5ο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης – Ημέρες Άσθματος 2016

«ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ: ΜΥΘΟΙ ΚΑΙ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΕΣ»

ACOS

Γεώργιος Χειλάς

Πνευμονολόγος

Επικουρικός Επιμελητής

Πνευμονολογικής Μονάδας Α' ΚΕΘ - ΕΚΠΑ

Συντονιστής Ομάδας ΧΑΠ Ε.Π.Ε. - Ταμίας Ε.Π.Ε.

ACOS: Μύθοι

- Υπάρχει ξεκάθαρος ορισμός που περιγράφει με σαφήνεια τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του συνδρόμου
- Υπάρχουν σαφή κριτήρια, παγκοσμίως αποδεκτά, για τη διάγνωση του ACOS
- Είναι σαφές από ποια βασική πάθηση ξεκινάμε για να αναζητήσουμε τους ασθενείς με ACOS
- Το ACOS χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένο φλεγμονώδες πρότυπο
- Το ACOS είναι σύνδρομο

ACOS: Πραγματικότητες

- Ανιχνευόταν από τις κατευθυντήριες οδηγίες GOLD και GINA πριν οριστεί επίσημα στις οδηγίες GINA/GOLD 2014
- Στις μεγάλες κλινικές μελέτες της ΧΑΠ φαίνεται ότι συμμετείχαν ασθενείς με ACOS
- Η επίπτωση του ACOS ποικίλλει στις διάφορες μελέτες (10-55%)
- 10-20% ασθενών με ΧΑΠ έχουν χαρακτηριστικά άσθματος
- Σε πληθυσμούς ασθματικών η επίπτωση του ACOS είναι ↑
- Παρόν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ↑ επίπτωσης με την ηλικία (ιδιαίτερα σε καπνιστές με ηλικία > 60 ετών)

ACOS: Πραγματικότητες

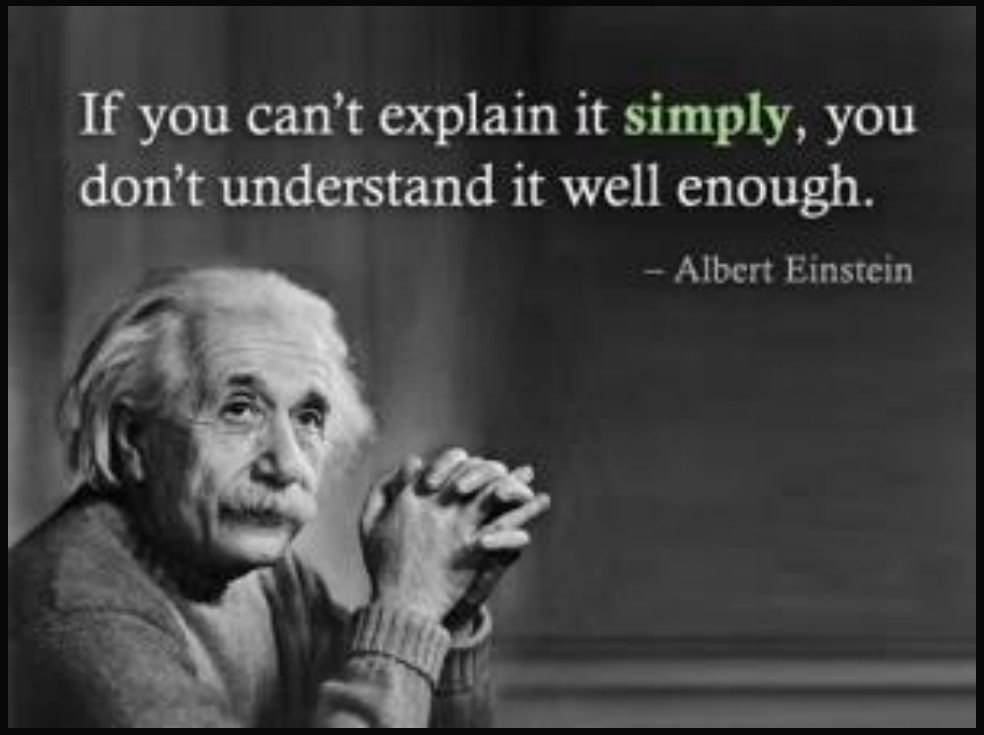
- Ασθενείς με ACOS σε ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ:
- Περισσότερες γυναίκες, χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο
- ↑ επίπτωση καπνιστικής συνήθειας σε σχέση με το άσθμα και ↓ σε σχέση με τη ΧΑΠ
- ↑ συμπτώματα και ↓ ποιότητα ζωής
- Περισσότερες/σοβαρότερες παροξύνσεις καθώς ↑ νοσηλείες
- ↑ συνοδά νοσήματα
- ↓ εμφύσημα στη CT θώρακα σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΑΠ

ACOS: Πραγματικότητες

- Δεν υπάρχουν σαφή ευρήματα που υποστηρίζουν τη διάγνωση του ACOS στο λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής
- Υπάρχει έλλειψη μελετών ώστε να γνωρίζουμε εάν οι ασθενείς με ACOS έχουν ταχύτερη πρόοδο νόσου και χειρότερη επιβίωση
- ACOS = ↑ κόστος θεραπείας
- ACOS = Ανάγκη για εντατικοποίηση της θεραπείας

ACOS: Μύθος 1

Υπάρχει ξεκάθαρος ορισμός που περιγράφει με σαφήνεια τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του συνδρόμου και της φλεγμονής που επικρατεί



Και το όνομα αυτού…ACOS

ς-ΧΑΠ (ACOS)

υστικής ροής του

σχετίζονται με το

υσχετίζονται με τη

νά χαρακτηριστικά

GINA/GOLD 2014

ACOS: Μύθος 2

Υπάρχουν σαφή κριτήρια, παγκοσμίως αποδεκτά, για τη διάγνωση του ACOS

Η ισπανική άποψη

Consensus Document on the Overlap Phenotype COPD–Asthma in COPD☆

Juan José Soler-Cataluña,[a,*] Borja Cosío,[b] José Luis Izquierdo,[c] José Luis López-Campos,[d] José M. Marín,[e] Ramón Agüero,[f] Adolfo Baloira,[g] Santiago Carrizo,[e] Cristóbal Esteban,[h] Juan B. Galdiz,[i] M. Cruz González,[j] Marc Miravitlles,[k] Eduard Monsó,[l] Teodoro Montemayor,[m] Josep Morera,[n] Francisco Ortega,[d] Germán Peces-Barba,[o] Luis Puente,[p] José Miguel Rodríguez,[p] Ernest Sala,[b] Jaume Sauleda,[b] Joan B. Soriano,[q] José Luis Viejo[r]

Proposed Names	% Agreement	% in First Position
Eosinophilic phenotype	72	0
Hyperreactive phenotype	61	28
Mixed COPD/asthma	83	72

Cataluna J, et al. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 331-337.

Mixed COPD/Asthma Phenotype: 2 μείζονα κριτήρια ή 1 μείζον και 2 ελάσσονα κριτήρια

Diagnostic Criteria of the Mixed COPD/Asthma Phenotype That Were Agreed Upon[a]	% of Agreement in Order to Be Considered a Major Criterion[b]	Type of Criterion
Very positive bronchodilator test (increase of FEV_1 ≥15% and ≥400 ml over baseline)	83	Major
Eosinophilia in sputum	78	Major
Personal history of asthma (history before the age of 40)	78	Major
High total IgE	50	Minor
Personal history of atopy	50	Minor
Positive bronchodilator test (increase in FEV_1 ≥12% and ≥200 ml over baseline) on 2 or more occasions	39	Minor

Cataluna J, et al. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 331-337.

Κατηγοριοποίηση της σπουδαιότητας και της εφαρμογής των κριτηρίων

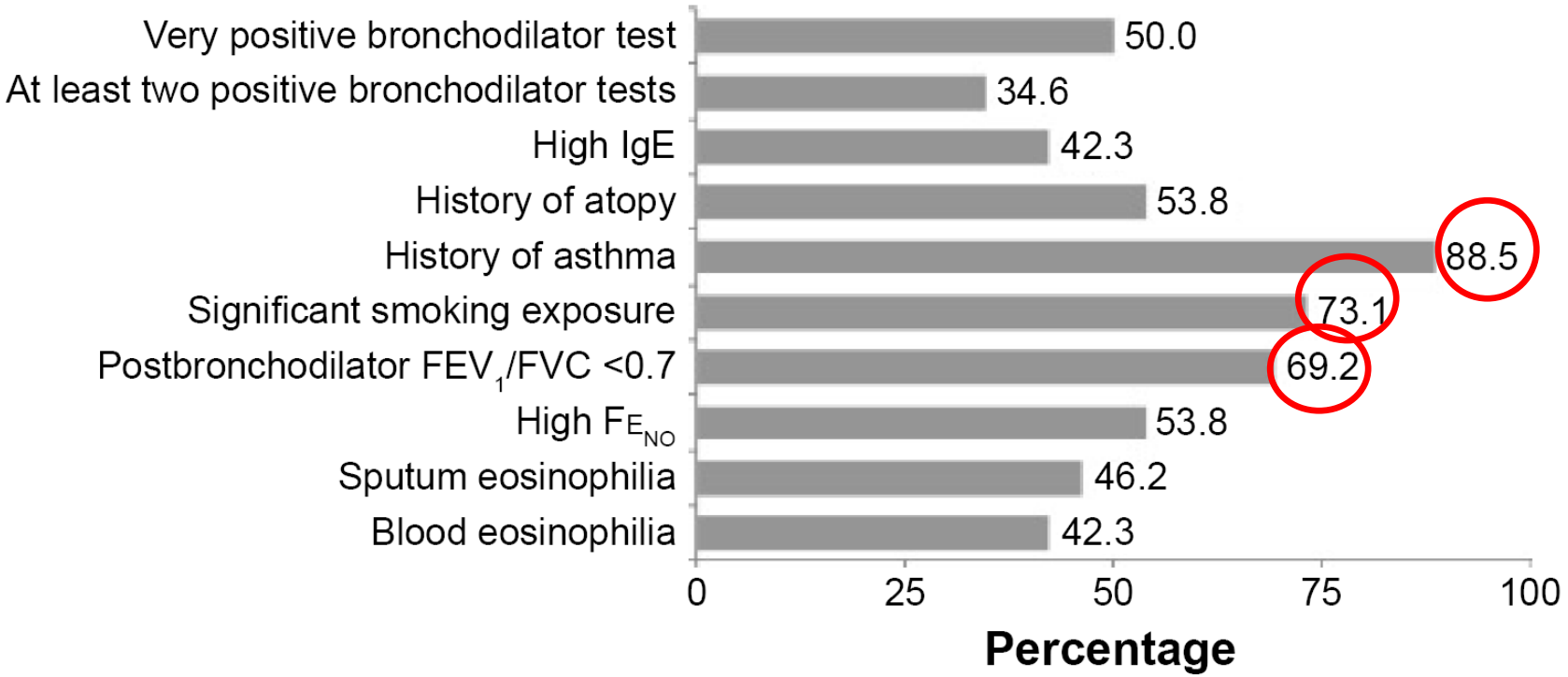
(13 ειδικοί στο άσθμα – 13 ειδικοί στη ΧΑΠ)

	Very important criteria	Important criteria	Less important criteria
Specialized care			
Very applicable	Very positive bronchodilator test (increase in FEV_1 ≥15% and ≥400 mL compared to basal value) Previous history of asthma before 40 years of age	Positive bronchodilator test on two or more occasions Blood eosinophilia	Positive bronchodilator test Family history of atopy and/or asthma
Quite applicable	Elevated FE_{NO}	Total IgE Positive methacholine test History of atopy Rhinitis of any type	Positive skin tests
Not very applicable	Eosinophilia in sputum Positive oral corticosteroid test		Increased or seasonal variability of symptoms Variability of peak flow >20%
Primary care			
Very applicable	Previous history of asthma before 40 years of age	Eosinophilia in blood	
Quite applicable	Very positive bronchodilator test	Rhinitis of any type Elevated total IgE Personal history of atopy	Family history of asthma and/or atopy
Not very applicable	Eosinophilia in sputum Elevated FE_{NO} Positive oral corticosteroid test	Positive bronchodilator test on two or more occasions Positive methacholine test	Increased or seasonal variability of symptoms Positive skin tests Variability in peak flow >20% Positive bronchodilator test

Miravitlles M, et al. *International Journal of COPD* 2015:10 1321–1330.

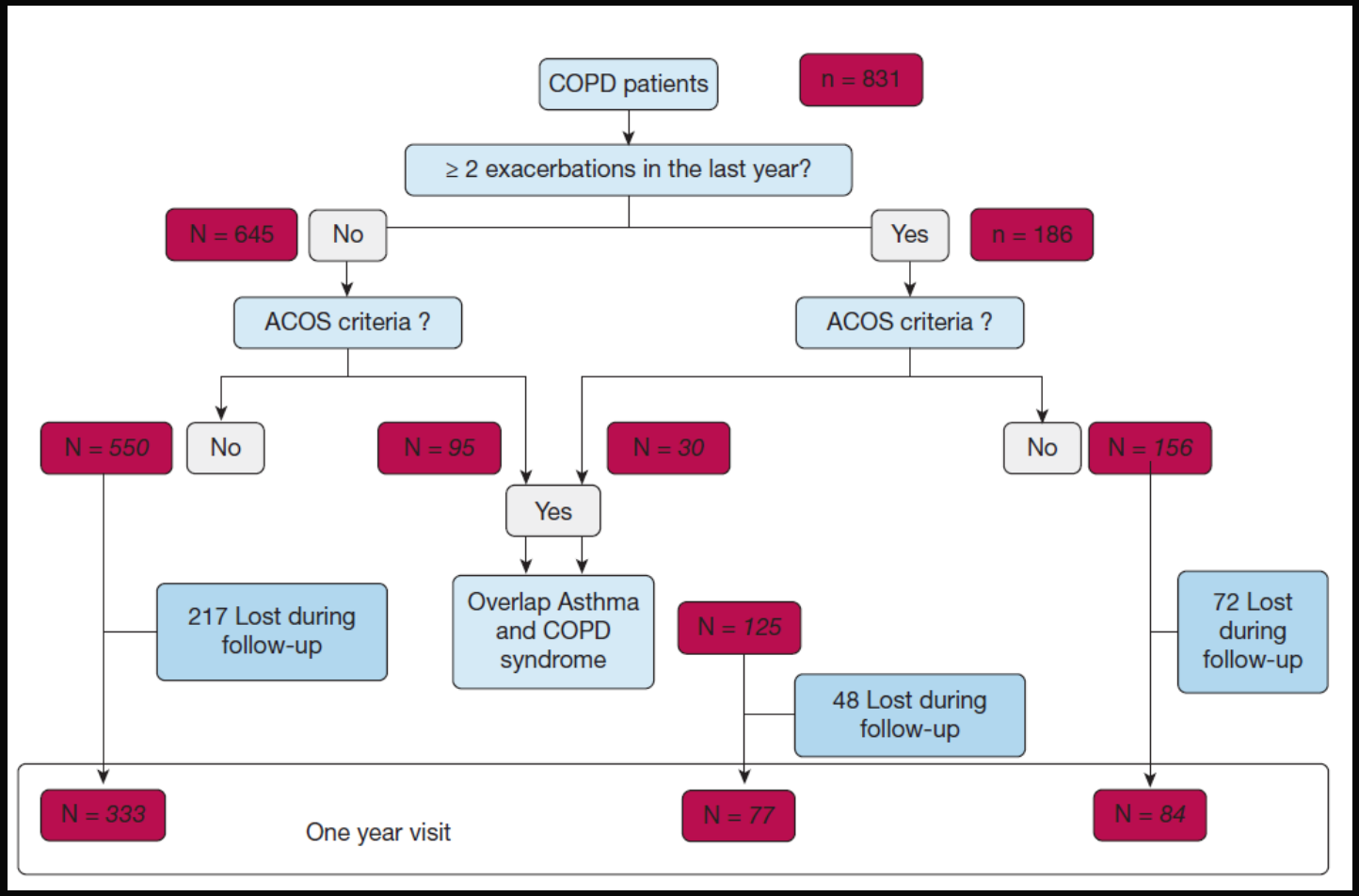
What pulmonologists think about the asthma–COPD overlap syndrome

Κριτήρια που προτιμούνται από τους πνευμονολόγους για τη διάγνωση του ACOS



Miravitlles M, et al. *International Journal of COPD* 2015:10 1321–1330.

Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort



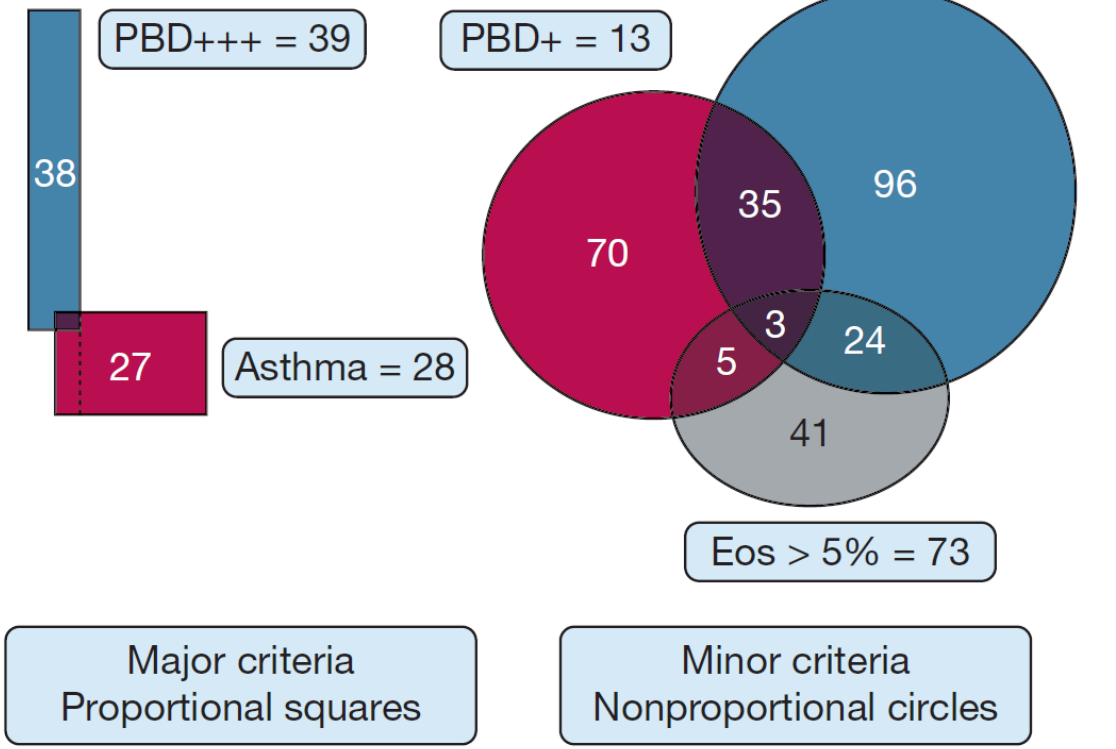
Cosio bG, et al. *CHEST* 2016; 149: 45-52.

