

Η ασφάλεια της ερευνητικής βρογχοσκόπησης στο ήπιο-μέτριο και σοβαρό άσθμα

Ελευθέριος Ζέρβας¹,
Κωνσταντίνος Σάμιτας¹,
Στέλιος Βιττωράκης¹,
Μαριλένα Κουτσαμή¹,
Αθανάσιος Θωμόπουλος¹,
Αδαμαντία Λιαπικού²,
Ερασμία Οικονομίδου¹,
Μίνα Γκάγκα^{1S}

¹7^ο Πνευμονολογική κλινική ΓΝΝΘ «Σωτηρία»
και Κέντρο Ασθματος, Αθήνα

²1^ο Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, ΓΝΝΘ «Σωτηρία», Αθήνα

Λέξεις- Κλειδιά:

- ερευνητική βρογχοσκόπηση
- ασφάλεια
- άσθμα

Αλληλογραφία:

Μίνα Γκάγκα, MD, FCCP,
7^ο Πνευμονολογική κλινική ΓΝΝΘ «Σωτηρία»
και Κέντρο Ασθματος,
Μεσογείων 152, Αθήνα 11527
Τηλ: +302107781720, Fax: +302107781911
Email: minagaga@yahoo.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. ΣΚΟΠΟΣ: Η βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο σαν ερευνητικό εργαλείο έχει συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση της παθογένειας του άσθματος. Ωστόσο, εγείρονται ερωτηματικά όσον αφορά στην ασφάλειά της, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση δεδομένων που αφορούν την ασφάλεια της βρογχοσκόπησης σε ασθματικούς ασθενείς σε ερευνητικό επίπεδο. **ΜΕΘΟΔΟΙ:** Ένα σύνολο 75 ατόμων (36 ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα, 25 με σοβαρό άσθμα και 14 υγιείς μάρτυρες) συμμετείχαν σε τρεις μελέτες και υποβλήθηκαν σε ερευνητική βρογχοσκόπηση. Ανάλογα με τη μελέτη, ενδοβρογχικές και ρινικές βιοψίες, βρογχοκυψελιδική έκπλυση και ενδοβρογχικό βούρτσισμα πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις καθιερωμένες οδηγίες. **Δοκιμασίες ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας** έγιναν τόσο πριν τη βρογχοσκόπηση όσο και δυο ώρες μετά. Καθημερινές μετρήσεις της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEFR) πραγματοποιήθηκαν 5 μέρες πριν και 5 μέρες μετά τη βρογχοσκόπηση σε 30 ασθενείς που έλαβαν μέρος στις δυο πρώτες μελέτες. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Οι βρογχοσκοπήσεις έγιναν καλώς ανεκτές. Κανείς από τους ασθενείς ή από τους υγιείς μάρτυρες δεν εμφάνισε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη βρογχοσκόπηση. Μόνο δυο ασθενείς με σοβαρό άσθμα παρουσίασαν ήπια ανεπιθύμητα συμβάματα: Ο ένας εμφάνισε άμεση και πλήρη ατελεκτασία του τμηματικού βρόγχου του μέσου λοβού κατά τη βρογχοκυψελιδική έκπλυση και ο άλλος παρουσίασε ήπιο αποκορεσμό (SaO₂ 91%). Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στις μετρήσεις του FEV₁ και της PEFR πριν και μετά τη βρογχοσκόπηση. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η ερευνητική βρογχοσκόπηση είναι δυνατό να εκτελεστεί με ασφάλεια σε ασθματικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με σοβαρή νόσο, εφόσον γίνεται προσεκτική εκτίμηση του ασθενούς και ακολουθούνται πιστά οι ισχύουσες οδηγίες. *Πνεύμων 2010, 23(1):34-39.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ερευνητική βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο έχει συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση της παθογένειας του άσθματος¹⁻⁴ καθώς και άλλων αναπνευστικών νοσημάτων^{5,6}. Αποτελεί ουσιαστικά το μέσο συλλογής βιολογικών υλικών, η επεξεργασία των οποίων οδηγεί σε ζωτικής σημασίας πληροφορίες όσον αφορά τη συμβολή των διαφόρων φλεγμονωδών κυττάρων και των μεσολαβητών τους στις νοσογόνους διαδικασίες. Η λήψη ενδοβρογχικών και διαβρογχικών βιοψιών καθώς και του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) αποτέλεσε τη βάση όχι μόνο πολλών από τις τρέχουσες θεωρίες της παθογένεσης των πνευμονικών νοσημάτων αλλά και της διάγνωσης και της θεραπείας τους.

Βρογχοσκόπηση συνήθως πραγματοποιείται σε πνευμονολογικούς ασθενείς με συμπτωματολογία ή παθολογικά ακτινολογικά ευρήματα που απαιτούν ενδοσκοπική διερεύνηση, με καλό προφίλ ασφάλειας. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση 23,862 ασθενών, οι οποίοι υπεβλήθησαν είτε σε διαγνωστική είτε σε θεραπευτική βρογχοσκόπηση, το αναφερόμενο ποσοστό σοβαρών επιπλοκών ήταν μόνο 0.637%⁷. Παρά τις αρχικές επιφυλάξεις όσον αφορά την ασφάλεια της βρογχοσκόπησης στους ασθματικούς ασθενείς⁸⁻¹¹, τα τελευταία χρόνια υπάρχουν σχετικές αναφορές για την ασφαλή και εκτεταμένη χρήση της σε ασθματικά άτομα¹²⁻¹⁶. Ωστόσο, η χρήση της για ερευνητικούς σκοπούς σε ασθματικούς και ιδιαίτερα σε άτομα με σοβαρή νόσο ακόμα εγείρει επιφυλάξεις σχετικές με τα θέματα ασφάλειας της διαδικασίας¹⁷.

Η βρογχοσκόπηση χρησιμοποιείται για ερευνητικούς σκοπούς εδώ και 15 έτη. Ο σκοπός του συγκεκριμένου άρθρου είναι να παρουσιάσει τα δεδομένα μας όσον αφορά την ασφάλεια της βρογχοσκόπησης και των τεχνικών δειγματοληψίας στο ερευνητικό πεδίο του άσθματος. Παρουσιάζουμε τα δεδομένα βρογχοσκοπήσεων που έχουν διεξαχθεί στα πλαίσια τριών μελετών, στις οποίες συμπεριλήφθησαν 61 ασθματικοί ασθενείς (25 σοβαροί και 36 ήπιοι-μέτριοι ασθματικοί) και 14 υγιείς μάρτυρες.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός μελέτης

Ένα σύνολο 75 ατόμων (61 ασθενείς με άσθμα και 14 υγιείς μάρτυρες) συμμετείχαν σε 3 μελέτες και υπεβλήθησαν σε βρογχοσκόπηση. Τα άτομα της μελέτης παρακολουθούνταν στο Ιατρείο Άσθματος του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Σωτηρία» και στα τακτικά εξωτε-

ρικά ιατρεία. Γραπτή συναίνεση πάρθηκε από όλους τους συμμετέχοντες και τα αντίστοιχα πρωτόκολλα εγκριθήκαν από την Επιστημονική Επιτροπή Έρευνας και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας. Οι ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν άνδρες ή γυναίκες, 18-75 ετών, με κλινικό ιστορικό άσθματος και με θετική δοκιμασία βρογχοδιαστολής (αύξηση του FEV₁ >12% και 200 ml μετά τη χρήση β2-αγωνιστών είτε θετική πρόκληση με μεταχολίνη (PD₂₀ <1mg). Η βαρύτητα του άσθματος εκτιμήθηκε σύμφωνα με την ταξινόμηση GINA¹⁸. Τα υπόλοιπα κριτήρια εισαγωγής ορίζονταν ξεχωριστά στην κάθε μελέτη. Τα χαρακτηριστικά των ατόμων για όλες τις μελέτες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Η πρώτη μελέτη ερευνούσε τη σχέση μεταξύ των φλεγμονωδών διαδικασιών που εμπλέκονται στο αλλεργικό άσθμα και στην αλλεργική ρινίτιδα. Ένα σύνολο 19 ασθενών με ήπιο-μέτριο άσθμα (8 ατοπικοί και 11 μη ατοπικοί) συμμετείχαν και υπεβλήθησαν σε βρογχοσκόπηση με λήψη ενδοβρογχικών και ρινικών βιοψιών. Δεδομένα, που αφορούσαν μη ατοπικά άτομα, έχουν ήδη δημοσιευθεί¹⁹.

