

Νεότερα δεδομένα στις αναθεωρημένες οδηγίες GOLD-GINA για τη ΧΑΠ και το βρογχικό άσθμα

ΜΑΡΙΑΝΤΙΝΑ ΦΡΑΓΚΟΥ, ΣΤΕΛΙΟΣ ΛΟΥΚΙΔΗΣ
Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

A. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια Οδηγίες GOLD

Η Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια με το ακρωνύμιο GOLD (Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease) συστάθηκε το 2001 με στόχο να βελτιώσει την πρόληψη της ΧΑΠ, να μειώσει τους παράγοντες κινδύνου, να αντιμετωπίσει και να ελαττώσει τις παροξύνσεις της νόσου και να αντιμετωπίσει τη σταθεροποιημένη ΧΑΠ. Από τη σύστασή της έως και σήμερα, η GOLD έχει αναθεωρηθεί 2 φορές (2003 και 2004). Η τελευταία αναθεώρηση έγινε τον Ιούλιο του 2005 και περιλαμβάνει την ανασκόπηση των δημοσιεύσεων από τον Ιανουάριο έως το Δεκέμβριο του 2004, καθώς και την προσθήκη στοιχείων σχετικά με τη χορήγηση αντιβιοτικών σε παροξύνσεις.

As ξεκινήσουμε με τα νεότερα δεδομένα στη θεραπεία της σταθεροποιημένης ΧΑΠ. Μία μελέτη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ -στα πλαίσια εκπαιδευτικού προγράμματος- έδειξε ότι η εκπαίδευση του ασθενούς που αφορούσε αρχικά ομάδες με συνεδρίες 1-4 ωρών και μετά 1-2 συνεδρίες μαζί με νοσηλεύτρια και φυσικοθεραπευτή, βελτίωσε τα απώτερα αποτελέσματα των ασθενών και μείωσε το κόστος θεραπείας της νόσου σε διάρκεια 12 μηνών.

Έχει δειχθεί ότι όλες οι κατηγορίες βρογχοδιασταλτικών αυξάνουν την ικανότητα για άσκηση στη ΧΑΠ, χωρίς απαραίτητα να προκαλούν σημαντικές αλληλαγές στην FEV₁ (evidence A)^{1,2}. Επίσης η τακτική θεραπεία με μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά είναι πιο αποτελεσματική και εύχρηστη από τη θεραπεία με βραχείας δράσης, αλλά πιο ακριβή³ (evidence A). Όσον αφορά στην ασφάλεια των αντιχολινεργικών στη θεραπεία της σταθερής ΧΑΠ, φάνηκε ότι θεραπεία για 21 ημέρες με εισπνεόμενο τιotropίο με τη μορφή ξηράς κόνεως σε δόση 18 mcg ημερησίως δεν επιβραδύνει τη βληνοκροσσωτή κάθαρση από τους πνεύμονες⁴.

Η τακτική θεραπεία με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΧΑΠ και FEV₁ <50% της προβλεπόμενης, σταδίου III και IV με επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις (π.χ. 3 τα τελευταία 3 χρόνια), φάνηκε ότι μειώνει τη συχνότητα των παροξύνσεων και βελτιώνει την κατάσταση της υγείας τους (evidence A)⁴. Η μικρής διάρκειας θεραπεία με ένα συνδυασμό εισπνεόμενου γλυκοκορτικοειδούς και μακράς δράσης β₂-διεγέρτη είχε ως αποτέλεσμα καλύτερο έλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας και των συμπτωμάτων από ό,τι ο συνδυασμός αντιχολινεργικού και βραχείας δράσης β₂-διεγέρτη⁵.

Στις άλλες φαρμακολογικές θεραπείες της σταθεροποιημένης ΧΑΠ βρέθηκε ότι τα εμβόλια της γρίπης μπορούν να μειώσουν τη βαρύτητα της παρόξυνσης και τους θανάτους κατά 50% (evidence A)⁶. Μελέτες που χρησιμοποίησαν έναν ανοσοτροποποιητή στη ΧΑΠ δείχνουν μείωση τόσο στη σοβαρότητα όσο και στη συχνότητα των παροξύνσεων. Εντούτοις, χρειάζονται επιπρόσθετες μελέτες που να εξετάζουν τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτής της θεραπείας προτού να συστηθούν οι ανοσοτροποποιητές για τακτική χρήση (evidence B)⁷.

