τη βαρύτητα της νόσου, ειδικά σε νεαρούς ασθενείς χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα. Η κλίμακα CURB-65 μπορεί να αποδειχθεί ιδανική για την ανίχνευση ασθενών με υψηλό κίνδυνο θνητότητας με σοβαρή νόσο, οι οποίοι μπορεί να μην γίνουν αντιληπτοί με την εξέταση των ζωτικών σημείων με μικρές αποκλίσεις.^{4,6}

Η απόφαση για την εισαγωγή του ασθενούς με εξωνοσοκομειακή πνευμονία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (Μ.Ε.Θ.) δεν μπορεί να ληφθεί μόνο με τη χρήση των συστημάτων βαθμονόμησης. Αντίθετα, απαιτείται προσεκτική κλινική εκτίμηση. Η κλίμακα PSI δεν έχει αποδειχθεί ακριβής για τον ορισμό της ανάγκης εισαγωγής στη Μ.Ε.Θ. Σε μία μελέτη 170 ασθενών με εξωνοσοκομειακή πνευμονία οι οποίοι εισήχθησαν στη Μ.Ε.Θ., το 27% άνηκε στις κατηγορίες I-III.⁷

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 1993 της Αμερικανικής Εταιρίας Θώρακος (ATS), χρησιμοποιήθηκαν 10 παράγοντες για να ορισθεί η σοβαρή εξωνοσοκομειακή πνευμονία, αλλά δεν δόθηκε διαφορετική βαρύτητα σε κάθε έναν παράγοντα. Εν τούτοις, στη μελέτη των Ewing και συνεργατών, στην οποία εξετάστηκαν αυτά τα 10 κριτήρια, οι ερευνητές βρήκαν ότι η ανάγκη για εισαγωγή στη Μ.Ε.Θ., ορίζονταν από την παρουσία 2 εκ των τριών

ελασσόνων κριτηρίων (συστολική αρτηριακή πίεση ≤ 90 , πολυλοβώδης πνευμονία, λόγος $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$) ή ένα από τα δύο μείζονα κριτήρια (ανάγκη για μηχανικό αερισμό ή σηπτική καταπληξία).⁸ Αυτός ο κανόνας είχε καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για την ανάγκη νοσηλείας στη Μ.Ε.Θ. σε σύγκριση με τον κανόνα PSI ή τον κανόνα της BTS, με ευαισθησία 69%, ειδικότητα 98%, θετική διαγνωστική αξία 87% και αρνητική διαγνωστική αξία 94%.

Στις κοινές κατευθυντήριες οδηγίες της εταιρείας λοιμώξεων της Αμερικής (IDSA) και της ATS του 2007, τα κριτήρια για νοσηλεία στη Μ.Ε.Θ., επιπρόσθετα με την ανάγκη για μηχανικό αερισμό και τη σηπτική καταπληξία προστέθηκε και η παρουσία τουλάχιστον τριών εκ των εννέα ελασσόνων κριτηρίων: λόγος $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$, αναπνευστική συχνότητα >30 αναπνοές/λεπτό, σύγχυση, πολυλοβώδης πνευμονία, συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mm Hg παρά την επιθετική ανάνηψη με υγρά, BUN > 20 mg/dL, λευκοπενία (<4000 κύτταρα/ mm^3), θρομβοκυτταροπενία (<100.000 κύτταρα/ mm^3), και υποθερμία ($<36^\circ\text{C}$).⁹

Πρόσφατα, οι Esparano και συν., προσπάθησαν να δημιουργήσουν ένα πιο συγκεκριμένο κανόνα για την εισαγωγή στη Μ.Ε.Θ. Εξέτασαν τους φακέλους 1057 ασθενών και κατέληξαν ότι η ανάγκη νοσηλείας στη Μ.Ε.Θ. καθορίζονταν από την παρουσία ενός εκ των δύο μείζονων κριτηρίων: αρτηριακό pH <7.30 ή συστολική αρτηριακή πίεση <90 mm Hg.¹⁰ Επί απουσίας αυτών των κριτηρίων, η σοβαρή εξωνοσοκομειακή πνευμονία θα μπορούσε να ορισθεί με την παρουσία δύο εκ των έξι κριτηρίων που ακολουθούν: σύγχυση, BUN >30 mg/dL, αναπνευστική συχνότητα >30 αναπνοές/λεπτό, λόγος $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$, πολυλοβώδης πνευμονία και ηλικία τουλάχιστον 80 ετών. Η παρουσία αυτών των κριτηρίων είχε ευαισθησία 92% για την ανίχνευση των ασθενών με σοβαρή πνευμονία και ήταν περισσότερο ακριβής από τον κανόνα PSI ή CURB-65, αν και δεν ήταν το ίδιο ειδικός με τον κανόνα CURB-65.¹⁰

Η μελέτη από την Αυστραλία για την εξωνοσοκομειακή πνευμονία, εξέτασε κλινικά χαρακτηριστικά τα οποία θα μπορούσαν να ορίσουν την ανάγκη για εντατική αναπνευστική ή αγγειοσυσπαστική υποστήριξη [intensive respiratory or vasopressor support (IRVS)], τα οποία θεώρησαν ως αντικειμενικότερο τελικό σημείο εισαγωγής στη Μ.Ε.Θ.¹¹ Από τους 882 ασθενείς που μελετήθηκαν, οι 118 εισήχθησαν στη Μ.Ε.Θ., και συνολικά 91 από αυτούς χρειάστηκαν IRVS. Με τη χρήση πολυπαραγοντικού μοντέλου, οκτώ κλινικά χαρακτηριστικά σχετιζονταν με την ανάγκη IRVS, τα οποία δίδονται από το ακρώνυμο 'SMART-COP': Systolic blood pressure (συστολική αρτηριακή πίεση) <90

mm Hg, Multilobar infiltrates (πολυλοβώδεις διηθήσεις), Albumin (αλβουμίνη) <3.5 g/dL, Respiratory rate elevation (αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας) (≥ 25 για τους ασθενείς ηλικίας ≤ 50 έτη, και ≥ 30 για τους ασθενείς ηλικίας > 50 έτη), Tachycardia (Ταχυκαρδία) > 125 /λεπτό), Confusion (Σύγχυση), low Oxygen (χαμηλή pO_2) < 70 mm Hg για ασθενείς ≤ 50 ετών ή < 60 mm Hg για ασθενείς > 50 ετών), και arterial (αρτηριακό) pH < 7.35 . Οι διαταραχές στη συστολική αρτηριακή πίεση, στην οξυγόνωση και στο αρτηριακό pH βαθμολογούνταν η κάθε μία με 2 βαθμούς, ενώ τα άλλα πέντε κριτήρια ελάμβαναν 1 βαθμό το καθένα. Με αυτό το σύστημα η ανάγκη για IRVS ήταν πιθανή όταν το αποτέλεσμα της βαθμολογίας SMART-COP ήταν τουλάχιστον 3 βαθμοί. Με αυτό το όριο, η ευαισθησία για την ανάγκη για IRVS ήταν 92.3% και η ειδικότητα 62.3%, με θετική και αρνητική διαγνωστική αξία 22% and 98.6%, αντίστοιχα.

Τα συστήματα βαθμονόμησης έχουν σχεδιαστεί για να προβλέπουν τη θνητότητα, αλλά ο κίνδυνος θανάτου δεν είναι πάντοτε ίδιος με την ανάγκη νοσηλείας ή με την ανάγκη εντατικής φροντίδας. Για παράδειγμα, ένας νεαρός και κατά τα άλλα υγιείς ενήλικας, μπορεί να αναπτύξει σοβαρή πνευμονία η οποία να απαιτεί παρατήρηση και υποστηρικτική θεραπεία στο νοσοκομείο, αν και η πιθανότητα θανάτου μπορεί να ήταν χαμηλή. Αντίθετα, ένας ηλικιωμένος ασθενής με συνυπάρχοντα νοσήματα μπορεί να έχει κάποια πιθανότητα θανάτου ακόμη και με ελαφριά πνευμονία, αλλά για διάφορους κοινωνικούς και προσωπικούς λόγους, ο ασθενής και η οικογένειά του μπορεί να προτιμούν να μην λάβει ενδοκομμειακή θεραπεία. Οι συγκεκριμένοι περιορισμοί των συστημάτων βαθμονόμησης σχετικά με το μέρος νοσηλείας σχετίζονται με: (1) περιορισμένη ακρίβεια για να καθοδηγήσουν αποφάσεις στους ηλικιωμένους, (2) απουσία εκτίμησης των κοινωνικών παραγόντων σε όλα αυτά τα συστήματα, και (3) απουσία συχνών υποκείμενων νοσημάτων στα συστήματα βαθμονόμησης.

Αν και οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι οι κοινωνικές ανάγκες θα πρέπει να επηρεάζουν την απόφαση για τον χώρο νοσηλείας του ασθενούς με εξωνοσοκομμειακή πνευμονία, λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει πως ορίζονται αυτές οι ανάγκες. Οι Goss και συν., εξέτασαν προοπτικά την απόφαση για τον χώρο θεραπείας ασθενών με εξωνοσοκομμειακή πνευμονία σε ένα δημόσιο νοσοκομείο, και κατέληξαν ότι αρκετοί ασθενείς που κατηγοριοποιήθηκαν στις κατηγορίες I-III της κλίμακας PSI απαιτούσαν ενδοκομμειακή νοσηλεία, κυρίως διότι συγκεκριμένες κοινωνικές και ιατρικές ανάγκες δεν είχαν μετρηθεί με τον κανόνα PSI.¹² Στις κοινωνικές ανάγκες ή

άλλους λόγους για ενδοκομμειακή νοσηλεία που δεν είχαν ανευρεθεί με την PSI περιλαμβάνονταν: (1) άστεγοι, (2) απομόνωση για πιθανή φυματίωση, (3) πρόσφατη ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών και εμπύρετο (απαράιτητος ο έλεγχος για ενδοκαρδίτιδα), και (4) κατάχρηση αλκοόλ. Ένας περιορισμός των ευρημάτων της μελέτης ήταν ότι η μελέτη έγινε από το 1994 έως το 1996, και τα αποτελέσματα μπορεί να ήταν διαφορετικά σήμερα, ειδικά σε κοινωνίες οι οποίες παρέχουν ενδιάμεσου επιπέδου φροντίδα για τους άστεγους.

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι μία συχνή νόσος στους ασθενείς που νοσηλεύονται με εξωνοσοκομμειακή πνευμονία, αλλά σε αυτή τη νόσο δεν δίδονται επιπρόσθετοι βαθμοί στην κλίμακα PSI.

Σε μία μελέτη 1672 ασθενών με εξωνοσοκομμειακή πνευμονία μελετήθηκαν η προκαλσιτονίνη (PCT), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), και η βαθμολογία CRB-65. Τα επίπεδα προκαλσιτονίνης (PCT) κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο ήταν πολύ υψηλά στους ασθενείς που απεβίωσαν και η καμπύλη ROC για την επιβίωση ήταν συγκρίσιμη για την προκαλσιτονίνη και την κλίμακα CRB-65, αλλά η κάθε μία ήταν καλύτερη από την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Το ενδιαφέρον ήταν ότι τα χαμηλά επίπεδα PCT ήταν ενδεικτικά χαμηλού κινδύνου θνητότητας, ανεξάρτητα από την κατηγορία που άνηκαν στον κανόνα CRB-65.¹³ Σε μία ελβετική μελέτη 278 ασθενών οι οποίοι εμφανίστηκαν στο τμήμα επείγοντων περιστατικών με πνευμονία,¹⁴ χρησιμοποιήθηκαν τα επίπεδα κορτιζόλης για να προβλεφθεί η σοβαρότητα της νόσου και το αποτέλεσμα (θάνατος). Τα επίπεδα ελεύθερης και ολικής κορτιζόλης συσχετίζονταν με τη σοβαρότητα της νόσου, όπως φαίνονταν από τη βαθμολογία PSI, με επίπεδα κορτιζόλης > 960 nmol/L να έχουν ευαισθησία 75% και ειδικότητα 71.7% για την πρόβλεψη της θνητότητας.

Συμπερασματικά, έχει αναπτυχθεί ένας σημαντικός αριθμός προγνωστικών συστημάτων βαθμονόμησης για να προβλέπουν τη θνητότητα ασθενών με εξωνοσοκομμειακή πνευμονία. Τα δύο που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι ο κανόνας PSI και ο κανόνας CURB-65. Αυτοί οι κανόνες παραμένουν ακριβείς για τη θνητότητα, αλλά δεν μετρούν άμεσα τη βαρύτητα της νόσου και δεν μπορούν να αντικαταστήσουν την κλινική εκτίμηση για την ανάγκη εισαγωγής στο νοσοκομείο.

Η κλίμακα PSI δημιουργήθηκε για την εύρεση χαμηλού κινδύνου ασθενών, αλλά είναι πολύπλοκος στη χρήση της και μπορεί να μην είναι χρήσιμη στην ανεύρεση ασθενών με σοβαρή νόσο. Μπορεί να υπερεκτιμήσει τη θνητότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα, ενώ μπορεί να υποεκτιμήσει την ανάγκη εισαγωγής στη

Μ.Ε.Θ σε νεαρούς ασθενείς οι οποίοι ήταν υγιείς.

Καμία από τις κλίμακες βαθμονόμησης δεν είναι χωρίς περιορισμούς στους οποίους περιλαμβάνονται τα διαφορετικά λειτουργικά χαρακτηριστικά στους ηλικιωμένους, η αποτυχία να συμπεριλάβουν κοινωνικούς παράγοντες, και συγκεκριμένα σοβαρά συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως

η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η σοβαρή ανοσοκαταστολή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK PNEUMONOLOGICAL SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK PNEUMONOLOGICAL SOCIETY

ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ βραβεύει την

Καθηγήτρια Ιωάννα Φλώρου

The Penn State Center for Host defence, Inflammation, and Lung Disease (CHILD) Research, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Pennsylvania State University College of Medicine, για την καλύτερη Ερευνητική Εργασία από το 2007 έως το 2009 με τον τίτλο: "Επίδραση της χαμηλής δόσης ενδοτοξίνης (LPS) σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα πριν από έκθεση σε όζον. Διαφορές ανάμεσα σε ποντικούς άγριου τύπου και με γενετική εξάλειψη του επιφανειοδραστικού παράγοντα πρωτεΐνη Α".

Αθήνα, Νοέμβριος, 2009

Δημοσθένης Μπούρος

Διευθυντής Σύνταξης
Καθηγητής Πνευμονολογίας ΔΠΘ

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK PNEUMONOLOGICAL SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK PNEUMONOLOGICAL SOCIETY

AWARD OF THE BEST ORIGINAL WORK

PNEUMON Magazine awards

Professor Joanna Floros PhD

The Penn State Center for Host defence, Inflammation, and Lung Disease (CHILD) Research, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Pennsylvania State University College of Medicine, for the best Original Article from 2007 until 2009 entitled:

"Effect of low doses of lipopolysaccharide prior to ozone exposure on bronchoalveolar lavage. Differences between wild type and surfactant protein A - deficient mice".

Athens, November, 2009

Demosthenes Bouros MD, PhD, FCCP

Editor in Chief

Scoring systems in community acquired pneumonia

**Stavros Anevlavis,
Demosthenes Bouros**

Department of Pneumology, Medical
School, Democritus University of Thrace,
Alexandroupolis, Greece

Community-acquired pneumonia (CAP) is a common illness, with a relatively low mortality rate. It needs low resource utilization when managed outside of the hospital, but it constitutes a major source of morbidity, mortality and cost when hospitalization is required. In the USA, CAP affects 5.6 million patients annually, with a total healthcare cost of \$8.4 billion.¹ The majority of patients (4.5 million) are treated outside of the hospital, and the major part of the healthcare cost (\$8.0 billion) is attributed to patients admitted to hospital. Investigators have demonstrated that the expenses are not evenly distributed throughout the hospitalization, but that 32% of all costs are incurred on the first 2 days, and daily costs decline thereafter.²

Prognostic scoring systems for CAP have been developed, in an effort to achieve a number of goals, including (i) prediction of the likelihood of death and/or a complicated disease course in CAP, (ii) reduction of the use of expensive hospital care for patients with a low risk of mortality, and (iii) recognition of severe illness as early as possible, so that admission to the intensive care unit (ICU) can be organized in a timely fashion.

The tools most commonly used for CAP scoring have been a modification of the British Thoracic Society (BTS) scale, now described as 'CURB-65' and the Pneumonia Severity Index (PSI).^{3,4}

The CURB-65 scale is simple, using only five assessments: Confusion (due to the pneumonia), blood Urea nitrogen >7 mmol/L, Respiratory rate ≥ 30 /min, Blood pressure <90 mm Hg systolic or ≤ 60 mm Hg diastolic, and age ≥ 65 years. Each of these 5 criteria receives 1 point, and the score falls between 0 and 5, with mortality risk rising with the score.⁴

The PSI uses multiple demographic and historical findings, physical findings and laboratory data, each assigned a point score, and the total score is used to categorize patients into one of 5 classes, each with a different risk of death.³

These systems focus on predicting mortality or complications of pneumonia, which, in many instances, is not exactly the same as defining severity of illness.

The PSI stratifies patients into 5 groups, each with a different estimated risk of dying. For this, a complex system was developed, using a two-step process that evaluates a number of demographic factors, comorbid illnesses, physical findings, and laboratory and radiographic data. Although the PSI was developed to stratify mortality risk in CAP patients, the investigators

Correspondence to:

Demosthenes Bouros MD, PhD, FCCP
Professor of Pneumology
Head, Dept of Pneumology,
and Chairman, Dept of Internal Medicine,
Democritus University of Thrace
and University Hospital of Alexandroupolis
Alexandroupolis, Greece, 68100
Tel/Fax: +30-25510-76106,
Email: bouros@med.duth.gr

also hypothesized that patients in low-risk categories I–III could be considered for outpatient care, while those in classes IV and V would need hospitalization.

When the CURB-65 score in the validation cohort was 0–1, the mortality was 0%, and mortality was >20% for a score of 3 or higher, while those with a score of 2 had a mortality of 8.3%. Based on this information, the authors suggested that patients with a score of 0–1 could be managed at home, those with a score of 3 or more should be hospitalized immediately, as having severe illness, and those with a score of 2 could be considered for a short stay, with early discharge if their condition stabilized. Thus the authors concluded that the CRB-65, which was more convenient and more readily available, should be used in outpatients, but the full CURB-65 scale should be applied to inpatients.⁵

The PSI was developed and validated as a way to identify low mortality-risk patients, and thus the scoring system can be potentially misleading for choosing the site of care and may underestimate severity of illness, especially in young patients without comorbid illness.^{3,6} On the other hand, the CURB-65 approach may be ideal for identifying high mortality-risk patients with severe illness, whose condition might otherwise be overlooked without formal assessment of subtle aberrations in key vital signs.^{4,6}

The decision to admit a patient with CAP to the ICU cannot be made using scoring systems alone, and requires careful clinical assessment. The PSI has proven to be not sufficiently accurate for defining the need for ICU care. For example, in one study of 170 CAP patients admitted to the ICU, 27% fell into PSI classes I–III.⁷

In the 1993 guidelines from the American Thoracic Society (ATS), 10 factors were used to define severe CAP, but each factor was not differentially weighted or used in a discriminating fashion. However, in a study by Ewig *et al.* examining these 10 criteria, it was found that the need for ICU admission was defined by the presence of 2 of 3 minor criteria (i.e., systolic blood pressure \leq 90 mm Hg, multilobar disease, PaO₂/FiO₂ ratio \leq 250), or one of 2 major criteria (i.e., need for mechanical ventilation, septic shock).⁸ This system showed better sensitivity and specificity for defining ICU admission need than either the PSI or the BTS CURB-65 scale, with a sensitivity of 69%, a specificity of 98%, a positive predictive value of 87% and a negative predictive value of 94%.

In the 2007 guidelines from the Infectious Diseases Society of America (IDSA)/ATS committee, the criteria for ICU admission, in addition to the need for mechanical

ventilation and septic shock, were the presence of at least three of the following nine minor criteria: PaO₂/FiO₂ ratio <250, respiratory rate >30/ min, confusion, multilobar infiltrates, systolic blood pressure <90 mm Hg despite aggressive fluid resuscitation, BUN >20 mg/dL, leucopenia (<4,000 cells/mm³), thrombocytopenia (<100,000 cells/mm³), and hypothermia (<36°C).⁹

Recently, Espana *et al* attempted to develop a more specific rule for ICU admission. They examined records from 1,057 patients and determined that the need for ICU admission was defined by the presence of one of 2 major criteria: arterial pH <7.30 or systolic blood pressure <90 mm Hg.¹⁰ In the absence of these criteria, severe CAP also could be identified by the presence of 2 of 6 minor criteria, namely: confusion, BUN >30 mg/dL, respiratory rate >30/ min, PaO₂/FiO₂ ratio <250, multilobar infiltrates and age 80 years or over. When these criteria were met, the tool was 92% sensitive for identifying those with severe CAP, and was more accurate than the PSI or CURB-65 criteria, although not quite as specific as the CURB-65.¹⁰

The Australian CAP study examined clinical features that defined the need for intensive respiratory or vasopressor support (IRVS), which was regarded as a more objective endpoint than admission to ICU.¹¹ Of 882 patients studied, 118 were admitted to the ICU, of whom 91 required IRVS (53 were admitted directly to the ICU and 38 were transferred to the ICU from a hospital ward). Using a multivariate model, 8 clinical features were found to be associated with the need for IRVS, which could be summarized by the acronym 'SMART-COP', namely: Systolic blood pressure <90 mm Hg, Multilobar infiltrates, Albumin <3.5 g/ dL, Respiratory rate elevation (\geq 25 for those aged \leq 50 years, and \geq 30 for those aged >50 years), Tachycardia (>125/min), Confusion, low Oxygen (<70 mm Hg if aged \leq 50 years or <60 mm Hg if aged >50 years), and arterial pH <7.35. The abnormalities in systolic blood pressure, oxygenation and arterial pH were each allocated 2 points, and the 5 other criteria 1 point each. With this system, the need for IRVS was predicted by a SMART-COP score of at least 3 points. Using this cut-off, the sensitivity for need for IRVS was 92.3% and the specificity 62.3%, with positive and negative predictive values of 22% and 98.6%, respectively.

Scoring systems have generally been designed to predict mortality, but risk of death does not always equate with need for hospitalization or need for intensive care. For example, a young and otherwise healthy adult may develop pneumonia severe enough to benefit from the observation and supportive care of a hospital, even though

the predicted chance of dying might be low. Conversely, an older patient with comorbid illness may have a certain chance of dying, even with a mild pneumonia, but for a variety of social and personal reasons, the patient and family may prefer to avoid inpatient treatment. The specific limitations of scoring systems for site of care decisions are related to: (i) their limited accuracy for guiding decision making in the elderly, (ii) the absence of consideration of social factors by any of the tools, and (iii) the lack of inclusion of certain common comorbid diseases in the scoring system.

While most experts agree that social needs should be considered in the site of care decision for CAP, very few studies have evaluated how such needs can be defined. Goss *et al.* examined prospectively the admission decision for CAP in patients cared for in a public hospital, and documented that many patients who fall into PSI classes I–III do require hospitalization, generally because of medical and social needs that were not measured by the PSI.¹² Social and medical needs and other reasons for inpatient care that were not captured by the PSI calculation included: (i) homelessness, (ii) respiratory isolation for possible tuberculosis (Tb), (iii) recent IV drug abuse and fever (necessitating an evaluation for endocarditis), and (iv) acute alcohol intoxication. One limitation of these findings was that the study was conducted from 1994 to 1996, and the results might be different today, especially in communities that have provided for intermediate level outpatient care of the homeless.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a condition commonly found in hospitalized CAP patients, yet this illness is not given additional points in the PSI scoring system.

The level of procalcitonin (PCT) at admission was high in patients who died. The receiver operating characteristics (ROC) for survival were comparable for PCT and CRB-65, each being better than C-reactive protein (CRP), and a low PCT level predicted a low risk of mortality, independent of CRB-65 category.¹³ In a study of 278 patients presenting at an emergency department in Switzerland with pneumonia,¹⁴ it was concluded that cortisol levels also could be used to predict severity of illness and outcome (i.e., death).

A number of prognostic scoring tools have been developed to predict mortality in patients with CAP, and the two that have been studied the most extensively are the PSI and the CURB-65. These tools remain accurate for predicting mortality, but are not direct measures of disease severity and cannot replace careful clinical

assessment in the determination of the need for hospital admission or ICU care.

The PSI was developed to predict low-risk patients, but it is complex to use, and it may not be as valuable for identifying critically ill individuals. It may overestimate the mortality risk in old patients with comorbidity, and underestimate the need for ICU care in younger patients who have not been previously ill.

None of the scoring systems described is without limitations, the most important of which include different operating characteristics in the elderly, failure to include social factors in the model, and omission of certain serious comorbid conditions such as COPD and severe immune suppression.

REFERENCES

1. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998; 20: 820–37.
2. Fine MJ, Pratt HM, Obrosky DS et al. Relation between length of stay and costs of care for patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2000; 109: 378–85.
3. 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: 243–50.
4. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377–82.
5. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttrop N, Welte T, and the CAPNETZ group. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260: 93–101.
6. Niederman MS, Feldman C, Richards GA. Combining information from prognostic scoring tools for CAP: an American view on how to get the best of both worlds. *Eur Resp J* 2006; 27: 9–11.
7. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 717–23.
8. Ewig S, de Roux A, Bauer T et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59: 421–7.
9. 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. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl. 2): S27–S72.
10. Espapa PP, Capelastegui A, Gorordo I et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1249–56.
11. Charles PC, Wolfe R, Whitby M et al. SMARTCOP: a tool for

- predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 375–84.
12. Goss CH, Rubenfeld GD, Park DR et al. Cost and incidence of social comorbidities in low-risk community acquired pneumonia patients admitted to a public hospital. *Chest* 2003; 124: 214–21.
 13. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 48–58.
 14. Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 176: 913–20.

Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 4: Μια νέα θεραπευτική επιλογή για τη ΧΑΠ. Πού βρισκόμαστε σήμερα;

**Κωνσταντίνος Κωστίκας¹,
Πέτρος Μπακάκος²,
Στέλιος Λουκίδης²**

¹Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας - Συντακτική Επιτροπή
«ΠΝΕΥΜΩΝ»,

²Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Αθηνών - Συντακτική Επιτροπή «ΠΝΕΥΜΩΝ»

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) χαρακτηρίζεται από απόφραξη που οφείλεται σε νόσο των μικρών αεραγωγών (αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα), με μια σημαντική συστηματική συνιστώσα¹. Ωστόσο, η πλειοψηφία των θεραπευτικών επιλογών πρώτης γραμμής για τη ΧΑΠ, συμπεριλαμβανομένων των αντιχολινεργικών μακράς δράσης, των β₂-διεγερτών μακράς δράσης (long-acting beta agonists, LABA) και των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (inhaled corticosteroids, ICS), που χορηγούνται σε εισπνεόμενη μορφή, εναποτίθενται κυρίως στους μεγάλους αεραγωγούς των ασθενών με ΧΑΠ, αντιμετωπίζοντας ελλιπώς τους περιφερικούς αεραγωγούς, το πνευμονικό παρέγχυμα και τη συστηματική συνιστώσα αυτής της νόσου. Παρά το γεγονός ότι αυτά τα φάρμακα είναι αποτελεσματικά στη ΧΑΠ, δεν έχουν επιτύχει τους παραδοσιακούς στόχους της φαρμακοθεραπείας αυτής της πάθησης, δηλαδή τη μείωση του ρυθμού έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και τη μείωση της θνησιμότητας, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε αυτές τις κατευθύνσεις από τις δύο μεγάλες κλινικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα^{2,3}. Επιπλέον, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τις επιδράσεις αυτών των φαρμάκων στο κομμάτι της συστηματικής φλεγμονής που αποτελεί αναμφίβολο συστατικών των ασθενών με ΧΑΠ.

Από τη θεοφυλλίνη στην εκλεκτική αναστολή της PDE4

Περισσότερα από εβδομήντα χρόνια μετά την πρώτη χορήγησή της για την αντιμετώπιση του άσθματος, η θεοφυλλίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σαν μια χαμηλού κόστους θεραπευτική επιλογή τόσο για το άσθμα όσο και για τη ΧΑΠ⁴. Η θεοφυλλίνη έχει δειχθεί ότι έχει σημαντικές αντιφλεγμονώδεις δράσεις, κυρίως μέσω του ανταγωνισμού των υποδοχέων αδενোসίνης, της διέγερσης της δραστηριότητας της αποακετυλάσης της ιστόνης και την ασθενή, μη ειδική, αναστολή των φωσφοδιεστερασών (phosphodiesterase, PDE)^{4,5}. Υπάρχουν στοιχεία από *in vivo* μελέτες ότι η θεοφυλλίνη από το στόμα μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών των ασθενών με ΧΑΠ, που δεν ανταποκρίνεται στα εισπνεόμενα στεροειδή⁶. ωστόσο, η θεοφυλλίνη θεωρείται σήμερα φάρμακο δεύτερης ή ακόμη και τρίτης γραμμής, κυρίως λόγω των σημαντικών (ιδιαίτερα καρδιολογικών και νευρολογικών) ανεπι-

Αλληλογραφία:

Dr Κωνσταντίνος Θ. Κωστίκας, MD, PhD, FCCP
Σταμούλη 3, Καρδίτσα 43100
Τηλ: +30-6944780616, Fax: +30-2441022370
e-mail: ktk@otenet.gr

θύμητων ενεργειών της, του στενού θεραπευτικού της εύρους και των σημαντικών αλληλεπιδράσεων της με άλλα συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα⁵. Η ανάγκη για πιο αποτελεσματικούς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, με καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεοφυλλίνη, οδήγησε στην ανάπτυξη εκλεκτικών αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης 4 (PDE4).

Οι φωσφοδιεστεράσες είναι ευρέως διαδεδομένα ένζυμα που υδρολύουν τα κυκλικά νουκλεοτίδια cAMP και cGMP στις μη δραστικές τους μορφές⁷. Έχουν αναγνωρισθεί ένδεκα οικογένειες PDE και ανταγωνιστές συγκεκριμένων ισοενζύμων PDE έχουν μελετηθεί σε ένα μεγάλο φάσμα παθήσεων, όπως η πνευμονική υπέρταση και η στυτική δυσλειτουργία⁸. Η PDE4 εκφράζεται σε διάφορα φλεγμονώδη κύτταρα που εμπλέκονται στην παθογένεια και τη συνεχιζόμενη φλεγμονή της ΧΑΠ, κυρίως στα ουδετερόφιλα, τα CD8⁺ λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα, ενώ σήμερα υπάρχουν ενδείξεις ότι οι αναστολείς της PDE4 καταστέλλουν πολλά μονοπάτια φλεγμονής που σχετίζονται με αυτά τα κύτταρα, όπως η ενεργοποίηση του NF-κΒ και η απελευθέρωση TNF-α⁷. Οι δύο αναστολείς PDE4 που έφτασαν σε μελέτες φάσης III έδειξαν αντίστοιχες αντιφλεγμονώδεις δράσεις *in vivo*, με ένα περισσότερο αποδεκτό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεοφυλλίνη. Συγκεκριμένα, η χορήγηση cilomilast για 12 εβδομάδες οδήγησε σε μείωση των CD8⁺ και CD68⁺ κυττάρων σε βρογχικές βιοψίες ασθενών με ΧΑΠ, χωρίς διαφορές στους κυτταρικούς πληθυσμούς των προκλητών πτυέλων⁹. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, το roflumilast μείωσε σημαντικά τους αριθμούς των ουδετεροφίλων και των ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα, μαζί με μια παράλληλη μείωση μεσολαβητών φλεγμονής (όπως η διαλυτή ιντερλευκίνη-8, η ουδετεροφιλική ελασάση, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη και η α₂-μακροσφαιρίνη στα πτύελα, καθώς και της απελευθέρωσης TNF-α από κύτταρα του περιφερικού αίματος), παρέχοντας ενδείξεις για την τοπική και συστηματική αντιφλεγμονώδη δράση αυτής της ουσίας σε ασθενείς με ΧΑΠ, που οδήγησε σε παράλληλη σημαντική αύξηση του μετά βρογχοδιαστολή FEV₁, μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας¹⁰. Τέτοιες μελέτες αποτέλεσαν τη βάση για την εφαρμογή αναστολέων της PDE4 σε κλινικές μελέτες φάσης III.

Κλινικές μελέτες αναστολέων PDE4 στη ΧΑΠ

Μια πρώιμη μελέτη φάσης III του cilomilast σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, διατηρώντας την αναπνευστική λειτουργία, βελτιώνοντας της ποιότητα ζωής σε κλινικά σημαντικό επίπεδο και μειώνοντας τη συχνότητα των παροξύνσεων της ΧΑΠ¹¹. Ωστόσο,

ο παράγοντας αυτός δεν αναπτύσσεται πλέον για κλινική εφαρμογή, κυρίως λόγω των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό που εμφάνιζε. Αντίθετα, το roflumilast έχει μελετηθεί ευρύτερα ως υποψήφιος παράγοντας για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ. Μια πρώιμη μελέτη φάσης III ανέδειξε βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και μείωση των παροξύνσεων, ιδιαίτερα σε μια δόση roflumilast 500 μg μία φορά την ημέρα¹², ενώ μια επόμενη μελέτη ενός έτους έδειξε μια μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του μετά βρογχοδιαστολή FEV₁ κατά 45 mL σε σύγκριση με το placebo, μαζί με μια σημαντική μείωση των παροξύνσεων κατά 36% στους ασθενείς με πολύ σοβαρή ΧΑΠ (σταδίου IV κατά GOLD)². Τα μέτρια, αλλά κλινικά σημαντικά αποτελέσματα αυτών των μελετών αποτέλεσαν το έναυσμα για την ανάδειξη του roflumilast στον περισσότερο υποσχόμενο υποψήφιο για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ σήμερα.

Τα πιο σημαντικά μηνύματα, ωστόσο, από αυτήν την τελευταία μελέτη έρχονται από αναδρομικές αναλύσεις των αποτελεσμάτων της, που εντόπισαν τους πιθανούς υποψήφιους πληθυσμούς για τέσσερις μεγάλες κλινικές μελέτες όψιμης φάσης III, που παρουσιάστηκαν πρόσφατα σε δύο δημοσιεύσεις στο *Lancet*^{13,14}. Στην πρώτη δημοσίευση, οι Calverley και συν. μελέτησαν τα αποτελέσματα 500 μg roflumilast μία φορά την ημέρα για ένα έτος σε περισσότερους από 3.000 ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ (FEV₁ <50% προβλ.) με συμπτώματα χρόνιας βρογχίτιδας και τουλάχιστον μια παρόξυνση ΧΑΠ (που χρειάστηκε κορτικοστεροειδή από το στόμα ή νοσηλεία) το τελευταίο έτος. Οι ασθενείς μπορούσαν να συνεχίζουν τους LABA που έπαιρναν πριν τη μελέτη, αλλά έπρεπε να διακόψουν τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και τα βραχείας ή μακράς δράσης αντιχολινεργικά για ολόκληρη τη διάρκεια της μελέτης. Σε αυτήν τη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών με ΧΑΠ επιτεύχθηκε μια μέτρια, αλλά στατιστικά σημαντική, αύξηση του μετά βρογχοδιαστολή FEV₁ κατά 48 mL και μια μείωση των μέτρων και σοβαρών παροξύνσεων κατά 17% σε σχέση με το placebo.

Στη δεύτερη δημοσίευση, οι Fabbri και συν. μελέτησαν τα αποτελέσματα της προσθήκης 500 μg roflumilast μία φορά την ημέρα για 6 μήνες σε ένα μακράς δράσης εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό φάρμακο (σαλμετερόλη ή τιotropίο) σε περισσότερους από 1.600 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ (FEV₁ 40-70% προβλ.), με τους ασθενείς της μελέτης του τιotropίου να είναι περισσότερο συμπτωματικοί (καθώς εμφάνιζαν χρόνιο βήχα και απόχρεμψη, αλλά και συχνή χρήση β₂-διεγερτών βραχείας δράσης). Και στις δύο μελέτες διαπιστώθηκε μια σταθερή μέτρια βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας (+60 mL

στη μελέτη της σαλμετερόλης και +81 mL στη μελέτη του τιotropίου, όσον αφορά στο μετά βρογχοδιαστολή FEV₁). Το roflumilast παρέτεινε το χρόνο μέχρι την πρώτη παρόξυνση στη μελέτη της σαλμετερόλης (και όχι σε εκείνη του τιotropίου), αλλά σταθερές τάσεις για μείωση του ποσοστού των ασθενών που εμφάνιζαν τουλάχιστον μία παρόξυνση παρατηρήθηκαν και στις δύο μελέτες. Τέλος, το roflumilast βελτίωσε σημαντικά τη δύσπνοια και την ανάγκη για λήψη ανακουφιστικού φαρμάκου μόνο στη μελέτη του τιotropίου.

