



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ ΑΘΗΝΩΝ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ" Λ. ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 152 Τ.Κ. 115 27
ΤΗΛ: 210 74.87.723, FAX: 210 74.87.723, Internet site: www.hts.org.gr, E-mail: htsinfo@hts.org.gr

ΕΘΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ

Ομάδα εργασίας ΧΑΠ της ΕΠΕ

Υπεύθυνοι ομάδας ΧΑΠ

Νώντας Κοσμάς

Νίκος Τζανάκης

Υπεύθυνος εκ μέρους ΔΣ ΕΠΕ 2017-2020

Νίκος Κουλούρης

Συγγραφείς

Δημάκου Κατερίνα

Εμμανουήλ Φίλιππος

Ζέρβας Λευτέρης

Κοσμάς Νώντας

Λουκίδης Στέλιος

Μπακάκος Πέτρος

Μπούτου Αφροδίτη

Παπαϊωάννου Ανδριάννα

Περλικός Φώτης

Ροβίνα Νικολέττα

Στεινόπουλος Πασχάλης

Στρατάκος Γρηγόρης

Τζανάκης Νίκος

Τρύφων Σταύρος

Χειλάς Γιώργος

Εξωτερικοί κριτές

Κωνσταντίνος Κωστίκας

Νικόλαος Σιαφάκας



Χρόνια Αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ): Εισαγωγή, Ορισμός, Διάγνωση, Ταξινόμηση βαρύτητας

Εισαγωγή

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι ένα από τα συχνότερα, όπως και σε όλο τον κόσμο, αναπνευστικά νοσήματα στην Ελλάδα. Είναι όμως μια νόσος που μπορεί να αντιμετωπιστεί και κυρίως να προληφθεί. Το νόσημα χαρακτηρίζεται από μείωση των εκπνευστικών ροών, στις προχωρημένες μάλιστα περιπτώσεις η μείωση αυτή είναι εκσεσημασμένη. Η διαταραχή αυτή οφείλεται σε χαρακτηριστικές δομικές και λειτουργικές διαταραχές των αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος. Αιτία των διαταραχών αυτών είναι η έκθεση σε τοξικούς εισπνεόμενους ρύπους και κυρίως στο κάπνισμα. Η μείωση της εκπνευστικής ροής είναι ευρέως αποδεκτό σήμερα να εκτιμάται με το λόγο του FEV_1/FVC με το όριο του 0.70 να αποτελεί πρακτικώς το όριο του ορισμού της απόφραξης στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων. Η κατανόηση της παθογένειας και της παθοφυσιολογίας αυτής της πολύπλοκης αναπνευστικής νόσου συνεχίζει να είναι υπό μελέτη καθότι πολλά σημεία παραμένουν αδιευκρίνιστα. Όμως τις δύο τελευταίες δεκαετίες έχουν αυξηθεί οι τρόποι αποτελεσματικής θεραπείας. Ο σκοπός της παρούσας πρωτοβουλίας της ομάδας εργασίας της ΧΑΠ της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ΕΠΕ) είναι να προτείνει όσο το δυνατόν πιο ενημερωμένες αλλά και τεκμηριωμένες πληροφορίες σχετικά με τις νέες εξελίξεις στον τομέα αυτό με σκοπό οι ασθενείς να λάβουν τη βέλτιστη δυνατή φροντίδα. Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε στην παραγωγή αυτών των προτάσεων είναι η συμφωνία γνώμης ειδικών (expert opinion report). Η ομάδα ειδικών συστάθηκε με πρωτοβουλία της ομάδας ΧΑΠ και της ΕΠΕ. Είναι η πρώτη φορά στην Ελλάδα που επιχειρείται η παραγωγή εθνικών θέσεων ομοφωνίας στη διάγνωση και αντιμετώπιση της ΧΑΠ. Μη υπάρχοντος προηγούμενου κειμένου η ομάδα εργασίας έλαβε υπόψιν της, τις διεθνείς οδηγίες διάγνωσης & αντιμετώπισης της ΧΑΠ (GOLD 2020), τις εθνικές θέσεις ομοφωνίας άλλων κρατών αλλά και σημαντικό αριθμό εξαιρετικών νέων διεθνών δημοσιεύσεων ιδίως στον τομέα της θεραπείας. Τα κυριότερα σημεία

συζητήθηκαν σε αλληπάλληλες συναντήσεις της ομάδας ειδικών και παρουσιάστηκαν δημοσίως το Δεκέμβρη του 2019. Μετά από σχετική δημόσια διαβούλευση με το σύνολο των συναδέλφων πνευμονολόγων οι εθνικές οδηγίες παρουσιάζονται στο έγγραφο αυτό.

Τα κυριότερα σημεία αυτής της πρότασης ομοφωνίας περιλαμβάνουν:

1. Τα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό της ΧΑΠ στην Ελλάδα σε σύγκριση με τους διεθνείς δείκτες, την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου και τη συχνότητα αναπνευστικών και μη αναπνευστικών συννοσηροτήτων
2. Τη διαγνωστική προσέγγιση της νόσου με έμφαση στη διαφοροδιάγνωση από το άσθμα, τη διάγνωση της ΧΑΠ σε δύσκολες περιπτώσεις π.χ. συνύπαρξη περιοριστικού συνδρόμου ή τη διάγνωση επί αδυναμίας διενέργειας σπιρομέτρησης. Δίνεται πρακτική λίστα εξετάσεων για βασική προσέγγιση (ήπια νόσος) και ενδελεχή διαγνωστική προσέγγιση σε βαρύτερες περιπτώσεις.
3. Προτείνεται ένα αναθεωρημένο σύστημα βαρύτητας και αξιολόγησης του κινδύνου για αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στο οποίο βασίστηκε η προσαρμογή των φαρμακολογικών και μη φαρμακολογικών θεραπειών. Το σύστημα ταξινόμησης του κινδύνου συμπεριλαμβάνει τη σπιρομέτρηση ως βασικό προσδιοριστή βαρύτητας και αξιολόγησης του κινδύνου.
4. Δίνονται οι βασικές κατευθύνσεις της αντιμετώπισης της σταθερής νόσου με φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές μεθόδους.
5. Ορίζονται οι οξείες παροξύνσεις της ΧΑΠ και ταξινομούνται σε επίπεδα βαρύτητας και προτείνονται πρακτικοί αλγόριθμοι αντιμετώπισης κατ' οίκον ή παραπομπής στο νοσοκομείο
6. Δίνονται τα κριτήρια και οι πρακτικές συμβουλές για την κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία και για τη σύσταση χρήσης μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε υποομάδες ασθενών με σοβαρή νόσο και αναπνευστική ανεπάρκεια.
7. Προτείνονται συστάσεις για εξειδικευμένες μη φαρμακολογικές θεραπείες μείωσης πνευμονικού όγκου με χειρουργική ή βρογχοσκοπική μεθοδολογία.

Το κείμενο αυτό βασισμένο στην αξιοποίηση των σπουδαιότερων ανακαλύψεων και των κλινικών μελετών των τελευταίων δύο δεκαετιών, φιλοδοξεί να αποτελέσει ένα

σύγχρονο πρακτικό οδηγό για τους συναδέλφους ειδικούς πνευμονολόγους, να συμβάλλει στην καλύτερη θεραπεία και ανακούφιση των πασχόντων, και να βοηθήσει τους υγειονομικούς φορείς της διοίκησης να προσαρμόσουν κατάλληλα το ασφαλιστικό και υγειονομικό σύστημα της χώρας στη σύγχρονη αντιμετώπιση της νόσου.

Επιδημιολογία

Η ΧΑΠ είναι γενικώς αποδεκτό ότι είναι νόσος των ηλικιωμένων, ειδικά είναι συχνότερη σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω. Η παγκόσμια πρωτοβουλία αποτίμησης του φορτίου της νόσου γνωστή με το ακρωνύμιο BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) υπολογίζει ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ για τα πιο προχωρημένα στάδια II, III & IV είναι της τάξης του 10,1% ($\pm 4,8$) συνολικά, με τους αντίστοιχους δείκτες για τους άνδρες και τις γυναίκες στο $11,8 \pm 7,9\%$ και $8,5 \pm 5,8\%$ αντίστοιχα (1). Παρότι τις προηγούμενες δεκαετίες η νόσος εθεωρείτο νόσος κυρίως των ανδρών, η θνησιμότητα στις γυναίκες έχει υπερδιπλασιαστεί τα τελευταία 20 χρόνια και τώρα έχει φτάσει αυτή των ανδρών. Ο αριθμός των κρουσμάτων ΧΑΠ στις ΗΠΑ έχει αυξηθεί κατά 41% από το 1982 και η ΧΑΠ επηρεάζει το 1% έως 3% των λευκών γυναικών και το 4% έως 6% των λευκών ανδρών. Η ΧΑΠ είναι στις πρώτες 5 κύριες αιτίες θανάτου στον κόσμο. (2). Στην Ελλάδα έχουν διεξαχθεί 2 μελέτες σε εθνικό δείγμα για τον υπολογισμό του επιπολασμού της ΧΑΠ. Η πρώτη μεθοδολογικώς απαιτούσε ιστορικό, κλινική εξέταση και σπιρομέτρηση (3). Στη μελέτη βρέθηκε επιπολασμός 8.4% (11.6% στους άνδρες, 4.8% στις γυναίκες). Βρέθηκε επίσης σαφής ηλικιακή κατανομή με την ηλικιακή ομάδα άνω των 70 ετών να υπερτερεί με επιμέρους επιπολασμό στο 23%. Για το ανδρικό φύλο οι αγροτικές περιοχές υπερτερούσαν συγκριτικά με τους κατοίκους της Αθήνας (15% έναντι 6% αντίστοιχα), ενώ επιπολασμός 10.1% μετρήθηκε στις άλλες αστικές περιοχές εκτός Αθηνών. Το ενδιαφέρον εύρημα από αυτήν τη μελέτη ήταν ότι 81.4% των διαγνωσθέντων δεν γνώριζαν τη νόσο τους (3). Στη δεύτερη και πιο πρόσφατη μελέτη η μεθοδολογία βασίστηκε σε τηλεφωνικό ερωτηματολόγιο υποκειμενικής γνώσης της νόσου στους ερωτηθέντες. Ο επιπολασμός εκτιμήθηκε στο 10.6% (5.5% στις αγροτικές και 13.6% στις αστικές περιοχές) (4). Ένα εξαιρετικής σημασίας επιδημιολογικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι οι οξείες εξάρσεις (παροξύνσεις) που σχετίζονται τόσο με αυξημένη

θνησιμότητα, νοσηρότητα (νοσηλεία σε ΜΕΘ ή νοσοκομείο) αλλά και με επιδείνωση της ασθένειας μετά από κάθε συμβάν. Σημαντικό είναι επίσης το αυξημένο οικονομικό κόστος της νόσου στο οποίο συμβάλουν καθοριστικά ο αριθμός και η βαρύτητα των παροξυσμών. Το ετήσιο οικονομικό κόστος στον ασθενή με ΧΑΠ σύμφωνα με διεθνείς μελέτες κυμαίνεται μεταξύ 1800-5.500 Ευρώ. Στην Ιταλία σε μελέτη που αντιστοιχεί στο έτος 2015, το μέσο ετήσιο κόστος ήταν συνολικώς 3290 Ευρώ με το άμεσο ιατρικό (2932 Ε) να διαμορφώνει το σημαντικότερο μέρος του (5). Σχετικώς πρόσφατα οικονομικά στοιχεία για τη ΧΑΠ στην Ελλάδα δείχνουν ότι το συνολικό οικονομικό κόστος (άμεσο ιατρικό & έμμεσο) ανά ασθενή είναι περίπου 4.729 Ευρώ, από αυτά 2.809 αποδίδονται στο άμεσο ιατρικό κόστος (βασική αγωγή 809, οξυγονοθεραπεία 462, θεραπεία παροξύνσεων 1512 Ευρώ) (6). Σε άλλη μελέτη, δημοσιεύτηκαν στοιχεία σχετικώς με το άμεσο φαρμακευτικό κόστος της σταθερής νόσου και εκτιμήθηκε στα 1034 Ευρώ, με το 78.5% από αυτό να αποζημιώνεται (7). Το σημαντικότερο μέρος του κόστους της σταθερής ΧΑΠ, περίπου το 71%, αφορούσε την εισπνεόμενη αγωγή (7). Οι οξείες εξάρσεις της νόσου, δηλαδή οι παροξύνσεις, εκτός του ότι αποτελούν την κύρια αιτία αυξημένης νοσηρότητας, θνησιμότητας καθώς και επιδείνωσης της βαρύτητας της νόσου, συμβάλλουν καθοριστικά στο οικονομικό και κοινωνικό κόστος της. Σε πρόσφατη Ελληνική μελέτη των Σουλιώτη και συν. (6), το κόστος των παροξύνσεων αποτελούσε το 54% του συνολικού άμεσου ιατρικού κόστους διαχείρισης της νόσου.

Παράγοντες κινδύνου

Η τεκμηριωμένη γνώση των παραγόντων κινδύνου σε κάθε νόσημα είναι πρωταρχικής σημασίας. Το ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου, όπως στην περίπτωση αυτή το κάπνισμα, συμβάλλει καθοριστικά στη διάγνωση και θα πρέπει ενδελεχώς να αναζητείται. Η γνώση αυτή είναι εξαιρετικά χρήσιμη για λόγους θεραπευτικής διαχείρισης πχ. δευτερογενής πρόληψη μέσω της αποφυγής έκθεσης. Φυσικά είναι χρήσιμη και για λόγους πρωτογενούς πρόληψης. Το κάπνισμα αποτελεί στη συντριπτική πλειονότητα των πασχόντων τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα στην Ελλάδα όπως και σε πολλές άλλες χώρες τον κόσμο. Το 90% των περιπτώσεων ΧΑΠ, σε χώρες όπως η δική μας, αποδίδονται στο ενεργητικό κάπνισμα. Οι μη καπνιστές που εκτίθενται σε καπνό τσιγάρου (παθητικό κάπνισμα) εμφανίζουν επίσης

αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση ΧΑΠ αν και οι ποσοτικές εκτιμήσεις στην περίπτωση αυτή είναι δύσκολες (8). Συναφείς προς το κάπνισμα συνήθειες όπως κάπνισμα ναργιλέ, πούρου, στριφτών τσιγάρων, πίπας αλλά και μαριχουάνας αποτελούν παράγοντες κινδύνου λιγότερο όμως μελετημένους. Σε πολλές διεθνείς μελέτες σημαντικό μέρος των πασχόντων από ΧΑΠ, περίπου το 25%, είναι μη καπνιστές. Για τα ελληνικά δεδομένα από τη μελέτη των Kurlaba et al (4), το 31.6% των ανευρεθέντων με διάγνωση ΧΑΠ δεν ήταν καπνιστές. Η έκθεση συνεπώς στο ενεργητικό κάπνισμα δεν αποτελεί θέσφατο για τη διάγνωση της ΧΑΠ. Η διάγνωση της ΧΑΠ, ακόμη και επί τυπικής κλινικής εικόνας, αμφισβητείται από τους θεράποντες πρακτικώς, επί απουσίας του καπνίσματος. Με τα σημερινά βιβλιογραφικά δεδομένα η καπνιστική συνήθεια να μεν αποτελεί την κύρια αιτία ΧΑΠ, επί απουσίας της όμως, θα πρέπει να αναζητούνται εναλλακτικοί (δευτερεύοντες) παράγοντες κινδύνου, σε περιπτώσεις μη καπνιστών με τυπική κλινική εικόνα και σπιρομέτρηση και δεν πρέπει να αμφισβητείται αδιακρίτως η διάγνωση. Παράγοντες κινδύνου πέραν του καπνίσματος, ανεξάρτητα αλλά και αθροιστικά, επιδρούν από την ενδομήτριο ζωή, στη διάρκεια της παιδικής ή και της ενηλίκου ζωής και αυξάνουν τον κίνδυνο για εκδήλωση ΧΑΠ. Τέτοιοι παράγοντες είναι η έκθεση του εμβρύου στο μητρικό κάπνισμα, οι συχνές αναπνευστικές λοιμώξεις στην παιδική ηλικία, παράγοντες που επιδρούν στην ανάπτυξη και ωρίμανση του αναπνευστικού συστήματος. Οι βλαπτικές ουσίες που βρίσκονται στον ατμοσφαιρικό αέρα (outdoor air pollution) και στον αέρα των εσωτερικών χώρων (indoor pollution), η επαγγελματική έκθεση σε τοξικές ουσίες όπως συμβαίνει στους εργαζομένους ορυχείων, γεωργίας, βιομηχανίας τροφίμων, δημοσίων χώρων συγκέντρωσης καπνιστών πχ. χώρων εστίασης και διασκέδασης (παθητικό κάπνισμα) είναι κάποιες άλλες αιτίες κινδύνου. Η ατμοσφαιρική ρύπανση σε ορισμένες περιοχές της χώρας μας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως παράγοντας κινδύνου π.χ. κάτοικοι Αττικής, Θεσσαλονίκης, περιοχές μεγάλων βιομηχανικών εγκαταστάσεων πχ. Κοζάνη, Πτολεμαΐδα (9). Η εισπνοή καπνού καύσης βιομάζας (τζάκια, σόμπες) είναι για ορισμένες χώρες ο κύριος παράγοντας κινδύνου (Κίνα, Ινδία). Στη χώρα μας η αιτία αυτή έχει κλινική σημασία για ορισμένες ομάδες πληθυσμού π.χ. ηλικιωμένες γυναίκες στην ύπαιθρο, άτομα της φυλής των Ρομά, και κάποιες άλλες ευάλωτες πληθυσμιακές ομάδες. Σε ασθενείς που ανήκουν σε αυτούς τους πληθυσμούς θα πρέπει να λαμβάνεται

ιδιαιτέρως υπόψη ή έκθεση σε ρυπαντές καύσης βιομάζας τόσο για διαγνωστικούς όσο και για προληπτικούς λόγους. Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα αποτελεί παράγοντα επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και ανάπτυξης ΧΑΠ επί συνύπαρξης όμως και άλλων παραγόντων κινδύνου. Με βάση σχετικά πρόσφατες μελέτες, υπάρχουν ενδείξεις κληρονομικότητας της νόσου καθότι τα παιδιά πασχόντων με ΧΑΠ παρουσιάζουν μεγαλύτερο επιπολασμό από ότι ο γενικός πληθυσμός (10). Είναι γνωστό από πολλών ετών ότι η έλλειψη της α1- αντιθρυψίνης, προδιαθέτει σε ΧΑΠ και αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο γενετικό παράγοντα κινδύνου της νόσου. Πρέπει να αναζητείται η ύπαρξη του σε ορισμένους ασθενείς που αναπτύσσουν πολύ πρώιμα τη νόσο καθότι στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει διαφορετική θεραπευτική διαχείριση (θεραπεία υποκατάστασης). Παρατηρήσεις πολυμορφισμών στις γονιδιακές θέσεις που κωδικοποιούν τη μεταλλοπρωτεϊνάση 12 (MMP-12) και την τρανσφεράση της γλουταθειόνης S φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ. Όμως η κλινική σημασία και χρησιμότητά τους δεν έχει μέχρι στιγμής αποσαφηνιστεί. Τέλος υπάρχουν μελέτες που σχετίζουν την εμφάνιση της νόσου με το φύλο. Σε δεδομένη ισόποση έκθεση στο κάπνισμα οι γυναίκες είναι πιο ευπαθείς από τους άνδρες. Το ίδιο ισχύει και για άτομα χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης. Τόσο το φύλο όσο και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση όμως, δρουν συμπληρωματικά παρουσία και άλλων παραγόντων πχ. ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα. Πρόσφατη μελέτη έδειξε συνέργεια δράσης του καπνίσματος με την αυξημένη συχνότητα βρεφικών λοιμώξεων και το πλήθος των μελών της οικογένειας στην εμφάνιση της ΧΑΠ (11). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι οι μη καπνιστές που εκτίθενται στο παθητικό στον καπνό του τσιγάρου έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ΧΑΠ σε σχέση όσους δεν έχουν εκτεθεί (www.smokehaz.eu). Γενικώς όταν σκεπτόμαστε για τους παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ πρέπει να σκεφτόμαστε κατά περίπτωση συνδυασμό αιτιολογικών παραγόντων κινδύνου με πρωταρχική αιτία βεβαίως το κάπνισμα.

Διάγνωση

Υποψία για ΧΑΠ πρέπει να τίθεται σε κάθε ασθενή πάνω από 40 ετών που παρουσιάζεται με δύσπνοια, χρόνια βήχα και απόχρεμψη και ο οποίος έχει έκθεση σε παράγοντες κινδύνου, κυρίως στο κάπνισμα. Η διάγνωση της ΧΑΠ στις

περισσότερες των περιπτώσεων είναι εύκολη. Η τυπική και συνηθέστερη περίπτωση είναι ασθενής πάνω από 40 ετών καπνιστής ή πρώην καπνιστής (>10 πακέτα-έτη) που προσέρχεται με συμπτώματα δύσπνοιας στην προσπάθεια ή/και βήχα με ή χωρίς απόχρεμψη. Άλλη συνήθης περίπτωση είναι καπνιστής πάνω από 40 ετών που προσέρχεται επ' ευκαιρία επιμένουσας λοίμωξης ή υποτροπής λοιμώξεων του αναπνευστικού στον πνευμονολόγο. Συχνά η νόσος διαγιγνώσκεται εξαιτίας εισαγωγής στο νοσοκομείο με συμπτωματολογία παρόξυνσης. Αν και η συμπτωματολογία ή οι εξάρσεις της νόσου όπως αναφέρθηκαν είναι οι αιτίες που θέτουν υποψίες για τη διάγνωση, αυτή πάντα βασίζεται στη διενέργεια μιας τεχνικώς άρτιας σπιρομέτρησης προ και μετά βρογχοδιαστολή. Η μετά βρογχοδιαστολή μέτρηση χρησιμοποιείται για τη διάγνωση όπως θα δούμε παρακάτω με το λόγο FEV_1/FVC ίσο ή κάτω από 0,70 να αποτελεί το διεθνές θεσπισμένο διαγνωστικό όριο. Τα τυπικά αναπνευστικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν:

1. Δύσπνοια (χειροτερεύει προοδευτικά, εμμένουσα, επιδεινώνεται στην κόπωση)
2. Χρόνιος βήχας
3. Αυξημένη απόχρεμψη

Τα συμπτώματα αυτά συνήθως συνυπάρχουν και τα τρία ή ανά συνδυασμούς των δύο. Το πιο σταθερό από τα τρία είναι η δύσπνοια σχεδόν πάντα παρούσα σε προχωρημένα ιδίως στάδια. Ο βήχας και η απόχρεμψη είναι παρόντα στο 50% των ασθενών. Στα αρχικά στάδια της νόσου κατά κανόνα έχουμε χρόνιο βήχα ενώ η απόχρεμψη και η δύσπνοια δεν γίνονται αντιληπτά στο στάδιο αυτό από τον ασθενή λόγω της σταδιακής εμφάνισης τους. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως συνοδεύονται με ένα από τα παρακάτω:

1. Ιστορικό έκθεσης σε κάπνισμα (συνήθως πάνω από 10 πακέτα/έτη)
2. Ιστορικό έκθεσης σε περιβαλλοντικούς ή επαγγελματικούς αέριους ρυπαντές καπνό, σκόνη, χημικούς παράγοντες
3. Συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού
4. Οικογενειακό ιστορικό ΧΑΠ

Συμπτωματολογία συριγμού (wheezing) και βρογχικών/αναπνευστικών ήχων αντιληπτών από τον ασθενή (γατάκια) καθώς και βάρος στο στήθος είναι συμπτώματα συνδεόμενα κυρίως με άσθμα. Αναφέρονται όμως και από ένα ποσοστό

ασθενών με ΧΑΠ ιδίως τις ημέρες επιδείνωσης (παροξύνσεις). Αυτά δεν αποτελούν σημαντικά συμπτώματα για τη διάγνωση της ΧΑΠ, ούτε αποτελούν θέσφατο για τη διάγνωση άσθματος ή συνύπαρξης άσθματος και ΧΑΠ. Αν και η φυσική εξέταση είναι αναπόσπαστο μέρος της εξέτασης του ασθενούς στη ΧΑΠ δεν αποτελεί βοηθητικό σημείο στη διάγνωση. Τα γνωστά ακροαστικά της νόσου, παράταση εκπνοής, μουσικοί & μη μουσικοί ρόγχοι μπορεί ακόμη και να μην ανευρεθούν ειδικώς σε πρώιμα στάδια όπου δεν έχει μειωθεί σημαντικά η ροή του αέρα. Η ακρόαση αμφοτερόπλευρα εισπνευστικών μη μουσικών λεπτών ήχων (velcro) είναι σημαντικό εύρημα, που θα πρέπει να μας οδηγεί σε διερεύνηση της συνύπαρξης Εμφυσήματος και Πνευμονικής Ίνωσης (Combined Emphysema & Pulmonary Fibrosis – CPFE). Αυτό γίνεται με παραγγελία HRCT των πνευμόνων. Η κατάσταση αυτή συνήθως συνοδεύεται με δυσανάλογης βαρύτητας δύσπνοια ως προς τη διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας.

Αδυναμία, ανορεξία και απώλεια βάρους είναι συμπτώματα της πολύ σοβαρής ΧΑΠ. Ενίοτε μπορεί να υποδηλώνει και συνύπαρξη άλλης νόσου (καρδιακή ανεπάρκεια, καρκίνος, φυματίωση). Οιδήματα των κάτω άκρων μπορεί να είναι η μόνη εκδήλωση πνευμονικής υπέρτασης και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας κατάσταση που εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Τέλος, συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης συχνά συνοδεύουν τη νόσο και χειροτερεύουν την πρόγνωση της (παροξύνσεις).

Η διαφορική διάγνωση συμπεριλαμβάνει κυρίως το άσθμα και τη συνύπαρξη άσθματος και ΧΑΠ έως και πρόσφατα γνωστό και ως Asthma COPD Overlap (ACO), όρος όμως που έχει πλέον αναθεωρηθεί. Σε κάποιες περιπτώσεις στη διαφοροδιαγνωστική λίστα πρέπει να συμπεριληφθούν οι βρογχεκτασίες και η φυματίωση ιδίως σε ασθενείς με συμπτωματολογία όπως αιμόφυρτα, ή/και πυώδης απόχρεμψη. Η καρδιακή ανεπάρκεια συνυπάρχει με τη ΧΑΠ σε ηλικιωμένα άτομα. Ειδικά όταν η βαρύτητα των συμπτωμάτων (δύσπνοια) είναι δυσανάλογη των σπироμετρικών δεικτών πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφοροδιάγνωση. Η μέτρηση του νατριοδιουρητικού πεπτιδίου τύπου Β – BNP μπορεί να βοηθήσει καθοριστικά τη διάγνωση στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Σπανιότερα διαφοροδιαγνωστικές πιθανότητες μπορεί να συμπεριλάβουν τις λοιμώδους ή

αυτοάνοσης αιτιολογίας βρογχολίτιδες. Στον πίνακα 1 συμπεριλαμβάνονται τα κύρια νοσήματα διαφοροδιάγνωσης της ΧΑΠ.

