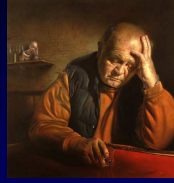


Funkční vyšetření v monitorování astmatu



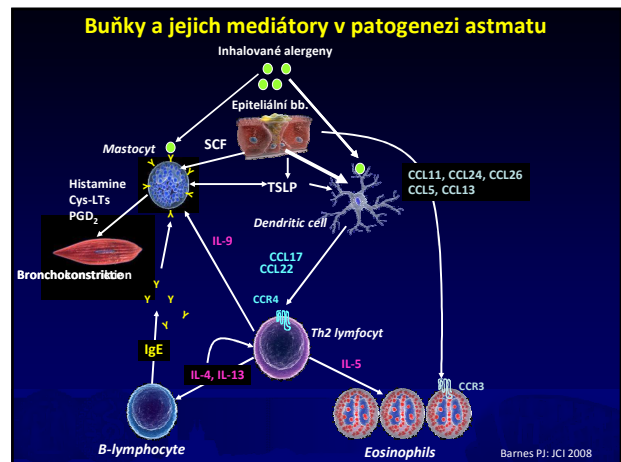
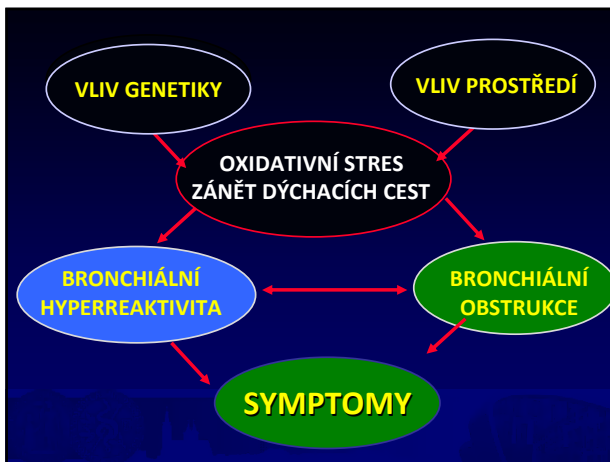
Vratislav Sedlák
Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové



Definice AB dle GINA

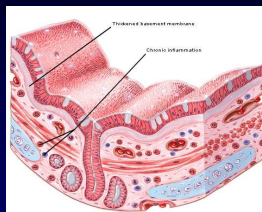


- Astma je **chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, kde hraje roli mnohé buňky (mastocyty, eozinofily, T-lymfocyty) a buněčné částice.**
- Chronický zánět je spojen s **průduškovou hyperreaktivitou** a vede k opakujícím se epizodám pískotů, dušnosti, tíže na hrudi a kašle, zvláště v noci nebo časně ráno.
- Tyto epizody jsou obvykle spojeny s **variabilní obstrukcí**, která je často **reverzibilní** buď spontánně nebo vlivem léčby.



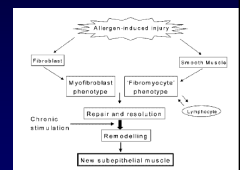
Histopatologie astmatu

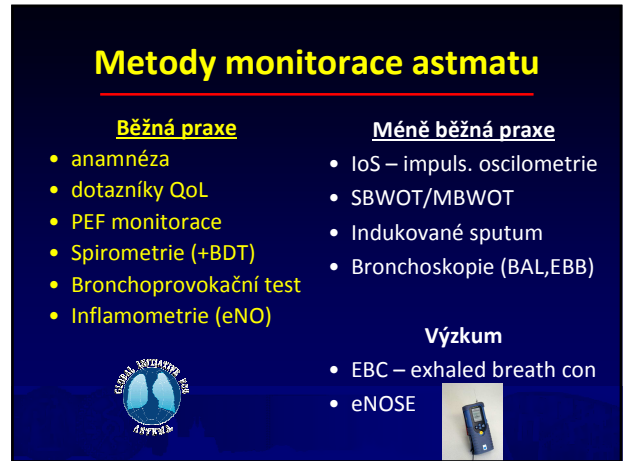
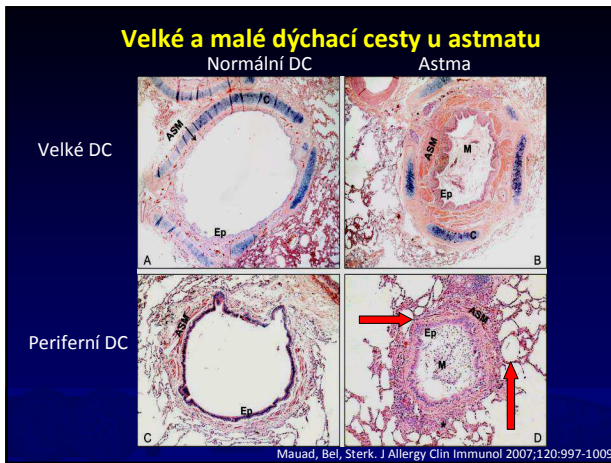
- 1922 – ztlustění hladké svaloviny (ASM) u fatálního astmatu
- astma – změny bronchu
 - epitel
 - bazální membrána
 - extracelulární matrix
 - hladká svalovina
- změna velikosti, objemu a počtu tkáňových strukturálních součástí které se objevuje jako reakce na poškození a/nebo zánět dýchacích cest
- adaptace ? x alterace ?