Θέματα ασφάλειας και βασικοί προβληματισμοί

Οι γαστρεντερικές διαταραχές, ιδιαίτερα η ναυτία και η διάρροια και, σε μικρότερο βαθμό, η κεφαλαλγία, ήταν πιο συχνές στις ομάδες ασθενών που λάμβαναν roflumilast σε όλες τις προαναφερθείσες μελέτες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίαζε το γεγονός ότι, τόσο στη δημοσίευση των Calverley και συν. όσο και στις προηγούμενες μελέτες του roflumilast, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό ήταν περισσότερο συχνές τις πρώτες 4 εβδομάδες της χορήγησης του φαρμάκου, ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριες σε ένταση και στη συνέχεια ήταν καλά ανεκτές^{2,12,13}. Ωστόσο, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετίστηκαν με περισσότερες διακοπές της θεραπείας στη δημοσίευση των Fabbri και συν., ιδιαίτερα τις πρώτες 12 εβδομάδες των μελετών¹⁴ και αυτό είναι κάτι που θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη. Η απουσία αυξημένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή πνευμονιών στους ασθενείς που λάμβαναν roflumilast διαφοροποιεί σαφώς το προφίλ ασφάλειας αυτού του νέου παράγοντα σε σχέση με τα διαθέσιμα σήμερα εισπνεόμενα φάρμακα. Ένα ενδιαφέρον εύρημα που θα πρέπει διερευνηθεί περαιτέρω είναι μια σταθερή απώλεια βάρους περίπου 2 kg και στις τέσσερις μελέτες που δημοσιεύθηκαν από τους Calverley και Fabbri^{13,14}. Οι καταστροφικές συνέπειες της απώλειας μυϊκής μάζας στην κλινική πορεία και την πρόγνωση των ασθενών με ΧΑΠ είναι ευρέως γνωστή¹⁵ και είναι αναγκαίο να διεξαχθούν περαιτέρω αναλύσεις και προοπτική εκτίμηση του κατά πόσο αυτή η απώλεια βάρους αναπαριστά απώλεια μυϊκής μάζας ή απώλεια λιπώδους ιστού, προκειμένου να αξιολογηθεί η σχέση κόστους-οφέλους της θεραπείας με roflumilast.

Ένα άλλο θέμα που δεν έχει εξεταστεί στις υπάρχουσες μελέτες είναι η άμεση σύγκριση του roflumilast με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή σε προσθήκη σε μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά, όχι μόνο σε επίπεδο ασφάλειας αλλά και σε επίπεδο ανεπιθύμητων ενεργειών των δύο παραγόντων, καθώς ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης πνευμονίας με τα εισπνεόμενα αποτελεί ένα σημαντικό αίτιο νοσηρότητας, ιδιαίτερα για τους ηλικιωμένους ασθενείς¹⁶. Επιπρόσθετα θα πρέπει να εξεταστεί σε μελλοντικές μελέτες η πιθανή αθροιστική αντιφλεγμονώδης δράση του roflumilast μαζί με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, με δεδομένες τις διαφορές στην αντιφλεγμονώδη δράση αυτών των παραγόντων. Κάτι τέτοιο είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με σοβαρή και πολύ σοβαρή ΧΑΠ. Τέλος, απαιτούνται πιο μακροχρόνιες μελέτες προκειμένου να εξεταστεί η πιθανή επίδραση των αναστολέων PDE4 στους δύο θεμελιώδεις στόχους της θεραπείας της ΧΑΠ: την επιβράδυνση του ρυθμού έκπτωσης του FEV₁ και τη θνησιμότητα.

Συμπερασματικά, οι αναστολείς PDE4, και ιδιαίτερα το roflumilast, αποτελούν – τουλάχιστον προς το παρόν – τους μόνους παράγοντες που μπορεί να αντιμετωπίσουν ολόκληρο το φάσμα της ΧΑΠ, από τη νόσο των αεραγωγών, μέχρι την παρεγχυματική και συστηματική φλεγμονή. Σημαντικές κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών με ΧΑΠ που μπορεί να ωφεληθούν από αυτούς τους παράγοντες, όπως είναι εκείνοι με συμπτώματα χρόνιας βρογχίτιδας, αυτοί που εμφανίζουν συχνές παροξύνσεις και οι ασθενείς με πολύ σοβαρή νόσο. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες που θα στοχεύσουν τα αναπάντητα ερωτήματα της ασφάλειας και τη σύγκρισή τους ή/και την αλληλεπίδρασή τους με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, σε συνδυασμό πάντα με αποτελεσματική βρογχοδιασταλτική θεραπεία. Με δεδομένο το αυξανόμενο φάσμα της νοσηρότητας και θνησιμότητας της ΧΑΠ, οι αναστολείς της PDE4 μπορεί να προσφέρουν μια επιπρόσθετη θεραπευτική επιλογή σε μια νόσο που τη χρειάζεται άμεσα. Για το λόγο αυτό δικαιούνται, τουλάχιστον, την προσοχή μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Phosphodiesterase 4 inhibitors: A new treatment option for copd. Are we there yet?

Konstantinos Kostikas¹,
Petros Bakakos²,
Stelios Loukides²

¹Lecturer, University of Thessaly Medical
"School - Editorial Board "PNEUMON"

²Lecturer, University of Athens Medical School
- Editorial Board "PNEUMON"

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by airflow limitation due to small airways disease (obstructive bronchiolitis) and parenchymal destruction (emphysema), with a significant systemic component¹. The majority of the first-line treatment options for COPD, including long-acting anticholinergics, long-acting β_2 -agonists (LABA), and inhaled corticosteroids (ICS), are administered via inhalation, mainly targeting the large airways and leaving the peripheral airways, the lung parenchyma and the systemic component of this disease undertreated. Although these agents are effective for symptom control in COPD, they have not proved beyond doubt successful in addressing the major targets of pharmacotherapy in this disorder, i.e. reduction in the rate of decline in lung function and reduction of mortality, despite very promising data from two major clinical trials that have recently been completed^{2,3}. In addition, there is no hard evidence on the effect of these inhaled agents on the systemic inflammatory component that is an unequivocal feature in patients with COPD.

From theophylline to selective PDE4 inhibition

For more than 70 years after its first prescription for the treatment of asthma, theophylline has been widely used as an inexpensive treatment option for both asthma and COPD⁴. Theophylline has been shown to exert significant anti-inflammatory action, mainly due to adenosine receptor antagonism, histone deacetylase activity stimulation and weak unspecific phosphodiesterase (PDE) inhibition^{4,5}. According to current *in vivo* evidence, oral administration of theophylline to patients with COPD may have a significant effect on neutrophilic airways inflammation unresponsive to ICS⁶. Theophylline, however, is currently considered a second or even third line treatment, mainly because of its significant side-effects (particularly cardiac and neurological), its narrow therapeutic range, and its significant interactions with other commonly prescribed drugs⁵. The need to find effective anti-inflammatory agents with an adverse effect profile more favourable than that of theophylline has led to the development of selective PDE inhibitors.

PDEs are ubiquitous enzymes which hydrolyse the cyclic nucleotides

Correspondence to:

Dr Konstantinos Kostikas, MD, PhD, FCCP
Stamouli 3, Karditsa 43100, Greece
Tel: +30-6944780616, Fax: +30-2441022370
e-mail: ktk@otenet.gr

cAMP and cGMP to their inactive forms⁷. Eleven families of PDEs have been identified, and antagonists of specific PDE isoenzymes have been studied in a wide range of diseases, including pulmonary hypertension and erectile dysfunction⁸. PDE4 is expressed on a variety of inflammatory cells, mainly neutrophils, CD8⁺ lymphocytes and macrophages, which are implicated in both the pathogenesis and the ongoing inflammation of COPD, and there is evidence that PDE4 inhibitors suppress various proinflammatory pathways related to these cells, including activation of NF- κ B and TNF- α release⁷. Two PDE4 inhibitors have reached phase III trials and have shown additional *in vivo* anti-inflammatory actions, with a profile of side-effects more acceptable than that of theophylline. Specifically, treatment with cilomilast for 12 weeks produced a reduction in CD8⁺ and CD68⁺ cells in bronchial biopsies from patients with COPD, but with no differences in induced sputum cell counts⁹. Roflumilast treatment was associated with significant reduction in the numbers of neutrophils and eosinophils in induced sputum, along with reduction of inflammatory mediators, including soluble interleukin-8, neutrophil elastase, eosinophil cationic protein and α_2 -macroglobulin in sputum, and the release of TNF- α from blood cells. This evidence of both local and systemic anti-inflammatory effects of roflumilast in COPD was partly reflected in a significant increase in post-bronchodilator FEV₁ after 4 weeks of treatment¹⁰. The results of these studies provided the rationale for the introduction of PDE4 inhibitors in the management of COPD in phase III clinical trials.

Clinical Trials Involving PDE4 Inhibitors in COPD

An early phase III 6-month trial of cilomilast in patients with severe COPD gave promising results, i.e., maintaining pulmonary function, improving health status to a clinically significant degree and reducing the rate of COPD exacerbations¹¹. Cilomilast, however, is no longer being developed for clinical application, due to its severe gastrointestinal adverse effects. In contrast, roflumilast has been more widely investigated as a potential agent for COPD management. An early phase III 6-month trial provided evidence of improvement in lung function and reduction in exacerbations, especially at a dose of 500 μ g once daily¹², while a subsequent 1-year study provided a modest but significant increase in post-bronchodilator FEV₁ of 45 mL compared to placebo, along with a significant 36% reduction in exacerbations in patients with very severe COPD (GOLD Stage IV)². The modest, yet clinically significant results of such trials have provided the rationale for the introduction of roflumilast as the most promising

new candidate for the treatment of COPD today.

The most important messages, however, from the GOLD Stage IV study came from post-hoc analyses that identified potential candidates for four large late phase III clinical trials, the results of which were recently presented in two reports in the Lancet (13, 14). The first report was of the study of Calverley et al. of the effects of 500 μ g roflumilast once daily for 1 year in over 3,000 patients with severe COPD (FEV₁ <50% predicted) with symptoms of chronic bronchitis and at least one severe COPD exacerbation (requiring oral corticosteroids or hospitalization) in the previous year. Patients could continue their LABAs, but ICS and short or long-acting anticholinergics were discontinued throughout the study. A modest, yet significant, improvement in post-bronchodilator FEV₁ of 48 mL and a 17% reduction in moderate to severe exacerbations were observed in patients given roflumilast compared to placebo, in this specific COPD subgroup.

In the second report, Fabbri et al. document the effects of 500 μ g roflumilast given once daily for 6 months as add-on therapy to a long acting bronchodilator (salmeterol or tiotropium) in over 1,600 patients with moderate-to-severe COPD (FEV₁ 40-70% predicted), with the group taking tiotropium having more pronounced symptoms (chronic cough and sputum production, and frequent use of as-needed short-acting β_2 -agonists). A consistent modest improvement in lung function (+60 mL in the salmeterol group and +81 mL in the tiotropium group for post-bronchodilator FEV₁) was observed in both groups. Roflumilast prolonged the time to first exacerbation in the salmeterol (but not in the tiotropium) group, but consistent trends for reduction in the proportion of patients presenting at least one exacerbation were observed in both groups. Finally, roflumilast improved dyspnoea and reduced the need for rescue medication use in the tiotropium group only.

Safety Issues and Major Concerns

Gastrointestinal side-effects, particularly nausea and diarrhoea, and to a lesser extent headache, were more frequent in the roflumilast treatment arms in all of the studies. In both the Calverley report and the earlier roflumilast trials, gastrointestinal adverse effects were more prominent during the first 4 weeks of drug administration, but were mild to moderate in intensity and were subsequently well-tolerated^{2,12,13}. However, these adverse effects were clearly associated with more treatment discontinuations in the Fabbri study, especially during the first 12 weeks of the trials¹⁴, which needs to be seriously taken into consideration. The absence of increased cardiovascular

events or episodes of pneumonia in the patients receiving roflumilast clearly differentiates the safety profile of this new agent from that of inhaled forms of COPD treatment. One observation that needs to be further investigated is that of a weight loss of about 2 kg, which was consistent in all four trials reported by Calverley and Fabbri^{13,14}. The devastating effects of muscle mass loss on the clinical course and prognosis of patients with COPD has been widely demonstrated¹⁵, and further analysis and a prospective evaluation of whether the weight loss associated with roflumilast represents muscle wasting or loss of fat mass are imperative, for the appropriate evaluation of the cost-benefit ratio of roflumilast treatment.

Another issue that has not been addressed in the current studies is the direct comparison of roflumilast with ICS in addition to long-acting bronchodilators, not only in effectiveness but also in the adverse events of the two agents, since the increased risk of pneumonia with ICS represents a significant burden of morbidity, especially in elderly patients¹⁶. In addition, the possible additive anti-inflammatory effect of roflumilast with ICS must be addressed in future studies, given the differences in the mode of anti-inflammatory action of the two agents. This could be particularly important in patients with severe and very severe COPD. Finally, longitudinal studies of longer duration are warranted, in order to address the effect of PDE4 inhibitors in the two fundamental target areas of COPD treatment, namely the rate of decline in FEV₁ and mortality.

In conclusion, PDE4 inhibitors, and especially roflumilast, at least for the time being, represent the only new agents that may address the whole spectrum of COPD, ranging from airways disease, to parenchymal and systemic inflammation. Clinically important trials have identified certain subgroups of patients with COPD who may benefit from these agents, such as those with chronic bronchitis symptoms, or frequent exacerbations or very severe disease. Further trials are warranted to address the unanswered questions of the safety of these agents and their comparison and/or interaction with ICS, on top of effective bronchodilation. Given the increasing burden of COPD morbidity and mortality, PDE4 inhibitors may provide an additional treatment option for a disease that needs it desperately; thus, they deserve, at the very least, our serious attention.

REFERENCES

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):532-55.
2. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):154-61.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359(15):1543-54.
4. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(6):813-8.
5. Boswell-Smith V, Cazzola M, Page CP. Are phosphodiesterase 4 inhibitors just more theophylline? *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1237-43.
6. Hirano T, Yamagata T, Gohda M, Yamagata Y, Ichikawa T, Yanagisawa S, et al. Inhibition of reactive nitrogen species production in COPD airways: comparison of inhaled corticosteroid and oral theophylline. *Thorax* 2006;61(9):761-6.
7. Boswell-Smith V, Spina D. PDE4 inhibitors as potential therapeutic agents in the treatment of COPD-focus on roflumilast. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2(2):121-9.
8. O'Byrne PM, Gauvreau G. Phosphodiesterase-4 inhibition in COPD. *Lancet* 2009;374(9691):665-7.
9. Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, Troy S, Qiu Y, Zhu J, et al. Antiinflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(8):976-82.
10. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, Sterk PJ, Hoppers JJ, Bredenbroeker D, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007;62(12):1081-7.
11. Rennard SI, Schachter N, Streck M, Rickard K, Amit O. Cilomilast for COPD: results of a 6-month, placebo-controlled study of a potent, selective inhibitor of phosphodiesterase 4. *Chest* 2006;129(1):56-66.
12. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbroeker D, Bethke TD. Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9485):563-71.
13. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374(9691):685-94.
14. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374(9691):695-703.
15. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(1):79-83.
16. Woodhead M. Inhaled corticosteroids cause pneumonia ...or do they? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):111-2.

Δοκιμασία άσκησης και περιοριστικοί παράγοντες σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρες βρογχεκτασίες

Επαμεινώνδας Ν. Κοσμάς¹,
Joseph Milic-Emili²,
Σταματία Ρέτσου³,
Μαρίνα Κοντογιώργη³,
Κατερίνα Δημάκου⁴,
Χαράλαμπος Ρούσος³,
Νικόλαος Γ. Κουλούρης³

¹3^ο Πνευμονολογική Κλινική και Κέντρο Αναπνευστικής Αποκατάστασης, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακα "Σωτηρία", Αθήνα

²Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Canada

³Εργαστήριο Πνευμονικής Λειτουργίας, Α' Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακα "Σωτηρία", Αθήνα

⁴6^ο Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακα "Σωτηρία", Αθήνα

Λέξεις-Κλειδιά:

- βρογχεκτασίες
- άσκηση
- περιορισμός εκπνευστικής ροής
- αναπνευστική λειτουργία
- δύσπνοια

Αλληλογραφία:

Επαμεινώνδας Ν. Κοσμάς, MD, FCCP
3^η Πνευμονολογική Κλινική & Κέντρο Αναπνευστικής Αποκατάστασης, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακα Ν.Ν.Θ.Α. "Σωτηρία", Αθήνα
Λ. Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα
Τηλ.: + 30 210 7772495, Fax: + 30 210 7702241
E-mail: enkosmas@yahoo.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η ικανότητα άσκησης είναι περιορισμένη σε πολλούς ασθενείς με βρογχεκτασίες. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά σχετικά με την ανταπόκριση των ασθενών αυτών στην άσκηση. Διερευνήσαμε την ικανότητα άσκησης και την απόκριση σε αυτήν ασθενών με αμφοτερόπλευρες βρογχεκτασίες, με στόχο την αναγνώριση πιθανών περιοριστικών παραγόντων. Δεκαπέντε ασθενείς ηλικίας 50 ± 16 ετών (μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση) υποβλήθηκαν σε δοκιμασίες πνευμονικών λειτουργιών, μεταξύ των οποίων ήταν ο υπολογισμός του περιορισμού εκπνευστικής ροής (expiratory flow limitation, EFL), και εκτέλεσαν μία άσκηση σε ποδήλατο αυξανόμενης έντασης (20 watts/min) με διακοπή επί συμπτωμάτων. Η ικανότητα για άσκηση διαπιστώθηκε μειωμένη σε 7 από τους 15 ασθενείς και ιδιαίτερα σε εκείνους με μεγαλύτερη διαταραχή των λειτουργικών δεικτών [χαμηλότερο FEV₁ (p < 0,001) και FVC (p < 0,001), ενώ EFL ανιχνεύθηκε σε 5 από 7 ασθενείς με περιορισμό στην άσκηση, αλλά απουσίαζε σε όλους τους ασθενείς με φυσιολογική ικανότητα άσκησης]. Οι ασθενείς με μειωμένη ικανότητα άσκησης εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο μέγιστο αερισμό ($\dot{V}_{E\max}$ % προβλ., p < 0,001), χαμηλότερο μέγιστο αναπνεύσιμο όγκο ($V_{T\max}$, P = 0,03), χαμηλότερη αναπνευστική εφεδρεία (υψηλότερος $\dot{V}_{E\max}/MVV$, p < 0,001), χαμηλότερη τιμή S_pO₂ στη μέγιστη άσκηση (p < 0,001), χαμηλότερο O₂ παλμού (p < 0,001), χαμηλότερο αναερόβιο ουδό (anaerobic threshold, AT) (p < 0,001), ενώ ανέφεραν υψηλότερο βαθμό δύσπνοιας (κλίμακα Borg, p = 0,007). Ο μέγιστος ρυθμός έργου (maximal work rate, WR_{max}, % προβλεπόμενου) συσχετίστηκε καλύτερα με τον AT (r = 0,90, r² = 0,81, p < 0,001), ενώ η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ($\dot{V}O_{2\max}$, % προβλ.) με τον S_pO₂ στη μέγιστη άσκηση (r = 0,83, r² = 0,69, p < 0,001). Συμπερασματικά, οι ασθενείς με βρογχεκτασίες, EFL και χαμηλό FEV₁ παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα άσκησης. Ο περιορισμός του αερισμού, η μείωση του κορεσμού και η διαταραχή της μεταφοράς και χρήσης του οξυγόνου στην περιφέρεια φαίνεται πως αποτελούν τους βασικούς περιοριστικούς παράγοντες κατά την άσκηση. Επιπλέον, ο $\dot{V}O_{2\max}$ μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια από μία παράμετρο προσδιορίσιμη με απλά μέσα, όπως ο S_pO₂ κατά τη μέγιστη άσκηση, μέσω παλμικού οξύμετρου. *Πνεύμων* 2009, 22(4):296-305.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι βρογχεκτασίες χαρακτηρίζονται από χρόνια διάταση και αποδιοργάνωση των βρόγχων και των βρογχιολίων, λόγω καταστροφής των ελαστικών και μυϊκών συστατικών των τοιχωμάτων τους. Πριν την εισαγωγή των αντιβιοτικών στην κλινική πράξη, οι βρογχεκτασίες αποτελούσαν μια συχνή και συχνά θανατηφόρα νόσο. Σήμερα, όμως, δεν αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τον ανεπτυγμένο κό-

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

EFL = αναπνεόμενος περιορισμός εκπνευστικής ροής (tidal expiratory flow limitation)

MRC = Medical Research Council

WR = κυκλικός ρυθμός έργου (cycle work rate)

$\dot{V}O_2$ = πρόσληψη οξυγόνου

\dot{V}_E = αερισμός

MVV = μέγιστος εκούσιος αερισμός (maximal voluntary ventilation)

S_pO_2 = κορεσμός οξυγόνου προσδιορισμένος με παλμική οξυμετρία

FEV₁ = βίαιος εκπνευστικός όγκος στο 1^ο δευτερόλεπτο (forced expiratory volume)

NEP = αρνητική εκπνευστική πίεση (negative expiratory pressure)

$\dot{V}CO_2$ = αποβολή διοξειδίου του άνθρακα

V_T = αναπνεόμενος όγκος (tidal volume)

f_R = αναπνευστική συχνότητα (respiratory frequency)

HR = καρδιακός ρυθμός (heart rate)

FVC = βίαιη ζωτική χωρητικότητα (forced vital capacity)

FEF₂₅₋₇₅ = μεσοεκπνευστικός ρυθμός ροής (midexpiratory flow rate)

RV = υπολειπόμενος όγκος (residual volume)

TLC = ολική πνευμονική χωρητικότητα (total lung capacity)

V_D/V_T = λόγος νεκρού χώρου/αναπνεόμενου όγκου (dead space/tidal volume ratio)

PEEP_i = ενδογενής θετική τελοεκπνευστική πίεση (intrinsic positive end-expiratory pressure)

BMI = δείκτης μάζας σώματος (body mass index)

FRC = λειτουργική αναπνευστική χωρητικότητα (functional residual capacity)

D_LCO = διαχυτική ικανότητα μονοξειδίου του άνθρακα (carbon monoxide diffusion capacity)

P_aO_2 = μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (oxygen partial pressure in arterial blood)

P_aCO_2 = μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (carbon dioxide partial pressure in arterial blood)

V_T/T_i = μέση εισπνευστική ροή (mean inspiratory flow)

T_i/T_{tot} = κλάσμα εισπνευστικού χρόνου προς αναπνευστικό κύκλο

$\dot{V}O_2/HR$ = οξυγόνο παλμού

AT = αναερόβιος ουδός (anaerobic threshold)

σμο, με τη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών, τη διάθεση μεγάλου εύρους αντιβιοτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος και την ευρεία χρήση εμβολίων στην παιδική ηλικία^{1,2}. Παρόλ' αυτά, οι βρογχεκτασίες εξακολουθούν να αποτελούν μείζον πρόβλημα υγείας στα υποανάπτυκτα και αναπτυσσόμενα κράτη. Μέχρι πρόσφατα, ο αριθμός μελετών σχετικά με την αναπνευστική λειτουργία των βρογχεκτατικών ασθενών ήταν περιορισμένος, ενώ δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία ως προς την καρδιοαναπνευστική απόκριση στην άσκηση και τους παράγοντες που επηρεάζουν την ικανότητα άσκησης των ασθενών αυτών. Σύμφωνα με δημοσιεύσεις τόσο των συγγραφέων όσο και άλλων ερευνητών^{3,4}, ο μέγιστος ρυθμός έργου (WR_{max}, % προβλεπόμενου) ανευρίσκεται μειωμένος σε έναν αριθμό βρογχεκτατικών ασθενών και συσχετίζεται σημαντικά με τη χρόνια δύσπνοια (κλίμακα MRC).

Με βάση τα προαναφερθέντα, ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν τριπλός: κατ' αρχάς η εκτίμηση της ικανότητας άσκησης και της ανταπόκρισης στη μέγιστη άσκηση του αναπνευστικού, του καρδιαγγειακού και του περιφερικού μυϊκού συστήματος σε σταθεροποιημένους ασθενείς με αμφοτερόπλευρες βρογχεκτασίες, κατά δεύτερον ο καθορισμός των παραγόντων που περιορίζουν την άσκηση και, τέλος, η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της ικανότητας άσκησης και των αναπνευστικών παραμέτρων σε ηρεμία, καθώς και του περιορισμού εκπνευστικής ροής (EFL).

ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 15 περιπατητικοί ασθενείς Καυκάσιας φυλής (4 άνδρες) ηλικίας 50 ± 16 ετών (μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση), από 23 ασθενείς με βρογχεκτασίες οι οποίοι είχαν συμμετάσχει σε παλαιότερη δημοσιευμένη μελέτη για τη διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ της αναπνευστικής λειτουργίας, της δύσπνοιας και του WR_{max}³. Οι ασθενείς πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια εισαγωγής: 1) Αμφοτερόπλευρες βρογχεκτασίες επιβεβαιωμένες από το ιστορικό, απλές ακτινογραφίες θώρακα και αξονική τομογραφία υψηλής ανάλυσης (high-resolution computed tomography, HRCT), 2) Σταθεροποιημένη κατάσταση (χωρίς λοίμωξη ή άλλου τύπου έξαρση της νόσου κατά τους τελευταίους 2 μήνες η οποία απαιτεί ιατρική παρέμβαση ή νοσηλεία, σταθερή ημερήσια ποσότητα και ποιότητα παραγόμενων πτυέλων), 3) Χωρίς κλινικά ή εργαστηριακά στοιχεία αλλεργικής

βρογχοπνευμονικής ασπεργίλλωσης, κυστικής ίνωσης, αναπνευστικής, καρδιαγγειακής ή άλλης νόσου. 4) Αποχή από κάπνισμα εφ' όρου ζωής, και 5) Όχι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι με βάση το δείκτη μάζας σώματος. Από τους 15 ασθενείς, οι 9 είχαν μεταλλομώδεις και οι 6 φυματιώδεις αμφοτερόπλευρες βρογχεκτασίες. Η μελέτη έλαβε την έγκριση της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας και όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση.

Πρέπει να σημειωθεί ότι πρόκειται για μία συμπληρωματική μελέτη σε έναν υποπληθυσμό σταθεροποιημένων ασθενών με βρογχεκτασίες, στους οποίους διαπιστώθηκε περιορισμός της εκπνευστικής ροής (EFL) σε ηρεμία και αξιολογήθηκε η προγνωστική αξία των λειτουργικών αναπνευστικών δοκιμασιών σε ηρεμία στην ικανότητα άσκησης³.

Αναπνευστική λειτουργία σε ηρεμία – Περιορισμός της εκπνευστικής ροής – Χρόνια δύσπνοια

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τυπική καρδιολογική εκτίμηση (κλινική εξέταση από καρδιολόγο, ακτινογραφία θώρακος, μέτρηση αρτηριακής πίεσης, ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηχωκαρδιογραφία) και σε λεπτομερείς εξετάσεις πνευμονικών λειτουργιών. Συγκεκριμένα, διενεργήθηκε σπιρομέτρηση (σπιρόμετρο Screenmate, Erich Jaeger GmbH & Co., Hochberg, Germany) και προσδιορίστηκαν οι στατικοί πνευμονικοί όγκοι (με τεχνική αραιώσης ηλίου) και η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα (με τη μέθοδο μίας εισπνοής) (Benchmark Transfer Test, Morgan PK Ltd, Rainham, UK). Η διάγνωση των αναπνευστικών διαταραχών αποφρακτικού, περιοριστικού και μικτού τύπου τέθηκε σύμφωνα με τα πρότυπα της European Coal and Steel Community⁵. Τα αέρια αρτηριακού αίματος προσδιορίστηκαν με αυτόματο αναλυτή αερίων (288 Blood Gas System, Ciba Corning, MA, USA). Ο περιορισμός εκπνευστικής ροής (EFL) σε καθιστή και ύπτια θέση προσδιορίστηκε σε ηρεμία με την εφαρμογή αρνητικής εκπνευστικής πίεσης (negative expiratory pressure, NEP) – 3,5 cm H₂O στην είσοδο των αεραγωγών, κατά τη διάρκεια της ήρεμης εκπνοής⁶. Η αύξηση της εκπνευστικής ροής με την εφαρμογή NEP, συγκριτικά με την προηγούμενη αναπνοή, θεωρήθηκε ως ενδεικτική απουσίας EFL (non- expiratory flow limitation, NFL). Αντίθετα, η απουσία αύξησης της εκπνευστικής ροής με την εφαρμογή NEP, συγκριτικά με προηγούμενη φυσιολογική αναπνοή, κατά τη διάρκεια μέρους ή ολόκληρης της μελέτης, θεωρήθηκε ως EFL. Η ποσοτικοποίηση του EFL πραγματοποιήθηκε με βάση ένα σύστημα βαθμολόγησης

0-5, το οποίο έχει προταθεί από τους Eltayara και συν.⁷ (0: NFL σε καθιστή και ύπτια θέση, 1: NFL σε καθιστή θέση και EFL <50%V_T σε ύπτια, 2: NFL σε καθιστή θέση και EFL >50%V_T σε ύπτια, 3: EFL <50%V_T σε καθιστή θέση, 4: EFL >50%V_T σε καθιστή θέση).

Η χρόνια δύσπνοια αξιολογήθηκε με βάση την τροποποιημένη 6βάθμια κλίμακα του Medical Research Council (κλίμακα δύσπνοιας MRC) (κλίμακα 0: δεν αναφέρεται δύσπνοια, κλίμακα 5: αίσθημα δύσπνοιας που περιορίζει τον ασθενή κατ' οίκον ή δύσπνοια με απλές πράξεις, όπως ντύσιμο- γδύσιμο).

Δοκιμασία άσκησης

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μία δοκιμασία άσκησης με βαθμιαία αυξανόμενη ένταση και διακοπή επί συμπτωμάτων, σε ηλεκτρικό ποδήλατο (Model A1, Instrumenten Lode N.V., Groningen, Netherlands) και με ένα αυτοματοποιημένο σύστημα καρδιοαναπνευστικής άσκησης (Benchmark Exercise Test, PK Morgan Ltd, Rainham, UK). Όλες οι δοκιμασίες άσκησης διενεργήθηκαν αμέσως μετά τις δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας σε ηρεμία και την ανίχνευση του EFL με NEP.

Μετά από ένα αρχικό διάστημα άσκησης 3 λεπτών, οι ασθενείς ασκούσαν με ρυθμό 50-60 περιστροφές/λεπτό και η εξωτερική ισχύς αυξανόταν κατά 20 watt/λεπτό, έως το όριο αντοχής τους. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, οι ασθενείς ενθαρρύνονταν να αποδώσουν τις μέγιστες δυνατότητές τους. Με τον τρόπο αυτό καθορίστηκε ο μέγιστος ρυθμός μηχανικού έργου (WR_{max}). Ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, το ηλεκτροκαρδιογράφημα και η αρτηριακή πίεση παρακολουθούνταν συνεχώς από μία ηλεκτρονική οθόνη συνδεδεμένη με το μεταβολικό διάγραμμα (Monitor M-1, PK Morgan Ltd, Kent, UK). Η διαπίστωση S_pO₂ <88% ή η πτώση του S_pO₂ (ΔS_pO₂) ≥4% της αρχικής τιμής θεωρήθηκε ως αποκορεσμός⁸. Η πρόσληψη οξυγόνου (V̇O₂), η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (V̇CO₂), ο αερισμός (V̇E), ο αναπνεόμενος όγκος (V_T), η αναπνευστική συχνότητα (f_R) και ο καρδιακός ρυθμός (HR) καταγράφονταν διαρκώς και η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε σε κλίμακα των 10 δευτερολέπτων. Ο αναερόβιος ουδός (AT) καθορίστηκε από το διάγραμμα V̇O₂/V̇CO₂ (μέθοδος V- slope)⁹, ενώ συμπληρωματικά εφαρμόστηκε η μέθοδος αναπνευστικών ισοδύναμων. Χρησιμοποιήθηκαν οι προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές του Jones¹⁰. Ο μέγιστος εκούσιος αερισμός (MVV) υπολογίστηκε ως το γινόμενο FEV₁ × 35. Η δύσπνοια στη μέγιστη άσκηση εκτιμήθηκε με βάση την κλίμακα δύσπνοιας Borg.

Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση και έγινε στατιστική σύγκριση των διαφορών ανάμεσα στους ασθενείς με φυσιολογική και με μειωμένη ικανότητα άσκησης (unpaired Student's t-test). Η διερεύνηση της συσχέτισης ανάμεσα στη μείωση της ικανότητας άσκησης και στον EFL έγινε με τη δοκιμασία Fisher. Οι σταθερές συσχέτισης και η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης κατά Pearson χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του βαθμού συσχέτισης μεταξύ των εξαρτημένων (WRmax % προβλ., $\dot{V}O_2$ max % προβλ.) και των ανεξάρτητων (\dot{V}_E max, \dot{V}_E max/MVV, S_pO_2 , κλίμακα Borg, AT % προβλ., $\dot{V}O_2$ max and $\dot{V}O_2$ /HR) μεταβλητών. Για όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε ένα ηλεκτρονικό πρόγραμμα στατιστικής, το οποίο διατίθεται στο εμπόριο (Sigma Stat v.2.03, Jandel Scientific, SPSS Inc., CA, USA). Ως στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε η τιμή $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η δοκιμασία άσκησης σταδιακά αυξανόμενης έντασης και διακοπής επί συμπτωμάτων σε ποδήλατο θεωρήθηκε ολοκληρωμένη, εφόσον πληρούσε ένα τουλάχιστον από τα σχετικά κριτήρια⁹. Από το σύνολο των ασθενών, οι 7 (47%) εκδήλωσαν περιορισμένη ικανότητα άσκησης (WRmax < 80% προβλ. και $\dot{V}O_2$ max < 84% προβλ.), ενώ στους υπόλοιπους 8 ασθενείς, τόσο ο WRmax (% προβλ.) όσο και ο $\dot{V}O_2$ max (% προβλ.) βρίσκονταν εντός των φυσιολογικών ορίων (WRmax \geq 80% προβλ. και $\dot{V}O_2$ max \geq 84% προβλ.), όπως αυτά ορίζονται από τις πρόσφατες δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες¹⁰. Στον Πίνακα 1 παρατίθενται τα δημογραφικά στοιχεία, οι αναπνευστικές λειτουργίες, η βαθμολογία στην κλίμακα δύσπνοιας MRC και η βαθμολογία κατά EFL των 15 ασθενών συνολικά, αλλά και διαστρωματωμένα ανάλογα με την ικανότητα άσκησης. Όπως φαίνεται, οι ασθενείς με περιορισμένη ικανότητα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, στοιχεία αναπνευστικής λειτουργίας σε ηρεμία, EFL και κλίμακα MRC χρόνιας δύσπνοιας σε 15 ασθενείς με βρογχεκτασίες, με και χωρίς μείωση της ικανότητας άσκησης.*

	Σύνολο ασθενών (n=15)	Φυσιολογική ικανότητα άσκησης (n=8)	Μειωμένη ικανότητα άσκησης (n=7)	Τιμή p
Ηλικία, έτη	50 \pm 16 (24 - 81)	43 \pm 15	58 \pm 13	NS
Φύλο, Α - Θ	4 - 11	1 - 7	3 - 4	
BMI, kg/m ²	24 \pm 3 (20 - 28)	23 \pm 2	25 \pm 4	NS
FEV ₁ , % προβλ.	65 \pm 28 (30 - 112)	89 \pm 12	39 \pm 12	< 0,001
FVC, % προβλ.	83 \pm 23 (36 - 119)	101 \pm 13	63 \pm 14	< 0,001
FEV ₁ /FVC, %	64 \pm 16 (36 - 88)	75 \pm 8	51 \pm 13	< 0,001
FEF ₂₅₋₇₅ , % προβλ.	35 \pm 28 (6 - 95)	59 \pm 23	14 \pm 9	0,002
TLC, % προβλ.	81 \pm 12 (49 - 98)	88 \pm 7	74 \pm 14	0,03
FRC, % προβλ.	81 \pm 16 (56 - 109)	84 \pm 15	77 \pm 18	NS
RV, % προβλ.	80 \pm 18 (57 - 117)	72 \pm 12	90 \pm 20	0,049
RV/TLC, %	35 \pm 11 (18 - 51)	27 \pm 7	44 \pm 6	< 0,001
D _L CO, % προβλ.	72 \pm 16 (42 - 104)	78 \pm 12	65 \pm 17	NS
P _a O ₂ , mmHg	78 \pm 11 (53 - 92)	85 \pm 5	71 \pm 12	0,01
P _a CO ₂ , mmHg	41 \pm 6 (30 - 51)	39 \pm 5	43 \pm 7	NS
EFL, αριθμός ασθενών	5 από 15	Κανείς από 8	5 από 7	0,007**
Κλίμακα EFL 5 σημείων	***	***	1,4 \pm 1,3 (0-3)	
Κλίμακα MRC δύσπνοιας	1,53 \pm 1,00 (0 - 3)	0,88 \pm 0,64	2,29 \pm 0,76	0,002

NS: Στατιστικά μη σημαντική

* Οι τιμές αναφέρονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση, ενώ το εύρος τους περιέχεται στις παρενθέσεις.

