

Repere clinice de la Congresul ERS 2011 de la Amsterdam

Martijn A. Spruit¹,
Niels H. Chavannes²,
Felix J.F. Herth³,
Venerino Poletti⁵,
Sebastian Ley^{5,7},
Otto C. Burghuber⁸,
Enrico Clini⁶,
Vincent Cottin^{9,10}

1. Program Development Centre of CIR0+, Centre of Expertise for Chronic Organ Failure, Horn, 2. Dept. of Public Health and Primary Care, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands, 3. Dept. of Pulmonary and Critical Care Medicine, 4. Dept. of Diagnostic and Interventional Radiology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany, 5. Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni, U.O. Pneumologia, Forlì, 6. DAI Oncology Haematology and Respiratory Diseases - Ospedale Villa Pineta, University of Modena-Reggio Emilia, Modena, Italy, 7. Dept. of Medical Imaging, University of Toronto, Toronto, ON, Canada, 8. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Otto Wagner Hospital, Vienna, Austria, 9. Hospices Civils de Lyon, Hôpital Louis Pradel, Centre National de Référence des Maladies Pulmonaires Rares, 10. Université de Lyon, Université Lyon I Claude Bernard, INRA, UMR754 INRA-Vetagsrop EPHE IFR 128, Lyon, France

Contact:
V. Cottin, Hospital
Louis Pradel, Service de
Pneumologie, 28 Avenue,
Doyen Lepine, 69677
Lyon, France
E-mail:
vincent.cottin@chu-lyon.fr

Tradus cu permisiunea
European Respiratory Society ©
nr. FPM067-2012-13.
Eur Respir J June
2012 39:1501-1510;
published ahead of print
March 9, 2012,
doi:10.1183/09031936.00217111

Traducere în limba română:
dr. Anca Macri

Abstract

Clinical highlights from the 2011 ERS Congress in Amsterdam

This article reports on selected papers pertinent to the most important clinical problems in the field of respiratory medicine. Expert authors from the Clinical Assembly of the European Respiratory Society (ERS) have selected updated reports related to presentations given at the 2011 ERS Annual Congress, which was held in Amsterdam (the Netherlands) and attended by more than 20,000 participants. The hot topics and selected abstracts from the scientific groups of the Clinical Assembly are discussed here in the context of recent literature.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, cystic lung diseases, interstitial lung disease, interventional pulmonology, primary care, rehabilitation

Rezumat

Acest articol prezintă selecția unor lucrări referitoare la cele mai importante probleme clinice din domeniul medicinei respiratorii. Autori-experti din Secțiunea Clinică a Societății Europene Respiratorii - European Respiratory Society (ERS) au selecționat rapoarte actualizate ale prezentărilor de la Congresul Anual 2011 al ERS, care a avut loc la Amsterdam (Olanda) și la care s-au înregistrat peste 20.000 participanți. Articolul discută subiectele principale ale congresului și rezumatele selecționate de comitetele științifice ale Secțiunii Clinice, în contextul datelor recente din literatură.

Cuvinte-cheie: boală pulmonară obstructivă cronică, boli pulmonare chistice, boli interstițiale pulmonare, pneumologie intervențională, medicină primară, reabilitare

Congresul Anual din 2011 al Societății Europene Respiratorii (ERS) a avut loc la Amsterdam (Olanda) în perioada 24-28 septembrie și a reprezentat un succes. Ca și în anii precedenți, la congres au fost prezenți peste 20.000 de participanți, ceea ce face ca acest congres să fie cea mai amplă manifestare științifică din domeniul medicinei respiratorii. În timpul celor patru zile de congres au fost prezentate peste 4.300 de rezumate din partea grupurilor de cercetare din întreaga lume, incluzând date originale și prezentări remarcabile bazate pe cele mai recente date din literatură. Articolul de față raportează rezultate legate de cele mai importante probleme clinice din domeniul medicinei respiratorii. Subiectele principale și rezumatele selecționate prezentate în cadrul congresului din partea celor șase grupuri științifice (Probleme Clinice, Pneumologie Intervențională, Afecțiuni Difuze ale Parenchimului Pulmonar, Imagistică, Medicină Generală și Medicină Primară, Reabilitare și Îngrijiri Cronice) ale Secțiunii Clinice sunt discutate aici în contextul datelor recente din literatură.

Probleme clinice

Principalele subiecte prezentate la Congresul ERS au fost actualități legate de diagnosticul și managementul bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), ca și date noi ce explorează alte condiții decât BPOC.

Diagnosticul BPOC și fenotiparea

În prezent, diagnosticul BPOC este în mod tipic bazat pe o combinație între simptome clinice, expunere la factori de risc și prezența limitării fluxului de aer. Metoda de măsurare a limitării fluxului de aer a devenit recent un subiect de dezbatere¹. Cele mai multe păreri autorizate sunt în favoarea limitei fixe a raportului dintre volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) și capacitatea vitală forțată (CVF) de <0,7, în timp ce altele sunt în favoarea utilizării

limitei inferioare a normalului (LLN) ca valoare-limită². În cadrul unei prezentări elegante, VESTBO³ a pus în discuție această problemă prin prezentarea unor date nepublicate anterior ale amplului studiu al Copenhagen City Heart Study, dovedind, pe de o parte, că valoarea fixă a raportului VEMS/CVF creează rezultate fals pozitive, dar, pe de altă parte, subliniind că diferența dintre cele două metode pare să nu fie relevantă clinic. Mai important încă, BPOC nu este o afecțiune caracterizată numai prin limitarea fluxului de aer. Într-adevăr, încă ne lipsește un standard de aur în diagnosticul BPOC și ne bazăm încă pe simptome clinice, însă trebuie să realizăm că este o condiție complexă cu efecte extrapulmonare. Într-adevăr, mai mulți indici compoziți - BODE (BMI -Indicele de masă corporală, gradul Obstrucției, Dispneea, capacitatea de Efort), DOSE (Dispneea, Obstrucția, Statusul de fumător și frecvența Exacerbărilor) și ADO (vârstă - Ani, Dispneea, Obstrucția) - au fost propuși în ultimii ani pentru a descrie mai bine boala și a stabili prognosticul acesteia.

Un interes considerabil în cadrul Congresului a fost acordat chestiunii heterogenității BPOC. Scopul fenotipării bolii este de a identifica grupurile de pacienți cu prognostic și caracteristici terapeutice aparte. Un anumit fenotip se referă la „o singură sau mai multe atribute ale bolii care descriu diferențele dintre indivizi și se corelează cu rezultate clinice care diferă semnificativ”⁴. Diferite manifestări clinice și fiziologice, prezența inflamației sistemice și a comorbidităților, exacerbările acute, caracteristicile radiologice sunt potențiali candidați în definirea unor fenotipuri unice ale BPOC. Inițiative în curs de derulare, ca studiile ECLIPSE (Evaluation of COPD to Identify Predictive Surrogate Endpoints), SPIROMICS (Subpopulations and intermediate outcome measures in COPD) și COPDGenes, vor aduce mai multă lumină

asupra acestui subiect în anii următori. Un posibil fenotip identificat recent de investigatorii studiului ECLIPSE este cel al exacerbărilor frecvenți⁵; acest fapt pare să fie important, pentru că exacerbările acute accelerează progresia bolii, având drept consecință creșterea morbidității și a mortalității. Într-un studiu recent observațional⁶ a fost arătat că prezența emfizemului accentuat și a îngroșării peretelui căilor aeriene evidențiate prin tomografie computerizată cantitativă (CT) sunt asociate cu o creștere independentă a numărului exacerbărilor, indicând un posibil subgrup de pacienți cu BPOC care prezintă exacerbări frecvente, necunoscut până în prezent.

Auditul clinic în BPOC

Rezultatele unui audit european sponsorizat de ERS, incluzând 13 țări europene și peste 400 de spitale, au fost prezentate în cadrul unui simpozion intitulat „Optimizarea îngrijirii BPOC în Europa - Optimising healthcare for COPD across Europe”. Au fost colectate date din fișele a peste 16.000 de pacienți cu BPOC internați în spital pentru exacerbări ale bolii, pentru a obține date privind performanța clinică ce ar putea în final duce la îmbunătățirea serviciilor și a îngrijirii pacienților.