Hladká svalovina bronchu

- hypertrofie a hyperplazie ASM typický rys astmatu
- zvětšení objemu o 50-80% (Woodruff)
- in vitro* u AB větší schopnost proliferace
- ASM různé fenotypy buněk
 - kontraktilní (myofibroblasty)
 - sekreční (fibromyocyty)
 - schopnost dediferenciac
- ASM = hlavní determinant AHR
- infiltrace ASM **mastocyty**
- množství ASM koreluje s tíží AB

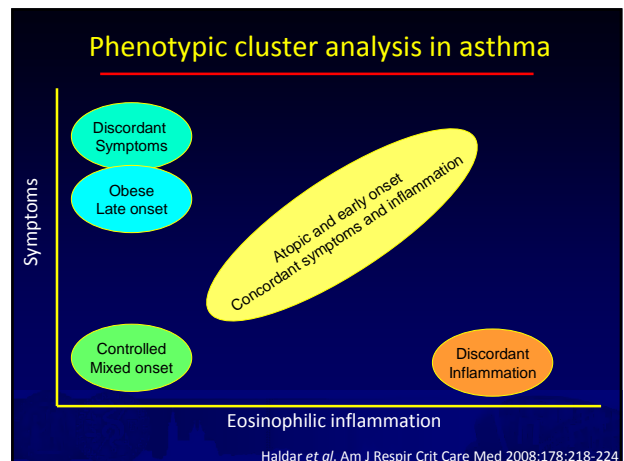




Anamnéza + QoL dotazníky

- „typické“ příznaky **nejsou** specifické
- fenomén „**poor perceivers**“ existuje
- symptomy **nekorelují** s nálezy vyšetření

Chlumský - FURT !

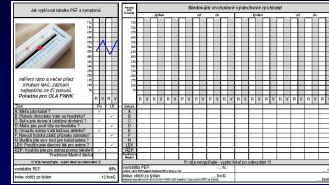


GINA – symptomy = kontrola astmatu

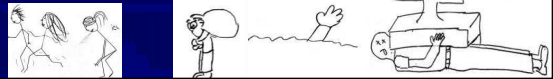
	Pod kontrolou (všechny ukazatele)	Pod částečnou kontrolou (kterýkoliv z ukazatelů)	Nekontrované
Denní příznaky	Žádné (nejvýše 2x týdně)	Více než 2x týdně	Tři nebo více znaků částečné kontroly v týdnu
Omezení aktivity	Žádné	Jakékoliv	
Noční příznaky/buzení	Žádné	Jakékoliv	
Potřeba úlevových léků	Žádná (nejvýše 2x týdně)	Více než 2x týdně	
Funkce plic	Normální	< 80 % n.h. nebo o.n.h.	
Exacerbace	Žádné	Jedna nebo více za rok	Jedna v kterémkoliv týdnu

Anamnéza + QoL dotazníky

- diary cards + PEF – výhoda o podskupin (OLA)



- QoL --- GINA 2008



Astma kontrol test

- Nathan, JACI, 2004 – délka sledování 1 měsíc

Parameter	Assessment instrument				
	NAEPP	ACQ	ATAQ	ACT	ACS
Symptom frequency					
Day	X	X		X	X
Nocturnal	X	X	X	X	X
Activity limitation	X	X	X	X	X
Rescue medication	X	X	X	X	X
Pulmonary function	FEV ₁ or PEF	FEV ₁			FEV ₁ or PEF
Self-perception of control			X	X	
Symptom severity rating	X	X			
Inflammatory markers					Sputum % Eos
Time frame	Last week and last month	Last week	Last 4 weeks and last year	Last 4 weeks	Not specified

- AKT – spolehlivý, validizovaný
- Skóre <17 = ztráta kontroly AB (sensitivita 71%, specifita 71%)

Schatz et al., JACI 2006

PEF

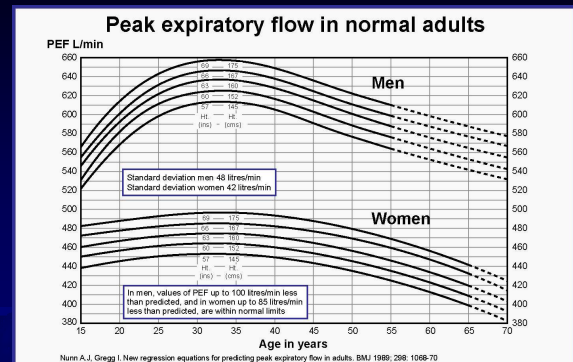


Peak flow measurement device

Přesnost: alespoň ± 10% nebo ± 0.3 l/s (20 l/min)
Střední odpor < 2.5 cm H₂O L⁻¹ s⁻¹ (= 0.25 kPa L⁻¹ s⁻¹)