*** Κανείς από τους ασθενείς με φυσιολογική ικανότητα άσκησης δεν εμφάνιζε EFL.

Οι τιμές p αναφέρονται σε διαφορές μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική και μειωμένη ικανότητα άσκησης (unpaired t-test, **Fisher Exact test).

άσκησης είχαν παθολογικές μηχανικές ιδιότητες (χαμηλότερες τιμές FEV₁ και FVC, χαμηλότερη TLC, υψηλότερο RV και λόγο RV/TLC) και χαμηλότερη P₅₀O₂, συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική ικανότητα άσκησης. Επιπλέον, σε 5 από τους 7 ασθενείς με μειωμένη αντοχή στην άσκηση διαπιστώθηκε EFL, ενώ όλοι οι ασθενείς με φυσιολογική απόδοση είχαν NFL. Σύμφωνα με τη δοκιμασία Fisher, ο EFL αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του περιορισμού ικανότητας άσκησης (p= 0,007). Επίσης, η βαθμολογία στην κλίμακα χρόνιας δύσπνοιας MRC ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με μειωμένη ικανότητα άσκησης.

Στον Πίνακα 2 αναφέρονται τα δεδομένα κατά τη μέγιστη άσκηση των 15 ασθενών συνολικά, αλλά και διαστρωματωμένα ανάλογα με την ικανότητα άσκησης. Στους 7 ασθενείς με μειωμένη ικανότητα άσκησης, τα κύρια συμπτώματα που οδήγησαν σε διακοπή της δοκιμασίας ήταν η δύσπνοια (σε 2 ασθενείς), η κόπωση των κάτω άκρων (σε 2 ασθενείς) ή ο συνδυασμός των δύο (στους

υπόλοιπους 3 ασθενείς). Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 και στην Εικόνα 1, ο αερισμός στη μέγιστη άσκηση ($\dot{V}_{E\max}$) ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα ασθενών με περιορισμένη ικανότητα άσκησης και συσχετίστηκε με το σημαντικά μειωμένο μέγιστο αναπνεόμενο όγκο ($\dot{V}_{T\max}$). Ο λόγος $\dot{V}_{E\max}/MVV$ ήταν σημαντικά αυξημένος, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν μειωμένες αναπνευστικές εφεδρείες κατά τη μέγιστη άσκηση. Ο S_pO₂ και το οξυγόνο παλμού ($\dot{V}O_2/HR$) κατά τη μέγιστη άσκηση ήταν, επίσης, σημαντικά μειωμένα στην ομάδα με δυσανεξία στην άσκηση, ενώ η βαθμολογία στην κλίμακα δύσπνοιας Borg ήταν σημαντικά μεγαλύτερη. Ο αναερόβιος ουδός (AT) ήταν σημαντικά μειωμένος στους ίδιους ασθενείς. Πρέπει να τονιστεί ότι οι 3 από τους 7 ασθενείς με περιορισμό στην άσκηση εμφάνισαν παθολογικά χαμηλό AT (<40% προβλ. $\dot{V}O_{2\max}$), ενώ σε άλλους 3 ασθενείς της ίδιας ομάδας βρισκόταν στα κατώτατα φυσιολογικά όρια. Κανείς από τους ασθενείς με φυσιολογική ικανότητα άσκησης δεν είχε χαμηλό AT

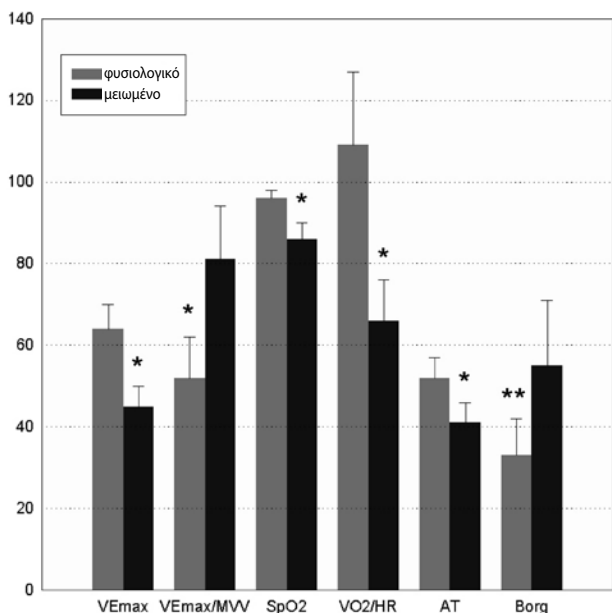
ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Ανταπόκριση στη μέγιστη άσκηση 15 ασθενών με βρογχεκτασίες, με και χωρίς μειωμένη ικανότητα άσκησης.*

	Σύνολο ασθενών (n=15)	Φυσιολογική ικανότητα άσκησης (n=8)	Μειωμένη ικανότητα άσκησης (n=7)	Τιμή p
WR _{max} , w	100 ± 32	115 ± 33	83 ± 21	0,048
WR _{max} , % προβλ.	77 ± 17	91 ± 8	62 ± 9	< 0,001
$\dot{V}O_{2\max}$, l/min	1,53 ± 0,46	1,86 ± 0,36	1,17 ± 0,22	< 0,001
$\dot{V}O_{2\max}$, % προβλ.	79 ± 25	99 ± 15	57 ± 5	< 0,001
$\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$, ml/min/w	8,9 ± 0,9	9,3 ± 0,4	8,4 ± 0,8	NS
AT, % προβλ., $\dot{V}O_{2\max}$	47 ± 7	52 ± 5	41 ± 5	< 0,001
RER	1,04 ± 0,05	1,06 ± 0,04	1,02 ± 0,05	NS
$\dot{V}_{E\max}$, l/min	38 ± 11	45 ± 10	31 ± 5	0,004
$\dot{V}_{E\max}$, % προβλ.	56 ± 12	64 ± 6	45 ± 5	< 0,001
$\dot{V}_{E\max}/MVV$, %	66 ± 19	52 ± 10	81 ± 13	< 0,001
$\dot{V}_{E\max}/\dot{V}O_{2\max}$	26 ± 5	25 ± 5	27 ± 5	NS
$\dot{V}_{E\max}/\dot{V}CO_{2\max}$	32 ± 5	32 ± 6	33 ± 4	NS
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ @AT	24 ± 5	23 ± 5	26 ± 4	NS
V _{Tmax} , l	1,28 ± 0,33	1,45 ± 0,33	1,09 ± 0,23	0,03
f _{Rmax} , bpm	31 ± 5	32 ± 6	29 ± 4	NS
V _T /T _i , l/min	84 ± 23	95 ± 20	65 ± 12	0,004
T _i /T _{tot}	0,48 ± 0,03	0,48 ± 0,03	0,48 ± 0,02	NS
V _D /V _T	0,21 ± 0,04	0,21 ± 0,03	0,22 ± 0,05	NS
S _p O ₂ , %	91 ± 6	96 ± 2	86 ± 4	< 0,001
HR _{max} , bpm	151 ± 18	160 ± 15	140 ± 15	0,03
HR _{max} , % προβλ.	89 ± 7	90 ± 4	87 ± 9	NS
$\dot{V}O_2/HR$, ml/beat	10,0 ± 2,2	11,6 ± 1,6	8,3 ± 1,0	< 0,001
$\dot{V}O_2/HR$, % προβλ.	89 ± 26	109 ± 18	66 ± 10	< 0,001
Κλίμακα δύσπνοιας Borg	4,4 ± 1,7	3,3 ± 0,9	5,5 ± 1,6	0,007

NS: Στατιστικά μη σημαντική

*Οι τιμές αναφέρονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση.

Οι τιμές p αναφέρονται σε διαφορές μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική και μειωμένη ικανότητα άσκησης.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Διαφορές μεταξύ βρογχεκτατικών ασθενών με φυσιολογική (ανοιχτό μπλε χρώμα) και με μειωμένη (σκούρο μπλε χρώμα) ικανότητα άσκησης, ως προς τα $\dot{V}_{E\max}$ (% προβλ.), $\dot{V}_{E\max}/MVV$ (%), S_pO_2 (%), $\dot{V}O_2/HR$ (% προβλ.), AT (% προβλ. $\dot{V}O_2\max$) και βαθμολογία κατά Borg (τα αποτελέσματα έχουν πολλαπλασιαστεί επί 10 για την κλίμακα του διαγράμματος). * $p < 0,001$, ** $p = 0,007$.

ή στα κατώτατα φυσιολογικά όρια. Και οι 15 ασθενείς είχαν φυσιολογική απόκριση του υπολογιζόμενου V_D/V_T , φυσιολογικά αναπνευστικά ισοδύναμα ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ τόσο στη μέγιστη άσκηση όσο και στον AT), φυσιολογική απόκριση του καρδιακού ρυθμού και κλίση $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ εντός των φυσιολογικών ορίων.

Σύμφωνα με τη μονοπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης, τόσο ο WRmax (% προβλ.) και ο $\dot{V}O_2\max$ (% προβλ.) συσχετίστηκαν σημαντικά με το $\dot{V}_{E\max}$ (είτε ως απόλυτη τιμή είτε ως % προβλ.), το λόγο $\dot{V}_{E\max}/MVV$, το S_pO_2 στη μέγιστη άσκηση, τη βαθμολογία στην κλίμακα Borg, τον AT (% προβλ. $\dot{V}O_2\max$) και το λόγο $\dot{V}O_2/HR$ (είτε ως απόλυτη τιμή είτε ως % προβλ.). Οι σταθερές συσχέτισης Pearson φαίνονται στον Πίνακα 3. Οι ισχυρότερες στατιστικά συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ του WRmax (% προβλ.) και του AT (% προβλ. $\dot{V}O_2\max$) ($r = 0,90$, $p < 0,001$, Εικ. 2, 81% των διακυμάνσεων του WRmax) και μεταξύ του $\dot{V}O_2\max$ (% προβλ.) και του S_pO_2 στη μέγιστη άσκηση ($r = 0,83$, $p < 0,001$, Εικ. 3, 69% των διακυμάνσεων του $\dot{V}O_2\max$).

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα δημογραφι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Σταθερές συσχέτισης Pearson (r) ή σημαντικές συσχετίσεις των WRmax (% προβλ.) και $\dot{V}O_2\max$ (% προβλ.) με διάφορες παραμέτρους κατά τη μέγιστη άσκηση, ταξινομημένες ανά στατιστική σημαντικότητα.

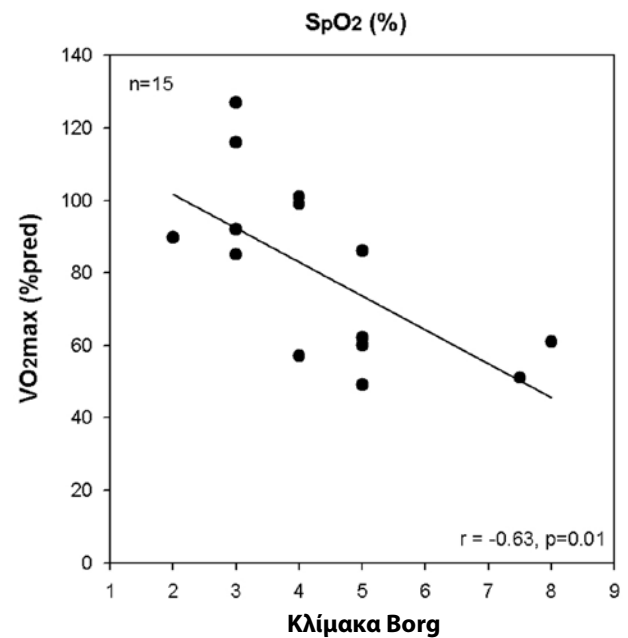
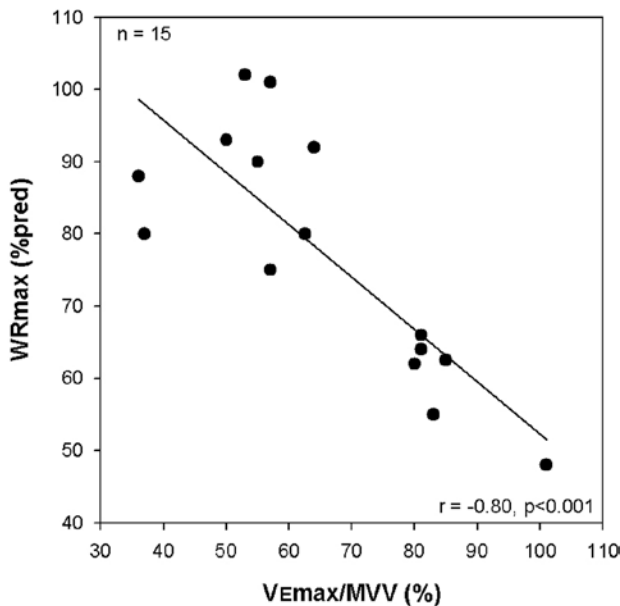
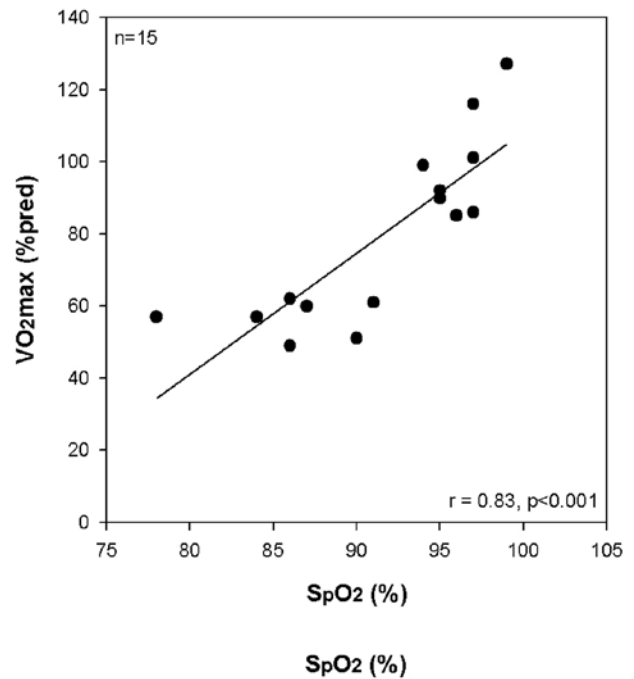
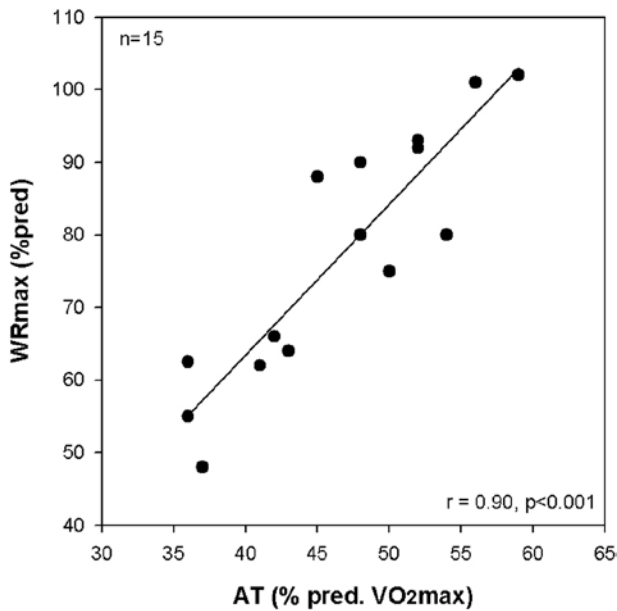
Εξαρτώμενες μεταβλητές	Σταθερές συσχέτισης (r)	Τιμή p
WRmax, %	AT, % προβλ., $\dot{V}O_2\max$	0,90 < 0,001
προβλ.	$\dot{V}_{E\max}$, % προβλ.	0,87 < 0,001
	$\dot{V}_{E\max}/MVV$, %	-0,80 < 0,001
	$\dot{V}O_2/HR$, % προβλ.	0,77 < 0,001
	S_pO_2 , %	0,76 0,001
	Κλίμακα Borg	-0,68 0,005
$\dot{V}O_2\max$, %	S_pO_2 , %	0,83 < 0,001
προβλ.	$\dot{V}_{E\max}$, % προβλ.	0,79 < 0,001
	AT, % προβλ., $\dot{V}O_2\max$	0,75 0,001
	$\dot{V}_{E\max}/MVV$, %	-0,74 0,002
	$\dot{V}O_2/HR$, % προβλ.	0,71 0,003
	Κλίμακα Borg	-0,63 0,01

κά χαρακτηριστικά, την αναπνευστική λειτουργία, τον EFL, την ικανότητα άσκησης, την απόκριση στη μέγιστη άσκηση και τη χρόνια δύσπνοια, μεταξύ των ασθενών με μεταλοιμώδεις και με φυματιώδεις βρογχεκτασίες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, ένα σημαντικό ποσοστό (47%) των ενήλικων ασθενών με αμφοτερόπλευρες βρογχεκτασίες εμφανίζει μείωση του μέγιστο ρυθμό έργου (WRmax) και της μέγιστης αερόβιας ικανότητας ($\dot{V}O_2\max$). Η μελέτη μας δείχνει ότι ο περιορισμός της ικανότητας άσκησης σχετίζεται σημαντικά με το μειωμένο αερισμό, τη χαμηλή αναπνευστική εφεδρεία, το χαμηλό οξυγόνο παλμού, τον χαμηλότερο αναερόβιο ουδό, τον αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης και την υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα Borg. Ο αναερόβιος ουδός συσχετίζεται καλύτερα με το WRmax, ενώ η $\dot{V}O_2\max$ μπορεί να προβλεφθεί από τον κορεσμό οξυγόνου κατά τη μέγιστη άσκηση. Επιπλέον, οι ασθενείς με βρογχεκτασίες και μειωμένη ανοχή στην άσκηση εμφάνισαν σημαντικές διαταραχές στις μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονα (χαμηλότερο FEV₁ και FVC, EFL, χαμηλότερη TLC, υψηλότερο RV και RV/TLC), χαμηλότερη P_aO_2 και υψηλότερη βαθμολογία MRC, συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική ικανότητα άσκησης.

Οι βρογχεκτασίες περιγράφηκαν για πρώτη φορά από



ΕΙΚΟΝΑ 2. Συσχέτιση της WRmax (% προβλ.) και του AT (% προβλ. $\dot{V}O_2\max$) σε 15 ασθενείς με βρογχεκτασίες. Κάθε σημείο αντιστοιχεί σε έναν ασθενή.

ΕΙΚΟΝΑ 3. Συσχέτιση του $\dot{V}O_2\max$ (% προβλ.) και του S_pO_2 κατά τη μέγιστη άσκηση σε 15 ασθενείς με βρογχεκτασίες. Κάθε σημείο αντιστοιχεί σε έναν ασθενή.

τον Laennec το 1821¹¹, αλλά ήταν υποτιμημένες ως οντότητα έως τα τέλη της δεκαετίας 1910-1920, οπότε και έγινε εφικτή η δυνατότητα βρογχογραφίας με ακτινοσκιερέ χημικές ουσίες¹². Λαμβάνοντας υπόψη την ανομοιογένεια των πνευμονικών αλλοιώσεων στις βρογχεκτασίες, ως προς την έκταση, την τοπογραφία, τον τύπο της βλάβης και τις συνυπάρχουσες βλάβες των αεραγωγών και του

παρεγχύματος^{1,2,13-15}, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι οι ασθενείς με βρογχεκτασίες εμφανίζουν ποικίλα πρότυπα αναπνευστικής λειτουργίας. Όπως και σε παλαιότερες αναφορές¹⁵⁻¹⁷, οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρες βρογχεκτασίες οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη μας χαρακτηρίζονταν από μια ποικιλία προτύπων αναπνευ-

στικής λειτουργίας: αποφρακτικό, μικτό (αποφρακτικό-περιοριστικό) και φυσιολογικό πρότυπο.

Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς με μειωμένη ικανότητα άσκησης είχαν σημαντικά χαμηλότερο FEV₁ και FVC, χαμηλότερη TLC, υψηλότερο RV, υψηλότερο πηλίκο RV/TLC και χαμηλότερη P_aO₂, συγκριτικά με εκείνους με φυσιολογική ικανότητα άσκησης. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τα αντίστοιχα των Swaminathan et al⁴, οι οποίοι διαπίστωσαν χαμηλότερο FEV₁ και FVC και υψηλότερο RV σε 17 παιδιά και εφήβους με βρογχεκτασίες, ηλικίας 7-17 ετών, συγκριτικά με τα υγιή δείγματα. Ωστόσο, στη μελέτη των Edwards et al¹⁸, δεν αναγνωρίστηκε κάποια σταθερή συσχέτιση ανάμεσα στην αναπνευστική λειτουργία και τις παραμέτρους της άσκησης, σε παιδιατρικούς ασθενείς με βρογχεκτασίες.

Στη μελέτη μας, ο περιορισμός εκπνευστικής ροής (EFL) αποτέλεσε ένα σημαντικό εύρημα στους ασθενείς με δυσανεξία στην άσκηση, καθώς οι 5 από τους 7 ασθενείς με μειωμένη ικανότητα άσκησης εκδήλωσαν EFL σε ηρεμία, σε αντίθεση με τους ασθενείς με φυσιολογική ικανότητα άσκησης. Μόνο 2 ασθενείς εμφάνιζαν EFL σε καθιστή και σε ύπτια θέση, στους οποίους διαπιστώθηκε η χαμηλότερη τιμή WRmax. Ο EFL αναφέρεται σε μία λειτουργική κατάσταση στην οποία η εκπνευστική ροή αδυνατεί να αυξηθεί με αύξηση της διαπνευμονικής πίεσης, συνεπώς είναι μέγιστος στις συνθήκες αυτές¹⁹. Φυσιολογικά παρατηρείται κατά τη διάρκεια της μανούβρας FVC, αλλά η παρουσία του κατά τη φυσιολογική αναπνοή, είτε σε ηρεμία είτε στην άσκηση, αποτελεί παθολογικό εύρημα και συσχετίζεται με τη δυναμική υπερδιάταση, το αυξημένο εισπνευστικό φορτίο λόγω ενδογενών θετικών τελο-εκπνευστικών πιέσεων (positive end-expiratory pressure, PEEP) και τη μείωση της ισχύος των εισπνευστικών μυών²⁰. Σε πρόσφατη μελέτη³ δείξαμε ότι ο EFL αποτελεί συχνό εύρημα των ασθενών με βρογχεκτασίες σε ηρεμία και μάλιστα, 5 από τους 15 ασθενείς μας (33%) εκδήλωναν EFL σε ηρεμία.

Στους ίδιους 15 ασθενείς της παρούσας μελέτης, οι Koulouris et al³ έδειξαν ότι υπάρχει στενή συσχέτιση του WRmax (% προβλ.) με τη βαθμολογία στην κλίμακα δύσπνοιας MRC (r = -0,88), το FEV₁ % προβλ. (r = 0,83) και τη βαθμολογία EFL (r = -0,78). Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε, επίσης, ότι ο $\dot{V}O_2\max$ (% προβλ.) συσχετίζεται σημαντικά με το FEV₁ % προβλ. (r = 0,81), τη βαθμολογία κατά MRC (r = -0,73) και με τον EFL (r = -0,59), αν και οι τιμές των σταθερών συσχέτισης κατά Pearson ήταν χαμηλότερες. Σύμφωνα με τους Koulouris et al³, ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης του WRmax είναι η βαθμολογία στην κλίμακα δύσπνοιας MRC. Ακόμη, δεν αποτελεί έκπληξη η ανεύρεση στενής

συσχέτισης μεταξύ της ικανότητας άσκησης, εκφραζόμενης είτε ως WRmax (% προβλ.) ή ως $\dot{V}O_2\max$ (% προβλ.), και της βαθμολογίας στην κλίμακα δύσπνοιας MRC, καθώς η τελευταία εξ' ορισμού αντιπροσωπεύει πρακτικά την ικανότητα εκτέλεσης των καθημερινών δραστηριοτήτων από τους ασθενείς.

Η μειωμένη απόδοση στην άσκηση συσχετίστηκε με το μειωμένο $\dot{V}_{E\max}$, τη χαμηλή αναπνευστική εφεδρεία (αυξημένος λόγος $\dot{V}_{E\max}/MVV$), το χαμηλότερο οξυγόνο παλμού, τον χαμηλότερο αναπνευστικό ουδό, τον αποκορεσμό και την υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα Borg. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταγραφεί από τους Swaminathan et al⁴, σύμφωνα με τους οποίους βρογχεκτατικοί ασθενείς ηλικίας 7-17 ετών εμφάνισαν χαμηλότερα $\dot{V}O_2\max$ και $\dot{V}_{E\max}$, ενώ ο αποκορεσμός της αιμοσφαιρίνης <88% στη μέγιστη άσκηση ήταν συχνό εύρημα. Ηερμηνεία της μειωμένης απόδοσης στην άσκηση σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρες βρογχεκτασίες μπορεί να αποδοθεί ως εξής: Κατά τη διάρκεια της άσκησης, οι ασθενείς πρέπει να αυξήσουν κατάλληλα τον αερισμό ανά λεπτό, ώστε να καλύψουν τις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες της άσκησης και να διατηρήσουν τη φυσιολογική ανταλλαγή αερίων. Για την αύξηση του αερισμού κατά τη διάρκεια της άσκησης, οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν EFL σε ηρεμία αποδίδουν μεγαλύτερους αναπνευστικούς όγκους, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της δυναμικής υπερδιάτασης και την περαιτέρω αύξηση της ενδογενούς PEEP, την επιβάρυνση των εισπνευστικών μυών με αυξημένο φορτίο και την εμφάνιση δύσπνοιας. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς αυτοί αδυνατούν να επιτύχουν τα υψηλά επίπεδα V_Tmax και κατ' επέκταση $\dot{V}_{E\max}$, κυρίως λόγω του μηχανικού φορτίου που προκαλούν οι αυξημένες αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Η απόφραξη των αεραγωγών και η μηχανική απορρύθμιση προκαλούν σημαντική μείωση του MVV σε βρογχεκτατικούς ασθενείς με περιορισμό της ροής και, επομένως, ο λόγος $\dot{V}_{E\max}/MVV$ ανευρίσκεται αυξημένος. Οι ασθενείς με βρογχεκτασίες και ιδιαίτερα με περιορισμό ροής σε ηρεμία ομοιάζουν με τους ασθενείς με ΧΑΠ ως προς τον περιορισμό του αερισμού κατά την άσκηση²¹. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η έννοια της δυναμικής υπερδιάτασης είναι υποθετική (προέρχεται κυρίως από μελέτες σε ασθενείς με ΧΑΠ και αναπαράγεται από το γεγονός ότι ο EFL σε ηρεμία, ο οποίος έχει αναγνωριστεί ως ο κύριος μηχανισμός που οδηγεί σε υπερδιάταση, ανιχνεύεται στην πλειοψηφία των ασθενών με βρογχεκτασίες και μειωμένη ικανότητα άσκησης), καθώς στη μελέτη μας δεν υπολογίστηκε η εισπνευστική ικανότητα (inspiratory capacity, IC) κατά τη διάρκεια της άσκησης. Ο περιορι-

σμός αυτός οφείλεται στο πρωτόκολλο της μελέτης, καθώς ο προσδιορισμός της IC στα διάφορα στάδια της άσκησης πραγματοποιείται σε άσκηση υπό σταθερό φορτίο και όχι σταδιακά αυξανόμενης έντασης και απαιτεί σταθερό (κατά τις τελευταίες 2-3 αναπνοές) επίπεδο τελο-εκπνευστικού όγκου (end-expiratory lung volume, EELV)²². Το οξυγόνο παλμού κατά τη μέγιστη άσκηση ($\dot{V}O_2/HR$) βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερο σε ασθενείς με μειωμένη ανοχή στην άσκηση. Γενικά, το γεγονός αυτό μπορεί να υποδηλώνει είτε μειωμένο όγκο παλμού είτε παθολογική απόδοση ή χρήση του οξυγόνου από τους περιφερικούς μυς (δηλ. deconditioning). Καθώς οι ασθενείς μας δεν είχαν ιστορικό καρδιακής νόσου και ο τυπικός προληπτικός καρδιολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός, deconditioning θεωρείται μία λογική ερμηνεία, όπως συμβαίνει και στη ΧΑΠ²³, με δεδομένο και ότι η μυϊκή κόπωση των κάτω άκρων αναφέρθηκε συχνά κατά τη μέγιστη άσκηση. Ωστόσο, σε μία πρόσφατη αναφορά δεν διαπιστώθηκαν διαταραχές των σκελετικών μυών σε βρογχεκτατικούς ανήλικους ασθενείς²⁴. Θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι κατά τη διάρκεια της άσκησης συνέβη μία πιθανή αιμοδυναμική διαταραχή λόγω του EFL, της δυναμικής υπερδιάτασης και της συνοδής PEEPi, η οποία επιδείνωσε την καρδιακή παροχή²⁵ και συνετέλεσε στον περιορισμό της ικανότητας άσκησης. Επιπλέον, υποστηρίζεται από ορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα ότι οι βρογχεκτασίες ενδέχεται να επηρεάζουν τη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας²⁶. Οι ασθενείς με βρογχεκτασίες και μειωμένη ικανότητα άσκησης παρουσίασαν αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης στη μέγιστη άσκηση, ο οποίος συντελεί σημαντικά στον περιορισμό της άσκησης. Ο αποκορεσμός μπορεί να αποδοθεί στη μείωση του \dot{V}_{Emax} σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υποξαιμία στην ηρεμία και σε μία συνυπάρχουσα περιοριστικού τύπου διαταραχή λόγω παρεγχυματικής συμμετοχής. Επιπλέον, ο χαμηλότερος λόγος $\dot{V}O_2/HR$ κατά τη μέγιστη άσκηση πιθανότατα συνετέλεσε στη μείωση του S_pO_2 στους ασθενείς αυτούς (μέσω της μειωμένης καρδιακής παροχής, της αυξημένης απόδοσης οξυγόνου στην περιφέρεια και της μείωσης της μικτής φλεβικής PO_2). Η υπόθεση της διαταραγμένης μεταφοράς οξυγόνου στην περιφέρεια, είτε λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής είτε λόγω παθολογικής αποδέσμευσης του οξυγόνου, ενισχύεται από την ανεύρεση σημαντικά χαμηλότερου αναερόβιου ουδού και από την παρατηρούμενη τάση για χαμηλότερη, αν και εντός των φυσιολογικών ορίων, κλίση $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ στους ασθενείς με δυσανεξία στην άσκηση. Κατά τη μέγιστη άσκηση, η βαθμολογία στην

κλίμακα δύσπνοιας Borg ήταν σημαντικά υψηλότερη στους βρογχεκτατικούς ασθενείς με μειωμένη ικανότητα άσκησης, γεγονός που πιθανότατα αντανάκλα τη σημαντική διαταραχή του αναπνευστικού μηχανισμού στους ασθενείς αυτούς. Ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι το 69% των διακυμάνσεων του $\dot{V}O_{2max}$ σε ασθενείς με βρογχεκτασίες είναι δυνατό να ερμηνευθεί από τον κορεσμό κατά τη μέγιστη άσκηση, δηλ. μία παράμετρο η οποία λαμβάνεται εύκολα και οικονομικά με το παλμικό οξύμετρο.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με βρογχεκτασίες και παθολογικές μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων (ιδιαίτερα με χαμηλό FEV₁, FVC και αναπνεύσιμο EFL), καθώς και με υψηλότερο βαθμό χρόνιας δύσπνοιας, αξιολογούμενης με την κλίμακα MRC, επιδεικνύουν μειωμένη ικανότητα άσκησης. Η δυσανεξία στην άσκηση των ασθενών αυτών συσχετίζεται με το χαμηλό \dot{V}_{Emax} , τη μειωμένη αναπνευστική εφεδρεία (αυξημένος λόγος \dot{V}_{Emax}/MVV), τον αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης, το χαμηλό οξυγόνο παλμού κατά τη μέγιστη άσκηση και τον χαμηλό αναερόβιο ουδό, καθώς και τη σχετικά υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα δύσπνοιας Borg. Φαίνεται ότι ο περιορισμός του αερισμού, ο αποκορεσμός και η διαταραχή της μεταφοράς και της χρήσης του οξυγόνου στην περιφέρεια (είτε λόγω δυσλειτουργίας των περιφερικών μυών είτε λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής, συνεπεία του EFL, της υπερδιάτασης και της PEEPi) αποτελούν τους βασικούς παράγοντες που συντελούν στον περιορισμό της άσκησης σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρες βρογχεκτασίες. Τέλος, η μέγιστη αερόβια ικανότητα ($\dot{V}O_{2max}$, % προβλ.) των βρογχεκτατικών ασθενών μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια με τη βοήθεια μίας εύκολα προσδιορίσιμης παραμέτρου (όπως είναι ο S_pO_2 κατά τη μέγιστη άσκηση, ο οποίος προσδιορίζεται με το παλμικό οξύμετρο), σε περιπτώσεις στις οποίες δεν υπάρχει η δυνατότητα διενέργειας πλήρους καρδιοαναπνευστικού ελέγχου.