Pacienții internați aveau BPOC sever (VEMS mediu de 41% din valoarea prezisă, 33% încă fumători și 24% primeau oxigenoterapie de lungă durată la domiciliu), însă doar la 60% dintre pacienți s-a efectuat spirometrie. Mai mult de 20% aveau comorbidități cardiovasculare (insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială sau boală cardiacă ischemică) sau metabolice (diabet) cu impact negativ asupra evoluției. Durata medie a șederii în spital a fost de 8 zile, iar mortalitatea intraspitalicească și la 30 de zile au fost de 4,9% și respectiv de 6,2%. O mortalitate crescută intraspitalicească s-a înregistrat la pacienții care prezentau condensări pe radiografia toracică (8,1%) sau acidoză hipercapnică (14,5%) la internarea în spital. Rata de reinternare (35%) a variat între diferitele țări, depinzând de facilități - ca reabilitarea pulmonară - la externare⁷.

Tratamentul în BPOC

Interesant a fost faptul că în cadrul Congresului au fost mai multe prezentări referitoare la terapii inovatoare în BPOC. Expertii au subliniat faptul că timpul necesar medicamentelor noi respiratorii pentru a ajunge pe piață este mai lung decât în cazul medicamentelor cardiovasculare sau/și al antibioticelor. În această lumină, fenotiparea pacienților poate reprezenta pasul înainte pentru un acces mai rapid către medicamente noi. Aceasta a fost situația pentru roflumilast, un inhibitor de fosfodiesterază-4, care a deschis drumul unui abord terapeutic în BPOC bazat pe fenotipul pacientului⁸, astăzi aprobat atât de autoritățile europene, cât și de cele ale USA. Într-adevăr, efecte reproductibile și robuste ale acestui medicament antiinflamator au putut fi observate doar în cazul pacienților cu risc de exacerbări frecvente și cu simptome clinice de bronșită cronică.

Diverse

La pacienții cu bronșită eozinofilică s-au înregistrat progrese în tratamentul tusei cronice, obținându-se ameliorări semnificative după inhalarea de budesonide 200 μg de două ori pe zi timp de 8 săptămâni⁹, ca și la cei cu tuse legată de apneea obstructivă de somn, la care se observă reducerea semnificativă a simptomatologiei prin utilizarea presiunii pozitive continue (CPAP) timp de o lună¹⁰.

Au fost de asemenea raportate noutăți referitoare la diagnosticul și managementul pneumoniei. Nivelul biomarkerilor inflamatori (interleukina IL-2 și IL-6, factorul de necroză tumorală-α) la data internării în spital sunt predictorii ai evoluției nefavorabile în pneumonia comunitară (PC)¹¹, în timp ce gradul hipertensiunii pulmonare este predictor al recurenței PC la pacienți tineri (<18 ani) cu colagenoze¹². Un scor compozit specific (scorul clinic de infecție pulmonară; CPIS) poate ajuta în decizia privind tratamentul la pacienți cu pneumonie nosocomială în timpul spitalizării lor¹³. A fost, de asemenea, raportată o altă categorie profesională (lucrători în fabrici de salam) la lista în expansiune a profesiilor cu risc de a dezvolta pneumonită acută de hipersensibilitate (prin antigene *Penicillium*)¹⁴. În cele din urmă, un alt studiu a abordat problemele clinice legate de stadiile finale ale insuficienței respiratorii din bolile interstițiale pulmonare. Într-un studiu retrospectiv a fost evaluată nevoia terapiilor paliative; interesant, acesta a arătat că opioidele și benzodiazepinele erau utilizate cu un beneficiu documentat la aproape 50% din pacienți¹⁵.

Pneumologie intervențională

Principalele subiecte discutate în cadrul Congresului au fost cele legate de noile experiențe cu intervențiile endoscopice pentru pacienți cu afecțiuni pulmonare severe, utilizarea ultrasonografiei endobronșice ca metodă de vârf pentru diagnosticul și stadializarea invaziei mediastinale în cancerul bronhopulmonar.

Reducerea endoscopică a volumului pulmonar

Selecția adecvată a pacienților reprezintă cea mai dificilă etapă pentru tehnicile endoscopice de reducere a volumului pulmonar - Endoscopic Lung Volume Reduction (ELVR). De aceea, sunt necesare algoritme de tratament pentru a identifica pacienții care vor beneficia cel mai mult de pe urma ELVR. În principal, pacienții cu emfizem sever trebuie explorați prin teste funcționale pulmonare complete, incluzând măsurarea capacității de difuziune a monoxidului de carbon, analiza gazelor sanguine și teste de efort (Testul de mers de 6 minute - 6-minutes walk test, 6MWT). Distribuția emfizemului și integritatea scizurilor trebuie evaluate prin CT de înaltă rezoluție (HRCT) efectuat în inspir profund și prin scintigramă de perfuzie pentru evaluarea ventilației colaterale¹⁶. Pacienții cu caracteristici funcționale bine definite (VEMS <45%, capacitatea pulmonară totală >100%, volumul rezidual >150% din prezis, presiunea parțială arterială a bioxidului de carbon ≤60 mmHg, presiunea arterială a oxigenului ≤45 mmHg și >140 m la 6MWT) sunt cei cu șanse de a beneficia de pe urma ELVR.

Obstrucția completă lobară prin implantarea de valve reprezintă o alternativă eficientă la pacienții cu emfizem heterogen distribuit, fie în lobii superiori, fie în cei inferiori și ventilație colaterală redusă. Cu toate acestea, tehnicile endoscopice ireversibile și fără blocaj endobronșic sunt mai eficiente în cazul pacienților cu emfizem predominant al lobilor superiori și ventilație colaterală importantă.

Valvele

Două modele de valve sunt disponibile pe piață: endobronșică (Zephyr®; Pulmonx Inc., Palo Alto, CA, USA) și intrabronșică (Spiration®; Olympus Inc., Tokyo, Japan), cu