Normální hodnoty PEF

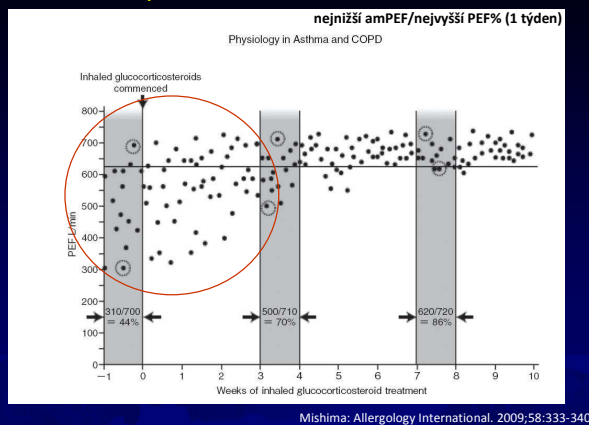


Provedení manévru PEF

- PEF je **závislé** na úsilí a schopnosti **dosáhnout VC**
- nutná edukace – dokonalé obemknutí ústy
- relaxace krku, nekašlat, není nutný nose clip
- PEF musí být dosaženo **CO NEJRYCHLEJI** a v co největším objemu za vteřinu – L/sec
- po dosažení plného nádechu **neváhat - IHNED výdech**
- **tři pokusy** – nejlepší = záznam
- bronchokonstrikce po forsírovaném výdechu
- **NEVÝHODY** – compliance, falšování, nutná edukace



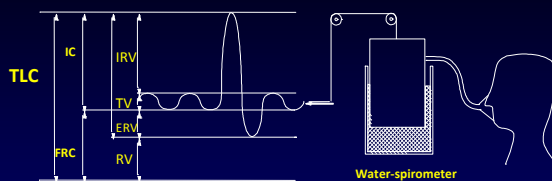
Variabilita plicních funkcí u AB – muž 27 let, nově IKS



SPIROMETRIE



Co měříme



TLC	= Total Lung Capacity	(6 liter)
FRC	= Functional Residual Capacity	(3 liter)
RV	= Residual Volume	(1.8 liter)
TV	= Tidal Volume	(0.5 liter)
IC	= Inspiratory Capacity	(3 liter)
IRV	= Inspiratory Residual Volume	(2.5 liter)
ERV	= Expiratory Reserve Volume	(1.2 liter)

Standardizace měření plicní funkcí

European Respiratory Journal 2005; 26: 153-161

ISSN: 1469-0021
DOI: 10.1183/09546793.05000405
Copyright © 2005 by Munksgaard

SERIES "ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING"
Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi
Number 1 in this Series

General considerations for lung function testing

M.R. Miller, R. Crapo, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi and J. Wanger

CONTENTS		AFFILIATIONS
Background	154	For affiliations, please see Acknowledgments section
Definitions	154	
Patient considerations	154	CORRESPONDENCE
Contraindications	154	V. Brusasco
Position	154	Internal Medicine
Patient details	154	University of Genoa
		Via Benedetto XV, 6
		I-16132 Genoa

Standardizace spirometrie

European Respiratory Journal 2005; 26: 319-338

Eur Respir J 2005; 26: 319-338
 DOI: 10.1183/0954679505000345
 Copyright ©ERS Journals Ltd 2005

SERIES "ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING"
 Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegli
 Number 2 in this Series

Standardisation of spirometry

M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates,
 R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen,
 D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino,
 G. Viegli and J. Wanger

CONTENTS		INTILLATIONS
Background	320	For affiliations, please see Acknowledgements section
FEV ₁ and FVC manoeuvre	321	
Definitions	321	CORRESPONDENCE
Equipment	321	V. Brusasco Internal Medicine, University of Genoa Via Benedetto XVI, 4 I-16132 Genoa
Requirements	321	
Display	321	
Validation	322	

Časté chyby

Výška ve stoje

= důležitý prediktor plicní funkcí
= ovlivňuje výsledky !!!

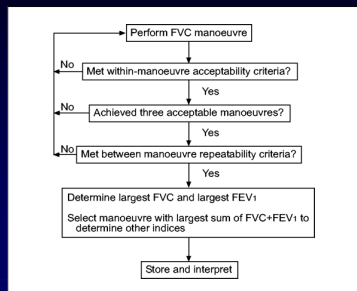
ERS '93 FVC ♀ = 4.43 * height - 0.026 * age - 2.89
 ♀ 50 yrs, height 1.74 : pred FVC = 3.52
 1.70 : pred FVC = 3.34

Dělají se časté chyby

- Pacient hlásí výšku sám
- Měření probíhá s botami nebo s kloboukem
- Pokřčená kolena
- Nenarovnaná hlava