831 ασθενείς με ΧΑΠ

125 ασθενείς με ACOS (15%)

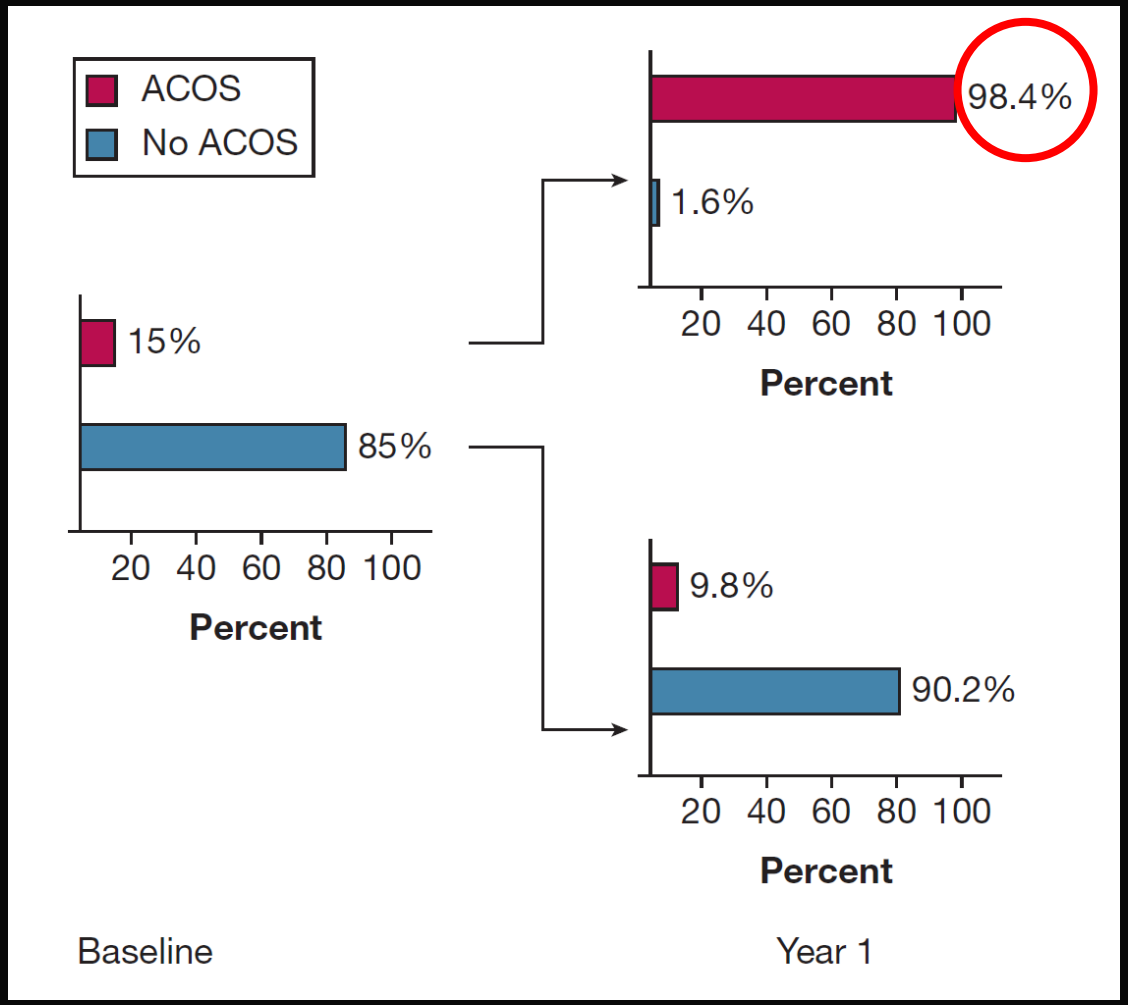
Major Criteria	Minor Criteria
Previous history of asthma	IgE > 100 IU, or
Bronchodilator response to salbutamol > 15% and 400 mL	History of atopy,
	2 separated bronchodilator responses to salbutamol > 12% and 200 mL
	Blood eosinophils > 5%

ACOS: 1 μείζον ή 2 ελάσσονα κριτήρια



Cosio bG, et al. *CHEST* 2016; 149: 45-52.

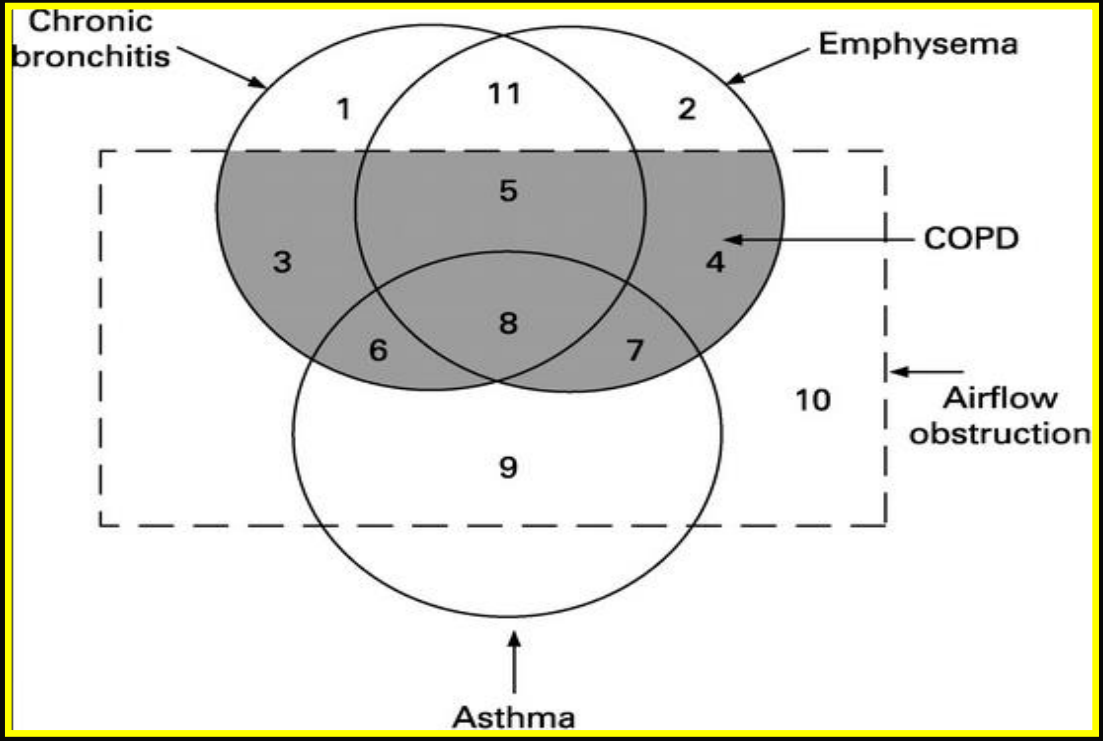
Σταθερότητα κριτηρίων ACOS μετά από ένα έτος παρακολούθησης



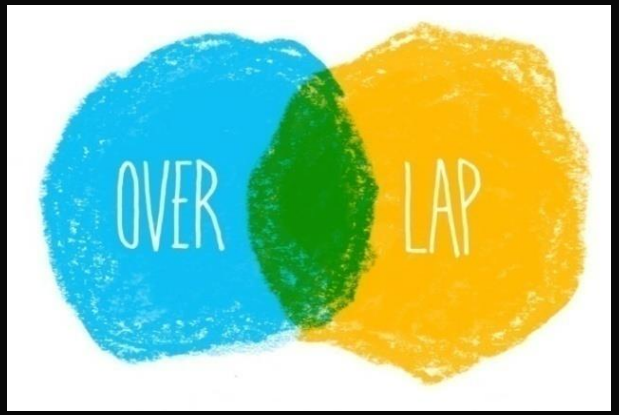
Cosio bG, et al. *CHEST* 2016; 149: 45-52.

ACOS: Μύθος 3

Είναι σαφές από ποια βασική πάθηση ξεκινάμε για να αναζητήσουμε τους ασθενείς με ACOS



Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης Άσθματος και ΧΑΠ: ACOS ή CAOS;



ACOS: Από ποια βασική πάθηση ξεκινάμε;

- Άσθμα ή ΧΑΠ;
- Στην καθημερινή κλινική πρακτική, η πλειοψηφία των ασθενών που διερευνώνται για την ύπαρξη ACOS ξεκινούν συνήθως από τη ΧΑΠ
- Οι θέσεις ομοφωνίας αποφεύγουν να πάρουν θέση
- Η ισπανική άποψη θεωρεί ως δεδομένο την ύπαρξη ΧΑΠ και αναζητά στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της συνύπαρξης άσθματος

Overlap phenotype asthma/COPD

‘’From a clinical point of view, it is composed of COPD patients with increased reversibility and/or of smoker asthmatics with fixed airflow obstruction.

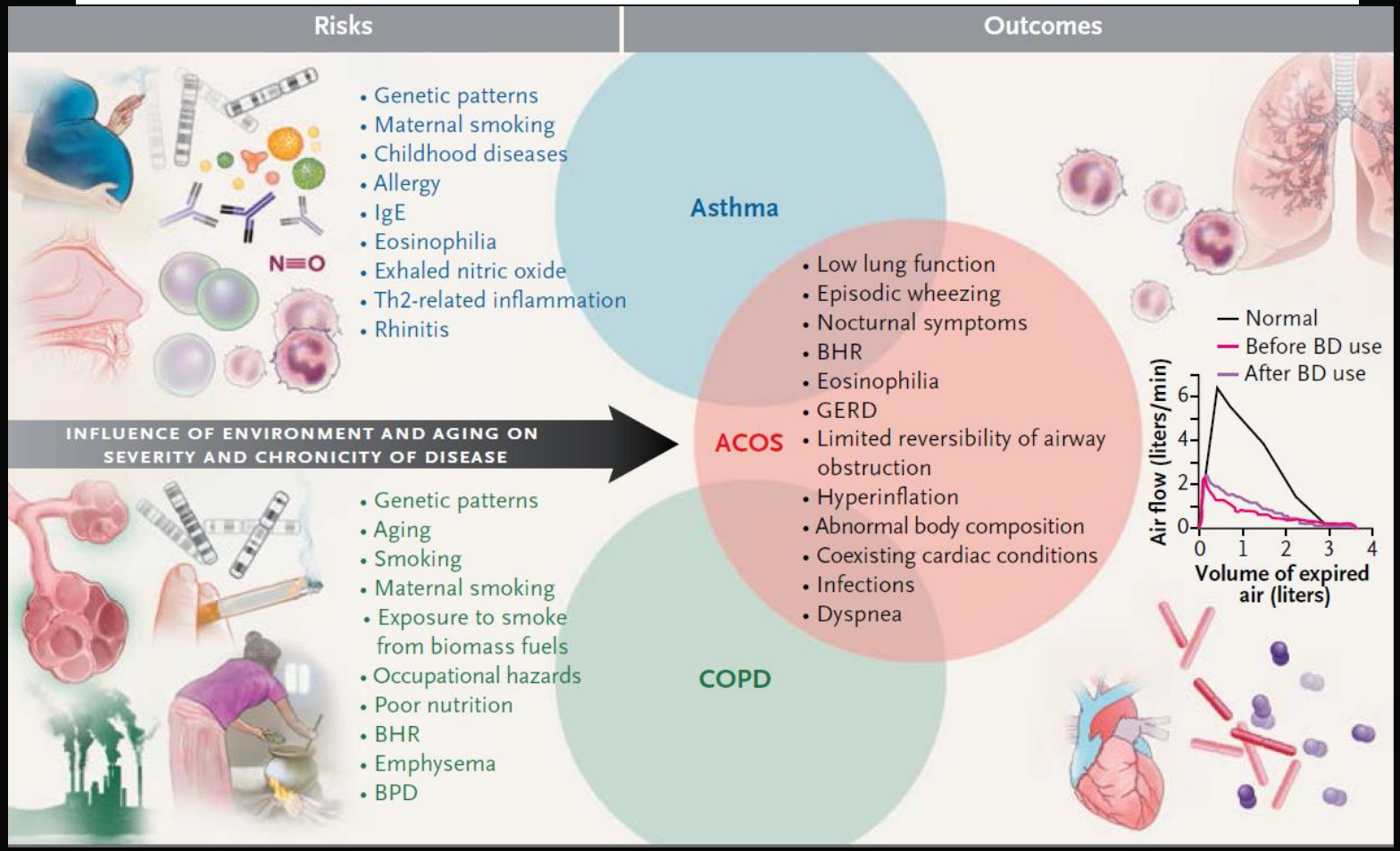
Are they just the same patients with different names? Probably yes.’’

Barbara Piras and Marc Miravitlles. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012; 7: 8.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

The Asthma–COPD Overlap Syndrome

Dirkje S. Postma, M.D., Ph.D., and Klaus F. Rabe, M.D., Ph.D.



Postma DS, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 1241-9.

Αποφρακτικά νοσήματα των αεραγωγών

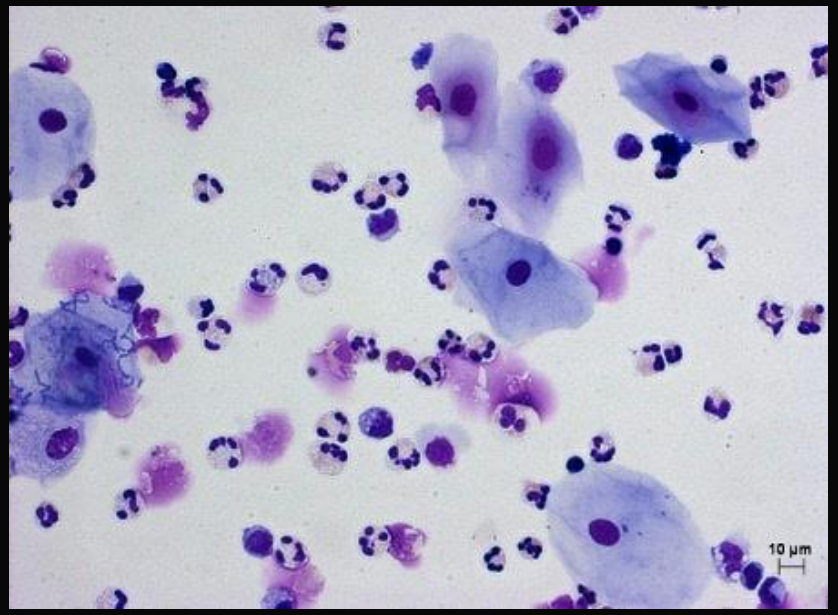
Table 1. Four Examples of Patients with Obstructive Airway Disease.*

Characteristic	Patient with "Easy" Asthma	Patient with "Easy" COPD	Patient with ACOS Stemming from Asthma	Patient with ACOS Stemming from COPD
Age (yr)	21	65	45	45
Atopy	Yes	No	Yes	Yes
Current smoker	No	Yes	No	Yes
Pack-years	0	95	0	20
Dyspnea	Recurrent	Chronic	Chronic with flares	Chronic with flares
Wheezing	Yes	No	Yes	Yes
Reversible airway obstruction	Yes	No	No	Yes
Bronchial hyperresponsiveness	Yes	No	Yes	Yes or no

Postma DS, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 1241-9.

ACOS: Μύθος 4

Το ACOS χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένο φλεγμονώδες πρότυπο



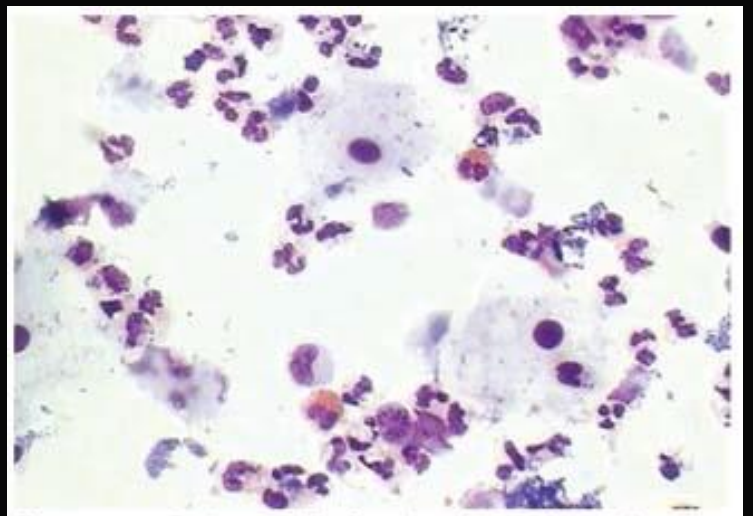
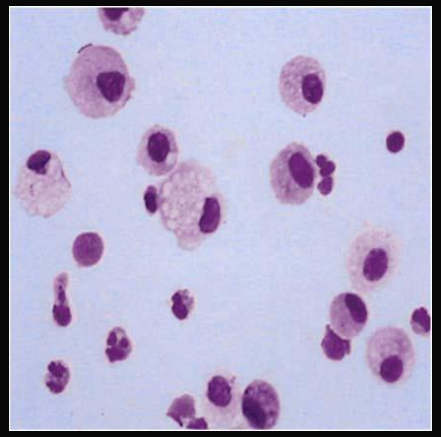
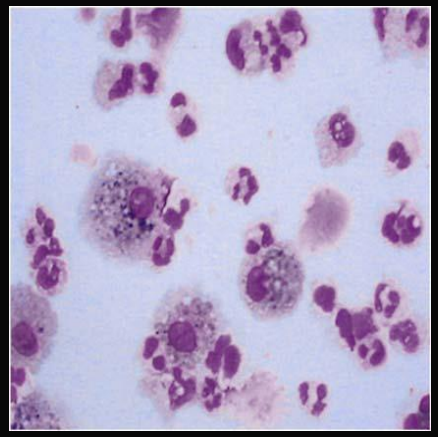


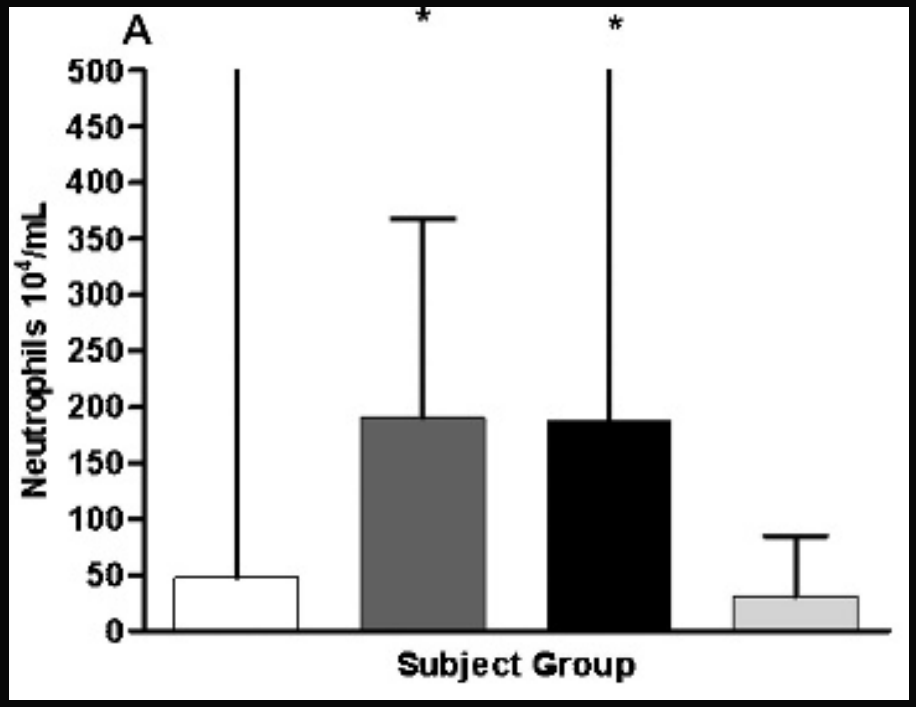
Figure 3 - Patient with chronic obstructive pulmonary disease without exacerbation for more than two months with eosinophils in induced-sputum material

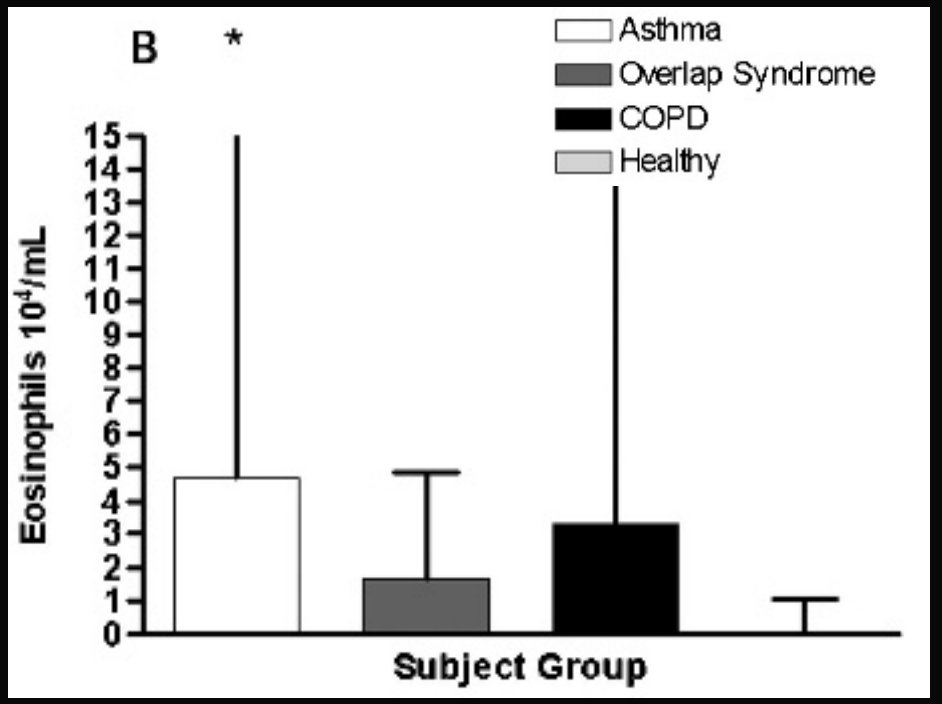
ACOS: Αλλάζει το φλεγμονώδες πρότυπο;

- GINA/Ισπανικές θέσεις: θεωρούν ως το σημαντικότερο στοιχείο την ηωσινοφιλική φλεγμονή, που μπορεί να ορίζεται είτε με τη μέτρηση του εκπνεόμενου FeNO είτε με την αξιολόγηση των ηωσινοφίλων στα πτύελα
- Αυτός όμως ο ηωσινοφιλικός καθορισμός αποτελεί βιολογικό δείκτη που διακρίνει το ACOS από τις συνιστώσες του ή απλά απαιτείται για να λάβει ασθματικό χαρακτήρα μια προϋπάρχουσα ΧΑΠ;

