

lek. Olga Truba

**Ocena roli badań obrazowych klatki piersiowej w diagnostyce
przewlekłego kaszlu u osób dorosłych.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Marta Dąbrowska

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023 r.

Słowa kluczowe: przewlekły kaszel, odruch kaszlowy, badania obrazowe, radiogram klatki piersiowej, tomografia komputerowa klatki piersiowej, przepuklina rozworu przełykowego przepony

Keywords: chronic cough, cough reflex, chest radiograph, thoracic computed tomography, hiatal hernia

Podziękowania

Szczególne podziękowania składam mojej Promotor,

Pani dr hab. n. med. Marcie Dąbrowskiej

za inspirację, motywację i wszelką pomoc udzielaną na każdym etapie tej pracy,

Za opiekę, troskę oraz każde dobre słowo.

Dziękuję Panu Profesorowi Rafałowi Krenke

za motywację oraz wsparcie merytoryczne.

Z całego serca dziękuję mojej Rodzinie

za miłość, zrozumienie i nieustającą wiarę we mnie.

Dziękuję Koleżankom z Zespołu Kaszlowego

za współpracę i wzajemną motywację.

Spis treści

1. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską	8
2. Wykaz stosowanych skrótów	9
3. Streszczenie w języku polskim.....	12
4. Streszczenie w języku angielskim.....	16
5. Wstęp.....	20
5.1. Mechanizm kaszlu	20
5.2. Nadwrażliwość odruchu kaszlowego.....	23
5.3. Definicja przewlekłego kaszlu.....	24
5.4. Epidemiologia przewlekłego kaszlu	25
5.5. Algorytm diagnostyczny przewlekłego kaszlu	25
5.6. Diagnostyka obrazowa klatki piersiowej w przewlekłym kaszlu	39
5.7. Negatywny wpływ przewlekłego kaszlu na zdrowie pacjentów	30
5.8. Metody oceny nasilenia kaszlu	32
5.9. Przyczyny przewlekłego kaszlu.....	33
5.9.1. Powszechne przyczyny przewlekłego kaszlu	33
5.9.2. Astma i nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli.....	34
5.9.3. Zespół kaszlu związanego z chorobami górnych dróg oddechowych.....	34
5.9.4. Choroba refluksowa przełyku.....	36
5.9.5. Kaszel o nieustalanej przyczynie i kaszel oporny na leczenie	37
5.10. Osiągnięcia naukowe kandydata na tle dotychczasowego stanu wiedzy.....	38
6. Materiał i metody.....	40
7. Założenia i cel pracy	45
8. Kopie opublikowanych prac	47
8.1. Publikacja nr 1	47
8.2. Publikacja nr 2	55

8.3. Publikacja nr 3	68
9. Podsumowanie wyników	76
10. Wnioski	79
11. Opinia Komisji Bioetycznej	80
12. Oświadczenia współautorów publikacji	82
13. Referencje	91

Spis rycin

Rycina 1. Schemat odruchu kaszlowego.....	23
Rycina 2. Algorytm diagnostyki i leczenia przewlekłego kaszlu.....	28
Rycina 3. Podział negatywnych skutków przewlekłego kaszlu.....	31

1. Wykaz publikacji

1. Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough? Truba O, Rybka A, Klimowicz K, Grabczak EM, Żukowska M, Dąbrowska M, Krenke R. *Adv Respir Med.* 2018;86(3):113-120
doi:0.5603/ARM.2018.0018
punktacja MEiN: 13
2. Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study. Truba O, Dabrowska M, Grabczak EM, Białek-Gosk K, Rybka-Frączek A, Klimowicz K, Żukowska M, Krenke R. *J Thorac Dis* 2023; 15(2):928-939
doi: 10.21037/jtd-22-111
punktacja MEiN: 70, IF: 3.005
3. Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough? Truba O, Żuchowska J, Grabczak EM, Białek-Gosk K, Rybka-Frączek A, Krenke R, Dąbrowska M. *ERJ Open Res* 2023;9(2):00669-2022
doi: 10.1183/23120541.00669-2022
punktacja MEiN: 40 IF: 4.239

łącznie punktacja MEiN: 123

łącznie IF: 7.244

2. Wykaz stosowanych skrótów

Skrót	<i>Wyjaśnienie j. angielski</i> Wyjaśnienie j. polski
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ACEI	<i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors</i> inhibitory konwertazy angiotensyny
ACR	<i>American College of Radiology</i>
ATP	adenozynotrifosforan
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
CC	<i>chronic cough</i> przewlekły kaszel
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> przewlekła obturacyjna choroba płuc
CT	<i>computed tomography</i> tomografia komputerowa
CVA	<i>cough variant asthma</i> kaszlowy wariant astmy
CXR	<i>chest radiograph</i> radiogram klatki piersiowej
EMA	<i>European Medicines Agency</i> Europejska Agencja Leków
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FeNO	<i>fractional exhaled nitric oxide</i> liczba cząsteczek tlenku azotu w wydychanym powietrzu
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> Agencja Żywności i Leków
GER	<i>gastroesophageal reflux</i> refluks żołądkowo-przełykowy
GERD	<i>gastroesophageal reflux disease</i> choroba refluksowa przełyku
GKS	glikokortykosteroidy

HH	<i>hiatal hernia</i> przepuklina rozworu przełykowego przepony
IgE	immunoglobuliny E
ILD	<i>interstitial lung disease</i> choroba śródmiąższowa płuc
IPP	inhibitory pompy protonowej
LABA	<i>long-acting β2-mimetics</i> długodziałające betamimetyki
LCQ	<i>Leicester Cough Questionnaire</i> kwestionariusz Leicester oceny wpływu kaszlu na jakość życia pacjenta
MICD	<i>minimal important clinical difference</i> minimalna klinicznie istotna różnica
MPN	<i>multiple pulmonary nodules</i> mnogie guzki płuc
NAEB	<i>non-asthmatic eosinophilic bronchitis</i> nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli
NaV	<i>sodium channel blockers</i> antagoniści kanałów sodowych
NK-1	neurokinina 1
NMDA	kwasy N-metylo-D-asparaginowy
NPV	<i>negative predictive value</i> wartość predykcyjna wyniku ujemnego
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PK	przewlekły kaszel
PNDS	<i>post nasal drip syndrome</i> spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PPV	<i>positive predictive value</i> wartość predykcyjna wyniku dodatniego
RARs	<i>rapidly adapting receptors</i> szybko adaptujące się receptory

RCC	<i>refractory chronic cough</i> przewlekły kaszel oporny na leczenie
ROC	<i>Receiving Operating Curve</i>
RTG klp	radiogram klatki piersiowej
SARs	<i>slowly adapting receptors</i> wolno adaptujące się receptory
SARS-CoV2-	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> koronawirus SARS-CoV2
TK	tomografia komputerowa
TK klp	tomografia komputerowa klatki piersiowej
TRPA1	<i>transient receptor potential cation channel subfamily A member 1</i> receptor dla ankiryiny typu 1
TRPM8	<i>transient receptor potential cation channel subfamily V member 8</i> receptor dla melastatyny typu 8
TRPV1	<i>transient receptor potential cation channel subfamily V member 1</i> receptor waniloidowy typu 1
UACS	<i>upper airway cough syndrome</i> zespół kaszlu związanego z chorobami górnych dróg oddechowych
UCC	<i>unexplained chronic cough</i> przewlekły kaszel o nieustalonej etiologii
wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
VAS	<i>visual analogue scale</i> wizualna skala analogowa

3. Streszczenie w języku polskim

Przewlekły kaszel (PK), trwający ponad 8 tygodni, stanowi częsty problem, z powodu którego pacjenci poszukują pomocy lekarskiej. Dotyczy zarówno dzieci jak i dorosłych, ale zarówno przyczyny jak i postępowanie diagnostyczno-lecznicze u dzieci i dorosłych jest odmienne. Według danych epidemiologicznych PK dotyczy około 4-10% dorosłych na świecie. Najczęstszą przyczyną PK jest palenie papierosów i związane z nim przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz przewlekłe choroby płuc (przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), przewlekłe infekcje, rozstrzenie oskrzeli, choroby śródmiąższowe płuc, nowotwory płuc). Kaszel może być również działaniem niepożądanym stosowanej terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny (*ang. angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEi*). U pacjentów niepalących papierosów oraz nieprzyjmujących ACEi, u których radiogram klatki piersiowej (RTG klp) jest prawidłowy, do najczęstszych przyczyn PK należą astma, choroba refluksowa przełyku (*ang. gastroesophageal reflux disease, GERD*) oraz zespół kaszlu związanego z chorobami górnych dróg oddechowych (*ang. upper airway cough syndrome, UACS*).

Odruch kaszlowy powstaje w mechanizmie pobudzenia receptorów zakończeń nerwu błędnego znajdujących się w błonie śluzowej dolnych i górnych dróg oddechowych, a także przełyku, przewodzie słuchowym zewnętrznym czy osierdziu. Często u pacjentów z PK dochodzi do nadwrażliwości odruchu kaszlowego, czyli powstawania kaszlu w odpowiedzi na niewielki bodziec, który u zdrowego człowieka nie wywołuje kaszlu. Nadwrażliwość odruchu kaszlu jest odpowiedzialna za występowanie kaszlu pomimo braku jego przyczyn lub utrzymywanie się PK mimo ich leczenia. Wówczas mamy do czynienia odpowiednio z PK o nieustalonej etiologii (*ang. unexplained chronic cough, UCC*) oraz PK opornym na leczenie (*ang. refractory chronic cough, RCC*).

Diagnostyka PK u dorosłych rozpoczyna się od dokładnego badania podmiotowego i przedmiotowego chorego. W ramach wywiadów należy ocenić narażenie na substancje prowokujące kaszel (palenie, leki, alergenów, substancje drażniące w domu i w pracy), objawy współwystępujące (duszność, świsty, zgaga, cofanie się pokarmów, nudności, pochrząkiwanie, przewlekły katar, upośledzona drożność nosa, zaburzenia węchu, bóle głowy), charakter kaszlu oraz efekty wcześniejszych prób leczenia. Według aktualnych rekomendacji *European Respiratory Society (ERS)* podstawowe badania dodatkowe w diagnostyce PK to RTG klp oraz

spirometria. Kolejne badania uzależnione są od danych z wywiadów oraz badania przedmiotowego. Tomografia komputerowa klatki piersiowej (TK klp) nie jest natomiast badaniem zalecanym rutynowo. Jako uzasadnienie takiego zalecenia autorzy Rekomendacji ERS zwracają uwagę na fakt, że dotychczas brak jest dokładnych danych pozwalających na powiązanie zmian wykrytych w TK klp z rzeczywistymi przyczynami kaszlu oraz na zwiększone ryzyko powstawania nowotworów w wyniku narażenia na promieniowanie jonizujące związane z badaniem TK. Z drugiej strony TK klp jest obecnie kluczowym badaniem obrazowym w diagnostyce wielu chorób układu oddechowego, w tym tych, których objawem może być PK.

Na rozprawę doktorską składają się 3 publikacje powiązane ze sobą tematycznie, których cele stanowiły:

1. Analiza przydatności diagnostycznej RTG klp w odniesieniu do wyników TK klp jako „złotego standardu” diagnostyki obrazowej chorób klatki piersiowej u dorosłych z PK.
2. Ocena wpływu wyników badań TK klp na dalsze postępowanie u dorosłych z PK trudnym do leczenia.
3. Ustalenie grupy chorych, u której wykonanie TK klp w toku diagnostyki przyczyn PK jest szczególnie przydatne.
4. Ocena wpływu obecności przepukliny rozworu przełykowego (*ang. hiatal hernia*, HH) wykazanej w TK klp, na ciężkość, nasilenie i skuteczność leczenia PK związanego z refluksem żołądkowo-przełykowym (*gastroesophageal reflux*, GER).

Badania zostały przeprowadzone metodą retrospektywnej analizy danych klinicznych pacjentów przyjętych z powodu PK w latach 2010-2021, do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. U wszystkich chorych przeprowadzono diagnostykę przyczyn PK zgodnie z obowiązującymi aktualnie rekomendacjami ERS 2004 i 2020, *British Thoracic Society* (BTS) 2006 oraz *American College of Chest Physicians* (ACCP) 2006 i 2018. Obrazy RTG i TK klp były oceniane przez doświadczonych radiologów. Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB/101/2009 oraz KB/20/A2021) jako część projektu analizującego skuteczność leczenia PK. Wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę na wykorzystanie ich danych do analizy.