Kontrola kvality provedených manévřů

plný nádech --- uslovný výdech --- maximální výdech



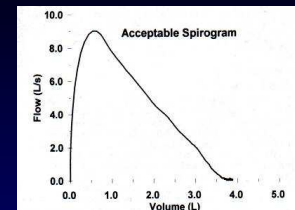
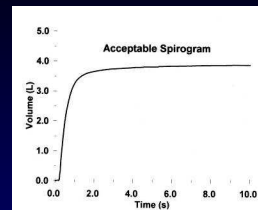
tPEF < 120 msec
 tex > 6 sec
 EV < 5% FVC

VARIABILITA

Dechové manévry
 - minimálně 3x, max. 8x
 - variabilita mezi manévry
 ve FVC a FEV1 do 150 ml
 (při FVC pod 1 L do 100ml)

Miller et al. ERJ 2005

Přijatelná spirometrie

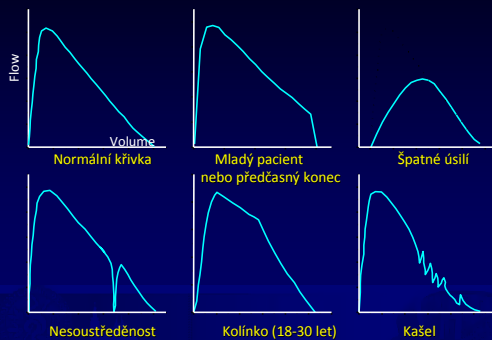


Maximální úsilí

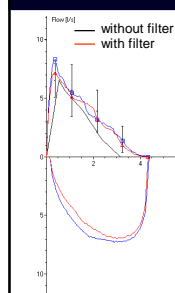
Čas výdechu nad 6 sec s déle
 než 1 sec plateau na křivce
 objem - čas

Plateau se obtížněji hodnotí na
 klasické F-V křivce

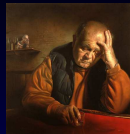
Časté chyby



Vliv bakteriálního filtru



parameter	pred.	before	%	after	%	% rev.
FVC	3,14	4,33	138	4,29	137	-1
FEV ₁	2,68	3,41	127	3,36	125	-2
FEV ₁ /VC	0,78	0,79	100	0,78	100	-1
PEF	6,51	8,32	128	7,16	110	-18
FEF ₅₀	3,90	3,18	81	3,21	82	+1



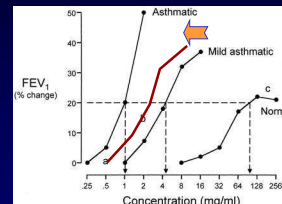
Je co zlepšovat ?

ARTP / NARTC Survey

Calibration	52% did not calibrate
Infection control	30% did no cleaning
Training	52% received any!
Height measurement	Only 30% measured height
Predicted values	34% used no predicted values

Cooper et al, Inspire Vol 4 (2) (2002)

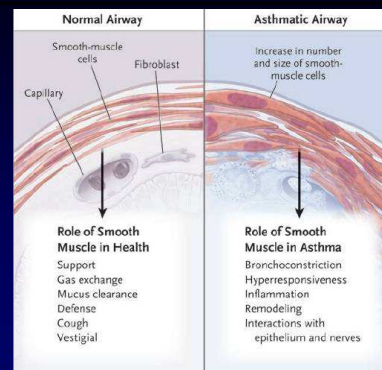
Bronchomotorické testy



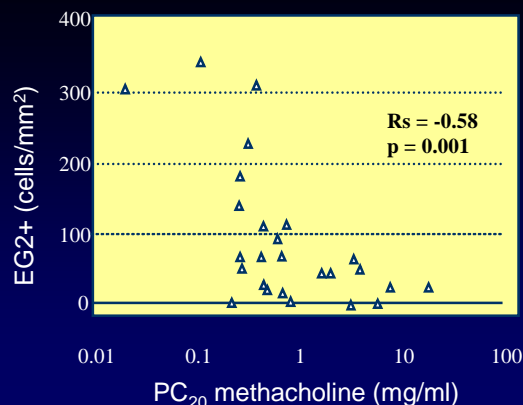
Mechanismy BHR u astmatu - hypotézy

- 1. Zánět dýchacích cest**
(zánět > epiteliální poškození ?.....? remodelace > BHR)
- 2. Remodelace stěny dýchacích cest**
(ztluštělá stěna bronchu; hypervaskularizace; zvětšení objemu hladké svaloviny > BHR)
- 3. Alterace funkce hladkých svalů**
(zvýšení počtu ASM; cytoskeletární remodelace > BHR)
- 4. Alterace sensorických nervových zakončení bronchu**
(zvýšená neurohumorální aktivita > BHR)

Bronchial Hyperresponsiveness: Abnormal Airway Smooth Muscle?