Οι πιο συχνές αιτίες μίας παρόξυνσης της ΧΑΠ είναι η λοίμωξη του τραχειοβρογχικού δένδρου και η ατμοσφαιρική ρύπανση, αν και η αιτία στο 1/3 περίπου των σοβαρών παροξύνσεων δεν μπορεί να ανευρεθεί. Ο ρόλος των βακτηριακών λοιμώξεων είναι αμφιλεγόμενος, αλλά πρόσφατες μελέτες με νεότερες ερευνητικές τεχνικές έχουν αρχίσει να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες. Βρογχοσκοπικές μελέτες έχουν δείξει ότι τουλάχιστον το 50% των ασθενών έχουν βακτήρια σε υψηλές συγκεντρώσεις στους κατώτερους αεραγωγούς στη διάρκεια των παροξύνσεων. Εντούτοις, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των ασθενών είναι αποικισμένοι με βακτήρια στους κατώτερους αεραγωγούς τους σε σταθερή φάση της νόσου. Υπάρχει κάποια ένδειξη ότι το βακτηριακό φορτίο αυξάνεται στη διάρκεια των παροξύνσεων και ότι η απόκτηση νέων βακτηριακών αποικιών σχετίζεται με τις παροξύνσεις. Η ανάπτυξη ειδικών ανοσολογικών απαντήσεων στις βακτηριακές αποικίες και η συσχέτιση της ουδετεροφιλικής φλεγμονής με τις βακτηριακές παροξύνσεις αποτελούν επιπρόσθετα στοιχεία που ενισχύουν την άποψη ότι ένα ποσοστό των παροξύνσεων οφείλεται σε βακτήρια. Γι' αυτό το λόγο στην τελευταία αναθεώρηση της GOLD υπάρχει σύσταση για χορήγηση αντιβιοτικών στις παροξύνσεις.

Όσον αφορά στην έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο μετά από μία παρόξυνση και την παρακολούθησή του, έχει φανεί ότι η πρώιμη εξωνοσοκομειακή πνευμονική αποκατάσταση έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ικανότητας για άσκηση και της κατάστασης υγείας στους πρώτους 3 μήνες⁸.

As αναφερθούμε τώρα στο θέμα της χορήγησης ή όχι αντιβιοτικών στις παροξύνσεις της ΧΑΠ. Τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo-controlled) μελέτες πάνω στην αντιβιοτική θεραπεία στις παροξύνσεις της ΧΑΠ έδειξαν ένα μικρό όφελος των αντιβιοτικών στην πνευμονική λειτουργία⁹, ενώ μία τυχαίοποιημένη μελέτη παρείχε ενδείξεις ότι τα αντιβιοτικά ωφέλησαν σημαντικά ασθενείς που παρουσίαζαν επιδείνωση και στα 3 ακόλουθα πρωτεύοντα συμπτώματα: δύσπνοια, όγκος πτυέλων, αλληλαγή χροιάς¹⁰. Επίσης υπήρχε κάποιο όφελος στους ασθενείς που είχαν αύξηση σε μόνο 2 από αυτά τα κυρίαρχα συμπτώματα.

Μία μελέτη σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με παροξύνσεις ΧΑΠ έδειξε συσχέτιση μεταξύ της αλληλαγής του χρώματος των πτυέλων και της παρουσίας βακτηρίων¹¹, κάτι που σημαίνει ότι αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να θεραπεύονται με αντιβιοτικά εάν έχουν τουλάχιστον ένα ακόμα από τα άλλα 2 πρωτεύοντα συμπτώματα (δύσπνοια ή αύξηση του όγκου των πτυέλων). Εντούτοις, αυτά τα κριτήρια για τις παροξύνσεις της ΧΑΠ δεν επικυρώθηκαν σε άλλες μελέτες.