W pierwszym badaniu, *Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?* (doi:0.5603/ARM.2018.0018), objęto analizą 59 chorych, niepalących papierosów, u których w toku diagnostyki przyczyn PK stwierdzono prawidłowy obraz klatki piersiowej w RTG oraz wykonano TK klp. Ocena wyników TK klp pozwoliła wyodrębnić dwie grupy pacjentów z 1) prawdziwie prawidłowym wynikiem RTG klp oraz 2) fałszywie prawidłowym wynikiem RTG klp, u których wykazano istotne nieprawidłowości w TK klp. Obliczono wartość predykcyjną wyniku negatywnego (*ang. negative predictive value*, NPV) jako stosunek liczby chorych z prawdziwie prawidłowym wynikiem RTG klp do liczby wszystkich pacjentów z prawidłowym wynikiem RTG klp oraz wykonaną TK klp. U 21 chorych (21/59, 35,6 %) z prawidłowym wynikiem RTG klp wykazano istotne nieprawidłowości w TK klp. NPV dla RTG klp w diagnostyce przyczyn PK wyniosło 64%, co stanowi relatywnie niską wartość. Dlatego na podstawie uzyskanych w tym badaniu wyników uznano, że RTG klp wydaje się niewystarczającym badaniem do wykluczenia istotnych przyczyn PK.

Do drugiego badania, *Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study*. (doi: 10.21037/jtd-22-111), włączono większą grupę chorych- 189 chorych, u których w toku diagnostyki przyczyn PK wykonano zarówno RTG klp jak i TK klp. Dokonano analizy statystycznej obliczając czułość, swoistość, wartość predykcyjną wyniku ujemnego i dodatniego (NPV i *ang. positive predictive value*, PPV) oraz trafność diagnostyczną RTG klp w oparciu o wyniki TK klp traktowanej jako „złoty standard”. Ponadto oceniono wpływ wykazanych w TK klp nieprawidłowych zmian, istotnych dla przyczyny kaszlu, na modyfikację dalszego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. W badanej grupie RTG klp wykazał nieprawidłowości u 23 chorych (23/189, 12,2%), natomiast u 166 chorych (166/189, 87,8%) był prawidłowy. W TK klp potwierdzono prawidłowy obraz RTG klp u 141 chorych (141/166, 84,9%), natomiast u 25 (26/166, 15,1%) wykazano zmiany, które mogą stanowić przyczynę PK i u tych chorych zmodyfikowano dalsze postępowanie. Wśród ujawnionych w TK klp zmian u 8 chorych stwierdzono HH, u 1 chorego pogrubienie ścian oskrzeli z towarzyszącymi zagęszczeniami mięsaszowymi, u 1 chorego deformację tchawicy i ścian oskrzeli, u 1 chorego mnogie guzki płuc (*ang. multiple pulmonary nodules*, MPN), u 1 chorego zagęszczenia typu mlecznej szyby, zagęszczenia typu pączkującego drzewa u 5 chorych, w tym u 1 chorego współistniejące z rozstrzeniami oskrzeli, u 1 chorego MPN z towarzyszącymi zagęszczeniami mięsaszowymi oraz powiększeniem

węzłów chłonnych śródpiersia, rozstrzenie oskrzeli u 2 chorych, zagęszczenia siateczkowe z towarzyszącym obrazem plastra miodu oraz pociąganiem oskrzeli u 1 chorego, guzek >10 mm średnicy o spikularnych granicach u 1 chorego oraz uszkodzenie przepony z wtórną przepukliną u 1 chorej. Czulość, swoistość PPV, NPV i trafność diagnostyczna wynosiły odpowiednio: 24,2%, 90,4%, 34,8%, 84,9% i 78,8%. Na podstawie powyższych wyników wnioskowano, że RTG kłp wykazuje ograniczoną przydatność diagnostyczną w PK, a TK kłp może dostarczyć dodatkowych ważnych danych, które mogą wpływać na dalsze postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u chorych z PK.

Trzecie badanie, *Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?* doi: 10.1183/23120541.00669-2022, dotyczyło 45 pacjentów z PK i GER, u których w wykonanej TK kłp oceniono obecność HH i jej wpływ na nasilenie i skuteczność leczenia PK. HH wykazano u 26,6% pacjentów z PK i GER (12/45). Nie wykazano różnic pomiędzy chorymi z i bez HH pod względem cech klinicznych, czasu trwania oraz nasilenia kaszlu mierzonych odpowiednio za pomocą wizualnej skali analogowej (*ang. visual analogue scale, VAS*), a także jakości życia związanej z kaszlem mierzonej wg *Leicester Cough Questionnaire (LCQ)*. Ujawniono umiarkowaną pozytywną korelację pomiędzy największym strzałkowym wymiarem worka przepuklinowego a nasileniem kaszlu ($p=0,692$, $p=0,013$) oraz czasem trwania kaszlu ($p=0,720$, $p=0,008$). Ponadto skuteczność terapii przeciwrefluksowej (mierzona wzrostem LCQ) była wyższa u chorych, u których nie stwierdzono obecności HH. Wykazano silną negatywną korelację pomiędzy największym wymiarem wrót przepukliny a wzrostem LCQ ($p= -0,764$, $p=0,004$), co wskazuje, że wielkość wrót przepukliny może wpływać na brak skuteczności leczenia PK w tej grupie. Podsumowując wyniki zasugerowano, że obecność HH wykazanej w TK kłp może być związana z większym nasileniem oraz dłuższym czasem trwania PK oraz gorszą odpowiedzią na leczenie przeciwrefluksowe u pacjentów z PK i GER.

4. Streszczenie w języku angielskim

Evaluation of the role of chest imaging tests in the diagnostics of chronic cough in adults.

Chronic cough (CC), lasting more than 8 weeks, is a frequent complaint for which patients seek medical attention. It affects both children and adults, but the diagnostic and therapeutic procedures in children and adults are different. According to epidemiological data, it affects about 4-10% of the world's population.

The most common cause of CC is cigarette smoking and related with it chronic bronchitis and chronic lung diseases (chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic infections, bronchiectasis, interstitial lung diseases, lung cancer). It also often occurs as a side effect of therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi). The most frequent causes of CC in non-smoking patients, who are not treated with ACEi and have normal chest radiograph (CXR) are asthma, gastroesophageal reflux disease (GERD) and upper airway cough syndrome (UACS).

The cough reflex begins with stimulation of receptors of the vagus nerve endings located in the mucous membrane of the lower and upper respiratory tract, as well as of the esophagus, middle ear or pericardium. Patients with CC often develop hypersensitivity of the cough reflex, i.e. coughing in response to low intensity stimulation (speaking, cold or dry air, tickling in the throat) which in healthy subjects does not induce cough. Hypersensitivity of cough reflex leads to two clinical situations- unexplained chronic cough (UCC), when we are unable to determine the cause of the cough and refractory chronic cough (RCC), when the cause of cough is established but the treatment is ineffective.

The diagnosis of CC in adults begins with taking a thorough history and physical examination of the patient. History taking should include assessment of exposure to cough-provoking substances (smoking, drugs, allergens, irritants at home and at work), coexisting symptoms (shortness of breath, wheezing, heartburn, regurgitation, nausea, grunting, chronic runny nose, impaired nasal patency, sense of smell, headache), characteristics of cough and assessment of response to previous treatment. Current recommendations of the *European Respiratory Society* (ERS) regarding the management of CC recommend CXR and spirometry as obligatory diagnostic tests. Further investigations depend on the symptoms and signs presented by the patients. However, chest computed tomography (CT) is not routinely recommended. The authors of the ERS guidelines as justification pointed out that so far there

is no convincing data to link the changes revealed in chest CT scan with the actual causes of cough and better response to treatment. Moreover, the authors of the recent ERS guidelines emphasized the increased risk of cancer due to exposure to ionizing radiation associated with the CT scan. On the other hand, chest CT is currently a key imaging test in the diagnosis of many respiratory diseases, including those where one of the symptoms may be CC.

The thesis consists of three publications related thematically, the objectives of which were:

1. Analysis of the diagnostic accuracy of CXR in relation to the results of chest CT as the "gold standard" of imaging diagnostics of chest diseases in adults with CC.
2. Evaluation of the impact of the results of chest CT on further management in adults with difficult to treat CC.
3. Determining the group of diseases in which performing chest CT in the course of CC diagnostics is particularly useful.
4. Evaluation of the impact of the presence of hiatal hernia (HH) demonstrated in chest CT on the severity, severity and efficacy of treatment of CC associated with gastroesophageal reflux (GER).

The research was conducted by analysing retrospective clinical data of adults admitted to the Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy of the Medical University of Warsaw between 2010 and 2021 due to CC. All patients underwent diagnostics of the causes of CC in accordance with the current recommendations of ERS 2004 and 2020, *British Thoracic Society* (BTS) 2006 and *American College of Chest Physicians* (ACCP) 2006 and 2018. CXR and chest CT images were evaluated by experienced radiologists. The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Medical University of Warsaw (KB/101/2009 and KB/20/A2021) as part of a larger project analysing the effectiveness of CC management. All patients gave informed consent for their data to be used for analysis.

First study, *Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?* doi:0.5603/ARM.2018.0018, included 59 non-smoking patients who had a normal CXR and in whom chest CT was performed. Evaluation of the results of the chest CT made it possible to distinguish two groups of patients with 1) true negative CXR and 2) false negative CXR, in whom significant abnormalities were found in CT. Negative predictive value (NPV) was calculated as the ratio of the number of patients with a true negative CXR to the number of all patients with a normal CXR result

and chest CT performed. In 21 patients (21/59, 35.6%), significant abnormalities were found in CT, despite the normal result of the CXR. The NPV for a CXR in the diagnosis of the causes of CC was calculated as 64%, which is a relatively low value. In conclusion, the CXR seems to be insufficient to rule out important causes of CC.

In the second study, *Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study*. doi: 10.21037/jtd-22-111, there were 189 adults with CC included who underwent both a CXR and a chest CT. Statistical analysis was performed, calculating the sensitivity, specificity, negative and positive predictive value (PPV) and diagnostic accuracy of the CXR based on the results of CT as the "gold standard". In addition, the impact of revealed changes significant for the cause of cough in CT on the modification of further diagnostic and therapeutic management was assessed. CXR showed abnormalities in 23 patients (23/189, 12.2%), and it was normal in 166 (166/189, 87.8%). CT confirmed a normal CXR in 141 patients (141/166, 84.9%), while in 25 (26/166, 15.1%) changes that may be a significant cause of CC were found and in these patients further management was modified due to the result of CT. Based on the CT result, HH was found in 8 patients, bronchial wall thickening with parenchymal opacities in 1 patient, deformation of the trachea and bronchial wall in 1 patient, multiple pulmonary nodules (MPN) in 1 patient, ground glass opacities in 1 patient, bronchiectasis coexisting with MPN with parenchymal opacities and mediastinal lymphadenopathy in 1 patient, bronchiectasis in 2 patients, reticular opacities with honeycomb pattern and traction bronchiectasis in 1 patient, nodule with a spiculated margins with diameter >10 mm was found in 1 patient, and injury of the diaphragm with secondary hernia in 1 patient. Sensitivity, specificity, PPV, NPV and diagnostic accuracy were 24.2%, 90.4%, 34.8%, 84.9% and 78.8%, respectively. Based on the above results, it can be concluded that CXR shows limited diagnostic usefulness in CC and that chest CT may provide additional important data that may influence further diagnostic and therapeutic procedures in patients with CC.

The third study, *Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?* doi: 10.1183/23120541.00669-2022, involved 45 patients with CC and gastroesophageal reflux (GER), in whom the presence and size of HH was assessed in CT and the effectiveness of anti-reflux treatment was documented. HH was diagnosed in 26.6 % of patients (12/45). There was no difference in clinical features, cough duration and severity on the visual analogue scale (VAS), and cough-related quality of life as assessed by the Leicester Cough Questionnaire (LCQ). A moderate positive correlation was found between the

maximum sagittal dimension of the hernia and cough severity ($\rho=0.692$, $p=0.013$) and cough duration ($\rho=0.720$, $p=0.008$). In addition, in patients without HH, a greater effectiveness of anti-reflux therapy was found, with a significant increase in LCQ. A strong negative correlation was found between the maximum dimension of the hernia gate and the increase in LCQ ($\rho= -0.764$, $p=0.004$), which indicates that the size of the hernia gate may affect the lack of effectiveness of CC treatment in this group. In conclusion, the presence of HH demonstrated in chest CT may affect the severity and duration of cough, as well as the response to anti-reflux therapy in patients with GER-related CC.

5. Wstęp

5.1. Mechanizm kaszlu

Kaszel stanowi jeden z ważnych odruchów obronnych organizmu, zapewniający optymalną funkcję wymiany gazowej płuc poprzez zapobieganie aspiracji do dróg oddechowych treści przewodu pokarmowego, patogenów, cząsteczek stałych i czynników drażniących, a także umożliwiającą oczyszczanie dolnych dróg oddechowych z wydzieliny wytworzonej w wyniku stanu zapalnego.

Epizod kaszlu składa się z trzech następujących po sobie faz: pierwszej- fazy głębokiego wdechu; drugiej- fazy kompresji, w której dochodzi do skurczu mięśni oddechowych przy jednocześnie zamkniętej głośni, co wywołuje wzrost ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej oraz trzeciej- fazy wydechowej, w której otwiera się głośnia i dochodzi do wysokoobjętościowego, nagłego wydechu przez górne drogi oddechowe¹. Do powstania epizodu kaszlu może dochodzić zarówno na poziomie odruchu jak i zależnie od woli. Odruch kaszlowy rozpoczyna się od pobudzenia czuciowych zakończeń nerwowych znajdujących się przede wszystkim w drogach oddechowych, impuls jest przewodzony dalej drogą nerwu błędnego do rdzenia przedłużonego, skąd drogą odśrodkową dociera do mięśni gardła, krtani, przepony oraz innych mięśni oddechowych. Część epizodów kaszlu może być uświadamiana i częściowo kontrolowana, jeśli impuls nerwowy z rdzenia przedłużonego przekazywany jest do kory mózgowej. Podrażnienie błony śluzowej dróg oddechowych może być świadomie odczuwane jako łaskotanie, drapanie w gardle lub drogach oddechowych i powoduje powstanie „chęci zakasłania”. Epizod kaszlu może być również wywołany zależnie od woli, z udziałem ośrodków kory mózgowej^{2,3}.