Πίνακας 1: Διαφορική διάγνωση ΧΑΠ

Διάγνωση	Κύρια χαρακτηριστικά
ΧΑΠ	• Έναρξη πάντα στην ενήλικη ζωή • Ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα) • Συμπτώματα από ετών με μικρή διακύμανση στο χρόνο που σταδιακά επιδεινώνονται
Άσθμα	• Έναρξη συχνά στην παιδική ηλικία • Συχνά συνυπάρχει ατοπία, ρινίτιδα ή έκζεμα, οικογενειακό ιστορικό • Τα συμπτώματα ποικίλουν σε βαρύτητα με το χρόνο, χειροτερεύουν τη νύχτα ή το πρωί
Βρογχεκτασίες	• Μεγάλη ημερήσια ποσότητα απόχρεμψης • Ακτινογραφία/HRCT με χαρακτηριστικά ευρήματα
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	• Ιστορικό κλινικά σημεία καρδιοπάθειας • Ακτινογραφία θώρακα με καρδιομεγαλία • Σπιρομέτρηση ενδεικτική περιοριστικής και όχι αποφρακτικής συνδρομής
Βρογχολίτιδα	• Νέοι μη καπνιστές • Συχνά συνυπάρχει ρευματοειδής αρθρίτιδα ή άλλο ρευματολογικό/αυτοάνοσο νόσημα • Ιστορικό οξείας έκθεσης σε τοξικά αερολύματα

Διαγνωστικές εξετάσεις

Σπιρομέτρηση

Όλοι οι ασθενείς με υποψία ΧΑΠ πρέπει να αποστέλλονται σε πνευμονολογικό ιατρείο ή εργαστήριο για τη διενέργεια μιας άρτιας τεχνικώς σπιρομέτρησης προ και μετά βρογχοδιαστολή. Η διάγνωση της ΧΑΠ επιβεβαιώνεται όταν στη μετά ΒΔ σπιρομέτρηση παρατηρείται μη αντιστρεπτή απόφραξη της ροής δηλαδή ο δείκτης FEV_1/FVC είναι μικρότερος από το 0,70 ή 70%. Για τον έλεγχο της αναστρεψιμότητας

της απόφραξης μπορεί να χρειαστεί μια επαναληπτική σπιρομέτρηση σε χρονική απόσταση 3 μηνών κατόπιν θεραπευτικής παρέμβασης ιδίως στις περιπτώσεις υποψίας ασθματικής συνιστώσας. Το σταθερό όριο των 0,70 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κατώφλι για τις ηλικίες 50-80 ετών χωρίς την πιθανότητα μεγάλης ανακρίβειας. Στις ηλικίες όμως κάτω των 50 και πάνω από τα 80 έτη και επί οριακών τιμών, συστήνεται να χρησιμοποιούνται τα πιο ακριβή κατώτερα φυσιολογικά όρια (Lower Limit Normal – LLN) έτσι ώστε να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση της ηλικίας στην έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Η αντικατάσταση του σταθερού ορίου του λόγου (0,70) με την εξίσωση υπολογισμού των κατώτερων ορίων (LLN) για τις ηλικίες κάτω των 50 και πάνω από 80 ετών συμβάλλει στο να αποφεύγεται η υποδιάγνωση στις μικρές ηλικίες και η υπερδιάγνωση στις μεγάλες αντίστοιχα. Ο υπολογισμός των ακριβών LLN των σπιρομετρικών δεικτών, του λόγου FEV_1/FVC εν προκειμένω, στην καθημερινή κλινική πράξη είναι δύσκολος, καθώς απαιτείται εξειδικευμένων γνώσεων στατιστικής όπως η θεωρία της Τυπικής Κανονικής Κατανομής και των z-scores. Έτσι ένας πρακτικός αλγόριθμος που προτείνεται για τον υπολογισμό των LLN είναι να αφαιρείται από την προβλεπόμενη τιμή του λόγου FEV_1/FVC ατόμου το 0,10 ή 10% και το αποτέλεσμα που θα προκύψει παριστάνει, με αποδεκτή για κλινικούς λόγους ανακρίβεια, το αντίστοιχο LLN. Η αφαίρεση του 0.10 (ή 10%) από τον αντίστοιχη προβλεπόμενη τιμή του λόγου FEV_1/FVC για τον υπολογισμό των LLN, πρόκυψε από την ανάλυση των σπιρομετρικών τιμών της μεγάλης επιδημιολογικής Αμερικανικής μελέτης NHANES III (12). Πχ. άνδρας 45 ετών καυκάσιας φυλής, ύψους 1.75 cm έχει προβλεπόμενη τιμή λόγου FEV_1/FVC 0,82 ή 82% (Ref equations Knudson 1976) (13). Σύμφωνα με τον πρακτικό αλγόριθμο που συστήνεται η αντίστοιχη τιμή LLN είναι $0,82-0,10=0,72$ ή 72%. Δηλαδή στην περίπτωση του παραπάνω παραδείγματος το όριο της σπιρομετρικής διάγνωσης της ΧΑΠ τίθεται στο 0,72 και όχι στο 0,70. Στο διαδίκτυο υπάρχουν πολλές επίσημες ιστοσελίδες διεθνών οργανισμών που δίνουν τους αντίστοιχους υπολογισμούς LLN για πληθώρα σπιρομετρικών δεικτών. Ένας τέτοιος ιστότοπος που προτείνουμε είναι αυτός της ERS (<http://gligasttransfer.org.au/calcs/spiro.html>). Σημειώνεται όμως ότι υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις των προβλεπομένων τιμών και των αντίστοιχων LLN αναλόγως των εξισώσεων αναφοράς που χρησιμοποιούνται και έτσι χρειάζεται μεγάλη προσοχή. Τα λογισμικά πολλών σπιρομέτρων συμπεριλαμβάνουν

αντίστοιχους υπολογισμούς των LLN στο report τους. Συστήνεται όμως στους υπευθύνους των εργαστηρίων λειτουργικών δοκιμασιών, να εξετάσουν τις συναρτήσεις αναφοράς που χρησιμοποιεί ο κατασκευαστής κατά πόσο αυτές συνάδουν με τις τιμές αναφοράς του πληθυσμού που διενεργούν εξετάσεις. Επισημαίνεται τέλος η σημασία μιας τεχνικά άρτιας εξέτασης καθώς τεχνικά σφάλματα θα οδηγήσουν εκ του ασφαλούς σε λάθος διάγνωση. Ιδιαίτερα όταν έχουμε εξαιρετικά οριακές τιμές στον λόγο FEV_1/FVC θα πρέπει να διενεργείται νέα εξέταση σε 2-3 μήνες πριν ληφθεί οριστική διαγνωστική απόφαση σε συνδυασμό πάντα με τα συμπτώματα, τη φυσική εξέταση και την έκθεση σε παράγοντες κινδύνου. Σε όλες τις περιπτώσεις θα πρέπει να αξιολογείται και να αμφισβητείται η σπιρομετρική διάγνωση της ΧΑΠ όταν υπάρχει δυσαναλογία της βαρύτητας δύσπνοιας και των σπιρομετρικών δεικτών. Η τιμή τοις % ποσοστό του προβλεπόμενου FEV_1 δεν λαμβάνεται υπόψη για τη διάγνωση αλλά είναι κεφαλαιώδους σημασίας στην ταξινόμηση της βαρύτητας. Η αυξημένη όμως μεταβολή του FEV_1 στη μετά ΒΔ μέτρηση, μεγαλύτερη από 400 ml, έχει διαγνωστική σημασία καθώς πρέπει ενδελεχώς να εξετάζεται η περίπτωση συνύπαρξης με άσθμα ή να πρόκειται για περίπτωση αμιγώς άσθματος σε καπνιστή.

Άλλες αναπνευστικές δοκιμασίες

Οι λεπτομερέστερες, πέραν της απλής σπιρομέτρησης λειτουργικές αναπνευστικές εξετάσεις, βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση όταν υπάρχουν υπό σκέψη άλλες εναλλακτικές διαγνώσεις. Η μέτρηση των αναπνευστικών όγκων, της διάχυσης και των αερίων αίματος αν και σε ορισμένες περιπτώσεις είναι υποστηρικτικές, δεν είναι απαραίτητες για τη διάγνωση. Είναι όμως εξαιρετικά σημαντικές για να εκτιμήσουμε τη βαρύτητα της νόσου. Ορισμένα ευρήματα τους μπορεί να διαχωρίσουν ειδικές μορφές της νόσου που έχουν διαφορετική πρόγνωση και απαιτούν ιδιαίτερη θεραπευτική διαχείριση π.χ. αναπνευστική ανεπάρκεια, υπερδιάταση, εκσεσημασμένος περιορισμός της ροής (flow limitation). Η μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Χρησιμεύει στη διαφοροδιάγνωση με το άσθμα καθώς, όταν είναι ελαττωμένη υποδηλώνει ΧΑΠ σε αντίθεση με το άσθμα. Σε ασθενή με ΧΑΠ, στον οποίο η διαχυτική ικανότητα είναι δυσανάλογα μειωμένη σε σχέση με τους σπιρομετρικούς δείκτες, πρέπει να

εξεταστεί η συνύπαρξη εμφυσήματος με πνευμονική ίνωση (Combined Pulmonary Emphysema and Fibrosis-CPFE). Εναλλακτικά στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει να τεθεί στη διαφοροδιάγνωση η πιθανότητα ανάπτυξης σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης απότοκος της νόσου αυτής καθ' αυτής, ή συνυπάρχουσας καρδιακής νόσου. Και στις δύο περιγραφείσες περιπτώσεις θα παρατηρηθεί δυσαναλογία σπироμετρικών δεικτών και βαθμού της δύσπνοιας. Η λεπτομερής αξιολόγηση της καμπύλης ροής/όγκου σε μέγιστες ροές μπορεί να δώσει αξιόλογες πληροφορίες. Ιδιαίτερως πρέπει να αξιολογείται το τελικό τμήμα της καμπύλης το οποίο παρουσιάζει κοίλανση προς τον άξονα της ροής (scooping) ανάλογη της βαρύτητας μείωσης της εκπνευστικής ροής. Η ταυτόχρονη απεικόνιση της καμπύλης ροής/όγκου σε λειτουργικούς όγκους, δηλαδή των μέγιστων ροών & σε αναπνεόμενο όγκο (overlap των καμπυλών από RV αντί από το συνηθισμένο TLC), απαιτεί μεν μέτρηση των στατικών όγκων με πληθυσμογράφο, αποκαλύπτει όμως εύκολα την ύπαρξη εκσεσημασμένης μείωσης της ροής του αέρα (flow-limitation) και πνευμονικής υπερδιάτασης σε μέτρια/βαριά νόσο. Η μέτρηση της μέγιστης εκπνευστικής ροής (ροομετρία) είναι περιορισμένης σημασίας για τη διάγνωση της ΧΑΠ, σε αντίθεση με το άσθμα.

Δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης σε ασθενείς με ΧΑΠ

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (cardiopulmonary exercise testing, CPET) αποτελεί μια δυναμική, μη επεμβατική μέθοδο που επιτρέπει τη σύγχρονη εκτίμηση της αναπνευστικής, καρδιαγγειακής, αιμοποιητικής, νευρολογικής και μυοσκελετικής απάντησης στην άσκηση. Δηλαδή σε καθορισμένο επίπεδο μεταβολικού stress, η απάντηση αυτή δεν αντικατοπτρίζεται πλήρως από την εκτίμηση κάθε εμπλεκόμενου συστήματος ξεχωριστά. Μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση αλλά και στη συνεκτίμηση εξωπνευμονικών αιτιών δύσπνοιας. Αξιολογεί τις αναπνευστικές εφεδρείες του ασθενούς (χειρουργείο πνευμονικής εκτομής, μείζονα χειρουργεία καρδιάς, μεταμόσχευση πνευμόνων κ.λπ.), εκτιμά τη δυναμική υπερδιάταση και την ικανότητα για άσκηση καθώς και την κλινική βελτίωση μετά από φαρμακευτικές ή μη θεραπευτικές παρεμβάσεις π.χ. πνευμονική αποκατάσταση. Οι ενδείξεις για την εκτέλεση CPET σε ασθενείς με ΧΑΠ κατά την κλινική πρακτική είναι πολυάριθμες και περιλαμβάνουν:

- 1) Την εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης του ασθενή και της μέγιστης ικανότητάς του για άσκηση (peak work rate (peak WR)) και η peak VO₂.
- 2) Την εκτίμηση της πρόγνωσης. Η peak VO₂ αποτελεί, μεταξύ άλλων παραμέτρων, ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη επιβίωσης ασθενών με ΧΑΠ.
- 3) Τον προσδιορισμό των αιτιών της μειωμένης ικανότητας για άσκηση, ιδιαίτερα: α) σε ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος και η πνευμονική υπέρταση, β) σε ασθενείς όπου η δύσπνοια κατά την κόπωση δεν μπορεί να ερμηνευθεί επαρκώς από τις λειτουργικές εξετάσεις ηρεμίας, και γ) στις περιπτώσεις όπου η υποξυγοναιμία η επαγόμενη με την άσκηση θα μπορούσε να συνεισφέρει στη μειωμένη ικανότητα για άσκηση. Στη τελευταία περίπτωση η CPET υποβοηθά στην εκτίμηση της βαρύτητας της υποξυγοναιμίας και στον καθορισμό των αναγκών σε συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου.
- 4) Την εκτίμηση της βαρύτητας της δυναμικής υπερδιάτασης και των μεταβολών της.
- 5) Την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος μετά από φαρμακολογικές και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις (αποκατάσταση).
- 6) Τη συνταγογράφηση προγραμμάτων πνευμονικής αποκατάστασης. Η CPET είναι ιδιαίτερα χρήσιμη πριν την έναρξη του προγράμματος για τη λειτουργική εκτίμηση του ασθενή, τον καθορισμό του επιπέδου ασφάλειας και τον βέλτιστο προσδιορισμό της έντασης του προγράμματος άσκησης, ενώ μετά την ολοκλήρωση της άσκησης παρέχει αντικειμενικές πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα του προγράμματος.
- 7) Την προεγχειρητική εκτίμηση ασθενών με ΧΑΠ (και FEV₁ ή DLCO<80% προβλεπόμενης) που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή καρκίνου του πνεύμονα. Ομοίως τόσο στην προεγχειρητική εκτίμηση για χειρουργείο μείωσης πνευμονικού όγκου (lung volume reduction surgery-LVRS) αλλά και στον προμεταμοσχευτικό έλεγχο (για μεταμόσχευση πνεύμονα). Σχετική βιβλιογραφία τεκμηρίωσης για τα παραπάνω συμπεριλαμβάνεται στις παραπομπές (14-16)

Ακτινογραφία θώρακα & αξονική τομογραφία

Η πρόσθια και πλάγια ακτινογραφία θώρακα δεν βοηθά σημαντικά στη διάγνωση της ΧΑΠ. Μπορεί να δείξει σημεία υπερδιάτασης αλλά αυτό μπορεί να οφείλεται και σε άλλα νοσήματα (άσθμα). Όμως πρέπει να διενεργείται υποχρεωτικά με την αρχική

διάγνωση. Συμβάλλει σημαντικά την αποκάλυψη και εκτίμηση συχνώς συννοσηροτήτων ιδίως αν υπάρχουν άλλα συμπτώματα ή σημεία υπαινικτικά συννοσηροτήτων όπως καρδιακή ανεπάρκεια, βρογχεκτασίες, φυματίωση, πνευμονία, πνευμοθώρακας, καρκίνος πνευμόνων. Η αξονική τομογραφία θώρακα δεν είναι απαραίτητη στην αρχική διάγνωση, εκτός ειδικών δύσκολων περιπτώσεων πχ. όταν δεν είναι δυνατή η σπироμέτρηση. Βοηθά όμως να εκτιμηθεί ο ασθενής καλλίτερα ή να αποκαλυφθούν ειδικές καταστάσεις και συννοσηρότητες που απαιτούν συγκεκριμένη διαχείριση και φαρμακευτική παρέμβαση όπως, καρκίνος πνεύμονα, βρογχεκτασίες, CPFE. Συστήνεται να διενεργείται όταν εκ του ιστορικού και της συνολικής εκτίμησης κατά περίπτωση, υπάρξει υποψία των παραπάνω καταστάσεων. Ιδιαίτέρως για τον καρκίνου των πνευμόνων, η πλειονότητα των ασθενών με ΧΑΠ ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου, νυν και πρώην καπνιστές, μέσης προς μεγάλης ηλικίας. Για αυτό αποτελούν την ιδανική ομάδα-στόχο για την εφαρμογή προγραμμάτων πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου με την χρήση χαμηλής δόσης αξονικής τομογραφίας θώρακος – LDCT (ESR/ERS statement paper on lung cancer screening).

Οι Βρογχεκτασίες είναι μια ακόμη νόσος που μπορεί να διαγνωστεί με την αξονική θώρακα. Βρογχεκτασίες και ΧΑΠ εμφανίζουν κοινά κλινικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά (17). Η σχέση τους είναι πολύπλοκη. Στους ασθενείς με συνύπαρξη των δύο καταστάσεων δεν είναι σαφές αν υποτροπιάζουσες παροξύνσεις των βρογχεκτασιών οδηγούν σε απόφραξη αεραγωγών ή αν οι συχνές παροξύνσεις της ΧΑΠ οδηγούν σε ανάπτυξη βρογχεκτασιών. Τα δύο νοσήματα μπορεί να θεωρηθεί ότι έχουν αιτιολογική σχέση, να αποτελούν αλληλοεπικάλυψη, απλή συνύπαρξη ή συννοσηρότητα (18). Είναι πολύ σημαντικό να διαγιγνώσκεται η ύπαρξη βρογχεκτασιών στους ασθενείς με ΧΑΠ όχι μόνο για προγνωστικούς αλλά και για θεραπευτικούς λόγους (19).

Υπερηχογραφική εκτίμηση καρδιάς

Γενικώς η καρδιολογική εκτίμηση κατά τη διάγνωση και πιθανώς περαιτέρω καρδιολογικές εξετάσεις είναι χρήσιμες για την αποκάλυψη καρδιαγγειακών νοσημάτων που διαλάχουν, καθότι η ΧΑΠ μοιράζεται κοινούς παράγοντες κινδύνου με καρδιακά νοσήματα (κάπνισμα) και συχνά συνυπάρχει με αυτά (ισχαιμική νόσο).

Η υπερηχογραφική εκτίμηση της καρδιάς είναι απαραίτητη και πρέπει να αναζητείται σε μέτρια ή σοβαρή νόσο ιδίως όταν συνυπάρχει υποξυγοναιμία ή/και αναπνευστική ανεπάρκεια ώστε να εκτιμηθεί η πνευμονική κυκλοφορία και η λειτουργία των δεξιών κοιλοτήτων.

Αιματολογικές & βιοχημικές εξετάσεις

Με τη διάγνωση κρίνεται απαραίτητο να στέλνεται πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος του ασθενούς για τη διάγνωση τυχόν ειδικών ή μη ειδικών διαταραχών, την εκτίμηση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας των ασθενών, αλλά και την αποκάλυψη αναιμίας ή πολυερυθραιμίας. Ο έλεγχος του αριθμού των ηωσινοφίλων στην γενική αίματος και η ύπαρξη ηωσινοφιλίας, πρέπει να εκτιμάται όχι στατικά αλλά να σε βάθος χρόνου, καθώς φαίνεται να αποτελούν σημαντικό παράγοντα στον καθορισμό του φαινοτύπου της νόσου και στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας (20). Ποσοτικός προσδιορισμός της α1-αντιθρυψίνης πρέπει να αποστέλλεται οπωσδήποτε επί σοβαρής πρώιμης νόσου (<45 ετών) εμφυσηματικού τύπου ΧΑΠ, οικογενειακού ιστορικού έλλειψης του ενζύμου ή όταν συνυπάρχει παθολογία στην ηπατική βιοχημεία. Επιπλέον πρέπει να αποστέλλεται επί σοβαρούς εμφυσήματος ανεξαρτήτως ηλικίας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι πολλοί διεθνείς οργανισμοί στις συστάσεις τους προτείνουν την μέτρηση του ενζύμου ως εξέταση ρουτίνας και ως μέρος της αρχικής εκτίμησης σε κάθε περίπτωση ΧΑΠ. Αν τα επίπεδα της α1-αντιθρυψίνης βρεθούν μειωμένα τότε απαιτείται ο σχετικός γενετικός έλεγχος.

Κυτταρολογία και καλλιέργειες πτυέλων

Η εκατοστιαία αναλογία κυττάρων σε δείγμα πτυέλων δεν είναι σημαντική για τη διάγνωση της ΧΑΠ στην πλειονότητα των περιστατικών. Όμως μπορεί να βοηθήσει σε δύσκολες διαφοροδιαγνωστικές περιπτώσεις συνύπαρξης με άσθμα (ηωσινόφιλα). Η μικροβιολογική καλλιέργεια μπορεί να βοηθήσει κυρίως θεραπευτικά σε περιπτώσεις λοίμωξης, υποτροπιάζουσών λοιμωδών παροξύνσεων ή συνύπαρξης με βρογχεκτασίες.

Ταξινόμηση Βαρύτητας & εκτίμηση κινδύνου

Αφού επιβεβαιωθεί η διάγνωση είναι απαραίτητο να καθοριστεί το στάδιο βαρύτητας της νόσου καθώς και το επίπεδο εκτίμησης του κινδύνου. Οι ταξινομήσεις βαρύτητας και επιπέδου κινδύνου θα οριοθετήσουν αφενός την πρόγνωση, αφετέρου το επίπεδο της σταθερής φαρμακευτικής αγωγής που θα πρέπει να χορηγηθεί. Το στάδιο βαρύτητας καθορίζεται από την ποσοτική εκτίμηση της αποφρακτικής βλάβης των αεραγωγών με τη βοήθεια της ποσοστιαίας μείωσης του FEV₁ από την προβλεπόμενη τιμή (Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Στάδια βαρύτητας της ΧΑΠ

ΧΑΠ: ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ	
ΣΤΑΔΙΟ	FEV ₁ (% πρβλ.)
1	≥ 80
2	79-50
3	49-30
4	<30

Η σπυρομετρική εκτίμηση του σταδίου βαρύτητας σε 4 στάδια, συνδέεται με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, τη συχνότητα των παροξύνσεων και τον αριθμό/σοβαρότητα των συννοσηροτήτων (Πίνακας 2). Οι δύο από τους 3 παράγοντες (συμπτώματα, παροξύνσεις) σε συνδυασμό με το σπυρομετρικό στάδιο προτείνεται από την ομάδα εργασίας να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του κινδύνου έκβασης της ΧΑΠ που με τη σειρά του θα καθορίσει το επίπεδο της χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής για τον έλεγχο της νόσου (θα παρουσιαστεί παρακάτω).

Πίνακας 2: Στάδια βαρύτητας και σχέση με τα συμπτώματα, τις παροξύνσεις και τις συννοσηρότητες

Στάδια Βαρύτητας (FEV ₁ % pred.)	Συμπτώματα	Παροξύνσεις	Συννοσηρότητες
Στάδιο 1 (>80)	Δύσπνοια στη μέτρια κόπωση, μικρή/καθόλου επίδραση στη φυσική δραστηριότητα, βήχας ή/κ απόχρεμψη	Συχνότητα & βαρύτητα αυξάνεται κατά στάδιο	Παρατηρούνται σε όλα τα στάδια
Στάδιο 2 (79-50)	Δύσπνοια αυξημένη πχ. στα 100 μ βάδισμα σε οριζόντιο επίπεδο, μείωση φυσικής δραστηριότητας, βήχας και απόχρεμψη, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού		
Στάδιο 3 (49-30)	Δύσπνοια στη μικρή προσπάθεια, καθημερινός βήχας και απόχρεμψη, σημαντική μείωση καθημερινής δραστηριότητας, συμπτωματολογία συχνών λοιμώξεων. Οι ασθενείς σταδίου 4 συνήθως έχουν σοβαρή υποξυγοναιμία ή/κ αναπνευστική ανεπάρκεια		
Στάδιο 4 (<30)			

Τα συμπτώματα των ασθενών με ΧΑΠ τα τελευταία χρόνια φαίνεται να εκτιμώνται και να ποσοτικοποιούνται με τη χρήση ειδικών ερωτηματολογίων ελέγχου της έντασης των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής, Health-related quality of life (HRQoL). Μέσω της ποσοτικής διαβάθμισης των ερωτηματολογίων αυτών καθοδηγείται η θεραπευτική παρέμβαση. Το ερωτηματολόγιο St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) είναι

το εγκυρότερο, γνωστότερο αλλά και περισσότερο χρησιμοποιημένο από τα πολλά ερωτηματολόγια που έχουν προταθεί. Αποτελείται από 50 ερωτήσεις και χωρίζεται σε 3 επιμέρους τμήματα: Συμπτώματα (Symptoms), Δραστηριότητα (Activity), Επίπτωση (Impact). Οι τρεις υποκατηγορίες συμβάλλουν σε ένα συνολικό σκορ που κυμαίνεται από 0-100. Οι φυσιολογικές τιμές για το SGRQ βασίζονται σε μελέτες υγιών μη καπνιστών και εξαρτώνται ισχυρά από την ηλικία. Μια τέτοια μελέτη των Weatherall και συν, υπολόγισε το εύρος του 90% εκατοστημορίου για το SGRQ στις ηλικίες 25-75 ετών στις 0-12.8 μονάδες (21). Η μικρότερη κλινικώς σημαντική μεταβολή (MCID) έχει οριστεί στις 4 μονάδες. Όμως το ερωτηματολόγιο αυτό χρειάζεται χρόνο και βοήθεια για να συμπληρωθεί, είναι πολύπλοκο και απαιτεί ειδικό λογισμικό για τον υπολογισμό του. Έτσι έχουν δημιουργηθεί 2 ευκολότερα ερωτηματολόγια το CAT (COPD Assessment TEST) και το CCQ (Clinical COPD Questionnaire) τα οποία συστήνονται για χρήση στην καθημερινή κλινική πράξη. Το CAT προτάθηκε το 2009 και αποτελείται από 8 ερωτήσεις με 5 επίπεδα βαθμονόμησης (+1 έως +5). Συμπληρώνεται χωρίς βοήθεια, βαθμολογείται εύκολα αθροίζοντας τα επιμέρους σκορ των 8 ερωτήσεων και κυμαίνεται από 0 (απόλυτα φυσιολογικό) έως 40 (max παθολογικό). Η MICD έχει οριστεί στη 1 μονάδα. Ένα άθροισμα μεγαλύτερο του 10 γενικώς συνδέεται με σημαντική συμπτωματολογία και μείωση της ποιότητας ζωής. Το CCQ προτάθηκε το 2003 και αποτελείται από 10 ερωτήσεις με τη καθεμία να βαθμολογείται από 0 έως 6. Διαχωρίζεται, όπως και το SGRQ, σε 3 τμήματα: Συμπτώματα (Symptoms), Λειτουργική κατάσταση (Functional) & Ψυχική επίδραση (Mental), που μπορούν να βαθμονομηθούν επιμέρους και να επιτρέψουν την ποσοτικοποίηση της επίδρασης της νόσου στους 3 αυτούς ιδιαίτερους τομείς. Αθροίζοντας τις βαθμονομήσεις και των 10 ερωτήσεων και διαιρώντας με το 10 λαμβάνεται το συνολικό σκορ κυμαινόμενο από 0 (υγιής) έως 6 (max παθολογικό). Το φυσιολογικό όριο φτάνει έως το 1,5 και η MCID έχει οριστεί στο 0,4. Το CAT και το CCQ θεωρούνται ισότιμα ως προς την αξιοπιστία τους (22) με το CCQ όμως να έχει τη διακριτική ικανότητα να ποσοτικοποιεί επιμέρους εκβάσεις της νόσου όπως τη συμπτωματολογία, τη λειτουργική και την ψυχική κατάσταση του ασθενούς γεγονός που ενδεχομένως μπορεί να είναι χρήσιμο στη θεραπευτική διαχείριση.

Η κλίμακα δύσπνοιας mMRC (modified Medical Research Council) είναι ένα πολύ εύκολο ερωτηματολόγιο 5 διαβαθμίσεων (0 έως 4) που αποτιμά την ελάττωση της φυσικής δραστηριότητας που οφείλεται στη δύσπνοια. Συσχετίζεται αρκετά καλά με τα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής (SGRQ, CAT, CCQ), καθώς επίσης και με δείκτες νοσηρότητας της ΧΑΠ. Μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο αποτίμησης της δύσπνοιας πριν τη θεραπεία αλλά δεν φαίνεται να είναι ευαίσθητο στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Στη ΧΑΠ επίπεδα mMRC 0-1 ταξινομούν τον ασθενή σε ήπιο στάδιο φυσικής δυσλειτουργίας ενώ πάνω από 1 σε σοβαρό. Η κλίμακα δύσπνοιας MRC φαίνεται παρακάτω.

Δύσπνοια μόνο στην εξαιρετικά κοπιώδη προσπάθεια	0
Δύσπνοια όταν ανεβαίνει βιαστικά σε ανηφόρα	1
Βαδίζει πιο αργά από συνομηλίκους λόγω δύσπνοιας ή πρέπει να σταματήσει να πάρει ανάσα όταν βαδίζει με τη δική του ταχύτητα	2
Σταματά να πάρει ανάσα μετά από 100 μέτρα ή μετά λίγα λεπτά σε οριζόντιο έδαφος	3
Δυσπνοεί πολύ αποφεύγοντας να απομακρυνθεί από το σπίτι του ή δυσπνοεί όταν ντύνεται ή ξεντύνεται	4

Ειδικά διαγνωστικά θέματα

Δύο είναι πρακτικώς τα κύρια θέματα περί τη διάγνωση που προβληματίζουν και χρήζουν ειδικής μνείας. Το πρώτο ζήτημα εγείρεται σε ασθενή με δύσκολη διάγνωση λόγω αδυναμίας επιτέλεσης σπιρομέτρησης ή οριακών τιμών της ή και αλλοίωσης της λόγω συνύπαρξης συνοδών νοσημάτων. Το δεύτερο θέμα είναι η περίπτωση της διαφοροδιάγνωσης με άσθμα ή/και συνύπαρξης το γνωστό και ως ACO. Τα θέματα αυτά θα αναλυθούν παρακάτω.

Η δύσκολη διάγνωση

Η ΧΑΠ είναι μία χρόνια νόσος που μπορεί να προσβάλλει άνδρες και γυναίκες, πάνω από μία ηλικία (>40 ετών) με παράγοντες κινδύνου (ενεργητικό κάπνισμα, καθημερινό ή συχνό παθητικό κάπνισμα, καύση βιομάζας, επαγγελματική έκθεση, έλλειψη α1-αντιθρυψίνης κ.λπ.) και με σύμπτωμα ή συνδυασμό συμπτωμάτων (βήχας με ή χωρίς απόχρεμψη, δύσπνοια στην προσπάθεια, συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού, επίμονος ή συχνά χρόνιος βήχας).

Τα προβλήματα έγκυρης διάγνωσης της ΧΑΠ βασισμένης μόνο στην ηλικία, στην ύπαρξη παράγοντα κινδύνου και στη συμπτωματολογία αναφύονται από το γεγονός ότι ένα ποσοστό των ανθρώπων και όχι όλοι που αναφέρουν έκθεση σε παράγοντα κινδύνου πάσχουν από ΧΑΠ. Εξάλλου τα συμπτώματα της ΧΑΠ αφενός μεν είναι μη ειδικά (μπορεί να προκληθούν από σωρεία νόσων και όχι μόνο από τη ΧΑΠ) αφετέρου δε, μπορεί ο ασθενής με ΧΑΠ να τα έχει "ενσωματώσει" λόγω της χρονιότητας τους στην καθημερινότητα του, και έτσι να μην τα αξιολογεί και να μην τα αναφέρει καν.