Solway & Irvin, NEJM 2007



Sont et al. Thorax 1996;51:496-501

Zánět DC a bronchiální hyperreaktivita = dvě různé modality

Mab	Target	Eos	BHR	Reference
omalizumab	Anti-IgE	YES	NO	Fahy et al. AJRCCM 1997 Djukanovic et al AJRCCM 2004
efalizumab	Anti-CD11a	YES	NO	Gauvreau et al., JACI 2003
mepolizumab	Anti-IL5	YES	NO	Leckie et al., Lancet 2000
pitakinra	Anti-IL4Ra	YES	NO	Wenzel et al., Lancet 2007
TPI ASM8*	Human CCR3 and β chain (IL3, IL-5 and GMCSF)	YES	NO	Gauvreau et al. AJRCCM 2008
etanercept	TNFalpha	NO	YES	Howarth et al., Thorax 2005
MEDI-528	IL-9	-	NO	Berry et al. NEJM 2007 Gauvreau et al. ATS 2009

Bronchodilatační testy- BDT

- Salbutamol 400 ug, hodnocení po min. 15 minutách, zpravidla 30 min, pokud výsledek sporný možno zopakovat měření po 60 min či ještě zvýšit dávku 2x
- **Pozitivní:**
- **FEV1 či FVC vzestup o 12 a více % a zároveň vzestup o minimálně 200ml** (hodnotí se vzestup vyššího parametru (FVC či FEV1)
- obstrukce reverzibilní plně/částečně
- event. Raw, Gaw o víc jak 50%
- **Negativní** – vše ostatní

Bronchoprovokační testy

NESPECIFICKÉ	SPECIFICKÉ
PŘÍMÁ např. Methacholin Histamin	Immunologické např. Alergen LMW sensitisers
NEPŘÍMÁ např. Zátěžové testy Manitol, AMP	Neimunologické např. ASA NSAID

Přímé & nepřímé BP podněty

PŘÍMÉ

- působí přímo na ASM receptory
- odráží aktivitu a funkci ASM, minimální korelace se zánětem DC
- histamine, methacholine, leukotriene, PG

NEPŘÍMÉ

- působí jedním nebo více cestami, nejčastěji uvolňováním mediátorů ze zánětlivých buněk
- více komplexní informace, se vztahem k aktivitě zánětu, tedy pravděpodobně lépe koreluje s tíží a aktivitou astmatu
- exercise, hypertonický NaCl roztok, adenosin, mannitol



Metodika dle ATS/ERS guidelines

Tidal Breathing

- 2 min tidal breathing
- Neb @ 0.13 mL/min
- 90 µL per dose

PC₂₀ in mg/ml

PC ₂₀ > 16	normal
PC ₂₀ 4-16	borderline
PC ₂₀ 1-4	mild AHR
PC ₂₀ 0.25-1	mod AHR
PC ₂₀ < 0.25	severe AHR

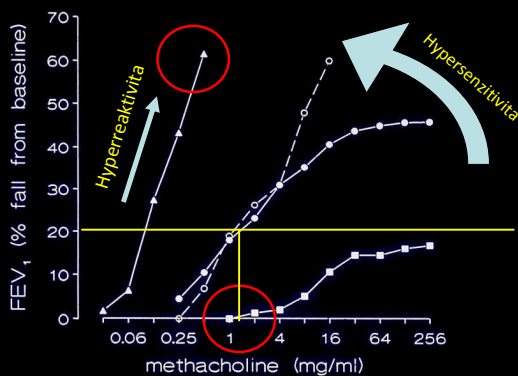
Dosimeter

- 5 Breaths B-hold (@TLC)
- 9 µL per breath
- 45 µL per dose

Další aspekty jsou stejné:

- Koncentrace (0.03-32 mg/mL)
- Pauzy mezi dávkami (5 min)
- Spirometrie (FEV₁) (30 & 90 sec)
- Kalkulace PC₂₀ (PD₂₀)

Na koncentraci závislá změna bronchiální reaktivity





Důležité upozornění

• vynechání léků

- SABA 8 hodin
- LABA 24 hodin
- perorální BD (vč. SR theofylinů) 48 hodin
- anti-histaminika - 4 dny (metacholin OK)
- anticholinergika ex u metacholinu
- káva (kofein) 4 hodiny

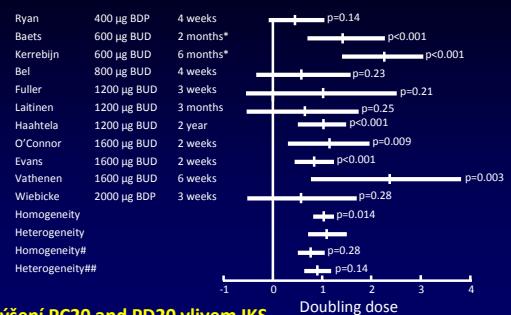
• absolutní kontraindikace

- FEV1 < 1,2 L, AIM recentně, CMP, známé aneurysma
- FEV1 < 1,5 L, URTI, AE AB, hypertenze, gravidita, EPI

Interpretace výsledků

- specifická pro astma – přímý vs. nepřímý BPT
- BHR poskytuje přidanou informaci v dlouhodobé péči o astma
- histamin a metacholin špatně koreluje s intenzitou zánětu dýchacích cest
- změny v BHR korelují se intenzitou remodelace
- prediktor vzniku ireverzibilní bronch. obstrukce
- vhodné pro monitoraci očekávaného „disease modifying“ efektu léků - IKS