Większość danych, dotyczących neurofizjologii odruchu kaszlu, zostało uzyskanych na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach, głównie świnkach morskich i kotach, z uwagi na ograniczone możliwości prowadzenia takich badań u ludzi. Za inicjację odruchu kaszlu odpowiada pobudzenie receptorów włókien aferentnych (czuciowych) nerwu błędnego, mających zakończenia w obrębie błony śluzowej krtani, tchawicy, ostrogi głównej oraz dużych oskrzeli, a także zlokalizowane poza płucami w przewodzie słuchowym zewnętrznym, jamie nosowej i zatokach obocznych nosa, gardle, przetyku i sercu. Dodatkowo ważną rolę w regulacji odruchu kaszlu odgrywają również włókna aferentne nerwów obwodowych

i somatosensorycznych unerwiających ścianę klatki piersiowej, przeponę oraz mięśnie brzucha. Aferentne włókna oskrzelowo-płucne nerwu błędnego wywodzą się obustronnie z dolnego (guzowatego) i górnego (szyjnego) zwoju błędnego i różnią się zarówno cechami anatomicznymi, embriologicznymi i fizjologicznymi, jak i reakcjami chemicznymi i mechanicznymi^{4,5}. Dotychczas zidentyfikowano 4 główne klasy włókien czuciowych nerwu błędnego biorących udział w powstaniu odruchu kaszlu. Są to niezmielinizowane włókna C oraz włókna mielinowe A δ , które pełnią podstawową rolę w inicjacji odruchu kaszlu oraz należące do grupy A β szybko adaptujące się mechanoreceptory (*ang. rapidly adapting receptors*, RARs) i wolno adaptujące się mechanoreceptory (*ang. slowly adapting receptors*, SARs), modulujące odruch kaszlowy oraz wrażliwość na bodźce wywołujące kaszel⁵⁻⁷. Szlak nerwowy odruchu kaszlowego przedstawia rycina 1.

Niezmielinizowane, wolnoprzewodzące włókna C stanowią większość włókien aferentnych biorących udział w odruchu kaszlu i reagują głównie na bodźce chemiczne i zapalne. Ciała neuronów zlokalizowane są w zwoju szyjnym nerwu błędnego, a ich zakończenia nerwowe znajdują się w krtani, tchawicy i oskrzelach głównych. Są one wrażliwe na aktywację licznych kanałów jonowych m.in. receptora waniloidowego typu 1 (*ang. transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*, TRPV1) pobudzanych przez czynniki takie jak kwaśne środowisko czy kapsaicynę, receptora dla ankiryiny typu 1 (*ang. transient receptor potential cation channel subfamily A member 1*, TRPA1) aktywowanego przez m.in. ozon oraz receptora dla melastatyny typu 8 (*ang. transient receptor potential cation channel subfamily V member 8*, TRPM8), który jest aktywowany przez mentol i zimno. Ponadto mogą być pobudzane poprzez aktywację innych licznych receptorów jonotropowych przez drażniące czynniki środowiskowe czy mediatory stanu zapalnego takie jak prostaglandyna E₂, bradykininina, nikotyna czy serotonina⁷. Obecnie prowadzone są badania kliniczne nowych leków hamujących odruch kaszlu, będących antagonistami receptorów purynergicznych P2X₃, dla których ligandem jest adenozyntrifosforan (ATP)⁸⁻¹¹. Niektóre substancje np. gefapixant okazały się skutecznymi antagonistami P2X₃ hamującymi przewlekły kaszel (PK) oporny na leczenie (*ang. refractory chronic cough*, RCC) (lek zarejestrowany w Japonii i Szwajcarii, oczekuje na rejestrację Agencji Żywności i Leków (*ang. Food and Drug Administration*, FDA) i Europejskiej Agencji Leków (*ang. European Medicines Agency*, EMA), podczas gdy badania innych leków zakończono (eliapixant, sivopixant) lub są

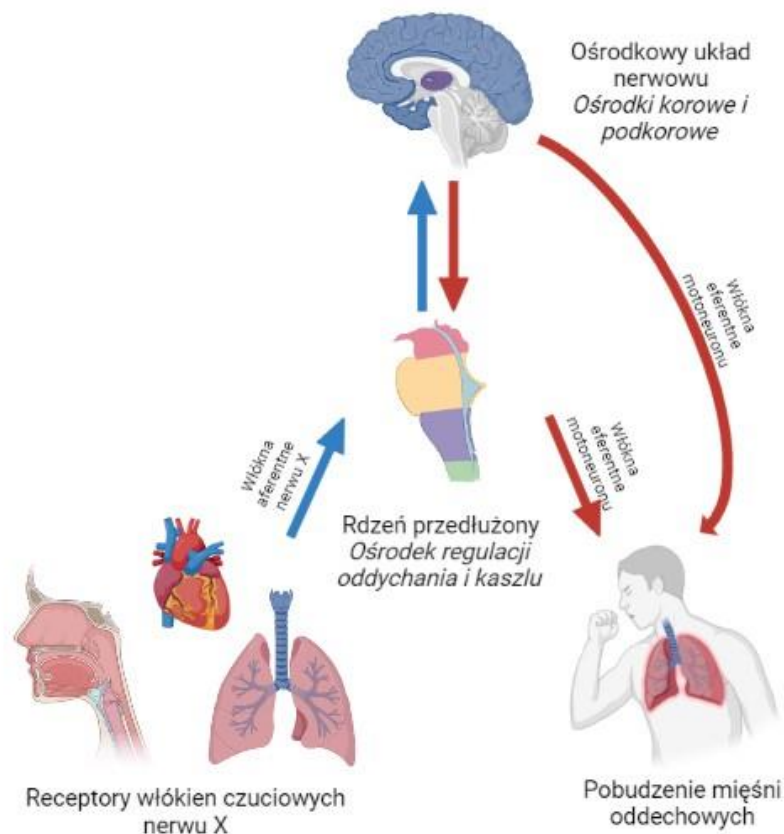
jeszcze w trakcie badań III fazy (camlipixant)⁸⁻¹¹. Zakończenia włókien C są niewrażliwe na stymulację mechaniczną^{7,12}.

Z kolei zmielinizowane, szybkoprzewodzące włókna nerwu błędnego A δ pełnią ważną rolę w mechanizmie odruchu kaszlowego, chroniącego drogi oddechowe przed aspiracją. Ciała neuronów A δ zlokalizowane są w zwoju guzowatym nerwu błędnego, zaś zakończenia nerwów pod nabłonkiem błony śluzowej centralnych dróg oddechowych. Do ich aktywacji dochodzi przede wszystkim na skutek bodźców mechanicznych oraz w odpowiedzi na obniżenie osmolalności i jony wodoru, pozostają natomiast niewrażliwe na pobudzenie przez czynniki chemiczne, a także mediatory stanu zapalnego czy czynniki drażniące¹³.

Mechanoreceptory włókien A β , RARs i SARs, reagują na rozciągnięcie tkanki płucnej. Są one zlokalizowane w miąższu płuc oraz drogach oddechowych wewnątrzplucnych. Biorą udział w regulacji oddychania na drodze odruchu fizjologicznego Heringa Breuera^{6,14,15}. SARs i RARs modulują pośrednio kaszel poprzez regulację objętości wdechowej, przez co pośrednio wpływają na szczytowy przepływ wydechowy podczas kaszlu^{14,15}. Ponadto mają niewielki pośredni wpływ przez układ cholinergiczny na średnicę niewielkich oskrzeli¹⁶.

Centralna modulacja odruchu kaszlowego ma miejsce w ośrodkowym układzie nerwowym i można podzielić ją na 3 etapy: 1) przekazanie włóknami aferentnymi sygnału do jądra pasma samotnego i przytrójdzielnego w rdzeniu przedłużonym, skąd sygnał dalej przewodzony jest do pnia mózgu, 2) przetwarzanie sygnału w obrębie sieci neuronów pnia mózgu w jego brzuszno-bocznej części, rdzeniu i moście, w której znajduje się ośrodek regulacji oddychania i kaszlu, który kontroluje fazy kaszlu oraz reguluje siłę mięśni oddechowych w czasie jego trwania oraz 3) udział ośrodków podkorowych i korowych w świadomej kontroli odruchu kaszlu- zdolności do jego zahamowania lub wywołania, którym towarzyszy uczucie „chęci zakasłania”^{2,3,6}. Ważną rolę zarówno w obwodowym jak i ośrodkowym szlaku inicjacji i podtrzymania odruchu kaszlowego pełni między innymi receptor N-metylo-D-asparaginowy (NMDA) oraz receptor dla neurokininy 1 (NK-1) i jego ligand -substancja P⁷. Zablokowanie powyższych receptorów hamuje kaszel, co zostało udowodnione m.in. w badaniach z randomizacją leku aprepitant u chorych z kaszlem w przebiegu raka płuca¹⁷, a także leku orvepitant, będącego inhibitorem receptora NK-1.

W badaniu klinicznym II fazy wykazano, że orvepitant zmniejsza nasilenie kaszlu, częstotliwość kaszlu oraz wpływa na poprawę jakości życia pacjentów¹⁸.



Rycina 1. Schemat odruchu kaszlowego

Created in BioRender.com

5.2. Nadwrażliwość odruchu kaszlowego

U niektórych pacjentów dochodzi do powstania nadwrażliwości odruchu kaszlowego. Często zgłaszają oni, że do kaszlu dochodzi w wyniku narażenia na niewielkie natężenie czynnika drażniącego, m.in. zmiany temperatury powietrza, narażenie na zapachy, zanieczyszczenia powietrza, dym tytoniowy, a także rozmowę czy śmiech¹⁹. U podłoża nadwrażliwości odruchu kaszlowego leży neuropatia nerwu błędnego, wynikająca z nadmiernej sensytyzacji zakończeń czuciowych nerwu błędnego²⁰. W wyniku przewlekłego stanu zapalnego spowodowanego uszkodzeniem mechanicznym błony śluzowej dróg oddechowych w reakcji na kaszel wywołany typowym czynnikiem, takim jak infekcja, narażenie na alergen

czy czynniki drażniące, zwiększa się ilość zakończeń czuciowych włókien nerwowych oraz liczby receptorów na nich zlokalizowanych, m.in. receptorów TRPV1^{7,21–23}. Wykazano, że u pacjentów z przewlekłym kaszlem po podrażnieniu zakończeń nerwowych gałęzi usznej nerwu błędnego (odruch Arnolda) znacznie częściej dochodzi do powstania odruchu kaszlowego niż u osób zdrowych²⁴. Ponadto wpływ na powstanie nadwrażliwości odruchu kaszlu ma również złożona aktywacja zakończeń czuciowych włókien C oraz A δ ²⁵.

Do nadmiernej sensytyzacji nerwowej dochodzi również w ośrodkowym układzie nerwowym, poprzez zwiększenie wydzielania mediatorów stanu zapalnego bądź zwiększenie przekazywania gabaergicznego w obrębie pnia mózgu²⁶. U pacjentów z przewlekłym kaszlem wykazano w badaniach neuroobrazowych zwiększoną aktywność obszarów w śródmózgowiu odpowiedzialnych m.in. za odruch kaszlowy²⁷.

5.3. Definicja przewlekłego kaszlu

Kaszel jako objaw jest częstą przyczyną zgłaszania się pacjentów do lekarza w ramach zarówno podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) jak i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej pulmonologicznej, alergologicznej oraz otolaryngologicznej^{28,29}. Na podstawie konsensusu opinii ekspertów, wyrażonej w międzynarodowych rekomendacjach, u osób dorosłych, w zależności od czasu trwania objawu podzielono kaszel na ostry, podostry oraz przewlekły^{30–32}. Kaszel ostry, utrzymuje się do 3 tygodni, powstaje najczęściej w wyniku ostrej infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych i ulega samoograniczeniu. Dodatkowo, może on stanowić objaw zapalenia oskrzeli, płuc czy zaostrzenia astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Przedłużający się po przebytej infekcji kaszel, utrzymujący się między 3 a 8 tygodni, spełnia definicję kaszlu podostrego. Często występuje po przebyciu zakażenia koronawirusem SARS-CoV2 (*ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV2*) czy wirusem grypy^{33,34}. Niekiedy jednak kaszel nie ustępuje samoistnie. Wówczas mamy do czynienia z PK, który trwa powyżej 8 tygodni, często znacznie dłużej – miesiącami, a nawet latami. Ustalenie przyczyny PK, a także jego leczenie, stanowi wyzwanie zarówno dla lekarzy POZ jak i specjalistów³⁵. W przypadku PK, który trwa długo i nie poddaje się leczeniu, jego najczęstszą przyczyną jest nadwrażliwość odruchu kaszlu.