Για αυτούς τους λόγους απαιτείται οπωσδήποτε η σπιρομετρική επιβεβαίωση της κλινικής υποψίας για ΧΑΠ. Όμως και η προσπάθεια για τη σπιρομετρική διάγνωση της ΧΑΠ σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε μη διαγνωστικό αποτέλεσμα, βασικά λόγω της ετερογένειας της νόσου, και αυτό είναι ένα θέμα που απασχολεί τη διεθνή πνευμονολογική κοινότητα. Σε ασθενείς με κλινική υποψία για ΧΑΠ, οι οποίοι υποβάλλονται σε σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολή, μπορεί να αναγνωριστούν ενδεχομένως τα εξής προβλήματα που θα εμποδίσουν τη σαφή διάγνωση της ΧΑΠ και οδηγούν είτε σε υποδιάγνωση (πιο συχνά) είτε σε υπερδιάγνωση της ΧΑΠ (23):

1. Ασθενείς με οριακή σπιρομετρική διάγνωση της ΧΑΠ, είτε αυτή βασίζεται στο fixed ratio $FEV_1/FVC < 0.70$ είτε στο κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) του FEV_1/FVC .
2. Ασθενείς που δεν δύνανται τεχνικά να υποβληθούν σε σπιρομέτρηση πχ. τραχειοστομία.
3. Ασθενείς που ναι μεν αποδίδουν μία τεχνικώς αποδεκτή σπιρομέτρηση, όμως έχουν συνοδά νοσήματα ή καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν κρίσιμους δείκτες της σπιρομέτρησης πχ. συμφορητική καρδιοπάθεια ή κυφοσκλίωση.

1. ΟΡΙΑΚΗ ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αυτό είναι ένα σημαντικό πρόβλημα που οδηγεί συνήθως σε υποδιάγνωση αλλά και υπερδιάγνωση της ΧΑΠ, και αφορά κυρίως ασθενείς με ήπια (αρχόμενη) νόσο (23-26). Σε αυτήν την κατάσταση, προτείνονται:

Α. Το λεπτομερές ιστορικό του ασθενούς: πιο συγκεκριμένα η όσο το δυνατόν ενδελεχής αξιολόγηση των συμπτωμάτων, της πορείας τους μέσα στον χρόνο, της αύξησης ή μείωσης ή σταθερότητας της έντασης τους, της ύπαρξης μεσοδιαστημάτων με ήπια ή χωρίς καθόλου συμπτώματα, της ανταπόκρισης τους σε τυχόν ληφθείσα φαρμακευτική αγωγή, το ατομικό αλλά και οικογενειακό ιστορικό κλπ. Η κλινική εξέταση του ασθενούς μπορεί να αποκαλύψει ευρήματα συμβατά με τη διάγνωση της ΧΑΠ, όπως σημειολογία υπερδιάτασης, βρογχόσπασμο, κατακράτηση βρογχικών εκκρίσεων, μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα, μουσικούς ρόγχους στην ήρεμη και στη δυναμική εκπνοή, στοιχεία που μπορεί να βοηθήσουν τη διαγνωστική διαδικασία.

Β. Χρήσιμες είναι, εφόσον υπάρχουν, προηγούμενες σπιρομετρήσεις αλλά σίγουρα θα βοηθήσει η μελλοντική σπιρομετρική παρακολούθηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Γ. Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η σπιρομετρική παράμετρος η οποία επικυρώνει τη διάγνωση της ΧΑΠ είναι η μετά βρογχοδιαστολή σχέση FEV_1/VC και όχι η σχέση FEV_1/FVC , η οποία χρησιμοποιείται κατά κόρον ακόμα και από πνευμονολόγους, και η οποία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την υποδιάγνωση. Αυτό γιατί, ακόμα και σε ήπια ΧΑΠ, μπορεί να είναι έντονο το στοιχείο της δυναμικής συμπίεσης και πρώιμης σύγκλεισης των αεραγωγών κατά τη μανούβρα της μέγιστης βίαιης εκπνοής και έτσι η FVC να είναι σημαντικά μικρότερη από τη βραδέως εκπνεόμενη VC (SVC). Σε αυτήν την περίπτωση η σχέση FEV_1/FVC θα έχει μεγαλύτερη τιμή από αυτήν της σχέσης FEV_1/VC , γεγονός που θα οδηγήσει σε σπιρομετρική, υποδιάγνωση της ΧΑΠ (27).

Δ. Συνιστάται επίσης η αξιοποίηση και άλλων επικουρικών τεχνικών που υπάρχουν διαθέσιμες, όπως η απεικόνιση (HRCT, εκπνευστικές τομές) και ο πέραν της σπιρομέτρησης έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας (μορφολογία καμπύλης ροής-όγκου, μέτρηση πνευμονικών στατικών όγκων κατά προτίμηση με σωματική πληθυσμογραφία, μέτρηση διαχυτικής ικανότητας, εξαναγκασμένη ταλαντωσιμετρία ήρεμων αναπνοών, οξυαιμοσφαιρινικός κορεσμός σε ηρεμία και κόπωση).

Ε. Σε κάθε περίπτωση, και εφόσον μετά από όλα αυτά εξακολουθεί να υφίσταται διαγνωστική αβεβαιότητα, την απάντηση θα δώσει η εξέλιξη στον χρόνο, και

συγκεκριμένα η λεπτομερής παρακολούθηση του ασθενούς σε τακτά χρονικά διαστήματα καθώς και η κλινική και λειτουργική ανταπόκριση του σε τυχόν χορηγηθείσα θεραπευτική αγωγή.

2. ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΤΗΣ ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗΣ

Σε αυτήν την ομάδα ασθενών με διαγνωστική δυσκολία, εμπεριέχονται 2 κατηγορίες ασθενών:

A. Οι ασθενείς που δεν μπορούν να εκτελέσουν τη σπироμέτρηση για διάφορους ιατρικούς λόγους, όπως άνοια, προχωρημένο γήρας, νευροεκφυλιστική νόσος, τραχειοστομία, ψυχιατρική νόσος κλπ.

B. Ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν κάποιο ιατρικό λόγο, απλώς δεν μπορούν να συνεργαστούν και να εκτελέσουν αξιόπιστη μανούβρα FVC ώστε να αποδώσουν αναπαραγώγιμες και αποδεκτές καμπύλες ροής-όγκου. Περίπου 5% των ασθενών που υποβάλλονται σε σπироμέτρηση ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία.

Σε αυτές τις περιπτώσεις βοηθούν στην καλύτερη προσέγγιση της διάγνωσης της ΧΑΠ το λεπτομερές ιστορικό σε συνδυασμό με την έκθεση σε παράγοντα κινδύνου, η κλινική εξέταση (ακρόαση θώρακα κυρίως), η απεικόνιση (HRCT θώρακα) και ενδεχομένως (εφόσον ο ασθενής μπορεί να τις εκτελέσει) εξετάσεις λειτουργικού ελέγχου που βασίζονται όχι στη μανούβρα FVC (την οποία ο ασθενής δεν μπορεί να εκτελέσει) αλλά σε ήρεμες αναπνοές (π.χ. αποκάλυψη περιορισμού της εκπνευστικής ροής σε καμπύλες ροής-όγκου ήρεμων αναπνοών (28), αξιολόγηση των εκπνευστικών αντιστάσεων και της ανταπόκρισης τους στη βρογχοδιαστολή με τη χρήση της εξαναγκασμένης ταλαντωσιμετρίας (forced oscillation technique) σε 8-10 ήρεμες αναπνοές) (29).

Σε κάθε περίπτωση, ο πνευμονολόγος μπορεί ακόμα και με αυτές τις συνθήκες, να συλλέξει στοιχεία-ενδείξεις υπέρ ή κατά της διάγνωσης της ΧΑΠ και να θέσει τον ασθενή κατ' εκτίμησιν του σε φαρμακευτική αγωγή λαμβάνοντας υπόψη του και τη σχέση πιθανού οφέλους/κινδύνου από τη χρήση φαρμάκων αποτιμώντας ταυτόχρονα στη πορεία του follow-up την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία.

3. ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗΣ ΛΟΓΩ ΣΥΝΟΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Όπως είναι γνωστό η πλειοψηφία των ασθενών με ΧΑΠ πάσχουν και από 1-5 συνοδά νοσήματα, κάποια εκ των οποίων (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, παλαιά φυματίωση, βρογχεκτασίες, παχυπλευρίτιδα, κυφοσκολίωση, συνδυασμός εμφυσήματος άνω λοβών με ίνωση κάτω λοβών δηλαδή CPFE, παχυσαρκία) μπορεί να επιδράσουν και να αλλοιώσουν τη μορφολογία της καμπύλης ροής-όγκου και τις τιμές της σπироμέτρησης προσδίδοντας της συνήθως και μία περιοριστικού τύπου συνιστώσα, παράγοντας έτσι μία μικτού τύπου ή ακόμα και περιοριστικού τύπου σπироμέτρηση.

Σε αυτούς τους ασθενείς και εφόσον υπάρχει η κλινική υποψία για ΧΑΠ παρά τη μη αποφρακτικού τύπου σπироμέτρηση, λόγω των προβλημάτων που αναφέρθηκαν, χρειάζεται προσοχή από τον πνευμονολόγο ώστε να μην οδηγηθεί ούτε σε υποδιάγνωση αλλά ούτε και σε υπερδιάγνωση της ΧΑΠ (30).

Το ιστορικό, η κλινική εξέταση, η απεικόνιση, η δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών (μείωση ροών όπως η FEF₂₅₋₇₅), η ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή, ο πλήρης λειτουργικός έλεγχος (μέτρηση στατικών όγκων και διάχυσης), τα αέρια αίματος, ο οξυαιμοσφαιρινικός κορεσμός σε ηρεμία και κόπωση, οι εξετάσεις ήρεμης αναπνοής (περιορισμός εκπνευστικής ροής σε καμπύλες ροής-όγκου ήρεμων αναπνοών, εξαναγκασμένη ταλαντωσιμετρία) μπορούν να βοηθήσουν τον πνευμονολόγο να πλησιάσει ή να απομακρυνθεί από τη διάγνωση της ΧΑΠ, να αποφασίσει ή όχι τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής για ΧΑΠ αξιολογώντας ταυτόχρονα τη σχέση οφέλους/κινδύνου και να επαναξιολογήσει μελλοντικά την κλινική και λειτουργική ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπευτική στρατηγική. Καθίσταται σαφές, κατόπιν των προαναφερθεισών διαγνωστικών δυσκολιών αλλά και της παράθεσης των μεθόδων-τεχνικών υπερκέρασης τους ότι η ΧΑΠ αποτελεί αντικείμενο και γνωστικό πεδίο αποκλειστικά του ειδικού ιατρού, του πνευμονολόγου.

Συνύπαρξη ΑΣΘΜΑΤΟΣ – ΧΑΠ

Σήμερα γνωρίζουμε ότι το άσθμα και η ΧΑΠ είναι δύο ανεξάρτητες νοσολογικές οντότητες με διαφορετικά κλινικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά (2, 31). Με το ποσοστό των καπνιστών να βρίσκεται σε εξαιρετικά υψηλό επίπεδο στην Ελλάδα και με την αύξηση του αριθμού των ασθματικών μεγαλύτερης ηλικίας, είμαστε

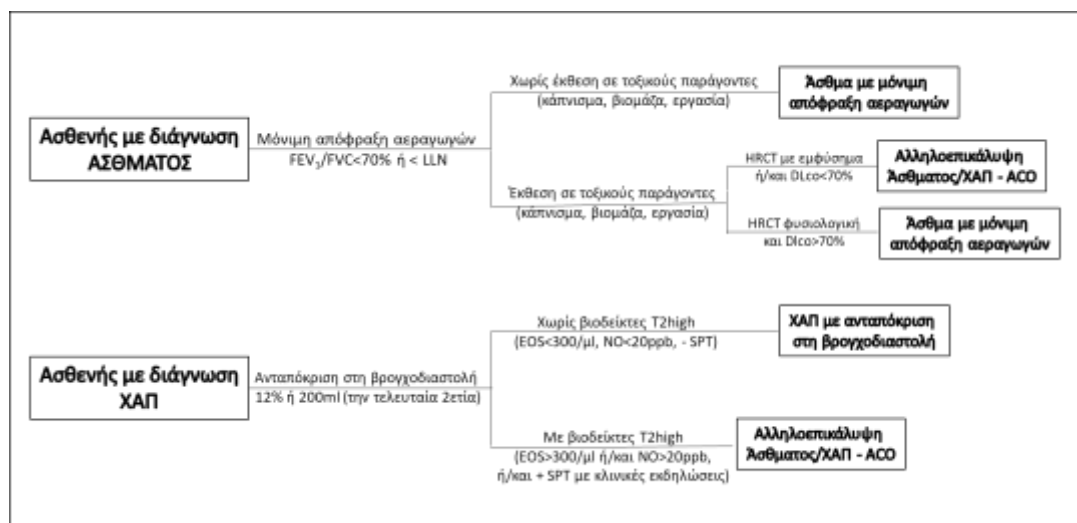
αντιμέτωποι με ένα νέο πρόβλημα: να αντιμετωπίζουμε στην κλινική μας πρακτική πολλούς ασθενείς που φαίνονται να έχουν χαρακτηριστικά άσθματος και ΧΑΠ μαζί. Μπορεί ένας ασθματικός καπνιστής να αναπτύξει ΧΑΠ; Μπορεί ένας ασθενής με ΧΑΠ να εμφανίζει και εκδηλώσεις άσθματος; Πώς θα συμπεριφερθεί αυτή η μικτή ασθένεια; Ακόμη και σήμερα που έχουμε βελτιώσει τις διαγνωστικές μας δεξιότητες αλλά και τις γνώσεις μας για τα ιδιαίτερα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά των αποφρακτικών νόσων των αεραγωγών, βρίσκουμε αρκετές δυσκολίες στο να κατανοήσουμε πλήρως και να ορίσουμε αυτό που ονομάστηκε πρόσφατα σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης άσθματος και ΧΑΠ (asthma – COPD overlap: ACO). Ο όρος ACO εσχάτως αναθεωρήθηκε ο όρος και προτιμήθηκε είναι αυτός της συνύπαρξης ΧΑΠ-άσθματος.

Είναι γνωστό ότι οι βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί στο άσθμα και τη ΧΑΠ είναι διαφορετικοί (32). Η συνύπαρξη άσθματος/ΧΑΠ όμως φαίνεται να έχει αρκετά παθολοφυσιολογικά χαρακτηριστικά τόσο από το άσθμα όσο και από τη ΧΑΠ, ενώ μοιράζεται και κοινά κλινικά χαρακτηριστικά των 2 νόσων. Αν και το ηωσινοφιλικό ή T2high άσθμα είναι ο κυρίαρχος τύπος του άσθματος, υπάρχει μια ομάδα ασθενών που εμφανίζει καθ' υπεροχήν ουδετεροφιλική (T2low) φλεγμονή (33). Ο ουδετεροφιλικός αυτός ενδότυπος παρατηρείται συνήθως στο σοβαρό άσθμα, το άσθμα όψιμης έναρξης αλλά και στους ασθματικούς καπνιστές. Ιδιαίτερα στους ασθματικούς καπνιστές, η βρογχική διήθηση είναι πλούσια σε CD8 (+) Τ λεμφοκύτταρα και CD68 (+) μακροφάγα, ενώ το οξειδωτικό στρες και οι αλλαγές αναδιαμόρφωσης που παρατηρούνται είναι παρόμοιες με τη ΧΑΠ (34-36). Από την άλλη, υπάρχουν αρκετές αναφορές που υποδεικνύουν την παρουσία ηωσινοφιλικής φλεγμονής τόσο στις σοβαρές παροξύνσεις ΧΑΠ όσο και σε ένα υποσύνολο ασθενών με σταθερή νόσο (37, 38). Επιπλέον, η αναστρεψιμότητα της απόφραξης των αεραγωγών στη σπιρομέτρηση μετά τη χορήγηση β2-διεγέρτη είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα του άσθματος και αποτελούσε εδώ και χρόνια κριτήριο για τη διάκριση του άσθματος από τη ΧΑΠ. Όμως μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών στο άσθμα παρατηρείται σε αρκετές περιπτώσεις, ιδίως στο σοβαρό άσθμα και σε ασθματικούς καπνιστές (39), ενώ στη ΧΑΠ απόκριση στη βρογχοδιαστολή > 12% αναφέρεται σε ποσοστά που φτάνουν το 45% των ασθενών (40). Από τη εμφάνιση της ιδέας της αλληλοεπικάλυψης μεταξύ άσθματος και ΧΑΠ, διάφορα κριτήρια έχουν προταθεί

από ομάδες πνευμονολόγων και ιατρικές εταιρείες σε πολλές χώρες του κόσμου, που προσπαθούν να συνδυάσουν σπιρομετρικά χαρακτηριστικά, κλινικά στοιχεία και βιοδείκτες T2high φλεγμονής ώστε να θέσουν τη διάγνωση της συνύπαρξης ΧΑΠ-άσθματος (41-48). Τόσο στις οδηγίες GOLD-GINA όσο και στις περισσότερες από αυτές τις δημοσιεύσεις που προσπαθούν να ορίσουν κριτήρια για τη διάγνωση του κατάστασης αυτής, η εκσεσημασμένη απάντηση στη βρογχοδιαστολή (συνήθως > 15% ή 400ml) αποτελεί ένα από τα βασικά κριτήρια διάγνωσης αλληλοεπικάλυψης άσθματος – ΧΑΠ σε ασθενείς με ΧΑΠ. Όμως αυτό είναι εντελώς αυθαίρετο, δεν υποστηρίζεται από προοπτικές μελέτες, ούτε συνάδει με τα βασικά παθοφυσιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά της συνύπαρξης των 2 νόσων. Επίσης λόγω της πληθώρας και της διαφορετικότητας των διαγνωστικών κριτηρίων για της συνύπαρξης ΧΑΠ-άσθματος, ο πραγματικός επιπολασμός του είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, αν και στη βιβλιογραφία αναφέρεται από 15 έως 45% (32). Στην κλινική πρακτική όμως το ποσοστό αυτό φαίνεται να είναι αρκετά μικρότερο όπως κατέδειξε πρόσφατη μελέτη από την Ισπανία, όπου αξιολογώντας συνολικά 647 ασθενείς (από 294 κέντρα πρωτοβάθμιας φροντίδας και 353 πνευμονολογικά κέντρα) το ποσοστό ασθενών με την συνύπαρξη των δύο νοσημάτων ήταν μόλις 6,5% (49). Στην κλινική λοιπόν πραγματικότητα ένας ασθενής με τεκμηριωμένη διάγνωση άσθματος λόγω πολλών και διαφόρων παραγόντων (π.χ. κάπνισμα, συχνές παροξύνσεις, ανεπαρκής αγωγή, κ.τ.λ.) μπορεί να εμφανίσει μετά από χρόνια μόνιμη σταθερή απόφραξη των αεραγωγών. Αυτός είναι ένας φαινότυπος άσθματος γνωστός ως "άσθμα με σταθερή απόφραξη των αεραγωγών" και όχι συνύπαρξη ΧΑΠ-άσθματος. Όταν ένας ασθματικός που καπνίζει αναπτύξει μη πλήρως αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών, μπορεί να συνεχίσει να έχει ασθματικά χαρακτηριστικά αλλά να εμφανίσει και χαρακτηριστικά της ΧΑΠ, όπως εμφύσημα στη HRCT θώρακα ή συμπτωματολογία χρόνιας βρογχίτιδας. Αυτό είναι πιο πιθανό να είναι συνύπαρξη ΧΑΠ-άσθματος. Από την άλλη, ένας ασθενής με τεκμηριωμένη διάγνωση ΧΑΠ που έχει γενετικό υπόβαθρο Th2 νόσου (π.χ ατοπία, βρογχική υπεραντιδραστικότητα), μπορεί να έχει ένα υψηλό αριθμό ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα. Αυτό θα μπορούσε επίσης να είναι ΧΑΠ-Άσθμα. Αλλά όταν ένας ασθενής με ΧΑΠ έχει σημαντική αναστρεψιμότητα στη βρογχοδιαστολή, αυτό δεν σημαίνει ότι είναι άσθμα ή συνύπαρξη ΧΑΠ-άσθματος, εκτός εάν υπάρχουν άλλα συνοδά στοιχεία και

εκδηλώσεις όπως αυξημένοι ηωσινοφιλικοί δείκτες, ατοπία με συμπτώματα σε έκθεση σε αλλεργιογόνα ή άλλα χαρακτηριστικά του άσθματος. Με βάση τα παραπάνω προτείνεται από τις Ελληνικές Οδηγίες ΧΑΠ ένας κλινικός αλγόριθμος για την αναγνώριση του συνδρόμου αλληλοεπικάλυψης άσθματος – ΧΑΠ (Εικόνα 2), κατανοώντας βέβαια ότι και αυτός βασίζεται σε εμπειρικές και κλινικές απόψεις και μένει να ελεγχθεί και να τεκμηριωθεί η χρησιμότητά του σε προοπτικές μελέτες.

Εικόνα 2: Διαγνωστική προσέγγιση φαινοτύπου αλληλοεπικάλυψης άσθματος – ΧΑΠ



NO: FeNO (εκπνεόμενο μονοξείδιο αζώτου), Eos: Ηωσινόφιλα, SPT: Skin Prick Tests (δερματικά αλλεργικά τεστς)

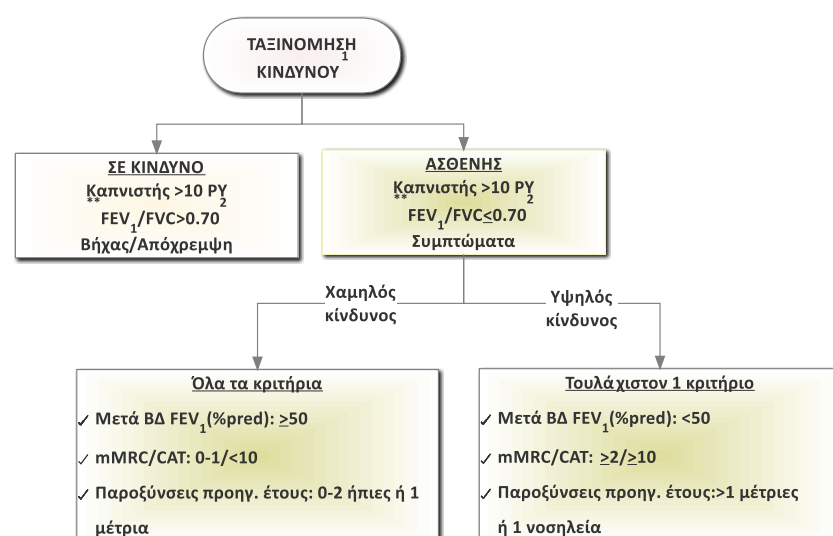
Αν και η σημασία της ταυτοποίησης αυτού του φαινοτύπου αλληλοεπικάλυψης άσθματος και ΧΑΠ είναι ακόμη ασαφής, η διεθνής βιβλιογραφία καταδεικνύει - αλλά και η κλινική πράξη συμφωνεί - ότι οι ασθενείς με τον συγκεκριμένο φαινότυπο εμφανίζουν σοβαρότερη νόσο σε σύγκριση με άλλους ασθενείς με ΧΑΠ, περισσότερες συννοσηρότητες και χειρότερο έλεγχο της νόσου παρά τη μέγιστη αγωγή (50-52). Η αναγνώριση και καλύτερη κατανόηση αυτού του φαινοτύπου της ΧΑΠ πιθανόν να οδηγήσει στην καλύτερη αντίληψη των ειδικών ενδοτυπικών χαρακτηριστικών της νόσου, ενώ μπορεί να έχει και επιπτώσεις στη τρέχουσα θεραπευτική προσέγγιση, σε μια εποχή διερεύνησης της χρήσης βιολογικών θεραπειών (π.χ. αντι-IgE, αντι-IL-5) στη ΧΑΠ. Προς το παρόν, τόσο η GOLD όσο και η GINA συνιστούν η θεραπεία αλληλοεπικάλυψης ΧΑΠ/Άσθματος να βασίζεται στον κυρίαρχο φαινότυπο μεταξύ των δύο οντοτήτων. Στις παρούσες Εθνικές οδηγίες η θεραπευτική προσέγγιση στην αλληλοεπικάλυψη άσθματος και ΧΑΠ παρουσιάζεται αναλυτικά στο αντίστοιχο κεφάλαιο παρακάτω.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΚΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ταξινόμηση του κινδύνου υπαγορεύεται από την ανάγκη για αξιολόγηση του κινδύνου για μελλοντικές παροξύνσεις, για εξέλιξη της νόσου, για μελλοντικές επιπλοκές, συχνότερη χρήση των δομών υγείας και υψηλότερη θνησιμότητα. Προτείνεται η ταξινόμηση του κινδύνου σε δυο επίπεδα (εικόνα 3): χαμηλός κίνδυνος και υψηλός κίνδυνος για τους ασθενείς που έχουν καπνίσει >10 πακέτα-έτη, έχουν συμπτώματα και λόγο $FEV_1/FVC \leq 0,70$, δηλαδή διαγνωσμένη ΧΑΠ. Στον αλγόριθμο εισάγεται η ομάδα των ατόμων σε κίνδυνο νόσησης από ΧΑΠ (at risk) που αφορά καπνιστές >10 πακέτα-έτη με βήχα/απόχρεμψη και έχουν λόγο $FEV_1/FVC > 0,70$, δηλαδή δεν πληρούν τον σπυρομετρικό όρο της διάγνωσης. Το επίπεδο αυτό (at risk) προστέθηκε ώστε να αυξήσει την ιατρική επαγρύπνηση και συμβουλευτική για μείωση των παραγόντων κινδύνου δηλαδή το κάπνισμα.

Στους παράγοντες που έχουν ληφθεί υπόψιν για την αξιολόγηση του χαμηλού/υψηλού κινδύνου περιλαμβάνονται ο βαθμός της στένωσης των αεραγωγών (FEV_1 % μετά τη χορήγηση βρογχοδιαστολής), ο βαθμός της δύσπνοιας όπως εκτιμάται με την κλίμακα mMRC ή η κατάσταση υγείας όπως εκτιμάται με το ερωτηματολόγιο CAT και τη συχνότητα παροξύνσεων κατά το προηγούμενο έτος. Όσον αφορά στην πνευμονική λειτουργία τέθηκε ως όριο το 50% στην προβλεπόμενη τιμή του FEV_1 για το διαχωρισμό των ασθενών με σοβαρή-πολύ σοβαρή στένωση των αεραγωγών (<50% της προβλεπόμενης τιμής FEV_1) από την ήπια-μέτρια στένωση των αεραγωγών ($\geq 50\%$ της προβλεπόμενης τιμής FEV_1). Ως προς την αξιολόγηση των συμπτωμάτων τέθηκε το όριο της βαθμολογίας 0-1 στην κλίμακα mMRC ή <10 στο ερωτηματολόγιο CAT για τους ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο και mMRC >2 ή ≥ 2 (υπό θεραπεία) ή CAT ≥ 10 για τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο. Τέλος, αναφορικά με τις παροξύνσεις, ως χαμηλού κινδύνου εκτιμώνται οι ασθενείς με 0-2 ήπιες παροξύνσεις (χωρίς νοσηλεία) το προηγούμενο έτος ή 1 μέτρια, ενώ ως υψηλού κινδύνου οι ασθενείς >1 μέτρια ή μια νοσηλεία λόγω παρόξυνσης της νόσου. Στο κεφάλαιο των παροξύνσεων θα παρατεθεί διεξοδικά ο ορισμός της βαρύτητας των παροξύνσεων. Για να ενταχθεί ένας ασθενής με ΧΑΠ στο χαμηλό κίνδυνο πρέπει να ισχύουν και τα 3 κριτήρια ενώ για τον υψηλό κίνδυνο αρκεί η παρουσία ενός από τα τρία. Οι παράμετροι που έχουν συμπεριληφθεί σε αυτή την ταξινόμηση έχει φανεί πως έχουν προγνωστική αξία στη θνησιμότητα (53).

Εικόνα 3: Ταξινόμηση προγνωστικού κινδύνου



¹Εκτιμήστε με προσοχή τις συννοσηρότητες

²Χρησιμοποιείτε τα LLN σε οριακές τιμές ασθενών ιδίως σε ηλικίες κάτω από 45 και πάνω από 80 ετών

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΑΠ

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση της ΧΑΠ συμπεριλαμβάνει 4 βασικά βήματα (εικόνα 4): (1) Εκτίμηση της βαρύτητας & παρακολούθηση έκβασης, (2) μείωση παραγόντων κινδύνου, (3) θεραπεία σταθερής ΧΑΠ, (4) Θεραπεία παροξύνσεων.