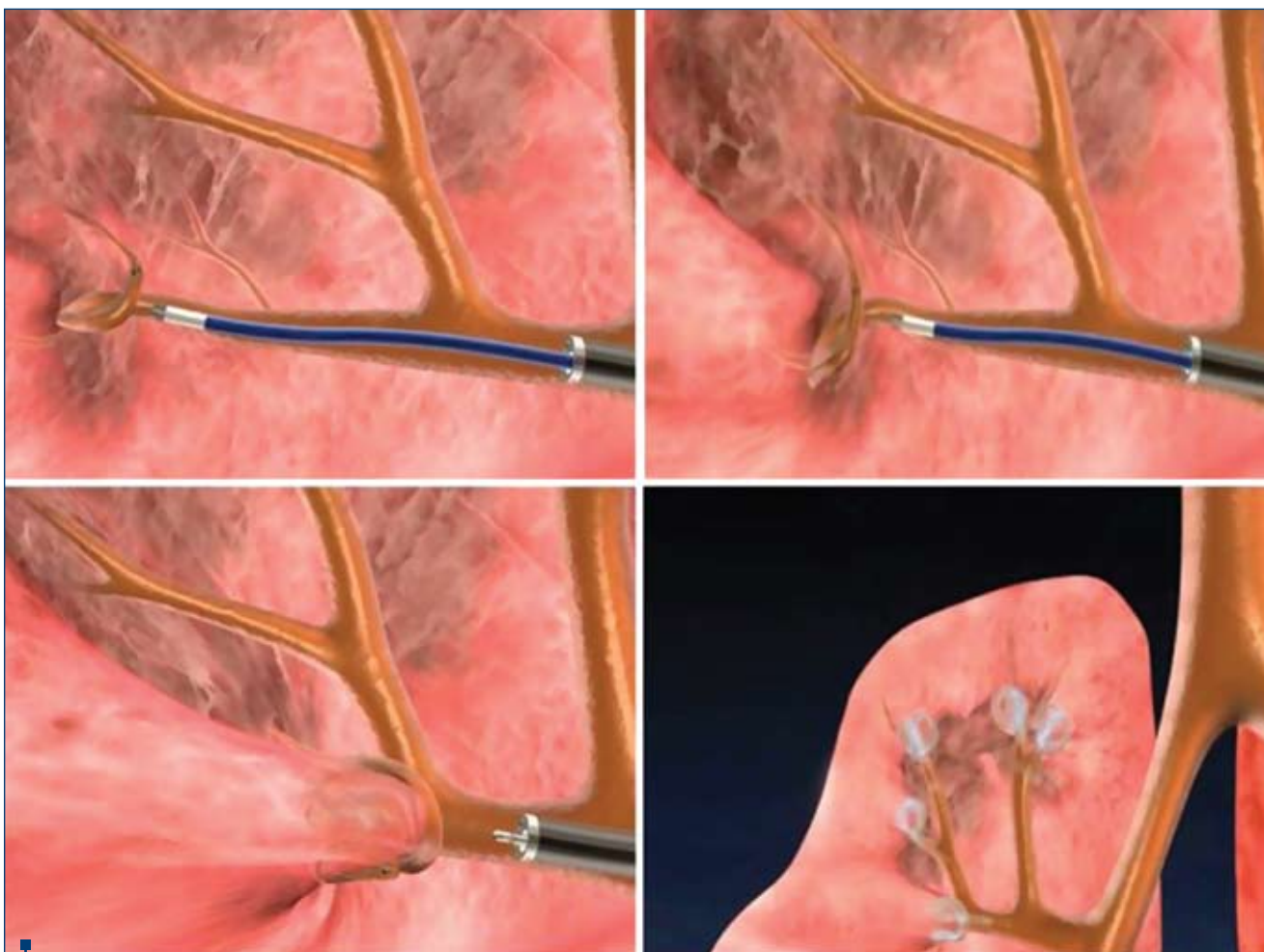


Figura 1. Plasarea bobinelor în căile respiratorii printr-un cateter. După eliberare, sârma de nitinol ia forma pre-determinată de bobină, în timp ce țesutul afectat este comprimat

doă moduri de implantare diferite - de exemplu, ocluzie lobară unilaterală sau închidere bilaterală parțială, care duce la redistribuirea ventilației, dar evită atelectazia. Un studiu randomizat care a comparat aceste moduri la 20 de pacienți cu emfizem sever predominant în lobii superiori a arătat un beneficiu superior, atât în privința VEMS, cât și a 6MWT, la pacienții supuși ELVR unilaterale cu ocluzie lobară completă, în ciuda unui risc mai mare de pneumotorax¹⁷.

Reducerea volumului pulmonar cu bobine

Aceasta se realizează prin implantarea unor/unei sârme de nitinol în căile respiratorii (PneumRx Inc., Mountain View, CA, USA) în cursul bronhoscopiei, având drept rezultat compresia parenchimului și realizarea reducerii de volum (figura 1). Un singur studiu deschis care a utilizat bobine pentru reducerea volumului pulmonar (10 bobine pe lob, plasate bilateral la 12 din cele 16 cazuri) a demonstrat ameliorarea semnificativă a funcției pulmonare, a capacității de efort și a calității vieții, cu o siguranță acceptabilă a procedurii¹⁸.

Reducerea volumului pulmonar cu polimeri

Această tehnică implică administrarea de spumă de etanșare (Aeris Therapeutics Inc., Woburn, MS, USA) în compartimentele pulmonare afectate, ducând la o reacție inflamatorie locală cu formare de cicatrice (figura 2), cu reducere consecutivă a volumului pulmonar. Metoda de reducere a volumului pulmonar cu polimeri poate fi utilizată atât pentru pacienții

cu emfizem heterogen, cât și pentru cei cu leziuni omogene. Un studiu multicentric pe 25 de pacienți cu emfizem predominant al lobilor superiori a arătat că reducerea polimerică a volumului pulmonar a indus efectele fiziologice și clinice cele mai ample la pacienții cu stadiul IV GOLD de BPOC¹⁹.

Ablația bronhoscopică termică prin vapori

Reprezintă o alternativă la reducerea polimerică a volumului pulmonar și constă în eliberarea de vapori fierbinți de apă printr-un generator de vapori cu ajutorul unui cateter bronhoscopic special (Uptake Medical, Seattle, WA, USA) în regiunile pulmonare cele mai distruse, pentru inducerea unei reacții inflamatorii locale (figura 3). Un studiu internațional a evaluat eficacitatea acestei tehnici (doza de vapori de $42 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ($10 \text{ cal}\cdot\text{g}^{-1}$)) la 44 de pacienți cu emfizem predominant al lobilor superiori. Reducerea de volum (48%) a lobului tratat, demonstrată cu ajutorul HRCT, a fost raportată după 6 luni: exacerbări, pneumonie și hemoptizii au fost raportate anecdotic după tratament²⁰.

Ultrasonografia endobronșică

Biopsia ganglionară mediastinală se face în mod tradițional utilizând tehnici chirurgicale care pot avea morbiditate și mortalitate semnificative. Ultrasonografia endobronșică (EBUS) pentru ghidarea puncției aspirative cu acul transbronșic (TBNA) din ganglionii mediastinali s-a dezvoltat ca o tehnică mai sigură, mai puțin invazivă și cu un raport cost-eficiență crescut^{21,22}.

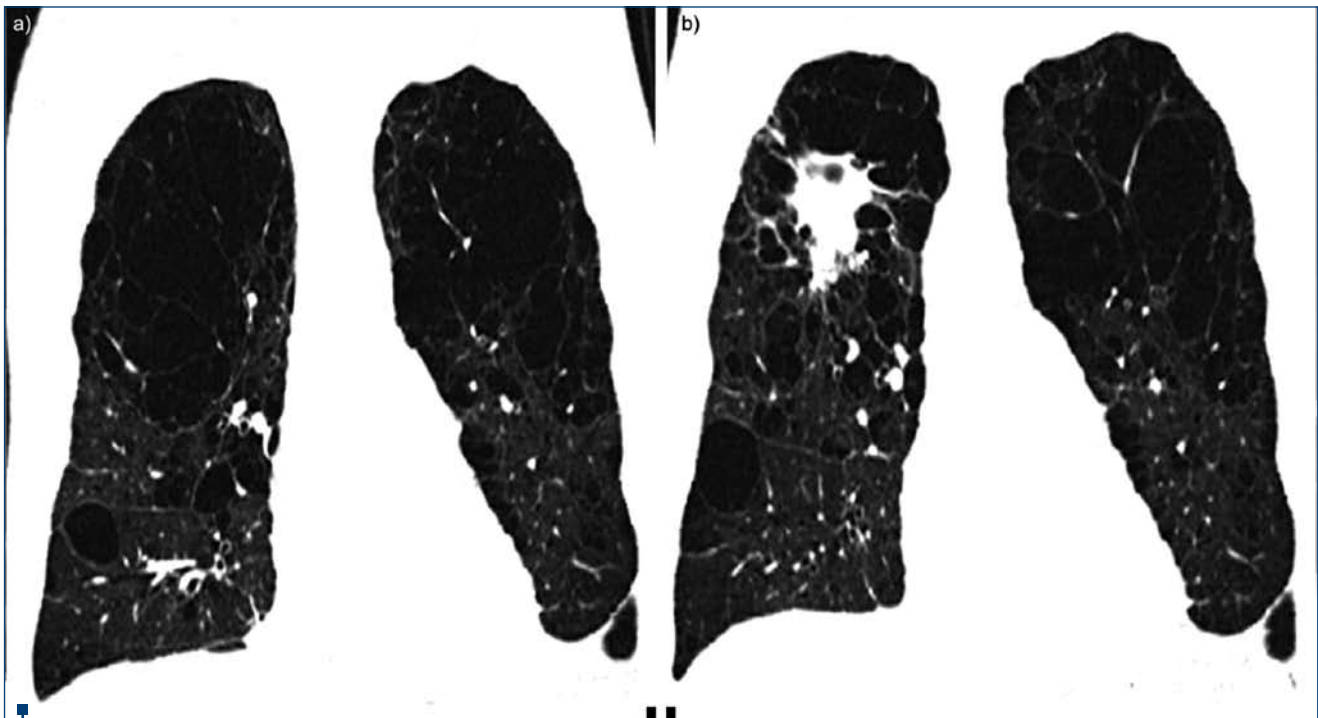


Figura 2. Efectul aplicării reducerii de volum pulmonar cu polimeri pentru reducerea endoscopică a volumului pulmonar. Țesutul cicatricial este vizibil la nivelul lobului superior drept la 6-8 săptămâni după intervenție (b) pe secțiunea coronală computer-tomografică