5.4. Epidemiologia przewlekłego kaszlu

W populacji ogólnoswiatowej PK dotyczy około 4-10% dorosłych^{29,36}. Częstość jego występowania różni się w zależności od regionu geograficznego. Dane epidemiologiczne wskazują, że częściej występuje on w Europie, Ameryce i Australii (10-20%), rzadziej natomiast w Azji (około 5%)³⁷. W Polsce dotychczas nie oceniono częstości występowania PK.

Badania dotyczące chorych leczonych w specjalistycznych ośrodkach, tzw. klinikach kaszlu (*ang. cough center*) wskazują, że dwie trzecie pacjentów zgłaszających się z powodu PK stanowią kobiety^{38,39}. Podejrza się, że może to być związane z większą wrażliwością odruchu kaszlowego w porównaniu do mężczyzn, bądź większą wrażliwością kory somatosensorycznej ośrodkowego układu nerwowego (OUN)^{38,40}. Największa zachorowalność jest raportowana w 7. dekadzie życia^{37,38}.

Głównym klinicznym czynnikiem ryzyka PK jest palenie papierosów i związane z nim przewlekłe zapalenie oskrzeli. Pacjenci palący papierosy 3 x częściej są narażeni na występowanie PK, jednak znacznie rzadziej zgłaszają się z jego powodu do lekarza⁴¹. Kolejny istotny kliniczny czynnik ryzyka stanowi otyłość³⁶. Na częstość występowania PK mają wpływ również czynniki środowiskowe, takie jak zanieczyszczenie powietrza, dymy i pyły⁴¹.

5.5. Algorytm diagnostyczny przewlekłego kaszlu

Najnowsze zalecenia dotyczące diagnostyki PK ograniczają liczbę wykonywanych badań²⁹, w porównaniu do poprzednich rekomendacji^{28,30,31,42}. Wynika to głównie z nowego podejścia do kaszlu, nie tylko jako objawu chorobowego, lecz jako choroby samej w sobie, wynikającej z nadwrażliwości odruchu kaszlowego oraz pojawiających się nowych możliwości leczenia PK, bez względu na jego etiologię. Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny przewlekłego kaszlu zobrazowano na rycinie 2.

Wstępna, pierwszorazowa ocena pacjenta zgłaszającego się z powodu PK, często odbywa się w ramach POZ. Przy pierwszym spotkaniu z pacjentem istotne jest dokładne badanie podmiotowe, dzięki czemu można nakierować diagnostykę na jedną z najczęstszych przyczyn PK- astmy, choroby refluksowej przełyku (*ang. gastroesophageal reflux disease*,

GERD) oraz chorób górnych dróg oddechowych, a także wykluczyć przyjmowanie leków wywołujących kaszel takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (*ang. angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEi*). Na tym etapie istotne jest zwrócenie uwagi na występowanie objawów alarmujących, które mogą wskazywać na poważną, często zagrażającą życiu przyczynę PK i wymagają przyspieszonego trybu diagnostyki. Do objawów alarmujących należą: krwioplucie, objawy ogólne (gorączka, poty nocne, utrata masy ciała czy obrzęki obwodowe), duszność, chrypka, zaburzenia połykania, nawracające zapalenia płuc, nowe wystąpienie kaszlu bądź zmiana charakteru kaszlu u pacjentów powyżej 45 roku życia palących papierosy oraz u pacjentów pomiędzy 55 a 80 rokiem życia, którzy mają w wywiadzie ponad 30 paczkolet i jednocześnie rzucili palenie w okresie ostatnich 15 lat³¹.

Bardzo ważnym elementem diagnostyki jest szczegółowo zebrany wywiad uwzględniający czas trwania kaszlu, historię palenia papierosów, przyjmowane leki (zwłaszcza z grupy ACEi), choroby współtowarzyszące, charakter kaszlu (napadowy, suchy, produktywny), okoliczności pojawiania się epizodu kaszlu- czy występuje on w momencie zmiany temperatury otoczenia, w narażeniu na ostre zapachy, gazy, przyprawy, czy występuje przy dłuższej rozmowie, po jedzeniu i picu, bądź wybudza pacjenta w nocy, czy ma związek z narażeniem na alergen lub porą roku. Dodatkowo istotne jest występowanie objawów współistniejących, takich jak duszność, świszczący oddech, odbijanie, zgaga, cofanie się pokarmów, katar, uczucie zatkanego nosa, ból głowy w okolicy zatok obocznych nosa, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła.

W czasie pierwszej oraz kolejnych wizyt należy ocenić nasilenie PK. Do takiej oceny stosuje się skale oparte o subiektywne odczucia chorego, najczęściej wizualną skalę analogową (*ang. visual analogue scale, VAS*) (0-100 mm) lub skalę numeryczną od 1 do 10. W badaniach naukowych dodatkowo ocenia się wpływ kaszlu na jakość życia chorego za pomocą specjalnych kwestionariuszy, najczęściej *ang. Leicester Cough Questionnaire (LCQ)* oraz ocenę częstości kaszlu za pomocą rejestratorów kaszlu.

Kolejnym krokiem diagnostyki wstępnej chorego z PK jest badanie przedmiotowe, jednak większość tych pacjentów nie prezentuje odchyień w jego przebiegu.

Przechodząc do badań dodatkowych, u każdego dorosłego pacjenta z PK należy wykonać radiogram klatki piersiowej (RTG klp) i spiometrię. RTG klp jest najważniejszym

z podstawowych badań, gdyż pozwala na rozróżnienie chorych, u których PK jest objawem zaawansowanych chorób płuc od pozostałych chorych. Z kolei spirometria pozwala na identyfikację chorych, u których kaszel może być objawem POChP oraz niektórych chorych na astmę. Wśród dodatkowych badań należy zwrócić uwagę na odsetek eozynofili w badaniu morfologii krwi obwodowej, a także w przypadku podejrzenia choroby alergicznej wykonać badania alergologiczne: punktowe testy skórne lub oznaczenie stężenia immunoglobulin E (IgE) swoistych z alergenami wziewnymi. O ile jest dostępne, można na tym etapie rozważyć również oznaczenie liczby cząsteczek tlenu azotu w wydychanym powietrzu (*ang. fractional exhaled nitric oxide, FeNO*).

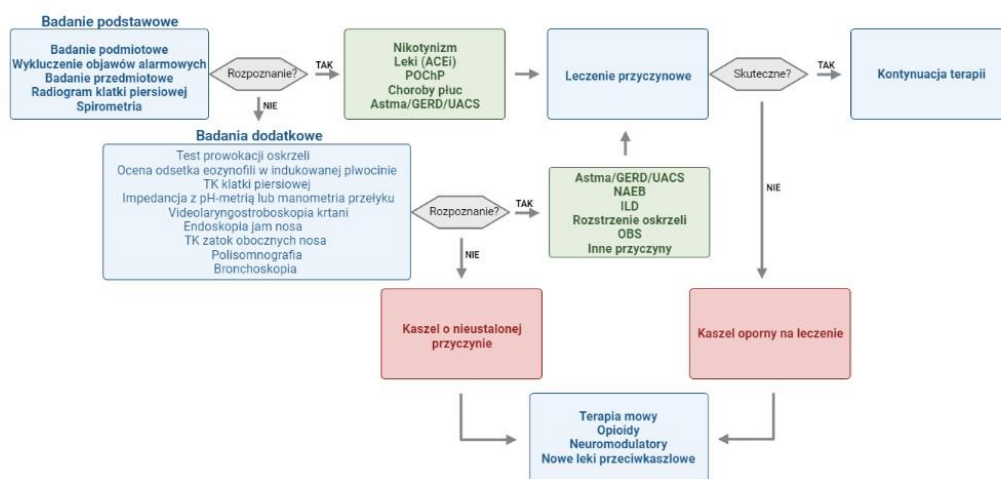
Według ostatnich zaleceń *European Respiratory Society* (ERS) powyższe badania są w większości wystarczające do rozpoznania najczęstszych przyczyn kaszlu, które poddają się leczeniu. W przypadku stwierdzenia odchyleń w wynikach powyższych badań, sugerujących występowanie astmy bądź nieastmatycznego eozynofilowego zapalenia oskrzeli (*ang. non-asthmatic eosinophilic bronchitis, NAEB*), zalecana jest próba leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami (wGKS) bądź lekami antyleukotrienowymi przez 4 tygodnie. Z kolei w sytuacji, gdy dane z badania podmiotowego sugerują występowanie typowych cech kwaśnego refluksu żołądkowo-przełykowego (*ang. gastroesophageal reflux, GER*), wskazane jest włączenie leczenia inhibitorami pompy protonowej (IPP), ale tylko na okres 4 tygodni. Po 4 tygodniowym okresie leczenia należy ponownie ocenić nasilenie kaszlu, a w przypadku nieskuteczności leczenia zakończyć je i skierować chorego do dalszej opieki specjalistycznej (pneumonologicznej, alergologicznej, laryngologicznej bądź gastrologicznej) lub do ośrodka zajmującego się leczeniem chorych z PK.

W ramach dalszej kolejności zaleca się rozważenie wykonania dodatkowych badań, spośród poniższych:

- tomografia komputerowa klatki piersiowej (TK klp),
- test prowokacji oskrzeli (najczęściej z metacholiną),
- ocena odsetka eozynofili w indukowanej plwocinie,
- badania w kierunku GERD i zaburzeń motoryki przełyku (monitorowanie impedancji z pH-metrią przełyku, manometria przełyku),
- badanie videolaryngostroboskopii krtani,

- badanie endoskopowe jam nosa,
- TK zatok obocznych nosa,
- polisomnografia,
- bronchoskopia.

W sytuacji, gdy na podstawie przeprowadzonej diagnostyki nie uda się ustalić przyczyny kaszlu, rozpoznaje się kaszel o nieustalonej przyczynie (*ang. unexplained chronic cough, UCC*). Natomiast, gdy mimo ustalenia przyczyny PK oraz stosowania przyczynowego leczenia nie udaje się uzyskać zmniejszenia nasilenia kaszlu, wówczas rozpoznaje się RCC. W obu przypadkach opiekę nad takimi pacjentami powinny przejąć ośrodki dedykowane leczeniu RCC, co ma miejsce w wielu krajach. Uznaje się, że przyczyną zarówno UCC jak i RCC są nadwrażliwość odruchu kaszlu oraz upośledzenie jego hamowania, stąd w tej sytuacji zaleca się inne sposoby leczenia - próbę leczenia przeciwkaszlowego małymi dawkami morfiny lub lekami neuromodulującymi (gabapentyną, pregabalina, amitrypylina) lub lekami prokinetycznymi (baklofenem, azytromycyną) oraz logopedyczną terapią kontroli kaszlu^{29,35}. Alternatywnym sposobem próby leczenia RCC lub UCC jest włączenie chorego do badań klinicznych z nowymi lekami przeciwkaszlowymi. W ostatnich latach trwają intensywne badania poszukujące nowych leków działających na receptory kaszlowe zarówno obwodowe (antagoniści receptorów P2X3, antagoniści kanałów sodowych (*ang. sodium channel blockers, NaV*), agoniści TRPM8) jak i ośrodkowe (antagoniści receptorów NK-1, NMDA).



Rycina 2. Algorytm diagnostyki i leczenia przewlekłego kaszlu

ACEi- ang. angiotensin converting enzyme inhibitors, inhibitory konwertazy angiotensyny; POChP- przewlekła obturacyjna choroba płuc; GERD- ang. gastroesophageal reflux disease, choroba refluksowa przełyku; UACS- ang. upper airway cough syndrome, zespół kaszlu związanego z chorobami górnych dróg oddechowych; NAEB- ang. nonasthmatic eosinophilic bronchitis, nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli; ILD- ang. interstitial lung disease, choroba śródmiąższowa płuc; OBS- obturacyjny bezdech senny; TK- tomografia komputerowa

5.6. Diagnostyka obrazowa klatki piersiowej w przewlekłym kaszlu

Według rekomendacji dotyczących diagnostyki PK, RTG kłp stanowi podstawowe i obligatoryjne badanie obrazowe, wykonywane w ramach pierwszej wizyty pacjenta²⁸⁻³⁰. W RTG kłp można uwidocznić zmiany leżące zarówno bezpośrednio jak i pośrednio u podłoża PK, takie jak nowotwory w obrębie klatki piersiowej, zagęszczenia miąższowe i śródmiąższowe, rozstrzenie oskrzeli, poszerzenie śródpiersia, płyn w jamach opłucnej, powiększenie sylwetki serca czy cechy zastoju w krążeniu małym⁴³. U pacjentów z PK, niepalących papierosów, najczęściej wynik tego badania jest prawidłowy, co skłania do dalszych poszukiwań przyczyn PK, uwzględniających inne przyczyny - przede wszystkim choroby górnych dróg oddechowych, astmę, GERD, wpływ leków.