Overlap vs Asthma: ↑ Ουδετερόφιλα (πτύελα)



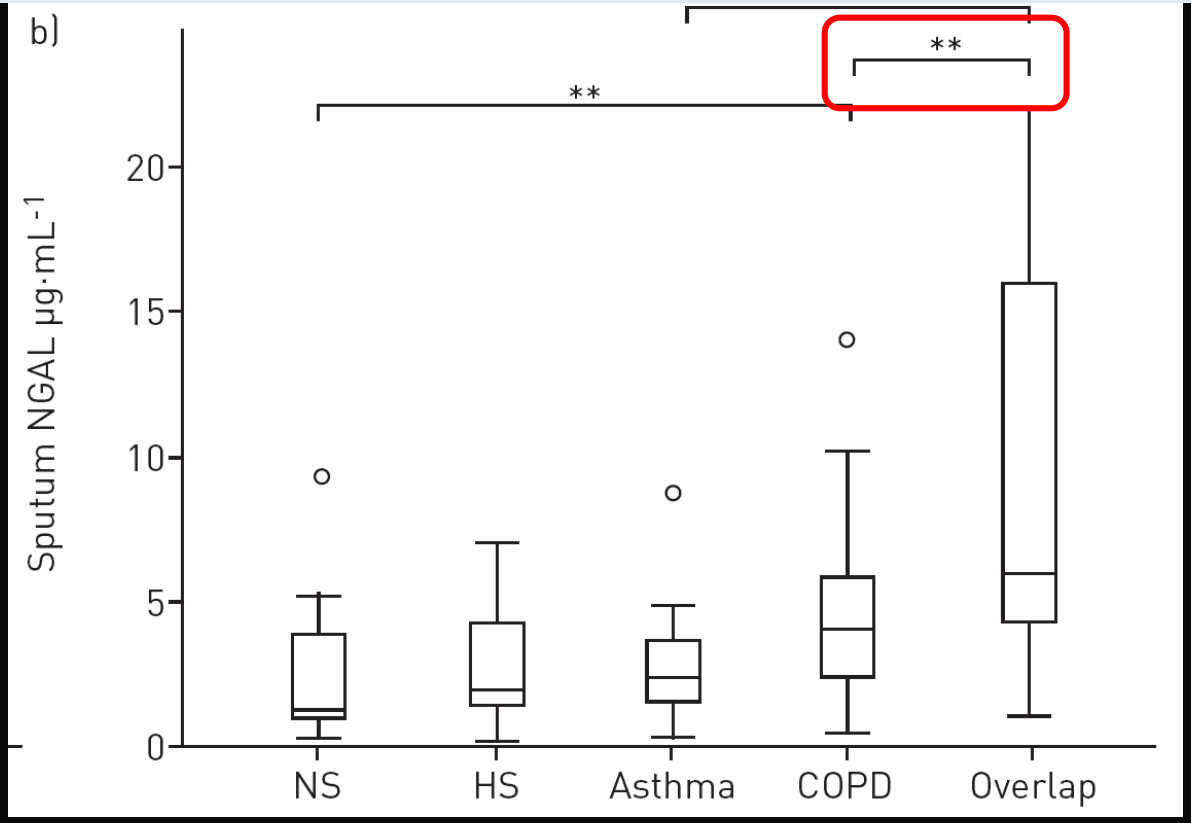


Gibson PG, et al. *Thorax* 2009; 64: 728–735.

Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD–asthma overlap

neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): neutrophil-derived molecule

Increased induced sputum levels of NGAL might be a characteristic feature of overlap, suggesting enhanced neutrophilic airway inflammation and/or airway epithelial injury in COPD–asthma overlap.



Iwamoto H, et al. *Eur Respir J* 2014; 43: 421–429.

Προκλητά πτύελα: Κυτταρικοί πληθυσμοί

	NS	HS	Asthma	COPD	Overlap
Subjects n	26	23	32	39	14
Females/males n	10/16	11/12	16/16	13/26	5/9
Age years	46.9±2.6	47.6±2.5	58.3±1.5	62.4±1.1	61.2±1.5
BMI kg·m^{-2}	28.2±1.0	26.9±1.0	27.5±1.0	25.5±0.7	28.3±1.9
Smoking status					
Former smoker	0	0	17 (53)	13 (33)	8 (57)
Current smoker	0	23 (100)	4 (13)	26 (67)	6 (43)
Pack-years	0	25.8±3.7	16.1±3.8	47.8±3.8	36.9±6.1
Allergy	4 (15)	9 (40)	18 (56)	11 (28)	5 (36)
ICS use	0	0	28 (88)	13 (33)	14 (100)
Postbronchodilator					
FVC L	4.7±0.2	4.4±0.3	3.5±0.2	3.2±0.2	3.2±0.3
FEV_1 L	3.9±0.2	3.5±0.2	2.6±0.1	1.9±0.1	1.9±0.2
FEV_1 % pred	103.8±2.1	96.0±3.6	77.0±3.0	57.9±3.2	55.3±3.1
FEV_1/FVC	83.9±1.1	80.1±1.3	80.9±1.7	62.6±2.4	69.9±4.1
*D*LCO % pred	93.8±4.6	89.4±2.8	87.8±5.6	62.9±4.2	66.8±5.2
$\Delta FEV_1^{\#}$ mL	110±31	78±38	173±36	109±30	203±49
$\Delta FEV_1^{\#}$ %	3.1±0.9	2.4±1.1	7.8±1.6	7.5±1.3	13.0±4.0
PEF diurnal variability %			28.1±2.0	17.2±1.8	37.9±4.8
Differential sputum cell counts %					
Eosinophils	1.5±0.8	0.9±0.6	6.3±1.9	1.4±0.5	8.3±3.5
Neutrophils	34.7±2.7	41.9±5.4	53.4±4.6	63.1±3.6	68.2±4.1
Macrophages	59.11±3.3	54.3±5.6	41.3±4.4	32.9±3.7	21.8±3.5

Iwamoto H, et al. *Eur Respir J* 2014; 43: 421–429.

Biological clustering supports both "Dutch" and "British" hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease

- 86 ασθενείς με σοβαρό άσθμα – 75 με μέτρια/σοβαρή ΧΑΠ
- Cluster analyses - 18 κυτταροκίνες στα πτύελα
- Οι υποπληθυσμοί επικυρώθηκαν σε μία ανεξάρτητη ομάδα με σοβαρό άσθμα (n=166) και μία ομάδα με ΧΑΠ (n=58)

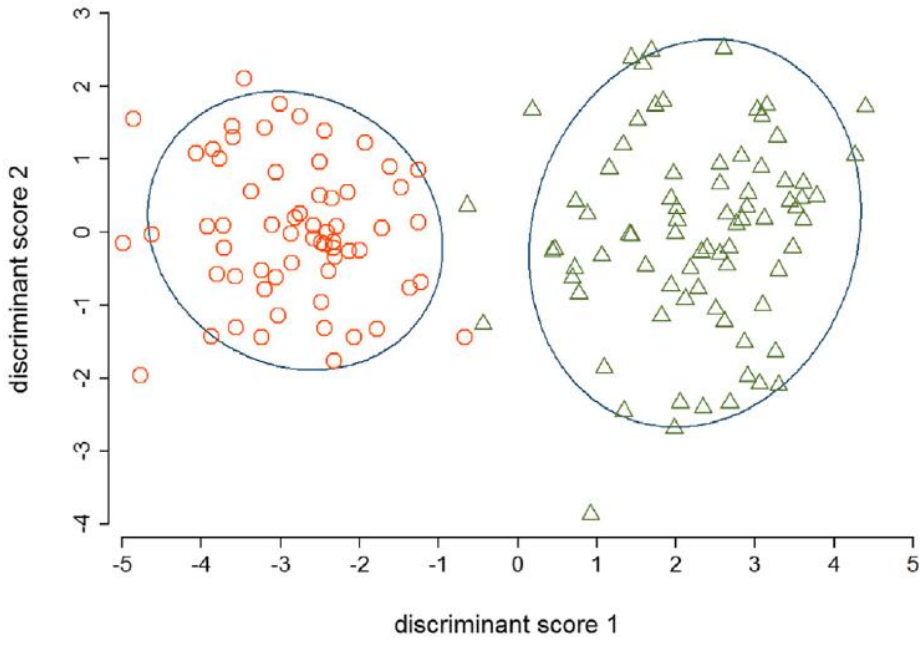
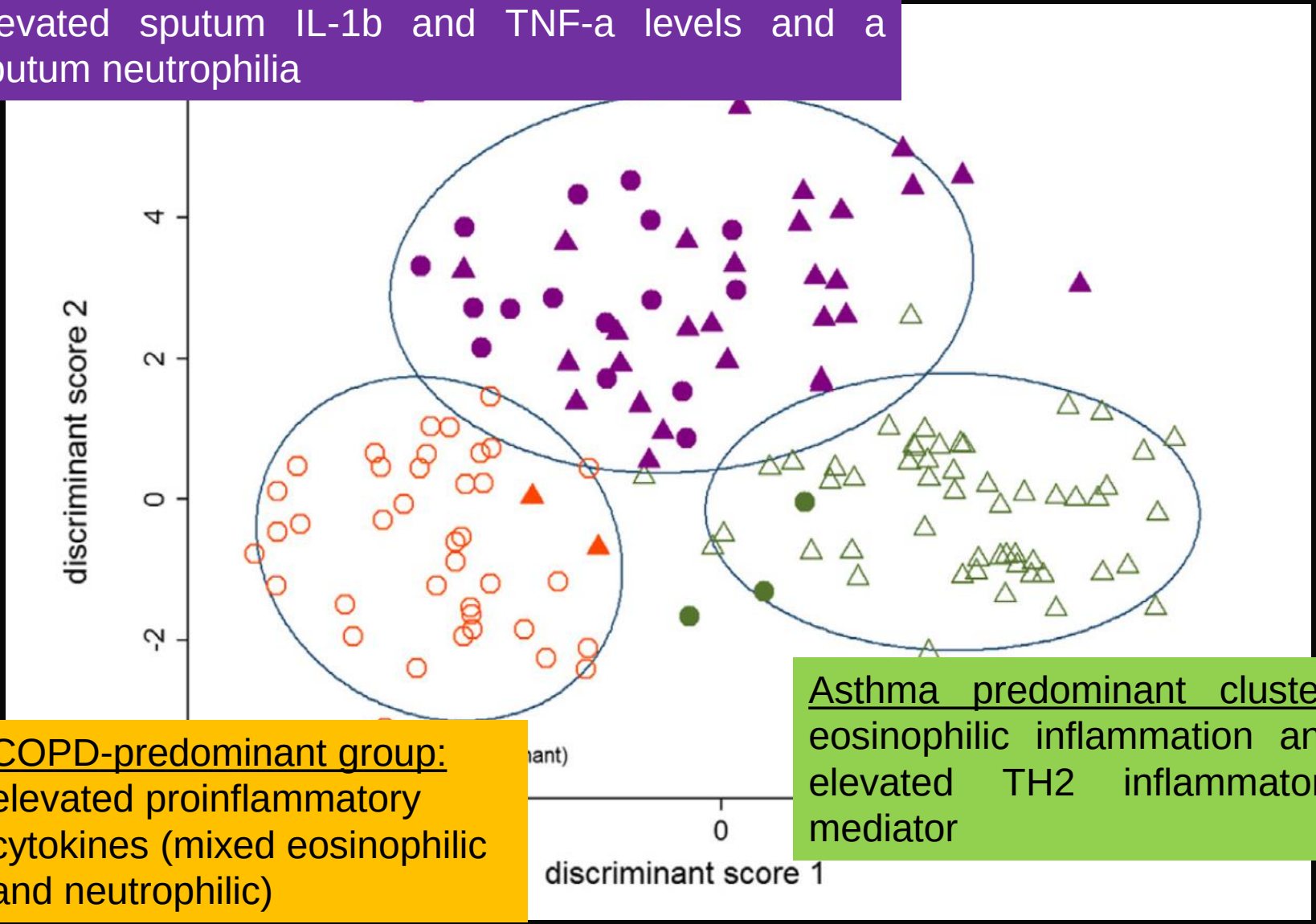


FIG 1. Discriminant function of demographic, clinical, lung function, and sputum cytokines characteristics across asthma and COPD. *Hollow triangles* indicate asthma and *hollow circles* indicate COPD.

Ghebre MA, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2014

Asthma and COPD overlap group that clinically had: chronic bronchitis, increased bacterial colonization, elevated sputum IL-1b and TNF-a levels and a sputum neutrophilia



COPD-predominant group: elevated proinflammatory cytokines (mixed eosinophilic and neutrophilic)

Asthma predominant cluster: eosinophilic inflammation and elevated TH2 inflammatory mediator

Ghebre MA, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2014

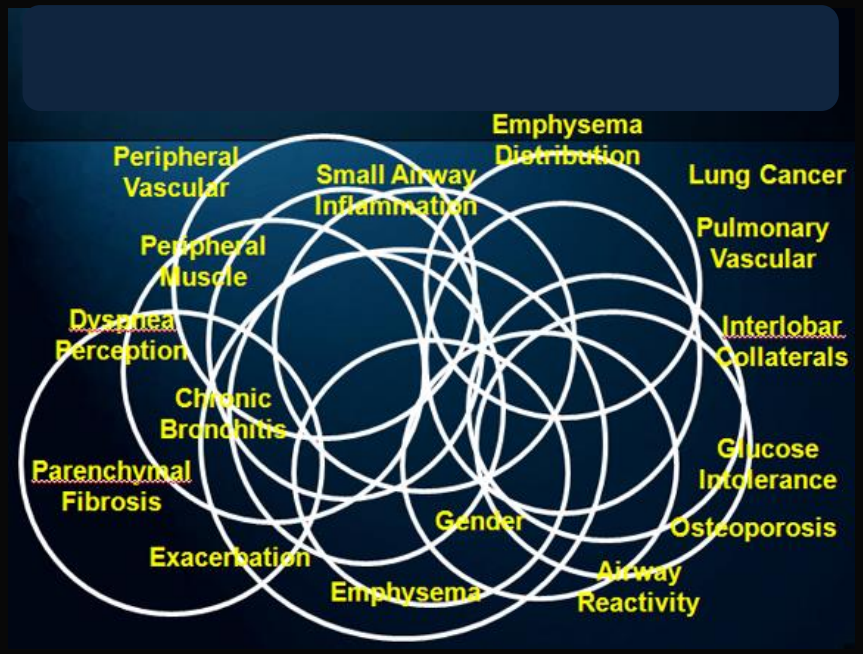
ACOS: Αλλάζει το φλεγμονώδες πρότυπο; Διαφορετικό φλεγμονώδες πρότυπο, με μικτά χαρακτηριστικά (που πλησιάζουν πιο πολύ στη ΧΑΠ), χωρίς να γνωρίζουμε ποιο ακριβώς είναι

- Πόσο η παραπάνω ανάλυση βοηθά στο χαρακτηρισμό του συνδρόμου; Μάλλον καθόλου
- Οι περισσότεροι ερευνητές που προσπαθούν να διακρίνουν το ACOS από τις συνιστώσες του χρησιμοποιώντας φλεγμονώδεις δείκτες δεν έχουν καταφέρει να αποτυπώσουν κλινικά σημαντικές διαφορές
- Συνδυασμός βιολογικών δεικτών που να χαρακτηρίζουν άσθμα και ΧΑΠ ξεχωριστά πιθανώς να ενισχύσουν τη διακριτική δυνατότητα

Λουκίδης Σ, Μπακάκος Π, Κωστίκας Κ. ΠΝΕΥΜΩΝ 2014

ACOS: Μύθος 5

Το ACOS είναι σύνδρομο



Πληθυσμοί ασθενών που χαρακτηρίζονται ότι πάσχουν από ACOS

Διαφορετικοί φαινότυποι, όπως:

- Ασθενείς με ΧΑΠ και ηωσινοφιλική φλεγμονή
- Ασθενείς με άσθμα και σοβαρή νόσο (κυρίως ουδετεροφιλική φλεγμονή)
- Ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν (κυρίως ουδετεροφιλική φλεγμονή)
- Ασθενείς με άσθμα και μόνιμη απόφραξη των αεραγωγών χωρίς αναστρεψιμότητα (λόγω δομικών αλλαγών)

Editorial

Asthma-COPD Overlap

Peter J. Barnes, Master FCCP
London, England

PODCAS

obstruction due to structural changes. Thus, it may be better to refer to asthma-COPD overlap (ACO), rather than ACOS.[2] Indeed, the patients who receive a primary

ACOS: Πραγματικότητα 1

Το ACOS ανιχνευόταν από τις κατευθυντήριες οδηγίες GINA και GOLD πριν οριστεί επίσημα στις οδηγίες GINA/GOLD 2014

Distinguishing Asthma from COPD

- Individuals with asthma who are exposed to noxious agents (particularly cigarette smoking) may develop fixed airflow limitation and a mixture of "asthma-like" inflammation and "COPD-like" inflammation.

GINA 2013

- In some patients with chronic asthma, a clear distinction from COPD is not possible using current imaging and physiological testing techniques, and it is assumed that asthma and COPD coexist in these patients.

GOLD 2013

ACOS: Πραγματικότητα 2

Στις μεγάλες κλινικές μελέτες της ΧΑΠ φαίνεται ότι συμμετείχαν ασθενείς με ACOS

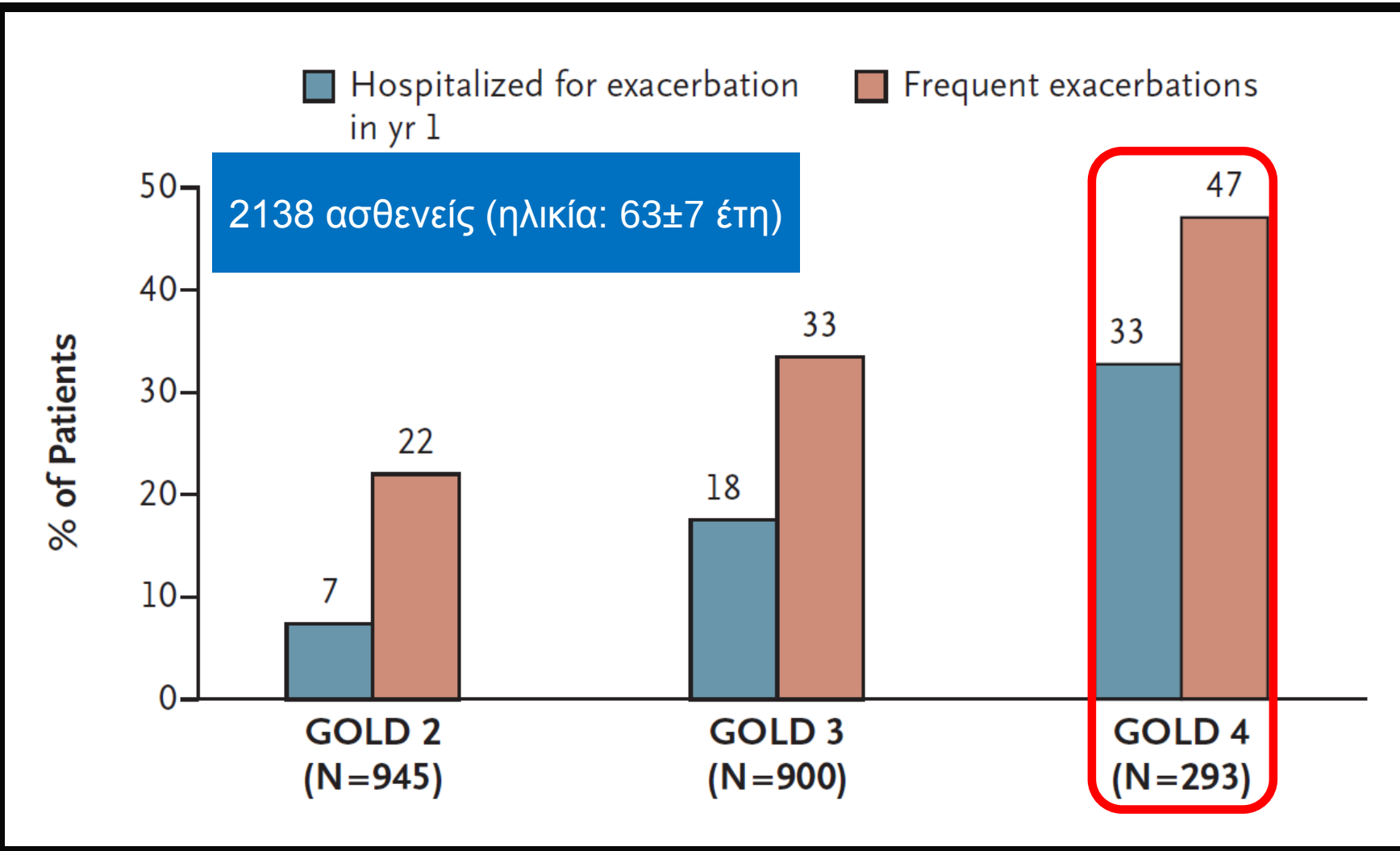
Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

John R. Hurst, M.B., Ch.B., Ph.D., Jørgen Vestbo, M.D., Antonio Anzueto, M.D., Nicholas Locantore, Ph.D., Hana Müllerova, Ph.D., Ruth Tal-Singer, Ph.D., Bruce Miller, Ph.D., David A. Lomas, Ph.D., Alvar Agusti, M.D., Ph.D., William MacNee, M.B., Ch.B., M.D., Peter Calverley, M.D., Stephen Rennard, M.D., Emiel F.M. Wouters, M.D., Ph.D., and Jadwiga A. Wedzicha, M.D., for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators*

Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Peter M.A. Calverley, M.D., Julie A. Anderson, M.A., Bartolome Celli, M.D., Gary T. Ferguson, M.D., Christine Jenkins, M.D., Paul W. Jones, M.D., Julie C. Yates, B.S., and Jørgen Vestbo, M.D., for the TORCH investigators*

Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease



Hurst J, et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.