Această tehnică poate produce însă specimene citologice inadecvate pentru elaborarea unui diagnostic ferm. Într-adevăr, imunohistochimia și analiza mutațiilor din fragmente tisulare suficient de mari sunt extrem de importante în stabilirea diagnosticului de cancer pulmonar; o proporție substanțială de tumori exprimă mutații ale receptorilor celulari de suprafață (de exemplu, receptorul factorului de creștere epidermic) pentru care moleculele specifice, ca gefitinib și erlotinib, își direcționează efectul lor antiproliferativ. În ultimii ani, testele pentru detectarea mutațiilor au putut fi efectuate doar pe blocuri tumorale post-rezecție. Oricum, progresele recente din biologia moleculară au condus la abilitatea de a testa pentru mutații specimene bioptice mici prin analiza PCR, fluorescență, hibridizare *in situ* și imunohistochimie. Așa cum s-a arătat în cadrul acestui Congres ERS, EBUS-TBNA oferă oportunitatea de a obține prelevate adecvate printr-o tehnică bioptică nechirurgicală, permițând analiza combinată patologică și moleculară din ganglionii metastatici²³⁻²⁶.

Boli difuze ale parenchimului pulmonar

Caracterizarea clinică și noile frontiere în tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (IPF), precum și afecțiunile rare ale plămânului manifestate prin leziuni chistice au reprezentat subiecte importante în cadrul Congresului ERS.

Progrese în definiția IPF

Aspecte diferite de boală interstițială pulmonară apar frecvent (până la 4%) la screening-ul fumătorilor cu cancer pulmonar²⁷, arătând că aceste două condiții ar putea avea anumite mecanisme patogenice comune²⁸. IPF este cea mai comună formă de pneumonie interstițială idiopatică și se asociază cu fumatul.

Un consens recent care oferă criterii simplificate de diagnostic al IPF subliniază importanța discuțiilor multidisciplinare între clinicieni, radiologi și patologi pentru îmbunătățirea încrederii diagnosticului²⁹. Aspectul pneumoniei interstițiale uzuale (UIP) (opacități reticulare subpleurale și aspect de „fagure de miere”, cu sau fără bronșiectazii de tracțiune, în regiunile pulmonare bazale) evidențiate în cadrul HRCT toracic în absența altor cauze cunoscute pentru UIP este tipic, subliniindu-se rolul esențial al imagisticii în diagnostic. Aspectul extensiv de opacități „în geam mat”, micronodulii difuzi, chisturile, air-trappingul difuz sau consolidarea alveolară în lobi superiori/mijlocii pledează mai degrabă împotriva diagnosticului de UIP. Leziunile histopatologice care caracterizează UIP sunt reprezentate de fibroză parcellară (depunere excesivă de colagen), modificări în fagure de miere, prezența obligatorie de focare fibroblastice și, în același timp, absența oricăror alte elemente care să susțină un alt diagnostic³⁰. Astfel, combinația dintre HRCT și rezultatul biopsiei pulmonare, când este disponibil, poate conduce la patru categorii asupra certitudinii diagnosticului de IPF (IPF, IPF probabilă, IPF posibilă și alt diagnostic decât IPF).

Cu toate acestea, profilul clinic și aspectele definite de imagistică și morfopatologie nu sunt complet definite. Mai întâi, concordanța inter-observatori în privința aspectului de fagure de miere scade atunci când fibroza pulmonară și emfizemul coexistă³⁰. În al doilea rând, imunohistochimia, alta decât uzuala colorație hematoxilina-eozină, poate fi mai folositoare pentru o definire morfologică mai obiectivă³¹. În al treilea rând, IPF are heterogenitate clinică și radiologică, așa cum o documentează boala asimetrică, asociată cu o frecvență crescută a refluxului gastro-esofagian și a episoadelor de exacerbări acute³². În al patrulea rând, biomarkerii serici

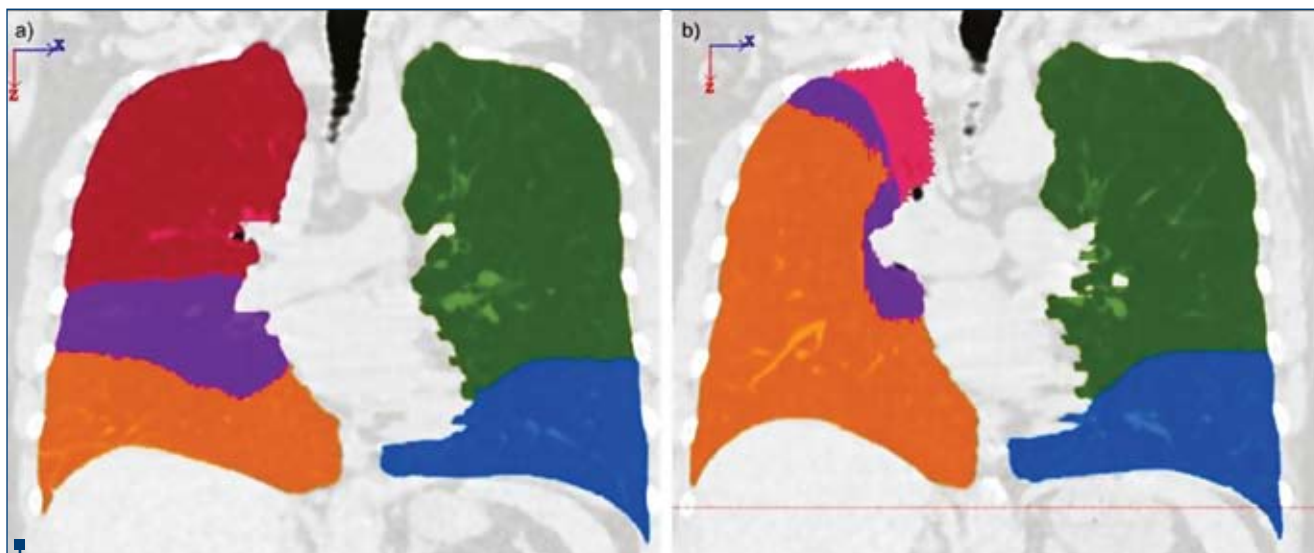


Figura 3. Modificări a) Pre- și b) Post (3 luni) - după ablația bronhoscopică termică prin vapori a lobului superior drept. Modificările de volum tisular pot fi observate pe secțiunea coronală computer-tomografică. Fiecare lob este reprezentat în culori diferite

ar putea ajuta atât în diagnostic, cât și în stabilirea prognosticului în viitorul apropiat³³. În final, date clinice ușor de obținut, ca vârsta > 65 ani, proporție modestă de fibroză pe HRCT³⁴ și istoricul familial de fibroză pulmonară³⁵ pot ajuta în formularea suspiciunii de IPF, ceea ce nu este cazul pentru alți parametri (sex, istoricul de fumat, funcția pulmonară, anomaliile de oxigenare și rezultatele testului 6MWT). O evoluție clinică mai „benignă” este raportată la pacienții cu pneumonie interstițială idiopatică nespecifică³⁶.