Οι στόχοι της επιτυχημένης αντιμετώπισης της ΧΑΠ είναι:

- Επιβράδυνση της προόδου της νόσου
- Έλεγχος των συμπτωμάτων
- Βελτίωση της ανοχής στην άσκηση
- Βελτίωση ποιότητας ζωής
- Πρόληψη επιπλοκών της νόσου
- Πρόληψη και θεραπεία παροξύνσεων
- Μείωση θνησιμότητας

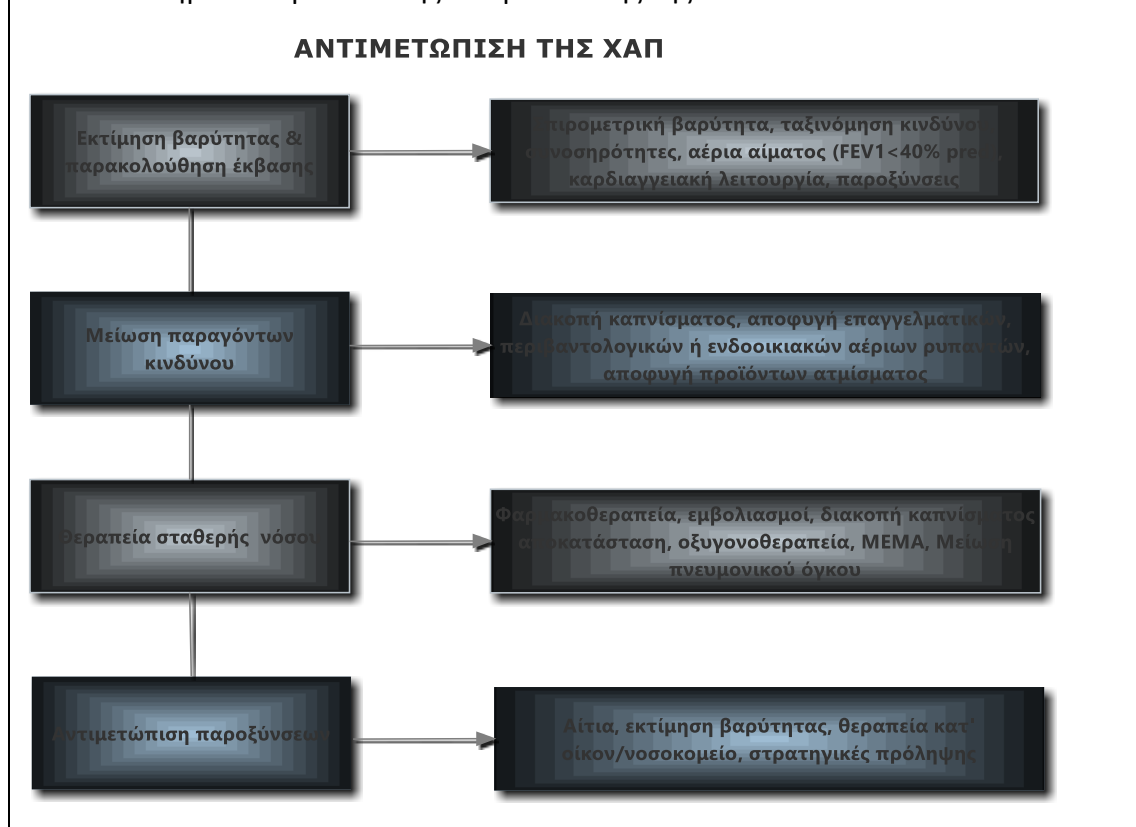
Οι παραπάνω στόχοι πρέπει να επιδιώκονται με θεραπευτικές παρεμβάσεις που θα προκαλέσουν τις λιγότερες δυνατές παρενέργειες καθότι οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν πολλές και σοβαρές συννοσηρότητες. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στις πιθανές φαρμακευτικές επιλογές όπως πχ. η πλειοτροπική δράση παραγόντων που

να ωφελούν περισσότερες από μία πλευρές της νόσου ή και να ωφελούν τα συνυπάρχοντα νοσήματα ή τουλάχιστον να μην τα επιβαρύνουν. Η μείωση της φαρμακευτικής αγωγής στις περιπτώσεις βελτίωσης των συμπτωμάτων, όπως γίνεται πχ. στο άσθμα (step-down), δεν συνηθίζεται στη ΧΑΠ. Η μείωση όμως της αγωγής πρέπει να επιχειρείται σε δύο περιπτώσεις. Όταν αυτή δεν αποδίδει ή όταν προκαλεί επιπλοκές. Αντιθέτως εάν παρατηρηθεί αναποτελεσματικότητα πχ. σχετικώς ταχεία έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας θα πρέπει να επιχειρείται η προσοδευτική εισαγωγή περισσότερων θεραπευτικών παραγόντων ώστε να ανακοπεί η καθοδική αυτή πορεία. Οι παροξύνσεις είναι ένας πολύ καθοριστικός παράγοντας έκβασης απειλητικός για τη ζωή και θα πρέπει να υιοθετούνται τα απαραίτητα θεραπευτικά μέτρα πρόληψης τους από πολύ ενωρίς.

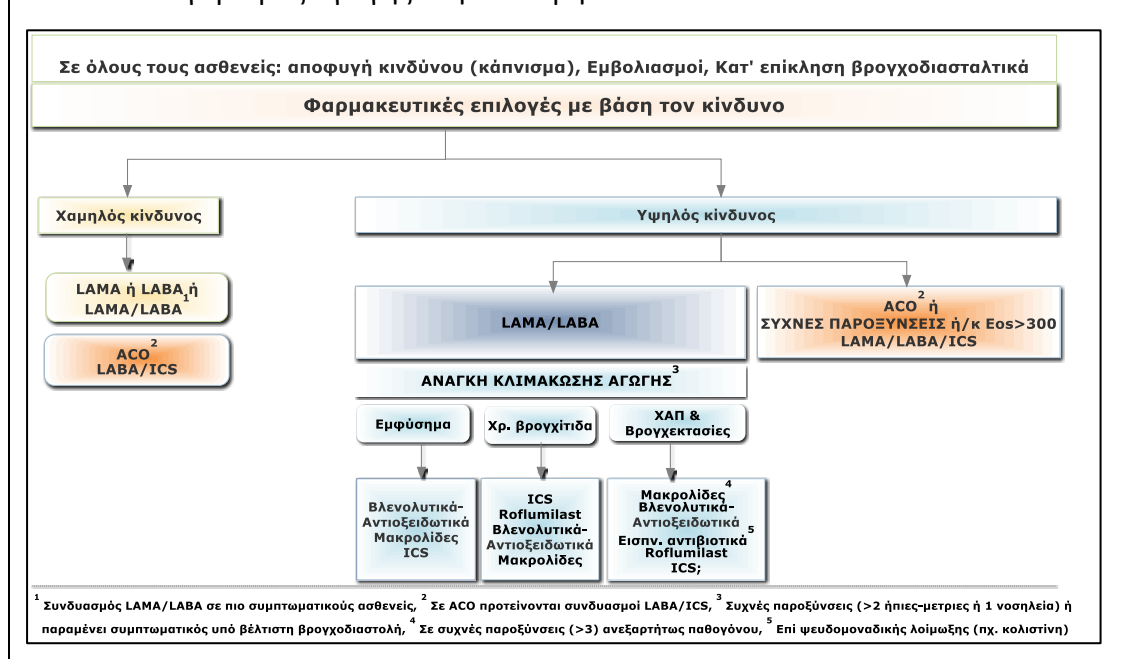
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΧΑΠ

Η θεραπεία της σταθερής νόσου έχει ως στόχο τη μείωση των συμπτωμάτων και την ελάττωση της συχνότητας και της βαρύτητας των παροξύνσεων. Στα γενικά θεραπευτικά μέτρα περιλαμβάνονται η διακοπή καπνίσματος, η σωματική άσκηση, η σωστή διατροφή, η διαχείριση των συννοσηροτήτων και οι εμβολιασμοί. Η φαρμακευτική θεραπεία κλιμακώνεται με βάση την ταξινόμηση του κινδύνου (βλ. Εικόνα 5).

Εικόνα 4: Βήματα θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΧΑΠ



Εικόνα 5: Αλγόριθμος αγωγής στη σταθερή νόσο



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η φαρμακευτική θεραπεία του ασθενούς χαμηλού κινδύνου βασίζεται στα μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά. Σε αυτά ανήκουν οι β2-διεγέρτες μακράς διάρκειας δράσης (LABA: βιλαντερόλη, ινδακατερόλη, ολοδατερόλη, σαλμετερόλη, φορμοτερόλη) και τα μακράς δράσης αντιχολινεργικά (LAMA: ακλιδίνιο, γλυκοπυρόνιο, ουμεκλιδίνιο, τιοτρόπιο).

Τα φάρμακα αυτά βελτιώνουν τα συμπτώματα και την αναπνευστική λειτουργία του ασθενούς, ενώ έχουν επίδραση και στη μείωση των παροξύνσεων (54-57). Αν και δεν υπάρχει προτίμηση ανάμεσα σε LABA ή LAMA ως μονοθεραπεία συστήνεται να προηγείται ο LAMA λόγω καλύτερης δράσης στην ελάττωση των παροξύνσεων οι οποίες ωστόσο είναι σπάνιες σε αυτούς τους ασθενείς.

Σε λίγες περιπτώσεις ο συνδυασμός LABA και LAMA θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου που γίνονται εντονότερα συμπτωματικοί ή δεν υπάρχει ικανοποιητική θεραπευτική απόκριση με τη μονή αγωγή (58). Αντιφλεγμονώδους θεραπείας με εισπνεόμενα κορτικοειδή (ICS) δεν απαιτείται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου εκτός από εκείνους που έχουν αποδεδειγμένα συνύπαρξη με άσθμα οπότε και προτείνεται ως αρχική θεραπεία ο συνδυασμός LABA/ICS.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η φαρμακευτική θεραπεία του ασθενούς υψηλού κινδύνου είναι η διπλή βρογχοδιαστολή ανεξαρτήτως φαινοτύπου. Από εκεί και πέρα εφόσον ο ασθενής παραμένει συμπτωματικός ή εξακολουθεί να κάνει παροξύνσεις (>2 ήπιες ή 1 νοσηλεία) απαιτείται κλιμάκωση της θεραπείας βάσει του ειδικού φαινοτύπου που παρουσιάζει. Στη χρόνια βρογχίτιδα η πρώτη επιλογή είναι η προσθήκη εισπνεόμενων κορτικοειδών (ICS) καθώς ο συνδυασμός τους με LABA έχειδειχθεί να μειώνει τη συχνότητα των παροξύνσεων. Όμως σε ασθενείς με συμπτώματα βρογχίτιδας, ο συνδυασμός LABA/LAMA σε μεγάλη κλινική μελέτη φάνηκε να μειώνει τις παροξύνσεις περισσότερο σε σχέση με το LABA/ICS (59).

Μια άλλη επιλογή σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα και $FEV_1 < 50\%$ είναι η ροφλουμιλάστη. Η ροφλουμιλάστη είναι αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης-4 (PDE4) και έχειδειχθεί ότι σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ που έχουν χρόνια βήχα,

παραγωγή πτυέλων και συχνές παροξύνσεις μπορεί να ελαττώσει τη συχνότητα των παροξύνσεων (60).

Τα βλεννολυτικά ερδοστεΐνη, καρβοκυστεΐνη, N-ακετυλοκυστεΐνη έχουν εξαιρετική ανοχή και προφίλ ασφαλείας και κάποιες λίγες μελέτες που δείχνουν μείωση των παροξύνσεων ανεξάρτητα από τον φαινότυπο (61).

Οι μακρολίδες (κυρίως η αζιθρομυκίνη) έχουν δείξει μείωση των παροξύνσεων σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ. Όλες οι υπάρχουσες μελέτες δεν ξεπέρασαν σε διάρκεια το 1 έτος και επομένως δεν μπορούν να γίνουν αξιόπιστες συστάσεις για τυχόν επέκταση της θεραπείας πέραν του χρονικού αυτού διαστήματος ενώ η προτεινόμενη δόση είναι 250 ή 500mg αζιθρομυκίνης ημερησίως για 3 ημέρες την εβδομάδα. Δυσνητικά προβλήματα αποτελούν η ανάπτυξη βακτηριακής αντίστασης, ηπατοτοξικότητα και προβλήματα ακοής (62).

Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά (κολιμυκίνη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον μεικτό φαινότυπο ΧΑΠ-βρογχεκτασιών που εμφανίζει λοιμώξεις ή αποικισμό από ψευδομονάδα καθώς η αντιμετώπιση σε αυτήν την περίπτωση αφορά την ειδική θεραπεία και των δύο νοσημάτων (19). Στον ασθενή υψηλού κινδύνου και συνύπαρξης με άσθμα προτείνεται εξ αρχής η τριπλή θεραπεία με LAMA/LABA/ICS. Τα ICS μπορεί να προστεθούν και σε εμφυσηματικό ασθενή που δεν ελέγχεται με τη διπλή βρογχοδιαστολή, όμως η αποτελεσματικότητά τους αναμένεται χαμηλότερη από ότι στη χρόνια βρογχίτιδα. Στον ασθενή υψηλού κινδύνου που ταξινομήθηκε σε αυτή την ομάδα λόγω συχνών παροξύνσεων και που παρουσιάζει αριθμό ηωσινοφύλων στο περιφερικό αίμα >300 προτείνεται επίσης εξ αρχής η τριπλή θεραπεία με LAMA/LABA/ICS. Γενικά, η τριπλή θεραπεία LAMA/LABA/ICS, που μπορεί να χορηγηθεί με μια ή με περισσότερες συσκευές, αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή που έχει δείξει σε πρόσφατες μελέτες οφέλη στην βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και τη μείωση των παροξύνσεων συγκριτικά με τη διπλή θεραπεία είτε με LABA/LAMA είτε με LABA/ICS (63-66).

Συσκευές εισπνεομένων φαρμάκων για τη σταθερή ΧΑΠ

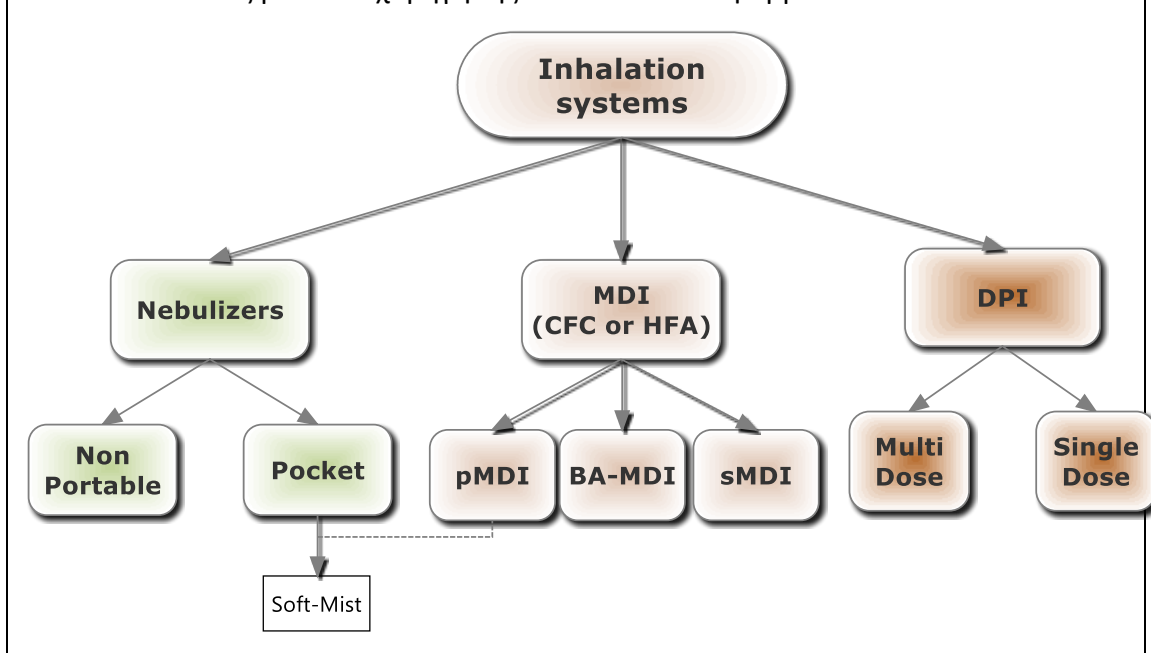
Υπάρχουν τρία βασικά συστήματα θεραπείας με εισπνοές (εικόνα 6). Οι συσκευές σταθερής δόσης αερολύματος (Meter Dose Inhaler – MDI), τα γνωστά spray, περιέχουν πολλαπλές δόσεις του εισπνεόμενου φαρμάκου και κάθε φορά που

ενεργοποιούνται απελευθερώνουν συγκεκριμένη δόση στον ασθενή. Χρειάζονται προωθητικό αέριο για να εναποτεθούν και τον επιτυχή συγχρονισμό πυροδότησης και εισπνοής του ασθενούς. Ο συγχρονισμός αυτός, που είναι δύσκολος στους ηλικιωμένους κατά κανόνα ασθενείς με ΧΑΠ, διευκολύνεται με τη χρήση αεροθαλάμου (spacer). Υπάρχουν 3 διαφορετικού τύπου συσκευές MDI. Ο συνηθέστερος είναι η συσκευή που πυροδοτείται από τον ασθενή και εκτοξεύει το εκνεφώμα υπό πίεση (pMDI, pressurized MDI) και είναι ο τύπος που χρήζει ικανής εκπαίδευσης για να επιτευχθεί από τον ασθενή ο απαιτούμενος συγχρονισμός ενεργοποίησης και εισπνοής. Ο δεύτερος τύπος πυροδοτείται από την εισπνευστική προσπάθεια του ασθενούς (BA-MDI, Breath-actuated MDI) σε μια προσπάθεια αντιμετώπισης του προβλήματος συγχρονισμού. Ο τύπος αυτών συσκευών δεν κυκλοφορεί στη χώρα μας. Ο τρίτος τύπος αφορά μια κατηγορία συσκευών sMDI (slow-MDI) που ενσωματώνουν τεχνολογία, υπό πίεση αλλά επιβραδυνόμενου εκνεφώματος. Οι αεροθάλαμοι είναι συσκευές που κρατούν το φάρμακο για μερικά δευτερόλεπτα αφού απελευθερωθεί από τη συσκευή MDI. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά και σε άτομα που δεν μπορούν να συγχρονιστούν για την εισπνοή από συσκευή MDI. Υπάρχει επίσης η συσκευή Soft Mist Inhaler (Respimat SMI) που απελευθερώνει τους θεραπευτικούς παράγοντες υπό μορφή αερολύματος με εξαιρετικά βραδεία ταχύτητα, ενσωματώνοντας ταυτόχρονα τα χαρακτηριστικά συσκευής MDI αλλά και νεφελοποιητή.

Οι συσκευές ξηρής σκόνης DPI από τις λέξεις Dry Powder Inhaler, περιέχουν το φάρμακο σε μορφή ξηρής σκόνης χωρίς προσθήκη προωθητικού αερίου. Οι συσκευές DPI ενεργοποιούνται από την εισπνευστική προσπάθεια του ασθενούς, και δεν απαιτούν συγχρονισμό, όπως οι συσκευές MDI. Υπάρχουν συσκευές μίας δόσης, στις οποίες πρέπει να τοποθετηθεί κάθε φορά η δόση με τον ειδικό περιέκτη, και πολλαπλών δόσεων, που πρέπει να "οπλιστούν" με ειδική σκανδάλη πριν την εισπνοή για να απελευθερώσουν τη δόση του φαρμάκου. Οι συσκευές DPI αναφέραμε και παραπάνω δεν έχουν το μειονέκτημα του συγχρονισμού πυροδότησης/εισπνοής των συσκευών εκνεφώματος υπό πίεση. Οι συσκευές DPI όμως απαιτούν μια ελάχιστη εισπνευστική μέγιστη ικανότητα για τον ασθενή που αντιστοιχεί σε μια μέγιστη ροή στα επίπεδα των 30 L/min για να ενεργοποιηθούν. Οι ασθενείς με ιδιαίτερα χαμηλές ροές (εκσεσημασμένη απόφραξη) δεν θα επιτύχουν

καλή εναπόθεση με τις συσκευές DPI και έτσι πρέπει να προτιμηθεί μια συσκευή άλλης κατηγορίας. Η προσεκτική εξέταση του εισπνευστικού σκέλους της καμπύλης-ροής όγκου μπορεί να μας βοηθήσει να αποκαλύψουμε ασθενείς με εκσεσημασμένη μείωση των εισπνευστικών ροών. Οι συσκευές DPI κατά τη λειτουργία τους παρουσιάζουν εσωτερική αντίσταση και μάλιστα είναι διαφορετική σε κάθε συσκευή. Χρειάζεται συνεπώς να διδαχτεί ο ασθενής για την ένταση και την διάρκεια της εισπνευστικής προσπάθειας που απαιτείται για την σωστή ενεργοποίηση της συσκευής. Γενικώς ανεξαρτήτως εισπνευστικής θεραπείας αερόλυμα ή σκόνη απαιτείται όχι μόνο ικανή εκπαίδευση στον ασθενή αλλά και η επιβεβαίωση της σωστής χρήσης τους σε κάθε επίσκεψη στον πνευμονολόγο.

Εικόνα 6: Βασικές μέθοδοι χορήγησης εισπνευστικών φαρμάκων



Οι νεφελοποιητές χρησιμοποιούν ηλεκτρική ενέργεια (ρεύμα ή μπαταρίες) για να μετατρέψουν ένα υγρό διάλυμα φαρμάκου σε αερόλυμα (aerosol) για εισπνοή. Οι νεφελοποιητές έχουν τα μειονεκτήματα της μη φορητότητας της ανάγκης για προσεκτικό καθαρισμό και αντισηψία. Πρέπει να χορηγούνται αποκλειστικά σε ασθενείς μη ικανούς να χρησιμοποιήσουν συσκευές MDI, SMI ή DPI, πχ. ασθενείς σε κώμα ή πάσχοντες από άνοια, σε σοβαρή δύσπνοια και βαρύτατη ΧΑΠ. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΑΠ ανεξαρτήτως της ηλικίας τους μπορούν να εκπαιδευτούν στη σωστή χρήση μια συσκευής εισπνοών (inhaler). Χρειάζεται να

βεβαιωθεί ο γιατρός πριν συνταγογραφήσει μια συσκευή εισπνοών ότι ο ασθενής έχει εκπαιδευτεί και τη χρησιμοποιεί αποτελεσματικά.

Εμβολιασμοί

Βασική αρχή θεραπείας της ΧΑΠ είναι η πρόληψη μέσω των εμβολιασμών. Ανεξαρτήτως ηλικίας οι πάσχοντες πρέπει να εμβολιάζονται κατά της γρίπης και του πνευμονιοκόκκου.

A. Ιός της γρίπης

Συστήνεται ο εμβολιασμός έναντι του ιού της γρίπης για όλους τους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), με μία δόση αντιγριπικού εμβολίου ετησίως, πριν την έναρξη της επιδημικής περιόδου. Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τύποι:

Τύπος Α: Αποτελεί συχνή αιτία των επιδημικών εξάρσεων. Ζει και πολλαπλασιάζεται σε άγρια πτηνά (φυσικός ξενιστής) όπου μπορεί να μεταδοθεί στον άνθρωπο ή/και σε άλλα θηλαστικά.

Τύπος Β: Φυσικός ξενιστής είναι ο άνθρωπος. Προκαλεί επίσης επιδημίες, αλλά λιγότερο συχνές και σοβαρές σε σχέση με τον τύπο Α, εξαιτίας της μικρότερης δυνατότητας προς μετάλλαξη. Τύπος C: Είναι ελάχιστα νοσογόνος με κλινική νόσο ήπιας αναπνευστικής γριπώδους συνδρομής

Ο ιός της γρίπης χαρακτηρίζεται/περιγράφεται από δύο επιφανειακά αντιγόνα που αναφέρονται στην Αιμογλουτινίνη (H) και τη Νευραμινιδάση (N). Υπάρχουν 16 διαφορετικοί τύποι των αντιγόνων H (Haemagglutinin) και 9 διαφορετικοί τύποι των αντιγόνων N (Neuraminidase).

Διαθέσιμα εμβόλια:

Τριδύναμα εμβόλια (Trivalent vaccines) τα οποία περιέχουν τους κάτωθι τύπους ιών:

- A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-like virus
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus
- B/Brisbane/60/2008-like virus

Τετραδύναμα εμβόλια (quadrivalent vaccine) που περιέχουν εκτός των ανωτέρω και:

- B/Phuket/3073/2013-like virus

Η περιεκτικότητα των οροτύπων στα εμβόλια αλλάζει κάθε χρόνο με βάση τα πιο πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα.

Ανοσοποίηση έναντι της Γρίπης σε ασθενείς με ΧΑΠ

Η λοίμωξη από τον ιό της γρίπης είναι από τις πλέον συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού στον γενικό πληθυσμό και συνοδεύεται από σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα, ειδικά σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι ασθενείς με ΧΑΠ. Ο αντιγριπικός εμβολιασμός αποτελεί ένα από τα πιο ασφαλή και αποτελεσματικά προληπτικά μέτρα, καθώς έχει βρεθεί να προλαμβάνει έως και 60% των κρουσμάτων στους ενήλικες (67).

Η γρίπη εμφανίζει σημαντική εποχικότητα και ως εκ τούτου ο ιδανικός χρόνος ανοσοποίησης είναι μεταξύ Σεπτεμβρίου και αρχές Νοεμβρίου (68). Μετά την ανοσοποίηση, οι προστατευτικές ανοσοαποκρίσεις μπορούν να επιτευχθούν εντός 14 ημερών. Η προστασία που παρέχεται από το εμβόλιο θεωρείται ότι διαρκεί για τουλάχιστον μία εποχή/περίοδο γρίπης. Ωστόσο, καθώς το επίπεδο προστασίας που παρέχεται σε μεταγενέστερες εποχές είναι πιθανό να μειωθεί και ενδέχεται να υπάρξουν αλλαγές στα κυκλοφορούντα στελέχη από τη μία εποχή στην άλλη, ο ετήσιος επανεμβολιασμός μπορεί να είναι απαραίτητος.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ανοσογονικότητα είναι μεταβλητή στη ΧΑΠ, αλλά οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η συμβολή της ηλικίας, της σοβαρότητας της νόσου, της συννοσηρότητας και των θεραπειών (κορτικοειδή) στις αποκρίσεις του εμβολίου έχουν ερευνηθεί μόνο σε περιορισμένο βαθμό. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι βασικοί ανοσοποιητικοί μηχανισμοί που διέπουν τις αποκρίσεις των T- και B-κυττάρων επηρεάζονται αρνητικά από τους προαναφερθέντες παράγοντες (69). Παρά τις συνεχιζόμενες προσπάθειες, για αρκετά χρόνια περίπου μόνο το 50% των ασθενών με ΧΑΠ εμβολιάζονται (70).

Μελέτες που καθιέρωσαν τον αντιγριπικό εμβολιασμό στη ΧΑΠ:

Σε μετανάλυση μελετών φάνηκε ότι το αδρανοποιημένο εμβόλιο της γρίπης μείωσε τον συνολικό αριθμό παροξύνσεων ανά εμβολιασμένο ασθενή με ΧΑΠ σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (μέση διαφορά (MD) -0,37, 95% (CI)=-0,64-(-0,11), $p=0,006$, 2RCTs, 180 συμμετέχοντες). Αυτό οφειλόταν στη μείωση των «καθυστερημένων» παροξύνσεων της ΧΑΠ, που εμφανίστηκαν μετά από τρεις ή τέσσερις εβδομάδες (MD -0,39, 95% CI= -0,61 – (-0,18), $P = 0,0004$; 2 RCTs, 180

συμμετέχοντες) (71). Τα αποτελέσματα τριών μελετών που χρησιμοποίησαν πληροφορίες από μεγάλες εθνικές βάσεις δεδομένων για την υγεία έδειξαν ότι ο εμβολιασμός κατά της γρίπης μείωσε σημαντικά τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, τους θανάτους που σχετίζονται με αναπνευστικό επεισόδιο και τα επεισόδια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς και την καρδιακή ανεπάρκεια σε άτομα ≥ 65 ετών (72). Αναδρομική μελέτη κοόρτης 899 ασθενών με ΧΑΠ έδειξε ότι ο εμβολιασμός κατά της γρίπης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρών (νοσηλευτικών) παροξύνσεων κατά το έτος μετά την ανοσοποίηση (OR=0.54, CI=0.35-0.84) με μεγαλύτερη επίδραση στους ασθενείς με πιο σοβαρή ΧΑΠ (73).

Προφυλάξεις

Οι ενήλικες με ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε αυγά για την οποία χρειάστηκε νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας, θα πρέπει να απευθύνονται σε ειδικούς για ανοσοποίηση/εμβολιασμό σε οργανωμένο νοσοκομειακό ίδρυμα. Τα ακόλουθα εμβόλια (Πίνακας 3), τα οποία είναι διαθέσιμα έναντι της γρίπης από το 2016/17, έχουν πολύ χαμηλή περιεκτικότητα σε ωλευκωματίνη ($<0,12\mu\text{g/ml}$ ισοδύναμη με $<0,06\mu\text{g}$ για δόση 0,5ml) και μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια σε άτομα με αλλεργία στα αυγά.