2ος ισχυρότερος προβλεπτικός παράγοντας επόμενης παρόξυνσης: Οπισθοστερνικός καύσος

Table 3. Factors Associated with Increased Exacerbation Frequency in the Stepwise Multivariate Model.*

Factor	Number of Exacerbations						P Value for Overall Model
	≥2 vs. 0		1 vs. 0		≥2 vs. 1		
	odds ratio (95% CI)	*P value*	*odds ratio (95% CI)*	*P value*	*odds ratio (95% CI)*	*P value*	
Exacerbation during previous yr — any vs. none	5.72 (4.47–7.31)	<0.001	2.24 (1.77–2.84)	<0.001	2.55 (1.96–3.31)	<0.001	<0.001
FEV_1 — per 100-ml decrease	1.11 (1.08–1.14)	<0.001	1.06 (1.03–1.08)	<0.001	1.05 (1.02–1.09)	<0.001	<0.001
SGRQ score for COPD — per increase of 4 points	1.07 (1.04–1.10)	<0.001	1.01 (0.99–1.04)	0.38	1.06 (1.03–1.09)	<0.001	<0.001
History of reflux or heartburn — yes vs. no	2.07 (1.58–2.72)	<0.001	1.61 (1.23–2.10)	<0.001	1.29 (0.97–1.70)	<0.005	<0.001
White-cell count — per increase of $1\times10^3/mm^3$	1.08 (1.03–1.14)	0.002	1.02 (0.97–1.08)	0.45	1.06 (1.01–1.12)	<0.001	0.007

Hurst J, et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.

Bronchodilator responsiveness in patients with COPD

Eur Respir J 2008; 31: 742-750

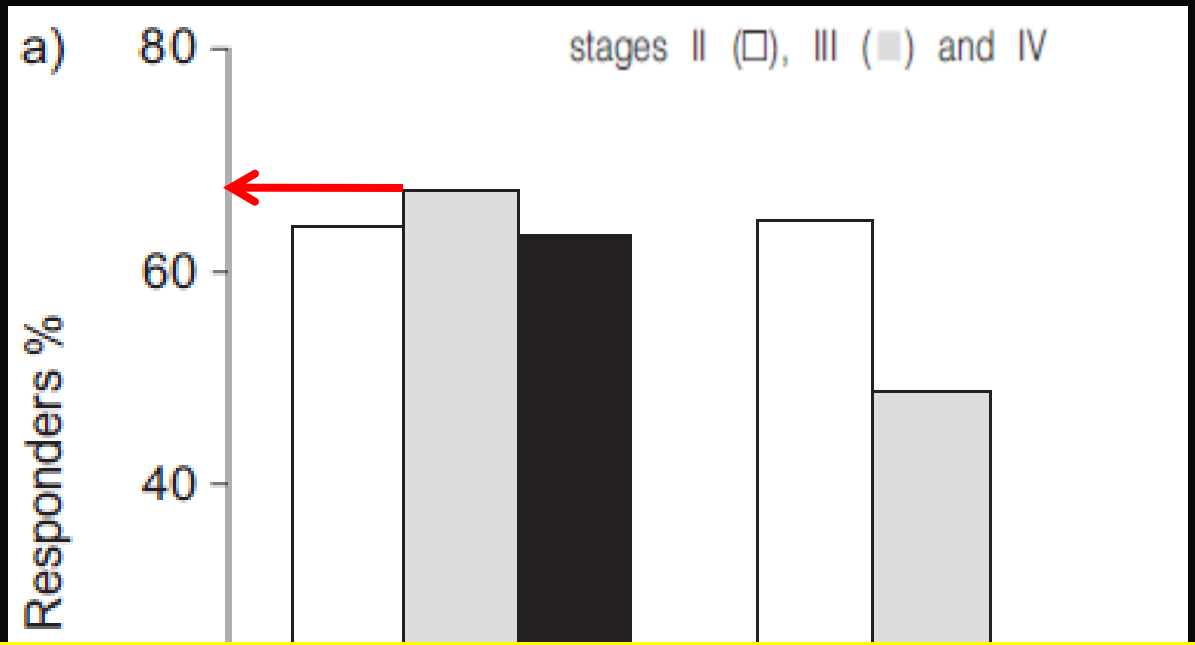
D.P. Tashkin*, B. Celli#, M. Decramer¶, D. Liu+, D. Burkhart+, C. Cassino+ and S. Kesten§

- 5756 moderate-to-very-severe COPD patients
- Pre-bronchodilator spirometry was performed and then the patients received four inhalations of ipratropium (80 mg via metered-dose inhaler) followed 60 min later by four inhalations of salbutamol (400 mg via metered-dose inhaler) to ensure maximal or near-maximal bronchodilation

Tashkin DP, et al. *ERJ* 2008; 31: 742-750.

Ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή: $\Delta FEV_1 \geq 15\%$ → **65.6%**

Ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή: $\Delta FEV_1 \geq 12\%$ και $\geq 200ml$ → **53.9%**



<u>Αναστρεψιμότητα μετά βρογχοδιαστολή σε ασθενείς με ΧΑΠ</u>: Δεν είναι επαναλήψιμη και είναι διαφορετική με συνδυασμούς βρογχοδιασταλτικών

Calverley PM, et al. *Thorax* 2003

Tashkin D, et al. *ERJ* 2008

ACOS: Πραγματικότητα 3

- Η επίπτωση του ACOS ποικίλλει στις διάφορες μελέτες (10-55%)
- Υπαρκτή οντότητα με σημαντικά ποσοστά ανάμεσα στους ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ
- Σχετική συμφωνία μεταξύ των μελετών = 10-20% ασθενών με ΧΑΠ έχουν χαρακτηριστικά άσθματος
- Σε πληθυσμούς ασθματικών η επίπτωση του ACOS είναι μεγαλύτερη (αρκετοί ασθματικοί καπνίζουν και περίπου το 5% πάσχει από σοβαρό άσθμα με μεγαλύτερη αναλογία ασθενών με απόφραξη αεραγωγών χωρίς αναστρεψιμότητα)

The Proportional Venn Diagram of Obstructive Lung Disease*

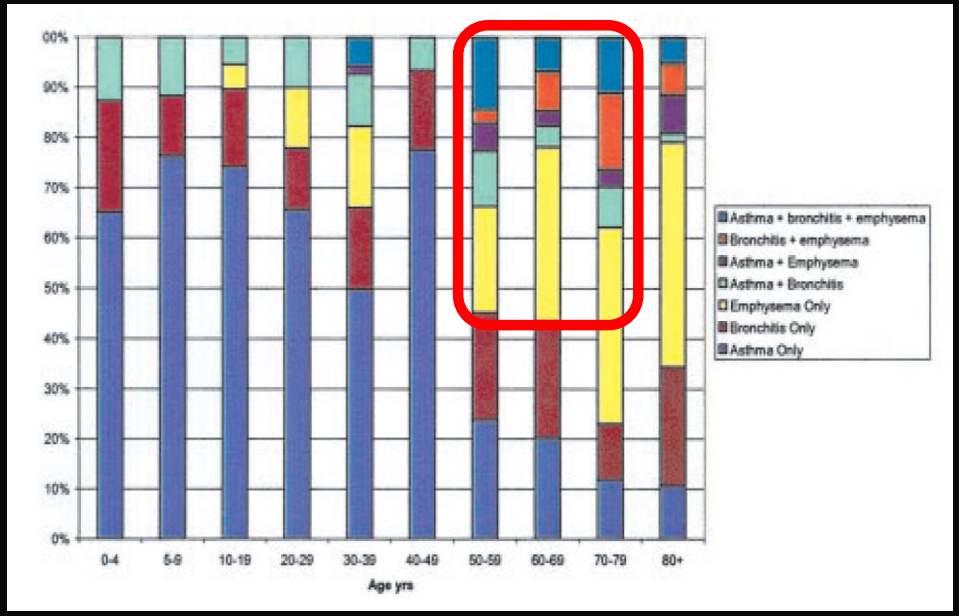
Two Approximations From the United States and the United Kingdom

- US National Health and Nutrition Examination (NHANES) III (1988 to 1994) και UK General Practice Research Database (GPRD) (1998): Ασθενείς με αποφρακτικά νοσήματα

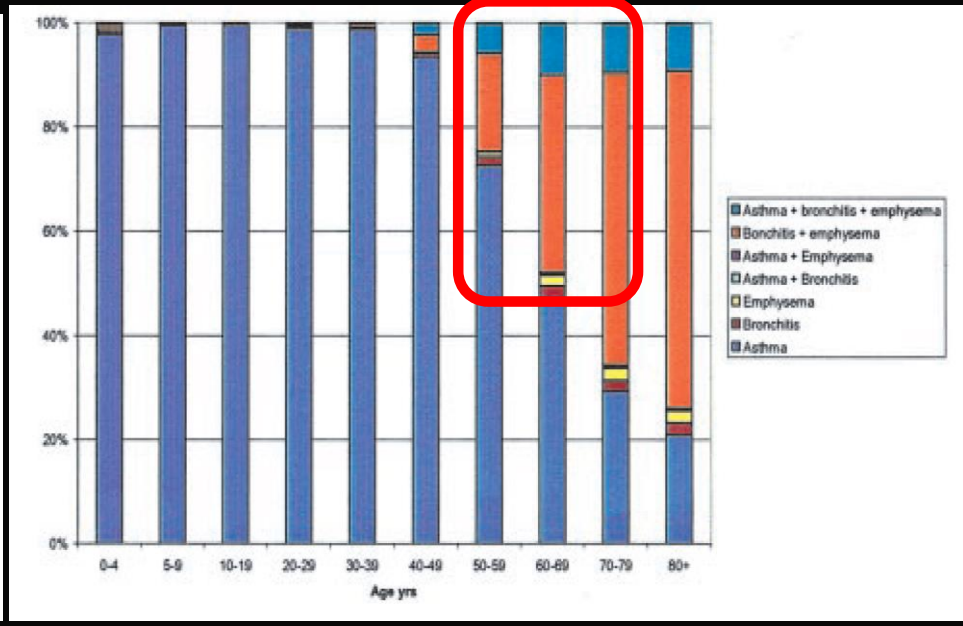
Characteristics	NHANES III			GPRD		
	No. (%)	Female, No. (%)	Mean Age, yr	No. (%)	Female, No. (%)	Mean Age, yr
Asthma only	10,710,843 (4.27)	5,939,434 (2.37)	28.6	1,277,297 (2.16)	669,942 (1.13)	29.7
Chronic bronchitis only	4,612,955 (1.84)	3,048,853 (1.21)	42.8	15,822 (0.03)	8,248 (0.01)	59.0
Emphysema only	2,300,062 (0.92)	851,042 (0.34)	63.3	9,223 (0.02)	3,412 (0.01)	67.3
Asthma + chronic bronchitis	2,255,186 (0.90)	1,435,115 (0.57)	38.2	3,037 (0.01)	1,912 (0.00)	55.1
Asthma + emphysema	318,211 (0.13)	153,064 (0.06)	65.2	1,125 (0.00)	487 (0.00)	66.9
Chronic bronchitis + emphysema	441,481 (0.18)	162,951 (0.07)	68.4	244,634 (0.41)	108,051 (0.18)	69.4
Asthma + chronic bronchitis + emphysema	596,376 (0.24)	181,616 (0.07)	61.4	57,850 (0.10)	30,068 (0.05)	66.2
Total country population	251,097,002 (100.0)		34.3	59,237,000 (100.0)		37.6

Soriano JB, et al. *CHEST* 2003; 124: 474–481.

NHANES III - USA



GPRD - UK



- Ασθενείς με αποφρακτικά νοσήματα:

17% στις ΗΠΑ και 19% στο Ηνωμένο Βασίλειο → ΧΑΠ και Άσθμα

Αύξηση του ποσοστού με την αύξηση της ηλικίας (≥ 50 ετών)

Soriano JB, et al. *CHEST* 2003; 124: 474–481.

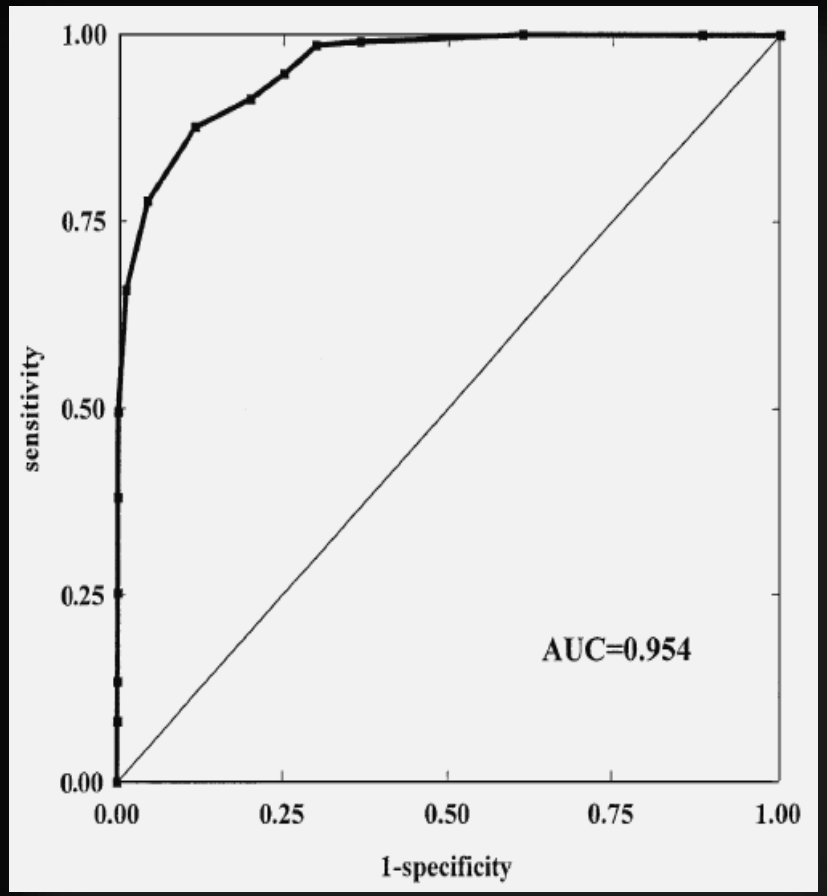
Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης Άσθματος-ΧΑΠ: Τι λένε οι ασθενείς;

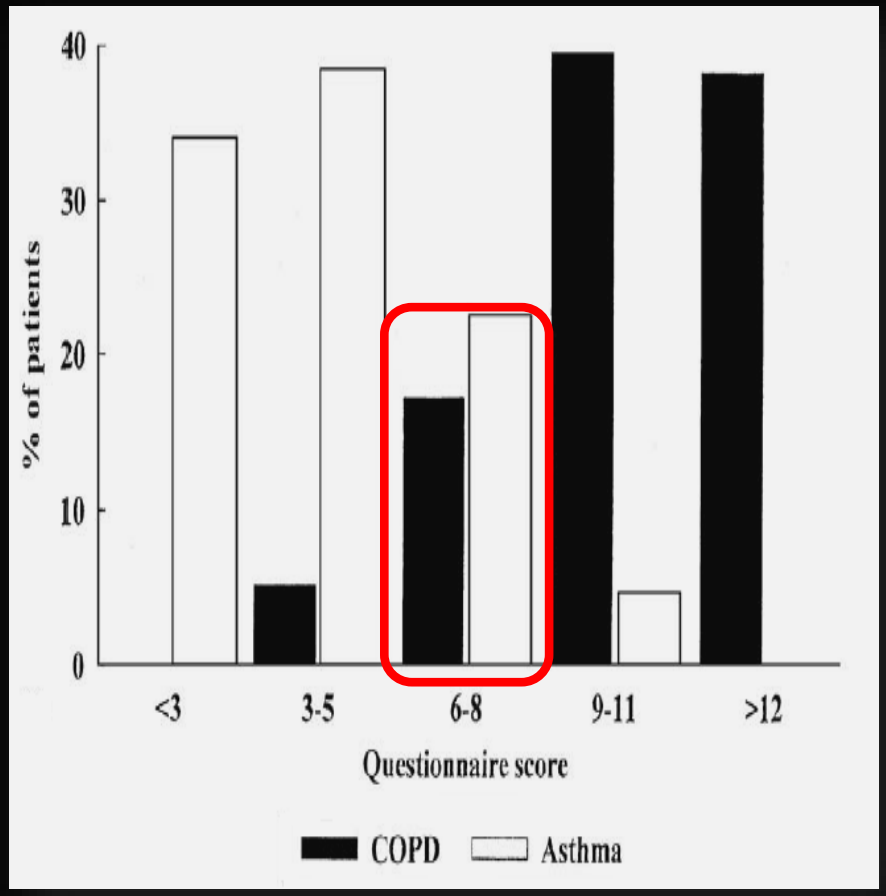
- 547 ενήλικες ασθενείς : 337 με Άσθμα και 210 με ΧΑΠ
- Ερωτηματολόγιο με σκοπό τη διάκριση των δύο νόσων
- Διαβάθμιση με 0-15 πόντους
- Διάγνωση ΧΑΠ: υψηλό σκορ
- Διάγνωση άσθματος: χαμηλό σκορ
- Cut-off score: 7

Beeh KM et al. *Respir Med* 2004; 98: 591-597.

Περίπου 20% των ασθενών → Σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης (score 6-8)

Cutoff = 7 points, S=87.6%, Sp=87.2%



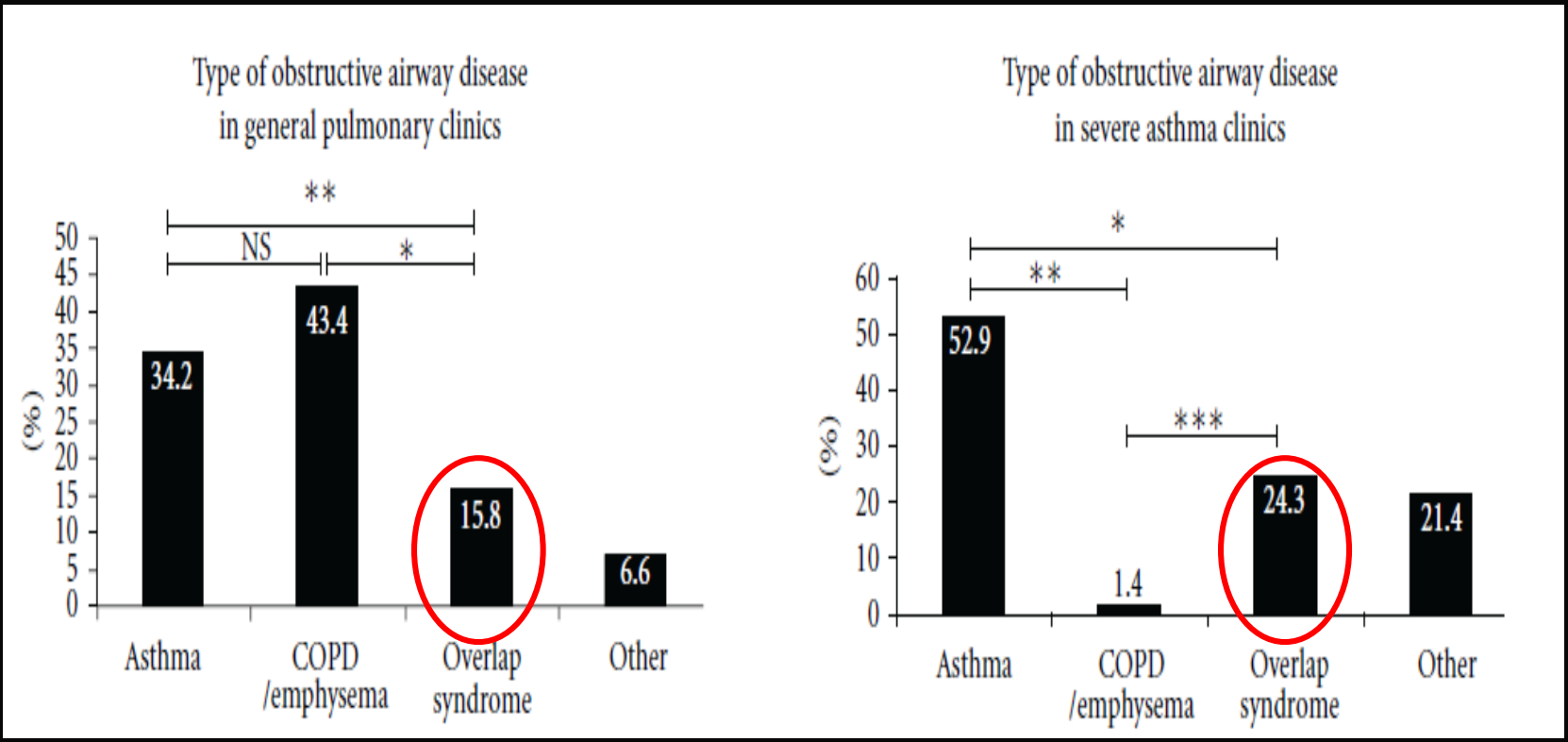


Beeh KM et al. *Respir Med* 2004; 98: 591-597.