Η δεύτερη μελέτη ήταν η ENFUMOSA, μια Ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη, που αφορούσε ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Στο κέντρο μας 8 ασθενείς με σοβαρό και 3 με ήπιο-μέτριο άσθμα υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση με λήψη ενδοβρογχικών βιοψιών²⁰.

Η τρίτη μελέτη, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη, εστιάζεται στη συμβολή συγκεκριμένων διαμεσολαβητών στη φλεγμονή και αναδιαμόρφωση των αεραγωγών που παρατηρείται σε ασθενείς με άσθμα^{21,22}. Μέχρι τώρα, 45 άτομα (14 υγιείς μάρτυρες, 14 ήπιοι-μέτριοι ασθματικοί και 17 σοβαροί ασθματικοί) έχουν συμπεριληφθεί και έχουν υποβληθεί σε βρογχοσκόπηση με βρογχοκυψελιδική έκπλυση, ενδοβρογχικές βιοψίες και βούρτσισμα.

Σπιρομέτρηση

Οι δοκιμασίες ελέγχου αναπνευστικής λειτουργίας πραγματοποιήθηκαν την ίδια μέρα, πριν τη βρογχοσκόπηση και 2 ώρες μετά. Ο βίαια εκπνεόμενος όγκος στο 1^ο δευτερόλεπτο (FEV₁) και η βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC) μετρήθηκαν με τη χρήση ενός ξηρού σπιρομέτρου (Sensor Medics, Vmax22, CA, USA) και η καλύτερη μέτρηση από τρεις δοκιμασίες εκφράστηκε ως το ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής.

Προετοιμασία ασθενών προς βρογχοσκόπηση

Μετά από βραδινή νηστεία, τα άτομα προσερχόταν στην Κλινική, όπου έδιναν λεπτομερές ιατρικό

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

	Ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα	Ασθενείς με σοβαρό άσθμα	Υγιείς ομάδας ελέγχου
Μελέτη 1η	19	-	-
Φύλο (Α / Γ)	8/11	-	-
Ηλικία (εύρος) χρόνια	45 (22-64)	-	-
Ιστορικό ατοπίας	8	-	-
FEV ₁ % προβλ. (εύρος) [προ βρογχοσκόπησης]	86.5 (58-98)	-	-
FEV ₁ % προβλ. (εύρος) [μετά βρογχοσκόπησης]	88.3 (68-102)	-	-
Μελέτη 2η	3	8	-
Φύλο (Α / Γ)	2/1	3/5	-
Ηλικία (εύρος) χρόνια	47 (33-58)	51 (44-62)	-
Ιστορικό ατοπίας	2	4	-
FEV ₁ % προβλ. (εύρος) [προ βρογχοσκόπησης]	81.7 (65-97)	52.5 (34-65)	-
FEV ₁ % προβλ. (εύρος) [μετά βρογχοσκόπησης]	84.3 (60-97)	54.6 (33-68)	-
Μελέτη 3η	14	17	14
Φύλο (Α / Γ)	4/10	4 / 13	8/6
Ηλικία (εύρος) χρόνια	47 (32-63)	56 (29-75)	46 (29-70)
Ιστορικό ατοπίας	7	4	2
FEV ₁ % προβλ. (εύρος) [προ βρογχοσκόπησης]	81.5 (59.2-103.7)	57.8 (27.9-74.9)	92.3 (84-110.8)
FEV ₁ % προβλ. (εύρος) [μετά βρογχοσκόπησης]	81.4 (62.1-99.2)	57.1 (29.2-76.2)	90.6 (79.3-103.2)
ΣΥΝΟΛΙΚΑ	36	25	14
Φύλο (Α/Γ)	14/22	7/18	8/6
Ηλικία (εύρος) χρόνια	46 (22-64)	54 (29-75)	46 (29-70)
Ιστορικό ατοπίας	17	8	2
FEV ₁ (%προβλ.±SEM) [προ βρογχοσκόπησης]	84.1 ± 2.1 ^ε	57.5 ± 2.8 ^{*,ε}	92.3 ± 2.2
FEV ₁ (%προβλ.±SEM) [μετά βρογχοσκόπησης]	85.3 ± 2	57.8 ± 2.9	90.6 ± 2.1

FEV₁= Βίαια Εκπνεόμενος Όγκος σε 1 δευτερόλεπτο, SEM: Σταθερό λάθος μέσης τιμής (standard error of the mean),

^{*} p <0.05 συγκρινόμενο με υγιείς της ομάδας ελέγχου, ^{*} p <0.001 συγκρινόμενο με υγιείς της ομάδας ελέγχου,

^ε p <0.001 συγκρινόμενο με ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα

ιστορικό και υποβαλλόντουσαν σε κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις. Αυτές περιελάμβαναν τη φυσική εξέταση, τον καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση, την αναπνευστική συχνότητα, σπιρομέτρηση και παλμική οξυμετρία. Προηγουμένως, από όλους τους ασθενείς είχε ληφθεί έλεγχος πηκτικότητας (PT, PTT, INR) και γενική αίματος. Ένας περιφερικός ενδοφλέβιος καθετήρας τίθετο. Ακολουθούσε χορήγηση 500 μg ατροπίνης ενδομυϊκά και 5-10 mg νεφελοποιούμενης σαλβουταμόλης, ενώ οι ρινικές κοιλότητες και ο ρινοφάρυγγας αναισθητοποιούνταν με σπρέι λιδοκαΐνης. Ακριβώς πριν τη βρογχοσκόπηση, γίνονταν ενδοφλέβια χορήγηση 8-10 mg μιδαζολάμης από τον φλεβοκαθετήρα, ο οποίος παρέμενε μέχρι την πλήρη ανάνηψη του ασθενούς.

Βρογχοσκόπηση

Τα άτομα της μελέτης υποβαλλόντουσαν σε βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο σύμφωνα με τις καθιερωμένες οδηγίες²³. Όλες οι βρογχοσκοπήσεις πραγματοποιήθηκαν πρωινές ώρες με τη χρήση εύκαμπτου βρογχοσκοπίου (είτε ένα Olympus BFP20 είτε ένα WM-N60 Mobile Workstation). Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, υπήρχε συνεχής παρακολούθηση της παλμικής οξυμετρίας και του προσλαμβανόμενου οξυγόνου μέσω ρινικού καθετήρα με σκοπό τη διατήρηση του κορεσμού σε τιμές >92%²⁴. Η εισαγωγή του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου γινόταν από τη μύτη, όπου ήταν δυνατό ή από το στόμα, όπου η διαρρινική προσπέλαση ήταν αδύνατη μετά από μια προσπάθεια. Η αναισθησία στις φωνητικές χορδές

και το τραχειοβρογχικό δέντρο πραγματοποιούνταν με διάλυμα λιδοκαΐνης 2% (400 mg η μέγιστη χορήγηση) που εγχεόταν διαμέσου του βρογχοσκοπίου.