Μία μελέτη σε ασθενείς με ΧΑΠ σε παρόξυνση που χρειάζονταν μηχανικό αερισμό (επεμβατικό και μη επεμβατικό) έδειξε ότι το να μη χορηγούνται αντιβιοτικά συσχετίζεται με μεγαλύτερη θνησιμότητα και μεγαλύτερη επίπτωση δευτερογενούς ενδονοσοκομειακής πνευμονίας¹⁰.



➤ Βάσει των διαθέσιμων ενδείξεων, αντιβιοτικά θα πρέπει να χορηγούνται σε:

α) Ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ με 3 από τα ακόλουθα πρωτεύοντα συμπτώματα: αυξημένη δύσπνοια, αυξημένος όγκος πτυέλων, αλλαγή του χρώματος των πτυέλων (evidence B).

β) Ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ με 2 από τα πρωτεύοντα συμπτώματα, εφόσον η αλλαγή του χρώματος των πτυέλων είναι ένα από τα 2 (evidence C).

γ) Ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ που χρειάζονται μηχανικό αερισμό (επεμβατικό και μη επεμβατικό) (evidence B).

Οι κυρίαρχοι βακτηριακοί μικροοργανισμοί που ανακαλύπτονται στους κατώτερους αεραγωγούς ασθενών με ήπιες παροξύνσεις είναι ο *H. influenzae*, ο *S. pneumoniae* και η *M. catarrhalis*^{14,15}. Σε αντίθεση, μελέτες σε ασθενείς που χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό επί εδάφους σοβαρής ΧΑΠ^{12,13} έδειξαν ότι άηθοι μικροοργανισμοί, όπως gram(-) εντερικοί βάκιλλοι και *P. aeruginosa* μπορεί να είναι πιο συχνοί. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η σοβαρότητα της ΧΑΠ είναι ένας καθοριστικός παράγοντας του είδους του μικροοργανισμού^{16,17}. Σε ασθενείς με ήπια ΧΑΠ κυρίαρχος είναι ο *S. pneumoniae*. Όταν η FEV₁ είναι λιγότερο χαμηλή, πιο συχνοί είναι ο *H. influenzae* και η *M. catarrhalis*, ενώ η *P. aeruginosa* μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με πιο σοβαρού βαθμού απόφραξη των αεραγωγών (πίνακας 1). Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *P. aeruginosa* είναι η πρόσφατη νοσηλεία, η συχνή χορήγηση αντιβιοτικών (4 φορές τον τελευταίο χρόνο), η πολύ σοβαρή ΧΑΠ σταδίου IV και η απομόνωση *P. aeruginosa* κατά τη διάρκεια μιας προηγούμενης παρόξυνσης ή ο αποικισμός κατά τη διάρκεια μιας σταθερής περιόδου^{16,17}.

Δεν υπάρχει σαφής πληροφόρηση για το εάν η αντιβιοτική αγωγή σε ασθενείς που νοσηλεύονται πρέπει να χρησιμοποιείται από το στόμα ή ενδοφλεβίως. Η οδός χορήγησης εξαρτάται από την ικανότητα του ασθενούς να σιτίζεται και τη φαρμακοκινητική του αντιβιοτικού. Η από του στόματος χορήγηση προτιμάται, ειδικά αν χρησιμοποιείται η ενδοφλέβια οδός και αλληλάγεται σε από του στόματος όταν υπάρχει κλινική σταθεροποίηση. Η αντιβιοτική θεραπεία σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ θα πρέπει να διατηρείται για 3 έως 10 ημέρες. Οι ασθενείς της ομάδας Α με ένα πρωτεύον σύμπτωμα δεν ενδείκνυνται για αντιβιοτική αγωγή. Εάν υπάρχει ένδειξη, τότε ως αντιβιοτικό αγωγής προτιμούνται οι β-ηλεκτάμες (αμπικιλλίνη/αμοξικιλλίνη) με δεύτερη επιλογή τις τετρακυκλίνες και το συνδυασμό τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθούν β-ηλεκτάμη με αναστολέα β-ηλεκταμάσης, μακρολίδες, κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς και τεληθρομυκίνη. Στην ομάδα Β αντιβιοτικό εκλογής θεωρείται η β-ηλεκτάμη με αναστολέα β-ηλεκταμάσης με εναλλακτική χορήγηση τις φθοριοκινολόνες. Σε περίπτωση ενδοβλεβιακής αγωγής χορηγούνται β-ηλεκτάμη με αναστολέα β-ηλεκταμάσης, κεφαλοσπορίνη 2ης ή 3ης γενιάς ή φθοριοκινολόνες. Στην ομάδα Γ πρώτη επιλογή είναι οι φθοριοκινολόνες, ενώ αν υπάρχει ένδειξη ψευδομονάδας χορηγείται β-ηλεκτάμη με δράση έναντι της *P. aeruginosa*.