Opțiuni terapeutice în IPF

Studiile pentru evaluarea eficacității unor agenți nonsteroizieni în tratamentul unor cohorte mari de pacienți cu IPF ușoară și moderată au născut așteptări noi terapeutice în această afecțiune³⁷ și se așteaptă vești bune de la studiile placebo-controlate cu molecule noi și mai specifice, aflate încă în desfășurare.

Studii clinice recente sprijină rolul pirfenidonei în limitarea declinului funcției pulmonare și în încetinirea progresiei bolii la acești pacienți, cu un profil de tolerabilitate și siguranță acceptabile³⁸. Mai recent, au fost studiate eficacitatea și siguranța unui inhibitor intracelular potent de tyrozin-kinază (BIBF 1120) în cadrul unui studiu de fază II de 12 luni, care a inclus pacienți cu IPF ușoară-moderată. La o doză de 150 mg x 2/zi, medicamentul a arătat efecte pozitive asupra reducerii declinului funcției pulmonare, asupra reducerii numărului de exacerbări, cu conservarea calității vieții³⁹.

Boli pulmonare chistice

Spectrul afecțiunilor însoțite de transformări chistice în plămâni este în curs de lărgire⁴⁰ și acestea pot mima aspectul din limfangioleiomiomatoză. Între acestea, bronșiolita severă a fost raportată ca modalitatea de relevare a unui sindrom Sjögren primar⁴¹, în timp ce mutațiile genetice^{42,43} și alte afecțiuni congenitale⁴⁴ au fost recunoscute drept cauză de chisturi pulmonare cu pneumotorax spontan familial și tumori rare pulmonare sau extrapulmonare.

În final, leziunile cronice ale căilor aeriene mici (ca în cursul expunerii la agenți inhalatori sau în cazul hiperplaziei bronhiolare neuro-endocrine)⁴⁵ și boala cu depunere

non-amiloidă de imunoglobuline pot determina rar leziuni pulmonare chistice.

Imagistica toracică

Până în prezent, imagistica a fost folosită pentru evaluarea morfologică a diferitelor afecțiuni parenchimotoase pulmonare. Cu toate că evaluarea funcțională pulmonară este considerată mai importantă decât imagistica pentru stadializarea și urmărirea celor mai multe afecțiuni pulmonare, apariția noilor tehnologii și strategii imagistice ar putea aduce aceste tehnici în prim plan.

Imagistica funcțională

CT este metoda consacrată pentru vizualizarea parenchimului pulmonar. Achiziția imaginilor poate fi declanșată de respirație (CT în patru dimensiuni – 4D), astfel încât se pot estima volumele ventilatorii în cursul respirației spontane⁴⁶; mai mult decât atât, pot fi generate hărți de mișcare, prin urmărirea mișcărilor regionale ale parenchimului pulmonar. Se observă o concordanță înaltă ($r=0.93$) în detectarea tulburărilor de ventilație prin această tehnică, în comparație cu imagistica CT cu emisie unică de fotoni⁴⁷. Dezavantajele tehnicii 4D-CT sunt reprezentate de doza ridicată de radiații administrată, ca și de imposibilitatea evaluării concomitente a perfuziei pulmonare.

Pentru depășirea acestor limite, s-au dezvoltat tehnicile imagistice bazate pe rezonanța magnetică (RMN). La Congresul ERS 2011 a fost prezentată o nouă metodă imagistică pentru generarea unor hărți ale distribuției ventilație/perfuzie (V'/Q'). Aceasta se bazează pe RMN cu suplimentare de oxigen care generează un model pe baza căruia se poate calcula perfuzia pulmonară⁴⁸. În comparație cu voluntarii sănătoși, V'/Q' la pacienții cu BPOC moderat-sever a arătat heterogenitate marcată, fără diferențe semnificative între subgrupurile cu sau fără emfizem⁴⁹. Așadar, aceste tehnici permit evaluarea impactului funcțional al modificărilor morfologice tipice, cu o rezoluție spațială înaltă.

Alt aspect important al fiziopatologiei pulmonare este complianța regională a parenchimului pulmonar⁵⁰. Evaluarea noninvasivă a acestui parametru este dificilă, dar poate fi importantă

pentru validarea noilor opțiuni terapeutice în boli ca fibroza pulmonară sau BPOC. O metodă RMN recent propusă care facilitează imagistica dinamică a parenchimului pulmonar a demonstrat o creștere semnificativă a complianței pulmonare a pacienți cu BPOC, în comparație cu voluntarii sănătoși⁵¹.

Caracterizarea BPOC bazată pe imagistică

De când CT este standardul pentru imagistica parenchimului pulmonar, ea poate fi utilizată în studii longitudinale pentru evaluarea modificărilor de densitate și de masă pulmonară sau a răspunsului la tratament.

Conform datelor obținute de Danish Lung Cancer Screening Trial, 2.052 de oameni au fost examinați prin CT anual pe o perioadă de 5 ani⁵². Declinul anual în volum la bărbații ex-fumători (grupul de referință) a fost de $-0,38 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{an}^{-1}$, cu $\sim 70\%$ rate de declin mai mari la femeii, fumători curenți și la subiecți cu obstrucție la flux. Datele sugerează că aceste caracteristici sunt factori care influențează modificările de densitate pulmonară de care trebuie să se țină cont în evaluările din cadrul studiilor prospective. Fenotiparea modificărilor emfizematoase pulmonare reprezintă o altă modalitate nouă de abord pentru caracterizarea subgrupurilor de pacienți și pentru prezicerea evoluției acestora. Într-o cohortă de 587 de pacienți⁵³ predominanța lobară a emfizemului a fost evaluată la momentul inițial și după 2,9 ani; persoanele cu emfizem în lobii superiori aveau un risc adițional ($+71\%$) de declin al VEMS/CVF la evaluarea ulterioară, comparativ cu pacienții cu emfizem în lobii inferiori ($p=0.001$), independent de extensia globală a bolii. Așadar, se poate afirma că predominanța în lobii superiori este un fenotip aparte de emfizem.

În special la pacienții cu BPOC se observă faptul că unii dintre ei prezintă modificări predominante ale parenchimului pulmonar, în timp ce alții au afectate predominant căile respiratorii. Colapsul traheo-bronșic a fost apreciat la 36 de pacienți utilizând CT inspirator-expirator în relație cu fenotipul specific⁵⁴; acest index a fost semnificativ crescut la pacienții cu bronșită cronică ($p=0.02$), sugerând că un proces inflamator similar ar putea implica atât traheea, cât și arborele bronșic.

Medicina generală și primară

În domeniul medicinei generale, mai multe sesiuni ale Congresului ERS și în timpul Ziua Medicinei Primare au raportat realizări recente destinate stabilirii unui diagnostic cât mai precoce, dar valid; astfel, se îmbunătățește calitatea îngrijirii pacientului și managementul bolii, prin continuarea progreselor în telemedicină și îngrijiri integrate.

Diagnostic precoce și evaluare de calitate

Într-un studiu-pilot, Haroon și col.⁵⁵ au investigat randamentul unui abord țintit (chestionar) pentru depistarea cazurilor, *versus* cel ocazionat de vizita la medicul generalist. Pacienții cu simptome au fost invitați să efectueze spirometrie, iar cei cu obstrucție la flux au fost trimiși către serviciile medicale bazale. Numai $1,2\%$ din brațul celor cu abord țintit și $1,5\%$ din cei ce s-au adresat medicului au fost depistați cu obstrucție la flux.

Într-un alt studiu danez⁵⁶, autorii au evaluat eficacitatea unui program de screening în două etape prin administrarea unui chestionar subiecților ≥ 65 ani, urmat de spirometrie efectuată (ex)fumătorilor sau celor care prezentau tuse mati-

nală cu spută și/sau dispnee. 1.352 (19%) subiecți au efectuat spirometrie. Dintre aceștia, 44% au fost diagnosticați ca având BPOC: ușor (42%), moderat (43%) sau sever-foarte sever (14%).