Ο προσδιορισμός του βαθμού απόδοσης στην άσκηση και η αναγνώριση των παραγόντων που την περιορίζουν, σε κάθε περιοριστική νόσο, μπορούν να συμβάλλουν σημαντικά στο σχεδιασμό και την καθιέρωση εξατομικευμένων θεραπευτικών μεθόδων, όπως είναι η πνευμονική αποκατάσταση. Πρέπει να σημειωθεί ότι μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις ή μελέτες που επιβεβαιώνουν την επίδραση της αποκατάστασης στους ασθενείς με βρογχεκτασίες^{27,28}, αν και έχει φανεί ότι ψυχολογική επίδραση και η ποιότητα ζωής τους συνδέονται με τη δύσπνοια και την ικανότητα απόδοσης στην άσκηση^{29,30}. Μετά και τη δημοσίευση ορισμένων πιο πρόσφατων μελετών, οι οποίες

κατέγραψαν την αποτελεσματικότητα της πνευμονικής αποκατάστασης στη βελτίωση της ανοχής στην άσκηση σε βρογχεκτατικούς ασθενείς^{31,32}, έχει προκύψει εντονότερη η ανάγκη κατανόησης των παραγόντων που περιορίζουν την ικανότητα άσκησης σε ασθενείς με βρογχεκτασίες, η

οποία είναι βασικής σημασίας για τη δομή του προγράμματος πνευμονικής αποκατάστασης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Exercise testing and exercise-limiting factors in patients with bilateral bronchiectasis

Epaminondas N. Kosmas¹,
Joseph Milic-Emili²,
Stamatia Retsou³,
Marina Kontogiorgi³,
Katerina Dimakou⁴,
Charalampos Roussos³,
Nikolaos G. Koulouris³

¹3rd Dept. of Pneumology Medicine & Centre of Pneumology Rehabilitation, Hospital for Chest Diseases "Sotiria", Athens, Greece

²Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Canada

³Respiratory Function Laboratory, 1st Department of Respiratory Medicine, University of Athens Medical School, Hospital for Chest Diseases "Sotiria", Athens, Greece

⁴6th Dept. of Pneumology Medicine, Hospital for Chest Diseases "Sotiria", Athens, Greece

Key words:

- bronchiectasis
- exercise
- expiratory flow limitation
- lung function
- dyspnoea

Correspondence:

Epaminondas N. Kosmas, MD, FCCP
3rd Dept. of Pneumology Medicine & Centre of Pneumology Rehabilitation, Hospital for Chest Diseases "Sotiria", Athens, Greece
152 Mesogeion Ave., 11527 Athens, Greece
Tel.: + 30 210 7772495
Fax: + 30 210 7702241
E-mail: enkosmas@yahoo.com

SUMMARY. **Introduction:** Exercise capacity is reduced in many patients with bronchiectasis, but there is little information available regarding exercise responses in these patients. **Objectives:** The aim of this study was to investigate exercise capacity and exercise responses in patients with bilateral bronchiectasis in order to identify possible exercise-limiting factors. **Population and Methods:** Fifteen patients with bronchiectasis aged 50 ± 16 years underwent lung function testing, including assessment of tidal expiratory flow limitation (EFL), and performed a maximum incremental (20 watts/min) symptom-limited bicycle exercise test. **Results:** Exercise performance was reduced in 7 of the 15 patients, particularly in those with a greater degree of impairment of lung function, and specifically lower FEV₁ ($p < 0.001$) and FVC ($p < 0.001$). EFL was detected in 5 of the 7 patients with exercise limitation and absent in all with normal exercise capacity. Patients with reduced exercise capacity exhibited significantly lower maximal ventilation ($\dot{V}_{E\max}$ %pred; $p < 0.001$), maximal tidal volume ($V_{T\max}$; $p = 0.03$), breathing reserve (higher $\dot{V}_{E\max}/MVV$; $p < 0.001$), peak-exercise oxygen saturation measured by pulse oximetry (S_pO_2 , $p < 0.001$), O₂-pulse ($p < 0.001$) and anaerobic threshold (AT, $p < 0.001$) and perceived a higher degree of dyspnoea (Borg score; $p = 0.007$). The best correlate of maximal work rate (WR_{max}, %pred) was the AT ($r = 0.90$, $r^2 = 0.81$, $p < 0.001$), while for peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2\max}$, %pred) the most significant correlation was the peak-exercise S_pO_2 ($r = 0.83$, $r^2 = 0.69$, $p < 0.001$). **Conclusions:** Patients with bronchiectasis who have tidal EFL and a low FEV₁ exhibit a reduction in exercise capacity. Ventilatory limitation, desaturation and impaired O₂-transport/utilization to the periphery appear to be the principal factors limiting exercise. $\dot{V}O_{2\max}$ can be predicted accurately from parameters obtained by simple means, such as peak-exercise S_pO_2 obtained by pulse oximetry. *Pneumon* 2009, 22(4):306-314.

INTRODUCTION

Bronchiectasis is characterized by chronic dilatation and distortion of bronchi and bronchioles, caused by destruction of the elastic and muscular components of the bronchial walls. Bronchiectasis was a common disabling and often fatal illness in the pre-antibiotic era, but has ceased to be a significant problem in the developed world since the advent of improved socioeconomic conditions, greater availability of antibiotics for the treatment of respiratory tract infections and widespread use of vaccines in childhood^{1,2}. Bronchiectasis, however, continues to be an important health problem in underdeveloped and developing countries. In recent years there have been only a few studies of lung function in patients with bronchiectasis, and no reports have been published dealing with cardiopulmonary exercise responses and factors limiting exercise performance in these patients. The authors and other investigators^{3,4} have shown that peak work rate (WRmax %pred) is reduced in a number of patients with bronchiectasis and is significantly correlated with chronic dyspnoea, assessed according to the Medical Research Council (MRC) score.

EFL = expiratory flow limitation
 MRC = Medical Research Council
 WR = cycle work rate
 $\dot{V}O_2$ = oxygen uptake
 \dot{V}_E = ventilation
 MVV = maximal voluntary ventilation
 S_pO_2 = oxygen saturation measured by pulse oximetry
 FEV_1 = forced expiratory volume in the 1st second
 NEP = negative expiratory pressure
 $\dot{V}CO_2$ = carbon dioxide output
 V_T = tidal volume
 f_R = respiratory frequency
 HR = heart rate
 FVC = forced vital capacity
 FEF_{25-75} = midexpiratory flow rate
 RV = residual volume
 TLC = total lung capacity
 V_D/V_T = dead space/tidal volume ratio
 PEEPi = intrinsic positive end-expiratory pressure
 BMI = body mass index
 FRC = functional residual capacity
 D_LCO = carbon monoxide diffusion capacity
 P_aO_2 = oxygen partial pressure in arterial blood
 P_aCO_2 = carbon dioxide partial pressure in arterial blood
 V_T/T_I = mean inspiratory flow
 T_I/T_{tot} = fraction of inspiratory time to duty cycle period
 $\dot{V}O_2/HR$ = oxygen pulse
 AT = anaerobic threshold

OBJECTIVES

The objective of this study was three-fold: first to assess exercise performance and peak exercise responses of the respiratory, cardiovascular and peripheral muscular systems in stable patients with bilateral bronchiectasis; second to define factors limiting exercise; third to investigate possible correlations of exercise capacity to resting lung function data and tidal expiratory flow limitation (EFL).

METHODS

Subjects

Fifteen ambulatory Caucasian patients with bronchiectasis (4 males) aged 50 ± 16 years agreed to participate in this exercise protocol. They were among 23 subjects who participated in an earlier study investigating correlations between resting lung function, dyspnoea and WRmax in bronchiectasis³. The patients in the present study fulfilled the following inclusion criteria: 1) Bilateral bronchiectatic lesions confirmed by history, chest X-ray and high resolution computerized tomography (HRCT); 2) Stable condition (no infection or other type of exacerbation in the preceding 2 months necessitating medical intervention or hospitalization, and stable volume and quality of daily sputum production); 3) No clinical or laboratory evidence of allergic bronchopulmonary aspergillosis, cystic fibrosis, respiratory, cardiovascular or other disease; 4) Lifelong non-smoking status; and 5) Body mass index (BMI) not in the range of underweight or grossly obese. Nine of the patients included had post-infective and 6 had post-tuberculous bilateral bronchiectasis. The study had the approval of the Institutional Ethics Committee and informed consent was obtained from all patients.

This study was sequential to an investigation of a subpopulation of stable patients with bronchiectasis in whom the presence of tidal EFL had been detected at rest and the predictive power of resting lung function tests on exercise capacity had been assessed³.

Resting lung function – Expiratory flow limitation - Chronic dyspnoea

All the study patients underwent a routine cardiac evaluation, comprising clinical examination by a cardiologist, chest X-ray, blood pressure (BP) measurement, electrocardiogram (ECG) and echocardiography, and full lung function testing. Forced spirometry was performed

with a screen pneumotachograph (Screenmate; Erich Jaeger GmbH & Co., Hochberg, Germany), and static lung volumes (helium dilution technique) and D_LCO (single breath-hold method) were measured with Benchmark Transfer Test (Morgan PK Ltd, Rainham, UK). Detection of obstructive, restrictive and mixed lung function patterns was made according to the European Coal and Steel Community method⁵. Arterial blood gases were measured with a blood gas analyzer (288 Blood Gas System; Ciba Corning, MA, USA). Tidal EFL in sitting and supine positions was assessed at rest by the method based on application of a negative expiratory pressure (NEP) of -3.5 cmH₂O at the airway opening during tidal expiration⁶. An increase of expiratory flow with NEP, relative to the preceding breath, was taken as indicating absence of EFL (i.e., non-expiratory flow limitation, NFL). In contrast, when expiratory flow with NEP did not increase, as compared to the preceding control breath, during the entire or a portion of the study breath, this was considered as EFL. Quantification of EFL was made according to the 5-point scoring system proposed by Eltayara and coworkers⁷ (0: NFL seated and supine; 1: NFL seated and EFL $<50\%V_T$ supine; 2: NFL seated and EFL $>50\%V_T$ supine; 3: EFL $<50\%V_T$ seated; 4: EFL $>50\%V_T$ seated).

Chronic dyspnoea was assessed using the modified 6-point scale of the MRC dyspnoea score: (score 0, not troubled by dyspnoea; score 5, too breathless to leave the home or breathless when dressing or undressing).

Exercise testing

All patients performed an incremental symptom-limited exercise test on an electrically braked cycle ergometer (Model A1; Instrumenten Lode N.V., Groningen, Netherlands) and using an automated cardiopulmonary exercise system (Benchmark Exercise Test; PK Morgan Ltd, Rainham, UK). Exercise tests were performed immediately after resting lung function testing and detection of EFL with NEP.

After a 3-minute warm-up period, the patients cycled at 50-60 revolutions/min with the external power increased in 1-minute steps of 20 watts to the limit of their tolerance. Patients were verbally encouraged during the exercise test to reach their maximum. In this way, their maximal mechanical power output (WRmax) was determined. Oxygen saturation, ECG and BP were continuously monitored with a vital signs monitor attached to the metabolic chart (Monitor M-1; PK Morgan Ltd, Kent, UK). A $S_pO_2 <88\%$ or a fall in S_pO_2 (δS_pO_2) $\geq 4\%$ of baseline

value was considered as desaturation⁸. Oxygen uptake ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide output ($\dot{V}CO_2$), ventilation (\dot{V}_E), tidal volume (V_T), respiratory frequency (f_R) and heart rate (HR) were recorded continuously and a 10-second average was used for the analysis of the results. The anaerobic threshold (AT) was derived from the $\dot{V}O_2/\dot{V}CO_2$ diagram (V-slope method)⁹ with the complementary use of the ventilatory equivalents method. The predicted normal values were those of Jones¹⁰. Maximal voluntary ventilation (MVV) was calculated as the product of $FEV_1 \times 35$. Breathlessness at peak exercise was assessed using the Borg dyspnoea scale.

Statistical analysis

Results were expressed as mean \pm SD. Statistical comparison of differences between the patients with normal and those with reduced exercise capacity was made using the unpaired Student's t-test. The Fisher exact test was used to explore the association between the reduction in exercise capacity and EFL. Pearson correlation coefficients and linear regression analysis were used to assess the strength of association between dependent (WRmax %pred, $\dot{V}O_{2max}$ %pred) and independent (\dot{V}_{Emax} , \dot{V}_{Emax}/MVV , S_pO_2 , Borg score, AT %pred, $\dot{V}O_{2max}$ and $\dot{V}O_2/HR$) variables. All analyses were performed with a commercially available statistical software package (Sigma Stat v.2.03; Jandel Scientific, SPSS Inc., CA, USA). A value of $p < 0.05$ was taken to be statistically significant.

RESULTS

The incremental symptom-limited exercise test performed by all patients on the bicycle was considered as maximal since it fulfilled at least one of the relevant criteria⁹. Seven patients (47%) were found to have impaired exercise capacity (WRmax $<80\%$ pred and $\dot{V}O_{2max}$ $<84\%$ pred), while in the remaining 8 patients both WRmax (%pred) and $\dot{V}O_{2max}$ (%pred) were within normal limits (WRmax $\geq 80\%$ pred and $\dot{V}O_{2max}$ $\geq 84\%$ pred) according to recently published guidelines¹⁰. The demographic data, lung function findings, MRC dyspnoea score and 5-point EFL score of the 15 patients, as a group and stratified according to their exercise capacity are presented in Table 1. Patients with reduced exercise capacity showed significant impairment of lung mechanics (lower FEV₁, FVC and TLC, and higher RV and RV/TLC) and had lower P_aO_2 in comparison to patients with normal exercise capacity. EFL was detected at rest in 5 of the 7 patients

TABLE 1. Anthropometric characteristics, resting lung function data, expiratory flow limitation (EFL) and MRC chronic dyspnoea score of 15 patients with bronchiectasis, with or without reduction in exercise capacity*

	All patients (n=15)	Normal exercise capacity (n=8)	Reduced exercise capacity (n=7)	p-value
Age, years	50±16 (24-81)	43±15	58±13	NS
Gender, male -female	4 -11	1 - 7	3 - 4	
BMI, kg/m ²	24±3 (20-28)	23±2	25±4	NS
FEV ₁ , % pred	65±28 (30-112)	89±12	39±12	<0.001
FVC, % pred	83±23 (36-119)	101±13	63±14	<0.001
FEV ₁ /FVC, %	64±16 (36-88)	75±8	51±13	<0.001
FEF ₂₅₋₇₅ , % pred	35±28 (6-95)	59±23	14±9	0.002
TLC, % pred	81±12 (49-98)	88±7	74±14	0.03
FRC, % pred	81±16 (56-109)	84±15	77±18	NS
RV, % pred	80±18 (57-117)	72±12	90±20	0.049
RV/TLC, %	35±11 (18-51)	27±7	44±6	<0.001
D _L CO, % pred	72±16 (42-104)	78±12	65±17	NS
P _a O ₂ , mmHg	78±11 (53-92)	85±5	71±12	0.01
P _a CO ₂ , mmHg	41±6 (30-51)	39±5	43±7	NS
EFL, n of patients	5 of 15	None of 8	5 of 7	0.007**
5-point EFL score	***	***	1.4±1.3 (0-3)	
MRC dyspnoea score	1.53±1.00 (0-3)	0.88±0.64	2.29±0.76	0.002

*Values given as means±SD with ranges in parentheses.

*** None of the patients with normal exercise capacity exhibited EFL.

p-values pertain to differences between patients with normal and those with reduced exercise capacity (unpaired t-test, **Fisher Exact test).

with exercise intolerance while all patients with normal exercise performance were NFL. According to the Fisher exact test, EFL is a significant predictor of reduction in exercise capacity ($p=0.007$). In addition, the MRC chronic dyspnoea score was significantly higher in patients with reduced exercise capacity.

Table 2 shows the peak exercise data of the 15 patients as a group and stratified according to their exercise capacity. In the 7 patients with reduced exercise capacity, the main symptomatic reasons for stopping exercise were dyspnoea (2 patients), leg fatigue (2 patients) or a combination of both (3 patients). As shown in Table 2 and Figure 1, peak exercise ventilation ($\dot{V}_{E\max}$) was significantly lower in the group of patients with reduced exercise capacity. This was associated with a significantly lower maximal tidal volume ($V_{T\max}$). The $\dot{V}_{E\max}/MVV$ ratio was significantly higher, indicating that patients with reduced exercise capacity had a lower breathing reserve at peak exercise. The peak exercise S_pO_2 and the oxygen pulse ($\dot{V}O_2/HR$) were significantly lower and the Borg dyspnoea score was significantly higher in the group with exercise intolerance. The AT was significantly lower

in patients with reduced exercise capacity. It should be underlined that 3 of the 7 patients with exercise limitation had an abnormally low AT (<40 %pred. $\dot{V}O_2\max$), and in 3 other patients in the same group, AT was at the lower normal limits. None of the patients with normal exercise capacity had a low or low-normal AT. All 15 patients had a normal response of estimated V_D/V_T , normal ventilatory equivalent ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ both at peak exercise and at AT), and normal heart rate response, and their slope $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ was within normal limits.

According to univariate regression analysis, both WR_{\max} (%pred) and $\dot{V}O_2\max$ (%pred) correlated significantly with $\dot{V}_{E\max}$ (either as an absolute value or as %pred), $\dot{V}_{E\max}/MVV$, peak-exercise S_pO_2 , Borg score, AT (%pred. $\dot{V}O_2\max$) and $\dot{V}O_2/HR$ (either absolute or %pred). Pearson's correlation coefficients are shown in Table 3. The strongest statistical correlations were observed between WR_{\max} (%pred) and AT (%pred. $\dot{V}O_2\max$) ($r = 0.90$, $p < 0.001$ (Fig. 2), explaining 81% of the WR_{\max} variance) and between $\dot{V}O_2\max$ (%pred) and peak-exercise S_pO_2 ($r = 0.83$, $p < 0.001$, Figure 3, explaining 69% of the $\dot{V}O_2\max$ variance).

TABLE 2. Peak exercise responses of 15 patients with bronchiectasis with or without reduction in exercise capacity*

	All patients (n=15)	Normal exercise capacity (n=8)	Reduced exercise capacity (n=7)	p-value
WRmax, w	100±32	115±33	83±21	0.048
WRmax, % pred	77±17	91±8	62±9	<0.001
$\dot{V}O_2$ max, l/min	1.53±0.46	1.86±0.36	1.17±0.22	<0.001
$\dot{V}O_2$ max, % pred	79±25	99±15	57±5	<0.001
$\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$, ml/min/w	8.9±0.9	9.3±0.4	8.4±0.8	NS
AT, %pred. $\dot{V}O_2$ max	47±7	52±5	41±5	<0.001
RER	1.04±0.05	1.06±0.04	1.02±0.05	NS
\dot{V}_E max, l/min	38±11	45±10	31±5	0.004
\dot{V}_E max, % pred	56±12	64±6	45±5	<0.001
\dot{V}_E max /MVV, %	66±19	52±10	81±13	<0.001
\dot{V}_E max/ $\dot{V}O_2$ max	26±5	25±5	27±5	NS
\dot{V}_E max/ $\dot{V}CO_2$ max	32±5	32±6	33±4	NS
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ @AT	24±5	23±5	26±4	NS
V_T max, l	1.28±0.33	1.45±0.33	1.09±0.23	0.03
f_R max, bpm	31±5	32±6	29±4	NS
V_T/T_I , l/min	84±23	95±20	65±12	0.004
T_I/T_{tot}	0.48±0.03	0.48±0.03	0.48±0.02	NS
V_D/V_T	0.21±0.04	0.21±0.03	0.22±0.05	NS
S_pO_2 , %	91±6	96±2	86±4	<0.001
HRmax, bpm	151±18	160±15	140±15	0.03
HRmax, % pred	89±7	90±4	87±9	NS
$\dot{V}O_2$ /HR, ml/beat	10.0±2.2	11.6±1.6	8.3±1.0	<0.001
$\dot{V}O_2$ /HR, % pred	89±26	109±18	66±10	<0.001
Borg dyspnoea score	4.4±1.7	3.3±0.9	5.5±1.6	0.007

*Values given as means±SD.

p-values pertain to differences between patients with normal and those with reduced exercise capacity.

Finally, it should be noted that no statistically significant difference was found with respect to demographic variables, lung function, EFL, exercise capacity, peak exercise responses and chronic dyspnoea, between patients with post-infective and those with post-tuberculous bronchiectasis.

DISCUSSION

This study confirms that a substantial proportion (47% in this series) of adult patients with bilateral bronchiectasis exhibit a reduction in maximal work rate (WRmax) and in peak aerobic capacity ($\dot{V}O_2$ max). Exercise limitation is related significantly to decreased ventilation, low breathing reserve, lower O_2 -pulse, lower AT, desaturation and a higher Borg score. AT appears to be the best correlate of WRmax, while $\dot{V}O_2$ max can be predicted from

peak-exercise saturation. In addition, the patients with bronchiectasis who had exercise intolerance, had a significant degree of impairment of lung mechanics (lower FEV₁, FVC, tidal EFL and lower TLC; higher RV and RV/TLC), lower P_aO₂ and a higher MRC dyspnoea score, compared to those with normal exercise capacity.

Bronchiectasis was first described by Laennec in 1821¹¹, but it was a neglected subject until the late 1910's when bronchography was made practicable by using opaque chemical substances¹². Considering the lack of homogeneity in the ways in which the lungs can be involved in bronchiectasis, including the extent, topography, type of lesions and concomitant airway and parenchymal disease^{1,2,13-15}, it is not surprising that patients with bronchiectasis demonstrate a variety of lung function patterns. In line with previous reports¹⁵⁻¹⁷, the patients in this study with bilateral bronchiectasis were characterized

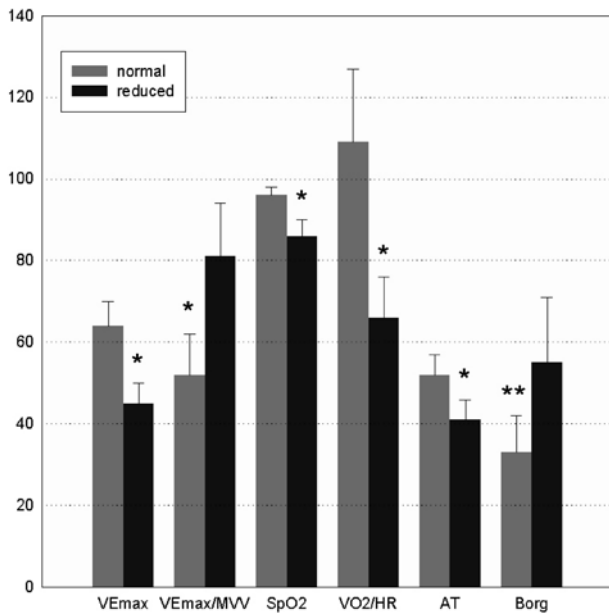


FIGURE 1. Differences between patients with bronchiectasis with normal (light blue colour) and reduced (dark blue colour) exercise capacity, with respect to $\dot{V}_{E\max}$ (%pred), $\dot{V}_{E\max}/MVV$ (%), S_{pO_2} (%), $\dot{V}O_2/HR$ (%pred), AT (%pred. $\dot{V}O_2\max$) and Borg dyspnoea score (expressed as X10 for purposes of the graph scaling). *p<0.001, **p=0.007.

TABLE 3. Pearson correlation coefficients (r) of significant correlations of WRmax (%pred) and $\dot{V}O_2\max$ (%pred) with various parameters, at peak exercise, ordered by the level of statistical significance

Dependent Variables	Correlation coefficient (r)	p-value
WRmax, % pred	AT, %pred. $\dot{V}O_2\max$	0.90 <0.001
	$\dot{V}_{E\max}$, %pred	0.87 <0.001
	$\dot{V}_{E\max}/MVV$, %	-0.80 <0.001
	$\dot{V}O_2/HR$, %pred	0.77 <0.001
	S_{pO_2} , %	0.76 0.001
	Borg score	-0.68 0.005
	S_{pO_2} , %	0.83 <0.001
	$\dot{V}O_2\max$, % pred	$\dot{V}_{E\max}$, %pred
AT, %pred. $\dot{V}O_2\max$		0.75 0.001
$\dot{V}_{E\max}/MVV$, %		-0.74 0.002
$\dot{V}O_2/HR$, %pred		0.71 0.003
Borg score		-0.63 0.01

by a variety of lung function profiles: obstructive, mixed (obstructive-restrictive) or normal.

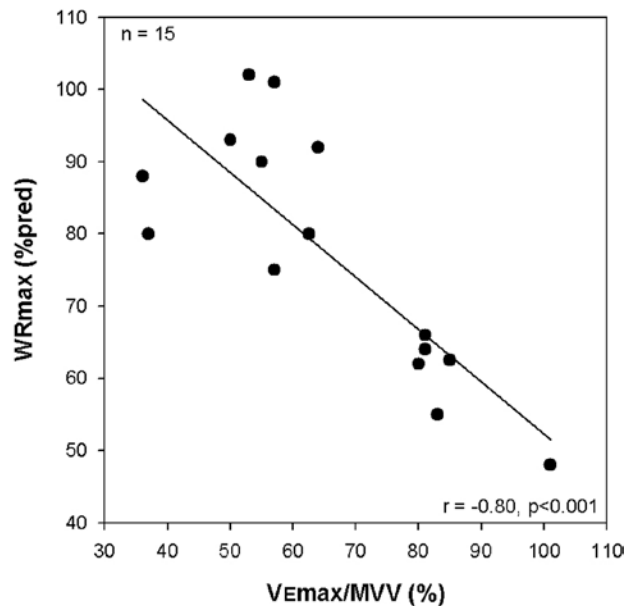
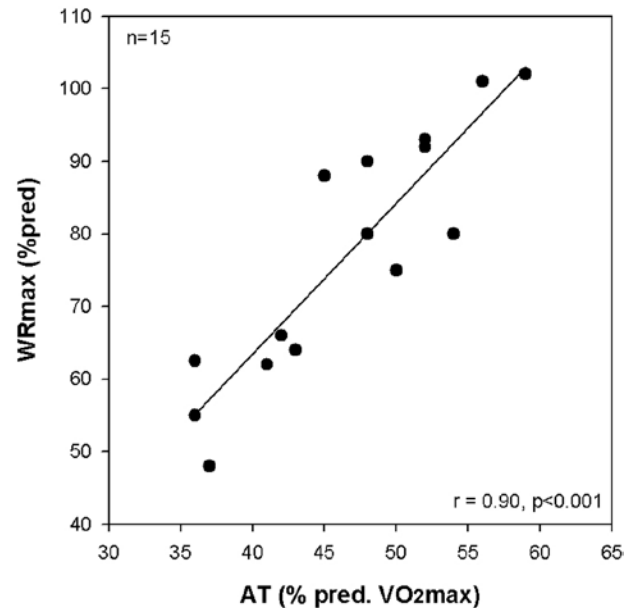


FIGURE 2. Correlation of WRmax (%pred) with anaerobic threshold (AT) (%pred. $\dot{V}O_2\max$) in 15 patients with bronchiectasis patients. Each point represents a single patient.

In this study, the patients with reduced exercise capacity had significantly lower FEV₁ and FVC, lower TLC, higher RV, a higher RV/TLC ratio and lower P_aO₂ than those with normal exercise capacity. These findings are in agreement with those of Swaminathan et al⁴ who found lower FEV₁ and FVC and higher RV in 17 children and adolescents with bronchiectasis in the age range 7-17 years than in

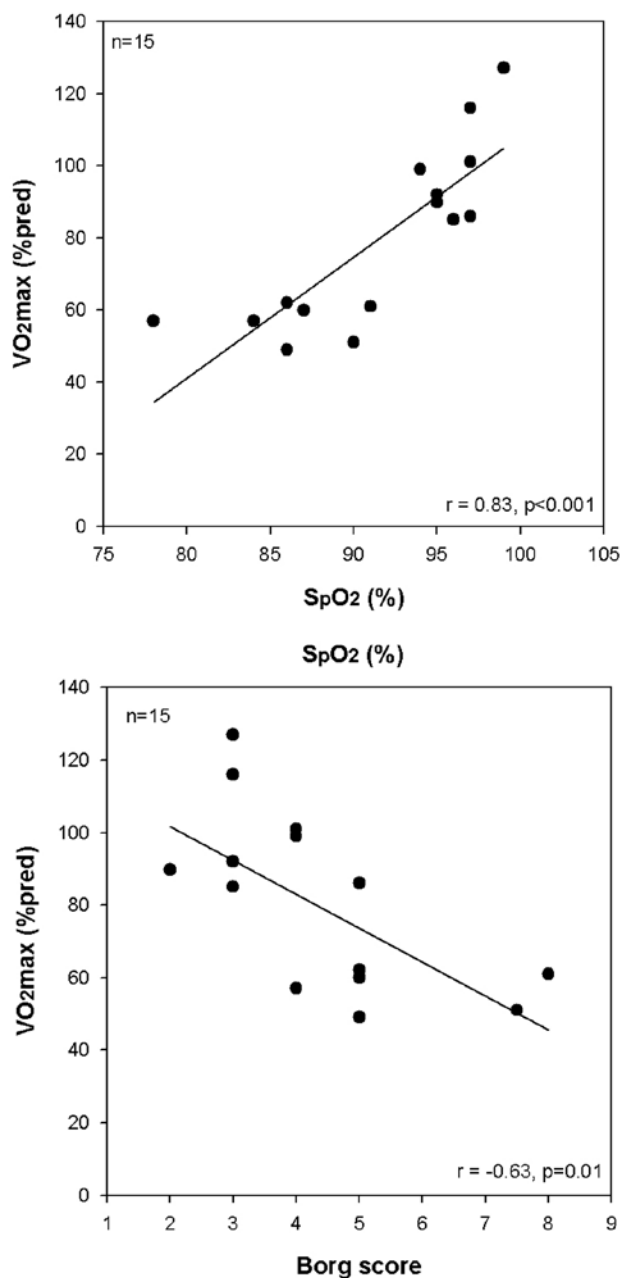


FIGURE 3. Correlation of $\dot{V}O_2\text{max}$ (%pred) with peak exercise SpO_2 in 15 patients with bronchiectasis. Each point represents a single patient.

healthy controls. However, in the study of Edwards et al¹⁸, no consistent relationships were identified between lung function and exercise parameters in patients with paediatric bronchiectasis.

In this study, tidal EFL was also present to a significant degree in patients with exercise intolerance, since 5 of 7 patients with reduced exercise capacity had EFL at rest,

while none of the patients with normal exercise capacity showed EFL. Only 2 patients showed EFL both seated and supine and these 2 exhibited the lowest WRmax. Tidal EFL refers to a functional condition in which expiratory flow cannot increase by increasing transpulmonary pressure and, hence, is maximal under the prevailing conditions¹⁹. It normally occurs during the FVC manoeuvre but its presence during tidal breathing either at rest or during exercise is an abnormal finding, and is associated with dynamic hyperinflation, inspiratory loading due to intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi) and reduction of inspiratory muscle force²⁰. It has been documented in a recent study³ that tidal EFL is commonly present at rest in patients with bronchiectasis, and 5 of the 15 patients in the present study (33%) exhibited EFL at rest.

In the 15 patients of this study, Koulouris et al³ had shown earlier that there is a close correlation between WRmax (%pred) and the MRC dyspnoea score ($r = -0.88$), FEV₁ %pred ($r = 0.83$) and the 5-point EFL score ($r = -0.78$). In the present study, it was found that $\dot{V}O_2\text{max}$ (%pred) also correlates significantly with FEV₁ %pred ($r = 0.81$), the MRC dyspnoea score ($r = -0.73$) and the 5-point EFL score ($r = -0.59$), although the values of the Pearson correlation coefficients were lower than in the previous report. According to Koulouris et al³, the best predictor of WRmax is the MRC dyspnoea score. The close correlation of exercise capacity, expressed either as WRmax (%pred) or $\dot{V}O_2\text{max}$ (%pred), with the MRC dyspnoea score is not surprising, since the MRC dyspnoea scale, by design, represents the ability of patients to perform daily activities.

Here it was found that the reduction in exercise performance is correlated with decreased $\dot{V}_E\text{max}$, low breathing reserve (high $\dot{V}_E\text{max}/\text{MVV}$), lower O₂-pulse, lower anaerobic threshold, desaturation and a higher Borg score. Similar results have been documented by Swaminathan et al⁴, who reported that 7-17 year-old patients with bronchiectasis exhibited lower $\dot{V}O_2\text{max}$ and lower $\dot{V}_E\text{max}$, while peak-exercise desaturation below 88% was a common finding.

The scenario of the impaired exercise performance in patients with bilateral bronchiectasis could be illustrated as follows: Exercising subjects have to increase appropriately their minute ventilation to meet the increased metabolic demands of exercise and to maintain normal gas exchange. In order to increase ventilation during exercise, patients who are EFL at rest must axiomatically breathe at higher lung volumes, with worsening of dynamic hyperinflation and further increase of intrinsic PEEP, burdening the inspiratory muscles with an increasing threshold load

and eliciting dyspnoea. As a result, these patients cannot achieve high levels of V_{Tmax} and consequently of \dot{V}_{Emax} , due mainly to of the mechanical constraint imposed by the increased impedance of the respiratory system. Because of the airflow obstruction and the mechanical derangement, maximal voluntary ventilation (MVV) is significantly reduced in patients with bronchiectasis who have flow limitation, and therefore their \dot{V}_{Emax}/MVV ratio is high. With respect to ventilatory limitation to exercise, patients with bronchiectasis, and particularly those with resting EFL, behave like patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)²¹. It should be noted, however, that the concept of dynamic hyperinflation is hypothetical (mostly projected by studies in COPD patients, and by the fact that resting EFL, the main mechanism recognized to lead to hyperinflation, has been detected in the majority of patients with bronchiectasis and reduced exercise capacity) since inspiratory capacity (IC) during exercise was not measured. This limitation arises from the specific exercise protocol, since measurement of IC at different levels of exercise intensity is indicated during constant-load, and not incremental, exercise, given that for the appropriate IC manoeuvre, a stable (for the 2-3 preceding breaths) level of end-expiratory lung volume (EELV) is needed²². The peak exercise O_2 -pulse ($\dot{V}O_2/HR$) was significantly lower in patients with exercise intolerance. In general terms, this may indicate either a decreased stroke volume or an abnormal oxygen extraction and/or utilization by the peripheral muscles (e.g. deconditioning). Since the study patients had no history of heart disease and their routine cardiac evaluation was normal, muscle deconditioning should be a reasonable approach, such as that reported in COPD²³, given that leg fatigue was a common complaint at peak exercise. However, a recent report documents the absence of skeletal muscle abnormalities in a non-adult population of individuals with bronchiectasis²⁴. It could be considered that there is a possible haemodynamic impairment during exercise caused by EFL, dynamic hyperinflation and concomitant PEEPi, which could reduce cardiac output²⁵, thus contributing to exercise limitation. In addition, there is evidence that left ventricular diastolic function may be affected in bronchiectasis²⁶. Patients with bronchiectasis and with reduced exercise capacity presented peak-exercise desaturation, which is an important factor contributing to exercise limitation. Desaturation can be attributed to the decrease of \dot{V}_{Emax} in patients with mild-to-moderate resting hypoxaemia and to a restrictive component due to parenchymal involvement. In addition, the lower $\dot{V}O_2/HR$ at peak exercise probably also

contributed to the decrease in S_pO_2 in the patients with exercise intolerance (through the impairment in cardiac output, the possibly increased oxygen extraction in the periphery and the lowering of mixed venous PO_2). The hypothesis of defective O_2 transport to the periphery, through impairment of either the cardiac output or O_2 extraction, is strengthened by the significantly lower anaerobic threshold and the tendency towards a lower, although within normal limits, $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ slope observed in the study patients with exercise intolerance. At peak exercise the Borg dyspnoea score was significantly higher in the patients with bronchiectasis with reduced exercise capacity, probably reflecting the fact that they exhibited a gross impairment in the mechanics of breathing. It is of interest that 69% of the $\dot{V}O_2max$ variation in the patients with bronchiectasis can be explained by peak-exercise saturation, a parameter obtained easily by methods using inexpensive equipment, such as pulse oximetry.

In conclusion, patients with bronchiectasis who have abnormal lung mechanics (particularly low FEV₁, FVC and tidal EFL), and a higher degree of chronic dyspnoea assessed by the MRC scale, exhibit a reduction in exercise capacity. The exercise intolerance in patients with bronchiectasis is associated with low \dot{V}_{Emax} , low breathing reserve (high \dot{V}_{Emax}/MVV), desaturation, low O_2 -pulse at peak exercise and low AT, and with a relatively high Borg dyspnoea score. It appears that ventilatory limitation, desaturation and impaired O_2 -transport/utilization to periphery (through either peripheral muscle dysfunction or lowered cardiac output as a consequence of EFL, hyperinflation and PEEPi) are the principal factors limiting exercise in patients with bilateral bronchiectasis. Finally, peak aerobic capacity ($\dot{V}O_2max$ %pred) in patients with bronchiectasis can be predicted accurately from a parameter derived by simple means (such as peak-exercise S_pO_2 obtained by a pulse oximeter) in cases where full cardiopulmonary exercise testing is not available.

Awareness of the level of exercise performance and knowledge of the exercise-limiting factors in any disabling disease is useful in order to develop and establish disease-tailored therapeutic modalities, such as pulmonary rehabilitation. It is noted here that no evidence has been reported to date on the effects of rehabilitation in patients with bronchiectasis^{27,28}, although it has been shown that psychological well-being and health-related quality of life are linked to the degree of dyspnoea and the exercise performance in these patients^{29,30}. Recent studies documenting the finding that pulmonary rehabilitation is effective in improving exercise tolerance in patients

with bronchiectasis^{31,32}, generate the need to understand the exercise-limiting factors in disabled patients with bronchiectasis, which is crucial for the design of relevant pulmonary rehabilitation programmes.