Συλλογή δειγμάτων

Μετά την επισκόπηση του βρογχικού δέντρου, κατά τη διάρκεια της βρογχοκυελιδικής έκπλυσης ένα μικρό έκπλυμα 80–100 mL προθερμασμένου στους 37° C φυσιολογικού ορού 0.9% ενσταλαζόταν στο δεξιό μέσο λοβό σε δόσεις των 20mL κάθε φορά και ακολούθως γινόταν ήπια αναρρόφησή τους με ποσοστό ανάκτησή τους 50-60%. Το βρογχοκυελιδικό έκπλυμα τοποθετούταν γρήγορα σε πάγο για τον περαιτέρω χειρισμό του σύμφωνα με το αντίστοιχο πρωτόκολλο. Η λήψη βρογχικών βιοψιών γινόταν σε διάφορα σημεία της υποτμηματικής τρόπιδας του δεξιού κάτω ή μέσου λοβού. Τουλάχιστον 6 με 7 βιοψίες λαμβανόντουσαν και είτε ψυχόντουσαν άμεσα είτε ακολουθούσε μονιμοποίηση τους σε διάλυμα φορμόλης, ανάλογα με το πρωτόκολλο της εκάστοτε μελέτης. Η λήψη βιοψιών πραγματοποιήθηκε με πλήρη ορατότητα. Το βούρτσισμα των αεραγωγών έλαβε χώρα μετά τη συλλογή των ενδοβρογχικών βιοψιών σε ασθενείς που συμμετείχαν στην τρίτη μελέτη. Σε κάθε βρογχοσκόπηση γινόντουσαν 5 βουρτσίσματα κατ' ελάχιστο, στον αντίθετο πνεύμονα, από εκείνο που είχαν ληφθεί οι βιοψίες. Σε κάθε βούρτσισμα είχαν επιτελεστεί περίπου δέκα γρήγορες ανοδικές και καθοδικές κινήσεις της βούρτσας στο ενδοβρογχικό τοίχωμα. Οι ρινικές βιοψίες πραγματοποιήθηκαν στο τέλος κάθε βρογχοσκόπησης. Ενστάλλαξη 2% λιδοκαΐνης και 0.025% επινεφρίνης γινόταν στην κάτω ρινική κόγχη, αντίθετα από την πλευρά εισαγωγής του βρογχοσκοπίου, με αναμονή δράσης τους για 10 λεπτά. Μετά η ρινική βιοψία εκτελούνταν με λαβίδα Gerritsma.

Μεταβρογχοσκοπική παρακολούθηση ασθενών

Μετά τη βρογχοσκόπηση, τα άτομα παρέμεναν για δίωρη παρακολούθηση με έλεγχο της παλμικής οξυμετρίας και των ζωτικών τους σημείων. Στις δυο ώρες μετά τη βρογχοσκόπηση υποβαλλόντουσαν σε σπιρομέτρηση. Τα άτομα μπορούσαν να φύγουν αφού είχαν ανακτήσει πλήρως την ικανότητα κατάποσης και εφόσον τα ζωτικά τους σημεία και η κλινική τους κατάσταση ήταν ικανοποιητικά. Ένας αριθμός τηλεφώνου έκτακτης ανάγκης δόθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες και η παρακολούθηση των ατόμων πραγματοποιούνταν μέσω τηλεφώνου τις επόμενες μέρες. Μια βδομάδα μετά τη βρογχοσκόπηση γινόταν ιατρική επανεκτίμηση και οι ασθενείς υποβαλλόντουσαν

σε ερωτήσεις σχετικά με την αύξηση των συμπτωμάτων τους ή τις κρίσεις άσθματος και την ανακουφιστική αγωγή. Τα ανεπιθύμητα συμβάματα καταγράφηκαν τόσο την ώρα της βρογχοσκόπησης όσο και στον επανέλεγχο των ατόμων. Στις δυο πρώτες μελέτες, οι ασθενείς κατέγραφαν τη μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF) καθημερινά για πέντε μέρες πριν και πέντε μέρες μετά τη βρογχοσκόπηση.

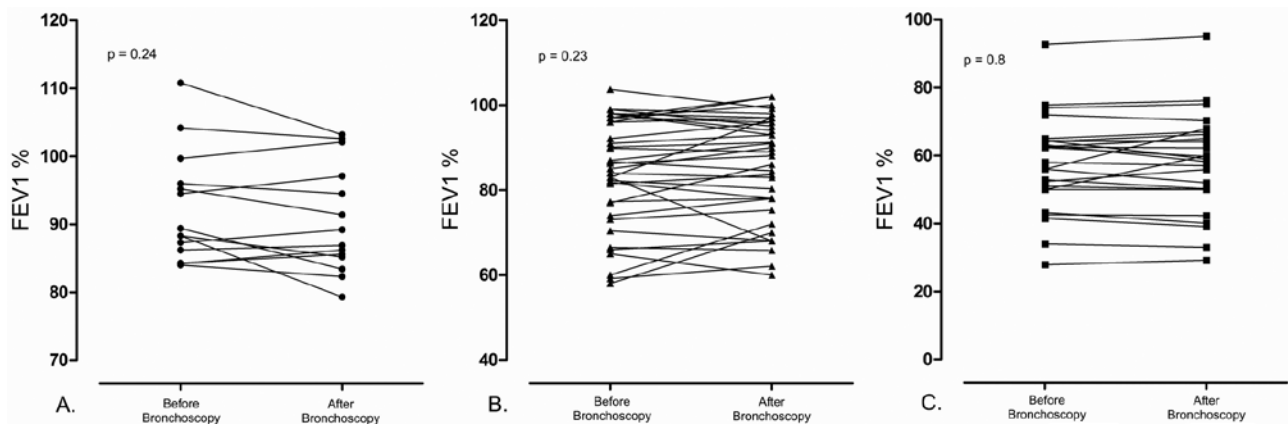
Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα GraphPad Prism (v5, San Diego, CA). Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά όταν το $p < 0.05$. Τα δεδομένα ελέγχτηκαν για κανονική κατανομή με τη δοκιμασία D'Agostino & Pearson. Σύγκριση μεταξύ των τιμών FEV₁ πριν και μετά τη βρογχοσκόπηση πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία T test κατά ζεύγη. Καθημερινά, γινόντουσαν μετρήσεις του PEFR πριν και μετά τη βρογχοσκόπηση, οι οποίες αναλύθηκαν με τη δοκιμασία Oneway ANOVA συνοδευόμενη από τη διόρθωση Bonferroni για την εύρεση στατιστικά σημαντικών διαφορετικών χρονικών σημείων μέτρησης της PEFR για ασθματικούς ασθενείς που συμμετείχαν στις 2 πρώτες μελέτες.