The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly

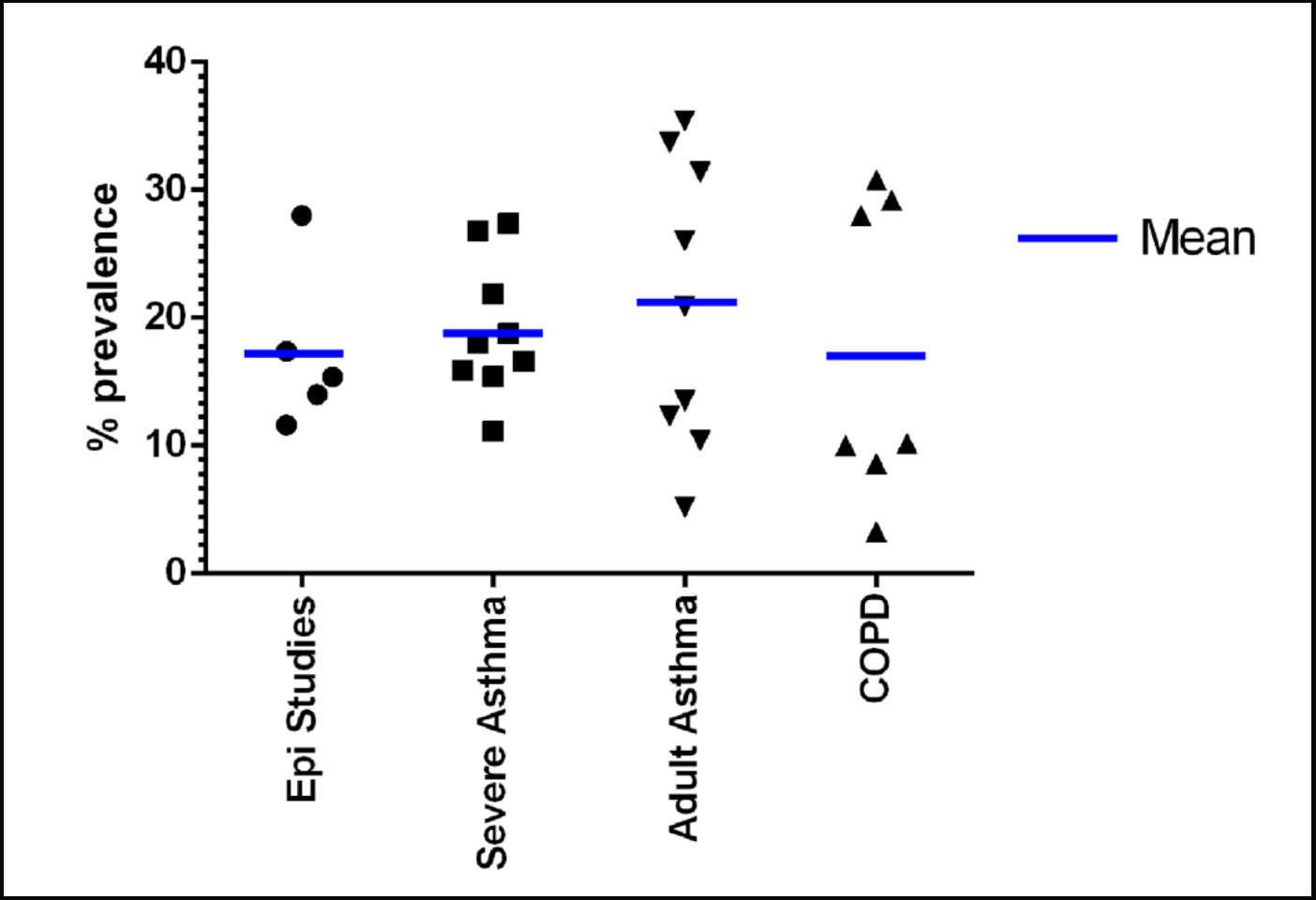
***J Allergy* 2011**

Amir A. Zeki,[1,2] Michael Schivo,[1,2] Andrew Chan,[1,3] Timothy E. Albertson,[1,3] and Samuel Louie[1]



Zeki AA, et al. *J Allergy* 2011

Επίπτωση του ACOS σε μελέτες διαφορετικού σχεδιασμού



Gibson PG, et al. *Thorax* 2015; 70:683–691.

ACOS: Πραγματικότητα 4

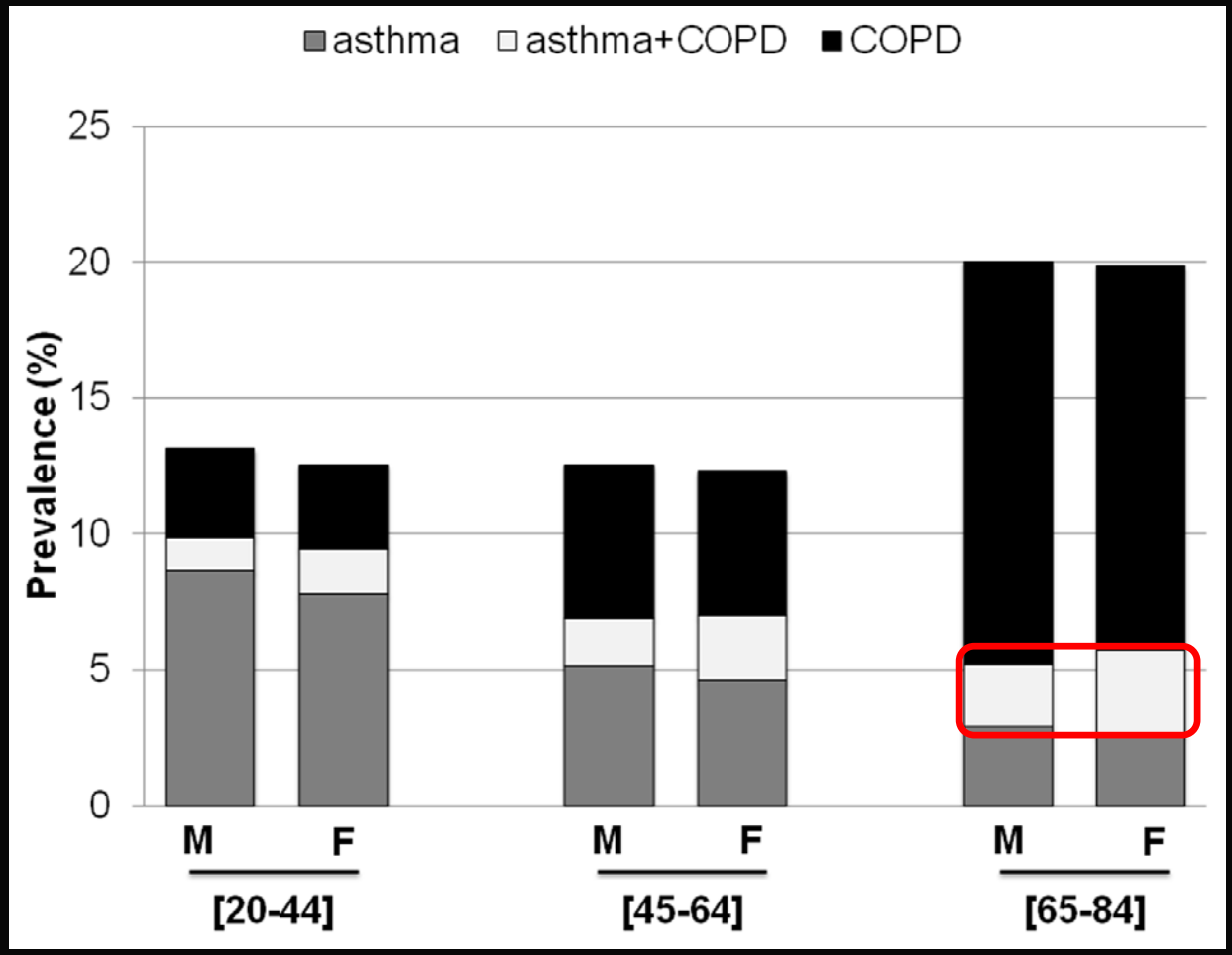
Παρόν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, αύξηση της επίπτωσης με την ηλικία (ιδιαίτερα σε καπνιστές με ηλικία > 60 ετών)

The Coexistence of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Prevalence and Risk Factors in Young, Middle-aged and Elderly People from the General Population

- Ερωτηματολόγιο σχετικά με τα συμπτώματα από το αναπνευστικό, τη διάγνωση και τους παράγοντες κινδύνου
- Τυχαίο δείγμα Ιταλών, ηλικίας από 20–44 (n = 5163), 45–64 (n = 2167) και 65–84 ετών (n = 1030)
- Multicentre Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases (GEIRD) study

de Marco R, et al. *PLOS ONE* 2013

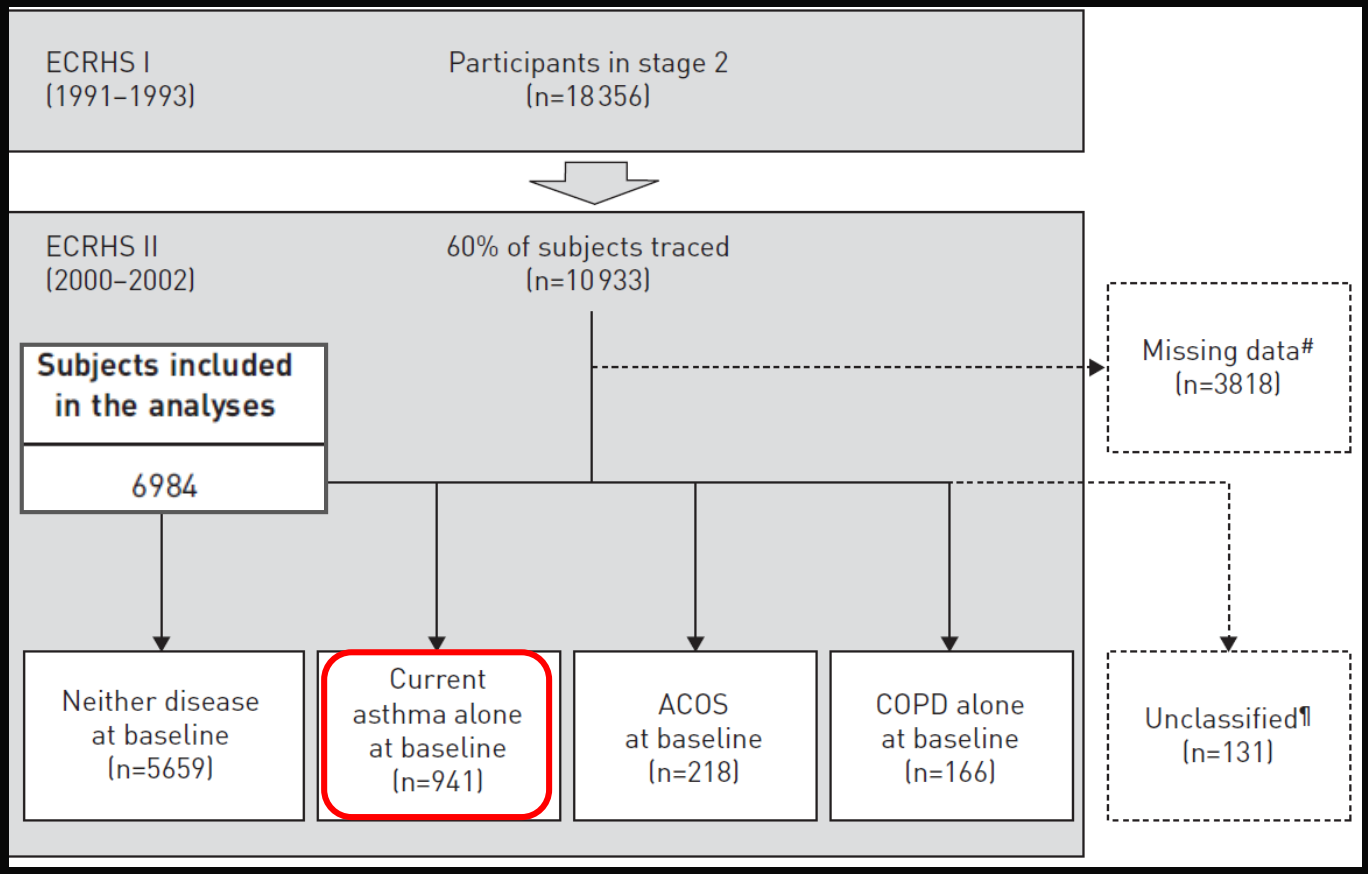
Overlap Syndrome: Παρόν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ↑ επίπτωσης με την ηλικία



de Marco R, et al. *PLOS ONE* 2013

Asthma, COPD and overlap syndrome: a longitudinal study in young European adults

- European Community Respiratory Health Survey: άτομα ηλικίας 20-44 ετών το 1991–1993 με 9ετή παρακολούθηση (1999–2001)



de Marco R, et al.*Eur Respir J* 2015; 46: 671–679

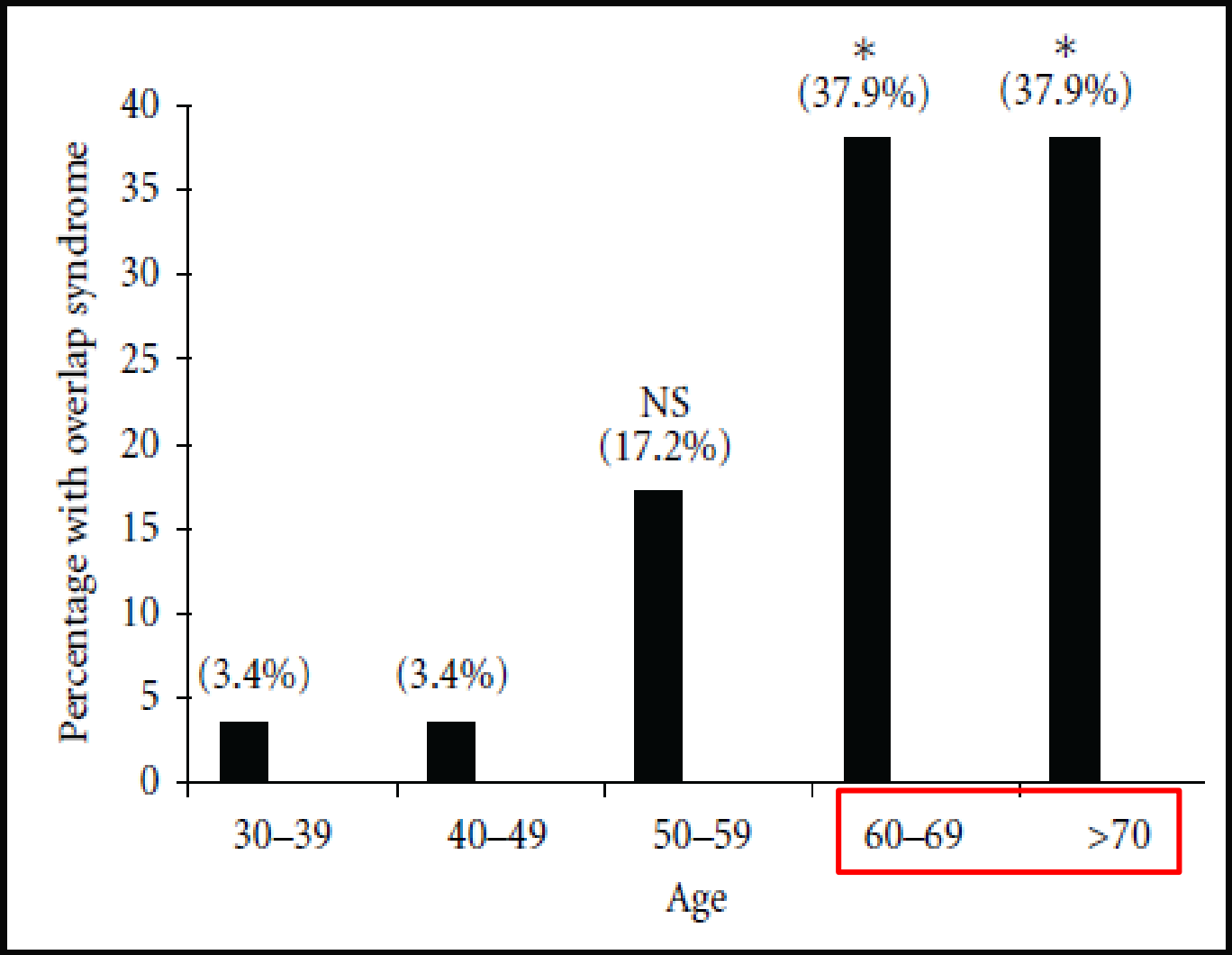
ACOS σε ενήλικες 20-44 ετών: σοβαρή μορφή άσθματος με συχνές νοσηλείες

	Healthy	Asthma alone	ACOS	COPD alone
Subjects	5659	941	218	166
FEV_1 change mL·year^{-1}	−26.2 (−31.1– −21.3)	−25.3 (−30.5– −20.1)	−25.9 (−32.2– −19.6)	−37.3 (−44.0– −30.6)***
FEV_1 change % of baseline·year^{-1}	−0.69 (−0.83– −0.55)	−0.68 (−0.83– −0.53)	−0.66 (−0.84– −0.47)	−1.17 (−1.37– −0.97)***
FVC change mL·year^{-1}	−19.8 (−25.6– −14.1)	−21.3 (−27.4– −15.2)	−25.5 (−33.0– −18.0)*	−37.0 (−45.0– −29.0)***
FVC change % of baseline·year^{-1}	−0.42 (−0.55– −0.29)	−0.45 (−0.59– −0.31)	−0.55 (−0.72– −0.38)*	−0.81 (−0.99– −0.63)***
Hospital/ER admission for breathing problems[¶] %	3.6 (2.7–4.5)	11.9 (8.7–15.0)***	15.8 (9.9–21.8)***	8.1 (3.5–12.7)**

Among young adults aged 20–44 years, ACOS seems to represent a form of severe asthma, characterised by more frequent hospitalisations, and to be the result of early-onset asthma that has progressed to fixed airflow obstruction.