REFERENCES

- Swartz MN. Bronchiectasis. In: Fishman AP, Ed. Pulmonary Diseases and Disorders, 3rd Edition. New York, McGraw-Hill, 1998; 2045-2070.
- Kolbe J, Wells AU. Bronchiectasis: A neglected cause of respiratory morbidity and mortality. *Respirology* 1996; 1: 221-225.
- Koulouris NG, Retsou S, Kosmas E, et al. Tidal expiratory flow limitation, dyspnea, and exercise capacity in patients with bilateral bronchiectasis. *Eur Respir J* 2003; 21: 743-748.
- Swaminathan S, Kuppurao KV, Somu N, Vijayan VK. Reduced exercise capacity in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Indian J Pediatr* 2003; 70: 553-556.
- Quanjer PH. Standardized lung function testing. Report Working Party « Standardization of Lung Function Tests », European Community Coal and Steel. *Eur Respir J* 1993; 6 : Suppl.16, 1-100.
- Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, et al. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995; 8: 306-313.
- Eltayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1726-1734.
- American Association for Respiratory Care. Clinical practice guideline: Exercise testing for evaluation of hypoxemia and/or desaturation. *Respir Care* 1992; 37: 907-912.
- ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-277.
- Jones NL. Interpretation of stage I exercise test results. In: Jones NL, ed. *Clinical Exercise Testing*. WB Saunders, Philadelphia, USA, 1997; pp. 124-149.
- Laennec RTH. A treatise on the diseases of the chest. London: T. and G. Underwood, 1821.
- Jackson C. The bronchial tree: its study by the insufflation of opaque substances in the living. *Am J Radiol* 1918; 5: 454-455.
- Reid LM. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. *Thorax* 1950; 5: 233-247.
- Reid LM. The pathology of obstructive and inflammatory airway diseases. *Eur J Respir Dis* 1986; 147: 26-37.
- Thurlbeck WM. Bronchiectasis. In: Thurlbeck WM, Wight JL, Eds. *Chronic Airflow Obstruction*, 2nd Edition. Hamilton, B.C. Decker Inc., 1999; 291-310.
- Nicotra MB, Rivera M, Dale M. Clinical, pathophysiologic and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest* 1995; 108: 955-961.
- Ip M, Lauder IJ, Wong WY, Lam WK, So SY. Multivariate analysis of factors affecting pulmonary function in bronchiectasis. *Respiration* 1993; 60: 45-50.
- Edwards EA, Narang I, Li A, Hansell DM, Rosenthal M, Bush A. HRCT lung abnormalities are not a surrogate for exercise limitation in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2004; 24: 538-544.
- Milic-Emili J, Koulouris NG, D'Angelo E. Spirometry and flow-volume loops. *Eur Respir Mon* 1999; 12: 20-32.
- Hyatt RE. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients. *Am Rev Respir Dis* 1961; 83:676-683.
- Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, et al. Breathing pattern and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without tidal flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2001; 17: 1120-1127.
- Milic-Emili J, Tantucci C. Inspiratory capacity and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. In: Aliverti A, Brusasco V, Macklem PT, Pedotti A, Ed. *Mechanics of Breathing*, Milano, Springer-Verlag, 2002; 201-209.
- Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 976-980.
- Rosenthal M, Narang I, Edwards L, Bush A. Non-invasive assessment of exercise performance in children with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis: is there a CF specific muscle defect ? *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 222-230.
- Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982 ; 126 : 166-170.
- Akalin F, Koroglu TF, Bakac S, Dagli E. Effects of childhood bronchiectasis on cardiac functions. *Pediatr Int* 2003; 45 : 169-174.
- Bradley J, Moran F, Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ; CD002166.
- Silverman E, Ebright L, Kwiatkowski M, Cullina J. Current management of bronchiectasis: review and 3 case studies. *Heart Lung* 2003; 32: 59-64.
- O'Leary CJ, Wilson CB, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R, Jones PW. Relationship between psychological well-being and lung health status in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2002 ; 96 : 686-692.
- Lee AL, Button BM, Ellis S, et al. Clinical determinants of the 6-minute walk test in bronchiectasis. *Respir Med* 2009; 103: 780-785.
- Newall C, Stockley RA, Hill SL. Exercise training and inspiratory muscle training in patients with bronchiectasis. *Thorax* 2005; 60: 943-948.
- Bradley J, Moran F. Pulmonary rehabilitation improves exercise tolerance in patients with bronchiectasis. *Aust J Physiother* 2006; 52: 65-68.

Αιματολογικές και ανοσολογικές μεταβολές σε εργάτες κλωστηρίου βάμβακος κατά τη διάρκεια της βάρδιας

Αγγελική Σωτήρη¹,
Μαριγούλα Βάρλα-Λευθεριώτη²,
Αναστάσιος Γερμενής²,
Μαρία Σπυροπούλου²,
Αικατερίνη Σταυροπούλου-Γκιόκα²,
Αναστασία Τασιοπούλου³,
Σταύρος Κωνσταντόπουλος⁴

¹Πνευμονολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα», Ιωάννινα,

²Τμήμα Ανοσολογίας και Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν. «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα,

³Αιματολογικό Εργαστήριο, Γ.Ν. «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα,

⁴Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Λέξεις- Κλειδιά:

- βυσσίνωση
- σκόνη βάμβακος
- οργανική σκόνη
- ενδοτοξίνη
- φλεγμονώδης καταρράκτης

Αλληλογραφία:

Αγγελική Σωτήρη
Κιθαιρώνος 36-38
Αθήνα 112 55
Τηλ. και fax: 210 2024442
e-mail: Agelsot@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Σκοπός: Η μελέτη των αιματολογικών και ανοσολογικών μεταβολών σε εργάτες κλωστηρίου βάμβακος, κατά την διάρκεια της βάρδιας. **Μέθοδος:** Εξετάστηκαν δείγματα αίματος 70 εργατών πριν από την εργασία τους και τέσσερις ώρες μετά την έκθεση στην σκόνη βάμβακος, κατά την πρώτη ημέρα της εργάσιμης εβδομάδας. Μετρήθηκαν οι παράμετροι: RBC, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT, PCT, MPV, PDW, WBC, απόλυτος αριθμός και ποσοστό πολυμορφοκυττάρων, ηωσινοφίλων, μονοκυττάρων, IgG, IgA, IgE, IgM, CRP, α2 μακροσφαιρίνη, απτοσφαιρίνη, όξινη-α1-γλυκοπρωτεΐνη, προαλβουμίνη, φιβρονεκτίνη, ινωδογόνο, προθρομβίνη, πλασμινογόνο, αντιθρομβίνη III, α1αντιθρυψίνη, C1q, C3c, C4, C5, B-factor, ανοσοσυμπλέγματα (CIC). Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη μέθοδο t-test κατά ζεύγη. Ανιχνεύθηκε η ειδική IgE έναντι του βάμβακος. Μετρήθηκε το επίπεδο της σκόνης βάμβακος με τη μέθοδο του κάθετου εκπλυντή. **Αποτελέσματα:** Μετά από την έκθεση στη σκόνη βάμβακος παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του απόλυτου αριθμού και του ποσοστού των πολυμορφοκυττάρων, καθώς και των MCHC, PLT, PCT, IgG, IgA, α2 μακροσφαιρίνης, απτοσφαιρίνης, φιβρονεκτίνης, ινωδογόνου, C3c και C4, μείωση του απόλυτου αριθμού και του ποσοστού των λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων, μονοκυττάρων, RBC, Hb, Ht, MCV, RDW, C1q, και B-factor. Δεν υπήρξε μεταβολή των: IgE, IgM, CRP, όξινη-α1γλυκοπρωτεΐνη, προαλβουμίνη, προθρομβίνη, πλασμινογόνο, CIC, αντιθρομβίνη III, και C5. Κανένας εργάτης δεν παρουσίαζε θετική την ειδική IgE. Το επίπεδο της σκόνης του βάμβακος ήταν κατά μέσο όρο 0,8mg/m³. **Συμπέρασμα:** Μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος λαμβάνει χώρα ανοσολογικός καταρράκτης, ο οποίος προφανώς περιλαμβάνει αντίδραση οξείας φάσεως, ενεργοποίηση των οδών του συμπληρώματος και πιθανόν χαμηλού επιπέδου αιμόλυση. Υποθέτουμε, ότι ο κύριος μηχανισμός των προαναφερθέντων μεταβολών στον υπό μελέτη πληθυσμό είναι η αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου II. *Πνεύμων 2009, 22(4):315-322.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βυσσίνωση είναι η νόσος των εργαζομένων στην κατεργασία βάμβακος, αλλά επίσης και των εργατών που εκτίθενται σε σκόνη από καννάβι, σίζαλ, γιούτα και λινάρι¹. Από πολλών ετών εδραιώθηκε η άποψη ότι η βυσσίνωση ήταν ταυτόσημη με το αίσθημα «σφιξίματος στο θώρακα» και τον βήχα ή το «κοντανάσαιμα», συμπτώματα τα οποία παρουσιάζονται στους εργάτες βάμβακος κατά την πρώτη μέρα της εργάσιμης εβδομάδας². Στις μέρες μας, τα πειραματικά δεδομένα έχουν αποκαλύψει, ότι μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος αναπτύσσεται ένας φλεγμονώδης καταρράκτης, ο οποίος προκαλείται επίσης και μετά από έκθεση σε άλλες οργανικές σκόνες που επιμολύνονται από μικρόβια, όπως η σκόνη των ορنيθοτροφείων, των χοιροστασιών και των βουστασιών, η σκόνη των αλεύρων, του καφέ, τσαγιού κ.λπ.³. Το φαινόμενο αυτό αρχίζει πιθανόν με αντίδραση οξείας φάσεως κατά τη διάρκεια της βάρδιας των εργατών βάμβακος και ακολουθεί κυψελιδίτιδα ποικίλης έντασης⁴⁻⁶. Ο αιτιολογικός παράγοντας είναι άγνωστος, είναι υδατοδιαλυτός και πιθανώτατα πολυπαραγοντικός⁷. Ενδοτοξίνες από gram αρνητικά βακτήρια (*Enterobacter agglomerans*, *Erscherichia Coli* κ.α.) τα οποία επιμολύνουν τις μπάλες του βάμβακος, ταννίνες από τα βράκτεια φύλλα του βάμβακος καθώς και άλλοι τοξικοί παράγοντες έχουν προταθεί σαν κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες⁷⁻¹⁰.

Είναι γνωστό, ότι το επίπεδο των ενδοτοξινών στο περιβάλλον του εργοστασίου κατεργασίας βάμβακος έχει καλύτερη συσχέτιση με τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα, που παρουσιάζουν οι εργαζόμενοι σ' αυτό, παρά με το επίπεδο αυτής καθαυτής της σκόνης βάμβακος⁷.

Ο ακριβής μηχανισμός της κυψελιδίτιδας (όταν αυτή αναπτύσσεται), και οι ακριβείς παθολογοανατομικές αλλοιώσεις στους πνεύμονες των εργατών κατεργασίας βάμβακος παραμένουν άγνωστες στις λεπτομέρειές τους¹¹⁻¹³.

Κατά τον φλεγμονώδη καταρράκτη που δημιουργείται μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος, το κυψελιδικό μακροφάγο έχει τον πρωτεύοντα ρόλο³. Υπάρχουν αναφορές από πειραματικές μελέτες που αποδεικνύουν ότι μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος ακολουθεί εισροή πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων στους πνεύμονες⁷. Έχει επίσης καταδειχθεί, ότι συμβαίνει αύξηση της διαπερατότητας των πνευμονικών τριχοειδών μετά από εισροή ενδοτοξινών από *Enterobacter agglomerans*¹⁴. Η ανάλυση του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος από υγιείς εθελοντές που είχαν εκτεθεί σε αεροζόλ από εκχύλισμα βρακτείων

φύλλων βάμβακος, κατέδειξε μια φλεγμονώδη αντίδραση με αύξηση των πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων και αύξηση της χημειοτακτικής δραστηριότητας που σχετίζονταν με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος¹⁵. Σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, η ταννίνη (η οποία αποτελεί συστατικό μέρος των βρακτείων φύλλων του βάμβακος) είναι ένας δυναμικός κυτταροτοξικός παράγοντας για τα πνευμονικά επιθηλιακά κύτταρα¹⁰. Μια άλλη μελέτη με τη χρησιμοποίηση ενδοτοξίνης σεσημασμένης με Cr⁵¹, έδειξε ότι ο κύριος προορισμός της κυκλοφορούσης ενδοτοξίνης είναι η σύνδεσή της με τα αιμοπετάλια¹⁶. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι άτομα με πολυμορφισμό στο χρωμόσωμα που ελέγχει τον υποδοχέα toll like receptor TLR-4, έχουν μια αμβλεία φλεγμονώδη ανταπόκριση στη σκόνη του βάμβακος¹⁷.

Εκτιμούμε, και τα ευρήματά μας συνηγορούν, ότι μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος οι υπό μελέτη εργάτες αναπτύσσουν φαινόμενο οξείας φάσεως και αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου II, παρόμοια με την υπερευαισθησία που αναπτύσσεται από φαρμακολογικούς παράγοντες.

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει τις ανοσολογικές και αιματολογικές μεταβολές που παρατηρήθηκαν στο αίμα των εργατών κατεργασίας βάμβακος, και επιβεβαιώνει την παραπάνω υπόθεση.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε κλωστήριο με αποκλειστική πρώτη ύλη τον βάμβακα, το οποίο απασχολούσε 440 εργαζόμενους και βρισκόταν στο Μεγάλο Πεύκο, σε βιομηχανική περιοχή. Το εργοστάσιο διέθετε τμήμα προκαταρκτικών, που περιλάμβανε σκούτσερ ανοίγματος, χάρτζια, σύρτες, κτενίστριες, προγνέστριες, τμήματα κλωστριών, και μπομπινουάρ.

Στη μελέτη περιελήφθησαν 70 υγιείς εργάτες, 50 γυναίκες και 20 άνδρες, μέσης ηλικίας 39.9 ετών, απασχολούμενοι στα προκαταρκτικά στάδια κατεργασίας, τα οποία θεωρούνται ως τα έχοντα τα υψηλότερα επίπεδα σκόνης βάμβακος. Σε όλους έγιναν αιμοληψίες κατά την πρώτη μέρα της εργάσιμης εβδομάδας πριν από την είσοδο στο χώρο εργασίας και τέσσερις ώρες μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος. Έντεκα υγιή άτομα, 7 γυναίκες και 4 άνδρες, μέσης ηλικίας 39 ετών, τα οποία είχαν διάφορα επαγγέλματα και δεν είχαν προηγούμενη έκθεση στη σκόνη του βάμβακος, όλοι κάτοικοι της περιοχής πλησίον του υπό μελέτη εργοστασίου, αποτέλεσαν τον πληθυσμό ελέγχου (control). Στα άτομα αυτά έγιναν λήψεις δειγμάτων

αίματος την ίδια ώρα όπως και στους εργάτες, δηλ. στις 6π.μ. και μετά τέσσερις ώρες, δηλ. στις 10π.μ.

Η μελέτη αυτή εγκρίθηκε από την αρμόδια επιστημονική επιτροπή και τα άτομα τα οποία συμμετείχαν ενημερώθηκαν αναλυτικά και συμμετείχαν με την ελεύθερη βούλησή τους.

Τα δείγματα αίματος σε φιαλίδια EDTA για τη διενέργεια αιμοδιαγράμματος διατηρήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου, για λίγες ώρες, μέχρι τη πραγματοποίηση της εξέτασης. Οι οροί, οι οποίοι ελήφθησαν μετά από φυγοκέντρηση πηγμάτων αίματος και οι οποίοι προορίζονταν για τις ανοσολογικές αναλύσεις τοποθετήθηκαν άμεσα στους -30° C στο ψυγείο του εργοστασίου. Τα συλλεγόμενα δείγματα μεταφέρονταν καθημερινά εντός ψυγείου στα εργαστήρια του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς».

Μετρήθηκαν οι παρακάτω παράμετροι: Ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC), Αιμοσφαιρίνη (Hb), Αιματοκρίτης (Ht), Μέσος όγκος ερυθρών (MCV), Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH), Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC), Εύρος κατανομής ερυθρών (RDW), Αιμοπετάλια (PLT), Αιμοπεταλιοκρίτης (PCT), Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV), Εύρος κατανομής αιμοπεταλίων (PDW), Λευκά αιμοσφαίρια (WBC), ποσοστό και απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων, πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων, ηωσινοφίλων και μονοκυττάρων (Αναλυτής H2). Στα δείγματα ορών αίματος μετρήθηκαν οι παρακάτω ανοσολογικοί παράγοντες: IgG, IgA, IgE, IgM, CRP, α2μακροσφαιρίνη, απτοσφαιρίνη, όξινη-α1-γλυκοπρωτεΐνη, προαλβουμίνη, φιβρονεκτίνη, ινωδογόνο, προθρομβίνη, πλασμινογόνο, αντιθρομβίνη III, α1-αντιθρυσίνη, C1q, C3c, C4, C5, B-factor και κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα (CIC).

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο t-test κατά ζεύγη.

Ανιχνεύθηκε η ειδική IgE έναντι του βάμβακος (cultivated cotton), με τη μέθοδο Allercoat EAST method, Kallestad Diagnostics, ENZYME RAST.

Το επίπεδο της σκόνης βάμβακος στο χώρο εργασίας μετρήθηκε με τη μέθοδο Lymsden-Lynch με τη χρησιμοποίηση δύο συσκευών καθέτων εκπλυντών (vertical elutriators), κατά τη διάρκεια της βάρδιας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 δίνονται οι ανοσολογικές μεταβολές. Μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος παρατηρείται στατιστικώς σημαντική αύξηση στα επίπεδα των παραμέτρων IgG, IgA, α2μακροσφαιρίνη, απτοσφαιρίνη,

φιβρονεκτίνη, ινωδογόνο, C3c και C4 και στατιστικώς σημαντική μείωση των C1q και B-factor. Οι παράμετροι IgE, IgM, CRP, όξινη-α1-γλυκοπρωτεΐνη, προθρομβίνη, πλασμινογόνο, CIC, Αντιθρομβίνη III, α1 αντιθρυσίνη και C5 παραμένουν αμετάβλητες.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι αιματολογικές μεταβολές. Μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος παρατηρείται στατιστικώς σημαντική μείωση στις παραμέτρους: RBC, Hb, Ht, MCV, RDW. Παρατηρείται στατιστικώς σημαντική αύξηση των παραμέτρων: MCHC, PLT και PCT, ενώ οι παράμετροι MCH, MPV PDW παραμένουν αμετάβλητοι. Σημειώνεται επίσης στατιστικώς σημαντική μείωση του ποσοστού και του απόλυτου αριθμού των λεμφοκυττάρων, των ηωσινοφίλων και του απόλυτου αριθμού των μονοκυττάρων, ενώ το ποσοστό των μονοκυττάρων βρίσκεται στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας με τάση μείωσης. Ο απόλυτος αριθμός και το ποσοστό των πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική αύξηση. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων παραμένει αμετάβλητος.

Ο πίνακας 3 δείχνει ότι κατά τις ώρες μεταξύ 6π.μ. και 10π.μ. στον πληθυσμό ελέγχου παρατηρήθηκαν οι παρακάτω μεταβολές: στατιστικώς σημαντική μείωση της αντιθρομβίνης III και στατιστικώς σημαντική αύξηση των C1q, C3c και B-factor.

Ο πίνακας 4 δείχνει ότι στο αίμα του πληθυσμού ελέγχου δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές αιματολογικές μεταβολές, συγκρινόμενες με τις αιματολογικές μεταβολές των εργατών μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος, εκτός από τις παραμέτρους PCT και MPV που παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντική μείωση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Λίγες μελέτες υπάρχουν μέχρι σήμερα για τις αιματολογικές και ανοσολογικές μεταβολές στο αίμα εργατών κατεργασίας βάμβακος κατά τη διάρκεια της βάρδιας.

Οι Karnick A.B. και συνεργάτες¹⁸ ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης που αφορούσε το επίπεδο των ανοσοσφαιρινών σε εργάτες εκτεθειμένους στη σκόνη βάμβακος. Παρατήρησαν ότι σημειωνόταν μια σημαντική αύξηση στο επίπεδο της IgG, τόσο στους εργάτες που είχαν βυσσίνωση, όσο και σε αυτούς που δεν είχαν, ενώ το επίπεδο της IgA ανευρέθη αυξημένο (παρότι όχι σημαντικά) μόνο στους έχοντες βυσσίνωση.

Προκειμένου να εξηγήσουμε τα προαναφερθέντα αποτελέσματα της μελέτης μας, θεωρήσαμε, ότι η στατιστικώς σημαντική αύξηση των επιπέδων της IgG και IgA στο αίμα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ανοσολογικές μεταβολές στο αίμα εργατών κλωστηρίου βάμβακος κατά τη διάρκεια της βάρδιας. (Μετρήσεις πριν από τη βάρδια και μετά 4 ώρες έκθεσης στη σκόνη βάμβακος). n=70 εργάτες των προκαταρκτικών.

		Μέση τιμή	τυπ. απόκλιση	t-test	P	Αποτέλεσμα	Σημαντ.
1.	IgG	-0.612319	1.5955	-3.188	0.001	προ < μετά	S*
2.	IgA	-0.255652	0.52285	-4.061	6.4×10 ⁻⁵	προ < μετά	S
3.	IgE	-2.45507	123.967	-0.164	0.565	-	NS**
4.	IgM	-0.162478	0.849874	-1.588	0.058	-	NS
5.	CRP	8.69565×10 ⁻³	1.13717	0.063	0.525	-	NS
6.	A2μακροσφαιρίνη	-0.231565	0.472422	-4.071	6.2×10 ⁻⁵	προ < μετά	S
7.	Απτοσφαιρίνη (Hp)	-0.337971	0.377537	-7.436	0.000	προ < μετά	NS
8.	A1-οξ-γλυκοπρωτεΐνη	-2.6956×10 ⁻³	0.114068	-0.196	0.422	-	NS
9.	Προαλβουμίνη (PRE)	-0.0567391	0.0568948	-8.283	0.000	-	NS
10.	Φιμπρονεκτίνη (Fn)	-0.140236	0.147996	-7.871	0.000	προ < μετά	S
11.	Ινωδογόνο (Fibrin)	-0.574826	0.995785	-4.795	5×10 ⁻⁶	προ < μετά	S
12.	Προθρομβίνη	1.07799	8.65697	1.034	0.152	-	NS
13.	Plasminogen (Plasm)	2.3821	14.2468	1.388	0.085	-	NS
14.	Αντιθρομβίνη3 (AT3)	2.34348	19.5914	0.993	0.162	-	NS
15.	A1-αντιθρυψίνη	0.0652174	0.690885	0.784	0.218	-	NS
16.	C1q	15.3	45.3572	2.802	0.003	προ > μετά	S
17.	C3c	-0.173319	0.159432	-9.030	0.000	προ < μετά	S
18.	C4	-0.051029	0.176899	-2.396	0.009	προ < μετά	S
19.	C5	0.356522	47.7491	0.062	0.475	-	NS
20.	B-Factor	9.27536	38.1779	2.018	0.023	προ > μετά	S
21.	C.I.C.	-0.0666667	0.881454	-0.628	0.266	-	NS

S*: στατιστικώς σημαντική μεταβολή, NS**: μη στατιστικώς σημαντική μεταβολή προ=πριν τη βάρδια, μετά=μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αιματολογικές μεταβολές εργατών κλωστηρίου βάμβακος κατά τη διάρκεια της βάρδιας. (Μετρήσεις πριν από τη βάρδια και μετά 4 ώρες έκθεσης στη σκόνη βάμβακος) n=70 εργάτες των προκαταρκτικών

		Μέση τιμή	τυπ. απόκλ.	t-test	P	Αποτέλ.	Σημαντ.
1.	RBC	0.134805	0.19402	6.097	2.08×10 ⁻⁸	προ > μετά	S
2.	Hb	0.311558	1.03329	2.646	4.949×10 ⁻³	προ > μετά	S
3.	Ht	1.33117	1.74018	6.712	1.520×10 ⁻⁹	προ > μετά	S
4.	MCV	0.390909	0.556583	6.163	1.578×10 ⁻⁸	προ > μετά	S
5.	MCH	-0.81039	5.82589	-1.220	0.113	-	NS
6.	MCHC	-0.332468	1.50346	-1.940	0.028	προ < μετά	S
7.	RDW	0.158442	0.309648	4.49	1.248×10 ⁻⁵	προ > μετά	S
8.	PLT	-19.1169	55.9972	-2.995	0.002	προ < μετά	S
9.	PCT	-0.0170519	0.055731	-2.685	0.004	προ < μετά	S
10.	MPV	-0.150649	1.25495	-1.053	0.148	-	NS
11.	PDW	-0.336364	1.86399	-1.583	0.058	-	NS
12.	WBC	171.429	1492.25	1.008	0.158	-	NS
13.	Ποσοστό λεμφοκυττάρων	7.14935	7.44898	8.422	8.554×10 ⁻¹³	προ > μετά	S
14.	Απόλυτος αριθμ. λεμφοκυττάρων	651.208	755.216	7.566	3.705×10 ⁻¹¹	προ > μετά	S
15.	Ποσοστό πολυμορφοκυττάρων	-11.4143	29.5165	-10.170	4.441×10 ⁻¹⁶	προ < μετά	S
16.	Απόλ. αριθμ. πολυμορφοκυττάρων	-614.032	1114.86	-4.833	3.421×10 ⁻⁶	προ < μετά	S
17.	Ποσοστό ηωσινοφίλων	1.21429	2.11733	5.0324	1.579×10 ⁻⁶	προ > μετά	S
18.	Απόλ. αριθμ. ηωσινοφίλων	94.2532	183.462	4.508	1.167×10 ⁻⁵	προ > μετά	S
19.	Ποσοστό μονοκυττάρων	0.383117	2.06458	1.628	0.0538	-	NS-S
20.	Απόλ. αριθμ. μονοκυττάρων	37.9481	183.704	1.813	0.037	προ > μετά	S

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Ανοσολογικές μεταβολές στο αίμα του πληθυσμού ελέγχου. (Μετρήσεις στις 6 π.μ. και στις 10 π.μ.). n=11 υγιείς κάτοικοι της περιοχής

	Μέση τιμή	τυπ. απόκλ.	t-test	P	Αποτέλ.	Σημαντ.
1. IgG	-0.354545	1.46722	-0.801	0.220	-	NS
2. IgA	-3.63636×10 ⁻³	0.326229	-0.036	0.485	-	NS
3. IgE	0.690909	16.9609	0.1351	0.447	-	NS
4. IgM	-0.0727273	0.606615	-0.397	0.699	-	NS
5. CRP	-0.9	2.48395	-1.201	0.128	-	NS
6. Α2μακροσφαιρίνη	-0.0327273	0.189794	-0.571	0.220	-	NS
7. Απτοσφαιρίνη	-0.0422727	0.251847	-0.556	0.294	-	NS
8. Α1-οξ-γλυκοπρωτεΐνη	-0.0372727	0.0905639	-1.365	0.101	-	NS
9. Προαλβουμίνη	-4.18182×10 ⁻³	0.0355185	-0.390	0.352	-	NS
10. Φιμπρονεκτίνη	0.0253636	0.0783394	1.073	0.154	-	NS
11. Ινωδογόνο	0.311818	0.683518	1.513	0.080	-	NS
12. Προθρομβίνη	-8.27273×10 ⁻³	0.021827	-1.257	0.118	-	NS
13. Πλασμινογόνο	-0.113	0.291709	-1.284	0.113	-	NS
14. Αντιθρομβίνη3	0.0798182	0.0620674	4.265	8×10 ⁻⁴	προ > μετά	S
15. Α1-αντιθρυψίνη	-0.163636	0.662937	-0.818	0.216	-	NS
16. C1q	-22.8273	31.9744	-2.367	0.039	προ < μετά	S
17. C3c	-0.029	0.138177	-0.696	0.251	-	S
18. C4	7.81818×10 ⁻³	0.087416	0.296	0.386	-	NS
19. C5	-29.7091	22.7618	-4.328	7×10 ⁻⁴	προ < μετά	S
20. BFactor	-18.1	12.7806	-4.697	0.019	προ < μετά	S
21. C.I.C.	-0.4	1.31985	-1.005	0.169	-	NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Αιματολογικές μεταβολές του πληθυσμού ελέγχου (Μετρήσεις στις 6 π.μ. και στις 10 π.μ.). n=11 υγιείς κάτοικοι της περιοχής

	Μέση τιμή	τυπ. απόκλ.	t-test	P	Αποτέλ.	Σημαντ.
1. RBC	-9.09091×10 ⁻³	0.113618	-0.026	0.513	-	NS
2. Hb	0.272727	0.382337	0.237	0.4088	-	NS
3. Ht	0.0454545	1.12549	0.134	0.4480	-	NS
4. MCV	0.172727	0.631016	0.908	0.1926	-	NS
5. MCH	0.0818182	0.799773	0.339	0.371	-	NS
6. MCHC	0.0363636	0.914629	0.132	0.449	-	NS
7. RDW	0.0363636	0.283805	0.425	0.339	-	NS
8. PLT	1.72727	13.0774	0.438	0.335	-	NS
9. PCT	9.72727×10 ⁻³	0.0149003	2.165	0.028	προ > μετά	S
10. MPV	0.272727	0.310132	2.916	0.007	προ > μετά	S
11. PDW	-0.0363636	0.471747	-0.256	0.402	-	NS
12. WBC	390.909	1408.16	0.921	0.189	-	NS
13. Ποσοστό λεμφοκυττάρων	0.0909091	8.27592	0.036	0.486	-	NS
14. Απόλυτος αριθμ. λεμφοκυττάρων	138.636	798.898	0.575	0.288	-	NS
15. Ποσοστό πολυμορφοπυρήνων	0.545455	8.23849	0.219	0.415	-	NS
16. Απόλ. αριθμ. πολυμορφοπυρήνων	293.818	1308.96	0.744	0.237	-	NS
17. Ποσοστό ηωσινοφίλων	0	0.774597	0	1	-	NS
18. Απόλυτος αριθμός ηωσινοφίλων	6.63636	39.8905	0.552	0.297	-	NS
19. Ποσοστό μονοκυττάρων	-0.545455	1.75292	-1.032	0.163	-	NS
20. Απόλυτος αριθμός μονοκυττάρων	-443636	161.6	-0.910	0.192	-	NS

των εργατών βάμβακος, η οποία παρατηρήθηκε μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος, σχετίζεται κατά κύριο λόγο με μια ανοσολογική απάντηση των βλεννογόνων των αεραγωγών. Οι Kollar-Sandra και συνεργάτες¹⁹ μελέτησαν τη χυμική ανοσολογική απάντηση εργατών, οι οποίοι είχαν επαγγελματική έκθεση στο αλεύρι σίτου. Παρατήρησαν ότι υπήρχε σημαντική αύξηση στο επίπεδο της IgA και IgG του ορού και οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι η επαγγελματική έκθεση στο αλεύρι σίτου προκαλεί ειδικές ανοσολογικές απαντήσεις, πιθανώτατα μέσω διέγερσης του ανοσολογικού συστήματος του βλεννογόνου, αλλά ότι επίσης στα εκτεθειμένα άτομα υπήρχαν και συστηματικές ανοσολογικές απαντήσεις. Οι Karol M.R. και συνεργάτες²⁰ διαπίστωσαν την παρουσία IgG αντισωμάτων σε εργάτες εργοστασίων της Δανίας και βρήκαν ότι 13% των εξετασθέντων εργατών κατεργασίας βάμβακος παρουσίαζαν IgG κυκλοφορούντα αντισώματα.

Στην παρούσα μελέτη, η στατιστικώς σημαντική αύξηση του επιπέδου των α2μακροσφαιρίνης, αποσφαιρίνης, φιμπρονεκτίνης και ινωδογόνου (όλες πρωτείνες οξειάς φάσεως), δείχνουν ότι προφανώς υπάρχει μια αντίδραση οξειάς φάσεως μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος. Γενικά δεν υπάρχουν έρευνες που να αφορούν τις πρωτείνες οξειάς φάσεως σε σχέση με την έκθεση στη σκόνη του βάμβακος. Οι Michel και συνεργάτες²¹, ανέφεραν μια σημαντική αύξηση της πρωτείνης οξειάς φάσεως C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), στο αίμα φυσιολογικών ατόμων μετά την εισπνοή ενδοτοξίνης, ενώ άλλες πρωτείνες οξειάς φάσεως που μετρήθηκαν και συγκεκριμένα οι C3 και αποσφαιρίνη παρέμεναν αμετάβλητες. Στη δική μας μελέτη η CRP δεν παρουσίασε αύξηση.

Η στατιστικώς σημαντική αύξηση στο επίπεδο των παραγόντων C3c, C4 και η μείωση στο επίπεδο των παραγόντων C1q και B-factor στο αίμα των εργατών κατεργασίας βάμβακος στην παρούσα μελέτη, πιθανώτατα σχετίζεται με την ενεργοποίηση της κλασσικής και εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Οι Mundie T.G. και συνεργάτες²² παρουσίασαν μελέτη κατά την οποία η ενεργοποίηση της κλασσικής οδού του συμπληρώματος από εκχυλίσματα σκόνης εργοστασίου βάμβακος επιβεβαιωνόταν από την κατανάλωση του παράγοντος C1. Μια άλλη μελέτη επίσης των Mundie T.G. και συνεργατών²³ αποκάλυψε μείωση του επιπέδου του C3 στον ορό εργατών κατεργασίας βάμβακος, από τη Δευτέρα το πρωί ως το απόγευμα και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι πιθανόν αυτό να είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Οι Olenchok και συνεργάτες²⁴ μελέτησαν τις μεταβολές του συμπληρώματος *in vivo*, σε δείγματα φλεβικού αίματος 22 υγιών ατόμων πριν

και μετά από εξάωρη έκθεση στη σκόνη βάμβακος. Τα επίπεδα των C3c και C4 βρέθηκαν μειωμένα μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος. Η παρατηρηθείσα αύξηση στους παράγοντες C3c και C4 στην παρούσα δική μας μελέτη είναι πιθανόν να αντιπροσωπεύει μια υπερανάπληρωση του μειωμένου συμπληρώματος. Αυτό σημαίνει ότι ίσως έχουμε χάσει τη φάση της κατανάλωσης των συγκεκριμένων παραγόντων του συμπληρώματος. Μια άλλη εξήγηση για το φαινόμενο αυτό είναι ότι η αύξηση των παραγόντων C3c και C4 αντιπροσωπεύει μέρος της αντίδρασης οξειάς φάσεως, επειδή οι παράγοντες αυτοί λειτουργούν σαν πρωτείνες οξειάς φάσεως. Η αύξηση του C3c μπορεί να αντιπροσωπεύει και ημερήσια διακύμανση του παράγοντα αυτού, καθώς μια παρόμοια αύξηση παρατηρείται και στον πληθυσμό ελέγχου.

Το γεγονός ότι δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική μεταβολή στην ολική IgE καθώς επίσης ότι δεν ανιχνεύθηκε ειδική IgE έναντι του βάμβακος στο αίμα των εργατών, προφανώς σημαίνει ότι μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος δεν αναπτύσσεται υπερευαισθησία τύπου I στον υπό μελέτη πληθυσμό. Οι Wang X.R. και συνεργάτες²⁵ μελέτησαν το επίπεδο της ολικής IgE του ορού, σε συσχέτιση με τον FEV1 στους εργάτες βάμβακος προκειμένου να εκτιμήσουν τις πρώιμες πνευμονικές αντιδράσεις στη σκόνη του βάμβακος. Σύμφωνα με τα συμπεράσματά τους το μέσο επίπεδο της IgE βρέθηκε αυξημένο μετά από τρεις μήνες και δεν συσχετιζόταν με την πνευμονική λειτουργία, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι το επίπεδο της IgE δεν μπορούσε να είναι η αιτία για την απόφραξη των αεραγωγών που παρατηρείτο στους εργάτες κατεργασίας βάμβακος. Οι Zuskin E. και συνεργάτες²⁶ μελέτησαν τη σχέση δερματικής υπεραντιδραστικότητας και ανοσοσφαιρίνης E του ορού. Ανέφεραν ότι εργάτες με θετικές δερματικές αντιδράσεις γενικά είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IgE στον ορό τους σε σχέση με τους εργάτες οι οποίοι παρουσίαζαν αρνητικές δερματικές αντιδράσεις.

Η έλλειψη στατιστικώς σημαντικών μεταβολών στα ανοσοσυμπλέγματα (CIC), που παρατηρείται στο αίμα του υπό μελέτη πληθυσμού, προφανώς σημαίνει ότι εδώ δεν λαμβάνει χώρα υπερευαισθησία τύπου III. Σύμφωνα με μία θεωρία, η παθογένεση της βυσσίνωσης περιλαμβάνει διάφορους παθογενετικούς μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης και της εξ υπερευαισθησίας τύπου III (immune complex) πνευμονικής βλάβης. Οι Kutz A.S. και συνεργάτες²⁷ προκειμένου να επιβεβαιώσουν αυτή τη θεωρία, ανέλυσαν ορούς από 59 εργάτες βάμβακος για καθιζάνοντα αντισώματα στα υδατικά εκχυλίσματα των βρακτείων φύλλων του βάμβακος. Δεν κατέστη δυνατόν

να διαπιστωθούν τέτοια αντισώματα. Τα ευρήματα της μελέτης μας είναι ανάλογα με αυτά της προαναφερθείσας μελέτης.