Επισήμανση

Πρέπει να παρέχεται ανοσοποίηση για γρίπη ΚΑΙ σε επαγγελματίες υγείας και κοινωνικούς λειτουργούς που έρχονται σε άμεση επαφή με ασθενείς με ΧΑΠ:

- Α) για την προστασία των ιδίων και των ασθενών τους
- Β) τη μείωση της μετάδοσης της γρίπης στους χώρους υγειονομικής και κοινωνικής περίθαλψης,
- Γ) την προστασία των ατόμων που μπορεί να έχουν ελαττωμένη ανοσολογική απάντηση στους δικούς τους εμβολιασμούς.

Πίνακας 3. Εμβόλια με σχεδόν μηδενική περιεκτικότητα σε ωλεευκωματίνη

Supplier	Name of product	Vaccine type	Age indication	Ovalbumin content per dose (µg/dose)
GSK	Fluarix Tetra	Split virion inactivated virus	From three years	≤0.1 (≤0.05/0.5ml dose)
MASTA	Inactivated Influenza Vaccine (Split Virion) BP	Split virion inactivated virus	From six months	≤0.1 (≤0.05/0.5ml dose)
Sanofi Pasteur MSD	Inactivated influenza vaccine (split virion) BP	Split virion inactivated virus	From six months	≤0.1 (≤0.05/0.5ml dose)
Sanofi Pasteur MSD	Intanza 15 micrograms	Split virion inactivated virus	60 years of age and over	≤0.24(≤0.024/0.1ml dose)

B. Πνευμονιόκοκκος

Οδηγίες

Συστήνεται ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου σε όλους τους ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ): τόσο με το 23δύναμο πολυσακχαριδικό εμβόλιο (PPSV23) όσο και με το 13δύναμο συζευγμένο πολυσακχαριδικό (PCV13).

Ο πνευμονιόκοκκος αποτελεί το συχνότερο αίτιο λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού. Η πνευμονία της κοινότητας έχει ετήσια επίπτωση για τους άνδρες 1,07 (1,04-1,09) και για τις γυναίκες 0,93 (0,89-0,96)/1000 ανθρωπο-έτη. Σε άτομα ηλικίας >65 ετών η ετήσια επίπτωση ανέρχεται σε 14/1000 ανθρωπο-έτη και εκτοξεύεται στους ασθενείς με ΧΑΠ σε 22/1000 ανθρωπο-έτη (74). Η διηθητική πνευμονιοκοκκική νόσος (μικροβαιμία, μηνιγγίτιδα), αν και σπανιότερη, έχει εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση τριπλασιάζοντας περίπου τον κίνδυνο θανάτου σε σχέση με την απλή πνευμονία της κοινότητας.

Ο Εμβολιασμός

Ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου έχει αποδειχτεί ότι προστατεύει από τις πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις τόσο το γενικό πληθυσμό όσο και τους ασθενείς με ΧΑΠ. Στοιχεία που προέρχονται από συγκριτικές μελέτες (RCT - μέτριας ποιότητας) και περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση της Cochrane Library, υποδηλώνουν ότι τα ενέσιμα πολυδύναμα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια παρέχουν προστασία έναντι πνευμονίας της κοινότητας και μειώνουν την πιθανότητα επιδείνωσης της ΧΑΠ. Τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για συγκρίσεις των δύο διαφορετικών τύπων

πνευμονιοκοκκικών εμβολίων. Τα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια μείωσαν τον αριθμό των παροξύνσεων της ΧΑΠ (NNT = 8, σε τέσσερις RCTs, N = 446, OR = 0,60 · 95% CI=0,39-0,93), αλλά δεν μείωσαν σημαντικά τον αριθμό των εισαγωγών στο νοσοκομείο (N = 391, OR = 0,74, 95% CI= 0,32-1,74). Τα στοιχεία αυτής της ανασκόπησης υποστηρίζουν τον πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό για άτομα με ΧΑΠ και οι συγγραφείς συστήνουν την εφαρμογή του ανάλογα με τις ιδιαίτερες συνθήκες κάθε χώρας (75).

Τα διαθέσιμα εμβόλια είναι δύο τύπων:

1. Το πολυσακχαριδικό 23δύναμο εμβόλιο (PPSV23), που επάγει την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων έναντι του πνευμονιοκόκκου από τα Β λεμφοκύτταρα (χωρίς τη βοήθεια των Τ λεμφοκυττάρων). Το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο περιέχει πολυσακχαρίτες 23 διαφορετικών οροτύπων (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F).
2. Το συζευγμένο 13δύναμο εμβόλιο (PCV13) περιέχει πολυσακχαριδικά αντιγόνα συζευγμένα με μια πρωτεΐνη-φορέα, έτσι ώστε αφενός με τη βοήθεια CD4+ Τ λεμφοκυττάρων να επάγει τα Β-λεμφοκύτταρα στην παραγωγή αντισωμάτων και αφετέρου να προάγει την παραγωγή ειδικών κυττάρων μνήμης που προσφέρουν μακροχρόνια προστασία. Τα φερόμενο ως 2ης γενιάς συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο, χρησιμοποιεί ως συζευκτικό παράγοντα των πολυσακχαριδικών αλύσεων του βακτηρίου την πρωτεΐνη- φορέα CRM197 του μη τυποποιήσιμου *Haemophilus influenzae* (NTHi) (76).

Μελέτες που καθιέρωσαν τον αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό στη ΧΑΠ:

Το PPSV23 ελέγχθηκε σε ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί και είχαν διάγνωση ΧΑΠ, επιβεβαιωμένη με σπιρομέτρηση. Κριτήρια αποκλεισμού: εγκυμοσύνη, ανοσοκαταστολή, γνωστή νεοπλασία, νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση, HIV λοίμωξη, υπογαμμασφαιριναιμία ή ανατομική / λειτουργική ασπληνία – παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την ανοσο-απάντηση σε κάθε εμβολιασμό. Συμπερασματικά οι συγγραφείς κατέληξαν ότι το PPV θα πρέπει

να χορηγείται σε ασθενείς με ΧΑΠ ηλικίας <65 ετών, ειδικά εάν έχουν σοβαρή απόφραξη της ροής του αέρα (77). Σε Post hoc analysis με 84.496 ενήλικες που εντάχθηκαν στη μελέτη, 41.385 (49,2%) ήταν αυξημένου κινδύνου για λοιμώξεις από πνευμονιόκοκκο λόγω συννοσηροτήτων (η μεγαλύτερη επίπτωση πνευμονίας παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ΧΑΠ, 5832/100.000 άτομα). Η δραστηριότητα του PCV13 έναντι του πρώτου επεισοδίου πνευμονίας της κοινότητας μεταξύ των συμμετεχόντων με συννοσηρότητες ήταν 40,3% (95,2% ΔΕ: 11,4%, 60,2%). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης από τον εμβολιασμό ήταν 3,95 χρόνια για τους συμμετέχοντες με ΧΑΠ και η προστασία δεν εξασθένησε κατά τη διάρκεια της μελέτης (78). Συγκριτική μελέτη με πρωτεύον καταταληκτικό σημείο να αναδειχθεί ότι το PCV13 ήταν τουλάχιστον το ίδιο ανοσογόνο για τους 12 κοινούς ορότυπους, ένα μήνα μετά τη χορήγηση, με το PPV23 – έδειξε μη κατωτερότητα. Ειδικά δε για τον ορότυπο 6Α η μελέτη έδειξε τετραπλασιασμός του αντιγονικού τίτλου απάντησης (79).

Χρονική Αλληλουχία του Αντιπνευμονιοκοκκικού Εμβολιασμού

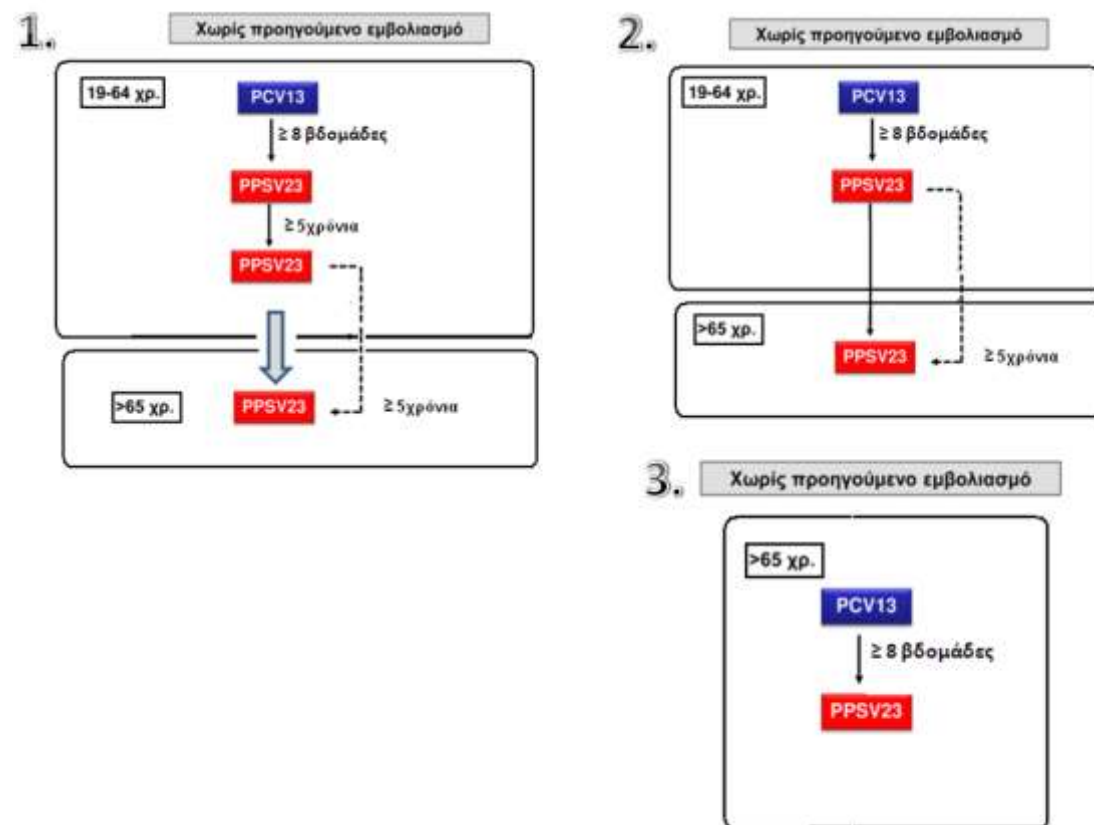
Με βάση την αντιγονικότητα των εμβολίων έχει διαμορφωθεί μία αλληλουχία εμβολιασμών έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η καλύτερη δυνατή ανοσογονικότητα (80). Η ομαδοποίηση λοιπόν των ασθενών με ΧΑΠ γίνεται με βάση α) το ηλικιακό όριο των 65 ετών και β) το εάν έχουν υποβληθεί ή όχι προηγούμενο εμβολιασμό με ένα από τα δύο εμβόλια. Οι πιθανοί συνδυασμοί και οι οδηγίες δράσης παρουσιάζονται στις εικόνες 7 & 8 και επεξηγούνται.

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ

Όσο αφορά την ανοσογονικότητα των διαθέσιμων αντιγριπικών και αντιπνευμονιοκοκκικών εμβολίων σε συνάρτηση με τη χορηγούμενη ανοσοτροποποιητική αγωγή, τα μέχρι στιγμής δεδομένα έχουν ως εξής: Η παράλληλη χορήγηση **εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών** στις συνήθεις μέτριες (κατά GOLD) δόσεις που χρησιμοποιούνται στη ΧΑΠ, όπως και τα βραχεία σχήματα **συστηματικών κορτικοειδών** (5 ημέρες – έως 30 mg πρεδνιζολόνης ημερησίως) δεν επηρεάζουν την ανοσιακή απόκριση μετά από εμβολιασμό.

Όσο αφορά τη συγχορήγηση των δύο εμβολίων. Το **PPSV23** μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα και με το εποχικό τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (**TIV**) και με το εποχικό τετραδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (**QIV**). Το **PCV13** επίσης μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με το TIV. Όσο αφορά όμως, τη συγχορήγηση PCV13 και QIV, αν και δεν αντενδείκνυται, υπάρχουν ενδείξεις ελαττωμένης ανοσοαπάντησης για το PCV13. Η συγχορήγηση γίνεται σε διαφορετική θέση για το κάθε εμβόλιο.

Εικόνα 7. Οδηγίες χορήγησης πνευμονιοκοκκικών εμβολίων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια που δεν έχουν εμβολιασθεί προηγουμένως.

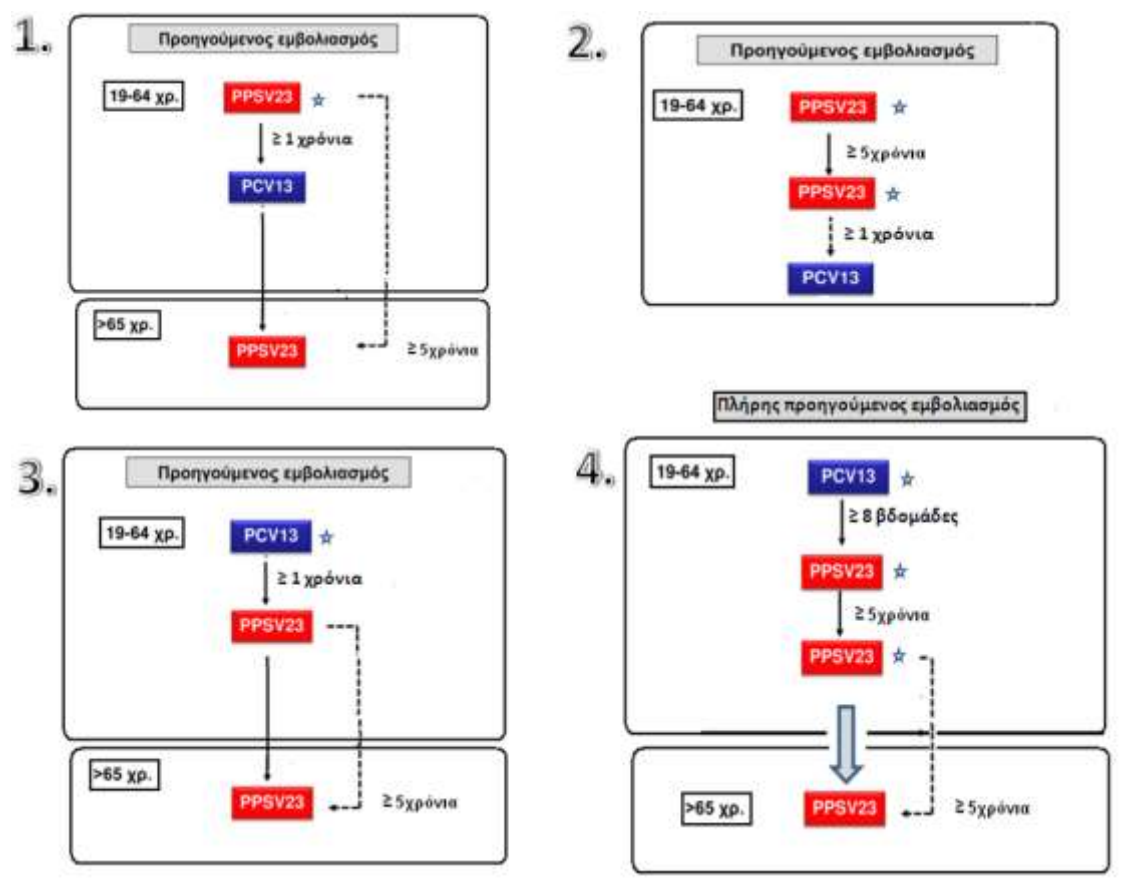


- 1. Ασθενείς 19-64 ετών:** Αν δεν έχουν εμβολιασθεί με PCV13 ή PPSV23, συστήνεται να γίνεται πρώτα το PCV13 και μετά 8 εβδομάδες το PPSV23. Μία δεύτερη δόση PPSV23 συστήνεται να γίνεται ≥ 5 χρόνια μετά την πρώτη δόση. Τρίτη και τελική δόση θα χρειαστεί με το PPSV23, όταν ο ασθενής περάσει το

65 έτος της ηλικίας του και έχουν ήδη συμπληρωθεί 5 χρόνια από τον τελευταίο εμβολιασμό του με PPSV23.

2. **Ασθενείς 19-64 ετών:** Αν δεν έχουν εμβολιασθεί με PCV13 ή PPSV23, συστήνεται να γίνεται πρώτα το PCV13 και μετά 8 εβδομάδες το PPSV23. Μία δεύτερη και τελική δόση PPSV23 συστήνεται να γίνεται ≥ 5 χρόνια μετά την πρώτη δόση και ενώ ο ασθενής θα έχει περάσει το 65 έτος της ηλικίας του.
3. **Ασθενείς ≥ 65 ετών:** Αν δεν έχουν εμβολιασθεί με PCV13 ή PPSV23 ή είναι άγνωστο το ιστορικό εμβολιασμού προτείνεται να γίνεται πρώτα το PCV13 και μετά 8 εβδομάδες το PPSV23.

Εικόνα 8. Οδηγίες χορήγησης πνευμονιοκοκκικών εμβολίων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια που έχουν εμβολιασθεί προηγουμένως, (το αστεράκι δίπλα στο εμβόλιο υποδηλώνει το εμβόλιο που ήδη έχει γίνει).



1. **Ασθενείς 19-64 ετών:** Αν έχει γίνει μία δόση PPSV23, συστήνεται να γίνει μία δόση PCV13 ≥ 1 χρόνο μετά το PPSV23 και μία δεύτερη δόση PPSV23 ≥ 1 χρόνο μετά το PCV13 και ≥ 5 χρόνια μετά την πρώτη δόση PPSV23.
2. **Ασθενείς 19-64 ετών:** Αν έχουν ήδη γίνει οι δύο δόσεις PPSV23, συστήνεται να γίνει μία δόση PCV13 ≥ 1 χρόνο μετά την τελευταία δόση PPSV23.
3. **Ασθενείς 19-64 ετών:** Αν έχουν εμβολιασθεί με PCV13 να υποβληθεί μετά ≥ 1 χρόνο σε PPSV23 σε ηλικία $\geq 19-64$ ετών. Συστήνεται μία επαναληπτική δόση PPSV23 μετά την ηλικία των 65 ετών, ≥ 5 χρόνια μετά την πρώτη δόση PPSV23.
4. **Ασθενείς 19-64 ετών:** Σε ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει το εμβολιαστικό σχήμα πριν τα 65 έτη (1 δόση PCV13 και 2 δόσεις PPSV23), συστήνεται μία τρίτη και τελευταία δόση PPSV23 σε ηλικία ≥ 65 ετών, ≥ 5 χρόνια μετά την τελευταία δόση PPSV23.

ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΧΑΠ

Η διακοπή καπνίσματος αποτελεί την παρέμβαση με τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση της φυσικής πορείας της ΧΑΠ (2). Η εξάρτηση από τη νικοτίνη αποτελεί χρόνια νόσημα (ICD-10-CM/F17) (81) για το οποίο υπάρχει ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία. Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες και με την τελευταία Cochrane (82) ο συνδυασμός συμπεριφορικής και φαρμακευτικής αγωγής έχει εξαιρετικά αποτελέσματα και οφείλει να υιοθετηθεί από τους ιατρούς στη καθημερινή τους κλινική πρακτική. Εάν διατεθούν αποτελεσματικοί πόροι και χρόνος για τη διακοπή καπνίσματος, μπορούν να επιτευχθούν μακροπρόθεσμα (στο ένα έτος) ποσοστά επιτυχίας 25% και μεγαλύτερα¹. Προϋπόθεση αποτελεί η εκπαίδευση στη διακοπή του καπνίσματος, η οποία αποτελεί αντικείμενο της εξειδίκευσης των πνευμονολόγων (HERMES SYLLABUS) τα τελευταία δέκα έτη.

Συμπεριφορική Αγωγή για τη Διακοπή του Καπνίσματος

Η διακοπή καπνίσματος αποτελεί την πιο αποτελεσματική παρέμβαση σε σχέση με το κόστος στην ιατρική. Ιδιαίτερα σε κάποιους ειδικούς πληθυσμούς (έγκυες, νοσηλευόμενοι) είναι ιδιαίτερα αποδοτική σε σχέση με το κόστος. Η συμβουλευτική αγωγή από γιατρούς και άλλους επαγγελματίες υγείας αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά αποχής. Η ερώτηση του αν καπνίζεις και η βραχεία συμβουλή είναι ανάμεσα στις τρεις πρώτες παρεμβάσεις πρόληψης. Βραχεία Συμβουλή είναι η μικρής

διάρκειας παρέμβαση (30 sec μέχρι 3 min) που γίνεται στη διάρκεια της καθημερινής κλινικής πράξης, ώστε οι ασθενείς να κινητοποιηθούν να αναζητήσουν περαιτέρω βοήθεια. Γίνεται προσπάθεια για εμπλοκή του ασθενή σε περαιτέρω συζήτηση για την αλλαγή του τρόπου ζωής του και παροχή πληροφοριών γύρω από τη σημασία της αλλαγής συμπεριφοράς αλλά και απλές συμβουλές που στηρίζουν αυτή την αλλαγή.

Φαρμακευτική Αγωγή για τη Διακοπή του Καπνίσματος

Υπάρχουν τρία φάρμακα πρώτης γραμμής για τη διακοπή του καπνίσματος:

1. Η Θεραπεία υποκατάστασης με νικοτίνη (NRTs, Nicotine Replacement Therapy) Υπάρχει σε ποικίλες μορφές (έμπλαστρα, υπογλώσσια δισκία, τσίχλες, σπρεϋ, εισπνευστική συσκευή) και δοσολογικά σχήματα.
2. Η Βαρενικλίνη και
3. Η Βουπροπιόνη.

Μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία. Η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας και της συνδυαστικής θεραπείας συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αποτελεσματικότητα φαρμακευτικής αγωγής πρώτης γραμμής για τη διακοπή του καπνίσματος (83).

Μονοθεραπείες	OR (95%CI)	ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΠΟΧΗΣ (%)
Εικονικό φάρμακο	1.0	13.8
Επίθεμα νικοτίνης	1.9 (1.7-2.2)	23.4 (21.3-25.8)
Επίθεμα υψηλής δόσης	2.3 (1.7-3.0)	26.5 (21.3-32.5)
Εισπνεόμενο νικοτίνης	2.1 (1.5-2.9)	24.8 (19.1-31.6)
Τσίχλα νικοτίνης	1.5 (1.2-1.7)	19.0 (16.5-21.9)
Βουπροπιόνη	2.0 (1.8-2.2)	24.2 (22.2-26.4)
Βαρενικλίνη	3.1 (2.5-3.8)	33.2 (28.9-37.8)
Εικονικό φάρμακο	1.0	13.8
Συνδυαστικές θεραπείες	OR (95%CI)	ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΠΟΧΗΣ (%)

Επίθεμα + εισπνεόμενο	2.2 (1.3-2.6)	25.8 (17.3-36.5)
Επίθεμα + τσίχλα	2.6 (2.5-5.2)	26.5 (28.6-45.3)
Επίθεμα (LT; > 14 εβδ) + ad lib NRT (τσίχλα ή σπρέυ)	3.6 (2.5 – 5.2)	36.5 (28.6 – 45.3)
Επίθεμα + βουπροπιόνη	2.5 (1.9-3.4)	28.9 (23.5-25.1)

Η φαρμακευτική αγωγή συνιστάται για τρεις μήνες και μπορεί να παραταθεί για έξι μήνες σε καπνιστές με υψηλή εξάρτηση και δυσκολία στην επίτευξη αποχής. Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα όλων των ειδών (άτμισμα, iCOS, κλπ) δεν συνιστώνται από την Ευρωπαϊκή και την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρία ως μέθοδος διακοπής του καπνίσματος.

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Η πνευμονική αποκατάσταση (ΠΑ) ορίζεται ως μια πολύπλευρη και ολοκληρωμένη παρέμβαση για ασθενείς με ΧΑΠ (και άλλα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα), οι οποίοι είναι συμπτωματικοί και συχνά παρουσιάζουν μειωμένη καθημερινή λειτουργικότητα. Η ΠΑ βασίζεται στη λεπτομερή εκτίμηση της κατάστασης του ασθενή και χαρακτηρίζεται από εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση, η οποία περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, πρόγραμμα άσκησης, ατομική εκπαίδευση, συμπεριφορική θεραπεία και ψυχολογική ενίσχυση του ασθενή, με στόχο τη βελτίωση της φυσικής και της ψυχολογικής του κατάστασης και της ενίσχυσης της μακροπρόθεσμης συμμόρφωσής του σε συμπεριφορές που προάγουν την υγεία.

Για τα προγράμματα ΠΑ ισχύουν τα ακόλουθα:

- Προγράμματα ΠΑ είναι απαραίτητο να προσφέρονται σε όλους τους ασθενείς με ΧΑΠ σταδίων B-D κατά GOLD (level of evidence A).
- Για τον σχεδιασμό, την οργάνωση και την εκτέλεση αυτών των εξατομικευμένων, για κάθε ασθενή, προγραμμάτων, απαιτείται ιδανικά η συνεργασία μελών διεπιστημονικής επιτροπής, η οποία, εκτός από ιατρούς, περιλαμβάνει και εργοφυσιολόγους, νοσηλευτές, φυσιοθεραπευτές, εργοθεραπευτές, διαιτολόγους και ψυχολόγους.
- Η οργάνωση και προσφορά προγραμμάτων ΠΑ μπορεί να γίνει στα πλαίσια οργανωμένων κέντρων σε τριτοβάθμια νοσοκομεία (τα οποία ο συμμετέχων

επισκέπτεται ως εξωτερικός ασθενής), σε δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας, σε οργανωμένους χώρους στην κοινότητα ή στην οικία του ασθενή (κατ' οίκον ΠΑ).

- Η ΠΑ μπορεί να προσφερθεί είτε σε σταθερή νόσο, είτε νωρίς μετά την οξεία παρόξυνση. Εφαρμογή προγραμμάτων ΠΑ εντός 3 εβδομάδων από τη νοσηλεία για οξεία παρόξυνση ΧΑΠ είναι ασφαλή και αποτελεσματικά.
- Η βέλτιστη διάρκεια της ΠΑ δεν έχει καθοριστεί με ακρίβεια, ωστόσο ένα πρόγραμμα ελάχιστης διάρκειας 8 εβδομάδων φαίνεται πως είναι απαραίτητο. Επιπλέον οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να διατηρούν αυξημένη φυσική δραστηριότητα μακροπρόθεσμα, και μετά το πέρας του προγράμματος ΠΑ.
- Οι ασθενείς χωρίς υποξυγοναιμία κατά την άσκηση ($\text{SPO}_2 > 90\%$) είναι γενικά ασφαλείς να συμμετέχουν σε ομαδικά προγράμματα άσκησης χωρίς ιδιαίτερους περιορισμούς. Οι ασθενείς σε κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία ή υποξυγοναιμία κατά την άσκηση χρειάζονται πιο εξατομικευμένη προσέγγιση. Θα πρέπει να ασκούνται με παροχή οξυγόνου και να γίνεται τιτλοποίηση της ροής του οξυγόνου και της έντασης της άσκησης ώστε $\text{SPO}_2 > 88\%$.
- Ένα πλήρες πρόγραμμα ΠΑ στα πλαίσια οργανωμένου κέντρου σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο περιλαμβάνει α) δομημένο πρόγραμμα άσκησης, β) αναπνευστική φυσικοθεραπεία, γ) διακοπή καπνίσματος, δ) ενημέρωση και εκπαίδευση του ασθενή, ε) ψυχολογική υποστήριξη και στ) αντιμετώπιση των διαταραχών του σωματικού βάρους.
- Πριν από την ένταξη σε ΠΑ γίνεται λήψη αναλυτικού ιατρικού ιστορικού, εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας, του σταδίου (κατά GOLD) και της βαρύτητας της νόσου (με κλίμακα CAT), της ικανότητας για άσκηση, της βαρύτητας της δύσπνοιας (με κλίμακες mMRC ή Borg) και της υποξυγοναιμίας, της περιφερικής κόπωσης (κλίμακα RPE) της σωματικής σύστασης και της ποιότητας ζωής (κλίμακες SF-36, St. George Respiratory Questionnaire κ.λπ.).

Η εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας γίνεται ιδανικά με χρήση εργομετρίας, ώστε να καθοριστεί η προπονητική ένταση και να εκτιμηθούν συγχρόνως και η συμβολή συννοσηρότητων και το πλαίσιο ασφάλειας. Αν η εργομετρία δεν είναι διαθέσιμη, ο ασθενής πρέπει να εκτιμηθεί με μέγιστη δοκιμασία παλίνδρομης βάδισης (incremental shuttle walking) ή 6-λεπτη δοκιμασία βάδισης. Το πρόγραμμα άσκησης που θα εφαρμοστεί πρέπει: α) να ανταποκρίνεται στις ανάγκες κάθε ασθενή, β) να

έχει ένταση μεγαλύτερη από τις καθημερινές απαιτήσεις του ασθενή, γ) να έχει προοδευτικά αυξανόμενο φορτίο και δ) να περιλαμβάνει διαφορετικά είδη άσκησης όπως ασκήσεις αντοχής (endurance), ενδυνάμωσης (resistance/strength), ευλυγισίας, και αναπνευστικές ασκήσεις. Ένα ενδεικτικό πρόγραμμα άσκησης στα πλαίσια προγράμματος ΠΑ παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Θα πρέπει να σημειωθούν τα εξής: α) πριν την έναρξη και μετά το τέλος του προγράμματος γίνεται προθέρμανση (warm-up) και χαλάρωση (cool-down), β) σταδιακά αυξάνεται πρώτα η διάρκεια και στη συνέχεια η ένταση της αερόβιας άσκησης, γ) σταδιακά αυξάνεται η αντίσταση, ο αριθμός των επαναλήψεων και τα σετ των ασκήσεων ενδυνάμωσης, δ) η διαλλειματική άσκηση μπορεί να εφαρμοστεί αρχικά σε ιδιαίτερα δυσπνοϊκούς ασθενείς, οι οποίοι μπορούν αργότερα να μεταβούν σε μοντέλο συνεχούς αερόβιας άσκησης.