Δέκα με τριάντα τοις εκατό (10-30%) των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ δεν ανταποκρίνονται στην εμπειρική αντιβιοτική αγωγή¹⁵. Στις περιπτώσεις αυτές ο ασθενής θα πρέπει να επανεκτιμάται για τυχόν επιπλοκές που μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα και να μιμηθούν τις παροξύνσεις (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, μη συμμόρφωση με τη χορηγούμενη αγωγή). Συνιστάται δε και η μικροβιολογική επανεκτίμηση αυτών των ασθενών.

Βιβλιογραφία

- Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, Donaldson N, Polkey MI, Moxham J. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004 Jun; 59(6):471-6.
- O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΠ.

Ομάδα ^(α)	Ορισμός	Μικροοργανισμοί
Ομάδα Α: Ασθενείς που δεν χρειάζονται νοσηλεία στο νοσοκομείο (Στάδιο I - Ήπια ΧΑΠ)	Ήπια παρόξυνση	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> ^(β) λοί
Ομάδα Β: Ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο (Στάδια II έως IV - Μέτρια έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ)	Μέτρια-σοβαρή παρόξυνση, χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες για λοίμωξη από <i>P. aeruginosa</i>	Ομάδα Α και εντεροβακτηριοειδή (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> κ.λπ.)
Ομάδα Γ (Στάδια II έως IV - Μέτρια έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ)	Μέτρια-σοβαρή παρόξυνση με προδιαθεσικούς παράγοντες για <i>P. aeruginosa</i>	Ομάδα Β και <i>P. aeruginosa</i>

(α) Σε μερικές περιπτώσεις οι ασθενείς με μέτριες έως σοβαρές παροξύνσεις μπορεί να λάβουν θεραπεία ως εξωτερικοί ασθενείς. Σε αυτή την περίπτωση, οι ασθενείς καλύτερο θα ήταν να ταξινομηθούν σε 2 υποκατηγορίες: μία μη επιπλεγμένη ομάδα χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες και μία επιπλεγμένη ομάδα με έναν ή περισσότερους προδιαθεσικούς παράγοντες (συννοσηρότητα, σοβαρή ΧΑΠ, συχνές παροξύνσεις, χρήση αντιβιοτικών τους τελευταίους 3 μήνες). Στη μη επιπλεγμένη ομάδα ισχύουν οι συστάσεις της ομάδας Α (πίνακας 2). Στην επιπλεγμένη ομάδα ισχύουν οι συστάσεις της ομάδας Β ή Γ (πίνακας 2) για από του στόματος αγωγή.

(β) Τα *Chlamydia pneumoniae* δεν έχουν επιβεβαιωθεί ως αιτία παροξύνσεων σε ορισμένες περιοχές (π.χ. Ηνωμένο Βασίλειο).

Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004 Jun; 23(6):832-40.

- Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004 Feb; 23(2):241-9.
- Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004 May; 23(5):698-702.
- Donohue JF, Kalberg C, Emmett A, Merchant K, Knobil K. A short-term comparison of fluticasone propionate/ salmeterol with ipratropium bromide/albuterol for the treatment of COPD. *Treat Respir Med* 2004; 3(3):173-81.
- Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004 Jun; 125(6):2011-20.
- Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004 Jun; 117(6):828-34.
- Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ* 2004 Nov 20; 329(7476):1209.
- Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273(12):957-60.
- Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9298):2020-5.
- Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6):1638-45.
- Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1):1498-1505.
- Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, Gibert C. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(5):1004-8.
- Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, Ausina V. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(4 Pt 1):1316-20.
- Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, Staccioli D, Cecarini L, Bassotti C, Sanguinetti CM. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53(3):262-7.
- Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116(1):40-6.
- Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113(6):1542-8.

Β. Βρογχικό άσθμα

Οδηγίες GINA

Όταν το 1993 ξεκίνησε το πρόγραμμα με την ονομασία Global Initiative for Asthma (GINA), ο πρώτος του στόχος ήταν να παρέχει οδηγίες για το άσθμα οι οποίες να βασίζονται στις καλύτερες διαθέσιμες επιστημονικές οδηγίες, ώστε να συστηματοποιηθούν τα θέματα που αφορούν στον ορισμό, την επιδημιολογία, τους μηχανισμούς πρόκλησης, την υποκείμενη φλεγμονή, τους διαγνωστικούς χειρισμούς, την αξιολόγηση, την παρακολούθηση, τη θεραπευτική και κλινική σταδιοποίηση της νόσου. Στην τελευταία αναθεώρηση των οδηγιών της GINA υπάρχουν καινούριες απόψεις, που βασίζονται σε βιβλιογραφικές αναφορές για το χρονικό διάστημα από 1/2004 έως 12/2004.

Μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη επιβεβαίωσε την αξία της επιμόρφωσης των ιατρών και των οργανωτικών αλληλαγών στην αντιμετώπιση του χρόνιου άσθματος¹.

Στους παράγοντες κινδύνου για παρόξυνση του άσθματος αναφέρεται ότι η έμμηνος ρύση είναι ένας παράγοντας που μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη επικίνδυνων για τη ζωή επεισοδίων άσθματος σε ασθενείς με ασταθές άσθμα².

Όσον αφορά στην τριτογενή πρόληψη του άσθματος, δηλαδή τη μείωση της έκθεσης στους παράγοντες που παροξύνουν τη νόσο -και συγκεκριμένα την αποφυγή των αλλεργιογόνων εσωτερικού χώρου- βρέθηκε ότι σε παιδιά με ατοπικό άσθμα που ζουν στην πόλη, ένα πρόγραμμα εξατομικευμένης κατ' οίκον περιβαλλοντικής παρέμβασης μείωσε τη νοσηρότητά τους³. Κάποιες μελέτες έδειξαν μία συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της έκθεσης σε αλλεργιογόνα στα βρέφη και της ευαισθητοποίησής τους σε αυτά, κάποιες άλλες όχι. Επίσης φάνηκε ότι για να μειωθεί η κατ' οίκον έκθεση σε νιτρικό οξύ, νιτρικά οξείδια και μονοξειδίο του άνθρακα, όλες οι συσκευές γκαζιού πρέπει να έχουν αρκετά καύσιμα ή πόρους (evidence B)⁴. Σημαντικές προσθήκες στις οδηγίες GINA έγιναν στο ζήτημα του εμβολιασμού. Ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό άσθμα θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι της γρίπης κάθε χρόνο ή τουλάχιστον όταν συνιστάται ο εμβολιασμός στο γενικό πληθυσμό. Εντούτοις, ο εμβολιασμός έναντι της γρίπης για τα παιδιά⁵ και τους ενήλικες⁵ με άσθμα δεν φαίνεται να τους προστατεύει από παροξύνσεις του άσθματος.

Τα ανενεργά εμβόλια έναντι της γρίπης έχουν λίγες παρενέργειες και είναι ασφαλή προς χορήγηση σε ασθματικούς ενήλικες και παιδιά άνω των 3 ετών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με σοβαρό άσθμα. Υπάρχουν δεδομένα ότι ο εμβολιασμός δια της ρινικής οδού μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση παροξύνσεων του άσθματος σε παιδιά κάτω από την ηλικία των 3 ετών⁶.