Rekomendacje dotyczące diagnostyki PK nie zalecają rutynowego wykonywania TK kłp u wszystkich dorosłych z PK. Zalecenia *American College of Chest Physicians* (ACCP) proponują wykonanie TK kłp wówczas, gdy najczęstsze przyczyny kaszlu zostały wykluczone^{28,31}. Podobnie *American College of Radiology* (ACR) wskazuje na użyteczność TK kłp, szczególnie u pacjentów z podwyższonym ryzykiem występowania raka płuc⁴⁴. Z drugiej strony najnowsze rekomendacje ERS sugerują, aby nie wykonywać rutynowo TK kłp u pacjentów z prawidłowym wynikiem RTG kłp i prawidłowym badaniem przedmiotowym, natomiast poprzednie rekomendacje z 2004 zwracały uwagę na nieefektywność kosztową wykonania powyższego badania^{29,30,42}. Z drugiej strony TK kłp jest przydatnym badaniem w diagnostyce wielu schorzeń układu oddechowego takich jak guzy w obrębie płuc jak i śródpiersia, choroby śródmiąższowe płuc, nacieki zapalne czy rozstrzenia oskrzeli⁴⁵⁻⁴⁷, a których objawem może być PK.

Analiza badań naukowych wykazała, że u 5,8-58% pacjentów z PK, prawidłowym wynikiem RTG kłp i prawidłowym badaniem przedmiotowym, TK wykazuje istotne nieprawidłowości, jednak nie jest pewny związek przyczynowo skutkowy między wykazanymi zmianami a występowaniem kaszlu⁴⁸⁻⁵⁰. Ponadto zwraca się uwagę na zwiększone ryzyko powstawania nowotworów związane z narażeniem na promieniowanie rentgenowskie^{51,52}. Ostatnie badanie retrospektywne, przeprowadzone na dużej liczbie chorych przez Descazeaux i wsp., wykazało, że wykonanie TK kłp w toku diagnostyki przyczyn PK prowadziło do zmiany diagnostyki lub leczenia jedynie u 5% pacjentów, jednocześnie u 1,5% pacjentów przyczyniło

się do zmniejszenia nasilenia kaszlu⁵³. Natomiast wnioszek z analizy badań przeprowadzonej przez Li i wsp. mówi, że niskodawkowa TK, może być stosowana jako rutynowe, efektywne kosztowo badanie u pacjentów z PK i zalecają oni wykonanie TK klp w diagnostyce PK w celu wczesnego wykluczenia zmian w płucach⁵⁴.

5.7. Negatywny wpływ przewlekłego kaszlu na zdrowie pacjentów

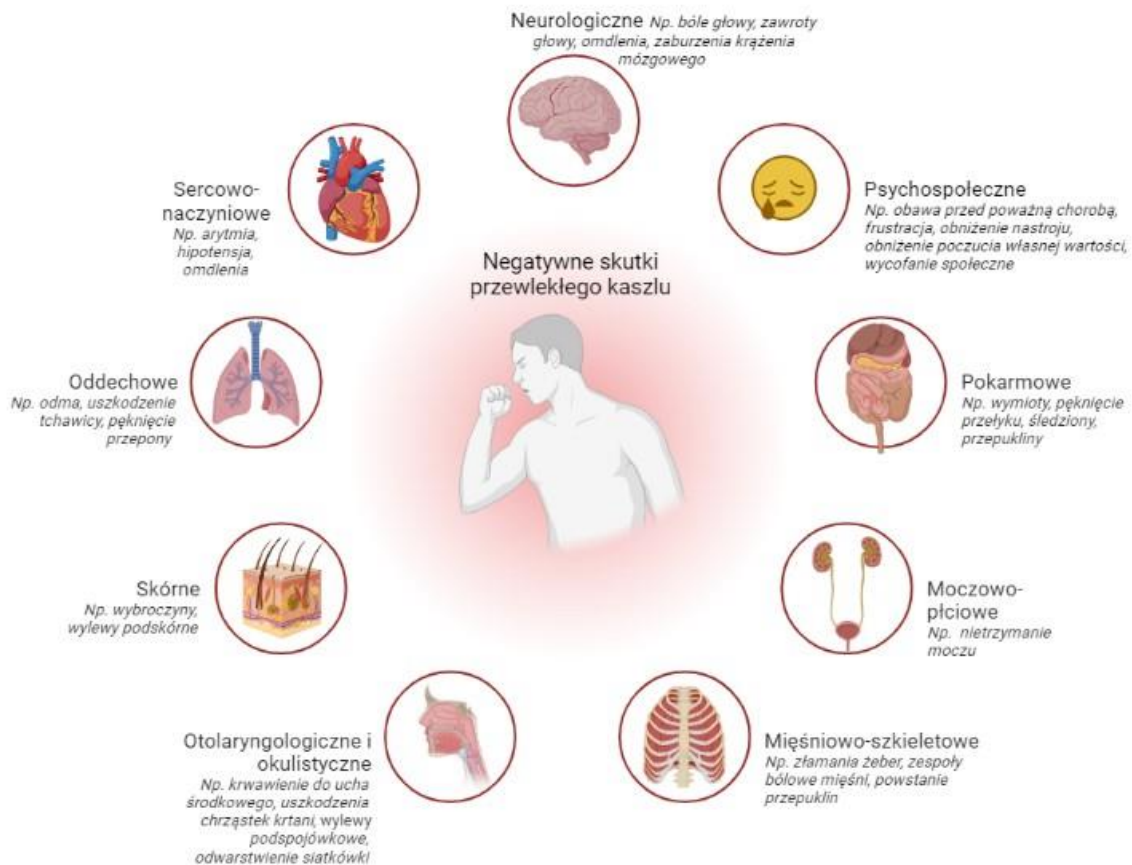
Długotrwały PK niesie za sobą liczne negatywne skutki zdrowotne, zarówno fizyczne, psychiczne jak i społeczne, co wpływa na istotne pogorszenie funkcjonowania oraz jakości życia pacjentów^{28,55} (Rycina 3.).

Skutki niepożądane kaszlu mogą powstawać w różnych mechanizmach. Po pierwsze w trakcie aktu kaszlu dochodzi do istotnego zwiększenia ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej do 300 mm słupa rtęci, co pozwala osiągnąć prędkość powietrza w czasie kaszlu wynoszącą 800 km/h, czyli blisko 85% wartości prędkości dźwięku⁵⁶. Tak wysokie wahania wartości ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej mogą prowadzić do zmęczenia mięśni oddechowych, złamania żebra, uszkodzenia mięszu płuc i opłucnej, w wyniku czego czasem dochodzi do powstania odmy opłucnowej. Energiczny kaszel może mieć również bezpośredni wpływ na układ sercowo-naczyniowy zarówno przez gwałtowny wzrost ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej, powodując omdlenia, zaburzenia przewodzenia lub rytmu serca, a czasem nawet prowadzić do rozwarstwienia aorty czy tętnic wieńcowych^{28,55,57}.

Poza negatywnymi skutkami dotyczącymi układu oddechowego i krążenia, kaszel może również powodować inne powikłania, między innymi dermatologiczne (podskórne wynaczynienia), żołądkowo-jelitowe (wymioty, pęknięcie przełyku, żołądka, śledziony), moczowo-płciowe (nietrzymanie moczu), mięśniowo-szkieletowe (złamania żeber, zespoły bólowe mięśni, powstanie przepuklin), neurologiczne (omdlenia, deprivacja snu, zaburzenia krążenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego), okulistyczne (wylewy podspojówkowe, odwarstwienie siatkówki), psychospołeczne (obawa przed poważną chorobą, frustracja, obniżenie nastroju, obniżenie poczucia własnej wartości, wycofanie społeczne)^{28,55}.

Zgodnie z danymi europejskimi, wśród pacjentów z PK, nawet 96% podaje pogorszenie jakości życia³⁹. W związku z tym, że kaszel u pacjentów pojawia się w wielu porach dnia i nocy, w trakcie czynności dnia codziennego takich jak rozmowa przez telefon, jedzenie,

śmiech czy wysiłek fizyczny, może prowadzić do izolacji społecznej spowodowanej strachem przed kaszlem w miejscach publicznych, zakłopotaniem w trakcie spotkań służbowych, a także problemów w relacjach z bliskimi. Badania wykazały, że u 53% pacjentów z PK rozwijają się zaburzenia nastroju i narażeni są oni na zachorowanie na depresję, porównywalnie często z pacjentami chorującymi na inne przewlekłe choroby takie jak POChP, niewydolność serca czy cukrzyca^{58,59}. W badaniach naukowych wykazano, że obniżenie jakości życia i pojawienie się objawów depresyjnych związanych z PK występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, w związku z czym poszukują one częściej pomocy medycznej^{39,60,61}.



Rycina 3. Podział negatywnych skutków przewlekłego kaszlu

5.8. Metody oceny nasilenia kaszlu

Dostępne są zarówno subiektywne jak i obiektywne metody oceny kaszlu u pacjentów, a ich stosowanie zalecane jest w międzynarodowych rekomendacjach dotyczących postępowania u pacjentów z PK. Pozwalają one określić nasilenie kaszlu - jego intensywność, częstotliwość, czynniki wyzwalające kaszel oraz jego wpływ na jakość życia, co jest szczególnie istotne pod kątem oceny efektywności leczenia⁶²⁻⁶⁵.

Jednym z narzędzi służących subiektywnej ocenie jest VAS, w której chory określa nasilenie kaszlu na skali liniowej od 0 do 100 mm, przy czym 0 stanowi brak kaszlu, a 100 mm kaszel o największym nasileniu w czasie obserwacji. Narzędzie to jest proste, tanie i łatwo dostępne, w związku z czym pozwala porównać nasilenie kaszlu między kolejnymi konsultacjami⁶³⁻⁶⁵. Dotychczas za minimalną klinicznie istotną różnicę (*ang. minimal important clinical difference*, MICD) w skali VAS uznawano 20 mm⁶⁶, analogicznie do skali VAS stosowanej dla oceny bólu, natomiast w opublikowanej w ostatnim czasie pracy udokumentowano wartość 30 mm jako istotną różnicę u pacjentów z kaszlem opornym na leczenie⁶⁷. Alternatywnym narzędziem do subiektywnej oceny ciężkości kaszlu jest użycie skali numerycznej od 1 do 10 pkt.

Kolejnym narzędziem subiektywnej oceny jest kwestionariusz Leicester oceny wpływu kaszlu na jakość życia pacjenta LCQ, w którym chory odpowiada na 19 pytań z trzech domen: psychologicznej, socjalnej i fizycznej, w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej w okresie ostatnich 14 dni. Każde pytanie jest punktowane w 7 stopniowej skali Likerta, przy czym wyższy stopień odpowiada lepszemu statusowi zdrowotnemu. Wynik stanowi suma średnich z każdej domeny, czyli maksymalnie 21 pkt. LCQ stanowi ważny element subiektywnej oceny efektywności leczenia odczuwanej przez pacjenta. Ustalono wartość MICD wynoszącą 1,3 punktu^{64,68,69}. Kwestionariusz ten jest dostępny w wielu krajach, został również zwalidowany w języku polskim⁷⁰.

Do metod obiektywnej oceny wrażliwości odruchu kaszlu należą próba prowokacyjna z kapsaicyną lub kwasem cytrynowym, oceniająca skłonność do kaszlu, rejestracja częstotliwości kaszlu za pomocą rejestratorów kaszlu oraz ocena szczytowego przepływu wydechowego bądź elektromiografia mięśni wydechowych służące ocenie intensywności

kaszlu⁶²⁻⁶⁵. Dostępność powyższych metod jest ograniczona głównie do ośrodków zajmujących się badaniami naukowymi i opieką nad pacjentami z PK.

5.9. Przyczyny przewlekłego kaszlu

5.9.1. Powszechne przyczyny przewlekłego kaszlu

W dużym badaniu kliniczno-kontrolnym wykazano, że palenie papierosów wiąże się z częstszym występowaniem PK, którego przyczyną jest przewlekłe zapalenie oskrzeli⁷¹. W związku z powyższym u chorych palących papierosy zaprzestanie palenia jest podstawowym zaleceniem, które pozwoli zmniejszyć nasilenie kaszlu. Trzeba mieć jednak na uwadze, że w krótkim okresie po zaprzestaniu palenia papierosów zwiększa się wrażliwość odruchu kaszlowego, co często prowadzi do błędnego odczucia, że kaszel jest bardziej intensywny^{28,72}. Ponadto u pacjentów z PK spowodowanym paleniem papierosów zwiększa się ryzyko rozwoju POChP, natomiast u pacjentów z rozpoznaną POChP, PK koreluje z cięższym przebiegiem choroby^{28,73}.

Duża grupa pacjentów, będąca pod opieką lekarską leczy się z powodu nadciśnienia tętniczego bądź niewydolności serca, a ACEi są jedną z głównych grup leków stosowanych w ich terapii. Częstym działaniem niepożądanym leków tej grupy jest właśnie kaszel, który powstaje w mechanizmie zmniejszonej degradacji bradykininy - aktywatora zakończeń nerwowych włókien C nerwu błędnego^{74,75}. Może on występować nawet u 16% pacjentów leczonych ACEi. U tych pacjentów zaleca się modyfikację farmakoterapii i zastąpienie ACEi lekami innych grup, np. blokerami receptora angiotensyny, jednak kaszel może utrzymywać się do kilku miesięcy po odstawieniu ACEi²⁸.