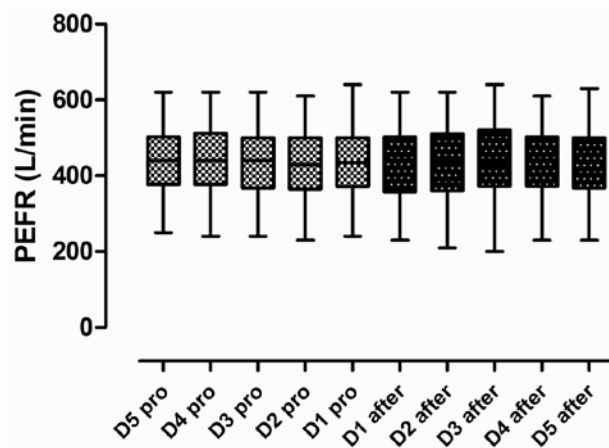
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όλοι οι ασθενείς ήταν κλινικά σταθεροί κατά τη βρογχοσκόπηση. Η βρογχοσκόπηση με το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Κανείς από αυτούς δεν εκδήλωσε σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως σοβαρού βαθμού παρατεταμένο βρογχόσπασμο ή αποκορεσμό. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αιμορραγία ή πνευμοθώρακας. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη μετρούμενη FEV₁ πριν και μετά τη βρογχοσκόπηση τόσο στους ασθματικούς ($p=0.24$) όσο και στους υγιείς ($p=0.13$) που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Επιπροσθέτως, η ανάλυση των υποομάδων δεν έδειξε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της FEV₁ προ και μετά βρογχοδιαστολή τόσο στο ήπιο-μέτριο όσο και στο σοβαρό άσθμα (Σχήμα 1). Επιπλέον, σε 30 ασθενείς που κατέγραφαν σε καθημερινή βάση την PEFR, δε σημειώθηκε καμία αλλαγή στις μετρήσεις μετά τη βρογχοσκόπηση (Σχήμα 2). Κατά την εβδομάδα παρακολούθησης μετά τη βρογχοσκόπηση κανείς από τους ασθματικούς ασθενείς δεν εκδήλωσε παρόξυνση ή απώλεια ελέγχου (αύξηση των συμπτωμάτων ή της συχνότητας χρήσης ανακουφιστικής θεραπείας) του άσθματος.

Οι υγιείς της ομάδας ελέγχου δεν βίωσαν κανένα ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη διάρκεια ή μετά τη βρογ-



ΣΧΗΜΑ 1. Τιμές της FEV₁ (ποσοστό της προβλεπόμενης) πριν και 2 ώρες μετά από βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο σε υγιείς της ομάδας ελέγχου (A) και ασθενείς με ήπιο/μέτριο (B) και σοβαρό άσθμα (C). Καμία σημαντική αλλαγή δεν παρατηρήθηκε σε κάποια από τις υποομάδες.



ΣΧΗΜΑ 2. Οι τιμές της PEFR που μετρήθηκαν σε 31 ασθενείς με άσθμα, 5 μέρες πριν και 5 μέρες μετά τη βρογχοσκόπηση. Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε σε οποιοδήποτε από τα χρονικά σημεία. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± εύρος τιμών.

χοσκόπηση. Κανείς από τους ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα δεν αντιμετώπισε παρενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη βρογχοσκόπηση, ενώ από την υποομάδα των ασθενών με σοβαρό άσθμα παρενέργειες αντιμετώπισαν 2 ασθενείς. Η μία εξ αυτών παρουσίασε ήπιο αποκορεσμό (sat 91%) και απαιτήθηκε η χορήγηση οξυγόνου για τρεις ώρες μετά τη βρογχοσκόπηση αλλά δεν εκδήλωσε βρογχόσπασμο και η σπυρομέτρησή της 3 ώρες μετά τη βρογχοσκόπηση παρέμεινε σταθερή. Ήταν μια παχύσαρκη ασθενής που μετά τη χορήγηση μιδαζολάμης κοιμήθηκε βαθιά και εμφάνισε ροχαλητό. Στην περίπτωση αυτή

υπήρξε η υποψία συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο και η ασθενής υποβλήθηκε στη συνέχεια σε μελέτη ύπνου που επιβεβαίωσε τη διάγνωση συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Η άλλη ασθενής παρουσίασε άμεση και πλήρη απόφραξη του αυλού του μέσου λοβού μετά την έγχυση φυσιολογικού ορού από την πρώτη σύριγγα της έκπλυσης (20ml). Το αποτέλεσμα ήταν μόνο τοπικό και η ασθενής δεν αισθάνθηκε δύσπνοια και δεν εκδήλωσε αποκορεσμό. Ωστόσο αντιμετωπίστηκε με χορήγηση 2mg διαλύματος σαλβουταμόλης σε νεφελοποίηση και ενδοφλέβια χορήγηση 200mg υδροκορτιζόνης και δεν απαιτήθηκε περαιτέρω παρέμβαση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή την ανάλυση παρουσιάζονται 75 συνολικά άτομα (61 ασθενείς με άσθμα και 14 υγιείς εθελοντές της ομάδας ελέγχου), που συμμετείχαν σε 3 μελέτες, και τα οποία υποβλήθηκαν στο κέντρο μας σε ερευνητική βρογχοσκόπηση χωρίς σημαντικές επιπλοκές από τη διαδικασία. Οι υγιείς εθελοντές δεν παρουσίασαν καμία επιπλοκή. Στις πρώτες δύο μελέτες, στις οποίες έγινε βρογχοσκόπηση με ενδοβρογχική βιοψία δεν παρατηρήθηκε κανένα ανεπιθύμητο συμβάν. Στην τρίτη μελέτη, η οποία περιλάμβανε ενδοβρογχική βιοψία και βρογχοκυψελιδική έκπλυση, δύο ασθενείς με σοβαρό άσθμα παρουσίασαν ήπιες επιπλοκές: η μία παρουσίασε ήπιο αποκορεσμό κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης (sat 91%) και η άλλη τοπική απόφραξη του αυλού του μέσου λοβού μετά από την έγχυση του περιεχομένου της πρώτης σύριγγας της έκπλυσης. Σε καμία περίπτωση δεν απαιτήθηκε εισαγωγή

της ασθενούς στο νοσοκομείο.

Οι αρχικές αναφορές σχετικά με τη χρήση της βρογχοσκόπησης για ερευνητικούς σκοπούς σε εθελοντές με άσθμα έχουν εγείρει προβληματισμούς σχετικούς με την ασφάλεια της διαδικασίας. Έχουν περιγραφεί ως επιπλοκές υποξαιμία⁹, πνευμονία¹⁰ και βρογχόσπασμος¹¹. Νεότερες αναφορές δείχνουν ότι είναι μια σχετικά ασφαλής μέθοδος διερεύνησης της φλεγμονής στο άσθμα, παρόλο που έχει αναφερθεί σημαντική πτώση της FEV₁ αμέσως μετά τη βρογχοσκόπηση τόσο σε ασθματικούς όσο και σε υγιείς ομάδες²⁵. Εμείς δεν παρατηρήσαμε σημαντική μείωση στη μέση FEV₁ μετά τη βρογχοσκόπηση, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νόσου. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι αφενός είχαμε χορηγήσει στους ασθενείς πριν τη βρογχοσκόπηση 5-10 mg νεφελοποιούμενης σαλβουταμόλης και αφετέρου πραγματοποιήσαμε τη σπιρομέτρηση 2 ώρες μετά το πέρας της βρογχοσκόπησης, ενώ σε προηγούμενες μελέτες η σπιρομέτρηση γινόταν νωρίτερα. Οι αναφορές σχετικά με την επίδραση της βρογχοσκόπησης στην PEFr ποικίλλουν. Στη δική μας μελέτη παρατηρήσαμε πτώση στη μέση PEFr μετά τη βρογχοσκόπηση σε 30 ασθματικούς ασθενείς, οι οποίοι κατέγραφαν τη μέγιστη εκπνευστική ροή τους καθημερινά για 5 μέρες πριν και 5 μετά τη βρογχοσκόπηση, αλλά η μείωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Πρόσφατα, επίσης, δημοσιεύτηκε μια μελέτη σχετικά με την ασφάλεια της βρογχοσκόπησης και το πόσο καλά ανεκτή είναι η διαδικασία από τους ασθενείς και κατά την οποία ασθενείς με ήπιο άσθμα υποβλήθηκαν σε τρεις διαδοχικές βρογχοσκοπήσεις μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνα. Η μελέτη αυτή δεν ανέφερε επιπλοκές και κανείς από τους ασθενείς δεν παρουσίασε κλινική επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος στις εβδομάδες μετά τη μελέτη¹⁶.