Η διακοπή καπνίσματος είναι απολύτως αναγκαία για την επιτυχία και διατήρηση του μακροπρόθεσμου αποτελέσματος οποιουδήποτε προγράμματος ΠΑ. Πραγματοποιείται με συνδυασμό ενημέρωσης, φαρμακευτικής θεραπείας, εκπαίδευσης σε νέες συμπεριφορές και ψυχολογικής υποστήριξης, με βάση τις διεθνείς οδηγίες. Σημαντικό σκέλος του προγράμματος ΠΑ αποτελεί η ενημέρωση του ασθενή για τη ΧΑΠ και η εκπαίδευσή του στην αντιμετώπιση της. Μέσω της ενημέρωσης, είναι αναγκαίο ο ασθενής να αποκτά γνώσεις για τη φυσιολογία του αναπνευστικού, τις εκδηλώσεις, τη συννοσηρότητα και τη φυσική πορεία της ΧΑΠ, τον ρόλο και τις παρενέργειες των φαρμάκων και της οξυγονοθεραπείας, τη σημασία της συμμόρφωσης στην αγωγή και τη σημασία της άσκησης στην αντιμετώπιση της ΧΑΠ και των επιπλοκών της. Ο ασθενής εκπαιδεύεται στη διαχείριση της δύσπνοιας με χρήση αναπνευστικών τεχνικών (διαφραγματική αναπνοή και εκπνοή με μισόκλειστα χείλη (pursed lip breathing)), τις οποίες εφαρμόζει και την ώρα που ασκείται. Η εκπαίδευση επίσης περιλαμβάνει την εκμάθηση των εισπνευστικών συσκευών, την καλύτερη διαχείριση των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων και την έγκαιρη αναγνώριση της παρόξυνσης, ώστε να ακολουθεί το πλάνο “έκτακτης ανάγκης” που έχει καταστρωθεί σε αυτές τις περιπτώσεις.

Η ψυχολογική υποστήριξη στοχεύει στην ενίσχυση της αυτοπεποίθησης και της αυτενέργειας, στη μείωση του άγχους και της κατάθλιψης, στην παροχή κινήτρων για μακροπρόθεσμη διατήρηση φυσικής δραστηριότητας και στην κοινωνική επανένταξη

των ασθενών με ΧΑΠ. Οι διαταραχές θρέψης αποτελούν συχνή επιπλοκή στους ασθενείς με ΧΑΠ. Τα επιδημιολογικά δεδομένα ποικίλλουν, ωστόσο περίπου 30% των ασθενών με ΧΑΠ παρουσιάζουν υποθρεψία ($BMI, <21 \text{ kg/m}^2$), ενώ συγχρόνως 20-30% των ασθενών εμφανίζονται παχύσαρκοι (με δείκτη μάζας σώματος, Body Mass Index, $BMI >30 \text{ kg/m}^2$) και μέχρι 40% αυτών υπέρβαροι (με $BMI 25-29,9 \text{ kg/m}^2$). Επιπλέον, η απώλεια μυϊκής μάζας που οδηγεί σε μυϊκή καχεξία μπορεί να εμφανίζεται στο 30% των περιστατικών με ΧΑΠ, οπότε η εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης πρέπει να γίνεται με καταγραφή και του BMI και του Free Fat Mass Index [$FFMI = FFM \text{ (kg)} / \text{Υψος (m}^2)$], με παθολογικές τιμές ≤ 15 (γυναίκες) ή ≤ 16 (άντρες) kg/m^2). Στόχος της ΠΑ είναι η απόκτηση ιδανικού βάρους σώματος με αύξηση της FFM. Στις συστάσεις περιλαμβάνονται η λήψη μικρών και συχνών θερμιδικά πλούσιων γευμάτων (για ασθενείς με υποθρεψία) και η αύξηση της λήψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, πρωτεϊνών και τροφών πλούσιων σε βιταμίνες (ιδιαίτερα A, B, C, D, E). Συμπληρώματα διατροφής μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιλεκτικά.

Πρόγραμμα ΠΑ κατ' οίκον

Σε ασθενείς με ΧΑΠ που δεν έχουν πρόσβαση σε άλλα προγράμματα ΠΑ εξαιτίας φυσικών, κοινωνικών ή οικονομικών περιορισμών ή δεν επιθυμούν να απομακρυνθούν από το σπίτι τους, θα πρέπει να προσφέρεται εναλλακτικά πρόγραμμα κατ' οίκον ΠΑ. Οι βασικές αρχές που διέπουν ένα κατ' οίκον πρόγραμμα άσκησης, είναι οι ακόλουθες:

- ✓ Το πρόγραμμα αποτελείται από συνδυασμό ασκήσεων αντοχής και ασκήσεων ενδυνάμωσης, όπως παρουσιάζεται ενδεικτικά στον Πίνακα 1.
- ✓ Το πρόγραμμα άσκησης μπορεί να εκτελεστεί ιδανικά με τη βοήθεια απλού εξοπλισμού (κυκλικό εργόμετρο, ελαστικοί ιμάντες, βάρακια) ή εναλλακτικά χωρίς καθόλου εξοπλισμό ("minimal resources rehabilitation"). Στην περίπτωση αυτή επιλέγεται αεροβική άσκηση εναλλακτική του ποδηλάτου και για αύξηση αντίστασης μπορούν να χρησιμοποιηθούν αυτοσχέδιες μέθοδοι (για παράδειγμα πλαστικά μπουκάλια γεμάτα με νερό ή άμμο).
- ✓ Στόχος της αερόβιας εκγύμνασης είναι η ένταση να είναι τέτοια ώστε ο ασθενής να ασκείται συνεχώς, με σταθερό ρυθμό για τουλάχιστον 20 λεπτά, ακόμα και αν ξεκινήσει με χαμηλότερη διάρκεια. Όταν επιτευχθεί αυτός ο στόχος για τουλάχιστον μια εβδομάδα, αυξάνεται ο χρόνος άσκησης

σταδιακά ανά 5 λεπτά/εβδομάδα μέχρι του χρονικού ορίου των 30 λεπτών (διάρκεια αρχικής προσαρμογής συνήθως 4-6 εβδομάδες). Στη συνέχεια μπορεί να αυξηθεί σταδιακά και η ένταση της άσκησης, παράλληλα με τη διάρκειά της.

- ✓ Εναλλακτικά του ποδηλάτου μπορεί να εφαρμοστεί συνδυασμός ασκήσεων αντοχής, όπως βάδισμα (50% του χρόνου), επιτόπιος βηματισμός (marching, 25% του χρόνου) και επιτόπια ανάβαση σε σκαλοπάτι (step-up, 25% του χρόνου).
- ✓ Η επιλογή της αντίστασης στην κατ' οίκον ΠΑ ακολουθεί την εξής γενική αρχή: ο ασθενής χρησιμοποιεί την αντίσταση (ή βάρος) με την οποία μπορεί να πραγματοποιήσει τουλάχιστον 10 επαναλήψεις, αισθανόμενος Borg/RPE 4-6/10. Όταν με τη συγκεκριμένη αντίσταση μπορεί να ολοκληρώσει 3 σετ X 10 επαναλήψεις για 1 εβδομάδα, η αντίσταση αυξάνεται σταδιακά. Εναλλακτικά, μπορούν να αυξηθούν οι επαναλήψεις, ή να ελαττωθεί ο χρόνος ξεκούρασης μεταξύ των σετ.
- ✓ Είναι αναγκαίο ο ασθενής στην αρχική επίσκεψη στον επαγγελματία υγείας να λαμβάνει αναλυτικές γραπτές οδηγίες σε συνδυασμό με εποπτικά μέσα για την κατανόηση των ασκήσεων. Επιπλέον, συστήνεται να διατηρεί ημερολόγιο, όπου καταγράφει αναλυτικά το καθημερινό πρόγραμμα ασκήσεων που ακολουθεί.
- ✓ Η επικοινωνία με τον επαγγελματία υγείας είναι τακτική, ώστε να είναι εφικτός ο έλεγχος της συμμόρφωσης και η σταδιακή αύξηση της έντασης του προγράμματος.
- ✓ Η παρακολούθηση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος με οξύμετρο κατά τη διάρκεια της άσκησης, είναι απαραίτητη και ακολουθεί τις αρχές που έχουν περιγραφεί. Επίσης η ένταση της άσκησης θα πρέπει να προκαλεί επίπεδο δύσπνοιας όχι μεγαλύτερο από 6 στην κλίμακα Borg (0-10), ενώ αν ο ασθενής χρησιμοποιεί υποβοήθηση στη βάδιση (μπαστούνι), ασκείται με αυτό.
- ✓ Συστήνεται αερόβια άσκηση 4-5 φορές/εβδομαδιαία και ασκήσεις ενδυνάμωσης 2-3 φορές/εβδομαδιαία. Η οργανωμένη κατ' οίκον άσκηση είναι απαραίτητο να διαρκεί τουλάχιστον 8-12 εβδομάδες για βελτίωση της

ικανότητας για άσκηση και της ποιότητας ζωής, ωστόσο συστήνεται μακροπρόθεσμη διατήρηση ενεργητικού τρόπου ζωής.

Πίνακας 5. Ενδεικτικό πρόγραμμα άσκησης κατά την πνευμονική αποκατάσταση

ΕΙΔΟΣ ΑΣΚΗΣΗΣ	ΕΝΤΑΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ
Αεροβική άσκηση (αντοχής)	
<u>A. Υψηλής έντασης συνεχή άσκηση</u>	
Περπάτημα (κυλιόμενος τάπητας) ή ποδήλατο (κυκλικό εργόμετρο)	
	>60% peak Work Rate ή τιτλοποιούμενο με βάση Borg ή RPE (4-6/10) 20-30 min έως 60min, 3-5 φορές/εβδομάδα
<u>B. Υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση</u>	
Ποδήλατο	80-100% peak Work Rate <1min άσκησης εναλλάξ με αντίστοιχο διάστημα ξεκούρασης
Ασκήσεις ενδυνάμωσης άνω και κάτω άκρων	
Ανύψωση στις μύτες των ποδιών	1-3 σετ, 10-15 επαναλήψεις, ενδιάμεση ξεκούραση 1-3 λεπτά.
Έκταση κατά γόναυ άρθρωσης από καθιστή θέση	1-3 σετ, 10-15 επαναλήψεις για κάθε άκρο, ενδιάμεση ξεκούραση 1-3 λεπτά. Δυνατότητα αντίστασης ώστε 60-70% μέγιστης σύσπασης (repetition maximum)
Σύσπαση δικεφάλων (κάμψη αγκώνα)	1-3 σετ, 10-15 επαναλήψεις για κάθε άκρο, ενδιάμεση ξεκούραση 1-3 λεπτά. Δυνατότητα αντίστασης ώστε 60-70% μέγιστης σύσπασης (repetition maximum)
Σύσπαση τρικεφάλων (έκταση αγκώνα)	1-3 σετ, 10-15 επαναλήψεις για κάθε άκρο, ενδιάμεση ξεκούραση 1-3 λεπτά. Δυνατότητα αντίστασης ώστε 60-70% μέγιστης σύσπασης (repetition maximum)

Δοκιμασία Sit to Stand	1-3 σετ, 10-15 επαναλήψεις, ενδιάμεση ξεκούραση 1-3 λεπτά.
Ασκήσεις άνω άκρων και θωρακικών μυών (chest press)	1-3 σετ, 10-15 επαναλήψεις, ενδιάμεση ξεκούραση 1-3 λεπτά.
Απαγωγή κάτω άκρων στο πλάι	1-3 σετ, 10-15 επαναλήψεις, σε κάθε άκρο, ενδιάμεση ξεκούραση 1-3 λεπτά. Δυνατότητα αντίστασης ώστε 60-70% μέγιστης σύσπασης (repetition maximum)
Ασκήσεις αναπνευστικών μυών	
Διάφορες τεχνικές	Χρήση συσκευών που παράγουν αντίσταση (φορτίο). Σύνηθες φορτίο $\geq 30\% P_{Imax}$
Ασκήσεις Ευλυγισίας	
Σειρά διατάσεων που αφορούν μεγάλες ομάδες μυών-τενόντων (θωρακικοί, ραχιαίοι, κοιλιακοί, μύες ωμικής ζώνης, γλουτοί, μηριαίοι).	10-30 sec αργής διάτασης, μέχρι ήπιας δυσφορίας (με αύξηση του χρόνου διατήρησης της θέσης έως 30-60 sec), 2-4 επαναλήψεις για κάθε άσκηση

Σχετική βιβλιογραφία τεκμηρίωσης μπορείτε να βρείτε στις παραπομπές (84-89)

Διάγνωση και αντιμετώπιση παρόξυνσης Χρόνιας Αποφρακτικής

Πνευμονοπάθειας

Ορισμός

Ως παρόξυνση ΧΑΠ ορίζεται η πρόσφατη επιδείνωση των συμπτωμάτων του ασθενούς (βήχας, δύσπνοια, απόχρεμψη), ή/και η εμφάνιση νέων συμπτωμάτων που απαιτεί αλλαγή στην τακτική θεραπεία που λαμβάνει ο ασθενής.

Ταξινόμηση των παροξύνσεων ΧΑΠ

Οι παροξύνσεις ΧΑΠ διακρίνονται ανάλογα με τη βαρύτητα τους σε:

- A. Ήπιες: Παροξύνσεις που απαιτούν αύξηση της χρήσης της βρογχοδιασταλτικής αγωγής για διάστημα μικρότερο των 2 ημερών εκτός νοσοκομείου.
- B. Μέτριες: Παροξύνσεις που απαιτούν λήψη αντιμικροβιακών με ή χωρίς κορτικοστεροειδή από το στόμα.

Γ. Σοβαρές: Παροξύνσεις που απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Υπάρχουν και παροξύνσεις ΧΑΠ που δεν αναφέρονται από τους ασθενείς στους επαγγελματίες υγείας, και παρότι έχουν συχνά μικρή διάρκεια, παίζουν κι αυτές σημαντικό ρόλο στη γενική κατάσταση υγείας του ασθενούς. Οι ασθενείς με ΧΑΠ θα πρέπει να εκπαιδεύονται στην κατανόηση "των συμπτωμάτων της παρόξυνσης" που θα τους οδηγήσουν στην αναζήτηση της ιατρικής φροντίδας ενώ θα πρέπει ο πνευμονολόγος ενδελεχώς να αναζητά την πιθανή υποεκτίμηση του αριθμού των παροξύνσεων (54, 90-93).

Αξιολόγηση παρόξυνσης ΧΑΠ

Αρχική εκτίμηση ενός ασθενούς με παρόξυνση ΧΑΠ

Η αρχική εκτίμηση μιας παρόξυνσης αφορά την εκτίμηση του κλινικού ιατρού σε οποιαδήποτε επίπεδο αξιολόγησης (σπίτι, ιατρείο, ΤΕΠ). Είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που αφορά κατά κύριο λόγο την ταξινόμηση βαρύτητας και το αν ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπισθεί κατ' οίκον, ή να παραπεμφθεί στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ). Οι παράμετροι που συμμετέχουν στην αρχική εκτίμηση συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Η πολύπλοκη αυτή διαδικασία αφορά την ύπαρξη ή/και τη βαρύτητα συμπτωμάτων του ασθενούς [βήχας, πυώδης απόχρεμψη, δύσπνοια, υπνηλία, ύπαρξη σύγχυσης], κλινικές εκδηλώσεις και σημεία που αφορούν συν-νοσηρότητες με κύρια επικέντρωση το καρδιαγγειακό (οιδήματα κάτω άκρων, ορθόπνοια, διατεταμένες σφαγίτιδες), τη μέτρηση κορεσμού οξυγόνου (που όμως αποτελεί ένδειξη και όχι πραγματική εκτίμηση της ανταλλαγής των αερίων), την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων με την αντίστοιχη βαρύτητα [πχ Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ)] που αντιμετωπίζεται με τεχνητό νεφρό), η σύγκριση με την προγενέστερη κατάσταση, το ιστορικό παροξύνσεων (αν δηλαδή ο ασθενής έχει το φαινότυπο των συχνών παροξύνσεων) και φυσικά η δυνατότητα πληροφορίας για την υποκείμενη βαρύτητα της ΧΑΠ και τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής. Τα στοιχεία του ασθενούς που θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την εκτίμησή του για παρόξυνση ΧΑΠ παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Αρχική εκτίμηση της βαρύτητας της, με βάση τα παρακάτω

1. Βαρύτητα συμπτωμάτων του ασθενούς (πχ δύσπνοια, σύγχυση κτλ).
2. Κλινικά σημεία της ΧΑΠ ή/και των συνοδών νοσημάτων.
3. Κορεσμός οξυγόνου.
4. Συνοδά νοσήματα (Καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσος κτλ).
5. Αναπνευστική λειτουργία και συμπτώματα (βήχας, δύσπνοια κτλ) σε σύγκριση με τη σταθερή κατάσταση του ασθενή.
6. Ιστορικό προηγούμενων παροξύνσεων καθώς και της αγωγής που ελήφθη για την αντιμετώπισή τους.
7. Ιστορικό νοσηλείων για παρόξυνση ΧΑΠ.
8. Τρέχουσα σταθερή φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς.

Αίτια παροξύνσεων

Η κύρια αιτία των παροξύνσεων είναι οι λοιμώξεις. Οι λοιμώδεις παροξύνσεις θα πρέπει να καθορίζονται ως βακτηριδιακές (40-60% των περιπτώσεων) με κύρια βακτήρια τον *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* ενώ σε ειδικές καταστάσεις, π.χ. πολύ συχνές παροξύνσεις με νοσηλείες σε ασθενείς με βαριά νόσο σπироμετρικώς, πιθανώς να επικρατούν τα Gram (-) με κύριο εκπρόσωπο την *Pseudomonas aeruginosa*. Οι ιογενείς λοιμώξεις αφορούν το 30-40% των παροξύνσεων λοιμώδους αιτιολογίας, μπορεί να συνυπάρχουν με τις βακτηριδιακές ενώ κυρίως εκπροσωπούνται από τους ιούς *Rhinovirus*, *RSV* και *Influenza*. Στις μη λοιμώδεις παροξύνσεις κατατάσσονται αυτές που αφορούν έκθεση σε ρύπους καθώς και αυτές που ονομάζονται άγνωστης αιτιολογίας. Στις τελευταίες περιλαμβάνονται καταστάσεις που είτε εκπροσωπούν ανεξάρτητες παθήσεις ή/και παθήσεις που συνυπάρχουν με το κύριο αίτιο της παρόξυνσης, όπως είναι η λοίμωξη. Κλασσικά παραδείγματα αποτελούν η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η πνευμονική εμβολή και η πνευμονία. Τα αίτια των παροξύνσεων συνοψίζονται στην Εικόνα 9 (94, 95).

Εικόνα 9: Αιτίες παροξύνσεων της ΧΑΠ

Αίτια παροξύνσεων ΧΑΠ	
A. Λοιμώδεις	B. Μη Λοιμώδεις
I. Βακτηριακές λοιμώξεις (40-60%) ● Haemophilus influenzae ● Moraxella catarrhalis ● Streptococcus pneumoniae ● Pseudomonas aeruginosa, ● Gram (-) Enterobacteriaceae ● Staphylococcus aureus	● Αύξηση ατμοσφαιρικών ρύπων ● Αγνώστου αιτιολογίας Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να αποκλείονται άλλα αίτια επίτασης δύσπνοιας (π.χ. πνευμονία, πνευμονική εμβολή, καρδιακή ανεπάρκεια, υπεζωκοτική συλλογή)
II. Ιογενείς λοιμώξεις (30-40%) ● Rhinovirus (40-60% των ιογενών) ● RSV ● Influenza virus	

Τα κλινικά κριτήρια μιας λοιμώδους παρόξυνσης και κυρίως η ένδειξη χορήγησης αντιβιοτικών παραμένουν διαχρονικά αυτά που εισήγαγε ο Anthonisen & συν. (96). Τα κριτήρια αυτά συνοψίζονται στην Εικόνα 10 και βασίζονται στην επιδείνωση ή/και εμφάνιση τριών συμπτωμάτων όπως η δύσπνοια, η ποσότητα και η χροιά της απόχρεμψης.

Εικόνα 10: Κριτήρια Anthonisen για το χαρακτηρισμό των λοιμωδών παροξύνσεων

Πότε η παρόξυνση είναι πιθανώς λοιμώδους αιτιολογίας	
Κριτήρια Anthonisen ○ αυξημένη δύσπνοια ○ αυξημένος όγκος πτυέλων ○ πυώδης απόχρεμψη (κίτρινο - πράσινο χρώμα πτυέλων)	Γενικά η παρόξυνση πιθανώς είναι λοιμώδους αιτιολογίας όταν ο ασθενής εμφανίζει: ○ Αύξηση δύσπνοιας-ποσότητας πτυέλων- πυώδη απόχρεμψη. ○ 2 από τα προηγούμενα με το ένα να είναι η πυώδη απόχρεμψη ○ Πυώδη απόχρεμψη + ένα από τα παρακάτω: ✓ Πυρετός ✓ Αύξηση Βήχα ✓ Κακουχία ✓ Μυαλγίες
Κατηγορίες παρόξυνσης κατά Anthonisen 1. Πληροί και τα 3 κριτήρια (αυξημένη δύσπνοια, αυξημένος όγκος πτυέλων, πυώδης απόχρεμψη (κίτρινο - πράσινο χρώμα πτυέλων)*) 2. Πληροί 2 από τα 3 κριτήρια (το ένα να είναι η πυώδης απόχρεμψη)* 3. Πληροί μόνο ένα κριτήριο (όχι την πυώδη απόχρεμψη) * Η παρόξυνση είναι πιθανώς λοιμώδους αιτιολογίας	

Ενδείξεις παραπομπής στο νοσοκομείο

Μετά την αρχική εκτίμηση μιας παρόξυνσης ΧΑΠ, η παραπομπή του ασθενούς στο νοσοκομείο κρίνεται απαραίτητη όταν διαπιστώνεται (91, 92, 97):

1. Σοβαρή επιδείνωση των συμπτωμάτων: αιφνίδια έναρξη δύσπνοιας ηρεμίας, ταχύπνοια, σύγχυση κ.τ.λ.
2. Εμφάνιση νέων κλινικών σημείων (π.χ. κυάνωση, περιφερικό οίδημα).
3. Αποκορεσμός οξυγόνου με $\text{SatO}_2 < 90\%$ χωρίς οξυγονοθεραπεία κατ' οίκον ή επιδείνωση προϋπάρχουσας αναπνευστικής ανεπάρκειας.
4. Παρουσία σοβαρών συνυπαρχουσών παθήσεων (π.χ. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος, χρόνια νεφρική νόσος)
5. Μη δυνατότητα ταυτοποίησης της αιτίας της παρόξυνσης.
6. Αποτυχία αρχικής αντιμετώπισης της παρόξυνσης.
7. Ανεπαρκής υποστήριξη στο σπίτι.

Ενδείξεις εισαγωγής στο νοσοκομείο

Κατά την αξιολόγηση μιας παρόξυνσης ΧΑΠ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ), κρίνεται αναγκαία η νοσηλεία του ασθενούς όταν διαπιστώνεται (91, 92, 97):

1. Παρουσία σοβαρών συμπτωμάτων και σημείων (δύσπνοιας ηρεμίας, ταχύπνοια, εργώδης αναπνοή, σύγχυση) παρά την αρχική αντιμετώπιση της παρόξυνσης στο ΤΕΠ.
2. Εμμένουσα αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτεί υψηλά μίγματα οξυγόνου και/ή σοβαρή/επιδεινούμενη αναπνευστική οξέωση που απαιτεί εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (ΜΕΜΑ).
3. Αιμοδυναμική αστάθεια.
4. Εμφάνιση νέων κλινικών σημείων (π.χ. κυάνωση, περιφερικό οίδημα)
5. Παρουσία σοβαρών συνυπαρχουσών παθήσεων (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες).
6. Ανεπαρκής υποστήριξη στο σπίτι.

Ενδείξεις εισαγωγής στη ΜΑΦ/ΜΕΘ

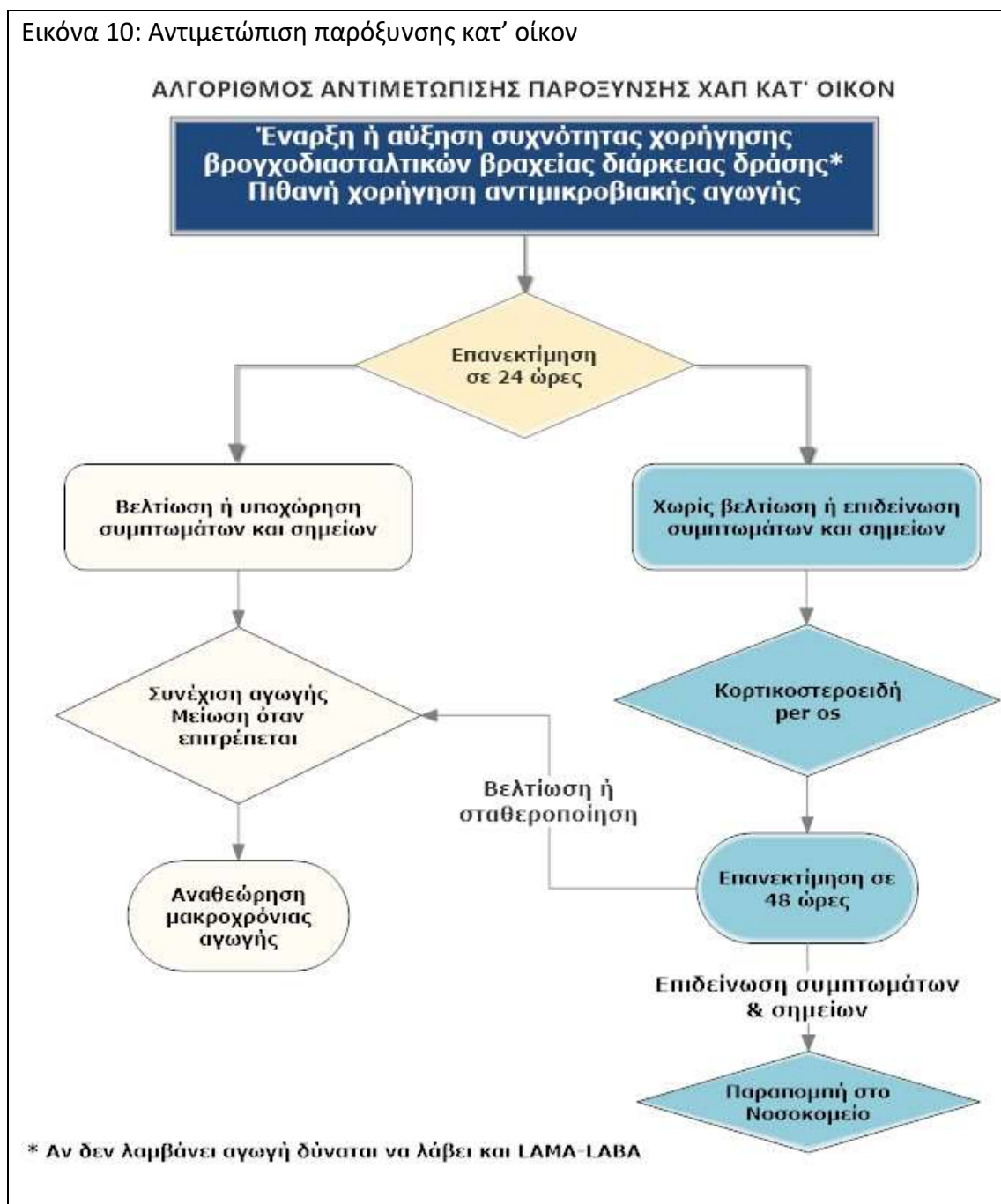
Η μεταφορά του ασθενούς με παρόξυνση ΧΑΠ σε μονάδα αυξημένης φροντίδας (ΜΑΦ) ή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, κρίνεται αναγκαία όταν διαπιστώνεται (91, 92, 97):

1. Εμμένουσα ή επιδεινούμενη αναπνευστική ανεπάρκεια ή/και σοβαρή/επιδεινούμενη αναπνευστική οξέωση ($pH < 7.35$) παρά τη χορήγηση οξυγονοθεραπείας και την εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (ΜΕΜΑ).
2. Αλλαγή στο επίπεδο επικοινωνίας: σύγχυση, κώμα.
3. Ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό.
4. Αιμοδυναμική αστάθεια – ανάγκη για αγγειοσυσπαστικά φάρμακα.