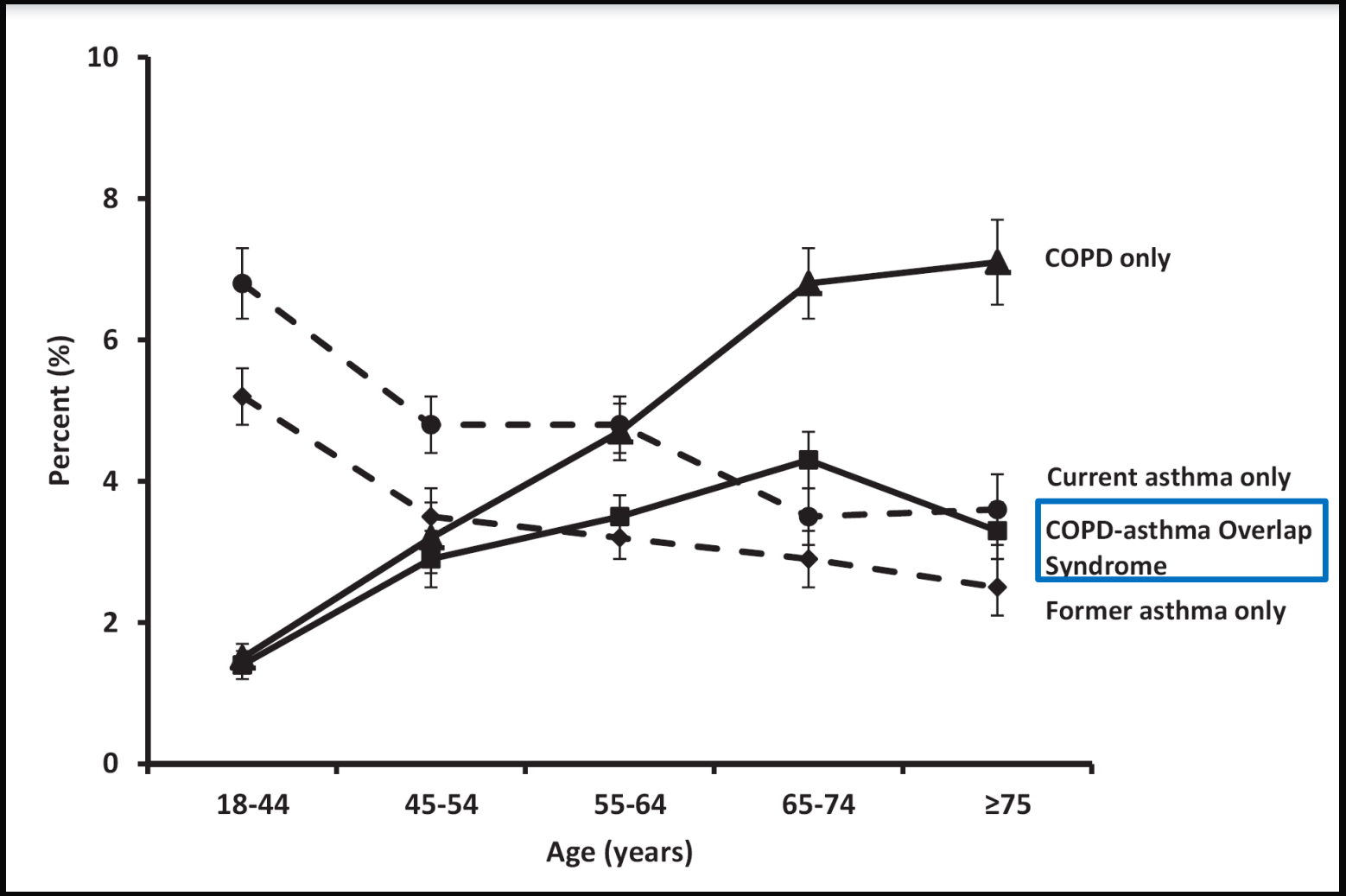
de Marco R, et al.*Eur Respir J* 2015; 46: 671–679

Overlap syndrome: συχνότερο σε ηλικία > 60 έτη



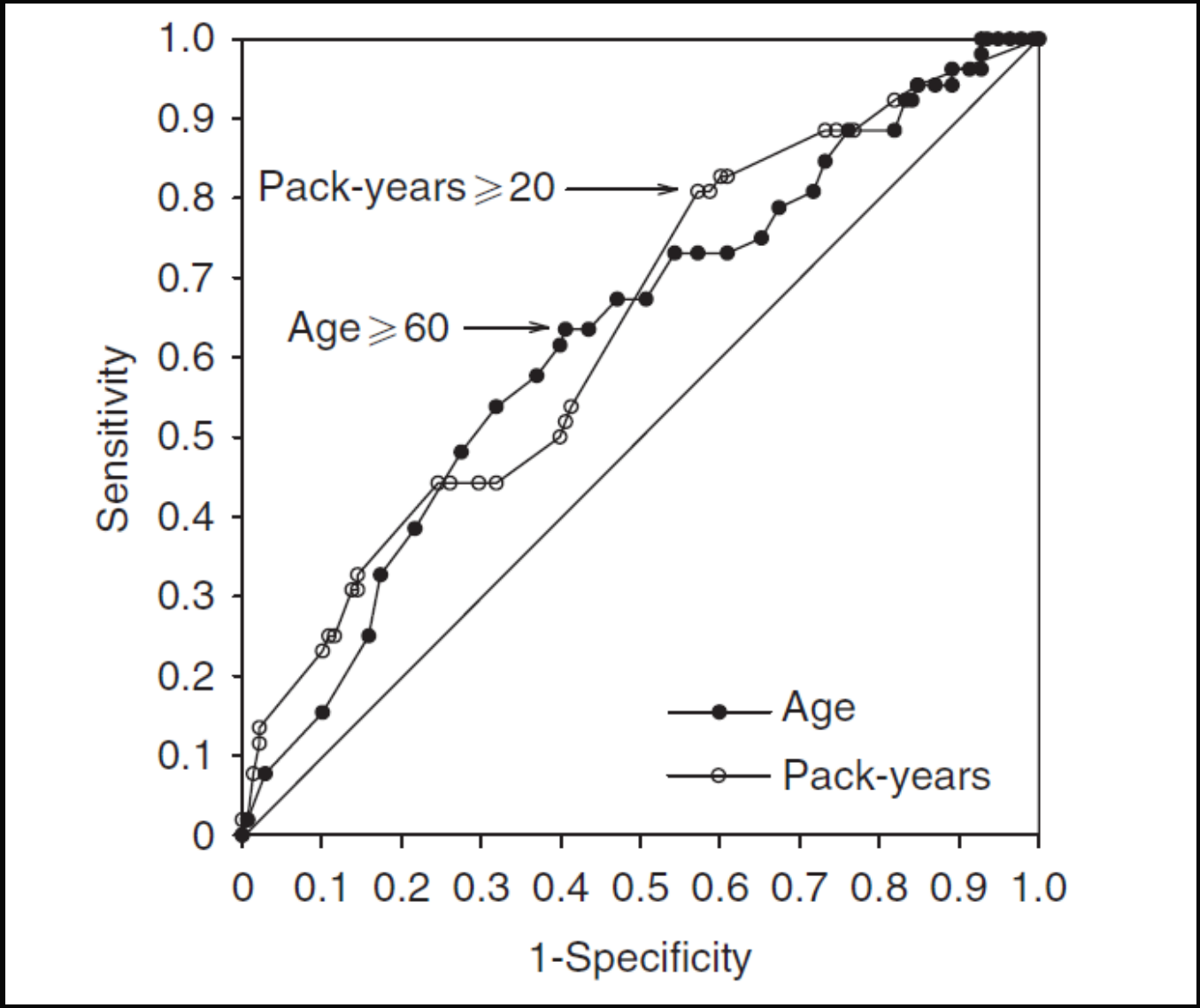
Zeki AA, et al. *J Allergy* 2011

Overlap syndrome: ↑ επίπτωσης με την ηλικία



Pleasants RA, et al. *COPD* 2014; 11: 256–266.

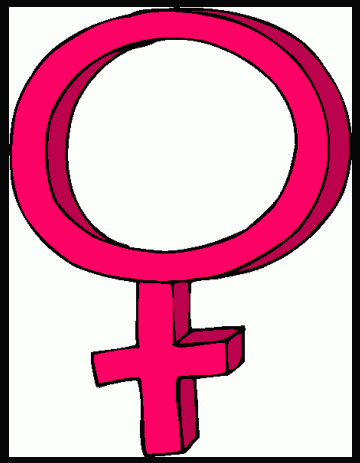
Ηλικία ≥ 60 και κάπνισμα (≥ 20 py) = Overlap syndrome



Kiljander T, et al. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15047.

ACOS: Πραγματικότητα 5

Ασθενείς με ACOS = Περισσότερες γυναίκες και χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο σε σχέση με τους ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ, μεγαλύτερη επίπτωση καπνιστικής συνήθειας σε σχέση με το άσθμα και μικρότερη σε σχέση με τη ΧΑΠ



Overlap syndrome: Παράγοντες κινδύνου

Table 4. Factors associated with the diagnoses of asthma, COPD, and the asthma–COPD overlap syndrome.

	Asthma only	Asthma+COPD	COPD only
Gender males	1	1	1
females	0.87 (0.72–1.04)	**1.63 (1.15–2.31)**	1.15 (0.92–1.44)
Age [20–44]	1	1	1
[45–64]	**0.60 (0.47–0.77)**	1.12 (0.75–1.69)	**1.57 (1.20–2.07)**
[65–85]	**0.48 (0.3–0.77)**	1.43 (0.76–2.70)	**5.50 (3.75–8.08)**
Smoking habits non-smoker	1	1	1
current smoker	**1.27 (1.02–1.58)**	**1.70 (1.12–2.60)**	**3.16 (2.41–4.16)**
ex smoker	0.99 (0.78–1.26)	**1.56 (1.04–2.35)**	**1.56 (1.16–2.08)**
Education compulsory	1	1	1
high school	1.26 (0.99–1.6)	**0.45 (0.31–0.65)**	**0.70 (0.55–0.90)**
college/university	**1.61 (1.24–2.09)**	**0.30 (0.17–0.51)**	**0.38 (0.26–0.57)**
Industries nearby	1.00 (0.78–1.27)	0.91 (0.55–1.50)	1.30 (0.98–1.73)
Heavy traffic occasional/none	1	1	1
frequent	1.00 (0.78–1.27)	0.91 (0.55–1.50)	**1.30 (0.98–1.73)**
constant	**1.38 (1.07–1.77)**	1.57 (0.98–2.50)	**1.67 (1.24–2.24)**

de Marco R, et al. *PLOS ONE* 2013

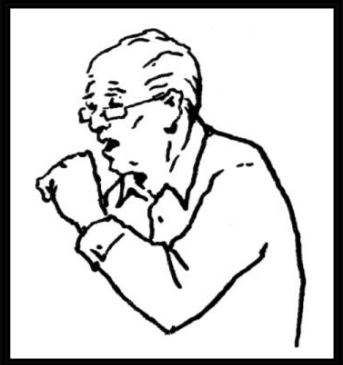
The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome

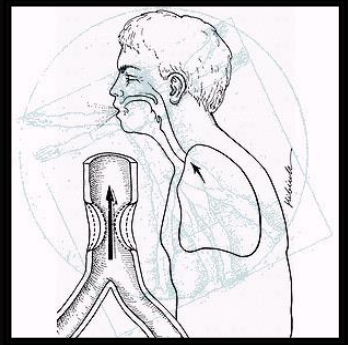
	COPD	COPD and asthma	p-value
Subjects n	3120	450	
Age years	64.0±8.4	60.0±8.7	<0.001
Females	1335 (42.8)	252 (56)	<0.001
African–American	627 (20.1)	167 (37.1)	<0.001
Pack-years	54.2±27.8	45.7±25.1	<0.001
BMI kg·m^{-2}	27.9±6.1	28.8±6.9	0.006
FEV1 L	1.45±0.63	1.40±0.62	0.16
FEV1 % predicted	50.3±18.0	50.3±17.9	0.95
FEV1/FVC	0.49±0.13	0.51±0.13	0.02
Emphysema	13.54±12.95	9.93±11.5	<0.001
Bronchodilator responsiveness	1120 (36.13)	177 (39.42)	0.19
Absolute BDR L	0.09±0.16	0.11±0.16	0.11

Hardin M, et al. *Eur Respir J* 2014; 44: 341–350.

ACOS: Πραγματικότητα 6

Ασθενείς με ACOS = περισσότερα συμπτώματα και χειρότερη ποιότητα ζωής σε σχέση με τους ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ





Overlap Syndrome: ↑ συμπτώματα

Table 3. Prevalence* (% with 95%CI) of respiratory symptoms or conditions in subjects who did and did not report a diagnosis of asthma and/or COPD.

Respiratory symptoms or conditions	no asthma, no COPD %(95%CI)	asthma only %(95%CI)	asthma+COPD overlap %(95%CI)	COPD only %(95%CI)
Wheezing	9.9 (9.2–10.6)	43.4 (39.2–47.7)	78.7 (71.3–84.5)	42.7 (37.6–47.9)
Asthma attacks	0.7 (0.5–0.9)	38.8 (34.6–43.2)	56.9 (48.7–64.8)	4.4 (2.7–6.9)
Antiasthmatic drugs	0.3 (0.2–0.4)	29.8 (25.8–34)	55.4 (47–63.5)	2 (1.1–3.8)
Allergic rhinitis	18.2 (17.3–19.1)	59.2 (54.9–63.4)	53.5 (45.5–61.3)	23.9 (19.7–28.6)
Cough or phlegm	10.2 (9.5–10.9)	23.1 (19.6–26.9)	61.7 (53.7–69.1)	54 (48.7–59.2)
MRC† ≥3	3.8 (3.3–4.3)	9.3 (7.1–12.2)	38.8 (31.1–47.1)	20.8 (17–25.2)
Hospitalizations	0.4 (0.2–0.5)	1.1 (0.5–2.4)	3.1 (1.4–6.7)	2.5 (1.4–4.5)

*Adjusted for gender, age (class), season, % of answers to the questionnaire, type of survey (postal/telephone), and centre.
†MRC: Medical Research Council dyspnea score.
doi:10.1371/journal.pone.0062985.t003

de Marco R, et al. *PLOS ONE* 2013

Overlap COPD/asthma vs COPD: ↓ QoL

	COPD	COPD and asthma	Effect size	p-value
Females	1335 (42.8)	252 (56.0)	1.59 (1.29–1.95)	<0.001
African–American	627 (20.1)	167 (37.1)	1.74 (1.39–2.18)	<0.001
Bronchodilator responsiveness	1120 (36.1)	177 (39.4)	1.19 (0.97–1.47)	0.10
Absolute BDR L	0.09±0.16	0.11±0.16	0.02±0.008	0.03
BODE score	2.9±2.1	3.1±2.0	0.25±0.1	0.02
SGRQ score	39.7±21.5	47.4±22.7	6.81±1.1	<0.001
Exacerbations per year	0.7±1.2	1.2±1.6	0.56±0.06	<0.001
Severe exacerbations	646 (20.7)	153 (34.0)	1.70 (1.36–2.12)	<0.001
Hay fever	442 (17.8)	186 (50.3)	4.66 (3.68–5.90)	<0.001
High school graduates	1828 (58.6)	261 (58.0)	1.10 (-0.19–0.39)	0.54
Maternal asthma	162 (7.0)	57 (19.0)	2.22 (1.59–3.12)	<0.001
Paternal asthma	123 (5.9)	47 (17.5)	2.64 (1.82–3.83)	<0.001

Hardin M, et al. *Eur Respir J* 2014; 44: 341–350.

ACOS: Πραγματικότητα 7

Ασθενείς με ACOS = περισσότερες/σοβαρότερες παροξύνσεις καθώς και περισσότερες νοσηλείες σε σχέση με τους ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ

The clinical features of the overlap between COPD and asthma

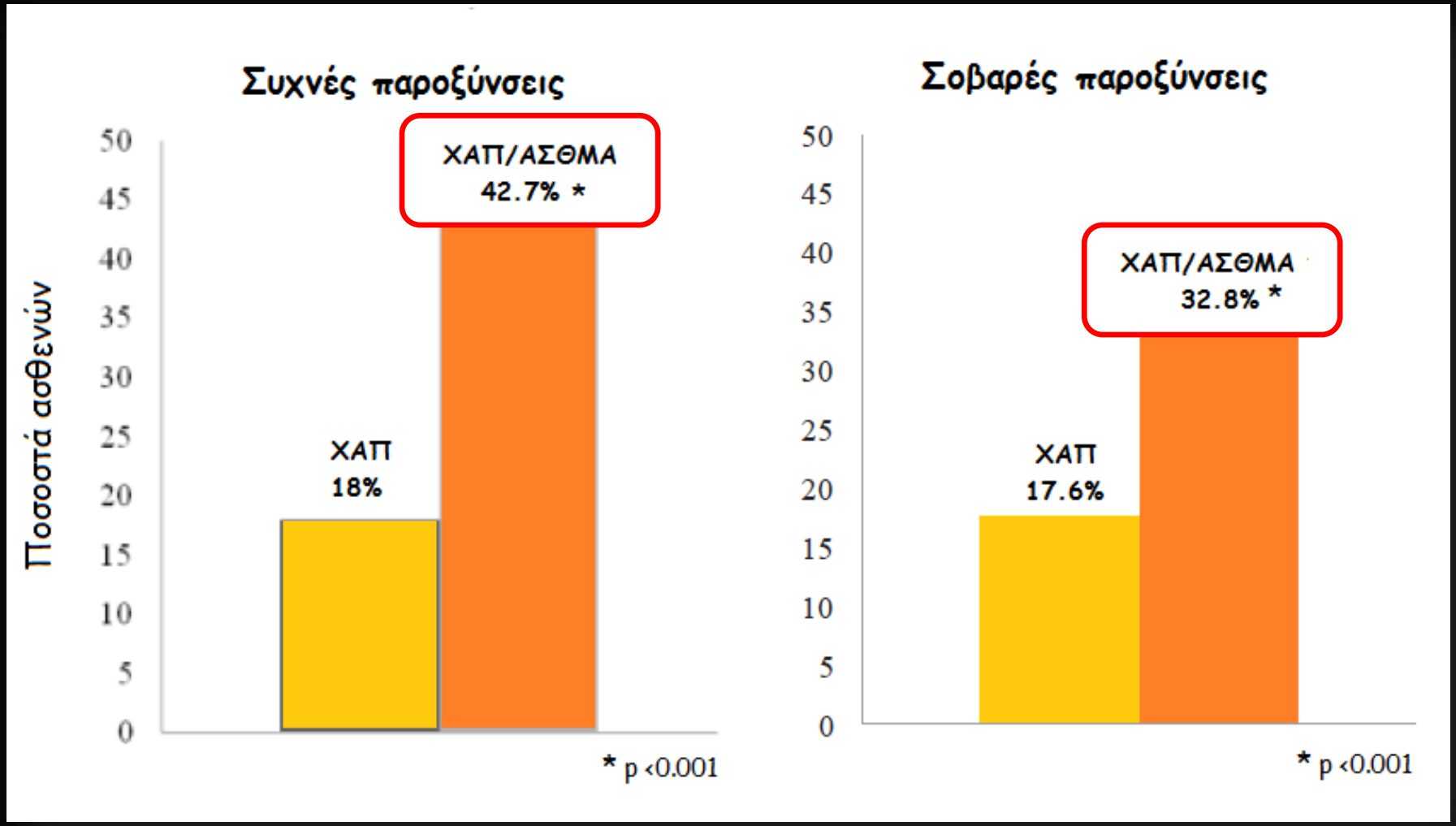
***Respiratory Research* 2011; 12: 127**

Megan Hardin[1,2*], Edwin K Silverman[1,2], R Graham Barr[3], Nadia N Hansel[4], Joyce D Schroeder[5], Barry J Make[5], James D Crapo[5] and Craig P Hersh[1,2], for the COPDGene Investigators

- Μελέτη - Συνύπαρξη άσθματος σε ΧΑΠ
- 915 ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου II-IV
- 119 ασθενείς (13%) έφεραν και διάγνωση άσθματος
- Δεν υπήρχε διαφορά στο φύλο και τρέχουσα καπνιστική συνήθεια
- Ελάμβαναν περισσότεροι ICS

Hardin M, et al. *Res Res* 2011; 12: 127.