Στο κεφάλαιο της θεραπείας του άσθματος, όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών, ασθενείς με σοβαρό εμμένον άσθμα και επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία φαίνεται ότι προστατεύονται από το να εμφανίσουν συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνουν θεραπεία με υψηλές δόσεις προπιονικής φλουτικαζόνης, όπως εκτιμάται με στατικές και δυναμικές μετρήσεις της δραστηριότητας του υποθαλαμο-υποφυσιακού-επινεφριδιακού άξονα⁷.

Μια μεγάλη προσθήκη που έγινε στις αναθεωρημένες οδηγίες GINA για το άσθμα είναι στον έλεγχο της οστεοπόρωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή.

Πιο συγκεκριμένα, οι ασθματικοί που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή από το στόμα ή υψηλές δόσεις εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών⁸ θεωρούνται ότι διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν οστεοπόρωση και κατάγματα, αλλά δεν είναι σίγουρο εάν υπάρχει τέτοιος

κίνδυνος με τις συνήθεις συνιστώμενες δόσεις εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών. Οι ιατροί πρέπει να παρακολουθούν στενά τους ασθενείς που είναι σε κίνδυνο. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης που προκαλείται από τα κορτικοειδή είναι οι ακόλουθες^{9,10,11}.

Προληπτικός έλεγχος

Πρέπει να γίνονται ακτινογραφίες για την παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων (ευρήματα όπως σφηνοειδείς παραμορφώσεις, συμπιέσεις, cod fishing είναι συνώνυμα με κατάγματα). Αυτά τα ευρήματα είναι ενδεικτικά μεγαλύτερου κινδύνου για μελλοντικά κατάγματα. Μετρήσεις οστικής πυκνότητας με DXA scan πρέπει να γίνονται στις ακόλουθες κατηγορίες ασθενών:

- Ασθματικοί ασθενείς που είναι σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή από το στόμα πάνω από 6 μήνες με μέση ημερήσια δόση ίση ή μεγαλύτερη των 7,5mg πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης.
- Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν δόσεις πάνω από 5mg πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης για περισσότερο από 3 μήνες.
- Οποιοσδήποτε ασθματικός ασθενής με ιστορικό σπονδυλικών ή άλλων καταγμάτων που μπορεί να σχετίζονται με οστεοπόρωση.

Επίσης, μετρήσεις οστικής πυκνότητας πρέπει να γίνονται σε:

- Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν >2mg εισπνεόμενα BDP ή ισοδύναμα.
- Ασθενείς που λαμβάνουν συχνά (≥3 φορές ετησίως) για σύντομο χρονικό διάστημα υψηλές δόσεις από το στόματος γλυκοκορτικοειδών.

Παρακολούθηση

Επανεξιλημμένοι έλεγχοι πρέπει να γίνονται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Στα 2 χρόνια, σε όσους ασθενείς ο αρχικός έλεγχος δεν κατέδειξε οστεοπόρωση, αλλά συνεχίζουν θεραπεία με από του στόματος γλυκοκορτικοειδή ως ανωτέρω.
- Στον 1 χρόνο, σε όσους ασθενείς έχουν οστεοπόρωση στον αρχικό έλεγχο και ξεκινούν θεραπεία άσθματος.

Θεραπεία

Τα γενικά μέτρα συμπεριλαμβάνουν αποφυγή καπνίσματος, τακτική άσκηση, τη χαμηλότερη δυνατή δόση γλυκοκορτικοειδών από του στόματος και καλή πρόσληψη ασβεστίου με τις τροφές¹². Σε άντρες και σε προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση συνιστάται θεραπεία με διφωσφονικά¹³ (evidence A). Σε γυναίκες στα 10 πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης που έχουν εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα συνιστάται ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (evidence A)^{14,15}.

Μερικές κλινικές μελέτες έχουν δείξει μια ετερογένεια ως προς το πώς αντιδρά ο κάθε ασθενής στην αντιασθματική θεραπεία (η θεωρία του "responder" και του "non-responder"). Μελλοντικές εξελίξεις στη φαρμακογενετική μπορεί να καταλήξουν σε μια θεραπεία του άσθματος που θα είναι κατευθυνόμενη ως προς την απάντηση κάθε ασθενούς σε συγκεκριμένα φάρμακα¹⁶.