Θεραπεία παρόξυνσης για σπίτι και νοσοκομείο

Στόχος της θεραπείας σε έναν ασθενή με παρόξυνση ΧΑΠ είναι ο περιορισμός των αρνητικών επιπτώσεων της παρόξυνσης και η αποφυγή επόμενων παροξύνσεων. Παροξύνσεις ήπιας βαρύτητας μπορούν να αντιμετωπιστούν και στην κοινότητα ενώ βαρύτερες παροξύνσεις απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο ή τη ΜΕΘ. Ο αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της παρόξυνσης ΧΑΠ κατ'οίκον φαίνεται στην Εικόνα 10.

Εικόνα 10: Αντιμετώπιση παρόξυνσης κατ' οίκον



Τα ΑΒΓΔΕ της παρόξυνσης ΧΑΠ

Α: Αντιμικροβιακά

Με δεδομένο ότι η πλειοψηφία των παροξύνσεων είναι λοιμώδους αιτιολογίας, η χορήγηση αντιμικροβιακών μειώνει τη θνητότητα και τις θεραπευτικές αποτυχίες. Συνιστάται σε ασθενείς με παρόξυνση κατηγορίας I και II κατά Anthonisen, σοβαρή παρόξυνση που απαιτεί νοσηλεία ή/και παρόξυνση που απαιτεί μηχανικό αερισμό (επεμβατικό ή μη επεμβατικό).

Έχει προταθεί η χρήση φλεγμονωδών δεικτών για την απόφαση χορήγησης αντιμικροβιακής αγωγής κατά την παρόξυνση τα δεδομένα ωστόσο είναι αμφιλεγόμενα. Η CRP φαίνεται ότι δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη καθώς τα επίπεδά της αυξάνουν και στις βακτηριακές αλλά και στις ιογενείς παροξύνσεις. Αντιθέτως, η χρήση της προκαλσιτονίνης φαίνεται να μπορεί να διαχωρίσει τους ασθενείς που απαιτούν θεραπεία με αντιμικροβιακά μειώνοντας με τον τρόπο αυτό την άσκοπη χρήση τους (98).

Συνιστώμενα αντιμικροβιακά είναι οι αμινοπενικιλίνες με κλαβουλανικό οξύ, οι μακρολίδες και οι τετρακυκλίνες. Σε περίπτωση που ο ασθενής είναι συχνός παροξυντής, πάσχει από σοβαρή ΧΑΠ, χρήζει μηχανικού αερισμού ή αναφέρει συχνή χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων, απαιτείται η κάλυψη και για Gram- παθογόνα. Η αγωγή θα πρέπει πάντα να τροποποιείται ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών ή ιστορικού αποικισμού.

Η οδός χορήγησης μπορεί να είναι από το στόμα, αν ο ασθενής έχει υγιές γαστρεντερικό σύστημα και φυσιολογική λειτουργία κατάποσης, ή ενδοφλεβίως αν δεν πληρούνται οι παραπάνω προϋποθέσεις.

B: Βρογχοδιασταλτικά

β2 διεγέρτες βραχείας δράσης ή/και αντιχολινεργικά βραχείας δράσης σε τακτά χρονικά διαστήματα ώστε να εξασφαλίζεται η ανακούφιση του ασθενούς από τη δύσπνοια. Αρχικά συνιστάται η χορήγησή τους ανά μια ώρα για τις πρώτες 2-3 ώρες και στη συνέχεια ανά 2-4 ώρες ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Μπορούν να χορηγηθούν με rMDIs (με ή χωρίς spacers) ή με νεφελοποιητές (χρήσιμοι σε ασθενείς με εντονότερη δύσπνοια). Τα LABAs και LAMAs που αποτελούσαν σταθερή αγωγή του ασθενούς δεν χρειάζεται να διακόπτονται ενώ αν διακοπούν θα πρέπει να επαναχορηγούνται το συντομότερο δυνατόν και σίγουρα πριν από την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο.

Γ: Γλυκοκορτικοειδή

Μειώνουν τη διάρκεια της νοσηλείας, βελτιώνουν τον FEV₁ και την οξυγόνωση και μειώνουν τον κίνδυνο υποτροπών (99) ωστόσο δεν φαίνεται να επιδρούν στη θνητότητα. Χορηγούνται από του στόματος (εφόσον ο ασθενής έχει άθικτο γαστρεντερικό σύστημα και δύναται να καταπιεί) ή ενδοφλεβίως (100). Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών όπως για

παράδειγμα ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση, βρογχεκτασίες, οστεοπόρωση, ανοσοκαταστολή κ.α. Συνιστώμενη δόση 30-40mg/ημέρα ισοδύναμου πρεδνιζολόνης για 5 ημέρες (101). Στην περίπτωση που τηρηθεί αυτό το δοσολογικό σχήμα δεν απαιτείται αποκλιμάκωση. Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με συστηματικά στεροειδή κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα (λόγω παρόξυνσης), δεν απαιτείται επαναχορήγηση. Η χορήγηση κορτικοειδών βραδείας αποδέσμευσης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Δ: Διάφορα υποστηρικτικά μέτρα:

Υποστηρίξτε συνολικά τον ασθενή ανάλογα με τη βαρύτητα της παρόξυνσης

- ✓ Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται στο σπίτι θα πρέπει κανείς να φροντίζει για την έγκαιρη κινητοποίηση του ασθενούς καθώς και για την επαρκή αντιμετώπιση και θεραπεία των συνοδών νοσημάτων
- ✓ Σε ασθενείς που νοσηλεύονται στον νοσοκομείο θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας τα εξής:
- ✓ Αν ο ασθενής πάσχει από αναπνευστική ανεπάρκεια θα πρέπει να του χορηγείται οξυγονοθεραπεία και να γίνεται τακτική παρακολούθηση των αερίων του αρτηριακού αίματος.
- ✓ Θα πρέπει να δίδεται προσοχή στο ισοζύγιο υγρών
- ✓ Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη σε προφυλακτική δόση (εξαιρούνται οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή για άλλη αιτία π.χ. κολπική μαρμαρυγή)
- ✓ Οι ασθενείς θα πρέπει να κινητοποιούνται νωρίς
- ✓ Προσοχή απαιτείται στον έλεγχο και επαρκή θεραπεία των συνοδών νοσημάτων
- ✓ Τέλος, απαιτείται διαφορική διάγνωση των πιθανών συνυπαρχουσών παθήσεων ή καταστάσεων που μιμούνται την παρόξυνση (π.χ. Πνευμονική εμβολή, καρδιακή κάμψη, πνευμοθώρακα, πνευμονίας κτλ)

Ε : Εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με το νόσημά του, τη βαρύτητα της ΧΑΠ την αναγνώριση των παροξύνσεων και την έγκαιρη αναζήτηση ιατρικής βοήθειας καθώς και την αναγκαιότητα των μη φαρμακευτικών και φαρμακευτικών παρεμβάσεων και

προληπτικών μέτρων για την αποφυγή παροξύνσεων (εμβολιασμοί, αποφυγή λοιμώξεων, παρακολούθηση προγραμμάτων αποκατάστασης)

Συμπληρωματική αντιμετώπιση

Παροξύνσεις που συνοδεύονται από αναπνευστική ανεπάρκεια απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο και χρήζουν συμπληρωματικής χορήγησης οξυγόνου ή/και μηχανικού αερισμού (μη επεμβατικού ή επεμβατικού)

Οξυγονοθεραπεία: Η οξυγονοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται σε κάθε ασθενή με αναπνευστική ανεπάρκεια και να στοχεύει στην εξασφάλιση ενός SpO_2 :88-92%. Γενικά κατά την παρόξυνση προτιμάται η χρήση συσκευών ελεγχόμενης παροχής οξυγόνου (Μάσκα Ventouri) από τη χρήση ρινικής κάνουλας για λόγους ακριβούς εκτίμησης της αναλογίας οξυγόνου που παρέχεται. Απαιτείται η συχνή λήψη αερίων αίματος για τον έλεγχο της $PaCO_2$ και του pH εξαιτίας του κινδύνου ανάπτυξης αναπνευστικής οξέωσης ή επιδείνωση πρϋπάρχουσας.

Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (MEMA)

Ο MEMA θα πρέπει να αποτελεί την πρώτη μορφή μηχανικού αερισμού που εφαρμόζεται σε κάθε ασθενή με παρόξυνση ΧΑΠ που δεν έχει απόλυτες αντενδείξεις γιατί βελτιώνει την ανταλλαγή των αερίων, μειώνει το έργο της αναπνοής και την ανάγκη διασωλήνωσης μειώνει τη διάρκεια της νοσηλείας και βελτιώνει την επιβίωση

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ MEMA

Οι ενδείξεις για MEMA (τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω):

- ✓ Αναπνευστική οξέωση ($PCO_2 > 45 \text{ mmHg}$, και pH αρτηριακού αίματος ≤ 7.35)
- ✓ Σοβαρή δύσπνοια με παρουσία κλινικών σημείων που να υποδηλώνουν κόπωση των αναπνευστικών μυών, αυξημένο έργο αναπνοής ή και τα δύο όπως η χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, η παράδοση κινητικότητα του κοιλιακού τοιχώματος, ή η εισολκή των μεσοπλευρίων διαστημάτων
- ✓ Εμμένουσα υποξυγοναιμία παρά τη χορήγηση οξυγονοθεραπείας με υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου.

- ✓ Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι επί αποτυχίας ή αντένδειξης εφαρμογής του MEMA θα πρέπει να πραγματοποιείται διασωλήνωση και επεμβατικός μηχανικός αερισμός. Η απόφαση ωστόσο για κάτι τέτοιο θα πρέπει να ανήκει κατ' αρχάς στον ασθενή ο οποίος καλό θα ήταν να εκφράζει εκ των προτέρων (ενώ βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση) την επιθυμία του για την έκταση της υποστήριξης που επιθυμεί να λάβει σε περίπτωση μιας βαριάς παρόξυνσης.

Εργαστηριακός έλεγχος και απεικόνιση.

Ο εργαστηριακός έλεγχος και η δυνατότητα εκτέλεσης απεικονιστικών τεχνικών αφορά όλες τις παροξύνσεις είτε αυτές διαχειρίζονται κατ' οίκον είτε στο ΤΕΠ με ή χωρίς νοσηλεία. Έχει όμως διαβαθμίσεις που σχετίζονται με τη διαθεσιμότητα και την υποκείμενη αιτία. Στον Πίνακα 7 συνοψίζεται η συγκεκριμένη προσέγγιση. Είναι σημαντικό να καθορίσει κανείς ότι η διαχείριση μιας παρόξυνσης κατ' οίκον μπορεί απλά να μην απαιτήσει καμία εργαστηριακή ή απεικονιστική εξέταση και να αξιολογηθεί μόνο με κλινικούς δείκτες. Η διαχείριση στο ΤΕΠ συνοδεύεται από μία σειρά εργαστηριακών εξετάσεων και τη διενέργεια Α/α θώρακος. Υπάρχουν όμως και προσεγγίσεις που αφορούν διερεύνηση συν-νοσηροτήτων με κύριο εκπρόσωπο τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Εκεί, με σκοπό την αξιολόγηση απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας ή/και του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, θα απαιτηθούν εξετάσεις που περιλαμβάνουν καρδιακούς βιοδείκτες ή/και υπέρηχο καρδιάς. Ανάλογη προσέγγιση αφορά και η υποψία πνευμονικής εμβολής που θα πρέπει να συνοδεύεται από μέτρηση στο αίμα των δ-διμερών και την πραγματοποίηση αξονικής αγγειογραφίας (102). Σχετικά με την περιφερική ηωσινοφιλία δεν υπάρχει ακόμα επαρκής βιβλιογραφία που να υποστηρίζει το ρόλο των ηωσινοφίλων σαν παράμετρο λήψης θεραπευτικών αποφάσεων κατά την παρόξυνση (103).

Πίνακας 7 :Εργαστηριακός έλεγχος και απεικόνιση στις παροξύνσεις ΧΑΠ

Σε ασθενή που αντιμετωπίζεται κατ' οίκον

1. Γενική αίματος*
2. Βιοχημικός έλεγχος*
3. Α/α θώρακος*
4. Ποσοτική CRP*

Σε ασθενή που επισκέπτεται το ΤΕΠ ή χρήζει νοσηλείας

1. Γενική αίματος
2. Βιοχημικός έλεγχος
3. Ποσοτική CRP
4. Προκαλσιτονίνη
5. Δ-διμερή**
6. Τροπονίνη***
7. NT-pro BNP***
8. ΗΚΓ
9. Υπερηχογράφημα καρδιάς επί ενδείξεων
10. Κ/α πτυέλων για κοινά μικρόβια πριν την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής
11. Α/α θώρακος F&P
12. CT θώρακος ή άλλη απεικονιστική μέθοδος π.χ. CTPA μόνο επί ενδείξεων

*Όταν απαιτούνται

**Μόνο στην περίπτωση που υπάρχει κλινική υποψία ΠΕ

***Στη περίπτωση που πρέπει να αξιολογηθεί απορρύθμιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή/και υποψία στεφανιαίου επεισοδίου.

Οξυγονοθεραπεία κατ' οίκον (Long Term Oxygen Therapy – LTOT)

Ως μακροχρόνια κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία ορίζεται η συνεχής παροχή οξυγόνου με ροή ικανή για επίτευξη κορεσμού αιμοσφαιρίνης (SpO_2)>90% και διάρκειας τουλάχιστον 15 ώρες/24ωρο. Η χορήγηση κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας αποτελεί συνήθη πρακτική στους ασθενείς με ΧΑΠ και υποξυγοναιμία, καθώς η μακροχρόνια αγωγή έχει αποδειχτεί ότι αυξάνει την επιβίωση στη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια με σοβαρή υποξυγοναιμία στην ηρεμία (104, 105). Τα ευεργετικά αποτελέσματα της χρόνιας κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας όσον αφορά στη θνητότητα έχουν φανεί από τις πρώτες τυχαιοποιημένες μελέτες της δεκαετίας του 1980 (104, 105).

Ωστόσο, σε ασθενείς με ήπια υποξυγοναιμία χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια η χρήση οξυγονοθεραπείας παρόλο που ανακουφίζει τη δύσπνοια, δε φαίνεται να αυξάνει την επιβίωση (104, 105).

- Ενδείξεις χορήγησης κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας είναι: Η παρουσία σημαντικής υποξυγοναιμίας στην ηρεμία με μετρούμενη $pO_2 < 55 \text{ mmHg}$. Επιπλέον, χορήγηση οξυγονοθεραπείας ενδείκνυται σε υποξυγοναιμικούς ασθενείς με $pO_2 > 55 \text{ mmHg}$ αλλά $< 60 \text{ mmHg}$, με ταυτόχρονη παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας, πολυερυθραιμίας ή/και πνευμονικής υπέρτασης (104, 105).
- Η διάρκεια της οξυγονοθεραπείας οφείλει να είναι τουλάχιστον 15 ώρες/24ωρο ενώ δύναται η χορήγηση συνεχούς οξυγονοθεραπείας (24 ώρες/24ωρο). Η ημερήσια υπερκαπνία δεν αποτελεί αντένδειξη στη χορήγηση χρόνιας κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας στη ΧΑΠ (104, 106, 107).
- Στους ασθενείς με ΧΑΠ, οι οποίοι παρουσιάζουν υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια του ύπνου τους μόνο, χωρίς να πληρούν τα κριτήρια οξυγονοθεραπείας στην εγρήγορση, δε συνίσταται επί του παρόντος, η χορήγηση κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας, καθώς δε φαίνεται να συντελεί στη βελτίωση της θνητότητας (108). Αναμένονται τα αποτελέσματα της μιας σημαντικής μελέτης της INOX (NCT01044628) σε αυτή την ομάδα ασθενών.
- Οι ασθενείς με ΧΑΠ που παρουσιάζουν υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια σωματικής δραστηριότητας μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση φορητού οξυγόνου για τη διάρκεια δραστηριοτήτων, εφόσον πληρούν τα κριτήρια για τη χορήγηση οξυγονοθεραπείας κατ' οίκον στην ηρεμία. Η χορήγηση φορητού οξυγόνου σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται ότι αυξάνει τη συμμόρφωση και συντελεί στην επίτευξη του στόχου διάρκειας της οξυγονοθεραπείας τουλάχιστο 15 ώρες/24ωρο.
- Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια σωματικής δραστηριότητας μόνο, χωρίς την παρουσία υποξυγοναιμίας στην ηρεμία, δε χρήζουν χορήγησης κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας (109, 110).
- Μετά από έναρξη κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας, κάθε ασθενής συνιστάται να επανεκτιμάται μετά από χρονικό διάστημα 4 έως 6 εβδομάδων, για την αξιολόγηση της αναγκαιότητας συνέχισης της κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας (111-113).

Η τιτλοποίηση της ροής του χορηγούμενου οξυγόνου γίνεται ως εξής:

- ✓ Αρχική εφαρμογή ροής 1 lt/min και σταδιακή αύξηση κατά 1 lt/min ανά 20 λεπτά, μέχρι την επίτευξη στόχου $SpO_2 \sim 90\%$. Ο αρχικός έλεγχος γίνεται μέσω

παλμικού οξύμετρου και η τελική ροή τιτλοποιείται με λήψη αερίων αρτηριακού αίματος (114, 115).

- ✓ Η έναρξη χορήγησης οξυγονοθεραπείας και η τιτλοποίηση ροής στους χρόνιους υπερκαπνικούς ασθενείς οφείλει να γίνεται υπό στενή παρακολούθηση και με λήψη αερίων αρτηριακού αίματος μετά από κάθε αλλαγή χορηγούμενης ροής του οξυγόνου συμπεριλαμβανομένης της τελικής τιτλοποίησης (107).
- ✓ Για τους ασθενείς με ΧΑΠ που συνεχίζουν να καπνίζουν, η χορήγηση κατ'οίκον οξυγονοθεραπείας πρέπει να γίνεται κατόπιν συζήτησης με τον ασθενή και αξιολόγησης του οφέλους έναντι των πιθανών κινδύνων (116, 117).

Μη-Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός στη σταθερή ΧΑΠ

Η μεγάλη επιτυχία της χρήσης του μη-επεμβατικού μηχανισμού αερισμού (MEMA) στην αντιμετώπιση της οξείας παρόξυνσης της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), έκανε ελκυστική την ιδέα της χρήσης του και στη διαχείριση της σταθερής ΧΑΠ. Πράγματι, η μακροχρόνια εφαρμογή του MEMA σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ υπήρξε τις τελευταίες δύο δεκαετίες πεδίο εντατικής έρευνας αλλά και μεγάλων αντιθέσεων στις στρατηγικές χρήσης του διεθνώς. Η χρήση του MEMA σε ασθενείς με ΧΑΠ και υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια έδειξε ότι βελτιώνει τα συμπτώματά τους, την ικανότητα τους για άσκηση, την ποιότητα ζωής τους, λειτουργικές παραμέτρους της νόσου και την επιβίωση (118-122). Επιπλέον, η διακοπή της χρήσης του MEMA φάνηκε να αναστρέφει τις ευεργετικές του επιδράσεις (123). Οι πρώιμες όμως αυτές μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας δεν κατάφεραν να δείξουν ότι η χρήση του MEMA μπορεί τελικά να έχει όφελος στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με ΧΑΠ (119, 124, 125).

Είναι σαφές ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ υποφέρουν από αυξημένα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της νύχτας, ως αποτέλεσμα των φυσιολογικών μεταβολών που επέρχονται κατά τον ύπνο. Αυτές περιλαμβάνουν μεταβολές στα ερεθίσματα του φλοιού, την ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου, την ευαισθησία των χημειοϋποδοχέων και τη μηχανική του πνεύμονα. Αποτέλεσμα όλων αυτών των μεταβολών είναι ο υποαερισμός σε σύγκριση με την εγρήγορση και η η συνεπακόλουθη εμφάνιση

υποξυγοναιμίας και υπερκαπνίας, που είναι πολύ σοβαρότερες σε ασθενείς με ΧΑΠ με εγκατεστημένη υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια.

Παράλληλα όμως με τη συνήθη στρατηγική, χαμηλής έντασης ΜΕΜΑ, αναπτύχθηκε και αυτή της χρήσης υψηλής έντασης ΜΕΜΑ. Κατ' αυτήν χρησιμοποιείται συνδυασμός υψηλών πιέσεων και ενδογενή ρυθμό υποχρεωτικών αναπνοών, με στόχο την αναστροφή της υπερκαπνίας και την επίτευξη κατά το δυνατόν νορμοκαπνίας(126). Η εφαρμογή αυτής της στρατηγικής έδειξε βελτίωση μιας σειράς παραμέτρων των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ και υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, μεταξύ άλλων των λειτουργικών δοκιμασιών, της ικανότητας για άσκηση, της δύσπνοιας και της ποιότητας ζωής (127-129). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από μελέτες σύγκρισης της στρατηγικής ΜΕΜΑ υψηλής έντασης σε σύγκριση με τη συνήθη στρατηγική χαμηλής έντασης (130). Επιπρόσθετα, η εφαρμογή της στρατηγικής υψηλής έντασης ΜΕΜΑ πέτυχε να βελτιώσει την επιβίωση ασθενών με ΧΑΠ και σοβαρή υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια(129). Ακόμα, σε ασθενείς με συχνές παροξύνσεις μειώθηκαν οι νοσηλείες λόγω παρόξυνσης (131), ενώ η διακοπή του ΜΕΜΑ οδήγησε σε σημαντική κλινική επιδείνωση(132).

Στις πρόσφατες συστάσεις της GOLD ο ΜΕΜΑ υπάρχει ως επιλογή για ασθενείς με χρόνια υπερκαπνία και ιστορικό νοσηλείων για οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Ήδη από το 2010 στις γερμανικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της ΧΑΠ έχει εδραιωθεί η χρήση του ΜΕΜΑ (133). Η πρώιμη υιοθέτηση αυτής της στρατηγικής έχει ως αποτέλεσμα το ποσοστό χρήσης ρυθμίσεων ΜΕΜΑ με χαμηλές πιέσεις στη Γερμανία να περιορίζεται στο 1,5%, ενώ στη χώρα μας αυτού του είδους χρήση του ΜΕΜΑ ξεπερνάει το 72% (134).

Πρόσφατα η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (ERS) εξέδωσε οδηγίες για την κατ'οίκον χρήση ΜΕΜΑ σε ασθενείς με ΧΑΠ (135). Σε αυτές συστήνεται η χρήση ΜΕΜΑ σε ασθενείς με χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, που χρησιμοποιούν ΜΕΜΑ στα πλαίσια αντιμετώπισης του οξέος επεισοδίου, αλλά η ανεπάρκεια παραμένει και μετά την παρέλευσή του. Οι οδηγίες συστήνουν την τιτλοποίηση της χρήσης ΜΕΜΑ με στόχο την ομαλοποίηση ή τη σημαντική μείωση

των τιμών της PaCO_2 . Συστήνεται η χρήση σταθερής υποστήριξης πίεσης ως πρώτη επιλογή ρύθμισης μοντέλου αερισμού, και όχι αυτοτιτλοποιούμενα μοντέλα.

Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία και τις διεθνείς οδηγίες, συστήνεται η χρήση MEMA με στρατηγική αποκατάστασης της νορμοκαπνίας, για τουλάχιστον 5 ώρες το 24ωρο, σε ασθενείς με ΧΑΠ ήδη υπό βέλτιστη αγωγή για τη νόσο και τις συνοδές παθήσεις και:

- ✓ Ημερήσια υπερκαπνία $\text{PaCO}_2 \geq 50\text{mmHg}$ (Ασθενείς τουλάχιστον 3 εβδομάδες χωρίς οξεία παρόξυνση της νόσου).
- ✓ Νυχτερινή υπερκαπνία με $\text{PaCO}_2 \geq 55\text{mmHg}$ (Ασθενείς τουλάχιστον 3 εβδομάδες χωρίς οξεία παρόξυνση της νόσου).

Για την τιτλοποίηση των ρυθμίσεων του MEMA προτείνεται:

- ✓ Να γίνεται ιδανικά σε νοσοκομειακό περιβάλλον, και σε κάθε περίπτωση υπό αυστηρή ιατρική επίβλεψη.
- ✓ Αρχική τιτλοποίηση για ημερήσια χρήση.
- ✓ Αρχικά χαμηλή EPAP (3-4 cmH_2O) και IPAP (14-16 cmH_2O) με χαμηλό backup ρυθμό αναπνευστικής συχνότητας.
- ✓ Ακολουθώντας, σταδιακή αύξηση της IPAP μέχρι το μέγιστο ανεκτό επίπεδο (συνήθως γύρω στα 30 cmH_2O , αλλά αυτό μπορεί να διαφέρει από ασθενή σε ασθενή, το εύρος κυμαίνεται από 20-40 cmH_2O)
- ✓ Ακολουθώντας, αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας έως τη σταθερή αναπνευστική συχνότητα του ασθενή.
- ✓ Ακολουθώντας, ελαφρά αύξηση της EPAP στα 4-6 cmH_2O , με στόχο την αποφυγή της υπερδιάτασης.
- ✓ Υψηλότερες τιμές EPAP είναι αναγκαίες σε περιπτώσεις συνυπάρχοντος Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥ)
- ✓ Η εφαρμογή του MEMA τη νύχτα δεν ξεκινάει, παρά μόνο αν έχει περάσει ένα χρονικό διάστημα προσαρμογής και έχει συνηθίσει ο ασθενής την ημερήσια χρήση του.
- ✓ Στην περίοδο αυτή μπορεί να υπάρξουν μεταβολές στις ρυθμίσεις για τη μεγιστοποίηση της άνεσης και συμμόρφωσης του ασθενή.

- ✓ Σε περίπτωση κακής ανοχής στη νυχτερινή χρήση, ή υποψίας συννυπάρχοντος ΣΑΥ, μπορεί να απαιτηθεί πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου για την τιτλοποίηση πιέσεων.

Ο MEMA έχει τη δυνατότητα να συμβάλει στην επίτευξη των θεραπευτικών στόχων στη διαχείριση της σταθερής ΧΑΠ. Τα δεδομένα συγκλίνουν σταδιακά ότι οι ασθενείς που έχουν να ωφεληθούν από τη χρήση του είναι ασθενείς με πολύ σοβαρή ΧΑΠ, με εγκατεστημένη υπερκαπνία στην εγρήγορση και συχνές παροξύνσεις. Η διαχείριση της υπερκαπνίας αποτελεί κρίσιμη παρέμβαση στη διαχείριση αυτού του πληθυσμού ασθενών, και στη βελτίωση των θεραπευτικών τους εκβάσεων. Συστήνεται η στρατηγική εφαρμογής του MEMA με στόχο τη μείωση ή/και εξάλειψη της υπερκαπνίας ως η πλέον δόκιμη παρέμβαση σε αυτούς τους ασθενείς.

Χειρουργική και Βρογχοσκοπική αντιμετώπιση του σοβαρού Πνευμονικού Εμφυσήματος

Το πνευμονικό εμφύσημα που χαρακτηρίζεται από την καταστροφή του κυψελιδικού παρεγχύματος, τη μείωση της ελαστικής επαναφοράς και την πρόωγη σύγκλειση των αεραγωγών, προκαλεί υπερδιάταση των πνευμόνων και παγίδευση αέρα. Σε αυτές τις αλλαγές οφείλεται η σοβαρού βαθμού δύσπνοια και η μείωση της ικανότητας για φυσική δραστηριότητα που περιορίζουν τόσο την επιβίωση όσο και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η χειρουργική εκτομή μέρους του πάσχοντος υπερδιατεταμένου πνεύμονα (μείωση του πνευμονικού όγκου) δημιουργεί ζωτικό χώρο στη θωρακική κοιλότητα μειώνει την υπερδιάταση, βελτιώνει τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος και βελτιώνει τη δύσπνοια και την αντοχή του ασθενούς στην άσκηση (136).

Τα αποτελέσματα της μεγάλης πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης μελέτης NETT για τη χειρουργική μείωση πνευμονικού όγκου (LVRS) σε ασθενείς με πνευμονικό εμφύσημα, ξεχώρισαν για πρώτη φορά μια ιδιαίτερη υποομάδα των ασθενών αυτών (ανομοιογενές εμφύσημα με υπεροχή στους άνω λοβούς και έντονα περιορισμένη αντοχή στην άσκηση) οι οποίοι αποκόμιζαν σημαντικό λειτουργικό όφελος μετά την επέμβαση και διατηρούν όφελος στην επιβίωση ακόμα και μετά 8 έτη (137, 138). Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα οι επεμβάσεις LVRS είναι διεθνώς λίγες σε αριθμό λόγω, του υψηλού βαθμού επικινδυνότητάς τους, των υψηλών τεχνικών, των

οικονομικών τους απαιτήσεων και του δισταγμού των ασθενών να υποβληθούν σε Θωρακο-χειρουργική επέμβαση. Τα τελευταία 15 χρόνια η έρευνα έχει στραφεί στην μείωση πνευμονικού όγκου με βρογχοσκοπική μέθοδο (Endoscopic lung Volume Reduction - ELVR), εστιάζοντας στον ίδιο «φαινότυπο» του πνευμονικού εμφυσήματος που είχε αναδείξει η μελέτη NETT ως πιθανότερο να παρουσιάσει βελτίωση. Δύο είναι κυρίως οι προσεγγίσεις που έχουν επικρατήσει για να πετύχουν τη μείωση - ατελεκτασία των άνω λοβών:

- A. Αναστρέψιμες τεχνικές απόφραξης των αεραγωγών που οδηγούν στα τμήματα στόχους (τοποθέτηση μονόδρομων βαλβίδων σε τμηματικό ή λοβαίο επίπεδο) και
- B. Μη αναστρέψιμες τεχνικές που κατευθύνουν συρρικνώνουν το παρέγχυμα του λοβού στόχου (τοποθέτηση μεταλλικών ελασμάτων (coils), έγχυση ατμού ή έγχυση πολυμερούς αφρού στο κυψελιδικό παρέγχυμα).