Η στατιστικώς σημαντική μείωση των RBC, Hb και Ht μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος πιθανόν να οφείλεται σε αιμολυτική διεργασία. Υπάρχουν λίγες μελέτες που αφορούν την αιμόλυση που προκαλείται σαν τοξικό φαινόμενο από μικρόβια που επιμολύνουν τον βάμβακα. Οι Hoult B. και συνεργάτες²⁸ ανέφεραν την αιμολυτική δράση των *Bacillus pumilus* και *Bacillus cereus*, οι οποίοι απομονώθηκαν από τον αέρα ενός εργοστασίου βάμβακος του Lancashire. Η ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού και της οδού της λεκτίνης του συμπληρώματος μπορεί να συμβάλλουν στην έναρξη της αιμόλυσης²⁹. Η σημαντική αύξηση των C3c και C4 πιθανόν παίζει κάποιο ρόλο σ' αυτή την περίπτωση.

Δεν έχουμε ακριβή εξήγηση για τον λόγο της στατιστικώς σημαντικής αύξησης της παραμέτρου MCHC μετά την έκθεση.

Τα ευρήματά μας αποκαλύπτουν μια στατιστικώς σημαντική αύξηση των πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων στο αίμα των εργατών, μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος. Σύμφωνα με τους Snella και Rylander³⁰, η έκθεση στην ενδοτοξίνη προκαλεί συσσώρευση ουδετεροφίλων στους πνεύμονες και στους αεραγωγούς. Το αρχικό μέρος αυτής της συσσώρευσης προκαλείται κατά κύριο λόγο από ένα χημειοτακτικό παράγοντα που εκκρίνεται από τα κυψελιδικά μακροφάγα, τα οποία είναι και τα κύρια κύτταρα στον πνεύμονα υπεύθυνα για την άμυνα απέναντι στη σκόνη του βάμβακος³¹. Αυτή η έκκριση του χημειοτακτικού παράγοντα είναι παρούσα πάνω από τέσσερις ώρες μετά την έκθεση. Η αύξηση των πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων στην παρούσα μελέτη, η οποία συμφωνεί με τις παρατηρήσεις και άλλων ερευνητών, προφανώς αντιπροσωπεύει τη μετανάστευση των ουδετεροφίλων από τις παρυφές των φλεβικών δεξαμενών στο αναπνευστικό επιθήλιο³². Αυτό το εύρημα συμφωνεί με την παρατήρηση των Bomski και συνεργατών³³, οι οποίοι έδειξαν ότι εργάτες σε εργοστάσιο κατεργασίας βάμβακος όπου η σκόνη περιείχε μεγάλο αριθμό αρνητικών κατά Gram βακτηρίων και ενδοτοξινών, παρουσίαζαν αυξημένο αριθμό ουδετεροφίλων στο αίμα κατά τη διάρκεια της βάρδιας.

Η στατιστικώς σημαντική μείωση των λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων και μονοκυττάρων μπορεί να εξηγηθεί από τη συμμετοχή τους στον φλεγμονώδη καταρράκτη ο οποίος λαμβάνει χώρα στο αναπνευστικό σύστημα μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος³.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας παρατηρείται

στατιστικώς σημαντική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, η οποία προφανώς αντανάκλα την κινητοποίηση των αιμοπεταλίων προκειμένου να συσσωρευθούν στα πνευμονικά αγγεία και να συμμετέχουν στη φλεγμονώδη αντίδραση⁷. Τα ευρήματα της μελέτης μας δεν συμφωνούν με εκείνα των Bomski και συνεργατών, οι οποίοι κατέδειξαν ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα των εργατών των απασχολούμενων στο χώρο των χαρτζιών, μειωνόταν κατά τη βάρδια της πρώτης εργάσιμης ημέρας. Αυτή η μείωση θεωρήθηκε ότι εξαρτιόταν από την ενδοαγγειακή ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Ορισμένοι συγγραφείς πιστεύουν ότι τα αιμοπετάλια εμπλέκονται στο αίσθημα «σφιξίματος» στο θώρακα που παρουσιάζουν οι εργάτες βάμβακος και που αποτελεί το σήμα κατατεθέν της βυσσίνωσης κατά την πρώτη εργάσιμη μέρα. Υποθέτουν ότι αυτό το αίσθημα «σφιξίματος» είναι αποτέλεσμα της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στα πνευμονικά τριχοειδή που προκαλείται από αντισώματα έναντι των ενδοτοξινών. Αυτό έχει καταδειχθεί με πειράματα σε ζώα³⁴. Τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται στον διάμεσο χώρο του πνεύμονα και στους αεραγωγούς του χάστερ μετά από έκθεση σε ενδοτοξίνη³⁵. Στα ινδικά χοιρίδια αυτή η συσσώρευση των αιμοπεταλίων φθάνει στο μέγιστο περίπου σε δύο ώρες από την έναρξη της έκθεσης, ενώ στη συνέχεια οι τιμές προοδευτικά επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα⁷. Πιστεύουμε ότι η αύξηση των αιμοπεταλίων που παρατηρείται στη δική μας μελέτη, ακολουθεί τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στα πνευμονικά τριχοειδή και προφανώς αντανάκλα μια αντισταθμιστική αύξηση μετά την κατανάλωσή τους.

Η αύξηση των IgG και IgA, η προφανής ενεργοποίηση των οδών του συμπληρώματος (τόσο της κλασικής όσο και της εναλλακτικής) συνδυαζόμενη με την πιθανότητα της αιμόλυσης, μπορούν να μας οδηγήσουν στην υπόθεση της αντίδρασης υπερευαισθησίας τύπου II, παρόμοιας με την υπερευαισθησία που δημιουργείται από ορισμένα φάρμακα. Εντούτοις δεν μπορούμε να απορρίψουμε την υπόθεση ότι άλλοι εργάτες πιθανόν αναπτύσσουν τύπου I υπερευαισθησία και εγκαταλείπουν την εργασία τους. Δεν αποκλείεται επίσης, επειδή η σύνθεση της σκόνης βάμβακος είναι πολυπαραγοντική, εργάτες άλλων εργοστασίων –όχι όμως της παρούσης μελέτης– να αναπτύσσουν άλλου τύπου υπερευαισθησία (π.χ. τύπου III ή IV), πράγμα το οποίο εξαρτάται από το τοξικό περιεχόμενο της σκόνης και την ευαισθησία του εργάτη.

Πρέπει να τονιστεί ότι η παραπάνω υπόθεση χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και για τον λόγο ότι οι ημερήσιες διακυμάνσεις των περισσότερων μετρηθέντων παραμέτρων

σε άτομα που εργάζονται κάτω από δύσκολες συνθήκες μπορεί να παίζουν ρόλο και να επηρεάζουν τις αιματολογικές και ανοσολογικές μεταβολές.

Οι μεταβολές στο αίμα του πληθυσμού ελέγχου ήταν διαφορετικές, συγκρινόμενες με τις μεταβολές στο αίμα των εργατών και είναι πιθανόν ότι αντιπροσωπεύουν ημερήσιες διακυμάνσεις των παραμέτρων HCT, MPV, C1q, C5, B-factor.

Το επίπεδο της σκόνης βάμβακος ήταν 0.8/mg/m³- δηλ. κάτω από το όριο του 1mg/m³- γεγονός το οποίο καταδεικνύει ότι όλες οι προαναφερθείσες αιματολογικές και ανοσολογικές μεταβολές δεν σχετίζονται με υψηλά επίπεδα σκόνης βάμβακος, αλλά με τα τοξικά συστατικά της σκόνης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αιματολογικές και ανοσολογικές μεταβολές στο αίμα των εργατών βάμβακος κατά τη διάρκεια της βάρδιας μπορούν να ερμηνευτούν ως ακολούθως:

1. Μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος λαμβάνει χώρα φλεγμονώδης καταρράκτης με τη συμμετοχή πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, τα οποία αυξάνονται και λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων και μονοκυττάρων τα οποία μειώνονται.
2. Παρατηρείται αύξηση των IgG και IgA η οποία προφανώς αντανακλά ανοσολογική απόκριση των αναπνευστικών βλενογόνων.
3. Λαμβάνει χώρα αντίδραση οξείας φάσεως με αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως: α2μακροσφαιρίνη, απτοσφαιρίνη, φμπρονεκτίνη και ινωδογόνο.
4. Τόσο η κλασική όσο και η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος ενεργοποιούνται, όπως καταδει-

κνύεται από την αύξηση των C3c και C4 και από τη μείωση των C1q και B-factor.

5. Είναι πιθανόν ότι λαμβάνει χώρα κάποια αιμολυτική αντίδραση, όπως καταδεικνύεται από τη μείωση των RBC, Hb και Ht.
6. Δεν παρατηρείται τύπου I υπερευαισθησία όπως φαίνεται από την έλλειψη υψηλών επιπέδων ολικής IgE και ειδικής IgE.
7. Η έλλειψη CIC σημαίνει ότι δεν λαμβάνει χώρα υπερευαισθησία τύπου III στον υπό μελέτη πληθυσμό.
8. Με βάση τα παραπάνω θεωρούμε ότι: Μετά την έκθεση στη σκόνη βάμβακος αναπτύσσεται στον υπό μελέτη πληθυσμό εργατών υπερευαισθησία τύπου II, παρόμοια με την υπερευαισθησία οφειλόμενη σε φάρμακα. Τα επιχειρήματα για την υποστήριξη της υπόθεσης αυτής είναι: I) η εμφάνιση αντίδρασης οξείας φάσεως II) η αύξηση των IgG και IgA III) η προφανής ενεργοποίηση της κλασικής και εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και IV) η πιθανότητα της αιμόλυσης. Η υπερευαισθησία τύπου II η οποία είναι ένα σύνθετο φαινόμενο μπορεί να πυροδοτηθεί από ένα αντιγόνο ή αντιγόνα που περιέχονται στη σκόνη βάμβακος (ενδοτοξίνες, ταννίνες ή άλλα).
9. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες σε διάφορους χώρους κατεργασίας βάμβακος για να εκτιμηθεί και να επιβεβαιωθεί η ερμηνεία που διατυπώθηκε.

Ευχαριστίες

Η Αγγελική Σωτήρη ευχαριστεί τον καθηγητή κ. Χαράλαμμο Ρούσσο, για την ενθάρρυνση και συμβουλή του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Haematological and immunological changes in cotton mill workers during their shift

Angeliki Sotiri¹,
Marighoula Varla–Leftherioti²,
Anastasios Germenis²,
Maria Spiropoulou²,
Catherine Gioka-Stavropoulou²,
Anastasia Tassiopoulou³,
Stavros Constantopoulos⁴

¹Department of Pneumology Medicine
General Hospital of Ioannina “G. Hadjikosta”,
Ioannina,

²Department of Immunology and National
Tissue Typing Center, General Hospital of
Athens “G. Gennimatas”, Athens,

³Haematology Laboratory, General Hospital of
Athens “G. Gennimatas”, Athens,

⁴Department of Pneumology Medicine
University of Ioannina–Greece

Key words:

- byssinosis
- cotton dust
- organic dust
- endotoxin
- inflammatory cascade

Correspondence:

Angeliki Sotiri
Address: Kitheronos 36-38
11255 Athens, Greece
e-mail: Agelsot@yahoo.gr
tel.-fax: +30 210 2024442

SUMMARY. Objectives: To study the haematological and immunological changes in the blood of cotton mill workers during the course of their shift. **Method:** Blood samples were taken from 70 cotton mill workers before their shift and after 4 hours of cotton dust exposure on the first day of the working week. The following parameters were measured: red blood cells (RBC), haemoglobin (Hb), haematocrit (Ht), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular haemoglobin (MCH), mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC), red cell distribution width (RDW), platelets (PLT), plateletcrit (PCT), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), white blood cells (WBC), absolute number and percentage of polymorphonuclear leucocytes, eosinophils and mononuclear leucocytes, IgG, IgA, IgE, IgM, CRP, a2 macroglobulin, haptoglobin, acute-a1 glycoprotein, prealbumin, fibronectin, fibrinogen, prothrombin, plasminogen, antithrombin III, a1 antitrypsin, C1q, C3c, C4, C5, B-factor, and circulating immune complexes (CIC). Screening was made for the specific IgE against cotton. The level of cotton dust in the workplace was measured by the method of vertical elutriator. Statistical analysis was performed using the paired t-test. **Results:** Following cotton dust exposure of four hours duration a statistically significant increase was observed in the absolute number and the percentage of polymorphonuclear leucocytes, and in MCHC, PLT, PCT, IgG, IgA, a2 macroglobulin, haptoglobin, fibronectin, fibrinogen, C3c, and C4. There was a statistically significant decrease in the absolute number and the percentage of lymphocytes, eosinophils and monocytes, and in RBC, Hb, Ht, MCV, RDW, C1q and B-factor. No statistically significant changes were observed in IgE, IgM, CRP, acute-a1 glycoprotein, prealbumin, prothrombin, plasminogen CIC, antithrombin III, and C5. None of the workers tested positive for the specific IgE against cotton. The level of cotton dust was on average 0.8 mg/m³. **Conclusion:** After cotton dust exposure an immunological cascade takes place, probably with an acute phase reaction, activation of the classical and alternative complement pathways and possibly with a low degree of haemolysis. It is hypothesized that the main mechanism of the haematological and immunological changes observed in the population under study is a type II hypersensitivity response. *Pneumon* 2009, 22(4):323-330.

INTRODUCTION

Byssinosis is a lung disorder of cotton workers and is also observed in workers exposed to dusts produced in the processing of other vegetable products such as hemp, sisal, jute and flax¹. Many years ago the term byssinosis was associated particularly with the feeling of "chest tightness", and/or cough or shortness of breath, experienced by cotton workers during the first day of the working week². Newer experimental data show that an inflammatory cascade occurs after exposure to cotton dust. This inflammatory cascade is induced not only by the cotton dust, but also by other organic dusts containing microbial contaminants, such as dust from buildings housing poultry, swine and cattle, and dust from the storage and processing of wheat flour, coffee, tea, etc.³. This cascade probably starts with an acute phase during the shift of cotton mill workers, with alveolitis of various degrees of intensity⁴⁻⁶. The specific causative agent is unknown, but it is water-soluble and it may be multifactorial⁷. Endotoxins from gram-negative bacteria (e.g., *Enterobacter agglomerans*, *Erscherichia Coli*, etc.), which contaminate the balls of cotton, tannins from cotton bracts and other toxic factors have been suggested as causative agents⁷⁻¹⁰. It has been shown that the level of endotoxins in the cotton mill area is better correlated than the level of cotton dust with the workers' respiratory symptoms⁷. The exact mechanism of development of alveolitis (when it occurs) and the precise pathological lesions in the lungs of cotton mills workers are not clearly understood¹¹⁻¹³.

In the inflammatory cascade induced after cotton dust exposure, the pulmonary macrophage plays the prominent role³. Experimental studies have demonstrated an influx of polymorphonuclear leucocytes into the lungs⁷. After the inhalation of endotoxins from *Enterobacter agglomerans* a significant increase in the permeability of pulmonary capillaries occurs¹⁴. The analysis of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid from healthy volunteers exposed to an aerosol from cotton bracts extract shows an inflammatory response, with an increase in polymorphonuclear leucocytes and an increase in the chemotactic activity correlated with the activation of complement¹⁵. According to the findings of experimental studies, tannin (which is an ingredient of cotton bracts) is a potent cytotoxin for pulmonary epithelial cells¹⁰. A study on the Cr⁵¹ endotoxin showed that in the circulation it is associated mainly with the platelets¹⁶. There is evidence that persons with polymorphisms in the gene controlling for toll-like receptor TLR-4 have a blunted inflammatory

response to cotton dust¹⁷.

The hypothesis of the present study is –and the findings support this– that after cotton dust exposure the workers under study develop an acute phase and type II hypersensitivity, like the hypersensitivity to pharmacological agents.

The study was designed to explore the immunological and haematological changes in the blood of cotton workers during the course of their shift, in an attempt to confirm this hypothesis.

METHODS

The study was performed in a cotton mill with 440 workers located in Megalo Pefko in the industrial area of Attiki, near Athens. Cotton is the exclusive raw material, and the mill contains opening, carding, blowing, spinning and winding rooms. Seventy healthy workers, 50 women and 20 men, with a mean age of 39.9 years participated in the study. They were all employed in the preliminary processing area, namely the opening, carding and blowing rooms, which are considered to be the dustiest part of the mill. Blood samples were collected from each participant at two time-points on the first day of the working week: 1) before their entrance in the working room, and 2) after 4 hours of exposure to cotton dust in the workplace. The control population consisted of 11 healthy individuals, all residents of the area near the factory, 7 women and 4 men with a mean age of 39 years and a variety of occupations and no prior exposure to cotton dust. They were sampled at the same times as the workers (i.e. at 6 a.m. and 10 a.m.).

This project was approved by the local ethics committee and all the participants gave informed consent.

Blood samples were collected by venipuncture. EDTA samples for haemograms were kept at room temperature for a few hours until analysis. Clotted blood samples were centrifuged and serum for immunological analysis was stored immediately at –30° C in the refrigerator of the cotton mill. Samples were transported each day in an isothermic container to the laboratories of "G. Gennimatas" General Hospital of Athens for analysis.

The following parameters were measured: red blood cells (RBC), haemoglobin (Hb), haematocrit (Ht), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular haemoglobin (MCH), mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC), red cell distribution width (RDW), platelets (PLT), plateletcrit (PCT), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), white blood cells (WBC), percent-

ages and absolute numbers of lymphocytes, polymorphonuclear leucocytes, eosinophils and monocytes. On serum samples the following immunological parameters were tested: IgG, IgA, IgE, IgM, C-reactive protein (CRP), α 2macroglobulin, haptoglobin, acute- α 1-glycoprotein (AAG), prealbumin, fibronectin, fibrinogen, prothrombin, plasminogen, antithrombin III, α 1-anti-trypsin, C1q, C3c, C4, C5, B-Factor, and circulating immune complexes (CIC).

Testing for the specific IgE against cotton (cultivated cotton) was performed using the Allercoat EAST method, Kallestad Diagnostics, ENZYME RAST.

The level of cotton dust in the working area was measured by the Lymsden-Lynch method with the use of two vertical elutriators during the whole shift.

Statistical analysis was performed using the paired t-test.

RESULTS

As shown in Table 1, after cotton dust exposure of 4 hours duration, a statistically significant increase was observed in the levels of IgG, IgA, α 2macroglobulin,

haptoglobin, fibronectin, fibrinogen, C3c and C4 and a statistically significant decrease in C1q and BF. The parameters IgE, IgM, CRP, acute- α 1-glycoprotein, prothrombin, plasminogen, CIC, antithrombin3, α 1-anti-trypsin, and C5 remained unchanged.

As shown in Table 2, after cotton dust exposure of 4 hours duration, there was a statistically significant decrease in RBC, Hb, Ht, MCV, RDW, and a statistically significant increase in MCHC, PLT, and PCT. The parameters MCH, MPV and PDW remained unchanged.

The total number of leucocytes remained unchanged. There was a statistically significant decrease in the percentage and the absolute number of lymphocytes, the percentage and absolute number of eosinophils and the absolute number of monocytes with a decreasing trend in the percentage of monocytes nearing the limit of statistical significance. The absolute number and the percentage of polymorphonuclear leucocytes showed a statistically significant increase.

Table 3 shows the corresponding changes in the control population between 6 a.m. and 10 a.m., which were a statistically significant decrease in antithrombin III and a

Table 1. Immunological changes in the blood of cotton mill workers during the work shift: Measurements before the shift and after 4 hours of cotton dust exposure (n=70 workers in the preliminary processing area).

		Average	S.D.	t-test	P	Result	Significance
1.	IgG	-0.612319	1.5955	-3.188	0.001	bef < aft	S*
2.	IgA	-0.255652	0.52285	-4.061	6.4x10 ⁻⁵	bef < aft	S
3.	IgE	-2.45507	123.967	-0.164	0.565	-	NS**
4.	IgM	-0.162478	0.849874	-1.588	0.058	-	NS
5.	CRP	8.69565x10 ⁻³	1.13717	0.063	0.525	-	NS
6.	α 2M	-0.231565	0.472422	-4.071	6.2x10 ⁻⁵	bef < aft	S
7.	Haptoglobin	-0.337971	0.377537	-7.436	0.000	bef < aft	NS
8.	AAG	-2.6956x10 ⁻³	0.114068	-0.196	0.422	-	NS
9.	Prealbumin	-0.0567391	0.0568948	-8.283	0.000	-	NS
10.	Fibronectin	-0.140236	0.147996	-7.871	0.000	bef < aft	S
11.	Fibrinogen	-0.574826	0.995785	-4.795	5x10 ⁻⁶	bef < aft	S
12.	Prothrombin	1.07799	8.65697	1.034	0.152	-	NS
13.	Plasminogen	2.3821	14.2468	1.388	0.085	-	NS
14.	AT3	2.34348	19.5914	0.993	0.162	-	NS
15.	α 1AT	0.0652174	0.690885	0.784	0.218	-	NS
16.	C1q	15.3	45.3572	2.802	0.003	bef > aft	S
17.	C3c	-0.173319	0.159432	-9.030	0.000	bef < aft	S
18.	C4	-0.051029	0.176899	-2.396	0.009	bef < aft	S
19.	C5	0.356522	47.7491	0.062	0.475	-	NS
20.	BFactor	9.27536	38.1779	2.018	0.023	bef > aft	S
21.	CIC	-0.0666667	0.881454	-0.628	0.266	-	NS

S*: statistically significant change, NS**: No statistically significant change, bef=before the shift, aft= after cotton dust exposure

TABLE 2. Haematological changes in the blood of cotton mill workers during the work shift: Measurements before the shift and after 4 hours of cotton dust exposure (n=70 workers in the preliminary processing area).

	Average	SD	t-test	P	Result	Significance
1. RBC	0.134805	0.19402	6.097	2.08×10 ⁻⁸	bef > aft	S
2. Hb	0.311558	1.03329	2.646	4.949×10 ⁻³	bef > aft	S
3. Ht	1.33117	1.74018	6.712	1.520×10 ⁻⁹	bef > aft	S
4. MCV	0.390909	0.556583	6.163	1.578×10 ⁻⁸	bef > aft	S
5. MCH	-0.81039	5.82589	-1.220	0.113	-	NS
6. MCHC	-0.332468	1.50346	-1.940	0.028	bef < aft	S
7. RDW	0.158442	0.309648	4.49	1.248×10 ⁻⁵	bef > aft	S
8. PLT	-19.1169	55.9972	-2.995	0.002	bef < aft	S
9. PCT	-0.0170519	0.055731	-2.685	0.004	bef < aft	S
10. MPV	-0.150649	1.25495	-1.053	0.148	-	NS
11. PDW	-0.336364	1.86399	-1.583	0.058	-	NS
12. WBC	171.429	1492.25	1.008	0.158	-	NS
13. % lymphocytes	7.14935	7.44898	8.422	8.554×10 ⁻¹³	bef > aft	S
14. Absolute number of lymphocytes	651.208	755.216	7.566	3.705×10 ⁻¹¹	bef > aft	S
15. % polymorphonuclear leucocytes	-11.4143	29.5165	-10.170	4.441×10 ⁻¹⁶	bef < aft	S
16. Abs. number of polymorph. leucocytes	-614.032	1114.86	-4.833	3.421×10 ⁻⁶	bef < aft	S
17. % eosinophils	1.21429	2.11733	5.0324	1.579×10 ⁻⁶	bef > aft	S
18. Absolute number of eosinophils	94.2532	183.462	4.508	1.167×10 ⁻⁵	bef > aft	S
19. % monocytes	0.383117	2.06458	1.628	0.0538	-	NS-S
20. Absolute number of monocytes	37.9481	183.704	1.813	0.037	bef > aft	S

S*: statistically significant change, NS**: No statistically significant change, bef=before the shift, aft= after cotton dust exposure

statistically significant increase in C1q, C3c and BF.

As Table 4 shows, no statistical significant hematological changes were observed in the blood of the control individuals, compared with those of cotton mill workers, except those of PCT and MPV which were statistically significantly decreased.

DISCUSSION

Studies to date on the haematological and immunological changes in cotton workers during their working shift have been few. Karnik et al¹⁸ in their study on the level of immunoglobulins in workers exposed to cotton dust observed a significant rise in IgG in both byssinotic and nonbyssinotic workers, with a non significant increase in IgA (through non significantly) only in byssinotics.

In order to explain the results of the present study, the statistically significant increase in IgG and IgA, in the blood of cotton workers observed after cotton dust exposure can be related mainly to an immunological response of the airways mucosa. Kollop-Sandra et al¹⁹, studying the humoral immune response of workers occupationally

exposed to wheat flour, observed a significant rise in the level of serum IgA and IgG, and concluded that occupational exposure to wheat flour triggers specific immune responses, most likely through stimulation of the mucosal immune system, and that a systemic immunologic response also occurs among exposed individuals. Karol et al²⁰ detected IgG antibodies in Danish cotton mill workers and found that 13% of surveyed workers exposed to cotton dust displayed circulating IgG antibodies.

In the present study, the statistically significant increase observed in levels of a2macroglobulin, haptoglobulin, fibronectin and fibrinogen (all acute phase proteins), indicates that there is probably an acute phase reaction after cotton dust exposure. In general there has been a lack of research on the acute phase proteins in relation to cotton dust exposure. Michel et al²¹ reported a significant rise in acute phase protein CRP in the blood of normal subjects after inhalation of endotoxin, but not in the other acute phase proteins that were measured, namely C3 and haptoglobulin. In the present study CRP was not found increased after exposure to cotton dust.

The statistically significant increase in C3c, C4 and

TABLE 3. Immunological changes in the blood of the control population: Measurements at 6 a.m and 10 a.m. (n=11 healthy residents of the area near the cotton mill, without prior exposure to cotton dust)

	Average	SD	t-test	P	Result	Significance
1. IgG	-0.354545	1.46722	-0.801	0.220	—	NS
2. IgA	-3.63636x10 ⁻³	0.326229	-0.036	0.485	—	NS
3. IgE	0.690909	16.9609	0.1351	0.447	—	NS
4. IgM	-0.0727273	0.606615	-0.397	0.699	—	NS
5. CRP	-0.9	2.48395	-1.201	0.128	—	NS
6. α2M	-0.0327273	0.189794	-0.571	0.220	—	NS
7. Haptoglobin	-0.0422727	0.251847	-0.556	0.294	—	NS
8. AAG	-0.0372727	0.0905639	-1.365	0.101	—	NS
9. Prealbumin	-4.18182x10 ⁻³	0.0355185	-0.390	0.352	—	NS
10. Fibronectin	0.0253636	0.0783394	1.073	0.154	—	NS
11. Fibrinogen	0.311818	0.683518	1.513	0.080	—	NS
12. Prothrombin	-8.27273x10 ⁻³	0.021827	-1.257	0.118	—	NS
13. Plasminogen	-0.113	0.291709	-1.284	0.113	—	NS
14. AT3	0.0798182	0.0620674	4.265	8x10 ⁻⁴	Bef>aft	S
15. α1AT	-0.163636	0.662937	-0.818	0.216	—	NS
16. C1q	-22.8273	31.9744	-2.367	0.039	Bef<aft	S
17. C3c	-0.029	0.138177	-0.696	0.251	—	S
18. C4	7.81818x10 ⁻³	0.087416	0.296	0.386	—	NS
19. C5	-29.7091	22.7618	-4.328	7x10 ⁻⁴	Bef<aft	S
20. BFactor	-18.1	12.7806	-4.697	0.019	Bef<aft	S
21. CIC	-0.4	1.31985	-1.005	0.169	—	NS

S*: statistically significant change, NS**: No statistically significant change, bef=6 a.m., aft= 10 a.m.

TABLE 4. Haematological changes in the blood of the control population: Measurements at 6 a.m and 10 a.m. (n=11 healthy residents of the area near the cotton mill, without prior exposure to cotton dust)

	Average	SD	t-test	P	Result	Significance
1. RBC	-9.09091x10 ⁻³	0.113618	-0.026	0.513	—	NS
2. Hb	0.272727	0.382337	0.237	0.4088	—	NS
3. Ht	0.0454545	1.12549	0.134	0.4480	—	NS
4. MCV	0.172727	0.631016	0.908	0.1926	—	NS
5. MCH	0.0818182	0.799773	0.339	0.371	—	NS
6. MCHC	0.0363636	0.914629	0.132	0.449	—	NS
7. RDW	0.0363636	0.283805	0.425	0.339	—	NS
8. PLT	1.72727	13.0774	0.438	0.335	—	NS
9. PCT	9.72727x10 ⁻³	0.0149003	2.165	0.028	bef>aft	S
10. MPV	0.272727	0.310132	2.916	0.007	bef>aft	S
11. PDW	-0.0363636	0.471747	-0.256	0.402	—	NS
12. WBC	390.909	1408.16	0.921	0.189	—	NS
13. % lymphocytes	0.0909091	8.27592	0.036	0.486	—	NS
14. Absolute number of lymphocytes	138.636	798.898	0.575	0.288	—	NS
15. % polymorph. leucocytes	0.545455	8.23849	0.219	0.415	—	NS
16. Abs. number of polymorph. leucocytes	293.818	1308.96	0.744	0.237	—	NS
17. % eosinophils	0	0.774597	0	1	—	NS
18. Absolute number of eosinophils	6.63636	39.8905	0.552	0.297	—	NS
19. % monocytes	-0.545455	1.75292	-1.032	0.163	—	NS
20. Absolute number of monocytes	-443636	161.6	-0.910	0.192	—	NS

S*: statistically significant change, NS**: No statistically significant change, bef=6 a.m., aft= 10 a.m.

decrease on C1q and B-factor in the serum of cotton workers in this study may be related to the activation of classical and alternative pathways of complement. Mundie et al²² presented a study in which activation of the classical complement pathway by extracts of cotton mill dust was confirmed by C1 consumption. A second study of Mundie et al²³ revealed a decrease in the levels of C3 in the sera of cotton workers between Monday morning and Monday afternoon, and suggested that this could be a result of complement activation. Olenchock et al²⁴ studied complement changes *in vivo*, in venous blood samples collected from 22 healthy subjects before and after six hours of exposure to cotton dust, and found a decrease in the levels of C3c and C4 after the exposure to cotton dust. The increase of C3c and C4 observed in the present study could represent overcompensation in replenishing depleted complement, which would mean that the phase of the consumption of those complement factors may have been missed. Another explanation could be that the increase in levels of C3 and C4 represents a part of acute phase reaction, because C3 and C4 function as acute phase proteins. The increase in C3c could represent a diurnal variation, as a similar rise was observed in the control subjects.

The absence of a statistically significant change in total IgE, and the failure to detect specific IgE against cotton in the blood of cotton workers probably means that no type I hypersensitivity occurred after cotton dust exposure in the population of the present study. Wang et al²⁵ studied the level of total serum IgE in correlation with FEV1 in cotton workers in order to estimate the early pulmonary responses to cotton dust. According to their results, the average level of IgE was found to be increased at three months exposure, and was not related to lung function changes, suggesting that IgE level might not be the cause of the airway obstruction observed in cotton workers. Zuskin et al²⁶ studying the relationship of skin reactivity and serum IgE reported that workers with a positive skin reaction in general had significantly higher serum IgE levels than did workers with a negative skin reaction.

The absence of a statistically significant change in CIC observed in the blood of the study population suggests that type III hypersensitivity was not a probable mechanism. According to one theory, the pathogenesis of byssinosis has been attributed to several different immunopathologic mechanisms, including a type III (immune complex) pulmonary injury. Kutz et al²⁷, in order to further address this type III theory, analysed sera from

59 cotton textile workers for precipitating antibodies to aqueous extracts of cotton bract. No true precipitating antibodies to these extracts could be detected, which is in accordance with the findings of the present study.

The statistically significant decrease observed in RBC, Hb and Ht after cotton dust exposure suggests a haemolytic reaction. There have been only a few studies on the haemolysis produced as a toxic effect of microbial contaminants of cotton. Hoult et al²⁸ reported on the hemolytic activity of *Bacillus pumilus* and *Bacillus cereus*, which they isolated from the air of a Lancashire cotton mill. The activation of the alternative pathway or of the lectin pathway of complement may contribute in the initiation of haemolysis²⁹. The significant increase of C3c and C4 observed could play a role in this case. No explanation can be offered for the cause of the statistically significant increase of MCHC that was observed.

A statistically significant increase in polymorphonuclear leucocytes in the blood of cotton workers under study was observed after cotton dust exposure. According to Snella and Rylander³⁰, exposure to endotoxin causes an accumulation of neutrophils in the lungs and in the airways. The initial phase of this accumulation is caused mainly by a chemotactic factor secreted by alveolar macrophages, which are the main cells in the lung responsible for the defense against cotton dust³¹. This secretion of chemotactic factor is present up to four hours after the exposure. The increase in polymorphonuclear leucocytes observed in the blood of cotton workers in the present study, which is in concordance with the observations of other investigators, probably reflects the migration of neutrophils from the venous marginal pools into the respiratory epithelium³². This finding is in agreement with the report of Bomski et al³³ that workers in a cotton mill where the dust contained a large number of gram negative bacteria and endotoxins showed an increase in the number of blood neutrophils during the shift.

The statistically significant decrease in lymphocytes, eosinophils and monocytes observed after cotton dust exposure in this study could be explained by their participation in the inflammatory cascade which takes place in the respiratory system after cotton dust exposure³.

A significant increase was observed in the number of platelets, which probably reflects the mobilization of platelets in order to aggregate in the pulmonary vessels and participate in the inflammatory response⁷. These findings were in disagreement with those of Bomski et al³³, who showed that the number of circulating platelets in card room workers decreased over the first working

day of the week. This decrease was considered to be dependant on intravascular complement activation. Some authors have suggested that platelets are involved in the feeling of chest tightness among cotton workers, the hallmark of byssinosis during the first working day. They hypothesized that this feeling is a result of the accumulation of platelets in the pulmonary capillaries, caused by endotoxin antibodies. This phenomenon has been demonstrated in animal models³⁴. Platelets accumulate in the interstitium and airways of the hamster lung after endotoxin exposure³⁵. In guinea pigs this accumulation reaches a peak around 2 hours after exposure, after which the values gradually return to normal⁷. The increase in platelets observed in the workers in the present study is believed to follow the accumulation of platelets in the pulmonary capillaries and probably reflects a compensatory increase after their consumption.

The increase in IgG and IgA, and the probability of complement pathways activation (both classical and alternative), combined with the possibility of haemolysis, support the hypothesis of type II hypersensitivity similar to drug induced hypersensitivity. However, the hypothesis cannot be rejected that other cotton workers developed type I hypersensitivity left the work. It is possible that because the composition of cotton dust is multifactorial, workers in different factories may develop other types of hypersensitivity (i.e. type III or IV) depending on the toxic content of the dust and the individual sensitivity of each worker.

Finally, it must be kept in mind that all these hypotheses need further investigation, because the diurnal variations of most of the parameters measured in individuals working under difficult circumstances may also play a role in haematological and immunological changes.

The changes over the 4-hour time period in the blood of control group were different from those of the cotton workers and these could be simple diurnal variations of the measured parameters (i.e., PCT, MPV, C1q, C5, B-factor).

The level of cotton dust level, which was 0.8mg/m³ was below the safety limit of 1mg/m³, indicates that the changes observed in the cotton workers were not associated with a high level of cotton dust, but with the cotton dust content and its toxic ingredients.

CONCLUSIONS

The haematological and immunological changes observed in the blood of cotton workers during the shift may be interpreted as follows:

1. After cotton dust exposure an inflammatory cascade takes place with the participation of polymorphonuclear leucocytes and platelets, which are increased, and lymphocytes, eosinophils and monocytes, which are decreased in the circulating blood.
2. The increase in IgG and IgA that was observed could reflect an immune response of the respiratory mucosa.
3. An acute phase reaction occurs, with an increase of acute phase proteins: a2macroglobulin, haptoglobin, fibronectin and fibrinogen.
4. Both the classical and the alternative complement pathways are activated, as indicated by the increase in C3c and C4 and the decrease in C1q and B-factor.
5. There is a possibility of a degree of haemolytic reaction, as indicated by the decrease in RBC, Hb and Ht.
6. There is no evidence of type I hypersensitivity in the population under study, as shown by the lack of a high level of total IgE, and absence of specific IgE.
7. The lack of CIC suggests that there is no type III hypersensitivity in the population of cotton workers.
8. It is considered that, after cotton dust exposure, a type II hypersensitivity is developed in the population under study, similar to drug hypersensitivity. The elements of this are: i) the evidence of an acute phase reaction, ii) the increase in the IgG and IgA, iii) the probability of activation of classical and alternative complement pathways, and iv) the likelihood of haemolysis. Type II hypersensitivity, which is a complicated phenomenon, may be triggered by the presence of an antigen or antigens present in the cotton dust (i.e., endotoxins, tannins or others).
9. Further studies are required in different working places in order to evaluate all of the above hypotheses.