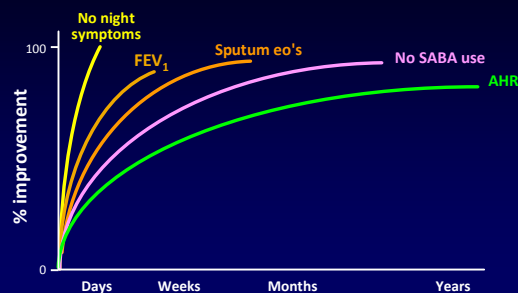
IKS a BHR u astmatu – meta analýza



Zvýšení PC20 and PD20 vlivem IKS je závislé na dávce a délce podávání

van Grunsven et al. Thorax 1999;54:316

Průběh dosažení kontroly astmatu IKS



Modified from: Woolcock Clin Exp Allergy Rev, 2001;1(2):62-64.

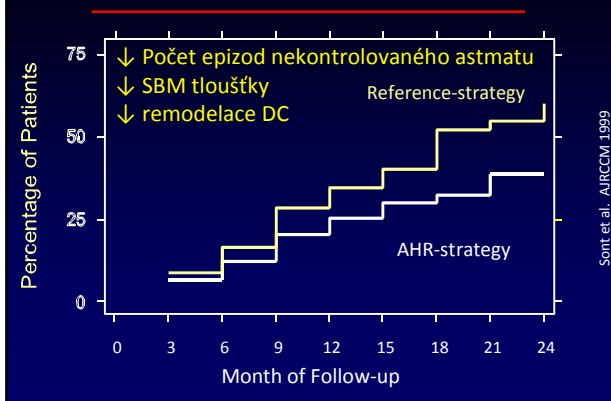
Předpověď exacerbace AB po vysazení IKS

Metoda	Začátek 8 měsíčního sledování	Pro každý další měsíc sledování
BHR		
histamine	p < 0.04	p < 0.003
Eosinofilie		
Indukované sputum	n.s.	p < 0.03
FeNO₅₀		
	n.s.	n.s.

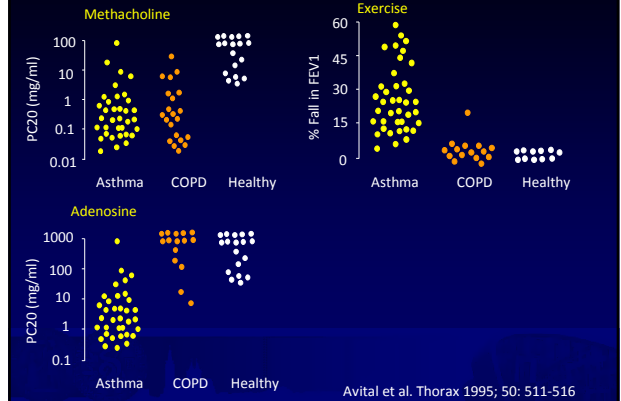
Léčit trvající BHR u pacienta bez symptomů s normálními plicními funkcemi ?

Leuppi et al. AJRCCM 2001;163:406-412

Strategie léčby dle kontroly BHR (Sont et al)



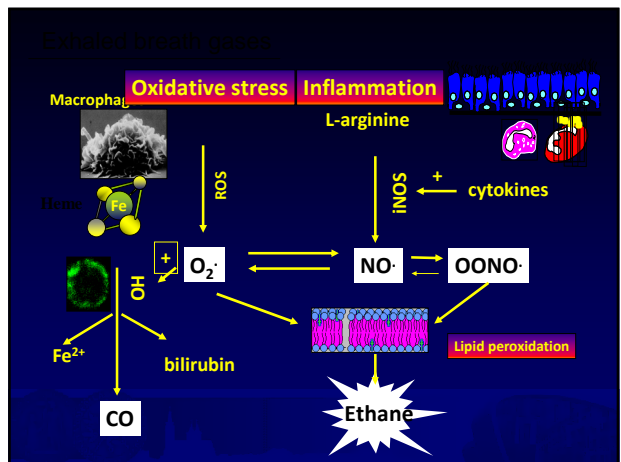
Bronchial hyperresponsiveness: Heterogeneity?



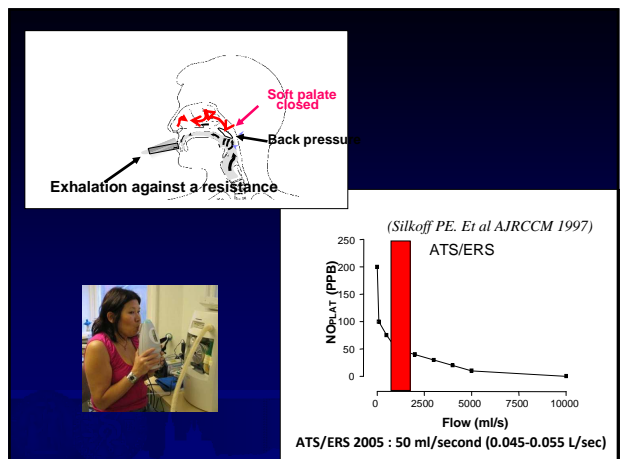
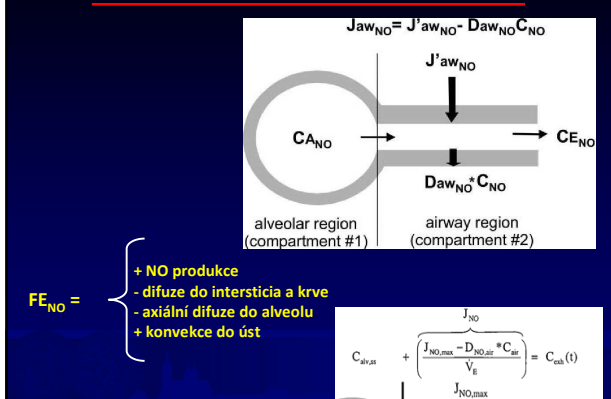
Inflamometrie - eNO