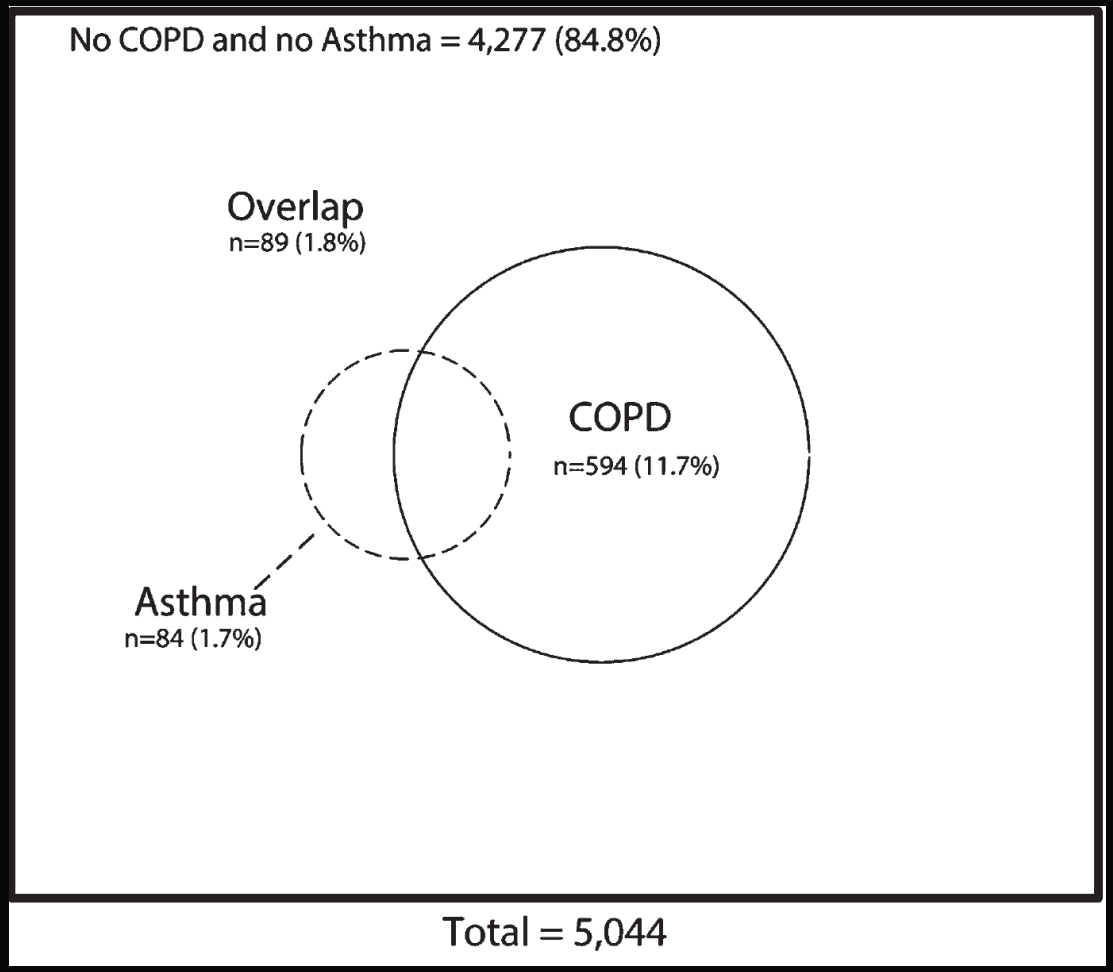
ΧΑΠ/ΑΣΘΜΑ έναντι ΧΑΠ:
Πιο συχνές, πιο σοβαρές παροξύνσεις



Hardin M, et al. *Res Res* 2011; 12: 127.

Increased Risk of Exacerbation and Hospitalization in Subjects With an Overlap Phenotype

COPD-Asthma



Menezes AM, et al; PLATINO Team. *Chest* 2014; 145 :297-304.

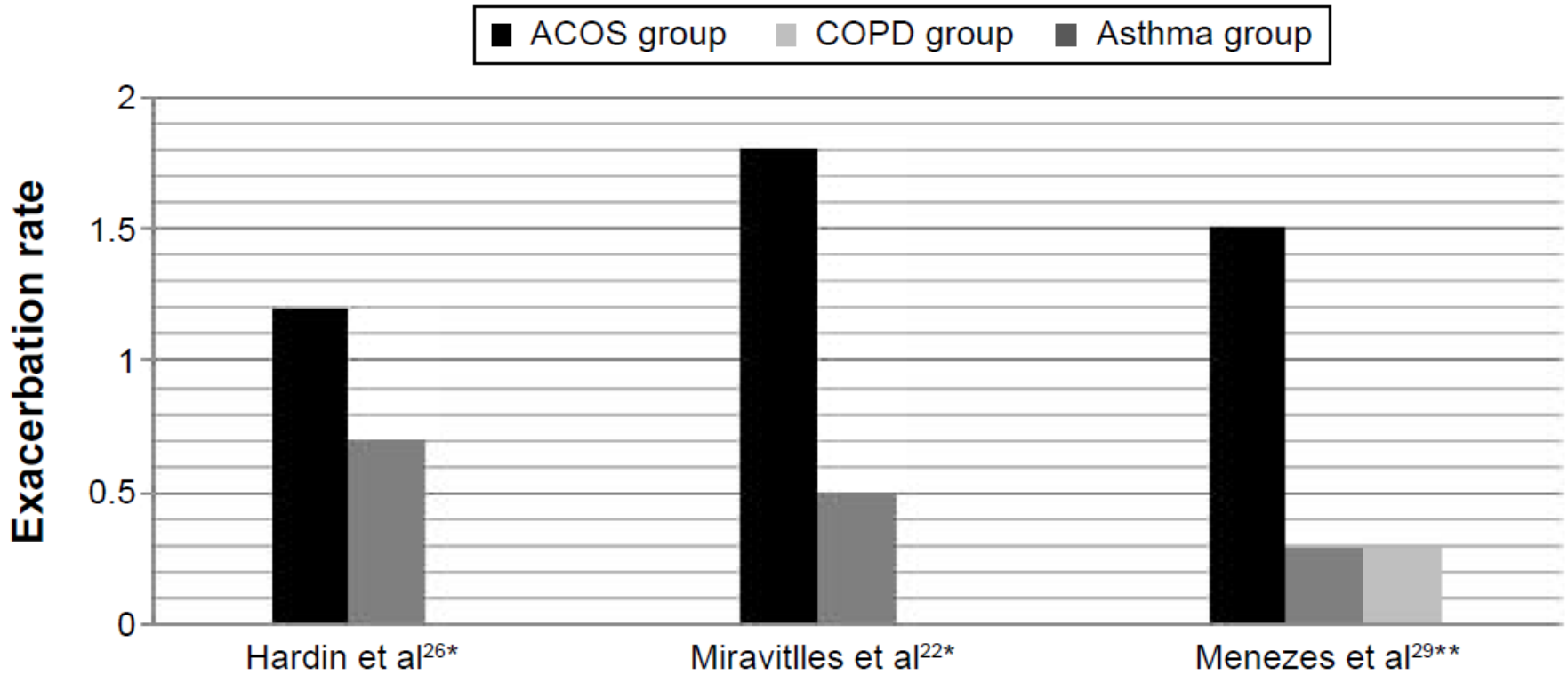
COPD-Asthma Overlap: ↓ FEV_1, ↑ παροξύνσεις, ↑ νοσηλείες

Variables	Asthma (n = 84)	COPD (n = 594)	COPD-Asthma Overlap (n = 89)
Prebronchodilator FEV_1, L	2.0 ± 0.6	2.1 ± 0.8	1.7 ± 0.6
Prebronchodilator FEV_1, % predicted	79.9 ± 17.2	81.4 ± 20.0	63.5 ± 18.9
Postbronchodilator FEV_1, L	2.5 ± 0.8	2.2 ± 0.8	2.0 ± 0.7
Postbronchodilator FEV_1, % predicted	94.0 ± 17.8	82.0 ± 19.2	72.1 ± 18.9

Variables	Asthma (n = 84)	COPD (n = 594)	COPD-Asthma Overlap (n = 89)
Exacerbations past year			
Unadjusted, PR (95% CI)	2.54 (1.42-4.52)	1.00 (Ref)	3.01 (1.74-5.21)
Adjusted,[a] PR (95% CI)	1.65 (0.93-2.92)	1.00 (Ref)	2.11 (1.08-4.12)
Number of exacerbations past year			
Unadjusted, RR (95% CI)	1.04 (0.40-2.69)	1.00 (Ref)	5.48 (1.74-17.22)
Adjusted,[a] RR (95% CI)	0.98 (0.32-3.02)	1.00 (Ref)	4.20 (1.05-16.62)
Hospitalizations past year			
Unadjusted, PR (95% CI)	[b]	1.00 (Ref)	4.76 (1.70-13.31)
Adjusted,[a] PR (95% CI)	[b]	1.00 (Ref)	4.11 (1.45-11.67)
Number of hospitalizations past year			
Unadjusted, RR (95% CI)	[b]	1.00 (Ref)	5.90 (1.74-20.01)
Adjusted,[a] RR (95% CI)	[b]	1.00 (Ref)	5.24 (1.49-18.38)

Menezes AM, et al; PLATINO Team. *Chest* 2014; 145 :297-304.

ACOS έναντι Άσθματος και ΧΑΠ: ↑ Παροξύνσεις



Nielsen M, et al. *Inter J COPD* 2015

Overlap Syndrome: ↑ νοσηλείες

Table 3. Prevalence* (% with 95%CI) of respiratory symptoms or conditions in subjects who did and did not report a diagnosis of asthma and/or COPD.

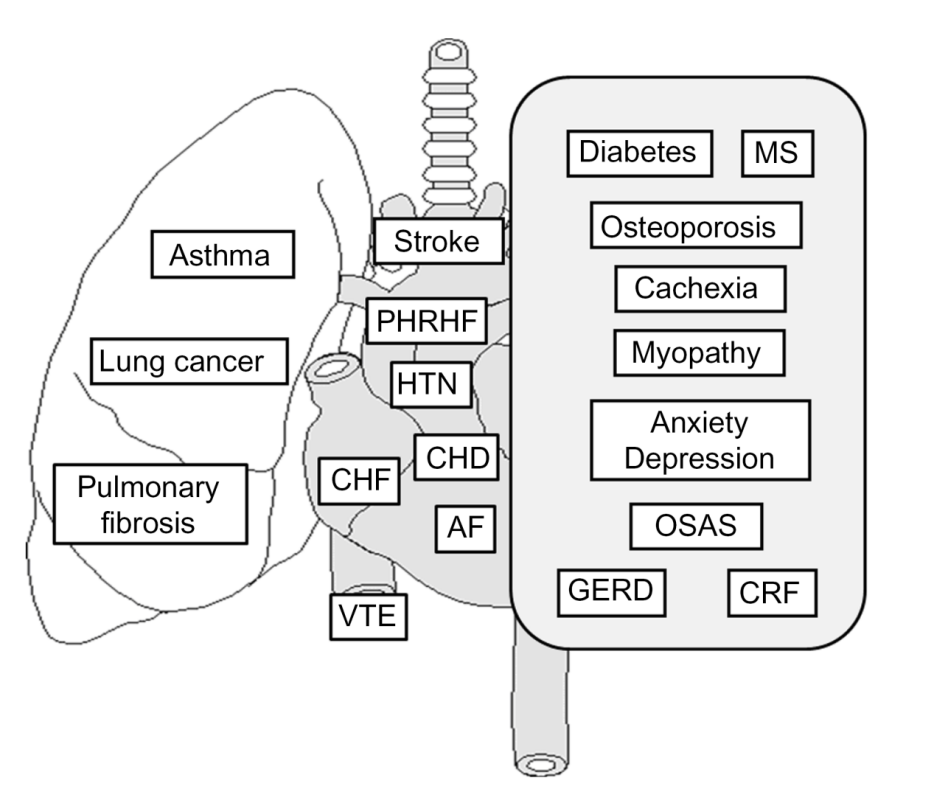
Respiratory symptoms or conditions	no asthma, no COPD %(95%CI)	asthma only %(95%CI)	asthma+COPD overlap %(95%CI)	COPD only %(95%CI)
Wheezing	9.9 (9.2–10.6)	43.4 (39.2–47.7)	78.7 (71.3–84.5)	42.7 (37.6–47.9)
Asthma attacks	0.7 (0.5–0.9)	38.8 (34.6–43.2)	56.9 (48.7–64.8)	4.4 (2.7–6.9)
Antiasthmatic drugs	0.3 (0.2–0.4)	29.8 (25.8–34)	55.4 (47–63.5)	2 (1.1–3.8)
Allergic rhinitis	18.2 (17.3–19.1)	59.2 (54.9–63.4)	53.5 (45.5–61.3)	23.9 (19.7–28.6)
Cough or phlegm	10.2 (9.5–10.9)	23.1 (19.6–26.9)	61.7 (53.7–69.1)	54 (48.7–59.2)
MRC† ≥3	3.8 (3.3–4.3)	9.3 (7.1–12.2)	38.8 (31.1–47.1)	20.8 (17–25.2)
Hospitalizations	0.4 (0.2–0.5)	1.1 (0.5–2.4)	3.1 (1.4–6.7)	2.5 (1.4–4.5)

*Adjusted for gender, age (class), season, % of answers to the questionnaire, type of survey (postal/telephone), and centre.
†MRC: Medical Research Council dyspnea score.
doi:10.1371/journal.pone.0062985.t003

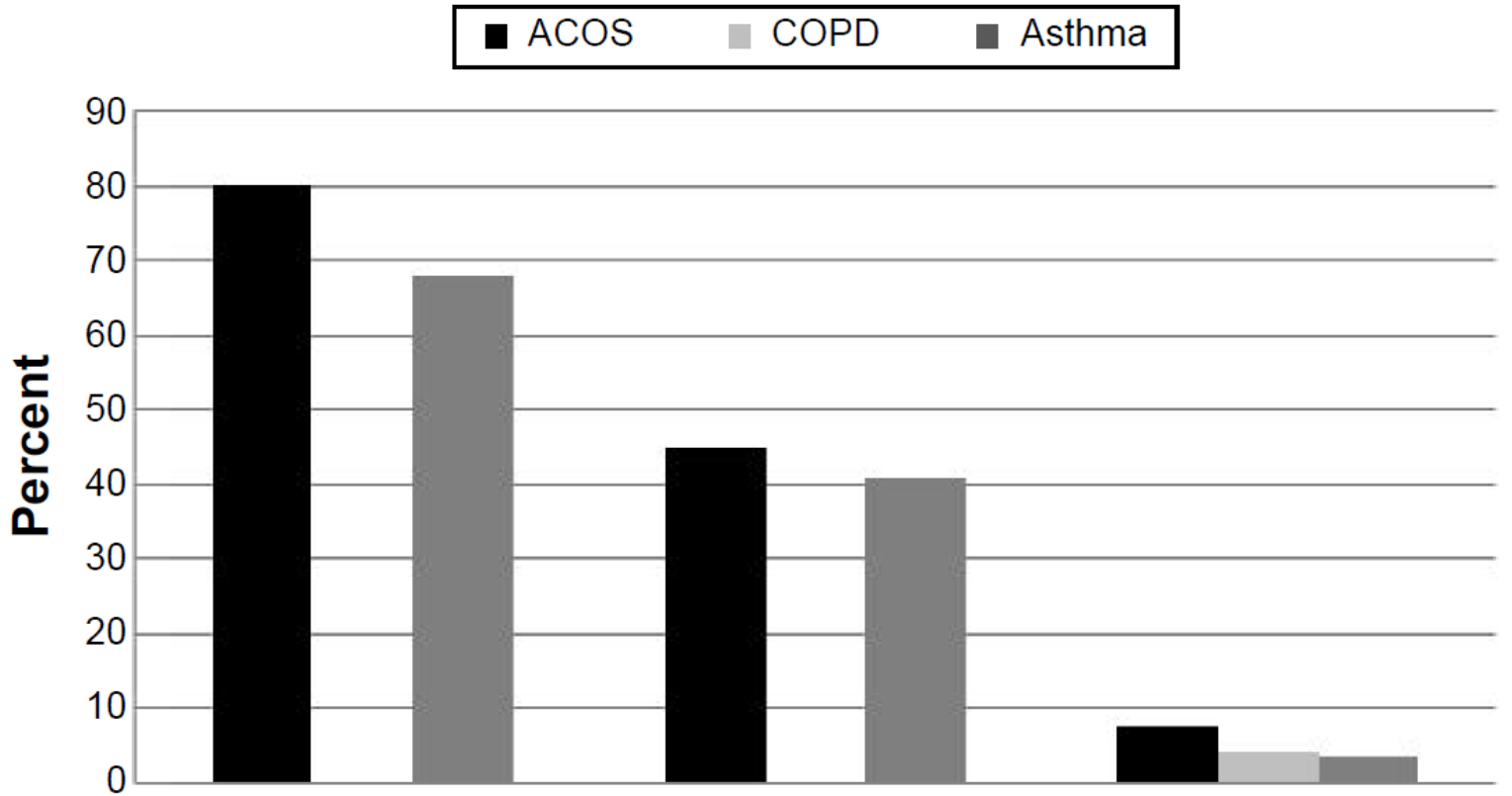
de Marco R, et al. *PLOS ONE* 2013

ACOS: Πραγματικότητα 8

Ασθενείς με ACOS = περισσότερα συνοδά νοσήματα σε σχέση με τους ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ



ACOS έναντι Άσθματος και ΧΑΠ: ↑ Συνοδά νοσήματα



Nielsen M, et al. *Inter J COPD* 2015

ACOS: Πραγματικότητα 9

Ασθενείς με ACOS = λιγότερο εμφύσημα σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΑΠ

The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome

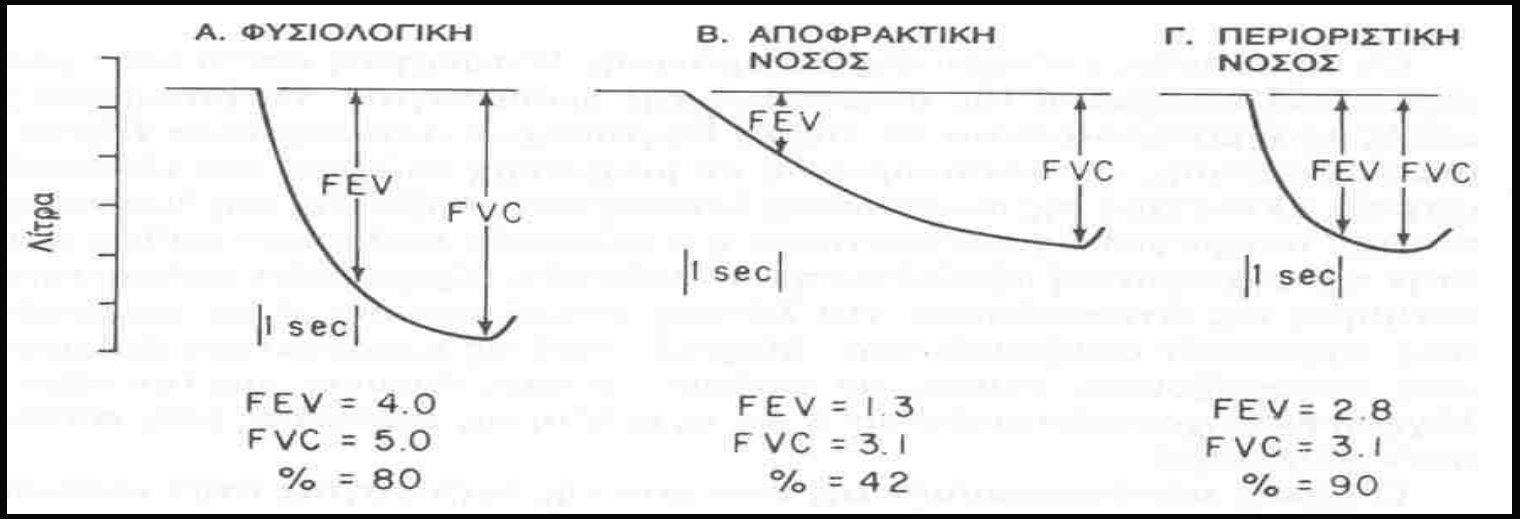
TABLE 3 Chest computed tomography scan features of subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma compared to those with COPD alone

	COPD	COPD and asthma	Effect size	p-value
Log emphysema[#] %	1.91±1.4	1.44±1.6	-0.23±0.07	<0.001
Pi_{10} mm	3.71±0.14	3.78±0.16	0.06±0.01	<0.001
Segmental airway wall area %	62.8±3.0	63.6±3.3	0.61±0.16	<0.001
Subsegmental airway wall area %	65.6±2.3	66.4±2.7	0.66±0.20	0.001
Gas trapping[¶] %	39.7±20.7	35.6±21.5	0.88±1.5	0.55

Hardin M, et al. *Eur Respir J* 2014; 44: 341–350.

ACOS: Πραγματικότητα 10

Δεν υπάρχουν σαφή ευρήματα που υποστηρίζουν τη διάγνωση του ACOS στο λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής



FEV_1/FVC, FEV_1, AHR

Table 2 Clinical and physiological characteristics of obstructive airway syndromes

	Asthma	Overlap syndrome	COPD	Healthy
Symptoms	+	+	+	−
FEV_1/FVC	⩾70%	<70%	<70%	⩾70%
FEV_1 % predicted*	>80%	<80%	<80%	>80%
AHR, PD_{15}†	<12 ml	<12 ml	>12 ml	>12 ml

†PD_{15}, provocation dose of hypertonic saline that induces a 15% fall in FEV_1

Gibson PG, et al. *Thorax* 2009; 64: 728–735.