Παρόλο που προηγούμενες μελέτες δείχνουν ότι η βρογχοσκόπηση που περιλαμβάνει και ενδοβρογχική βιοψία και βρογχοκυψελιδική έκπλυση μπορεί να προκαλέσει παροδικές αλλαγές στη λειτουργία των αεραγωγών και την ανταλλαγή των αερίων τόσο σε ασθματικά όσο και σε υγιή άτομα²⁵, δε φαίνεται ωστόσο να έχει σημαντική επίδραση στον έλεγχο του άσθματος, τουλάχιστον όπως ο τελευταίος καθορίζεται από την PEFr, τις κλίμακες βαθμολογίας συμπτωμάτων και τη χρήση φαρμάκων¹⁵. Στη δική μας μελέτη κανείς από τους ασθματικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση με λήψη ενδοβρογχικής βιοψίας και συλλογή βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος δεν παρουσίασε παρόξυνση ή απώλεια ελέγχου του άσθματος κατά την εβδομάδα παρακολούθησης μετά τη βρογχοσκόπηση. Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε υψηλή

συχνότητα εμφάνισης πυρετού (37,5%) μετά τη βρογχοσκόπηση σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση και συλλογή υγρού από βρογχοκυψελιδική έκπλυση²⁶. Στα άτομα της δικής μας μελέτης (τόσο στα υγιή όσο και στα ασθματικά άτομα) δεν παρατηρήσαμε καμία περίπτωση πυρετού μετά τη διενέργεια βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης. Η διαφορά αυτή μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι πληθυσμοί των μελετών ήταν διαφορετικοί και από την απουσία παραγόντων που συσχετιζόνταν με την εμφάνιση πυρετού στην προηγούμενη μελέτη (ηλικία μικρότερη των 2 ετών και παρουσία λοίμωξης) στους συμμετέχοντες της δικής μας ανάλυσης.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με τη βρογχοσκόπηση για ερευνητικούς σκοπούς σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα^{27,28} και ακόμα λιγότερα δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με την ασφάλεια της διαδικασίας. Ο Bush και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι μπορεί να γίνει με ασφάλεια βρογχοσκόπηση και λήψη ενδοβρογχικής βιοψίας υπό γενική αναισθησία σε παιδιά με σοβαρό άσθμα, υπό την προϋπόθεση ότι ο βρογχοσκόπος και ο αναισθησιολόγος είναι κατάλληλα εκπαιδευμένοι²⁹. Επιπροσθέτως, ακόμα και η λήψη 2-6 δειγμάτων διαβρογχικής βιοψίας και βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης δε φαίνεται να προκαλούν σοβαρές παρενέργειες παρά το ότι είναι σχετικά «επιθετικές» διαδικασίες³⁰. Από την άλλη, μια νεοεισαχθείσα βρογχοσκοπική τεχνική, η θερμοπλαστική των βρόγχων, συσχετίζεται με βραχυχρόνια αύξηση της σχετιζόμενης με το άσθμα θνητότητας, οφειλόμενη πιθανότατα σε ενδοβρογχική αύξηση της θερμοκρασίας και τη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια της διαδικασίας³¹. Υποβάλαμε σε βρογχοσκόπηση με λήψη ενδοβρογχικής βιοψίας και βρογχοκυψελιδική έκπλυση 25 ασθενείς με σοβαρό άσθμα, πολλοί από τους οποίους είχαν FEV₁ πολύ χαμηλότερη του 50% της προβλεπόμενης και οι οποίοι δεν παρουσίασαν κανένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν.

Η μελέτη μας έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, η ασφάλεια της βρογχοσκόπησης δεν αποτελούσε πρωταρχικό αντικείμενο καμίας από τις τρεις επιμέρους μελέτες και η συλλογή των στοιχείων έγινε αναδρομικά για τις πρώτες δύο μελέτες. Δεύτερον, δεν υποβλήθηκαν όλοι οι ασθενείς στις ίδιες βρογχοσκοπικές διαδικασίες – βρογχοκυψελιδική έκπλυση έγινε μόνο στην τρίτη μελέτη. Τρίτον, καταγραφή της PEFr μεταβρογχοσκοπικά έγινε μόνο σε 31 ασθενείς με άσθμα. Οι ασθενείς ρωτήθηκαν σχετικά με επιδείνωση συμπτωμάτων, χρήση ανακουφιστικής θεραπείας και παρόξυνση του άσθματος, αλλά δε χρησιμοποιήθηκε κάποια ποσοτική μέθοδος εκτίμησης του ελέγχου του άσθματος (όπως το Asthma Control Questionnaire). Τέλος, ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών

με σοβαρό άσθμα (25 ασθενείς) που περιλήφθηκαν στη μελέτη μας δε μας επιτρέπει να καταλήξουμε σε οριστικό συμπέρασμα σχετικά με την ασφάλεια πραγματοποίησης βρογχοσκόπησης για ερευνητικούς σκοπούς σε αυτόν τον πληθυσμό.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα μας σχετικά με την ασφάλεια της βρογχοσκόπησης για ερευνητικούς σκοπούς στο άσθμα επιβεβαιώνουν προηγούμενες αναφορές και υποστηρίζουν την άποψη ότι η βρογχοσκόπηση είναι

καλά ανεκτή ακόμα και από ασθενείς με σοβαρό άσθμα και χαμηλές προ-βρογχοσκοπικές τιμές FEV₁, υπό την προϋπόθεση ότι η διαδικασία εκτελείται από πεπειραμένο βρογχοσκόπο και λαμβάνει χώρα σε εξειδικευμένο κέντρο, όπου μπορούν να αντιμετωπιστούν κατάλληλα οι ενδεχόμενες παρενέργειες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Safety of research bronchoscopy in mild-moderate and severe asthma

Eleftherios Zervas¹,
Konstantinos Samitas¹,
Stelios Vittorakis¹,
Marilena Koutsami¹,
Athanasios Thomopoulos¹,
Adamantia Liapikou²,
Erasmia Economidou¹,
Mina Gaga¹

¹7th Pneumology Medicine Department and Asthma Centre, Sotiria Chest Hospital, Athens, Greece

²Athens University Pneumology Medicine Department, Sotiria Chest Hospital, Athens, Greece

Key words:

- research bronchoscopy
- safety
- asthma

SUMMARY. OBJECTIVES: Fiberoptic bronchoscopy (FB) as a research tool has contributed considerably to the understanding of the pathogenesis of asthma, but there are concerns regarding its safety, especially in patients with severe asthma. The aim of this study was to document safety data on FB and sampling techniques in asthma research. **METHODS:** A total of 75 subjects (36 mild-moderate asthmatics, 25 severe asthmatics and 14 healthy control subjects), participating in three studies, underwent research FB. Depending on the study, endobronchial and nasal biopsy, bronchioalveolar lavage (BAL) and bronchial brushing were performed, according to established guidelines. Pulmonary function tests were performed prior to bronchoscopy and 2 hours after the procedure. Daily peak expiratory flow (PEF) measurements were recorded 5 days before and 5 days after bronchoscopy in the 30 patients participating in the first two studies. **RESULTS:** FB was tolerated well. None of the patients or healthy control subjects developed severe adverse reactions during or after bronchoscopy. Only two patients with severe asthma presented mild adverse events; one demonstrated immediate and complete occlusion of the middle lobe segmental bronchial lumen after BAL instillation and another developed mild desaturation (SaO₂ 91%). There were no significant changes in FEV₁ and PEF measurements after bronchoscopy. **CONCLUSIONS:** Research FB can be performed safely in patients with asthma, including those with severe disease, with careful assessment and adherence to guidelines. *Pneumon 2010, 23(1):41-47.*

INTRODUCTION

Fiberoptic bronchoscopy (FB) as a research tool has contributed considerably to the understanding of the pathogenesis of asthma¹⁻⁴ and other respiratory diseases^{5,6}. Research bronchoscopy has provided the means of collecting biological data which lead to vital information on the contribution of various types of inflammatory cells and their mediators to the disease

Correspondence to:

Mina Gaga, MD, FCCP
7th Pneumology Medicine Dept. and Asthma Centre
152 Mesogeion Ave., Athens 115 27, Greece.
Phone: +302107781720
Fax: +302107781911
Email: minagaga@yahoo.com

processes. The acquisition of bronchial and trans-bronchial biopsies and bronchoalveolar fluid provided the basis of many of the current concepts in the pathogenesis, diagnosis and treatment of pulmonary diseases.