Acknowledgments

Angeliki Sotiri wishes to thank Professor Charalampos Roussos for his encouragement and advice.

REFERENCES

1. Schilling RSF. Byssinosis in cotton and other textile workers. *The Lancet* 1956;11:261-265
2. Schilling RSF, Hughes JPW, Dingwall-Fordyce et al. An epidemiological study of byssinosis among Lancashire cotton workers. *Br J Ind Med* 1955;12:217-227
3. Holt GP. Inflammation in organic dust-induced lung disease: New approaches for research into underlying mechanisms. *Am J Ind Med* 1990;17:47-54
4. Hara KS, Scanlon PD, Schroeder MA, et al. Physiologic and

- cellular changes in an animal model of byssinosis. Cotton Dust. Proceedings of the Twelfth Cotton Dust Conference, New Orleans 1988, p. 171-175
5. Spear K, Karol MH. Assessment of the role of tannins in the pulmonary toxicity of DB 01-88 using the guinea pig animal model. Cotton Dust. Proceedings of the Fourteenth Cotton Dust Research Conferences Las Vegas, NV, 1990, p. 91-95
 6. Davey AK, Nicholls PJ. Changes in guinea pig lung tissue induced by a single exposure to endotoxin. Cotton Dust. Proceedings of the Eighteenth Cotton Dust Research Conference Beltwide Cotton Conferences San Diego, 1994
 7. Rylander R. The role of endotoxin for reactions after exposure to cotton dust. Am J Ind Med 1987;12:687-697
 8. Holt GP. Current trends in research on the Etiology and Pathogenesis of byssinosis. Am J Ind Med 1987;12:711-716
 9. Johnson MC, Hanson NM, Rohrbach M. Endothelial cell cytotoxicity of cotton bracts Tannin and Aqueous cotton bracts extract: Tannin is the predominant cytotoxin present in aqueous cotton bracts extract. Env Health Perspectives 1986;66:97-104
 10. Ayards HG, Altman CL, O'Neil EC et al. Cotton dust-mediated Lung Epithelial Injury. J Clin Invest 1986;78:1579-1588
 11. Pratt CP. A rationale for evaluation of byssinosis. NC Med J 1990;51:447-453
 12. Moran TM. Emphysema and other chronic lung disease in textile workers: an 18 year autopsy study. Arch Environ Health 1983;3:267-276
 13. Milton KD, Godleski JJ, Feldman AH. Toxicity of intratracheally instilled cotton dust, cellulose and endotoxin. Am Rev Res Dis 1990;142:14-192
 14. Keller G, Burrell R. Inflammatory mediators involved in the pulmonary response to inhaled endotoxin. Cotton Dust. Proceedings of the Twelfth Cotton Dust Research Conferences, New Orleans 1988:56-58
 15. Cooper JA Jr, Merrill WW, Buck MG, et al. The relationship between bronchoalveolar neutrophil recruitment and bronchoconstriction induced by a soluble extract of cotton bracts. Am Rev Respir Dis 1986;134(S):975-982
 16. Herring BW, Herion CJ, Wolker IR, et al. Distribution and clearance of circulating endotoxin. J Clin Invest 1963;42:79-87
 17. Rylander R, Michel O. Organic dust induced inflammation-Role of atopy and TRL-4 and CD14 gene polymorphisms. Am J Ind Med 2005;48:302-307
 18. Karnik AB, Parikh JR, Suthar AM, et al. Immunoglobulins, serum proteins and lactate dehydrogenase levels in workers exposed to cotton dust. Indian J Med Res 1987;85:222-226
 19. Kollop-Sandra NM, Massin N, Gobert B, et al. Humoral immune responses of workers occupationally exposed to wheat flour. Am J Ind Med 1994;26:671-679
 20. Karol MH, Kramarik JA, Lemp JA. Detection of antibodies in Danish mill workers to antigens in cotton dust. Cotton Dust. Proceedings on the Sixteenth Cotton Dust Research Conference Beltwide Cotton Conferences, Nashville, 1992
 21. Michel O, Duchateau J, Plat G, et al. Blood inflammatory response to inhaled endotoxin in normal subjects. Clin Exp Allergy 1995;25:73-79
 22. Mundie TG, Boackie RJ, Ainsworth SK. In vitro alternative and classical activation of complement by extracts of cotton mill dust: a possible mechanism in the pathogenesis of byssinosis. Environ Res 1983;32:47-56
 23. Mundie TG, Pilia PA, Ainsworth SK. Byssinosis: serum immunoglobulin and complement concentrations in cotton mill workers. Arch Environ Health 1985;40:326-329
 24. Olenchock AS, Mull CJ, Boehlecke AB, et al. Cotton dust and complement in vivo Chest 1981;79:535-555
 25. Wang RX, Pan LD, Zhang XH, et al. A longitudinal observation of early pulmonary responses to cotton dust. Occup Environ Med 2003;60:115-121
 26. Zuskin E, Schachter EN, Kanceljak B, et al. Immunological and respiratory reactions in workers exposed to organic dusts. Int Arch Occup Environ Health 1994;66:317-324
 27. Kutz AS, Mentnech SM, Olenchock AS, et al. Immune mechanisms in byssinosis. Chest 1981;79:565-585
 28. Hoult B, Tuxford AF. Toxin production by Bacillus pumilus. J Clin Pathol 1991;44:455-458
 29. Zhang Y, Suankratay C, Zhang XH, et al. Lysis via the lectin pathway of the complement activation: minireview and lectin pathway enhancement of endotoxin-initiated hemolysis. Immunopharmacology 1999;42:81-90
 30. Snella MC, Rylander R. Endotoxin inhalation induces neutrophil chemotaxis by alveolar macrophages. Agents Actions 1985;16:521-526
 31. Snella MC. Production of chemotaxin for neutrophils by endotoxin stimulated alveolar macrophage in vitro. Br J Exp Path 1986;67:801-807
 32. Rylander R. Reactions during workshift among cotton textile workers. Chest 1983;84:403-407
 33. Bomski H, Otawski J, Bomska H. Haematologische und serologische Untersuchungen bei Byssinose-gefährdeten Arbeitern. Int. Arch. Arbeitsmed 1971;27:309-323
 34. Walker RI, Beasley WJ. Evidence that antibodies to polysaccharide alter platelet responses to endotoxin in tolerant rabbits. Can J Microbiol 1980;26:1241-1246
 35. Lantz RC, Birch K, Hinton DE, et al. Morphometric changes of the lung induced by inhaled bacterial endotoxin. Exp Molec Path 1985;43:305-320

Συστηματική μυκητίαση με πολλαπλά αποστήματα μετά από διουρηθρική προστατεκτομή

Πάτρης Εμμανουήλ¹,
Πάτρης Βασίλειος²,
Γιαννακόπουλος Στέλιος¹,
Τσίπας Παντελής²,
Χαμαλάκης Γεώργιος²,
Κωσταντίνου Μάριος²,
Τουλουπίδης Σταύρος¹

¹Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη
²Θωρακοχειρουργική Κλινική, ΝΝΘΑ "Η Σωτηρία", Αθήνα

Λέξεις- Κλειδιά:

- προστατεκτομή
- *Candida albicans*
- αποστήματα

Αλληλογραφία:

Πάτρης Βασίλειος
Μαρτινέγου 44-48
115 24 Ν. Φιλοθέη, Αθήνα
Κινητό: 6972-831268
e-mail: vaspatri@in.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται σπάνια περίπτωση ασθενούς, που ανέπτυξε πολλαπλά αποστήματα από *Candida albicans* μετά από χειρουργική επέμβαση διουρηθρικής εκτομής του προστάτη, για καλοήγη υπερπλασία. Η ανάπτυξη τους στο γεννητικό σύστημα, περιπρωκτικά, δερματικά και στον πνεύμονα, αντιμετωπίστηκε φαρμακευτικά και χειρουργικά. Η εμφάνιση μονήρους αποστήματος με *Candida albicans* έχει περιγραφεί. Όμως είναι η πρώτη περίπτωση σύγχρονης εμφάνισης αποστημάτων σε διαφορετικά συστήματα. *Πνεύμων 2009, 22(4):331-333.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η *Candida albicans* είναι ο συχνότερα απομονωμένος μύκητας στα δείγματα ούρων νοσηλευομένων ασθενών σε ποσοστό 50-70% ενώ οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου που συμβάλουν στην εμφάνιση αυτής είναι, η χορήγηση ισχυρών αντιβιοτικών, η συχνή χρήση καθετήρων, η αύξηση του αριθμού των διαβητικών καθώς και των ανοσοκατασταλμένων ασθενών που απαιτούν επεμβατικές διαδικασίες¹. Ποσοστό 1,3% από αυτούς θα παρουσιάσουν συστηματική μυκητίαση είτε μέσω αιματογενούς διασποράς είτε μέσω ανιούσας λοίμωξης². Επιπλοκές της λοίμωξης από *Candida albicans* στο ουροποιογεννητικό σύστημα, που έχουν περιγραφεί είναι, η εμφυσηματώδης πυελονεφρίτιδα, το περινεφρικό απόστημα, το απόστημα του προστάτη, το απόστημα της επιδιδυμίδας και η νέκρωση των νεφρικών θηλών³⁻⁵. Ενίοτε οι επιπλοκές αυτές παρατηρούνται στα πλαίσια κάποιας ουρολογικής ενδοσκοπικής πράξης και η αντιμετώπιση τους πολλές φορές απαιτεί τον συνδυασμό φαρμακευτικής και χειρουργικής θεραπείας⁶.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας ηλικίας 80 ετών με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου II – ινσουλινοεξαρτώμενου από 12ετία, προσήλθε στο νοσοκομείο μας με δυσουρία, πόνο στην περιπρωκτική περιοχή και στον αριστερό όρχι. Πριν

από 15 ημέρες είχε υποβληθεί σε διουρηθρική προστατεκτομή λόγω υπερπλασίας του προστάτη. Κατά την κλινική εξέταση αναγνωρίστηκε επώδυνη κλυδάζουσα διόγκωση στον αριστερό όρχι, απόστημα στην περιπρωκτική περιοχή και θερμοκρασία 38,5 °C. Υποβλήθηκε σε υπερηχογραφικό έλεγχο νεφρών, ουροδόχου κύστεως, όρχεων όπου και διαπιστώθηκε ήπια διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος αριστερά, αυξημένο υπόλειμμα ούρων καθώς και αποστηματοποίηση της κεφαλής της επιδιδυμίδας αριστερά. Ο βιοχημικός έλεγχος ανέδειξε ελαφρά αύξηση της ουρίας 50mg/dL και της κρεατινίνης 2,1mg/dL, τα λευκά αιμοσφαίρια μετρήθηκαν 18.000 K/μL και το σάκχαρο αίματος 280 mg/dl. Τοποθετήθηκε καθετήρας κύστεως και το υπόλειμμα ούρων μετρήθηκε 550cc. Έγινε παροχέτευση του περινεϊκού αποστήματος που απέδωσε 700cc πύου ενώ κρίθηκε αναγκαία και η αριστερή ορχεκτομή λόγω του μεγέθους του αποστήματος, της μεγάλης ηλικίας και του σακχαρώδη διαβήτη. Τα υλικά στάλθηκαν για καλλιέργεια. Την 5^η μετεγχειρητική ημέρα και ενώ ο ασθενής λάμβανε ενδοφλέβια αντιβίωση ciprofloxacin 800mg/24h και μετρονιδαζόλη 1500mg/24h, ανέπτυξε ένα μικρό απόστημα στο δεξιό βραχίονα που παροχετεύτηκε με τοπική αναισθησία.

Τα αποτελέσματα από τις καλλιέργειες των υλικών ανέδειξαν *Candida albicans* ενώ η ιστολογική εξέταση του δείγματος της ορχεκτομής αναφέρει νέκρωση της κεφαλής της επιδιδυμίδας με ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού περιφερικά.

Η θεραπεία διαφοροποιήθηκε σε φλουκοναζόλη 400mg/24h ενδοφλεβίως και ταζομπακτάμη – πιπερακιλλίνη 12gr/24h. Την 10^η μετεγχειρητική ημέρα και ενώ ο ασθενής είχε μια ομαλή μετεγχειρητική πορεία, παρουσίασε υψηλό πυρετό 39°C, ρίγος, δύσπνοια ηρεμίας και πυώδη απόχρεμψη. Λευκοκυττάρωση 22000 K/μl με στροφή του άξονα προς τα δεξιά, κρεατινίνη 1,8g/dL και σάκχαρο αίματος 200mg/dL δύσκολα ελεγχόμενου με χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης, ήταν τα αποτελέσματα των εργαστηριακών του εξετάσεων.

Ελήφθησαν καλλιέργειες αίματος, ούρων και πτυέλων όπου και απομονώθηκε *Candida albicans* ενώ τα ευρήματα της διενεργηθείσας αξονικής τομογραφίας θώρακος ήταν ενδεικτικά αποστηματοποιημένης κοιλότητας στον άνω λοβό του αριστερού πνεύμονα. Τη 13^η μετεγχειρητική ημέρα λόγω της ταχέως επιδεινούμενης γενικής του κατάστασης και της μη ανταπόκρισης στην αγωγή υποβλήθηκε σε αριστερή λοβεκτομή. Νοσηλεύθηκε 10 ημέρες λαμβάνοντας ενδοφλεβίως φλουκοναζόλη 400mg ημερησίως ενώ κατά την έξοδο, του χορηγήθηκε από του στόματος φλουκοναζόλη 100mg για ένα μήνα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα κλινικά συμπτώματα της μυκητίασης του ουροποιητικού είναι μάλλον ασαφή ενώ η σημασία του αποικισμού παραμένει απροσδιόριστη. Ουρολογικοί ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σε ποσοστό 77% έχουν θετική σε *Candida* καλλιέργεια ούρων η οποία όμως είναι αδύνατον να διαχωρίσει τον απλό αποικισμό της ουροδόχου κύστεως από τη λοίμωξη. Η απόφραξη της ροής των ούρων που παρατηρείται στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη και στη λιθίαση καθώς και η λύση της συνέχειας των ιστών ιατρογενώς η μετά από τραυματισμό πιθανολογούνται ως γενεσιουργά αίτια για την εμφάνιση συστηματικής νόσου^{1,7}. Μεμονωμένες αναφορές περιγράφουν επιπλοκές από το ουροποιογεννητικό όπως, σηψαιμία από *Candida a.*, το περινεφρικό απόστημα, το απόστημα του σπερματικού πόρου και του προστάτη καθώς και των επιδιδυμίδων μετά από ουρητηροσκόπηση, η διουρηθρική εκτομή του προστάτη^{8,9}. Στην προσπάθειά μας να συσχετίσουμε την πρόσφατη διουρηθρική εκτομή του προστάτη με την ανάπτυξη των πολλαπλών αποστημάτων, θεωρούμε ότι το μετεγχειρητικό μεγάλο υπόλειμμα ούρων οδήγησε σε ουρολοίμωξη με απότοκο οξεία επιδιδυμίτιδα, μέσω παλινδρόμησης από τους εκσπερματιστικούς πόρους και τον σπερματικό πόρο και αποστηματοποίηση αυτής. Εν συνεχεία με αιματογενή διασπορά εξηγείται η εμφάνιση αυτής σε απομακρυσμένες περιοχές.

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν μια στροφή σε άλλα είδη μη *albicans* όπως *C. glabrata*, *C. Tropicalis*, *C. Parapsilosis* η οποία παρατηρείται σε πολλά μέρη, γεγονός που τείνει να αλλάξει τα επιδημιολογικά δεδομένα¹¹. Η απουσία όμως κάποιας ιδιαίτερης και ευαίσθητης δοκιμασίας ρουτίνας για τη διάγνωση των λοιμώξεων από *Candida* επιβάλλει την αναγνώριση προδιαθεσικών παραγόντων για συστηματική λοίμωξη, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να εντοπίσουν ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο προσβολής. Η καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας μετά από την λήψη θετικής καλλιέργειας έστω και 12ωρη διπλασιάζει τη πιθανότητα θανάτου¹². Την υψηλότερη μάλιστα θνητότητα εμφανίζει η *C. Tropicalis* και η *C albicans* με ποσοστό 32% και 30% αντίστοιχα¹¹.

Η αντιμετώπιση των μυκητιάσεων συνίσταται τόσο στη χειρουργική όσο και στη φαρμακευτική θεραπεία για τα περισσότερα όργανα στόχους που προσβάλλονται.

Η συστηματική μυκητίαση συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα σε περιπτώσεις καθυστερημένης αντιμυκητιασικής αγωγής. Ειδικά για τις λοιμώξεις των επικουρικών γεννητικών αδένων από *Candida* και τη δημιουργία αποστήματος οι πρόσφατες κατευθυντήριες

οδηγίες προτείνουν την χειρουργική αντιμετώπιση αυτών σε συνδυασμό με τη χορήγηση φλουκοναζόλης ως φάρμακο εκλογής⁶.

Η ήδη υπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια του ασθενή ήταν ο βασικός λόγος που προτιμήθηκε η φλουκοναζόλη έναντι της αμφοτερικίνης-B δεδομένου ότι πάνω από το 50% αυτών που λαμβάνουν αμφοτερικίνη-B οδηγούνται σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια¹⁴. Επιπλέον η φλουκοναζόλη επιτυγχάνει υψηλές συγκεντρώσεις στα ούρα και τους ιστούς, έχει ελάχιστες παρενέργειες και θεωρείται το φάρμακο εκλογής για ασθενείς που λαμβάνουν πρώτη φορά θεραπεία με αζόλες⁶.

Η απλή παροχέτευση των αποστημάτων δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματική και στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται και η αφαίρεση του οργάνου^{5,8,13}.

Πιστεύουμε ότι η δημιουργία αποστήματος τόσο στο ουροποιογεννητικό σύστημα όσο και εκτός αυτού, επιβάλει τον ορθολογικό τρόπο αξιολόγησης με ριζική χειρουργική αντιμετώπιση αυτού και όχι την επί μακρόν αναμονή προς ανταπόκριση της φαρμακευτικής αγωγής, λαμβάνοντας υπόψιν την καθυστέρηση έως τη διάγνωση της νόσου, αλλά τις υποκείμενες παθήσεις του ασθενή (ανοσοκαταστολή, σακχαρώδης διαβήτης). Η παρατήρηση μας αυτή συνάδει και με την πλειονότητα των έως τώρα δημοσιευμένων case report αλλά και των αναθεωρημένων οδηγιών για την θεραπεία των λοιμώξεων από *Candida*^{5,6,8,13}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Systemic Candidiasis with Multiple Abscesses After Transurethral Resection of the Prostate Gland

Patris Emmanouil¹,
Patris Vasilios²,
Gianakopoulos Stelios¹,
Tsipas Pantelis²,
Chamalakis Georgios²,
Kostantinou Marios²,
Touloupidis Stauros¹

¹University Clinic of Urology Alexandroupoli
University Hospital

²Clinic of Thoracic Surgery Sotiria General
Hospital

Key words:

- Prostatectomy
- *Candida albicans*
- abscess

Correspondence to:

Patris Vasilis
44-48 Martinegou street,
115 24 Nea Filothei, Athens
Mobile: 6972-831268
e-mail: vaspatri@in.gr

SUMMARY. The rare case is presented of a patient who developed multiple abscesses from *Candida albicans* after transurethral resection of the prostate gland for benign prostatic hyperplasia. The abscesses developed in the urogenital system, the anorectal region and the lungs, and also subcutaneously. They were treated both surgically and with medication. Solitary abscess as a manifestation of candidiasis is well documented, but to the best of the authors' knowledge this is the first report of multiple, synchronous abscesses in different systems in a patient with systemic candidiasis. *Pneumon* 2009, 22(4):334-336.

INTRODUCTION

Candida albicans is the fungus most commonly isolated from the urine of hospitalized patients, accounting for about 50-70% of cases. The most common predisposing factors for *C. albicans* urinary infection are antimicrobial therapy, diabetes mellitus (DM), immunosuppression and the presence of an indwelling catheter.¹ Fungal infection has also been reported after urological instrumentation. Of patients with *C. albicans* in the urine, 1.3% will develop systemic infection due to either haematogenous or ascending spread.² The urological complications of *C. albicans* infection are emphysematous pyelonephritis, perinephric abscess, prostatic and epididymal abscess and papillary necrosis.³⁻⁵ Management of this kind of infection usually requires a combination of medical and surgical treatment.⁶

CASE REPORT

An 80 year-old man with a 12-year history of insulin dependent DM presented with fever, dysuria, pain in the perineum and a left scrotal swelling. These symptoms and signs had developed gradually following a transurethral resection of the prostate gland for benign prostatic hyperplasia, performed two weeks earlier. Clinical examination revealed a fever

of 38.5°C, swelling and tenderness of the left side of the scrotum and a fluctuating inflammatory mass in the perineum. Ultrasound (US) examination of the kidneys, bladder and scrotum revealed mild left hydronephrosis, an increased residual urine volume and an abscess in the head of the left epididymis. The white blood cell count (WBC) was 18,000 K/ μ L, and serum creatinine was 2.1 mg/dL, urea 50mg/dL and glucose 280 mg/dL. An indwelling catheter was placed, and the residual urine drained, the volume of which was 550cc. The patient was started on ciprofloxacin 800 mg/24h and metronidazole 1500 mg/24h intravenously (iv). The perineal abscess was drained and left orchidectomy was performed under general anaesthesia. On the 5th postoperative day the patient developed a small subcutaneous abscess on the right arm which was drained under local anaesthesia. Culture of the pus from the abscesses developed *C. albicans*. The iv treatment with ciprofloxacin and metronidazole was replaced with fluconazole 400 mg/24 h and piperacillin-tazobactam 12 gr/24 h. The patient became afebrile, but on the 10th postoperative day he again developed a high fever, 39° C, with chills, shortness of breath and purulent expectoration. The WBC was 22,000 K/ μ L with a shift to the right, serum creatinine was 1.8 mg/dL and glucose 200 mg/dL. The serum glucose levels remained high and difficult to control with rapid-acting insulin. Blood, urine and sputum cultures all developed *C. albicans*. Chest computerized tomography (CT) with iv contrast revealed an abscess in the upper lobe of the left lung. Because of the patient's gradually deteriorating general state and lack of response to conservative treatment a left lobectomy was performed, after which he had an uneventful recovery and was discharged on the 23rd postoperative day on oral fluconazole 100mg/day for a month.

DISCUSSION

The clinical symptoms of urinary fungal infection are vague and the significance of *C. albicans* colonization remains undefined. Urological patients with DM have a 77% positive urine culture rate with *C. albicans*, and it is difficult for the clinician to discriminate between simple colonization and infection. Bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia, lithiasis and tissue trauma have been proposed as causative factors for systemic candidiasis.^{1,7} There is documentation of complications in the urogenital system such as abscesses in the kidney, seminiferous duct, prostate gland and epididymis, and

systemic candidiasis after ureteroscopy or transurethral resection of the prostate.^{8,9} A possible explanation of the route of spread in the reported case could be colonization of residual urine and reflux into the vas deferens, leading to urinary infection and abscess formation in the epididymis. Thereafter haematogenous spread led to abscess formation in remote places.

Recent reports show a shift to species of *Candida* other than *C. albicans*, such as *C. glabrata*, *tropicalis* and *parapsilosis*¹¹. Absence of a specific test for the diagnosis of candidiasis requires a high index of suspicion based on the predisposing factors on the part of the clinician. Prompt, correct diagnosis is necessary in order to avoid the high mortality rate of this infection. It has been shown that a delay of even 12 hours in treatment of candidiasis after a positive culture could double the mortality.¹² *C. tropicalis* and *albicans* have the highest lethal consequences among the species of *Candida*, with mortality rates of 32% and 30% respectively.¹¹

The management of systemic fungal infections requires a combination specific antibiotic treatment and surgery of the affected organs. More specifically, the American Guidelines recommend that fungal infections of accessory sex glands should be treated by a combination of fluconazol and surgical management.⁶

Amphotericin B, is contraindicated in the presence, as in the reported case, of renal dysfunction, as it can lead to renal failure at a rate of up to 50%.¹⁴ Fluconazole can achieve higher tissue and urine concentrations with fewer complications and is considered the treatment of choice for patients who have never recieved antifungal treatment.⁶

Simple drainage of the affected organ appears not to be an effective method of treatment, and in most cases removal of the organ is required.^{5,8,13} Fungal abscesses in urogenital and in other systems, require aggressive surgical management and early iv antifungal treatment to overcome the comorbidities and the high morbidity rate that always accompany such cases.

REFERENCES

1. Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006) for the Amar Cand Study Group Crit Care Med, 2009; 37, 5.
2. Kauffman CA, Vazquez JA, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. Clin Infect Dis 2000; 30:14-18.

3. Tomashefski JF Jr, Abramowsky CR. Candida-associated renal papillary necrosis. Am J Clin Pathol 1981; 75:190-4
4. High KP, Quagliarello VJ. Yeast perinephric abscess: report of a case and review. Clin Infect Dis 1992; 15:128-33. Review.
5. Ishida K, Yuhara K, Kanimoto Y, Numano M. A case of mycotic spermatic cord abscess in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient. Hinyokika Kiyo 2005; 51:37-9.
6. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2009; 48:503-535.
7. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003; 3:685-702. Review.
8. Seçil M, Göktaş AY, Dicle O, Yörüköçlü K. Bilateral epididymal Candida abscesses: sonographic findings and sonographically guided fine-needle aspiration. J Clin Ultrasound 1998; 26:413-415.
9. Beck SM, Finley DS, Deane LA. Fungal urosepsis after ureteroscopy in cirrhotic patients: a word of caution. Urology 2008; 72:291-293.
10. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multi-center surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2000; 30:14-18.
11. Paul N, Mathai E, Abraham OC, Michael JS, Mathai D. Factors associated with candiduria and related mortality. J Infect 2007; 55(5):450-455.
12. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:3640-3645
13. Jenkin GA, Choo M, Hosking P, Johnson PD. Candidal epididymo-orchitis: case report and review. Review. Clin Infect Dis 1998; 26:942-5.
14. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. J Antimicrob Chemother 2002; 49(Suppl 1):37-41.

ΕΝΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ – (Ε.Πν.ΕΛ.)

Αγαπητοί συνάδελφοι και φίλοι,

Μετά την επιτυχημένη συγκέντρωση που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Πανελληνίου Πνευμονολογικού Συνεδρίου στη Θεσσαλονίκη, όπου η συμμετοχή όλων ήταν εκπληκτική, βρισκόμαστε στην ευχάριστη θέση να σας ενημερώσουμε ότι στις 7/12/09 συζητήθηκε στο Πρωτοδικείο Αθηνών η αίτηση σύστασης της Ένωσης Πνευμονολόγων Ελλάδας (Ε.Πν.Ελ.) και απομένει πλέον η τυπική αναγνώρισή μας.

Στα πλαίσια των δεσμεύσεων και υποχρεώσεων που αναλάβαμε απέναντι σε όλους, θέλουμε να σας ενημερώσουμε ότι σκεφτόμαστε να αναπτύξουμε ένα Πανελλαδικό δίκτυο επικοινωνίας, μέσω του οποίου να μεταφέρονται προς την Ε.Πν.Ελ, προβλήματα, προτάσεις, απόψεις και οτιδήποτε άλλο αφορά την ειδικότητά μας, τόσο σε επίπεδο Ιδιωτικής Ιατρικής (ελεύθεροι επαγγελματίες ή γιατροί ιδ. Κλινικών, κ.α.) όσο και σε επίπεδο άσκησης της Πνευμονολογίας στο Δημόσιο τομέα (Πανεπιστήμια, Νοσοκομεία, Κ. Υγείας, κ.λ.π), και για το λόγο αυτό ζητάμε την ενεργή συμμετοχή σας.

Σύντομα θα σας αποσταλεί ενημερωτικό σημείωμα με λεπτομέρειες για τον τρόπο καταβολής της εγγραφής & συνδρομής του 2010 (5+15 €) καθώς επίσης και κάθε νέο στοιχείο που αφορά την Ε.Πν.Ελ.

Εκ μέρους των Μελών του Δ.Σ. της Ε.Πν.Ελ
 παρακαλούμε να δεχτείτε τις ευχαριστίες μας
 για την υποστήριξη σας στην προσπάθειά μας
 καθώς και τις θερμότερες Ευχές μας για Χαρούμενα Χριστούγεννα
 και μια Καινούργια Χρονιά γεμάτη από Υγεία, Οικογενειακή Αγάπη και Ευτυχία
 και πολλές προσωπικές επιτυχίες .

**Εκ μέρους του Δ.Σ.
 της Διοικούσας Επιτροπής της Ε.Πν.ΕΛ.**

**Ο Πρόεδρος
 Αναστ. Δ. Τσάτσος**

**Ο Γεν. Γραμματέας
 Νίκος Παπαναστασίου**

Απεικόνιση στην ιατρική του θώρακα: Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα Μία σπάνια παθολογική οντότητα

Χριστόφορος Κωτούλας¹
Κωνσταντίνος Ψαθάκης²
Δημήτριος Σαμπαζιώτης³
Γεώργιος Λαουτίδης¹

¹Θωρακοχειρουργική Κλινική
²Πνευμονολογική Κλινική
³Παθολογική Κλινική
Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Λέξεις- Κλειδιά:

- Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
- Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα
- Χειρουργική
- Ασυνήθη κακοήθη νεοπλασμάτα του πνεύμονα

Αλληλογραφία:

Χριστόφορος Κωτούλας, MD, PhD, FETCS, FCCP
Κηφισίας 38, Αμπελόκηποι
11526 Αθήνα
Τηλ: +30 210 7782220
Fax: +30 2107772329
E-mail: info@kotoulas.com

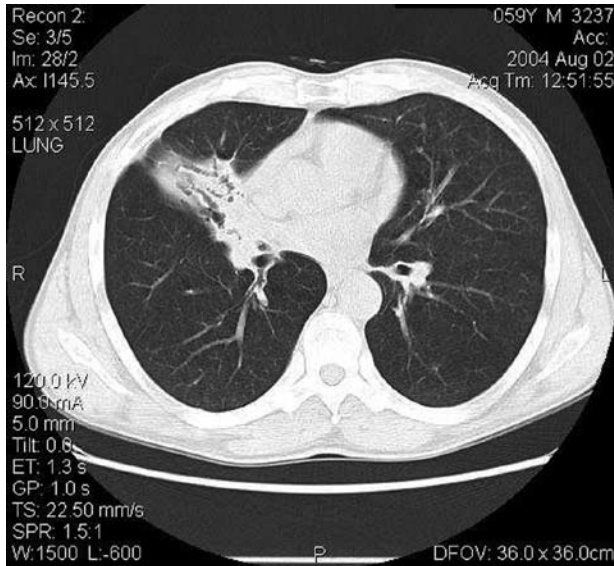
Άνδρας 59 ετών προσήλθε με εμμένουσες λοιμώξεις αναπνευστικού. Στη βρογχοσκόπηση διαπιστώθηκε η παρουσία ενδοαυλικής μάζας, η οποία απέφρασσε μερικώς το δεξιό μέσο βρόγχο (Εικόνα 1). Οι αξονικές τομογραφίες θώρακα, εγκεφάλου και κοιλιακής χώρας, καθώς και το σπινθηρογράφημα οστών, δεν αποκάλυψαν μεταστάσεις (Εικόνα 2). Πραγματοποιήθηκε χειρουργική εκτομή του άνω και μέσου λοβού χωρίς επιπλοκές και τεκμηριώθηκε η διάγνωση του βασικοκυτταρικού



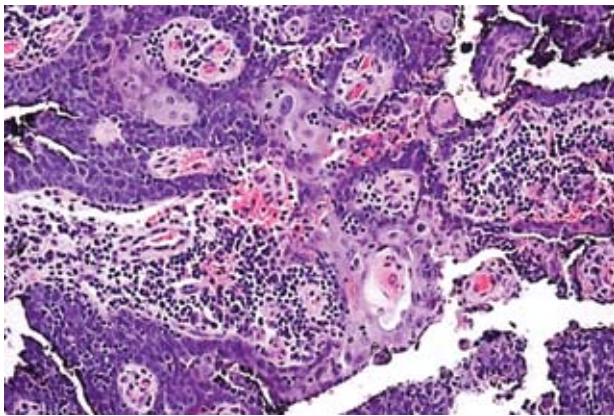
ΕΙΚΟΝΑ 1. Η βρογχοσκόπηση οπτικών ινών αποκαλύπτει ενδοαυλική μάζα με ακέραιο υπερκείμενο επιθήλιο, η οποία προκαλεί απόφραξη του δεξιού μέσου λοβού κατά 90%, περίπου 1-1,5 cm από την έκφυσή του. Το βρογχικό έκπλυμα αποκάλυψε καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων.

καρκινώματος, σταδίου Ia (Εικόνες 3 και 4). Χορηγήθηκε συμπληρωματική χημειοθεραπεία, αλλά ο ασθενής

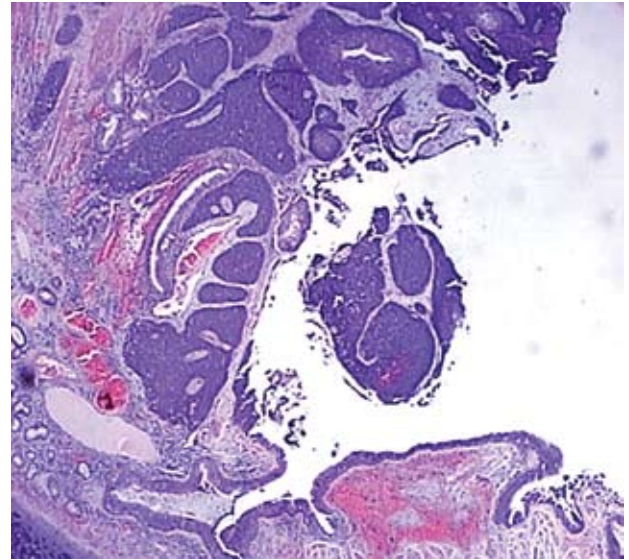
κατέληξε μετά από 3 χρόνια.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Αξονική τομογραφία θώρακα με παρουσία πνευμονικών διηθήσεων στο δεξιό άνω και μέσο λοβό.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Μικροσκοπική εικόνα του βασικοκυτταρικού όγκου από το βρογχικό αυλό (H-E x25).



ΕΙΚΟΝΑ 4. Μικροσκοπική εικόνα του βασικοκυτταρικού όγκου, ο οποίος προεξέχει από το βρογχικό αυλό. Τα νεοπλασματικά κύτταρα περιέχουν υπερχρωματικούς πυρήνες με περιφερική πασσαλοειδή διάταξη. Επίσης, παρατηρείται πλακώδης διαφοροποίηση εντός των κυτταρικών συναθροίσεων (H-E x200).

Images in chest medicine: Basaloid carcinoma of the lung: A rare entity

Christophoros Kotoulas¹
Konstantinos Psathakis²
Dimitrios Sampaziotis³
Georgios Laoutidis¹

¹Department of Thoracic Surgery
²Department of Pneumology
³Department of Pathology
General Military Hospital of Athens, Greece

Key words:

- Basaloid carcinoma
- Non-small cell lung cancer
- Surgery
- Uncommon malignant lung neoplasms

A 59 year-old male presented with persistent pulmonary infections. Bronchoscopy revealed an intraluminal mass that partially obstructed the right middle bronchus (Figure 1). CT scan of the chest, brain and abdomen, and full bone scan showed no metastasis (Figure 2). At surgery an uncomplicated upper and middle bilobectomy was performed and the diagnosis was established of basaloid carcinoma, stage Ia (Figures 3 and 4). Adjuvant chemotherapy was administered, but the patient died 3 years later.



FIGURE 1. Fiberoptic bronchoscopy showing an intraluminal mass, with intact overlying epithelium, causing 90% obstruction of the right middle bronchus approximately 1-1.5 cm from its origin. Bronchial brushing demonstrated squamous cell carcinoma.