U pacjentów, którzy nie palą papierosów i nie przyjmują leków z grupy ACEi, do najczęstszych przyczyn PK należą astma, GERD oraz choroby górnych dróg oddechowych.

Ponadto PK, zarówno suchy jak i produktywny, może występować w wielu jednostkach chorobowych, z zakresu zarówno układu oddechowego takich jak obturacyjny bezdech senny, NAEB, rozstrzenia oskrzeli, choroby śródmiąższowe płuc, przewlekłe zakażenia (np. mykobakteriozy), rak płuca, czy krztusiec⁷⁶⁻⁷⁹, a także w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego jak niewydolność serca czy zaburzenia rytmu serca⁸⁰ oraz chorób autoimmunologicznych⁸¹.

5.9.2. Astma i nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli

PK spowodowany astmą występuje u 24–29% dorosłych niepalących papierosów^{30,42,82–84}. Kaszlowi typowo towarzyszą duszność i świsty, ale często może być on jedynym objawem choroby, wówczas rozpoznaje się kaszlowy wariant astmy (*ang. cough variant asthma, CVA*)⁸⁵. Charakterystyczne dla tej jednostki jest napadowe występowanie objawów, często w godzinach nocnych i wczesnoporannych, a także w narażeniu na silne zapachy, zmianę temperatury otoczenia, bierne palenie, stres, alkohol. W przypadku CVA chorzy zazwyczaj nie prezentują nieprawidłowości w czasie badania przedmiotowego, również wynik badania spirometrycznego nie wykazuje cech obturacji dróg oddechowych^{30,86}. Potwierdzeniem rozpoznania jest stwierdzenie nadreaktywności oskrzeli w teście prowokacyjnym z metacholiną oraz skuteczna odpowiedź na typowe leczenie przeciwastmatyczne (wziewne lub doustne glikokortykosteroidy, GKS)^{85,86}. Ponadto wykazano, że zwiększone FeNO może stanowić dodatkowy argument potwierdzający CVA⁸⁷.

NAEB występuje u około 10-13% dorosłych diagnozowanych z powodu PK⁸⁸. Charakteryzuje się występowaniem PK oraz zwiększonego odsetka eozynofili w badaniu indukowanej plwociny >3% (według kryterium ERS) oraz dobrą odpowiedzią na leczenie wGKS. W przeciwieństwie do CVA pacjenci nie prezentują nadreaktywności oskrzeli.

Według rekomendacji zarówno w przypadku CVA jak i NAEB zalecane jest leczenie wGKS, jak w klasycznej astmie^{29,30,86}. Brak jest natomiast zgodności dotyczącej stosowania długodziałających β 2-mimetyków (*ang. long-acting β 2-mimetics, LABA*), które nie są zalecane przez BTS³⁰. Dodatkowo skuteczne są leki antyleukotrienowe⁸⁹. W przypadku braku poprawy zalecane jest krótkotrwałe zastosowanie doustnych GKS.

5.9.3. Zespół kaszlu związanego z chorobami górnych dróg oddechowych

Na zespół kaszlu związanego z chorobami górnych dróg oddechowych (*ang. upper airway cough syndrome, UACS*) składają się przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa oraz przewlekły nieżyt nosa, wtórne do licznych chorób zajmujących górne drogi oddechowe takich jak alergiczny nieżyt nosa, niealergiczny nieżyt nosa, poinfekcyjny nieżyt nosa, bakteryjne zapalenie zatok, alergiczne grzybicze zapalenie zatok, nieżyt spowodowany nieprawidłowościami anatomicznymi, nieżyt nosa spowodowany fizycznymi lub chemicznymi

czynnikami drażniącymi, zawodowy nieżyt nosa, nieżyt nosa spowodowany przewlekłym stosowaniem leków obkurczających błonę śluzową nosa oraz nieżyt nosa ciężarnych⁹⁰. Mechanizm powstawania odruchu kaszlu w powyższych stanach chorobowych nie jest pewny, z jednej strony podejrzewa się podrażnienie zakończeń nerwowych przez spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła (*ang. post nasal drip syndrome*, PNDS), a z drugiej bezpośrednie pobudzenie receptorów kaszlu w górnych drogach oddechowych przez mechaniczne lub chemiczne podrażnienie bez udziału PNDS⁹⁰. Według różnych badań UACS rozpoznaje się jako przyczynę PK u od 18,6 do 81,8% pacjentów^{52,83,84}.

Podstawą rozpoznania UACS są objawy kliniczne. Przewlekły nieżyt nosa rozpoznaje się przede wszystkim na podstawie badania podmiotowego (obecność wycieku z nosa, kichania, świądu nosa i zaburzeń drożności nosa) oraz na podstawie zmian w badaniu rynoskopii przedniej czy endoskopii nosa. W różnicowaniu przyczyn UACS należy rozważyć diagnostykę w kierunku alergii - wykonanie punktowych testów skórnych lub badania swoistych immunoglobulin IgE⁹⁰. Z kolei rozpoznanie przewlekłego zapalenia zatok zgodnie z *European Position Paper of Rhinosinusitis* opiera się na obecności objawów przewlekłego nieżyty nosa oraz ocenie objawów współistniejących takich jak ból głowy w okolicy zatok, zaburzenia węchu, uczucie zatkanie nosa, PNDS, a także na obecności typowych zmian w tomografii komputerowej zatok i ocenie ich nasilenia według skali Lunda Mackaya⁹¹.

Leczenie UACS różni się w zależności od jego etiologii. Metody leczenia można ogólnie podzielić na 1) unikanie substancji drażniących i alergenów, 2) stosowanie leków obkurczających błonę śluzową nosa, przeciwzapalnych i przeciwalergicznym, 3) leczenie infekcji, a także 4) zabiegowe leczenie zmian strukturalnych jam nosa⁹⁰. W alergicznym nieżycie nosa zaleca się stosowanie leków przeciwhistaminowych II generacji oraz GKS w formie donosowej, podczas gdy w przewlekłych niealergicznym nieżytach nosa i przewlekłym zapaleniu zatok stosuje się nawilżanie i płukanie jam nosa oraz donosowe GKS⁹¹⁻⁹³. Dodatkowo rekomendacje ACCP w leczeniu UACS proponują stosowanie leków przeciwhistaminowych I generacji, np. difenhydraminy, uwzględniając ich potencjalny wpływ na centralne hamowanie odruchu kaszlu, choć takie postępowanie stosowane jest coraz rzadziej ze względu na ośrodkowe działania niepożądane tych leków²⁸.

5.9.4. Choroba refluksowa przełyku

GER, czyli zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, może powodować powstawanie odruchu kaszlowego zarówno na drodze pobudzenia zakończeń nerwu błędnego znajdujących się w błonie śluzowej przełyku, zaburzeń motoryki przełyku jak i aspiracji treści żołądkowej do dróg oddechowych^{94,95}. W badaniach naukowych wykazano korelację obecności kwaśnej treści żołądkowej w dolnej części przełyku ze wzrostem częstotliwości kaszlu oraz zwiększeniem wrażliwości odruchu kaszlowego⁹⁶. Istotne znaczenie w patofizjologii GER mają zaburzenia relaksacji dolnego zwieracza przełyku^{42,97}. Według badań, GER występuje u 4,6-62% dorosłych diagnozowanych z powodu PK^{52,83,84}. Charakterystyczne dla tego rozpoznania jest współistnienie z kaszlem objawów refluksu, takich jak pieczenie za mostkiem, odbijanie, regurgitacje, co ułatwia rozpoznanie, jednak kaszel wywołany przez refluks (głównie niekwaśny) może również być izolowanym objawem⁹⁸. Ponadto, gdy fala refluksu osiągnie górnych dróg oddechowych, mogą się dołączyć dolegliwości takie jak zaburzenia smaku, chrypka, ból gardła oraz uczucie zalegania guli w gardle. Typowo, objawy te występują w czasie lub niedługo po jedzeniu, nie wybudzają pacjenta w nocy^{29,42,99}. Rozpoznanie można ustalić na podstawie objawów towarzyszących kaszlowi, natomiast w przypadku podejrzenia GER przy izolowanym kaszlu zalecane jest wykonanie badania 24-godzinnej pH-metrii z impedancją przełyku, manometrii przełyku bądź ocena przełyku w gastrokopii⁹⁹⁻¹⁰¹. W leczeniu, światowe rekomendacje sugerują modyfikację stylu życia poprzez zmniejszenie masy ciała u pacjentów z nadwagą i otyłością, uniesienie wezgłowia łóżka oraz modyfikację diety - zwiększenie podaży białka i zmniejszenie podaży tłuszczów, unikanie produktów zwiększających kwasowość soku żołądkowego oraz rozluźniających dolny zwieracz przełyku, np. gazowanych i słodkich napojów, mięty, cytrusów, spożywanie posiłków o mniejszej objętości, a także unikanie posiłków przed położeniem się spać^{99,102}. Jako leczenie farmakologiczne u chorych z typowymi objawami refluksu zalecane jest stosowanie IPP, antagonistów receptora H₂ lub alginianów przez okres 4-8 tygodni. Następnie po 4-8 tygodniach farmakoterapii wskazana jest ponowna ocena nasilenia objawów¹⁰². Według badań skuteczność leczenia przeciwefluksowego w redukcji nasilenia kaszlu jest jednak niewystarczająca¹⁰³. Leczenie operacyjne jest zalecane przy pewnym rozpoznaniu GERD oraz braku skuteczności optymalnej farmakoterapii stosowanej przez 3 miesiące i jest szczególnie rekomendowane u pacjentów z nawracającymi aspiracjami treści żołądkowej do dróg oddechowych⁴².

5.9.5. Kaszel o nieustalonej przyczynie i kaszel oporny na leczenie

U ponad 40% dorosłych pacjentów zgłaszających się do specjalistycznych klinik, pomimo optymalnego leczenia przyczyn kaszlu, nie udaje się zmniejszyć jego nasilenia - rozpoznaje się wtedy RCC, albo jeśli pomimo przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki nie udaje się ustalić przyczyny kaszlu - wówczas rozpoznaje się UCC^{35,104}. Leczenie obu tych rodzajów kaszlu stanowi istotny problem kliniczny, a przyczynę tego stanu upatruje się w zespole nadwrażliwości odruchu kaszlu, który został zdefiniowany w 2014 r. przez ERS jako zespół kliniczny charakteryzujący się uciążliwym kaszlem wywołanym przez różne bodźce (termiczne, mechaniczne lub chemiczne) o niskim natężeniu¹⁰⁵. Rekomendacje dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym kaszlem, zalecają u chorych z UCC i RCC terapię zarówno nefarmakologiczną jak i leczenie farmakologiczne^{28,29,31}.

Skuteczność leczenia nefarmakologicznego w postaci terapii logopedyczno-behawioralnej (tzw. terapii mowy), rozumianej jako zmniejszenie nasilenia kaszlu i poprawę jakości życia pacjentów, została udowodniona w badaniach prowadzonych przez Vertigan i wsp., a następnie Chamberlain i wsp. W Polsce również udało się przeprowadzić taką metodę i wykazać jej skuteczność w leczeniu chorych z RCC¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Terapia mowy jest zazwyczaj prowadzona przez logopedów, a składa się z 4 elementów: edukacji dotyczącej odruchu kaszlu, nauki higieny głosu, nauki strategii tłumienia kaszlu i wsparcia psychologicznego. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ERS, terapia logopedyczna powinna być zalecana u pacjentów z RCC oraz innych chorych z PK, którzy chcą alternatywy dla leczenia farmakologicznego²⁹. Wytyczne ACCP natomiast zalecają zastosowanie terapii mowy u chorych z dysfagią ustno-gardłową lub obecnością stanów związanych z wysokim ryzykiem aspiracji³⁵.

Farmakoterapia UCC i RCC opiera się na potencjale neuromodulującym leków, zarówno opioidowych jak i nieopiodowych. Dane potwierdzające skuteczność leczenia kaszlu dotyczą morfiny stosowanej w małych dawkach (5-10 mg 2 razy dziennie), jednak terapia taka obarczona jest ryzykiem działań niepożądanych w postaci senności i zaparc¹⁰⁹. Pomimo tego jej stosowanie jest zalecane w aktualnych rekomendacjach ERS²⁹. Do grupy nieopiodowych leków neuromodulujących wpływających na zmniejszenie nasilenia kaszlu należą pregabalina i gabapentyna, które są analogami kwasu gamma-aminomasłowego, wiążącymi się z bramkowanymi napięciem kanałami wapniowymi i hamującymi centralne uwalnianie

neuroprzekazników. Są one powszechnie stosowane w terapii bólu i padaczki. Ich skuteczność w leczeniu PK została potwierdzona, ale również wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych w postaci zmęczenia, senności, nudności i uczucia suchości w jamie ustnej, co ogranicza ich tolerancję¹¹⁰⁻¹¹². Aktualne rekomendacje ERS zalecają również stosowanie pregabaliny i gabapentyny w leczeniu UCC i RCC²⁹. Dodatkowo udowodniono również skuteczność amitryptyliny w zmniejszeniu nasilenia kaszlu o nieustalonej przyczynie, co jest prawdopodobnie związane z jej ośrodkowym działaniem antynocycetywnym, podobnie jak gabapentyny¹¹³, jednak zalecenia ERS jednoznacznie nie rekomendują ani nie odradzają jej stosowania²⁹.