Bronchoscopy is routinely carried out, with a good safety profile, in respiratory patients presenting with symptoms or radiological abnormalities requiring bronchoscopic investigation. In a recent retrospective review of 23,862 patients who underwent bronchoscopic examination or treatment, the reported rate of severe complications was only 0.637%⁷. Despite initial concerns regarding the safety of bronchoscopy in patients with asthma⁸⁻¹¹, it has been reported to be safe and has been used extensively in the investigation of people with asthma over the last few years¹²⁻¹⁶. Nevertheless, there are still concerns regarding the safety of the use of bronchoscopy for research purposes in patients with asthma, and especially patients with severe disease¹⁷.

The authors have used FB for research purposes for about 15 years. The aim of this report is to present the safety data on FB and the sampling techniques used in asthma research. Data are presented on bronchoscopies performed during three studies on a total of 61 patients with asthma (25 severe and 36 mild-moderate) and 14 healthy control subjects.

MATERIAL AND METHODS

Study subjects

A total of 75 subjects (61 patients with asthma and 14 healthy control subjects) participated in three studies. The subjects were recruited from the Athens Chest Hospital Asthma Centre and Outpatient Clinic. The study protocols were approved by the Research Ethics Committee of the Hospital and written informed consent was obtained from all participating subjects. Patients considered eligible for participation were males and females, aged 18-75 years with a clear clinical history of asthma, reversible airflow obstruction with FEV₁ increase >15% following β_2 -agonists or a positive methacholine challenge (PD₂₀ <1mg). Asthma severity was assessed according to the GINA classification¹⁸. Entry criteria depended on the individual study. The clinical characteristics of the subjects in the three studies are summarized in table 1.

Study 1 was a single centre study investigating the relationship between the inflammatory processes characterizing allergic asthma and rhinitis. A total of 19 patients with mild-moderate asthma (8 atopic and 11 non-atopic)

were recruited and underwent bronchoscopy with endobronchial biopsy (EBB) and nasal biopsy. Data on the non-atopic subjects have been published elsewhere¹⁹.

Study 2 was part of the ENFUMOSA study, a multi-centre European cross-sectional observational study of severe asthma, as part of which 8 patients with severe asthma and 3 with mild-moderate asthma underwent bronchoscopy and EBB²⁰.

Study 3 is an ongoing single centre study that focuses on the contribution of specific mediators to Th₂-driven airway inflammation and remodeling processes in patients with asthma^{21,22}. So far, 45 subjects (14 healthy controls, 14 with mild-moderate and 17 with severe asthma) have been recruited and have undergone bronchoscopy with bronchoalveolar lavage (BAL), EBB and bronchial brushing.

Spirometry

Pulmonary function tests were performed prior to and 2 hours after the bronchoscopy procedure. Forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) were measured using a dry spirometer (Sensor Medics, Vmax22, CA, USA) and the best value of the three manoeuvres was expressed as a percentage of the predicted value.

Pre-bronchoscopy patient preparation

Following an overnight fast, subjects were admitted to the day-care unit, where a detailed medical history was taken and baseline observations were performed. These included physical examination, heart rate, blood pressure and respiratory rate measurement, spirometry, and pulse oximetry. All patients had previously undergone coagulation studies (PT, PTT, INR, platelet count) and blood count. A peripheral intravenous catheter was then inserted. Subjects were premedicated with 500 μ g atropine *i.m.* and 5-10 mg nebulised salbutamol, and the nose and oropharynx were anaesthetised with lignocaine spray. Immediately before bronchoscopy, 8-10 mg midazolam was administered *i.v.* via the catheter, which remained *in situ* until the patient recovered fully.

Bronchoscopy

FB was performed on an outpatient basis at the Athens Chest Hospital "Sotiria" according to established guidelines²³. All bronchoscopies were performed in the morning using a flexible bronchoscope (either an Olympus BFP20 or WM-N60 Mobile Workstation). During the

TABLE 1. Characteristics of participants in study of bronchoscopy in patients with asthma

	Mild - moderate asthma	Severe asthma	Healthy control subjects
Study 1	19	-	-
Sex (M/F)	8/11	-	-
Age (range) in years	45 (22-64)	-	-
Atopic	8	-	-
FEV ₁ % pred (range) [before bronchoscopy]	86.5 (58-98)	-	-
FEV ₁ % pred (range) [after bronchoscopy]	88.3 (68-102)		
Study 2	3	8	-
Sex (M/F)	2/1	3/5	-
Age (range) in years	47 (33-58)	51 (44-62)	-
Atopic	2	4	-
FEV ₁ % pred (range) [before bronchoscopy]	81.7 (65-97)	52.5 (34-65)	-
FEV ₁ % pred (range) [after bronchoscopy]	84.3 (60-97)	54.6 (33-68)	
Study 3	14	17	14
Sex (M/F)	4/10	4/13	8/6
Age (range) in years	47 (32-63)	56 (29-75)	46 (29-70)
Atopic	7	4	2
FEV ₁ % pred (range) [before bronchoscopy]	81.5 (59.2-103.7)	57.8 (27.9-74.9)	92.3 (84-110.8)
FEV ₁ % pred (range) [after bronchoscopy]	81.4 (62.1-99.2)	57.1 (29.2-76.2)	90.6 (79.3-103.2)
All Studies	36	25	14
Sex (M/F)	14/22	7/18	8/6
Age (range) yr	46 (22-64)	54 (29-75)	46 (29-70)
Atopic	17	8	2
FEV ₁ (% pred + SEM) [before bronchoscopy]	84.1 ± 2.1 [‡]	57.5 ± 2.8 ^{*, €}	92.3 ± 2.2
FEV ₁ (% pred + SEM) [after bronchoscopy]	85.3 ± 2	57.8 ± 2.9	90.6 ± 2.1

FEV₁: Forced Expiratory Volume in one second, SEM: standard error of the mean, [‡] p <0.05 compared to healthy controls, ^{*} p <0.001 compared to healthy controls, [€] p <0.001 compared to mild-moderate asthmatics

procedure, the subjects underwent continuous monitoring of pulse oximetry and received oxygen via a nasal cannula as required to maintain oxygen saturations >92%²⁴. The flexible bronchoscope was inserted nasally where possible, and the oral route was used only when nasal insertion was impossible (once). The vocal cords and the tracheobronchial tree were anaesthetised with 2% aqueous lignocaine (400 mg maximum) delivered via the bronchoscope.