ELEKTROCHEMICKÁ ANALÝZA



Dvou kompartmentový model plicní produkce NO



NO in lung disease

Increased NO

Asthma
URTI
Allergen Challenge
Bronchiectasis
Lower RTI
COPD
CFA, Scleroderma
L-arginine

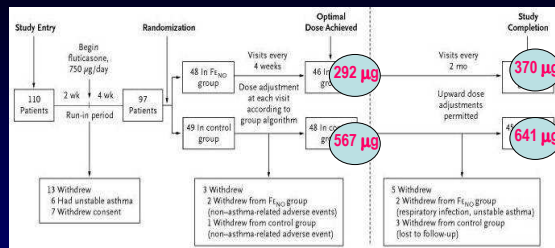
Decreased NO

Cystic fibrosis
PCD
Kartagener's syndrome
Pulmonary hypertension
Cigarette smoking
Glucocorticoids
NOS inhibitors

Vydechovaný NO

- 18 let výzkumu (1991)
- komerční analyzátoři k dispozici
- reimbursement 15 zemí (vč. ČR)
- robustní klinická data
- marker eosinofilního zánětu
- zcela neinvazivní metoda
- jednoduché online měření
- reprodučibilní metoda
- standardizovaná dle ATS/ERS guidelines

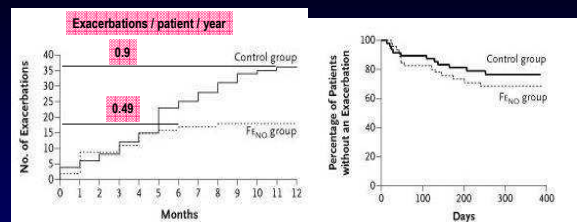
Exhaled NO to guide treatment in asthma



Taylor et al., NEJM 2005

- Study design

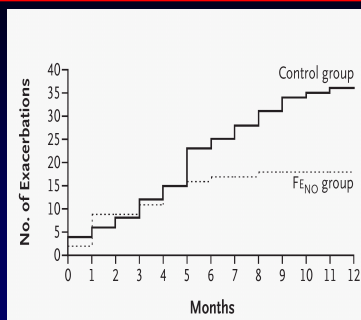
Exhaled NO to guide treatment in asthma



Taylor et al., NEJM 2005

- NO-guided treatment led to reduction in asthma exacerbations

FeNO to Guide Treatment in Asthma

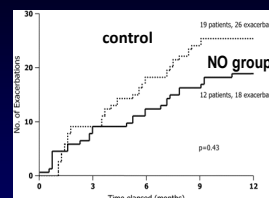


45.6% reduction in exacerbation rate (p=0.27)

Smith AD, NEJM 2005

Nižší počet exacerbací ?

No of exacerbations



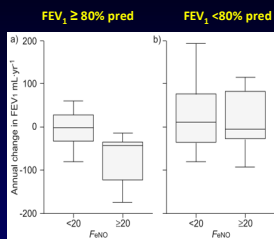
á 1 M první 4 M
á 2 M poté
všechny visity ve stejný čas

Shaw et al. (2007)

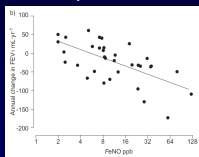
- Výskyt exacerbací u FE_{NO} skupiny byl o 21% menší oproti placebo (p=0.43)
- celková dávka IKS byla o 11% vyšší (p=0.40) u FE_{NO} skupiny

Shaw et al. (2007)

NO predikuje deklinaci FEV₁ u OLA



136 non-smoking patients with difficult-to-treat asthma
Follow-up assessment after 5–6 yrs later in 98 patients



Pacienti s vysokým Fe_{NO} (20 ppb) mají excesivní pokles FEV₁ 40.3 mL·yr⁻¹ oproti nemocným s nízkým Fe_{NO}

NO je prediktor zrychleného poklesu plicních funkcí (zejména pokud je FEV₁ normální)

Van Veen et al. (2008)

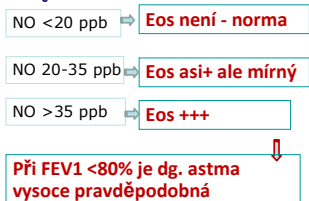
NHLBI SARP: FeNO určuje rizikový fenotyp AB