Analiza patomechanizmu nadwrażliwości odruchu kaszlu pozwoliła odkryć nowe możliwości terapii przeciwkaszlowej, skupiające się na mechanizmach receptorowych. Obiecujące wyniki uzyskały leki będące antagonistami receptorów P2X3, m.in. gefapixant, które mają potencjał istotnego zmniejszenia nasilenia kaszlu, jednak powodują działania niepożądane w postaci zaburzeń smaku i nudności^{8,9,114,115}. Ponadto wydaje się, że potencjał zmniejszenia nasilenia kaszlu ma również lek będący antagonistą receptora NK-1, orvepitant, który w badaniu II fazy, przeprowadzonym przez Smith i wsp., wykazał znaczne zmniejszenie częstotliwości kaszlu¹⁸.

5.10. Osiągnięcia naukowe kandydata na tle dotychczasowego stanu wiedzy

Jako słuchacz Studiów Doktoranckich na I Wydziale Lekarskim w latach 2016-2021 i jednocześnie lekarz w trakcie szkolenia specjalizacyjnego w zakresie chorób wewnętrznych, w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, lek. Olga Truba pracowała w zespole zajmującym się diagnostyką i leczeniem PK u dorosłych pacjentów, czego efektem jest 10 publikacji, których kandydatka jest współautorem, dotyczących tej tematyki. Współdziałał w zespole zajmującym się PK u dorosłych pozwolił stworzyć jedyny w Polsce ośrodek zajmujący się specjalistycznie tymi chorymi współpracujący z ośrodkami z całej Europy¹¹⁶.

Wcześniej, w 2015 r. jako studentka należąca do Studenckiego Koła Naukowego *Alveolus*, działającego przy wyżej wymienionej Klinice, prezentowała plakat pt. „*Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary causes of chronic cough?*” zdobywając I miejsce w sesji pulmonologicznej 9th Warsaw International Medical Congress. Stanowiło

to wstęp do publikacji pracy „*Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities associated with chronic cough?*”, która jest elementem obecnej rozprawy doktorskiej. Praca ta jest cytowana w aktualnych rekomendacjach ERS dotyczących postępowania u pacjentów z PK²⁹. Kolejne wystąpienie z plakatem pt. „*The role of chest imaging tests in adults with chronic cough.*” zostało wyróżnione I miejscem na The Eleventh International Virtual Cough Symposium w 2021 r. Prezentowane wyniki opublikowano w drugiej publikacji, należącej do obecnej rozprawy doktorskiej. Następnie, prezentowana na ERS International Congress 2022 praca pt. „*Does hiatal hernia impact on gastroesophageal reflux-related chronic cough?*” wzbudziła zainteresowanie gremium zajmującego się PK. Przedstawione wyniki zostały opublikowane w trzeciej z prac, składających się na cykl publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej.

Tematyka cyklu publikacji Kandydatki dotyczy bardzo aktualnego problemu diagnostyki obrazowej klatki piersiowej u dorosłych diagnozowanych z powodu PK. Biorąc pod uwagę różnice w zaleceniach ACCP z 2018 i ERS z 2020 wpisuje się w bardzo aktualną dyskusję nad rolą TK w diagnostyce i leczeniu tej grupy chorych.

6. Materiał i metody

Badania składające się na rozprawę doktorską zostały przeprowadzone metodą retrospektywnej analizy danych pacjentów przyjętych do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2010-2021 w celu diagnostyki przyczyn PK, tj. trwającego powyżej 8 tygodni. Od 2010 r. chorzy diagnozowani z powodu PK zapraszani są do badania oceniającego przyczyny, skuteczność leczenia i przyczyny niepowodzenia w leczeniu PK (KB/101/2009 oraz KB/20/A2021). W ramach tego badania chorzy są informowani o zakresie badań diagnostycznych i celu badania oraz wyrażają pisemną zgodę na wykorzystanie wyników ich badań do analizy. Tylko wyniki tych chorych, którzy wyrazili pisemną zgodę, są poddawane dalszej analizie.

Diagnostyka przyczyn PK była prowadzona zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami ERS, BTS i ACCP^{28-31,42}. Przeprowadzono dokładnie badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz wykonano szereg badań dodatkowych takich jak RTG kłp, spirometria, podstawowe badania krwi oraz badanie FeNO. U niektórych pacjentów, w zależności od danych z wywiadu i odchyień w wynikach badań, wykonano ponadto punktowe testy skórne bądź ocenę stężenia swoistych IgE z alergenami wziewnymi, TK kłp, badanie składu komórkowego indukowanej płwociny, test nadreaktywności oskrzeli z metacholiną, badanie 24-godzinnej pH-metrii z impedancją przełyku, TK zatok, badanie laryngologiczne z rynoskopią przednią i endoskopią nosa, badanie foniatryczne z videolaryngoskopią, gastroskopię, polisomnografię, bronchoskopię, a także echokardiografię i 24-godzinne monitorowanie elektrokardiogramu metodą Holtera oraz ocenę wrażliwości odruchu kaszlowego z kapsaicyną.

U wszystkich chorych przeprowadzono również ocenę nasilenia PK za pomocą 100 mm VAS, a od 2016 roku (tj. od walidacji polskiej wersji LCQ) także ocenę jego wpływu na jakość życia na podstawie kwestionariusza LCQ.

Badanie nr 1

Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough? doi:0.5603/ARM.2018.0018

1. Badana grupa

Do analizy włączono 156 pacjentów między 18 a 80 rokiem życia, u których w toku diagnostyki, zgodnej z aktualnymi wytycznymi, stwierdzono prawidłowy obraz klatki piersiowej w RTG. Następnie wyselekcjonowano 59 pacjentów, u których wykonano również TK klp, po wykluczeniu najczęstszych przyczyn przewlekłego kaszlu tj, astmy, GERD oraz chorób górnych dróg oddechowych. Ci chorzy stanowili główną grupę poddaną dalszej analizie.

2. Metodologia

- Retrospektywna analiza danych klinicznych pacjentów, zebranych w elektronicznym systemie oraz analiza obrazów RTG klp przez doświadczonego radiologa i wyselekcjonowanie prawidłowych wyników badania, a następnie ocena wykonanych zgodnie z wytycznymi obrazów TK klp piersiowej i przyporządkowanie do trzech grup: 1) wynik prawidłowy, 2) wynik nieprawidłowy, nieistotny dla przyczyny kaszlu, 3) wynik nieprawidłowy, istotny dla przyczyny kaszlu, co zostało szczegółowo opisane w publikacji w rozdziale *Material and methods: Methods* (str. 48-49 rozprawy).

- Analiza statystyczna uzyskanych wyników w formie obliczenia ujemnej wartości predykcyjnej (*ang. negative predictive value* , NPV) prawidłowego wyniku RTG klp oraz porównanie cech grup pacjentów z prawdziwie prawidłowym RTG klp i fałszywie prawidłowym RTG klp, przy użyciu testu chi-kwadrat dla zmiennych kategoriycznych i testu U Manna-Whitneya dla zmiennych ciągłych (Rozdział *Material and methods: Statistical analysis*, str. 49 Rozprawy).

3. Cel badania

Analiza czy RTG klp jest badaniem wystarczającym do wykluczenia istotnych przyczyn PK u dorosłych (ocena NPV RTG klp).

Badanie nr 2

Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study. doi: 10.21037/jtd-22-111

1. Badana grupa

Do głównej analizy włączono 189 chorych diagnozowanych z powodu PK, u których wykonano zarówno RTG jak i TK klp, zgodnie z kryteriami opisanymi w rozdziałach *Methods: Patients and methods* oraz na Rycine 1., *Methods: Plain chest radiograph* oraz Tabeli 1., a także w rozdziale *Methods: Thoracic CT scanning* (str. 57-58 rozprawy).

2. Metodologia

-Retrospektywna analiza danych klinicznych pacjentów zebranych w elektronicznym systemie oraz obrazów RTG i TK klp przez doświadczonego radiologa, a następnie specjalistę chorób płuc. TK klp wykonano u chorych, którzy prezentowali nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym bądź w RTG klp, u chorych, u których leczenie stwierdzonych wcześniej przyczyn PK było nieskuteczne oraz u chorych, u których stwierdzono obecność czynników ryzyka raka płuc. Wyniki TK wykorzystano jako „złoty standard” do oceny trafności diagnostycznej RTG klp (Rozdział *Methods: General Study Design*, str. 56 rozprawy).

- Przyporządkowanie wyników do 4 grup:

1A: prawidłowy lub nieistotny wynik RTG klp oraz prawidłowe lub nieistotne nieprawidłowości w TK klp (prawdziwie prawidłowe wyniki RTG klp),

1B: prawidłowy lub nieistotny wynik RTG klp, ale obecność istotnych nieprawidłowości w TK klp (fałszywie prawidłowe wyniki RTG klp),

2A: istotne nieprawidłowości w wynikach RTG klp i TK klp (wyniki prawdziwie nieprawidłowe),

2B: znaczące nieprawidłowości w wyniku RTG klp, ale nie w TK klp (wyniki fałszywie nieprawidłowe).

- Analiza statystyczna różnic między grupami przeprowadzona za pomocą testu chi-kwadrat dla zmiennych kategoriycznych oraz testu U Manna-Whitneya dla zmiennych ciągłych, a także analiza wartości diagnostycznej RTG klp z wykorzystaniem następujących parametrów: trafność diagnostyczna, czułość, swoistość, NPV, wartość predykcyjna wyniku dodatniego (*ang. positive predictive value, PPV*), wskaźnik wiarygodności wyniku dodatniego i ujemnego oraz analiza optymalnego punktu odcięcia za pomocą krzywej ROC (*ang. Receiving Operating Curve*) (rozdział *Methods: Statistical analysis*, str. 59 rozprawy).

3. Cel badania

Analiza trafności diagnostycznej RTG klp oraz przydatności TK klp w diagnostyce i leczeniu pacjentów z trudnym do leczenia PK.

Badanie nr 3

Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?
doi: 10.1183/23120541.00669-2022

1. Badana grupa

Do badania włączono 45 chorych z PK i GER, u których wykonano TK klp w ramach diagnostyki przyczyn PK i udokumentowano odpowiedź na leczenie przeciwrefluksowe (rozdział *Methods: Patients and definitions* oraz rycina 1., str. 69 rozprawy).

2. Metodologia

- Definicje: GER rozpoznano na podstawie obecności typowych objawów lub wyników 24-godzinnej impedancji z pH-metrią przełyku bądź gastrokopii. HH rozpoznano na podstawie oceny obrazów TK klp. Leczenie oraz kryteria oceny jego skuteczności opisano szczegółowo w rozdziale *Methods: Patients and definitions* na str. 69 rozprawy.

- Analiza rozmiarów HH w TK klp przez doświadczonego radiologa (rozdział *Methods: Thorax CT acquisition and assessment*, str. 70 rozprawy).

- Analiza statystyczna danych demograficznych pacjentów za pomocą statystyk opisowych (mediana i rozstęp międzykwartyłowy) - ze względu na nienormalny rozkład danych do analizy wykorzystano testy nieparametryczne, analiza różnic między nasileniem kaszlu a jakością życia przed i po leczeniu za pomocą testu Wilcoxon, analiza cech osób odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie za pomocą testu chi-kwadrat dla zmiennych kategoriycznych oraz testu U Manna–Whitneya dla zmiennych ciągłych oraz analiza korelacji przy wykorzystaniu współczynnika Spearmana (rozdział *Methods: statistical analysis*, str. 70 rozprawy).

3. Cel badania

Analiza, czy obecność HH w TK klp może mieć wpływ na przebieg kaszlu oraz odpowiedź na leczenie antyrefluksowe u dorosłych z PK związanym z GER .

Protokół badania został zatwierdzony przez komisję bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Warszawa, Polska; KB/101/2009 oraz KB/20/A2021) w ramach większego projektu dotyczącego skuteczności leczenia chorych z PK.

7. Założenia i cel pracy

PK, trwający >8 tygodni, stanowi częsty problem wśród dorosłych pacjentów, dotyczy około 4-10 % populacji ogólnoswiatowej^{29,36}. Jest to objaw, który istotnie wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów. Przyczynę PK najprawdopodobniej stanowi nadwrażliwość odruchu kaszlowego, do której dochodzi w przypadku ciągłej stymulacji zakończeń nerwowych przez czynniki drażniące takie jak dym tytoniowy, zanieczyszczenia powietrza czy nawracające mikroaspiracje, a także przewlekłe procesy zapalne obejmujące drogi oddechowe takie jak astma, GERD oraz choroby górnych dróg oddechowych^{105,117}. PK występuje jednak również w przebiegu innych, znacznie rzadszych procesów chorobowych takich jak choroby śródmiąższowe płuc, przewlekłe infekcje, w tym zakażenia swoiste, nowotwory w obrębie klatki piersiowej czy przewlekła niewydolność serca.