Sample Collection

After inspection of the bronchial tree, BAL was performed. A mini lavage with 80–100 mL of prewarmed 0.9% saline was instilled into the right middle lobe in 20mL aliquots and then gently aspirated, with a 50-60% recovery rate. The BAL fluid (BALF) was quickly placed on ice and further processed according to the established

protocol. Bronchial biopsies were then obtained under direct vision from various sites of the subsegmental carinae of the right lower lobes or right middle lobe. A minimum of 6-7 bronchial biopsies were taken and were either snap-frozen or placed in formalin, depending on the individual study. Airway brushing was performed after collection of EBB in patients participating in the third study. A minimum of five brushings per bronchoscopy were performed on the opposite lung from where the EBB was collected. Each brushing consisted of approximately ten rapid up and down movements of the brush on the airway wall. Nasal biopsies were collected at the end of bronchoscopy. The inferior nasal recess, opposite to the side where the bronchoscope was inserted, was first treated for ten minutes with 2% lignocaine and 0.025% epinephrine, following which nasal biopsy was performed using a Gerritsma forceps.

Post-bronchoscopy patient care

Following bronchoscopy, the subjects remained under observation for two hours, being monitored for pulse oximetry and vital signs. Two hours after bronchoscopy, all subjects underwent spirometry. Once safe swallowing had returned and observations were satisfactory they were discharged, having been given an emergency contact telephone number, and telephone follow-up was made on the following days. Medical re-assessment was performed 7 days after bronchoscopy and the patients were asked about any increase in asthma symptoms and rescue medication use and asthma exacerbations. Adverse events were documented both at the time of bronchoscopy and at follow-up. In the first two studies, the patients recorded peak expiratory flow (PEF) values daily 5 days before and 5 days after bronchoscopy.

Statistics

Data were analysed with GraphPad Prism (v5, San Diego, CA) and p values of less than 0.05 were regarded as significant. The data were checked for normal distribution with the D'Agostino & Pearson omnibus normality test. Comparison between FEV₁ values before and after bronchoscopy was done by using the paired T test. Daily PEF values recorded before and after bronchoscopy were analysed by repeated measures 1-way ANOVA, accompanied by Bonferroni's multiple comparison test, to detect significantly different time points for the patients with asthma participating in the first two studies.

RESULTS

All patients were clinically stable at the time of bronchoscopy. FB was well tolerated, none of the subjects developed severe adverse reactions such as severe sustained bronchospasm or desaturation during or after bronchoscopy, and no significant bleeding or pneumothorax observed. There was no significant difference in FEV₁ measurements before and after bronchoscopy in either the patients with asthma ($p=0.24$) or the healthy control subjects ($p=0.13$), and subgroup analysis demonstrated no significant difference between pre- and post-bronchoscopy FEV₁ levels in either mild-moderate or severe asthma (Figure 1). In addition, no change in PEFR measurements was noted after bronchoscopy in the 30 patients who recorded their values daily (Figure 2). None of the patients with asthma developed an asthma exacerbation or lost asthma control (increase in the symptoms or in rescue medication use), in the week of follow up after the bronchoscopy.

The healthy control subjects experienced no adverse events during or after bronchoscopy. None of the patients with mild-moderate asthma experienced adverse effects during or after bronchoscopy, but two of the patients with severe asthma experienced adverse events during the procedure. One female patient with severe asthma developed mild desaturation (SO_2 91%), which required oxygen administration for 3 hours after bronchoscopy, but she did not develop bronchospasm and her spirometry 3 hours after bronchoscopy remained stable. This was

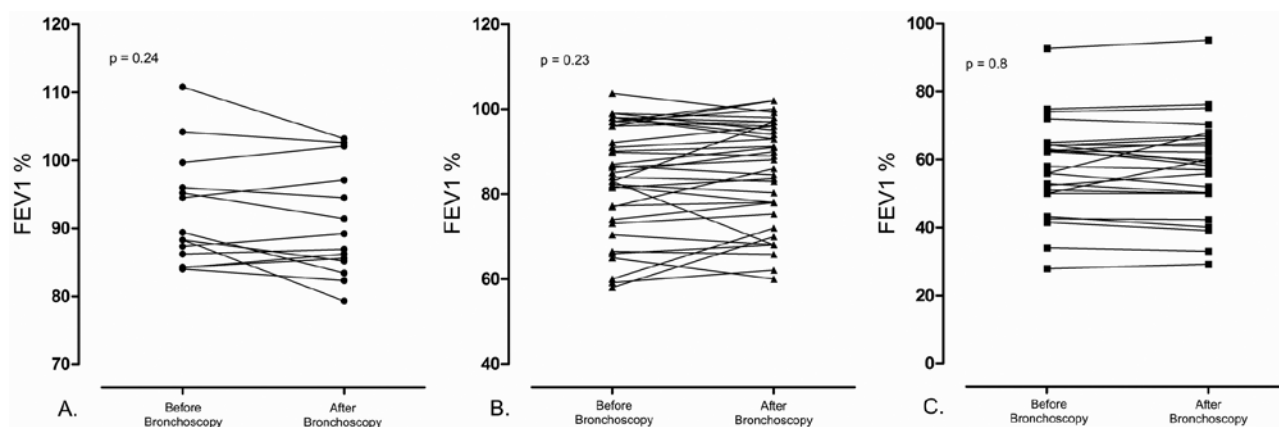


FIGURE 1. FEV₁ (percentage of predicted) values before and 2 hours after research fiberoptic bronchoscopy in healthy control subjects (A) and in patients with mild/moderate (B) and severe asthma (C). No significant change was observed in any of the groups.

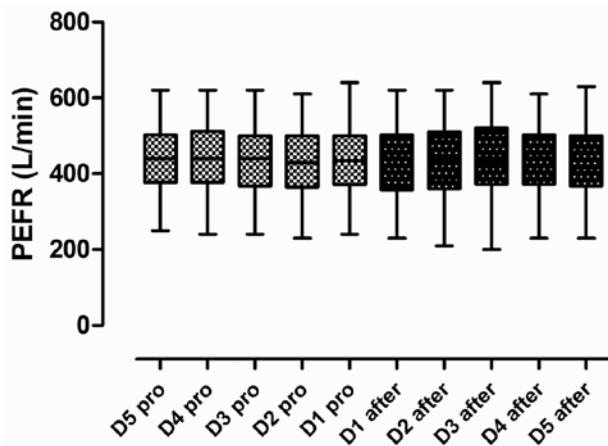


FIGURE 2. PEFR values measured in 31 patients with asthma, 5 days before and 5 days after bronchoscopy. No significant differences were observed between any of the time points. Data are presented as means \pm range.

an obese patient who slept very soundly and was snoring after midazolam use. A diagnosis of sleep-apnoea syndrome was suspected and the patient underwent a sleep study that confirmed the presence of obstructive sleep apnoea syndrome. The second patient, also female, showed immediate and complete occlusion of the middle lobe segmental bronchi lumen after instillation of saline from the first lavage syringe (20ml). This effect was only local and the patient did not experience breathlessness or develop desaturation. She was however treated with 2mg of instilled salbutamol solution and an *i.v.* dose of 200mg hydrocortisone and no further intervention was necessary.

DISCUSSION

A total of 75 subjects (61 patients with asthma and 14 healthy control volunteers), participating in three studies, underwent research FB without significant perioperative complications. The healthy volunteers did not demonstrate complications. No adverse events were observed in the first two studies, where bronchoscopy with EBB was performed. In the third study, involving EBB and BAL, two patients with severe asthma demonstrated mild adverse events; one exhibited mild desaturation during bronchoscopy (SaO₂ 91%) and the other showed local occlusion of the middle lobe segmental bronchi lumen after instillation of the first lavage syringe. No patient required hospital admission.