Price și col.⁵⁷ au evaluat utilizarea neprogramată a serviciilor medicale în cei 2-10 ani anteriori stabilirii diagnosticului de BPOC în cadrul unui studiu amplu retrospectiv observațional. În cei 2 ani anteriori punerii diagnosticului, 56% dintre pacienți au fost consultați pentru simptome respiratorii (26% pentru infecții de tract respirator inferior) și majoritatea lor (34%) au primit prescripții multiple pentru corticosteroizi orali și/sau antibiotice. Aceiași pacienți au înregistrat mai multe spitalizări în cei 4 ani premergători diagnosticului de BPOC.

Pentru evaluarea aderenței la recomandările ghidului GOLD și a corectitudinii prescrierilor de medicamente, Booth și col.⁵⁸ au extras date despre managementul pacienților cu BPOC din 65 cabinete de medicină generală. Spirometria a fost consemnată pentru 2.941 (61%) de pacienți, cu confirmarea diagnosticului de BPOC la 2.163 dintre aceștia. Până la 62% din ei erau tratați inadecvat conform cu GOLD, cele mai frecvente abateri fiind supra-prescrierea de corticosteroizi inhalatori în stadiile I/II GOLD (55%) sau în stadiile III/IV la pacienți fără istoric de exacerbări frecvente (56%).

Un alt studiu a urmărit calitatea serviciilor medicale la nivelul îngrijirilor medicale primare pentru 200 de pacienți astmatici din India⁵⁹. Circa 15% dintre subiecți au fost tratați de practicieni necalificați și $<50\%$ de medicii de familie. În primul grup, 64% din subiecți au primit regimuri terapeutice neadecvate cu bronhodilatatoare și corticosteroizi orali. În același domeniu al managementului astmului, Termeer și col.⁶⁰ au explorat consecințele utilizării fracției de oxid nitric exhalat (F_{eNO}) alături de simptome și spirometrie pentru evaluarea controlului bolii în medicina primară daneză. La aproape jumătate din populație, F_{eNO} poate servi la evaluarea de finețe a gradului de control al astmului.

În cele din urmă, Menzies și Wiggin⁶¹ au investigat utilizarea pulsoximetriei de către medicii de familie în Marea Britanie și au descoperit că mai mult de o treime din ei nici nu aveau încă dispozitivul la cabinet, în ciuda indicațiilor curente din ghiduri privind utilizarea acestuia în evaluarea și managementul astmului și a faptului că cei mai mulți utilizatori (89%) consideră acest instrument foarte folositor.

Managementul comorbidităților

Asocierile dintre comorbidități și mortalitate au fost investigate la 552 de pacienți cu BPOC din Suedia⁶². Pe o perioadă de 5 ani, 22% dintre pacienți au decedat; ratele de mortalitate ajustate au fost semnificativ mai mari la pacienți cu afecțiuni cardiace, cu hipertensiune și la cei subponderali. Gil și col.⁶³ au investigat riscurile tratamentului cu β -blocanți la pacienți care asociau insuficiență cardiacă și BPOC ușor-moderat. La toți cei 43 de pacienți cu o fracție de ejeție medie de 29% , tratamentul nu s-a asociat cu nici un episod acut de insuficiență respiratorie pe durata unui an. Problemată asociată dintre insuficiența ventriculară stângă și BPOC a fost evaluată la 101 pacienți dintr-o cohortă de aproximativ 800 de subiecți din Marea Britanie⁶⁴. Deși coexistența dintre insuficiență cardiacă și BPOC s-a asociat cu un număr crescut de internări în spital, supraviețuirea la 2 ani a fost similară

la acești pacienți (89%) comparativ cu cei care aveau doar insuficiență cardiacă (93%).

Telemedicina și îngrijirile integrate

În ultimii ani, interesul pentru serviciile de telemonitorizare pentru pacienți cu BPOC a crescut considerabil. Pacienții pot folosi teledate pentru a-și determina starea de sănătate și a valida decizia de a se adresa serviciilor de sănătate mai devreme, pentru a preveni internarea în spital. Personalul medical poate sublinia rolul telemetriei în ameliorarea complianței și facilitarea self-managementului din partea pacienților. Fairbrother și col.⁶⁵ au studiat perspectiva pacienților și a personalului medical în cadrul unui studiu privind telemonitorizarea la domiciliu, care a demonstrat că ambele grupuri au perceput acest serviciu ca pe un mijloc de a reduce riscul reinternărilor.

Boonsawat⁶⁶ a raportat implementarea pe scară largă (900 de spitale, deservind 99.535 de astmatici) a ghidurilor pentru astm prin intermediul Easy Asthma Clinic în Thailanda. Calitatea măsurătorilor peak flow-ului s-a îmbunătățit de la 1% la 98%, utilizarea corticosteroizilor inhalatori a crescut de la 11% la 79% pe parcursul vizitelor, iar controlul astmului a fost total (23%) sau parțial (46%) atins. Într-un alt studiu de implementare din Olanda, ipoteza autorilor a fost că utilizarea unui serviciu *web-based* securizat de telespirometrie ar putea reduce prezentările la medic și ar îmbunătăți trierea pacienților respiratori⁶⁷. 75% din teleconsultațiile care aveau ca intenție inițială trimiterea la medic au fost prevenite, în timp ce 22% din teleconsultațiile pentru solicitarea unui sfat au fost trimise la medic pentru continuarea investigațiilor.

În aceeași țară, Prinsen și col.⁶⁸ au descris efectul transmiterii sfatului clinic (de la pneumolog la medicul de familie) asupra stării de sănătate a pacienților cu BPOC într-un sistem integrat de îngrijiri medicale. În decursul timpului, ameliorarea sau deteriorarea stării de sănătate a fost măsurată la 27% și respectiv la 29% din pacienți. Deși acest sistem de îngrijire a demonstrat beneficii clinice semnificative pentru starea de sănătate a pacienților cu BPOC, implicațiile clinice rămân neclare.

Reabilitare și îngrijiri cronice

Multe rezumate prezentate la Congresul ERS 2011 au fost din domeniul reabilitării și îngrijirilor cronice. Cinci tineri cercetători au primit granturi de sponsorizare pentru cele mai bune rezumate în domeniul Reabilitării și Îngrijirilor Cronice.

Impactul comorbidităților

Inflamația sistemică poate iniția sau agrava alte comorbidități (boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă, osteoporoză, depresie, diabet) la pacienții cu BPOC; eliberarea în circulație a mediatorilor inflamației a fost sugerat ca posibil mecanism⁶⁹. Recent, markeri multipli de inflamație sistemică au fost asociați cu o creștere a masei grase la acești pacienți^{70,71}. Van den borst și col.⁷² au emis ipoteza că acest țesut gras visceral este legat de inflamația sistemică la pacienți cu boală pulmonară obstructivă stabilă (definită ca VEMS/CVF sub limita inferioară a normalului -LLN). Subiecții cu boală pulmonară obstructivă aveau adipozitate viscerală și niveluri crescute ale IL-6, inhibitorului-1 al activatorului plasminogenului și adiponectinei comparativ cu subiecții control, în timp ce masa grasă a întregului organism, ca și

cea abdominală/toracică erau comparabile. Așadar, adipozitatea viscerală crescută poate reflecta o funcție metabolică perturbată, contribuind la manifestări sistemice. Încă rămâne neclar dacă variația distribuției țesutului adipos visceral contribuie la prevalența afecțiunilor legate de obezitate și dacă reabilitarea complexă, incluzând antrenament aerob și consiliere nutrițională, aduce vreun beneficiu pacienților cu obstrucție la flux. Este cert însă că antrenamentul prin exerciții aerobe este de o importanță majoră pentru programele fizice ce au ca scop reducerea grăsimii viscerale, iar exercițiile aerobe de intensitate sub cea recomandată pentru managementul obezității pot fi suficiente pentru reducerea benefică a țesutului adipos visceral⁷³.