Η επιλογή των διαφορετικών τεχνικών ELVR βασίζεται στην κατανομή και βαρύτητα του εμφυσήματος καθώς και στο βαθμό παράπλευρου αερισμού μεταξύ των πνευμονικών λοβών (139). Η εμφύτευση βαλβίδων και η πλήρης απόφραξη των βρόγχων του λοβού στόχου είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με έντονα ετερογενές ή και ομοιογενές εμφύσημα που όμως έχουν πλήρη μεσολόβιο και δεν παρουσιάζουν παράπλευρο αερισμό μεταξύ των λοβών. Η μη αναστρέψιμη καταστροφή του παρεγχύματος του λοβού στόχου απευθύνεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράπλευρο αερισμό.

Επιλογή Ασθενών

Ασθενείς με πνευμονικό εμφύσημα και έντονη συμπτωματολογία δύσπνοιας παρά την πλήρη θεραπεία (βρογχοδιασταλτικά, εισπνεόμενα στεροειδή σε ορισμένες περιπτώσεις). Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν συμμετάσχει σε πρόγραμμα φυσικής αποκατάστασης και να έχουν οριστικά διακόψει το κάπνισμα. Για την αξιολόγησή τους απαιτείται πλήρης ιατρική εξέταση, πλήρης λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής, ΥΤ θώρακα και δοκιμασία 6λεπτης βάρδισης. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα ασθενείς με σοβαρή και πολύ σοβαρή απόφραξη (GOLD στάδια 3 και 4. FEV₁ 20-45%), έντονη συμπτωματολογία (στάδια C και D ή CAT ≥10, mMRC ≥2), υπερδιάταση (RV≥175% ή RV/TLC≥0.58), και μειωμένη αντοχή στην άσκηση (6MWD 100-450m) είναι εν δυνάμει υποψήφιοι για ενδοσκοπική μείωση όγκου. (πίνακας 8). Ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση (>50mmHg) πρέπει να εξαιρούνται και να

υποβάλλονται σε δεξιό καθετηριασμό. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών με πνευμονική υπέρταση οι ασθενείς θα πρέπει να συζητούνται σε διατομεακά ιατρικά συμβούλια. Επιπλέον πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει αποτελεσματικότητα της μεθόδου και σε ασθενείς με $FEV_1 < 20\%$ (140, 141).

Ακτινολογική Αξιολόγηση

Η ΥΤ θώρακα υψηλής ευκρίνειας με τομές 0.6-1.25 mm χωρίς σκιαγραφικό είναι επαρκής για το χαρακτηρισμό του εμφυσήματος, του βαθμού της καταστροφής του πνευμονικού ιστού, την κατανομή των βλαβών, και την ακεραιότητα της μεσολοβίου. Η αρχική διερεύνηση περιλαμβάνει και τον αποκλεισμό άλλων συννοσηροτήτων όπως ίνωση, βρογχεκτασίες όγκοι κλπ. Η ποσοτικοποίηση του εμφυσήματος εκφράζεται με το ποσοστό των pixels < -910 HU ή < -950 HU σύμφωνα με νεότερες μελέτες. Η ανομοιογένεια ορίζεται με διαφορά $> 25\%$ στο ποσοστό pixels < -910 HU από περιοχή σε περιοχή του πνεύμονα ή με διαφορά $> 15\%$ στο ποσοστό pixels < -950 HU. Αντίστοιχα μπορούμε να επιλέξουμε τον πλέον κατεστραμμένο λοβό ως στόχο. Η αξιολόγηση της ακεραιότητας της μεσολοβίου παρουσιάζει περισσότερα τεχνικά προβλήματα αλλά με βάση τις έως τώρα μελέτες ένας ασθενής με ακεραιότητα μεσολοβίου $> 85\%$ σε όλους τους άξονες (οβελιαίο, εγκάρσιο, στεφανιαίο) της ΥΤ λεπτών τομών, μπορεί να είναι υποψήφιος για ELVR (142). Επιπλέον της ακτινολογικής αξιολόγησης η παρουσία ή όχι παράπλευρου αερισμού μπορεί να γίνει με τη βρογχοσκοπική ανίχνευσή του με τη συσκευή Chartis η χρήση της οποίας προτείνεται πριν την τοποθέτηση ενδοβρογχικών βαλβίδων.

Τεχνικές

A. Αναστρέψιμες τεχνικές απόφραξης των αεραγωγών

1.Βαλβίδα Zephyr (PulmonX® Redwoodcity, CA, USA)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της υποστηρίζεται πλέον από μεγάλο αριθμό τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Η βαλβίδα τοποθετείται μέσω του βρογχοσκοπίου, και μπορεί να αφαιρεθεί αν αυτό κριθεί αναγκαίο. Η μελέτη VENT έδειξε ότι η τοποθέτηση των βαλβίδων είναι αποτελεσματικότερη όσο μεγαλύτερη είναι η ετερογένεια του εμφυσήματος, η πληρότητα των μεσολοβίων και η αποτελεσματικότητα του αποκλεισμού του λοβού στόχου (143, 144). Κλινικά αξιολογή αύξηση του FEV_1 , του 6MWD και βελτίωση παραμέτρων ποιότητας ζωής

παρουσιάζει ένα 55-60% των ασθενών και τα αποτελέσματα αυτά διατηρούνται >18 μήνες μετά(145). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και σχετική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη έναντι εικονικής βρογχοσκόπησης (146). Πρόσφατα η μελέτη IMPACT έδειξε παρόμοια αποτελέσματα και στον πληθυσμό των ασθενών με ομοιογενές εμφύσημα όπου άλλες θεραπευτικές επιλογές είναι εξαιρετικά περιορισμένες (147). Σε όλες τις μελέτες 20-35% των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτή τη θεραπεία εμφανίζουν ως πιο συχνή επιπλοκή σύστοιχο πνευμοθώρακα, ή παρόξυνση ΧΑΠ (5%). Ο πνευμοθώρακας αντιμετωπίζεται επιτυχώς στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών και μακροπρόθεσμα συνδέεται με κλινική και λειτουργική βελτίωση των ασθενών.

2. Βαλβίδα IBV® (Spiration Olympus USA)

Παλαιότερες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει περισσότερο την ασφάλεια παρά την αποτελεσματικότητά της (148). Ωστόσο στην πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη REACH η ομάδα της παρέμβασης πέτυχε βελτίωση του FEV₁ ως 20% στους 6 μήνες καθώς και αξιόλογη βελτίωση στο 6MWD και ποιότητα ζωής με ποσοστά επιπλοκών αντίστοιχα προς το άλλο βαλβιδικό σύστημα (149). Βασική προϋπόθεση της εφαρμογής και των δύο τύπων βαλβίδας είναι η μη ύπαρξη παράπλευρου αερισμού μεταξύ των πνευμονικών λοβών.

B. Μη αναστρέψιμες τεχνικές που συρρικνώνουν το λοβό στόχο (τοποθέτηση μεταλλικών ελασμάτων (coils) ή έγχυση πολυμερούς αφρού στο κυψελιδικό παρέγχυμα).

1. Συρμάτινα Ελάσματα – Coils PneumRx® (Mountainview CA, USA)

Τα ελάσματα αυτά με την έκπτυξή τους συμπιέζουν τον αεραγωγό και το παρέγχυμα προκαλώντας ατελεκτασία του λοβού-στόχου. Τοποθετούνται κατά μέσο όρο 10-12 ελάσματα στον πάσχοντα λοβό για την επίτευξη της μείωσης του πνευμονικού όγκου. Πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η δυνατότητα αποτελεσματικής θεραπείας σε ασθενείς με παράπλευρο αερισμό μεταξύ των λοβών (150). Ωστόσο σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη τα αποτελέσματα ήταν μέτρια και κλινικά αξιόλογη βελτίωση επιτεύχθηκε μόνον όταν υπήρχε μεγάλη υπερδιάταση (RV>225% και έντονη ετερογένεια (151).

2. Θερμική καταστροφή με ατμό (Uptake medical Corporation, Seattle, WA USA)

Προκαλεί μόνιμη καταστροφή του λοβού στόχου με την εμφύσηση καυτού ατμού προκαλώντας έντονη τοπική φλεγμονώδη αντίδραση στο κυψελιδικό παρέγχυμα. Σε σύγκριση με τη συνήθη φαρμακευτική θεραπεία η θερμική καταστροφή πέτυχε κλινικά σημαντική βελτίωση του FEV₁ και της ποιότητας ζωής τόσο στους 6 όσο και στους 12 μήνες μετά τη θεραπεία (152).

3. Βιολογική μείωση όγκου με AeriSeal® system

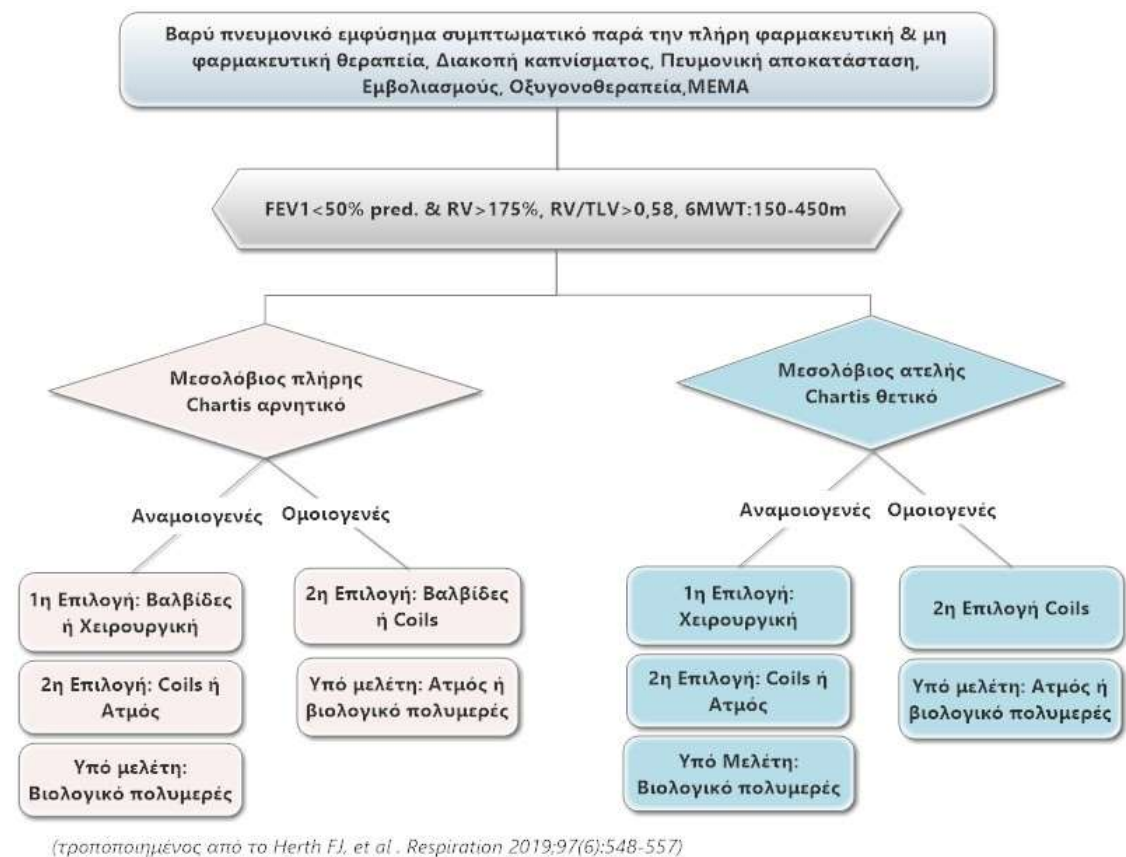
Βασίζεται στη χορήγηση πολυμερούς αφρού (AeriSeal®, Aeris Therapeutics, Woburn, MA) στο επίπεδο των κυψελίδων αποβλέποντας στην πρόκληση μόνιμης ατελεκτασίας του λοβού στόχου.

Πρώιμες εργασίες έδειξαν τη δυνατότητα θεραπείας και σε ομοιογενές εμφύσημα ενώ σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που διακόπηκε πρόωρα φάνηκε αξιόλογη λειτουργική και κλινική βελτίωση των ασθενών με αντίστοιχο προφίλ ασφάλειας των άλλων μεθόδων (153). Προς το παρόν η μέθοδος αυτή δεν είναι διαθέσιμη στην αγορά. Καθώς η σωστή επιλογή των ασθενών και όχι οι βρογχοσκοπικές τεχνικές αυτές καθ'αυτές είναι το δυσκολότερο και το σημαντικότερο κριτήριο επιτυχούς και ασφαλούς θεραπείας, θεωρείται αναγκαίο όλοι οι ασθενείς να επιλέγονται βάση αλγορίθμου και να καταγράφονται συστηματικά τόσο πριν όσο και μετά την επέμβαση. Σχετικές οδηγίες έχουν εκδοθεί από την GOLD 2019, την ERS και άλλες επιστημονικές εταιρείες (πίνακας 2) (154).

Πίνακας 8. Αρχική επιλογή ασθενών *

✓ Ασθενείς με πνευμονικό εμφύσημα και έντονη δύσπνοια προσπαθείας (Στάδιο GOLD C ή D και CAT ≥10, mMRC ≥2), και μειωμένη αντοχή στην άσκηση (6mWD : 100-450 m)
✓ Πλήρης φαρμακευτική θεραπεία και Διακοπή καπνίσματος για >6 μήνες. Πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης. Απουσία σοβαρής συννοσηρότητας. (PASP<50mmHg)
✓ PFTs : FEV ₁ < 50% pred, RV>175%, ή RV/TLC >0.58 (με πληθυσμογράφο)
*Δεν συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με Ανεπάρκεια Α1 αντιθρυψίνης, ευμεγέθεις φυσαλίδες (Bullae), εκτεταμένες βρογχεκτασίες ή ενεργό λοίμωξη και προηγούμενη θωρακοτομή

Εικόνα 11. Αλγόριθμος επιλογής Θεραπείας



Reference list

1. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(7):703-8.
2. (2020) GSFPDAMOC. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 report). https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf; 2020.
3. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N, Society CgofHT. Prevalence of COPD in Greece. *Chest.* 2004;125(3):892-900.
4. Kourlaba G, Hillas G, Vassilakopoulos T, Maniadas N. The disease burden of chronic obstructive pulmonary disease in Greece. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2179-89.
5. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P, Tognella S, Iannazzo S. Costs of illness analysis in Italian patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an update. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015;7:153-9.
6. Souliotis K, Kousoulakou H, Hillas G, Tzanakis N, Toubis M, Vassilakopoulos T. The direct and indirect costs of managing chronic obstructive pulmonary disease in Greece. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1395-400.
7. Stafyla E, Geitona M, Kerenidi T, Economou A, Daniil Z, Gourgoulidis KI. The annual direct costs of stable COPD in Greece. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:309-15.
8. Rachiotis G, Barbouni A, Katsioulis A, Antoniadou E, Kostikas K, Merakou K, et al. Prevalence and determinants of current and secondhand smoking in Greece: results from the Global Adult Tobacco Survey (GATS) study. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013150.
9. Sichletidis L, Spyrtos D, Tsiotsios A, Haidich AB, Ganidis I, Michailidis D, et al. Exposure to PM10 as a risk factor for the development of nasal obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Occup Environ Health.* 2014;20(1):9-15.

10. Li LS, Paquet C, Johnston K, Williams MT. "What are my chances of developing COPD if one of my parents has the disease?" A systematic review and meta-analysis of prevalence of co-occurrence of COPD diagnosis in parents and offspring. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:403-15.
11. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(8):1021-30.
12. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):179-87.
13. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113(5):587-600.
14. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-77.
15. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17-41.
16. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J*. 2016;47(2):429-60.
17. Dimakou K, Triantafillidou C, Toumbis M, Tsikritsaki K, Malagari K, Bakakos P. Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. *Respir Med*. 2016;116:1-7.
18. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia MA, Miravittles M, Paggiaro P, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2018;52(3).
19. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50(3).

20. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):747-59.
21. Weatherall M, Marsh S, Shirtcliffe P, Williams M, Travers J, Beasley R. Quality of life measured by the St George's Respiratory Questionnaire and spirometry. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1025-30.
22. Tsiligianni I, Kocks J, Tzanakis N, Siafakas N, van der Molen T. Factors that influence disease-specific quality of life or health status in patients with COPD: a review and meta-analysis of Pearson correlations. *Prim Care Respir J*. 2011;20(3):257-68.
23. Ho T, Cusack RP, Chaudhary N, Satia I, Kurmi OP. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective. *Breathe (Sheff)*. 2019;15(1):24-35.
24. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148(4):971-85.
25. Pirozzi CS, Gu T, Quibrera PM, Carretta EE, Han MK, Murray S, et al. Heterogeneous burden of lung disease in smokers with borderline airflow obstruction. *Respir Res*. 2018;19(1):223.
26. Wollmer P, Frantz S, Engstrom G, Dencker M, Lofdahl CG, Nihlen U. Fixed ratio or lower limit of normal for the FEV1 /VC ratio: relation to symptoms and extended lung function tests. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(3):263-9.
27. Toren K, Olin AC, Lindberg A, Vikgren J, Schioler L, Brandberg J, et al. Vital capacity and COPD: the Swedish CARDioPulmonary bioImage Study (SCAPIS). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:927-33.
28. Frohlich LF, Balzan FM, Plachi F, Gass R, Mendes NBS, da Silva DP, Jr., et al. Tidal Flow-Volume Loop Enveloping at Rest in Advanced COPD. *Respir Care*. 2019;64(12):1488-99.
29. Park JH, Lee JH, Kim HJ, Jeong N, Jang HJ, Kim HK, et al. Usefulness of impulse oscillometry for the assessment of bronchodilator response in elderly patients with chronic obstructive airway disease. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1485-94.

30. Sator L, Horner A, Studnicka M, Lamprecht B, Kaiser B, McBurnie MA, et al. Overdiagnosis of COPD in Subjects With Unobstructed Spirometry: A BOLD Analysis. *Chest*. 2019;156(2):277-88.
31. 2019. GfAG. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019.). <http://www.ginasthma.org/>; 2020.
32. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1241-9.
33. Samitas K, Zervas E, Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):48-55.
34. Emma R, Bansal AT, Kolmert J, Wheelock CE, Dahlen SE, Loza MJ, et al. Enhanced oxidative stress in smoking and ex-smoking severe asthma in the U-BIOPRED cohort. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203874.
35. Ravensberg AJ, Slat AM, van Wetering S, Janssen K, van Wijngaarden S, de Jeu R, et al. CD8(+) T cells characterize early smoking-related airway pathology in patients with asthma. *Respir Med*. 2013;107(7):959-66.
36. Takahashi K, Pavlidis S, Ng Kee Kwong F, Hoda U, Rossios C, Sun K, et al. Sputum proteomics and airway cell transcripts of current and ex-smokers with severe asthma in U-BIOPRED: an exploratory analysis. *Eur Respir J*. 2018;51(5).
37. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697-700.
38. Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29(5):906-13.
39. Zhang L, He L, Gong J, Liu C. Risk Factors Associated with Irreversible Airway Obstruction in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9868704.
40. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(4):742-50.

41. Cosio BG, Soriano JB, Lopez-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016;149(1):45-52.
42. Golpe R, Sanjuan Lopez P, Cano Jimenez E, Castro Anon O, Perez de Llano LA. Distribution of clinical phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass and tobacco smoke. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(8):318-24.
43. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpelainen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma*. 2011;48(3):279-85.
44. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:283-9.
45. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63(9):761-7.
46. Miravittles M, Alvarez-Gutierrez FJ, Calle M, Casanova C, Cosio BG, Lopez-Vina A, et al. Algorithm for identification of asthma-COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J*. 2017;49(5).
47. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016;48(3):664-73.
48. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, Lopez-Campos JL, Marin JM, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(9):331-7.
49. Calle Rubio M, Casamor R, Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2373-83.
50. Lange P, Colak Y, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Marott JL. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic

- obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(6):454-62.
51. Menezes AMB, Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014;145(2):297-304.
 52. Mindus S, Malinovschi A, Ekerljung L, Forsberg B, Gislason T, Jogi R, et al. Asthma and COPD overlap (ACO) is related to a high burden of sleep disturbance and respiratory symptoms: Results from the RHINE and Swedish GA2LEN surveys. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195055.
 53. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, Martinez-Camblor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):443-50.
 54. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261(1):274-82.
 55. Kemsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(2):256-64.
 56. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(10):CD010177.
 57. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo MC, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:697-714.
 58. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J*. 2012;21(1):101-8.

59. Mackay AJ, Kostikas K, Roche N, Frent SM, Olsson P, Pfister P, et al. Impact of baseline symptoms and health status on COPD exacerbations in the FLAME study. *Respir Res.* 2020;21(1):93.
60. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374(9691):685-94.
61. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5:CD001287.
62. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-98.
63. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):438-46.
64. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671-80.
65. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076-84.
66. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10048):963-73.
67. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(1):36-44.

68. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):79.
69. Sanei F, Wilkinson T. Influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease: understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(4):349-67.
70. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD002733.
71. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002733.
72. Harskamp RE, van Ginkel MW. Acute respiratory tract infections: a potential trigger for the acute coronary syndrome. *Ann Med*. 2008;40(2):121-8.
73. Garrastazu R, Garcia-Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, et al. Prevalence of Influenza Vaccination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients and Impact on the Risk of Severe Exacerbations. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(2):88-95.
74. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11):1057-65.
75. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD001390.
76. van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, Harrison TG, et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine*. 2014;32(34):4349-55.
77. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006;61(3):189-95.
78. Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoele-Thoma B, et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate

- vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*. 2018;36(11):1477-83.
79. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013;31(35):3577-84.
 80. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364-74.
 81. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD008286.
 82. Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, Flottemesch TJ, Goodman MJ, Solberg LI. Priorities among effective clinical preventive services: results of a systematic review and analysis. *Am J Prev Med*. 2006;31(1):52-61.
 83. Fiore M, Bailey W, Cohen S. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. In: Rockville M, ed. Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008.
 84. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: AN OFFICIAL STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(2):75-83.
 85. Gea J, Sancho-Munoz A, Chalela R. Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: stable phase versus acute exacerbations. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 12):S1332-S54.
 86. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, Lee AL, Burge AT, Cox NS, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax*. 2017;72(1):57-65.

87. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, Lacasse Y, Perrault H, Baltzan M, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(12):869-78.
88. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
89. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*. 2006;100(8):1349-55.
90. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carre P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135(4):975-82.
91. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1224-38.
92. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1608-13.
93. Vijayasaratha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest*. 2008;133(1):34-41.
94. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11 Spec Iss:21-30.
95. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147).
96. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196-204.
97. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2008;133(3):756-66.

98. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis.* 2016;48:40-5.
99. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354(9177):456-60.
100. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest.* 2007;132(6):1741-7.
101. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(21):2223-31.
102. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med.* 2016;4(2):138-48.
103. Kostikas K, Bakakos P, Papiris S, Stolz D, Celli BR. Systemic biomarkers in the evaluation and management of COPD patients: are we getting closer to clinical application? *Curr Drug Targets.* 2013;14(2):177-91.
104. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-8.
105. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981;1(8222):681-6.
106. Ahmadi Z, Sundh J, Bornefalk-Hermansson A, Ekstrom M. Long-Term Oxygen Therapy 24 vs 15 h/day and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163293.
107. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax.* 2015;70 Suppl 1:i1-43.

108. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J.* 1999;14(5):1002-8.
109. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax.* 1997;52(8):674-9.
110. Ringbaek T, Martinez G, Lange P. The long-term effect of ambulatory oxygen in normoxaemic COPD patients: a randomised study. *Chron Respir Dis.* 2013;10(2):77-84.
111. Chaney JC, Jones K, Grathwohl K, Olivier KN. Implementation of an oxygen therapy clinic to manage users of long-term oxygen therapy. *Chest.* 2002;122(5):1661-7.
112. Guyatt GH, Nonoyama M, Lacchetti C, Goeree R, McKim D, Heels-Ansdell D, et al. A randomized trial of strategies for assessing eligibility for long-term domiciliary oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(5):573-80.
113. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Pedinielli JL, Racineux JL, Duwoos H. Three-month follow-up of arterial blood gas determinations in candidates for long-term oxygen therapy. A multicentric study. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(4):547-51.
114. Carlin BW, Clausen JL, Ries AL. The use of cutaneous oximetry in the prescription of long-term oxygen therapy. *Chest.* 1988;94(2):239-41.
115. Restrict LJ, Paul EA, Braid GM, Cullinan P, Moore-Gillon J, Wedzicha JA. Assessment and follow up of patients prescribed long term oxygen treatment. *Thorax.* 1993;48(7):708-13.
116. Calverley PM, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis.* 1982;125(5):507-10.
117. Chang TT, Lipinski CA, Sherman HF. A hazard of home oxygen therapy. *J Burn Care Rehabil.* 2001;22(1):71-4; discussion 0-1.
118. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J.* 2002;20(3):529-38.

119. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Vonk JM, Zijlstra JG, Kerstjens HA, et al. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2011;12:112.
120. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2009;64(7):561-6.
121. Ricci C, Terzoni S, Gaeta M, Sorgente A, Destrebecq A, Gigliotti F. Physical training and noninvasive ventilation in COPD patients: a meta-analysis. *Respir Care.* 2014;59(5):709-17.
122. Tsolaki V, Pastaka C, Karetsi E, Zygoulis P, Koutsokera A, Gourgoulisanis KI, et al. One-year non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD: effect on quality of life. *Respir Med.* 2008;102(6):904-11.
123. Diaz O, Begin P, Andresen M, Prieto ME, Castillo C, Jorquera J, et al. Physiological and clinical effects of diurnal noninvasive ventilation in hypercapnic COPD. *Eur Respir J.* 2005;26(6):1016-23.
124. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest.* 2000;118(6):1582-90.
125. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respir Med.* 2014;108(2):329-37.
126. Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci.* 2009;6(2):72-6.
127. Windisch W, Kostic S, Dreher M, Virchow JC, Jr., Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). *Chest.* 2005;128(2):657-62.
128. Windisch W, Quality of life in home mechanical ventilation study g. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1328-36.

129. Windisch W, Vogel M, Sorichter S, Hennings E, Bremer H, Hamm H, et al. Normocapnia during nIPPV in chronic hypercapnic COPD reduces subsequent spontaneous PaCO₂. *Respir Med*. 2002;96(8):572-9.
130. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax*. 2010;65(4):303-8.
131. Ankjaergaard KL, Maibom SL, Wilcke JT. Long-term non-invasive ventilation reduces readmissions in COPD patients with two or more episodes of acute hypercapnic respiratory failure. *Eur Clin Respir J*. 2016;3:28303.
132. Funk GC, Breyer MK, Burghuber OC, Kink E, Kirchheiner K, Kohansal R, et al. Long-term non-invasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure. *Respir Med*. 2011;105(3):427-34.
133. Windisch W, Walterspercher S, Siemon K, Geiseler J, Sitter H, German Society for P. Guidelines for non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. Published by the German Society for Pneumology (DGP). *Pneumologie*. 2010;64(10):640-52.
134. Crimi C, Noto A, Princi P, Cuvelier A, Masa JF, Simonds A, et al. Domiciliary Non-invasive Ventilation in COPD: An International Survey of Indications and Practices. *COPD*. 2016;13(4):483-90.
135. Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, Carlucci A, Chatwin M, Clini E, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J*. 2019;54(3).
136. Cooper JD. The history of surgical procedures for emphysema. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(2):312-9.
137. Criner GJ, Sternberg AL. National Emphysema Treatment Trial: the major outcomes of lung volume reduction surgery in severe emphysema. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):393-405.
138. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2059-73.
139. Kemp SV, Shah PL. An update on bronchoscopic treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(3):265-70.

140. Darwiche K, Karpf-Wissel R, Eisenmann S, Aigner C, Welter S, Zarogoulidis P, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Valves in Low-FEV1 Patients. *Respiration*. 2016;92(6):414-9.
141. Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2017. *Respiration*. 2017;94(4):380-8.
142. Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier JP, et al. Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration*. 2016;92(3):150-7.
143. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1334-42.
144. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1233-44.
145. Venuta F, Anile M, Diso D, Carillo C, De Giacomo T, D'Andrilli A, et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J*. 2012;39(5):1084-9.
146. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9998):1066-73.
147. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(9):1073-82.
148. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1319-25.
149. Li S, Wang G, Wang C, Gao X, Jin F, Yang H, et al. The REACH Trial: A Randomized Controlled Trial Assessing the Safety and Effectiveness of the

- Spiration(R) Valve System in the Treatment of Severe Emphysema. *Respiration*. 2019;97(5):416-27.
150. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):233-40.
 151. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(20):2178-89.
 152. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(3):185-93.
 153. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J*. 2015;46(3):651-62.
 154. Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Valipour A, Sciurba F, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2019. *Respiration*. 2019;97(6):548-57.