Βήμα 3 - Σπιρομέτρηση

Spirometric variable	Asthma	COPD	ACOS
Normal FEV_1/FVC pre- or post-BD	Compatible with asthma	Not compatible with diagnosis (GOLD)	Not compatible unless other evidence of chronic airflow limitation
Post BD FEV_1/FVC_1 <0.7	Indicates airflow limitation; may improve	Required for diagnosis by GOLD criteria	Usual in ACOS
FEV_1 =80% predicted	Compatible with asthma (good control, or interval between symptoms)	Compatible with GOLD category A or B if post-BD FEV_1/FVC <0.7	Compatible with mild ACOS
FEV_1<80% predicted	Compatible with asthma A risk factor for exacerbations	Indicates severity of airflow limitation and risk of exacerbations and mortality	Indicates severity of airflow limitation and risk of exacerbations and mortality
Post-BD increase in FEV_1 >12% and 200mL from baseline (reversible airflow limitation)	Usual at some time in course of asthma; not always present	Common in COPD and more likely when FEV_1 is low, but consider ACOS	Common in ACOS, and more likely when FEV_1 is low
Post BD increase in FEV_1 >12% and 400mL from baseline	High probability of asthma	Unusual in COPD Consider ACOS	Compatible with diagnosis of ACOS

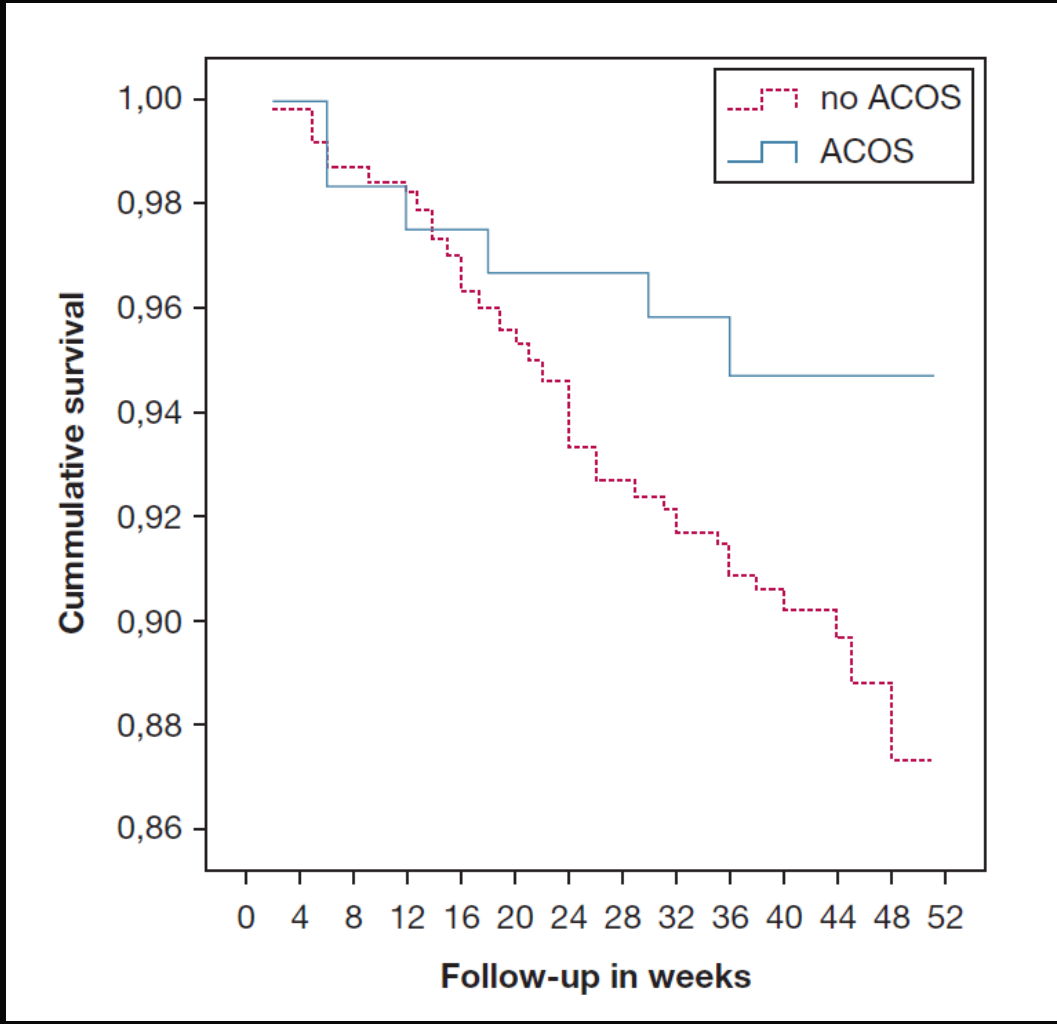
© Global Initiative for Asthma

ACOS: Πραγματικότητα 11

Πραγματικότητα: Υπάρχει έλλειψη μελετών ώστε να γνωρίζουμε εάν οι ασθενείς με ACOS έχουν ταχύτερη πρόοδο νόσου και χειρότερη επιβίωση

-Σε μία μελέτη διάρκειας ενός έτους, φαίνεται οι ασθενείς με ACOS να έχουν καλύτερη επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΑΠ

ACOS vs no-ACOS: Καλύτερη επιβίωση σε ένα έτος παρακολούθησης



Cosio bG, et al. *CHEST* 2016; 149: 45-52.

ACOS: Πραγματικότητα 12

ACOS = Υψηλότερο κόστος θεραπείας

Overlap Syndrome: Υψηλότερο κόστος θεραπείας

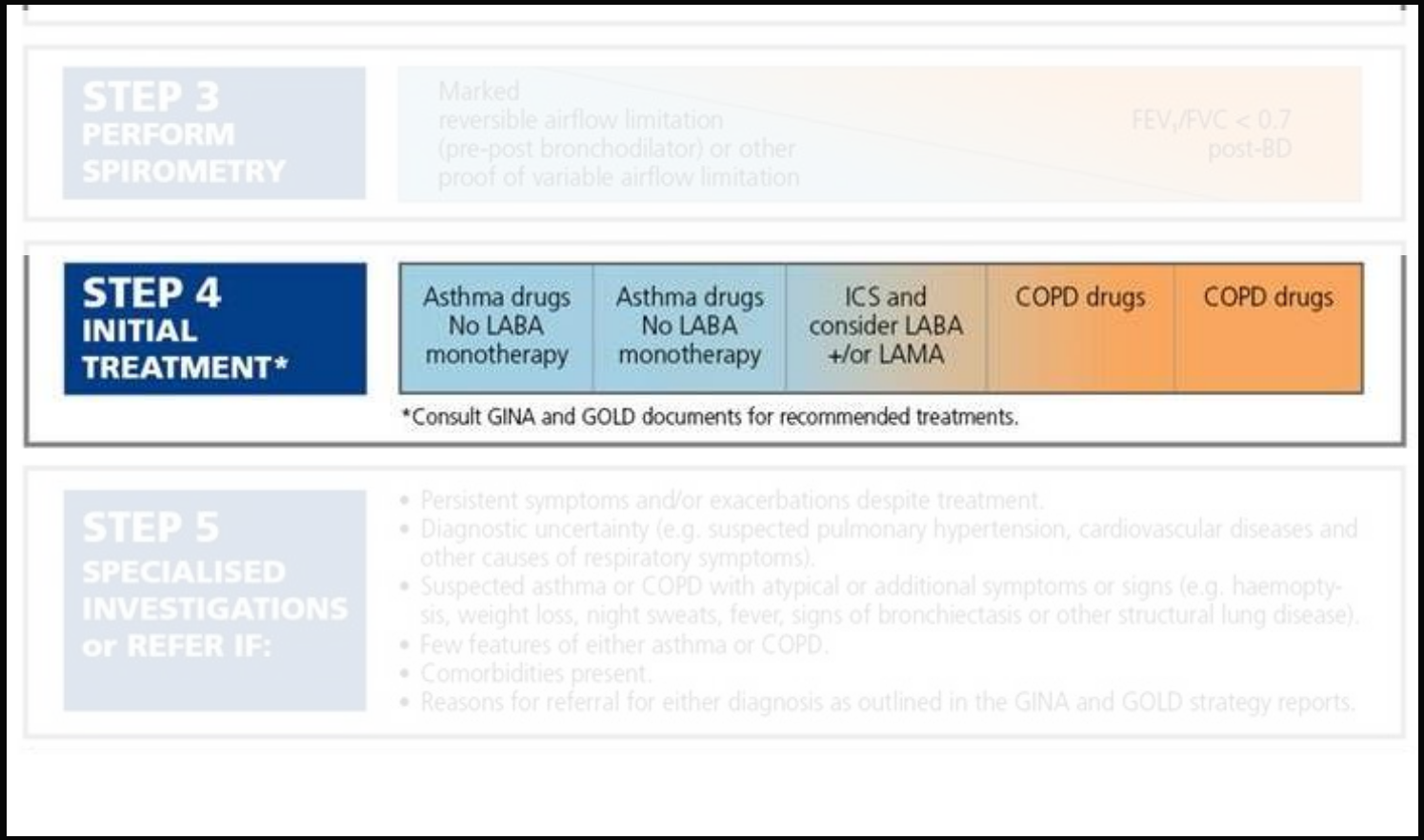
Table 2. Means of Annualized Medical Utilization and Cost Related to Asthma/COPD by Cohorts

Annualized Medical Utilization and Cost Related to Asthma or COPD	All (n = 9,131)	Asthma (n = 3,072, 33.64%)	COPD (n = 3,455, 37.84%)	Asthma/COPD (n = 2,604, 28.52%)	p Value
All medical utilization, No.	13	7	8	26	< 0.0001
Physician office visits	7	4	5	13	< 0.0001
Outpatient services	2	2	1	4	< 0.0001
Inpatient services	4	1	3	8	< 0.0001
Cost of all medical utilization, $	6,875	2,307	4,879	14,914	< 0.0001
Cost of office visits	521	177	415	1,066	< 0.0001
Cost of outpatient services	314	242	122	654	< 0.0001
Cost of inpatient services	6,013	1,870	4,329	13,134	< 0.0001

Shaya F, et al. *CHEST* 2008; 134:14-19.

ACOS: Πραγματικότητα 13

ACOS = Ανάγκη για εντατικοποίηση της θεραπείας



ACOS: Έναρξη θεραπείας

- Εάν η διαγνωστική προσέγγιση υποδηλώνει άσθμα ή ACOS, ή συνυπάρχει σημαντική αβεβαιότητα σχετικά με τη διάγνωση της ΧΑΠ:

  -Έναρξη θεραπείας συμβατή με άσθμα (χαμηλή ή μέτρια δόση ICS ανάλογα με το επίπεδο συμπτωμάτων) και συνέχιση ή προσθήκη LABA

- ΠΟΤΕ μονοθεραπεία με LABA
- Εάν η διαγνωστική προσέγγιση υποδηλώνει ΧΑΠ:

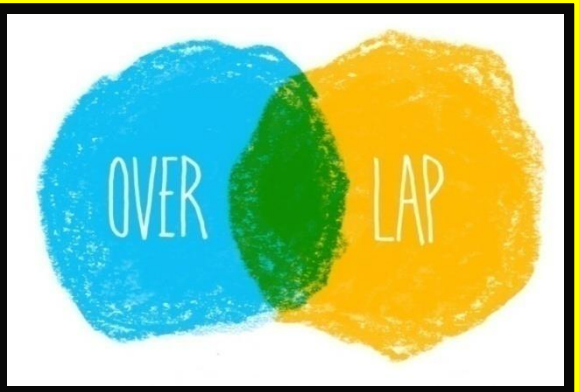
  -Έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα ή σταθερό συνδυασμό (LABA/ICS), αλλά όχι ICS μόνο (ως μονοθεραπεία)

- ΠΟΤΕ μονοθεραπεία με ICS

GOLD/GINA 2014

ACOS: Από την μεριά της ΧΑΠ

CAOS

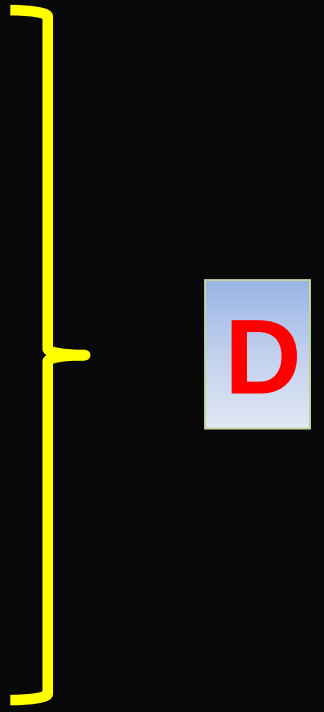


(COPD Asthma Overlap Syndrome)

Ασθενής με CAOS (ACOS)

Σύγκριση με ασθενή με ΧΑΠ

- Χειρότερη αναπνευστική λειτουργία
- Περισσότερα συμπτώματα
- Συχνότερες παροξύνσεις
- Σοβαρότερες παροξύνσεις
- Συχνότερη χρήση υπηρεσιών υγείας/ ↑ νοσηλείες
- Χειρότερη ποιότητα ζωής
- Ανάγκη για εντατικοποίηση θεραπείας



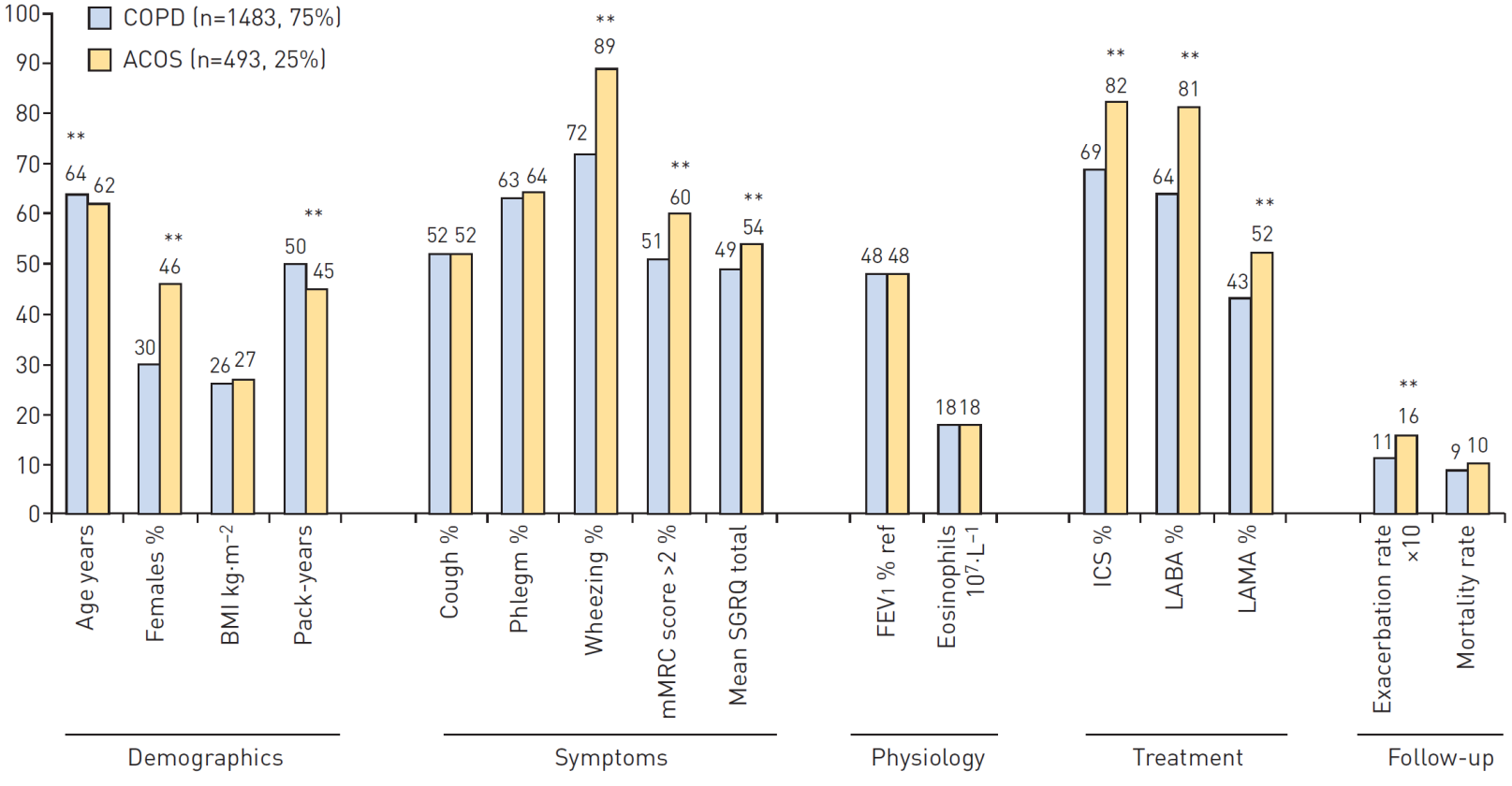
A comparison of COPD patients with and without ACOS in the ECLIPSE study

- Υλικό: 1976 ασθενείς με ΧΑΠ (91.3% του πληθυσμού της ECLIPSE)

The current analysis is restricted to COPD patients (n=1976, 91.3% of the total population studied in ECLIPSE) with a recorded response to the question in the ATS-DLD-78A questionnaire "Have you ever had asthma?" [4]. For the primary study definition, COPD patients answering "yes" were considered to have ACOS. Besides, we considered five additional features of airways disease in conjunction to ACOS: 1) presence of bronchodilator reversibility at recruitment (change in forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) ⩾12% and ⩾200 mL); 2) presence of current asthma (affirmative answer to two questions: "Have you ever had asthma?" and "Do you still have it?"); 3) presence of wheeze (affirmative answer to the question "Does your chest ever sounds wheezy or whistling?"); 4) presence of atopy (affirmative answer to the question "Have you ever had hay fever?"); and 5) presence of both wheeze and atopy.

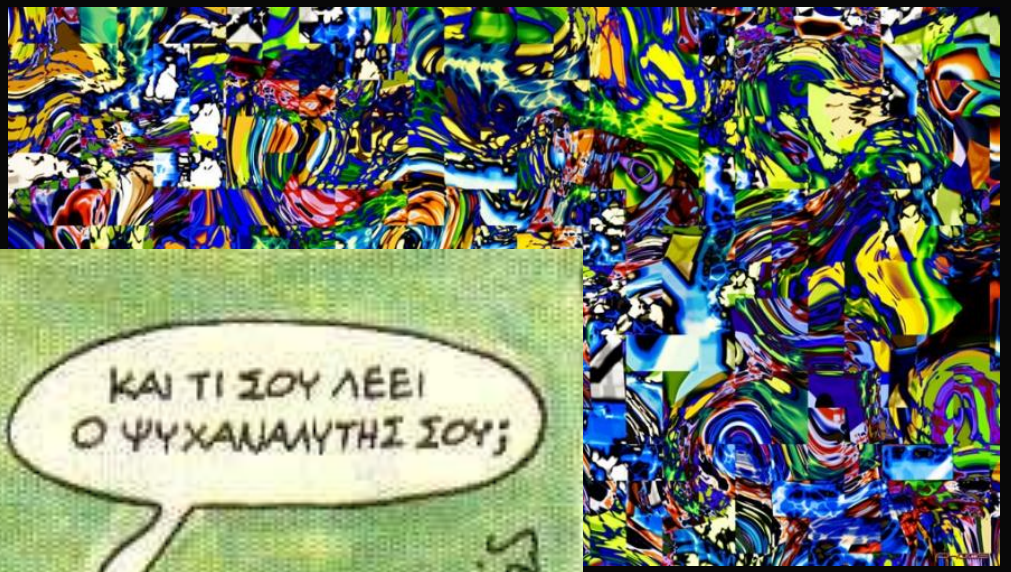
Wurst E, et al. *Eur Respir J* 2016; 47: 1559–1562

ACOS: Μύθοι και πραγματικότητες



Wurst E, et al. *Eur Respir J* 2016; 47: 1559–1562

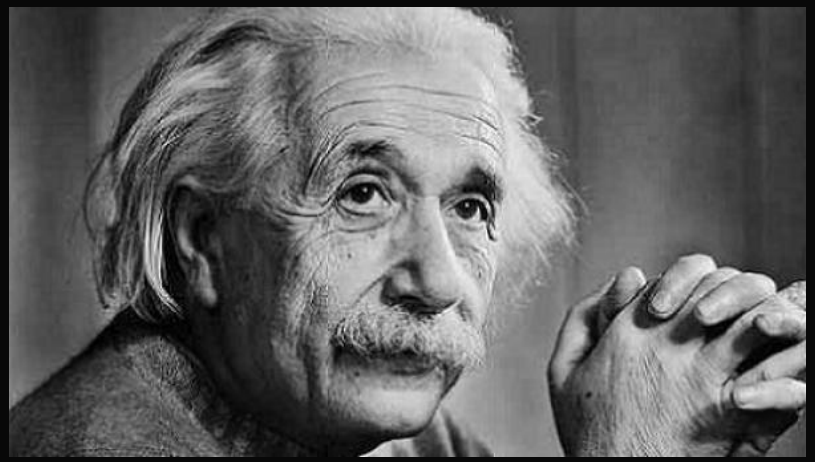
CHAOS



Άσθμα-ΧΑΠ: Διαφορές - Ομοιότητες

- Συνυπάρχουν παράγοντες που δυσκολεύουν την κατάταξη ενός ασθενή σε μία από τις δύο νόσους

‘’In theory, theory and practice are the same. In practice, they are not.”



Albert Einstein