Initial reports on the use of bronchoscopy for research purposes in volunteer patients with asthma raised concerns regarding safety issues; arterial hypoxaemia⁹, pneumonia¹⁰ and bronchospasm¹¹ have been described. Later reports demonstrated that FB is quite a safe method for investigating asthmatic inflammation, although a significant fall in immediate post-bronchoscopy FEV₁ has been reported in both patients with asthma and healthy subjects²⁵. In the studies reported here, no significant drop in mean FEV₁ was observed after bronchoscopy, regardless of disease severity. This can be explained by the fact that the patients were pre-treated with 5-10 mg nebulized salbutamol, and post-bronchoscopy spirometry was performed 2 hours after the end of the procedure, while in previous studies it was performed earlier. Reports about the effect of bronchoscopy on PEFR vary. Although a fall was observed in mean PEFR after bronchoscopy in the 30 patients with asthma who recorded PEF values daily 5 days before and 5 days after bronchoscopy, the decrease was not statistically significant. A recent study concerning the safety and tolerability of even three consecutive bronchoscopies after allergen challenge in patients with mild asthma showed no complications during the procedure, and no patient demonstrated clinical deterioration of asthma control in the weeks after the study¹⁶.

Although the findings of earlier studies suggest that bronchoscopy involving EBB and BAL may induce transient changes in airway function and gas exchange in both patients with asthma and healthy subjects²⁵, this appears to have no significant effect on asthma control, as determined by PEFR, symptom score and medication use¹⁵. In this study, none of the patients with asthma patients who underwent FB with EBB and BALF collection exhibited an asthma exacerbation or lost asthma control in the week of follow up after the bronchoscopy. A recent study reported a high incidence (37.5%) of post-BAL fever in children who underwent FB and BALF collection²⁶. Post-BAL fever was not observed in any of the subjects in this, either healthy or asthmatics, which could be explained by the difference in the study populations and the absence of factors associated with fever (i.e., age <2 years and presence of infection).

Data on research bronchoscopy on severe asthmatics are limited^{27,28} and there are even less data available on the safety of the procedure. Bush et al showed that bronchoscopy and EBB under general anaesthesia can be performed safely in children with difficult asthma, when the bronchoscopist and anaesthetist are suitably

trained²⁹. In addition, acquisition of 2-6 transbronchial biopsy specimens and BAL suggests no major side effects during even fairly aggressive procedures³⁰. On the other hand, a recently introduced form of bronchoscopic treatment, bronchial thermoplasty, is associated with a short-term increase in asthma-related morbidity, probably due to the temperature rise within the bronchi and the longer duration of the procedure³¹. In this study bronchoscopy with EBB and BAL was performed in 25 severe asthmatic patients, many of them exhibiting FEV₁ much less than 50% of predicted, with practically no severe adverse events.

This study has certain limitations. Firstly, documentation of the safety of the bronchoscopy was not the primary objective in any of the 3 studies, and the data for the first 2 studies were collected retrospectively. Secondly, not all of the patients underwent the same bronchoscopic procedures – BAL was done only in the third study. Thirdly, post-bronchoscopy PEFR measurements were performed in only 31 of the patients with asthma. The patients were asked about symptoms deterioration, rescue medication use and asthma exacerbations, but a quantitative tool of asthma control (such as the Asthma Control Questionnaire) was not used. Finally, the relatively small number of patients with severe asthma (25) does not permit definitive conclusions regarding the safety of research FB in this population.

In conclusion, the safety data from the three studies confirm the findings of previous reports on the safety of research bronchoscopy in asthma and support the view that FB is well tolerated even in patients with severe asthma and low pre-bronchoscopy FEV₁ values, provided that the procedure is performed by an experienced bronchoscopist and in a specialized centre where possible adverse reactions may be treated promptly.

REFERENCE

1. Kirby JG, Hargreave FE, Gleich GJ, O'Byrne PM. Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:379-383.
2. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 11-10-1990; 323:1033-1039.
3. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:434-457.
4. Olivieri D, Foresi A. Correlation between cell content of bronchoalveolar lavage (BAL) and histologic findings in asthma. *Respiration* 1992;59 Suppl 1:3-5.
5. O'byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S41-S63.
6. Lams BE, Sousa AR, Rees PJ, Lee TH. Subepithelial immunopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15:512-516.
7. Jin F, Mu D, Chu D, Fu E, Xie Y, Liu T. Severe complications of bronchoscopy. *Respiration* 2008; 76:429-433.
8. Sahn SA, Scoggin C. Fiberoptic bronchoscopy in bronchial asthma. A word of caution. *Chest* 1976; 69:39-42.
9. Albertini RE, Harrell JH, Kurihara N, Moser KM. Arterial hypoxemia induced by fiberoptic bronchoscopy. *JAMA* 23-12-1974; 230:1666-1667.
10. Pereira W, Kovnat DM, Khan MA, Iacovino JR, Spivack ML, Snider GL. Fever and pneumonia after flexible fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112:59-64.
11. Rosenow EC, Andersen HA. Bronchoscopically induced bronchospasm. *Chest* 1976; 70:565-566.
12. Djukanovic R, Wilson JW, Lai CK, Holgate ST, Howarth PH. The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, and endobronchial biopsy in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;143: 772-777.
13. Van VT, Chanez P, Bousquet J, Lacoste JY, Michel FB, Godard P. Safety of bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in patients with asthma of variable severity. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:116-121.
14. Elston WJ, Whittaker AJ, Khan LN, et al. Safety of research bronchoscopy, biopsy and bronchoalveolar lavage in asthma. *Eur Respir J* 2004; 24:375-377.
15. Humbert M, Robinson DS, Assoufi B, Kay AB, Durham SR. Safety of fibreoptic bronchoscopy in asthmatic and control subjects and effect on asthma control over two weeks. *Thorax* 1996; 51:664-669.
16. Kariyawasam HH, Aizen M, Kay AB, Robinson DS. Safety and tolerability of three consecutive bronchoscopies after allergen challenge in volunteers with mild asthma. *Thorax* 2007; 62:557-558.
17. Busse WW, Wanner A, Adams K, et al. Investigative bronchoprovocation and bronchoscopy in airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1-10-2005; 172:807-816.
18. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop Report: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH publication No. 02-3659; updated 2008. Available on www.ginasthma.org.
19. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:663-669.
20. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:470-477.
21. Panoutsakopoulou V, Xanthou G, Oikonomidou E, et al. Increased expression of Eta-1/osteopontin in asthma biopsies. *Eur Respir J* 2006; 28:236s.

22. Xanthou G, Alissafi T, Semitekoulou M, et al. Osteopontin has a crucial role in allergic airway disease through regulation of dendritic cell subsets. *Nat Med* 2007; 13:570-578.
23. Investigative use of bronchoscopy, lavage and bronchial biopsies in asthma and other airways diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1991; 1:271-277.
24. Milman N, Faurschou P, Grode G, Jorgensen A. Pulse oximetry during fiberoptic bronchoscopy in local anaesthesia: frequency of hypoxaemia and effect of oxygen supplementation. *Respiration* 1994; 61:342-347.
25. Spanevello A, Migliori GB, Satta A, et al. Bronchoalveolar lavage causes decrease in PaO₂, increase in (A-a) gradient value and bronchoconstriction in asthmatics. *Respir Med* 1998; 92:191-197.
26. Fonseca MT, Camargos PA, Abou TR, Le BM, Scheinmann P, de BJ. Incidence rate and factors related to post-bronchoalveolar lavage fever in children. *Respiration* 2007; 74:653-658.
27. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SJ, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:737-743.
28. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1001-1008.
29. Payne D, McKenzie SA, Stacey S, Misra D, Haxby E, Bush A. Safety and ethics of bronchoscopy and endobronchial biopsy in difficult asthma. *Arch Dis Child* 2001; 84:423-426.
30. Balzar S, Wenzel SE, Chu HW. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur Respir J* 2002; 20:254-259.
31. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1185-1191.