- Astmatici s vysokým FeNO mají
 - větší BHR
 - výraznější alergický zánět
 - výraznější plicní hyperinflaci
 - sníženou schopnost vnímat své obtíže
- Vysoké FeNO určilo pacienty s OLA, kteří mají největší bronchiální obstrukci a hyperinflaci a nejvíce spotřebovávají lékařskou péči v předchozím roce

Dweik RA, AJRCCM 2010

FeNO jako diagnostický marker eosinofilního astmatu

Algorithm



51 nemocných s nespecifickými respir. symptomy 6 W u 14 GP

- dušnost v noci
- kašel (86%)
- pískání při dýchání (63%)
- dušnost při námaze (86%)
- FE_{NO} and spirometrie

Hewitt et al. (2008)

- FE_{NO} pomohlo ve stanovení dg. u 94% (spirometrie u 54%)
- FE_{NO} vyš. zlepšilo diagnostiku nespecifických respir. symptom
- Oproti spirometrii mají význam jak negativní tak pozit. hodnoty

Potvrzené dopady NO v denní praxi

- **Redukce dávky IKS**
(Smith et al., N Engl J Med, 2005; Shaw et al., AJRCCM, 2007)
- **Redukce bronchiální hyperreakivity**
(Pinjnenurg et al., AJRCCM, 2005)
- **Redukce nutnosti systémové kortikoterapie**
(Szeffler et al., Lancet, 2008)
- **Trend k redukci hospitalizací**
(de Jongste et al., AJRCCM, 2009)
- **Podpora diagnózy astmatu v ordinaci astmatologa/GP**
(Hewitt et al., 2008)

Impulsní oscilometrie

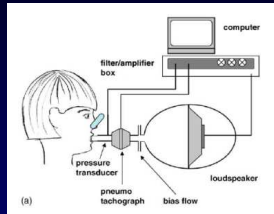
IOS měření



Frey Pead Resp Rev 2005

Princip IoS

- Elektrický impuls je převeden přes reproduktor do tlakové vlny
- Odražená pulzně tlaková vlna je snímána přes pneumotachograf a zpracována dle frekvenční analýzy v rozsahu frekvencí 5-35 Hz.



Co získáme ?

Mechanickou impedanci DC

- Reálná část = **REZISTENCE (R)**
 - informace o proudovém odporu DC
 - R_5 = celková rezistence (periferní i centrální DC)
 - R_{20} = proximální rezistence (centrální DC)
- Nereálná část = **REAKTANCE (X)**
 - X_5 = distální kapacitní reaktance – perif.DC a elasticita hrudníku a plic
 - je určena dvěma komponentami
 - C = kapacitance (elasticita hrudníku a plic)
 - I = inertance (vlastnosti sloupce vzduchu v DC)

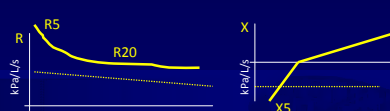
Proximální obstrukce DC

- zvýšení R_5 a R_{20} (norma je do 150%)
- normální X_5 (norma je do -0.15 kPa/L/s)

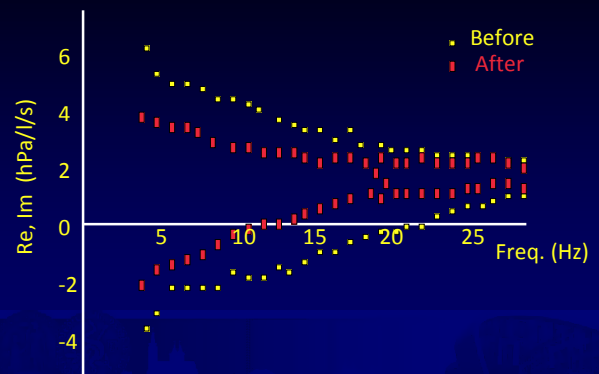


Distální obstrukce DC

- zvýšení R_5
- normální R_{20}
- snížení X_5



Bronchodilatační test



Impulsní oscilometrie

Výhody

Minimální kooperace pacienta (děti, nízké IQ, simulace)
 Pacienti neschopní provedení manévru spirometrie
 Není nutný hluboký nádech – nemění bronchomotoriku

Nevýhody

Problematika ve standardizaci
 Výsledky závisí na plicním objemu
 - velký objem – nízké odpory

Závěry

- QoL (AKT) – follow up dle guidelines GINA
- Symptomy nekorelují se zánětem a LFT
- PEF – akční léčebný plán, OLA, akutní astma
- Spirometrie – standard ATS/ERS – tPEF, tex
- NBPT – přímý – sledování remodelace a rizika exacerbací u step-down IKS
- NBPT – nepřímý – korelace BHR se zánětem u AB
- FeNO – snížení AE při téměř stejné dávce IKS, marker poklesu LFT v čase a rizika AE u těžkého astmatu
- IoS – selektované skupiny pacientů

Děkuji za pozornost