Όσον αφορά στις εναλλακτικές θεραπείες του άσθματος, παρά το γεγονός ότι η ομοιοπαθητική χρησιμοποιείται ευρέως, χρειάζονται περισσότερο εντατικές μελέτες για να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητά της¹⁷.

Στο άσθμα που προκαλείται από ασπιρίνη, όταν χρειάζεται ο ασθενής να λάβει μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες μπορεί να πάρει έναν αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης 2, με την κατάλι- ➔

ήλη επιβλεψη και παρακολούθηση από ιατρό για τουλάχιστον 1 ώρα¹⁸.

Στη θεραπεία του παιδικού άσθματος -η οποία ως γνωστόν έχει κάποιες ιδιαιτερότητες σε σχέση με αυτή των ενηλίκων- φάνηκε ότι κατά τη διάρκεια των επεισοδίων σοβαρού άσθματος η χορήγηση εισπνεόμενων β₂-αγωνιστών με νεφελοποιητή μπορεί να αντικατασταθεί με συμπιεσμένο MDI ή με ένα spacer¹⁹.

Στη θεραπεία συντήρησης του άσθματος με τη χρήση χρωμονών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας και βρέφη, μια μεγάλη μελέτη επιβεβαίωσε ότι τα εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή σε χαμηλές δόσεις είναι ανώτερα από το χρωμογλυκονικό νάτριο (5mg 4 φορές ημερησίως) σε παιδιά ηλικίας 1 έως 3 ετών²⁰.

Η εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη σε δόσεις 100 έως 200μg ημερησίως δε φάνηκε να έχει καμία στατιστικά ή κλινικά ανεπιθύμητη επίδραση στην ανάπτυξη σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών με επαναλαμβανόμενο συριγμό²¹. Επίσης, η θεραπεία με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή σε δόσεις μικρότερες από 400μg ημερησίως δε σχετίζεται με οποιαδήποτε σημαντική καταστολή του υποθαλάμο-υποφυσιακο-επινεφριδιακού άξονα στα παιδιά²². Τυχαίοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες της χρήσης των εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με άσθμα γενικά έδειξαν σημαντική βελτίωση στην υγεία τους και ειδικότερα στα score για τα ημερήσια και νυκτερινά συμπτώματα όπως βήχας, συριγμός και δύσπνοια, στη σωματική δραστηριότητα, στη χρήση κατ'επίκληση θεραπείας ανακούφισης και στη χρήση ιατρικών υπηρεσιών υγείας²³.

Στην προηγούμενη αναθεώρηση των οδηγιών GINA σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό άσθμα αλλεργικής αιτιολογίας είχε προστεθεί ως θεραπεία η αντι-IgE (evidence B). Το κόστος όμως της θεραπείας μπορεί να είναι ένας περιοριστικός παράγοντας²⁴. Βάσει αρκετών μελετών σε ασθενείς με άσθμα από 11 έως 50 ετών που ήδη λαμβάνουν θεραπεία με εισπνεόμενα και/ή από το στόμα γλυκοκορτικοειδή καθώς και β₂-αγωνιστές μακράς δράσης, η αντι-IgE φαίνεται να είναι ασφαλής ως επιπρόσθετη θεραπεία και μπορεί να ελαττώνει συστατικά στοιχεία της φλεγμονής των αεραγωγών^{25,26,27,28}.

Τέλος, όταν ένας ασθενής αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο για παροξυσμό άσθματος δεν είναι δυνατό να καθοριστεί η καλύτερη δυνατή αύξηση στη δόση συντήρησης των εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών που θα προλάβει έναν επόμενο παροξυσμό άσθματος. Οι προηγούμενες οδηγίες της GINA είχαν συστήσει διπλασιασμό των δόσεων των εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών, αλλά τα στοιχεία δεν είναι αρκετά για να υποστηρίξουν αυτήν την οδηγία^{29,30,31}.