Correspondence to:

Christophoros Kotoulas, MD, PhD, FETCS, FCCP
Kifissias 38, Ampelokipoi
11526 Athens
Tel: +30 210 7782220
Fax: +30 2107772329
E-mail: info@kotoulas.com
Greece

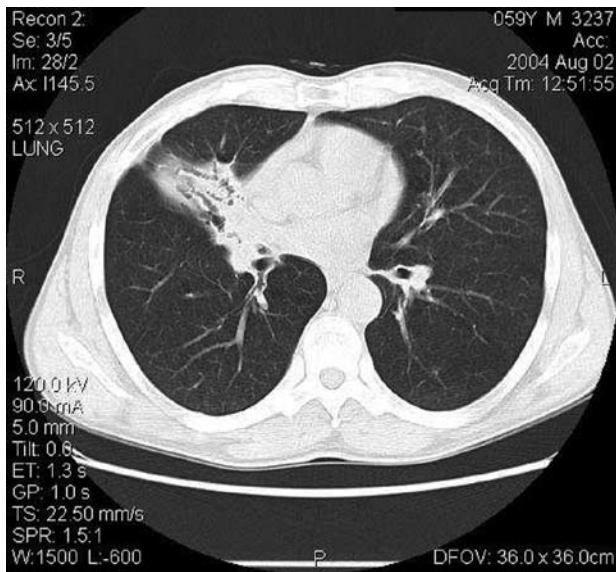


FIGURE 2. Chest CT scan demonstrating the presence of pulmonary infiltrations in the right middle and upper lobes.

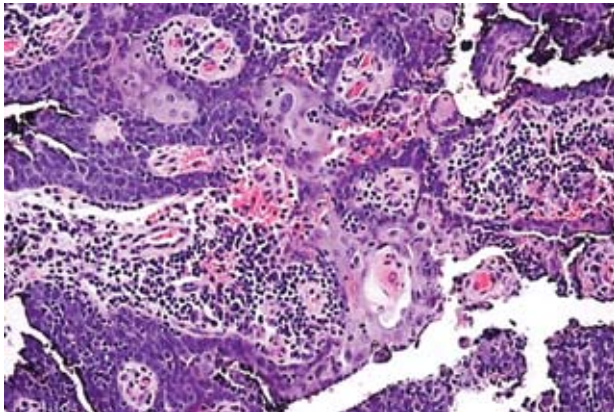


FIGURE 3. Microscopic image of the basaloid tumour from the bronchial lumen (H-E x25).

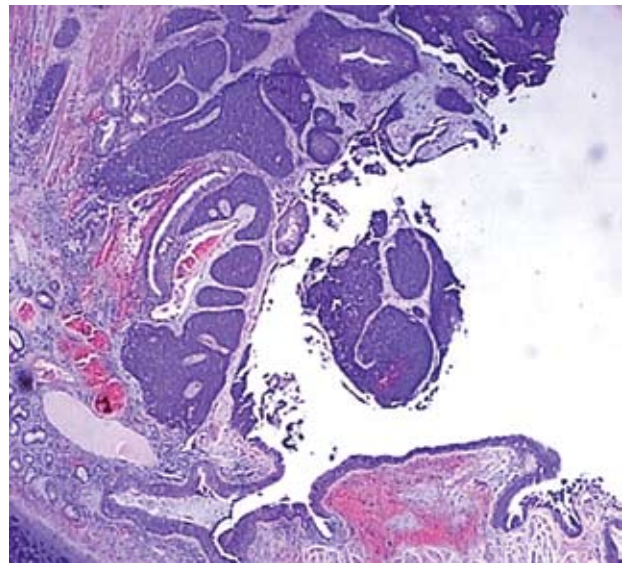


FIGURE 4. Microscopic image of the basaloid tumour from the bronchial lumen. The basaloid cells contain hyperchromatic nuclei and show peripheral palisading. There is also squamous differentiation within the tumour nests. (H-E x200).

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

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)

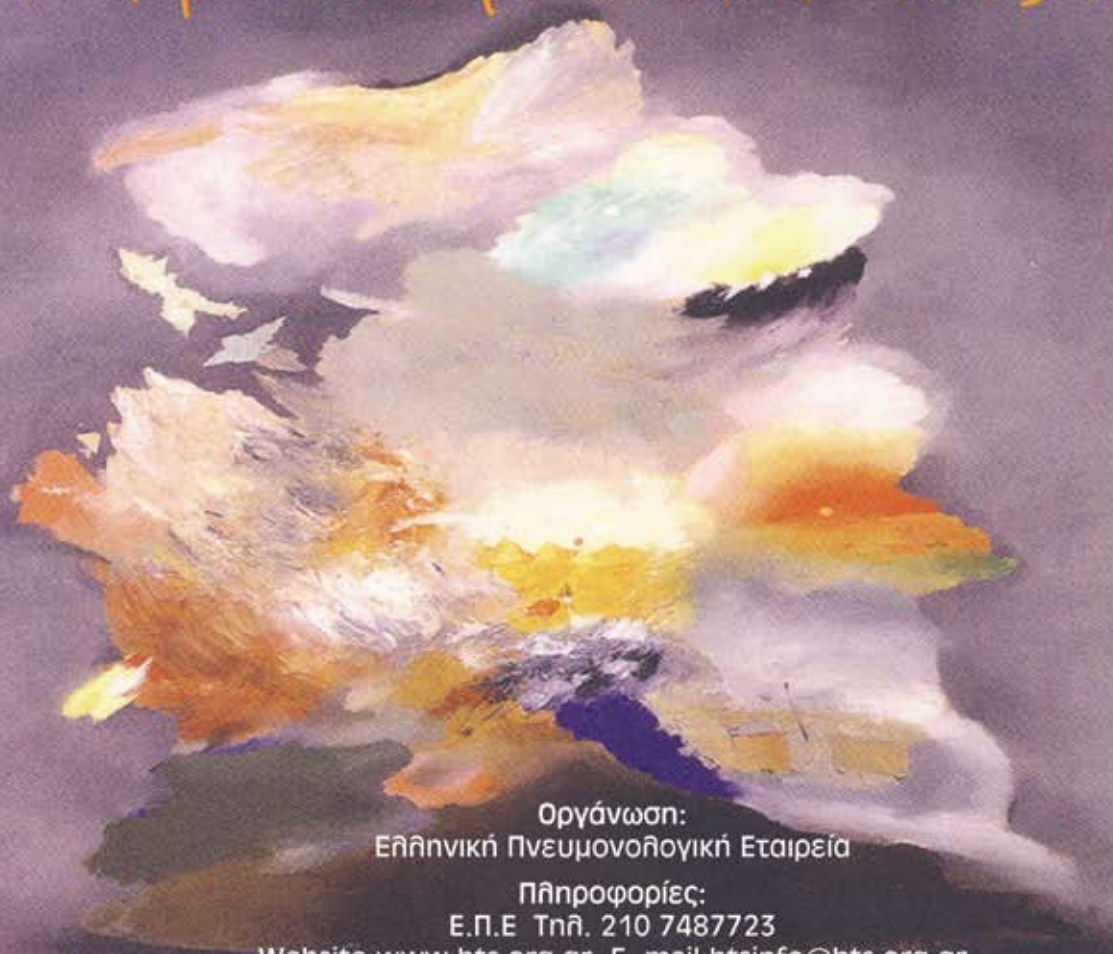


ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ

18^ο ΕΤΗΣΙΟ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ

Συχνές Ερωτήσεις στην Πνευμονολογία

Νοσοκομείο "Η Σωτηρία" 18/01/10 - 22/03/10



Οργάνωση:
Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία
Πληροφορίες:
Ε.Π.Ε Τηλ. 210 7487723
Website: www.hts.org.gr E- mail: htsinfo@hts.org.gr

INTERNATIONAL POSTGRADUATE SYMPOSIUM ON LUNG CANCER

SAMOS
10-13 June 2010
Doryssa Hotel

Honorary President: Prof. N. Siafakas, President of ERS
International Organizing Committee Chairman: J-P. Sculier
National Organizing Committee Chairmen: K. Zarogoulidis and A. Rapti

Secretariat:

FORUM CONGRESS
& TRAVEL

24 Mitropoleos str., 54624 Thessaloniki, Greece
Tel.: +30 2310 257 128, +30 2310 243588, Fax: +30 2310 231 849, E-mail: info@forumcongress.com



www.forumcongress.com/Blungcancer



BRONCHOSCOPY

SCIENCE, TECHNIQUE AND ART

4th Teaching Seminar

Organized by:



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC SOCIETY

AMERICAN COLLEGE OF
CIEST
PHYSICIANS

Save the Date



June 25th-27th, 2010

The Westin Athens Astir Palace, Athens, Greece

Seminar Secretariat:

CONVIN S.A.

PCO CONVIN S.A. 29 Kosta Vamali St. 15233 Chalandri, Greece
Tel.: +30 210 6833600, Fax.: +30210 6847700, E-mail: congress@pco-convin.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Alvesco 160

μικρογραμμάρια, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ.** Ένας ψεκασμός (δόση που αποδίδεται από το ακροφύσιο) περιέχει 160 μικρογραμμάρια ciclesonide. Για τα έκδοχα, βλέπε λήμμα 6.1. 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση. Διαυγές και άχρωμο. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ.** 4.1.

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις Θεραπεία για τον έλεγχο του επίμονου άσθματος σε ενήλικες και εφήβους (12 ετών και άνω). **4.3 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση δια εισπνοής μόνο. Συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες και εφήβους: Η συνιστώμενη δόση Alvesco είναι 160 μικρογραμμάρια από ημερησίως, η οποία οδηγεί σε έλεγχο του άσθματος στην πλειονότητα των ασθενών. Ωμως, σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, μελέτη 12 εβδομάδων έχει δείξει ότι δόση 640 μικρογραμμάρια/ημέρα (χορηγούμενη ως 320 μικρογραμμάρια δύο φορές ημερησίως) οδηγεί σε μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων αλλά χωρίς βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.1). Η μέγιστη δόση στα 80 μικρογραμμάρια από ημερησίως μπορεί να είναι η αποτελεσματικότερη δόση συντήρησης για αρισμένους ασθενείς. Το Alvesco πρέπει κατά προτίμηση να χορηγείται το βράδυ, ανά και πρωινή χορήγηση της δόσης του Alvesco έχει επίσης αποδειχθεί αποτελεσματική. Η τελική απόφαση ως προς τη βραδινή ή πρωινή χορήγηση της δόσης αφήνεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Με τη χορήγηση του Alvesco τα συμπτώματα αρχίζουν να βελτιώνονται εντός 24 ωρών. Αφού επιτευχθεί ο έλεγχος, η δόση του Alvesco πρέπει να εξατομικεύεται και να ρυθμίζεται στην ελάχιστη δόση που χρειάζεται για τη διατήρηση του αποτελεσματικού ελέγχου του άσθματος. Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα κινδυνεύουν από εξάρσεις και πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εκτιμήσεις του ελέγχου του άσθματος, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών της αναπνευστικής λειτουργίας. Η αυξημένη χρήση βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του άσθματος δείχνει επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος. Εάν οι ασθενείς παρατηρήσουν ότι η ανακούφιση από τη χρήση βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικών είναι λιγότερο αποτελεσματική ή χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ό,τι συνήθως, πρέπει να ζητήσουν ιατρική εξέταση. Σε αυτή την περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να επανεκτιμηθούν και πρέπει να ληφθεί υπόψη η ανάγκη για αυξημένη αντιληπτιμολογική θεραπευτική αγωγή (π.χ. για υψηλότερη δόση Alvesco για βραχεία περίοδο [βλ. παράγραφο 5.1] ή ένα έξι κύκλους χορήγησης από του στόματος κορτικοστεροειδή). Οι σοβαρές εξάρσεις του άσθματος πρέπει να αντιμετωπίζονται με το συνήθη τρόπο. Για να αντιμετωπιστούν οι ειδικές ανάγκες των ασθενών, όπως η δυσκολία στην ταυτόχρονη πίεση της δοσιμετρικής συσκευής με την εισπνοή, το Alvesco μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τη συσκευή αεροθαλάμου AeroChamber Plus. **Ειδικές ομάδες ασθενών.** Δε χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπιατική ή νεφρική λειτουργία. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη θεραπεία παιδιών 12 ετών και κάτω με το Alvesco. **Οδηγίες χρήσης και χειρισμού.** Πρέπει να χορηγούνται στον ασθενή οδηγίες ορθής χρήσης της δοσιμετρικής συσκευής εισπνοής. Εάν η δοσιμετρική συσκευή είναι καινούρια ή αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από μία εβδομάδα, πρέπει να απελευθερωθούν τρεις ψεκασμοί στον αέρα. Δεν απαιτείται ανακίνηση της συσκευής αφού προκύψει για διάλυμα αερολυμάτων. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής ο ασθενής πρέπει να είναι κατά προτίμηση καθιστός ή όρθιος και η δοσιμετρική συσκευή πρέπει να κρατείται κάθετα με τον αντίχειρα τοποθετημένο στη βάση της, κάτω από το ακροφύσιο. Συμβούλεται τον ασθενή να αφαιρείσει το κάλυμμα του ακροφυσίου, να τοποθετήσει τη δοσιμετρική συσκευή στο στόμα του, να κλείσει τα χείλη γύρω από το ακροφύσιο και να εισπνεύσει αργά και βαθιά. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής από το στόμα, πρέπει να πιέσει το πάνω μέρος της δοσιμετρικής συσκευής προς τα κάτω. Στη συνέχεια, ο ασθενής πρέπει να αφαιρείσει τη δοσιμετρική συσκευή από το στόμα και να κρατήσει την αναπνοή του για περίπου 10 δευτερόλεπτα ή όσο αισθάνεται άνετα. Ο ασθενής δεν πρέπει να εκπνεύσει μέσα στη δοσιμετρική συσκευή. Τέλος, ο ασθενής πρέπει να εκπνεύσει αργά και να επανοποθετήσει το κάλυμμα του ακροφυσίου στη θέση του. Το ακροφύσιο πρέπει να καθαρίζεται με ένα στεγνό χαρτομάλλι ή ύφασμα μία φορά την εβδομάδα. Η δοσιμετρική συσκευή δεν πρέπει να πλένεται ή να τοποθετείται στο νερό. Για λεπτομέρειες οδηγίες, βλ. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στη ciclesonide ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alvesco πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργή ή λανθάνουσα πνευμονική μυσητίαση, μυκητιασική, ιογενή ή βακτηριακή λοίμωξη και μόνο στην περίπτωση που οι ασθενείς αυτοί θεραπεύονται επαρκώς. Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alvesco δεν ενδείκνυται στη θεραπευτική αγωγή του status asthmaticus ή άλλων οξείων επεισοδίων άσθματος όπου απαιτείται η χρήση εντακτικών μέτρων. Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alvesco δεν προορίζεται για την ανακούφιση των οξείων συμπτωμάτων άσθματος για τα οποία απαιτείται η χορήγηση εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού βραχείας δράσης. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να έχουν τέτοιου είδους φαρμακευτική αγωγή διάσωσης διαθέσιμη. Πιθανό να παρουσιαστούν συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα όταν συνταγογραφούνται υψηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να συμβούν σε σύγκριση με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και στους εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα. Συνεπώς, είναι σημαντικό να ρυθμίζεται η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος του ύψους των παιδιών και των εφήβων που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Σε περίπτωση καθυστέρησης της ανάπτυξης, η θεραπεία πρέπει να επανεξεταστεί με σκοπό την μείωση της δοσολογίας του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση που εξασφαλίζει αποτελεσματικό έλεγχο του άσθματος. Επίσης, πρέπει να αξιολογηθεί εάν ο ασθενής πρέπει να απευθύνεται σε παιδίατρο εξειδικευμένο με νόσους του αναπνευστικού. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπιατικής λειτουργίας. Αναμένεται αυξημένη έκθεση των ασθενών με σοβαρή διαταραχή της ηπιατικής λειτουργίας. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές συστηματικές επιδράσεις. Τα οφέλη της εισπνεόμενης ciclesonide πρέπει να ελαχιστοποιούνται την ανάγκη για χρήση από του στόματος χορηγούμενων στεροειδών. Ωστόσο, οι ασθενείς οι οποίοι αλλάζουν θεραπεία από στεροειδή χορηγούμενα από το στόμα, εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο μειωμένης επινεφριδιακής εφεδρείας για σημαντικό χρονικό διάστημα μετά από την αλλαγή της θεραπείας τους σε εισπνεόμενη ciclesonide. Η πιθανότητα εμφάνισης αντίστοιχων συμπτωμάτων μπορεί να επιμείνει για αρκετό χρόνο. Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να χρειαστούν εξειδικευμένες συμβουλές για τον καθορισμό της έκτασης της διαταραχής της επινεφριδιακής λειτουργίας πριν από οποιοδήποτε προγραμματισμένες επεμβάσεις. Πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη σε έκτακτες περιπτώσεις (ιατρικές ή χειρουργικές) και σε συγκεκριμένες διαδικασίες που είναι πιθανό να προκαλέσουν stress, η πιθανότητα υπολειπόμενης, μειωμένης επινεφριδιακής απάντησης, και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής με κορτικοστεροειδή, για την αλλαγή της θεραπείας ασθενών οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπευτική αγωγή με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Η αλλαγή της θεραπείας των ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος στεροειδή σε θεραπεία με εισπνεόμενη ciclesonide και η ακολουθία αντιμετώπισης τους, απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή καθότι η αποκατάσταση της μειωμένης φλοισφινεφριδιακής λειτουργίας που οφείλεται σε παρατεταμένη συστηματική θεραπεία με στεροειδή, μπορεί να χρειαστεί αρκετό χρονικό διάστημα. Ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με συστηματικά χορηγούμενα στεροειδή για μακρές χρονικές περιόδους ή σε υψηλές δόσεις, πιθανό να παρουσιάσουν φλοισφινεφριδιακή καταστολή. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται τακτικά η φλοισφινεφριδιακή λειτουργία και να μειώνεται προοδευτικά η δόση των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών. Μετά από περίπου μία εβδομάδα, ξεκινά η σταδιακή διακοπή του συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών με μείωση της δόσης της προδινιολόνης ή ισοδύναμης ποσότητας κατά 1 mg ανά εβδομάδα. Για δόσεις συντήρησης προδινιολόνης που υπερβαίνουν τα 10 mg ημερησίως, μπορεί να είναι κατάλληλο να γίνουν με προσοχή μεγαλύτερες δοσολογικές μειώσεις ανά εβδομάδα χρονικά διαστήματα. Ορισμένοι ασθενείς αισθάνονται άγχωμα κατά μη συγκεκριμένο τρόπο κατά τη διάρκεια της φάσης διακοπής της θεραπείας, παρά τη διατήρηση ή ακόμα και τη βελτίωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Θα πρέπει να ενθαρρυνθούν να επιμείνουν στη θεραπεία με την εισπνεόμενη ciclesonide και να συνεχίσουν τη διακοπή του συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών, εκτός εάν υπάρχουν αντικειμενικά σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Ασθενείς οι οποίοι αλλάζουν θεραπεία από στεροειδή χορηγούμενα από του στόματος και των οποίων η φλοισφινεφριδιακή λειτουργία εξακολουθεί να είναι μειωμένη, πρέπει να φέρουν προειδοποιητική κάρτα που να υποδεικνύει ότι χρειάζονται επιπρόσθετη θεραπεία με συστηματική χορήγηση στεροειδών κατά τη διάρκεια περιόδων stress, π.χ. επιδείνωση των αθηματικών κρίσεων, λοιμώξεις, ψύρακα, μείζονες παρεμβαλλόμενες νόσου, χειρουργική επέμβαση, τραύματα κ.λπ. Η αντικατάσταση της θεραπευτικής αγωγής του συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών από θεραπεία με εισπνοές μερικές φορές αποκαλύπτει αλλεργίες, όπως είναι η αλλεργική ρινίτις ή το έκζεμα, που ελέγχονται προηγουμένως με τη συστηματική χορήγηση φαρμάκου. Ο παράδοξος βρογχοσπασμός με άμεση αύξηση του συμγμού ή άλλα συμπτώματα βρογχοσπασμού κατόπιν χορήγησης της δόσης πρέπει να αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση εισπνεόμενου βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικού, που συνήθως οδηγεί σε ταχεία αναμείωση των συμπτωμάτων. Ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί και η θεραπεία με το Alvesco θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο εάν κατόπιν προεπικτιμής μελέτης, τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν του πιθανού κινδύνου. Ο συστηματικός ανιμισμός στην βαρύτητα του άσθματος και στη γενική ευαίσθησία όσον αφορά τις εξείσεις βρογχικής αντίδρασης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη (βλ. λήμμα 4.8). Η τεχνική που εφαρμόζουν οι ασθενείς με τη δοσιμετρική συσκευή πρέπει να ελεγχεται τακτικά, με σκοπό να διασφαλιστεί ότι η ενεργοποίηση της δοσιμετρικής συσκευής συγχρονίζεται με την εισπνοή, εξαφορμίζοντας με αυτό τον τρόπο τη βέλτιστη απόδοση του φαρμάκου στους πνεύμονες. Η ταυτόχρονη θεραπεία με τεκτονολόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς CYP3A4 πρέπει να αποφευχθεί εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικά ανεπιθύητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.5). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Από in vitro δεδομένα προκύπτει ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό του ενεργού μεταβολίτη M1 της ciclesonide στον άνθρωπο. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου σε υπερδοσολογημένη κατάσταση με ciclesonide και τεκτονολόλη ως ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, η βέλτιστη στο δραστικό μεταβολίτη M1 αυξήθηκε κατά περίπου 3,5 φορές, ενώ η έκθεση στη ciclesonide δεν επηρεάστηκε. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. τεκτονολόλη, παρακοναζόλη ή κωτονιζόλη ή νεκλανιζόλη) πρέπει να αποφευχθεί εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικά ανεπιθύητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών. **4.6 Κύηση και γαλουχία** Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες. Σε μελέτες σε ζώα τα γλυκοκορτικοειδή έδειξαν ότι επάνουν τις διαμετρικές διαστάσεις (βλέπε λήμμα 5.3). Αυτό δεν είναι πιθανό να σχετίζεται με ανθρώπους που λαμβάνουν τις συνιστώμενες εισπνεόμενες δόσεις. Όπως με άλλα γλυκοκορτικοειδή, η ciclesonide πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Πρέπει να χρησιμοποιούνται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση ciclesonide που απαιτείται για τη διατήρηση του ελέγχου του άσθματος. Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που έλαβαν κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υπολειπόνοια του φύλου των επινεφριδίων. Είναι άγνωστο εάν η ciclesonide εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ciclesonide σε γυναίκες που θηλάζουν μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από κάθε πιθανό κίνδυνο για το παιδί. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Η εισπνεόμενη ciclesonide δεν έχει καμία ή ελάχιστη αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8 Αντενδείξεις ενέργειες** Περίπου 4% των ασθενών εκδήλωσαν ανεπιθύητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με το Alvesco, το οποίο χορηγούνταν σε ημερησίως δόσεις με εύρος από 40 έως 1280 μικρογραμμάρια. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές ήταν ήπιες και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας με το Alvesco. Ο παράδοξος βρογχοσπασμός μπορεί να εμφανιστεί άμεσα μετά τη χορήγηση της δόσης και είναι μια μη-συγκεκριμένη οξεία αντίδραση σε όλα τα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα, η οποία μπορεί να σχετίζεται με τη δραστική ουσία, το έκδοχο ή την ψήξη κατά την εξόσμηση στην περίπτωση δοσιμετρικών συσκευών εισπνοής. Σε σοβαρές περιπτώσεις θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή

Οργανικό σύστημα	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	Οχι συχνές (>1/1000, <1/100)	Πολύ συχνές (<1/10.000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Άσχημη γεύση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής όπως αίσθημα καύσου, φλεγμονή και ερεθισμός, Ξηρότητα της θέσης εφαρμογής	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βράγχος φωνής, Ξηράς μετά από εισπνοή, Παράδοξος βρογχοσπασμός	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδερμίου ιστού		Εξάνθημα και έκζεμα	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Άμεσες ή όψιμες αντιδράσεις υπερευαίσθησης όπως αγγειοödema με öδημα των χελιών, της γλώσσας και του φάρυγγα

του Alvesco. Μπορεί να παρουσιαστούν συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, σύνδρομο ομοιάζον με Cushing, καταστολή επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση οστικής πυκνότητας, καταρράκτη, γλαύκωμα (βλ. επίσης λήμμα 4.4). **4.9 Υπερδοσολογία** Όξεια: Η εισπνοή από υγιείς εθελοντές μιας εφάπαξ δόσης 2880 μικρογραμμάρια ciclesonide ήταν καλά ανεκτή. Η πιθανότητα εμφάνισης οξείων τοξικών επιδράσεων που ακολουθούν την υπερδοσολογία με εισπνεόμενα ciclesonide είναι χαμηλή. Κατόπιν οξείας υπερδοσολογίας δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή. Χρόνια: Κατόπιν παρατεταμένης χορήγησης 1280 μικρογραμμάρια ciclesonide, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία επινεφριδιακής καταστολής. Ωστόσο, αν συνεχιστεί η χορήγηση δόσης υψηλότερης της συνιστώμενης για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποιος βαθμός επινεφριδιακής καταστολής. Μπορεί να απαιτηθεί παρακολούθηση της επινεφριδιακής εφεδρείας. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ. 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τη σπασμοκαταπληξία των αεροφώνων οδών, εισπνεόμενα, γλυκοκορτικοειδή. Κωδικός ATC: R03B A08. Η ciclesonide παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια δέσμευσης με τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών. Μετά από του στόματος εισπνοή, η ciclesonide μετατρέπεται ενζυμικά στους πνεύμονες, στον κύριο μεταβολίτη (C21-des-methylpronepiolone-ciclesonide) ο οποίος έχει έκδηλη αντιληπτιμολογική δράση και για το λόγο αυτό θεωρείται ο ενεργός μεταβολίτης. Σε τέσσερις κλινικές δοκιμές, έχει δείξει ότι η ciclesonide μειώνει την υπεραντιπηκτικότητα των αεροφώνων οδών στη μονοφασμική αδενίτιδα στους υπεραντιπηκτικούς ασθενείς, με το μέγιστο αποτέλεσμα να παρατηρείται με τη δόση των 640 μικρογραμμάρια. Σε άλλη δοκιμή, η προεπαρτία με ciclesonide για επτά ημέρες μετρίασε σημαντικά τις αντιδράσεις πρώιμης και όψιμης φάσης που προκλήθηκαν μετά από εισπνοή αλλεργιογόνου. Η αγωγή με εισπνεόμενη ciclesonide αποδείχθηκε επίσης ότι μετράει την αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων (σύνολο πνευνοκυττάρων) και των φλεγμονωδών διαμεσοφιλιδίων σε επαγόμενη πύελα. Ελεγχόμενη μελέτη συγκρίνει την AUC της κορτιζόλης 24ώρου στο πλάσμα σε 28 ενήλικους ασθματικούς ασθενείς μετά από αγωγή 7 ημερών. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η αγωγή με 320, 640 και 1280 μικρογραμμάρια ciclesonide μετά από ένα ημέρα. Δεν μετρώσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τις μέσες τιμές της κορτιζόλης 24ώρου στο πλάσμα (AUC(0-24)/24) ούτε δέσμευσε κάποιος δόσοεφάρμογμένη επίδραση. Σε κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 164 ενήλικες άνδρες και γυναίκες ασθματικοί ασθενείς, χορηγήθηκαν εισπνεόμενες σε δόσεις 320 μικρογραμμάρια ή 640 μικρογραμμάρια/ημέρα για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Κατόπιν διέγερσης με 1 και 250 μικρογραμμάρια cysnoltrine, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Διπλά-τύφες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων σε ενήλικες και εφήβους έχουν δείξει ότι η αγωγή με ciclesonide, είχε ως αποτέλεσμα βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία, μετρούμενη με τον FEV1 και τη μέγιστη εκπνευστική ροή, βελτιωμένο έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος και μειωμένη αγωγή για εισπνεόμενες βήτα-2 αγωνιστές. Σε μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων με 680 ασθενείς με σοβαρό άσθμα, οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με 500 - 1000 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικασόνης ανά ημέρα ή με ισοδύναμο, ποσοστό 87,3% και 93,3% των ασθενών δεν εκδήλωσε παρόμοια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 160 ή 640 μικρογραμμάρια ciclesonide, αντίστοιχα. Στο τέλος της περιόδου μελέτης των 12 εβδομάδων, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων 160 μικρογραμμάρια και 640 μικρογραμμάρια ciclesonide ανά ημέρα, αναφορικά με την εμφάνιση παρόουσων μετά την πρώτη ημέρα της μελέτης: 43 ασθενείς/339 (= 12,7%) στην ομάδα των 160 μικρογραμμάρια/ημέρα και 23 ασθενείς/341 (= 6,7%) στην ομάδα των 640 μικρογραμμάρια/ημέρα (λόγος κινδύνου = 0,526, p= 0,0134). Και οι δύο δόσεις ciclesonide οδήγησαν σε συγκριμένες τιμές FEV1 στις 12 εβδομάδες. Αντιπηκτικά συμβατάματα σχετιζόμενα με τη θεραπεία παρατηρήθηκαν στο 3,8% και 5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 160 ή 640 μικρογραμμάρια ciclesonide ανά ημέρα, αντίστοιχα. Δεν έγινε μελέτη για σύγκριση των ημερησίων δόσεων 160 μικρογραμμάρια, 320 μικρογραμμάρια και 640 μικρογραμμάρια σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Η ciclesonide παρουσιάζεται ως διάλυμα αερολυμάτων, που αποτελείται από πρωσιωτικό υλικό HFA-134a και αιθανόλη, το οποίο επιδεικνύει γραμμική σχέση ανάμεσα στις διάφορες δόσεις, περιεκτικότητες εισπνοών και τη συστηματική έκθεση. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ: Μελέτες με από του στόματος και ενδοφλέβιες χορηγούμενες ραδιοσημασμένη ciclesonide έχουν δείξει ατελή έκταση της από του στόματος απορρόφησης (24,5%). Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και της ciclesonide και του ενεργού μεταβολίτη της είναι αμελητέα (<0,5% για την ciclesonide, <1% για το μεταβολίτη). Με βάση ένα πείραμα γ-σπινθηρογραφίας, η ενάποψη στους πνεύμονες σε υγιή άτομα είναι 52%. Σε άμεση σχέση με αυτή την τιμή, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι >50% χορηγοποιημένης της δοσιμετρικής συσκευής εισπνοής της ciclesonide. Καθώς η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι <1%, η ποσότητα της εισπνεόμενης ciclesonide που καταπίεται, δε συμβάλλει στη συστηματική απορρόφηση. ΚΑΤΑΝΟΜΗ: Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα, η αρχική φάση κατανομής της ciclesonide ήταν ταχεία και σε συμφωνία με την υψηλή λιποφιλία που παρουσιάζει. Ο όγκος κατανομής ήταν κατά μέσο όρο 2,9 l/kg. Η συνολική κάθαρση ορού της ciclesonide είναι υψηλή (κατά μέσο όρο 2,0 l/ώρα/kg) υποδεικνύοντας υψηλή ηπιατική κάθαρση. Το ποσοστό ciclesonide το οποίο συνδέεται με τις ανδρικές πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν κατά μέσο όρο 99%, και εκείνο του ενεργού μεταβολίτη της ήταν 98-99%, υποδεικνύοντας μια σχεδόν πλήρη σύνδεση της κυκλοφορούσας ciclesonide/του ενεργού μεταβολίτη της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ: Η ciclesonide υδρολύεται κυρίως στο βιολογικό ενεργό το μεταβολίτη μέσω των ενζύμων της εστεράσης στον πνεύμονα. Μια διερεύνηση του περαιτέρω ενζυμικού μεταβολισμού από τα μικροσώματα του ανθρώπινου ήπατος έδειξε ότι αυτή η ένωση μεταβολίζεται, με κατάλυση από το CYP3A4, κατά κύριο λόγο σε υδροξυλιωμένους ανενεργούς μεταβολίτες. Επιπλέον, οι αναρτρήσιμες, εστερικές, λιπόφιλες, αυξίνες ενόσιες του ενεργού μεταβολίτη με λιπαρά όξια ανιχνεύθηκαν στους πνεύμονες. ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ: Η ciclesonide, μετά από του στόματος και από ενδοφλέβια χορήγηση, απεκκρίνεται κυρίως μέσω των κοπράνων (67%), γεγονός που υποδεικνύει ότι η απέκκριση μέσω της χολής είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης της. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ σε ασθενείς: ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΘΜΑ: Η ciclesonide δεν παρουσιάζει φαρμακοκινητικές αλλαγές σε ασθενείς με ήπιο άσθμα συγκριτικά με υγιή άτομα. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ Η ΉΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: Η ηλικία δεν επηρεάζει τη συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, σύμφωνα με πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές μελέτες. Η μειωμένη ηπιατική λειτουργία μπορεί να επηρεάσει την απομάκρυνση των κορτικοστεροειδών. Σε μία μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με διαταραγμένη ηπιατική λειτουργία που έπασαν από ηπιατική κίρρωση, παρατηρήθηκε υψηλότερο συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη. Λόγω της ελαστικής νεφρικής απέκκρισης του ενεργού μεταβολίτη, μελέτες σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν έχουν πραγματοποιηθεί. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Τα προκλινικά δεδομένα με τη ciclesonide δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδοχόνιμης καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες αναπααραγωγικής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα, αποδείχθηκε ότι τα γλυκοκορτικοειδή επαγουν συγγενείς διαμετρικές (λυκώματα, σκελετικές δυσμορφίες). Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα των μελετών σε πειραματόζωα δε φαίνεται να ισχύουν στον άνθρωπο όταν χορηγούνται οι συνιστώμενες δόσεις. Σε δύο μελέτες 12 μηνών σε σκύλους, παρατηρήθηκε ότι μείνιτο δόση, μια σχετιζόμενη με τη θεραπεία δόση στη σωθικές (ειδικότερα ατροφία). Αυτή η δράση παρατηρήθηκε σε συστηματικές εκδόσεις 5,27 - 8,34 φορές άνω του σημειωμένου στην ημερήσια δόση των 160 μg. Η σημασία αυτού του ευρήματος στον άνθρωπο είναι άγνωστη. Μελέτες σε ζώα με άλλα γλυκοκορτικοειδή έδειξαν ότι η χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων γλυκοκορτικοειδών κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καθυστέρηση της ενδομήτρου ανάπτυξης, για καρδιαγγειακή και/ή μεταβολική νόσο των ενήλικων και/ή για μόνιμες αλλαγές στην πυκνότητα του οστού στους γλυκοκορτικοειδών, να ανακλύψουν νευρομεταβιβάσιμων και συμπεριφορά. Η συσχέτιση αυτών των στοιχείων με ανθρώπους που λαμβάνουν ciclesonide δια εισπνοής είναι άγνωστη. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Νορφλοχλωρίδιο (HFA-134a), Αιθανόλη, άνυδρη. **6.2 Ανοσοβλάπτες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 30 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 1 χρόνο, 60 και 120 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 3 χρόνια. **6.4 Βαθμιαίες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη** των προϊόντων. Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. Ο περικήτης πρέπει να φυλάσσεται υπό πίεση. Μην τον εκθέσετε σε θερμοκρασίες άνω των 50 °C. Ο περικήτης δεν πρέπει να τρυπηθεί, να σπάσει ή να καεί ακόμα και όταν είναι εμφανώς άθραυστος. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** Η δοσιμετρική συσκευή αποτελείται από ένα υπό πίεση περιέκτη αλουμινίου και σφραγισμένο με δοσιμετρική βαλβίδα, ακροφύσιο και κάλυμμα. 30 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 60 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 120 δοσιμετρικοί ψεκασμοί. Νοσοκομειακές συσκευασίες: 10 x 30 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 10 x 60 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 10 x 120 δοσιμετρικοί ψεκασμοί. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαιτερές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Θα πρέπει να δοθούν στους ασθενείς προεπικτιμής οδηγίες για την ορθή χρήση της δοσιμετρικής συσκευής (βλ. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης). Όπως με τα περισσότερα εισπνεόμενα προϊόντα σε περιεκτικές υπό πίεση, η θεραπευτική επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να μειωθεί όταν ο περιέκτης είναι ψυχρός. Παρόλα αυτά, το Alvesco παρέχει μια σταθερή δόση σε θερμοκρασίες από -10°C έως 40°C. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Υπεύθυνος κυκλοφορίας: Nycomed Hellas S.A. Λεωφ. Ηφαιστών 196, 152 31 Χαλάνδρι, Αθήνα, Τηλ.: 210 6729570. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** 48248/24-09-2008. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** 17-06-2005. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 2012-09-09 **Alvesco® MDI 160 μg x 60 εισπνοές; Α.Τ.: 34,05 € / Ν.Τ.: 24,13 €**

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"
Αναρτήστε:
• Όλες τις ανεπιθύητες ενέργειες για τα Νέα Φάρμακα,
• Τις σοβαρές ανεπιθύητες ενέργειες για τα Γνωστά Φάρμακα