Modalități de exersare și răspunsul fiziologic

Antrenamentul fizic este recunoscut ca fiind piatra de temelie a programelor complexe de reabilitare respiratorie la pacienți cu boli respiratorii cronice⁷⁴. Antrenamentul cu intervale de mare intensitate poate fi considerat o alternativă la antrenamentul continuu la pacienți cu BPOC de diferite grade pentru îmbunătățirea capacității de efort și a stării de sănătate^{75,76}. Gloeckl și col.⁷⁷ au comparat fezabilitatea și efectele antrenamentului cu intervale de mare intensitate (episoade de 30 de secunde de exerciții la 100% din efortul bazal maximal și de 30 de secunde de repaus, timp de 10-30 minute) cu cel al antrenamentului continuu (60% din efortul bazal maximal timp de 12-36 minute) la 60 de pacienți internați cu BPOC aflați într-un program de 3 săptămâni înaintea transplantului pulmonar. În timp ce capacitatea de efort s-a îmbunătățit semnificativ în aceeași măsură la ambele grupuri, așa cum s-a demonstrat și în alte studii anterioare pentru stadiul moderat al bolii⁷⁸, scorurile de dispnee și numărul opririlor neplanificate au fost mai mari în timpul modului continuu de antrenament, arătând că antrenamentul cu intervale de mare intensitate pare să fie mai bine tolerat de către pacienții cei mai severi.

Antrenamentul local al musculaturii membrelor inferioare, ca antrenamentul de înaltă rezistență sau stimularea electrică neuromusculară transcutană s-au dovedit de asemenea benefice^{79,80}. Houchen și col.⁸¹ au urmărit în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, placebo-control, efectele suplimentării proteinelor pe o perioadă de 8 săptămâni de antrenament de rezistență (de 5 ori câte 30 de genuflexiuni, de trei ori pe săptămână) la 59 de pacienți cu BPOC moderat-sever; funcția musculaturii membrelor inferioare, masa coapselor și capacitatea de efort de vârf s-au îmbunătățit comparativ cu parametrii de start, similar în grupul pacienților cu și fără suplimente proteice. Acest fapt confirmă că antrenamentul de rezistență este fezabil și eficient la pacienții cu BPOC⁸², dar adăugarea suplimentelor proteice nu sporește beneficiile funcționale.

Testarea la efort și antrenamentul de mare intensitate pot duce la hiperinflație dinamică și la mari variații ale presiunii intratoracice⁸³, care pot ulterior compromite debitul cardiac la pacienții cu BPOC⁸⁴. Vasilopoulou și col.⁸⁵ au studiat efectul severității bolii asupra răspunsului hemodinamic în timpul testului 6MWT și al pedalatului la o putere constantă de 75% din puterea maximă la 60 pacienți cu BPOC în stadiile I-IV. Cinetica debitului cardiac a fost similară pentru cele două tipuri de exerciții, dar o creștere în funcție de stadiul GOLD a fost notată pentru constantele de timp (adică cel mai

încet) la pacienții în stadiul IV GOLD, reflectând o afectare cardiovasculară mai severă la pacienții cu boală mai avansată și/sau cu decon condiționare.

Sfârșitul vieții în bolile cronice

Janssen și col.⁸⁶ au investigat stabilitatea la un an a deciziei privind resuscitarea cardiopulmonară și ventilația mecanică la 265 de pacienți cu BPOC avansat, insuficiență cardiacă sau renală cronică și au identificat faptul că preferințele s-au schimbat cel puțin o dată la 38% din pacienți pe perioada urmării lor. Schimbarea de la preferința pentru tratamentul de susținere a funcțiilor vitale la refuzul acestui tratament a fost prezisă de alterarea stării de sănătate,

reducerea mobilității și de accentuarea simptomelor de anxietate și depresie; schimbarea de la refuzul susținerii funcțiilor vitale la preferința pentru acest tratament a fost de asemenea prezisă de alterarea stării de sănătate, ca și de pierderea partenerului de viață⁸⁷. Aceste date sugerează că la pacienții cu afecțiuni cronice este necesară reevaluarea regulată a preferințelor legate de îngrijirile medicale avansate la sfârșitul vieții.

Declarații de interes

Declarațiile de interes pentru E. Clini și V. Cottin se pot găsi la www.erj.ersjournals.com/misc/site/statements.xhtml. ■

Bibliografie

- Fabbri LM. FEV₁/FVC fixed ratio again. *Chest* 2011; 139: 1252-1253.
- Celli BR, Halbert RJ. Point: should we abandon FEV₁/FVC <0.70 to detect airway obstruction? No. *Chest* 2010; 138: 1037-1040.
- Vestbo J. Making sense of COPD definitions and data to the general practitioner, the pulmonologist and the epidemiologist. European Respiratory Society Annual Congress (September 2011, Amsterdam). Available from: www.ers-education.org/pages/default.aspx?id=2684&idBrowse=106222.
- Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598-604.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-1138.
- Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; 261: 274-282.
- Hartl S, Lopez-Campos J, et al. Provision of nonpharmacological treatment options for COPD patients in 13 European countries: results from the European COPD audit. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 887s.
- Fabbri LM, Beghé B, Yasothan U, et al. Roflumilast. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 761-762.
- Xu D, Lai K, Xie J, et al. Different treatment courses of inhaled corticosteroids for eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 65s.
- Chan K, Cossa G, Laks L, et al. Impact on objective cough severity by continuous positive airway pressure in subjects with chronic cough and obstructive sleep apnoea - a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 65s.
- Kolosov VP, Kochegarova EV, Naryshkina EY. Prediction of complications development and lethal outcome in patients with community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 67s.
- Nesterenko Z, Ivanina O. Community-acquired pneumonia in pediatric patients with connective tissue disorders. Manifestations and clinical course. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 542s.
- Basarik B, Ozdemir P, Tusakaban SM, et al. Contribution of clinical pulmonary infection score in the diagnosis of hospital acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 67s.
- Balzarini L, Mancini C, Mouzakiti P, et al. Clinical features of a new hypersensitivity pneumonitis: salami brusher's disease. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 543s.
- Bajwah S, Higginson IJ, Ross J, et al. Specialist palliative care is more than drugs - a retrospective study of ILD patients. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 542s.
- Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363: 1233-1244.
- Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, et al. Unilateral vs. bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema: a comparative randomised case study. *Eur Respir J* 2010; 36 Suppl. 54: 612s.
- Slebos DJ, Klooster K, Hetzel M, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe heterogeneous emphysema, a multicenter feasibility trial. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 371s.
- Kramer M, Fruchter O, Maimon MN, et al. Single session bilateral endoscopic lung volume reduction therapy in advanced upper lobe and homogeneous emphysema using a tissue sealant. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 369s.
- Herth F, Snell G, Hopkins P, et al. Sustained efficacy from 3 to 6 months following bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA) in the treatment of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 370s.
- Adams K, Shah PL, Edmonds L, et al. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009; 64: 757-762.
- Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest* 2010; 138: 790-794.
- Van Breda A, von Bartheld B, Annema JT. Complication rate of EUS-FNA and EBUS-TBNA in mediastinal nodal aspiration: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 15s.
- Szlubowski A, Kocon P, Soja J, et al. A comparison of the combined ultrasound of the mediastinum by use of a single EBUS scope versus two scopes EBUS and EUS for lung cancer staging - A prospective study. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 15s.
- Krasnik M, Mellemgaard A, Jakobsen E. Does routine use of EBUS-TBNA and EUS-FNA improve the accuracy of staging of non small cell lung cancer patients - a national tumor registry based study. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 342s.
- Andrade MI, Gutierrez T, Iridoy A, et al. Time to diagnostic procedures and treatment in outpatients diagnosed of lung cancer (LC) included in our rapid diagnose protocol (RPD). *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55: 849s.
- Sverzellati N, Guerci L, Randi G, et al. Interstitial lung diseases in a lung cancer screening trial. *Eur Respir J* 2011; 38: 392-400.
- Vancheri C, Failla M, Crimi N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to lung cancer. *Eur Respir J* 2010; 35: 496-504.
- Raghu R, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
- Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, et al. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema. *Radiology* 2009; 251: 271-279.
- Chilosi M, Dogliani C, Murer B, et al. Epithelial stem cell exhaustion in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27: 7-18.
- Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011; 66: 226-231.
- Richards TJ, Kaminski N, Baribaud F, et al. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 67-76.
- Fell CD, Martinez FJ, Liu LX, et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 832-837.
- Garcia-Sancho C, Buendia-Roldan I, Fernandez-Plata MR, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011; 105: 1902-1907.
- Romagnoli M, Nannini C, Picciocchi S, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders?. *Eur Respir J* 2011; 38: 384-391.
- Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD003134.
- Richeldi L, Yasothan U, Kirkpatrick P. Pirfenidone. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 489-490.
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *New Engl J Med* 2011; 365: 1079-1087.
- Seaman DM, Meyer CA, Gilman MD, et al. Diffuse cystic lung disease at high resolution CT. *Am J Radiol* 2011; 196: 1305-1311.
- Borie R, Schneider S, Debray MP, et al. Severe chronic bronchiolitis as the presenting feature of primary Sjogren's syndrome. *Respir Med* 2011; 105: 130-136.
- Tomassetti S, Carloni A, Chilosi M, et al. Pulmonary features of Birt Hogg Dubé syndrome: cystic lesions and pulmonary histiocytoma. *Respir Med* 2011; 105: 768-774.