Το μήνυμα των οδηγιών GINA παραμένει πάντα επίκαιρο και συνοψίζεται στο ότι, αν και θεραπεία για το άσθμα δεν έχει ακόμα βρεθεί, στην πλειοψηφία των ασθενών ο έλεγχος της νόσου μπορεί και θα πρέπει να διατηρείται³².

Βιβλιογραφία

- Lozano P, Finkelstein JA, Carey VJ, Wagner EH, Inui TS, Fuhlbrigge AL, Soumerai SB, Sullivan SD, Weiss ST, Weiss KB. A multi-site randomized trial of the effects of physician education and organizational change in chronic-asthma care: health outcomes of the Pediatric Asthma Care Patient Outcomes Research Team II Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 Sep; 158(9):875-83.
- Martinez-Moragon E, Plaza V, Serrano J, Picado C, Galdiz JB, Lopez-Vina A, Sanchis J. Near-fatal asthma related to menstruation. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Feb; 113(2):242-4.
- Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R 3rd, Stout J, Malindzak G, Smartt E, Plaut M, Walter M, Vaughn B, Mitchell H; Inner-City Asthma Study Group. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004 Sep 9; 351(11):1068-80.
- Pilotto LS, Nitschke M, Smith BJ, Pisaniello D, Ruffin RE, McElroy HJ, Martin J, Hiller JE. Randomized controlled trial of unflued gas heater replacement on respiratory health of asthmatic schoolchildren. *Int J Epidemiol* 2004 Feb; 33(1):208-14.
- Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2):CD000364. Update of: *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4):CD000364.
- Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, Walker R, Hessel C, Cordova J, Mendelman PM. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2004 Feb; 23(2):138-44.
- Lee DK, Bates CE, Currie GP, Cowan LM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 Sep; 93(3):253-8.
- Goldstein MF, Fallon JJ Jr, Harning R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 116:1733-1749.
- Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998; 244:271-292.
- Cohen D, Adachi JD. The treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004 Apr; 88(4-5):337-49.
- Sambrook PN, Diamond T, Ferris L, Fiatarone-Singh M, Flicker L, McLennan A, et al. Corticosteroid induced osteoporosis. Guidelines for treatment. *Aust Fam Physician* 2001; 30:793-796.
- Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM; Research Committee of the British Thoracic Society. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax* 2004 Sep; 59(9):761-8.
- Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001347.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
- Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167:S1-34.
- Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, Fagan JK, Fahy JV, Fish J, Kraft M, Kunselman SJ, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Liggett SB, Martin RJ, Mitra N, Peters SP, Silverman E, Sorkness CA, Szefer SJ, Wechsler ME, Weiss ST, Drazen JM; National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004 Oct 23; 364(9444):1505-12.
- McCarney RW, Lasserson TJ, Linde K, Brinkhaus B. An overview of two Cochrane systematic reviews of complementary treatments for chronic asthma: acupuncture and homeopathy. *Respir Med* 2004 Aug; 98(8):687-96.
- Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. Safety of high-dose rofecoxib in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 Oct; 93(4):339-44.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004 Aug; 145(2):172-7.
- Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004 Feb; 113(2):e87-94.
- Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004 Feb; 113(2):e87-94.
- Bacharier LB, Ransay HH, Wilson L, McWilliams B, Strunk RC, Kelly HW. Long-term effect of budesonide on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with mild to moderate asthma. *Pediatrics* 2004 Jun; 113(6):1693-9.
- Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergada I. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2004 Feb; 37(2):111-5.
- Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Aug; 114(2):265-9.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgecock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): innovate. *Allergy* 2005; 60:309-316.
- Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004 Apr; 125(4):1378-86.
- Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, and Fahy JV. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:583-593.
- Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa GD; Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004 Apr; 34(4):632-8.
- Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Jan 24; 363(9405):271-5.
- Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Jan 24; 363(9405):271-5.
- FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, Mink S, Chung K, Lee J; Canadian Asthma Exacerbation Study Group. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004 Jul; 59(7):550-6.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Oct 15; 170(8):836-44. **I**