43. Cottin V, Reix P, Khouatra C, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with familial SFTPC mutation. *Thorax* 2011; 66: 918–919.
44. Baldi BG, Santana AN, Takagaki TY, et al. Lung cyst: an unusual manifestation of Niemann Pick disease. *Respirology* 2009; 14: 134–136.
45. Rowan C, Hansell DM, Renzoni E, et al. Diffuse cystic lung disease of unexplained cause with coexistent small airway disease: a possible causal relationship?. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 228–234.
46. Yamamoto T, Kabus S, Klinder T, et al. Investigation of four-dimensional computed tomography-based pulmonary ventilation imaging in patients with emphysematous lung regions. *Phys Med Biol* 2011; 56: 2279–2298.
47. Yamamoto T, Kabus S, von Berg J, et al. Comparison of four-dimensional (4D) CT ventilation imaging with SPECT V/Q scans. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:256s.
48. Hubbard PL, Parker GJM, Singh D, et al. Novel ventilation-perfusion ratio measurements in COPD using MRI. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:323s.
49. Zhang W, Hubbard P, Bondesson E, et al. Ventilation-perfusion mismatch in COPD with or without emphysema: comparison of structural CT and functional OE-MRI. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:324s.
50. Morgan AR, Parker GJ, Hubbard PL, et al. Assessment of relative regional lung compliance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2011; 19: 543.
51. Morgan AR, Parker GJ, Scott ML, et al. A novel method using proton MRI and image registration to investigate relative regional pulmonary compliance. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2010; 18: 2520–2526.
52. Shaker SB, Dirksen A, Lo P, et al. Decline in lung density is accelerated in active smokers. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:324s.
53. Hoesein FM, Zanen P, Ginneken BV, et al. Distribution of CT-quantified emphysema: association with lung function decline. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:843s.
54. Camiciottoli G, Bigazzi F, Diciotti S, et al. Tracheo-bronchial collapsibility in different clinically determined COPD phenotypes. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:843s.
55. Haroon S, Jordan R, Adab P, et al. COPD case finding in primary care: a pilot study in the West Midlands, UK. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:180s.
56. Lyngsbø AM, Gottlieb V, Backer V, et al. Early detection of COPD in primary care. The Copenhagen COPD screening project. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:184s.
57. Price D, Halpin D, Winter R, et al. Missed opportunities to diagnose COPD. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:82s.
58. Booth H, Georgopoulou S, Pinnock H, et al. High rates of over-treatment of COPD in primary care: what risks to patients and costs to health services?. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:181s.
59. Samaria JK, Hussain M, Yadav P, et al. Poor quality of health services at primary care level is the leading cause of uncontrolled asthma in India. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:3763s.
60. Termeer E, Snoeck-Stroband J, Nuiten H, et al. Exhaled nitric oxide: a useful adjunct test in assessing asthma control in primary care. A cross-sectional exploration. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:3767s.
61. Menzies S, Wiggins J. A survey of pulse oximeter use by general practitioners in East Berkshire, UK. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:3761s.
62. Stallberg B, Lisspers K, Montgomery S, et al. Association of comorbidity and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:2961s.
63. Gil T, Medina C, Fernández L, et al. Do patients suffering from heart failure (HF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) tolerate beta blocker (BB) treatment?. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:2962s.
64. Ghosh S, Robertson W, Smith J, et al. Short-term outcomes in community heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:2967s.
65. Fairbrother P, Pinnock H, Hanley J, et al. Perspectives of patients and healthcare professionals on the impact of telemedicine on hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a nested qualitative study. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:4986s.
66. Boonsawat W. Successful implementation of asthma guidelines in Thailand: the Easy Asthma Clinic model. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:4992s.
67. Melissant CF, Hoevenaars J. Telespirometry in the Netherlands. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:4989s.
68. Prinsen M, Heijst van E, Schokker S, et al. The effect of integrated care on health status in COPD. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:4993s.
69. Wouters EF, Reynaert NL, Dentener MA, et al. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection?. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 638–647.
70. Eagan TM, Aukrust P, Ueland T, et al. Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD. *Eur Respir J* 2010; 36: 1027–1033.
71. Breyer MK, Spruit MA, Celis AP, et al. Highly elevated C-reactive protein levels in obese patients with COPD: a fat chance?. *Clin Nutr* 2009; 28: 642–647.
72. Van den Borst B, Gosker HR, Koster A, et al. Obstructive lung disease is associated with increased abdominal visceral fat and elevated systemic adipocytokines. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:325s.
73. Ismail I, Keating SE, Baker MK, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev* 2012; 13: 68–91.
74. Clini E, Ambrosino N. Rehabilitation in COPD patients: evergreen in pneumology and beyond. *Eur Respir J* 2011; 38: 514–515.
75. Vogiatzis I. Strategies of muscle training in very severe COPD patients. *Eur Respir J* 2011; 38: 971–975.
76. Spruit MA, Wouters EF. New modalities of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sports Med* 2007; 37: 501–518.
77. Gloeckl R, Weber-Lange B, Halle M, et al. Effects and feasibility of different types of endurance training in patients with end stage lung disease before lung transplantation. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:326s.
78. Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS, et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. *Thorax* 2010; 65: 157–164.
79. Wijkstra PJ, Wempe JB. New tools in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2011; 38: 1468–1474.
80. Sillen MJH, Sillen MJ, Speksnijder CM, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation of muscles of ambulation in patients with chronic heart failure or COPD: a systematic review of the English-language literature. *Chest* 2009; 136: 44–61.
81. Houchen L, Menon M, Harrison S, et al. Does protein supplementation enhance the effects of resistance training in patients with COPD?. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:325s.
82. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002; 19: 1072–1078.
83. Vogiatzis I, Stratakos G, Athanasopoulos D, et al. Chest wall volume regulation during exercise in COPD patients with GOLD stages II to IV. *Eur Respir J* 2008; 32: 42–52.
84. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138: 32–38.
85. Vasilopoulou M, Vogiatzis I, Nasis I, et al. Effects of COPD severity on hemodynamic responses to exercise in patients with GOLD stages I–IV. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:224s.
86. Janssen DJA, Spruit MA, Schols JM, et al. Stability of life-sustaining treatment preferences of patients with advanced chronic organ failure. *Eur Respir J* 2011; 38 Suppl. 55:325s.
87. Janssen DJA, Spruit MA, Schols JM, et al. Predicting changes in preferences for life-sustaining treatment among patients with advanced chronic organ failure. *Chest* 2011; [Epub ahead of print DOI: 10.1378/chest.11-1472].