Pomimo przeprowadzenia koniecznych badań, u części pacjentów nie udaje się ustalić przyczyny przewlekłego kaszlu bądź mimo ustalenia rozpoznania i zastosowania leczenia przyczynowego nie uzyskuje się zmniejszenia nasilenia kaszlu. Obie sytuacje kliniczne związane są z nadwrażliwością odruchu kaszlowego¹¹⁸.

Wśród podstawowych badań wykonywanych w toku diagnostyki przyczyn PK u osób dorosłych, u których nie występują współistniejące objawy alarmowe takie jak utrata masy ciała, gorączka, krwioplucie, duszność, zaburzenia fonacji czy ból w klatce piersiowej oraz odchylenia w badaniu przedmiotowym w obrębie układu oddechowego, RTG kłp stanowi jedyne badanie obrazowe klatki piersiowej. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami ERS wykonywanie TK kłp nie jest rutynowo zalecane w tej grupie chorych., m.in. ze względu na zwiększone ryzyko powstawania nowotworów związane z promieniowaniem jonizującym²⁹. Dotychczas przeprowadzono nieliczne badania w zakresie oceny przydatności TK w wykrywaniu istotnych przyczyn PK. Wyniki tych badań wykazały, że TK kłp wykazała istotne zmiany u 5,8-58 % chorych, u których RTG kłp był prawidłowy, jednak w większości badań nie wykazano związku istotnych zmian w TK kłp z PK oraz wpływu na dalsze postępowanie u tych chorych⁴⁸⁻⁵⁰. Należy jednak podkreślić, że RTG kłp nie jest badaniem o wystarczającej czułości w diagnostyce istotnych, lecz umiarkowanie częstych przyczyn PK, takich jak rozstrzenia oskrzeli, przewlekłe zakażenia czy zmiany śródmiąższowe płuc^{45,46}.

Cele projektu stanowiły:

1. Ocena przydatności diagnostycznej RTG klp (w odniesieniu do wyników TK klp jako „złotego standardu” diagnostyki obrazowej chorób klatki piersiowej) u dorosłych z PK.
2. Ocena wpływu wyników badań TK klp na diagnostykę i leczenie chorych z trudnym do leczenia PK.
3. Ustalenie grupy chorych, u której wykonanie TK klp w toku diagnostyki przyczyn PK jest szczególnie przydatne.
4. Ocena wpływu obecności HH, wykazanej w TK klp, na ciężkość, nasilenie i skuteczność leczenia PK związanego z GER.

8. Kopie opublikowanych prac

8.1. Publikacja nr 1



Olga Truba¹, Aleksandra Rybka¹, Karolina Klimowicz², Elżbieta M. Grabczak¹, Małgorzata Żukowska³, Marta Dąbrowska¹, Rafał Krenke¹

¹Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

²Students' Research Group "Alveolus", Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

³2nd Department of Clinical Radiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?

The authors declare no financial disclosure

Abstract

Introduction: There are few original studies on the true role of normal chest radiograph (CXR) in exclusion of pulmonary conditions that may be associated with chronic cough. Thus, the aim of the study was to assess whether a plain CXR is a sufficient tool to exclude relevant pulmonary causes of chronic cough.

Material and methods: A retrospective analysis of chest computed tomography (CT) scans in non-smoking patients with chronic cough and normal CXR was performed. The percentage of individuals in whom chest CT revealed relevant abnormalities was compared with the percentage of patients with irrelevant findings or normal chest CT scans. The negative predictive value (NPV) of the CXR in diagnosing the causes of chronic cough was calculated as a proportion of true negative CXRs (normal CXR AND irrelevant CT findings OR normal CT scan) to all negative CXRs (all patients, who had both a CXR and CT scan).

Results: The study group consisted of 59 adult patients with chronic cough, normal CXR and CT scan performed to diagnose the cause of chronic cough. In 21 patients (21/59, 35.6%), chest CT revealed abnormalities that were classified as relevant to chronic cough. The most frequent were: bronchiectasis (7/59, 11.9%), bronchial wall thickening (6/59, 10.2%) and mediastinal lymphadenopathy (5/59, 8.5%). The NPV of a CXR in diagnosing the causes of chronic cough was 64%.

Conclusions: In conclusion, the NPV of CXR in diagnosing pulmonary causes of chronic cough is relatively low. Thus, plain CXR seems to be insufficient to exclude pulmonary diseases potentially associated with chronic cough.

Key words: chest radiograph; computed tomography; chronic cough; lung imaging

Adv Respir Med. 2018; 86: 113–120

Introduction

Chronic cough, usually defined as lasting over 8 weeks, is a common medical complaint, which can be associated with a wide range of pulmonary and extrapulmonary diseases. In epidemiological surveys supported by the European Respiratory Society, cough was reported in 10% to 20% of the worldwide population and was responsible for 10–38% of referrals to pulmonary specialists [1–4]. An even higher prevalence of chronic cough was demonstrated in women and

obese patients. The reduction in health-related quality of life associated with chronic cough is comparable with that caused by severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [5].

Due to a long list of chronic cough causes and limited specificity of various concomitant symptoms, the causal diagnosis is often challenging. Smoking-related bronchitis or COPD should be considered in all current and ex-smokers presenting with chronic cough. Interestingly, although smoking-related bronchitis is one of the most common causes of chronic cough, it only rarely

Address for correspondence: Olga Truba Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland,

e-mail: olga.radlinska@gmail.com

DOI: 10.5603/ARM.2018.0018

Received: 18.04.2018

Copyright © 2018 PTChP

ISSN 2451–4934

prompts smokers to seek medical assistance [1, 2]. Chest radiograph (CXR) is a critical diagnostic procedure in the initial work-up of patients with chronic cough. It may reveal variety of lesions, including tumors, pulmonary consolidations or interstitial patterns and many others, which can be directly or indirectly related to chronic cough [6]. Hence, all published guidelines on the management of chronic cough underline the diagnostic role of CXR in adult patients [1, 7, 8]. On the other hand, in a significant proportion of patients with chronic cough, CXR does not show any abnormal findings. This scenario also provides relevant diagnostic information, pointing to the need for further differential diagnostics. This should include entities which are known to be the most common causes of chronic cough in non-smoking patients with a normal CXR, i.e. upper airway cough syndrome (UACS) comprising chronic rhinitis, rhinosinusitis; gastroesophageal reflux disease (GERD); asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis (NAEB) [9].

Even though the role of CXR in the diagnostic algorithm for patients with chronic cough is indisputable, some limitations of this technique should also be recognized. This refers to its relatively low diagnostic sensitivity and specificity compared to other imaging methods, including, in particular, chest computed tomography (CT). It has been demonstrated that CT is more accurate than CXR in diagnosing some pulmonary diseases that may be associated with cough, including interstitial lung diseases or bronchiectasis [10–13]. In the population of children, chest CT is recommended in diagnosing the causes of chronic productive cough [14], while in adults, chest CT is recommended only if the most common causes of cough are excluded [1, 7, 8]. Thus, as the results of management of chronic cough in adults are still unsatisfactory [15], it might be supposed that a wider application of chest CT in this population could improve the efficacy of treatment.

To the authors' knowledge there are no studies directly comparing the sensitivity or accuracy of CXR and CT in diagnosing the causes of chronic cough in adults. Therefore, we decided to perform a study assessing whether the chest radiograph is sufficient to exclude major pulmonary diseases that might be the cause of chronic cough. Chest CT was used as a "gold standard" to calculate the negative predictive value (NPV) of CXR in adult patients with chronic cough.

Material and methods

Study design

The study was a retrospective analysis of the results of chest imaging studies performed in patients referred to our institution due to chronic cough between 2010 and 2014.

Patients

Patients between 18 and 80 years of age were selected from an electronic database of non-smoking people with chronic cough who were referred to our department in order to diagnose the cause of the condition. All subjects underwent a diagnostic work-up according to the algorithm described elsewhere [9, 16]. The study included patients in whom both CXR and chest CT scan were performed during the diagnostic work-up and CXR did not reveal any abnormalities. Chest CT scans were ordered only in individuals in whom the most common causes of chronic cough (asthma, GERD, UACS or NAEB) were excluded.

Methods

Chronic cough was defined as cough lasting over 8 weeks [1, 7, 8]. All clinical data were obtained from hospital medical records. The analysis of the imaging studies was based on radiological reports that were prepared by a radiologist with 25 years of experience in pulmonary imaging. All reports were further re-evaluated by one of the authors (OT or AR) in order to confirm and classify if the abnormal findings were relevant to chronic cough.

All evaluated CXRs were digital radiographs performed in posteroanterior projection with the use of automatic control of exposure (Philips Healthcare, DigitalDiagnost, Release 4.1.2). The main system characteristics were as follows: tube current exposure time 1.5 mAs, voltage 125 kV, antiscatter grid, a focus to detector distance 150 cm.

The referral to chest CT scanning, as a part of the diagnostic algorithm of chronic cough, was at the discretion of an attending physician. Chest CT scans were performed with a 16-row CT scanner (LightSpeed 16 General Electric, USA) using: 1.25-mm collimation, 140 kV peak, 100–250 mA current and matrix size 512 × 512. The CT image data were reconstructed with a high spatial frequency algorithm and analyzed in pulmonary window at a window level of — 500 HU and a window width of 1400 HU and mediastinal window at a window level of 40 HU and a window width of 350 HU.

We used a simple classification of chest CT results that included the three following categories: (1) normal chest CT scan, (2) findings relevant and (3) irrelevant to chronic cough. The selection of chest CT findings classified as relevant or irrelevant to chronic cough was based on literature data and the authors' experience. Thus, bronchiectasis, interstitial abnormalities, solitary pulmonary nodules ≥ 8 mm and significant mediastinal lymphadenopathy (diameter > 10 mm) were construed as abnormalities that might have been relevant to chronic cough. All these findings were reported as potentially related to chronic cough in previously published original papers or recommendations [7, 17–20]. The potential role of other CT findings was discussed by all the authors, and a consensus was achieved on classification of the abnormalities. The following chest CT findings were considered to be potentially related to chronic cough by consensus of all the authors: hiatal hernia, bronchial wall thickenings, tree-in-bud pattern and pulmonary embolism. This was because hiatal hernia is a known factor predisposing to GERD while bronchial wall thickening and tree-in-bud sign may represent chronic bronchitis or bronchiolitis, all of which may be related to chronic cough. The latter was reported in 23% of patients with pulmonary embolism, although it was rather acute than chronic [21]. According to the authors' consensus, the following chest CT findings were classified as probably irrelevant to chronic cough: air trapping, apical scarring of the lungs, atrophic thymus, bullae, calcifications in the mediastinal lymph nodes, small focal band-like parenchymal scars, solitary pulmonary nodules with benign pattern of calcification, small (< 8 mm) solitary pulmonary nodules without calcification, small pleural thickening. Patients with two or more different CT abnormalities classified as relevant and irrelevant, were construed as having pulmonary lesions relevant to chronic cough.

Statistical analysis

Data are expressed as medians and ranges or numbers and percentages. The NPV of CXR in diagnosing the causes of chronic cough was calculated as a percentage of true negative CXRs (both CXR and CT without any relevant abnormalities) to all negative CXRs (all patients who had both CXR and CT performed). Patients with true and false negative CXR were compared using Chi-squared test for categorical variables and Mann-Whitney U test for continuous variables.

Results

One hundred and fifty six non-smoking patients with normal CXR were initially selected. In 97 (62%) of these patients, CXR was the only chest imaging method used to diagnose the cause of chronic cough. In the remaining 59 (38%) patients, both CXR and chest CT scan were done. These 59 patients formed the proper study group and their clinical and radiological data were submitted for further analysis.

The median age of the study group was 62 years (range 24–78 years) and 75% of them were women. The median duration of cough was 54 months (range 3–240 months). Thirty three (56%) patients had never smoked cigarettes and 26 (44%) were ex-smokers. The median exposure to tobacco smoke in ex-smokers was 16.5 (range 5–45) pack-years.

In all 59 patients, digital chest radiographs and radiological reports were available for analysis.

Only in 3 of 59 (5%) subjects, chest CT scan showed completely normal appearance of the chest wall, lung and mediastinal structures. In the remaining 56 (95%) patients with normal chest radiograph, CT scan revealed some abnormalities.

In 21/59 (36%) patients, chest CT scans demonstrated at least one lesion possibly related to chronic cough. The most common findings were the following: bronchiectasis (7/59, 11.9%), bronchial wall thickening (6/59, 10.2%) and mediastinal lymphadenopathy (5/59, 8.5%). The detailed data on chest CT findings potentially related to chronic cough are presented in Figure 1 (distribution of relevant abnormalities in chest CT scans [total number of lesions = 26]). In four patients, at least two relevant abnormalities in chest CT coexisted. These were: bronchial wall thickening and tree-in-bud pattern in the first patient, interstitial abnormalities, bronchial wall thickening and mediastinal lymphadenopathy in the second one, bronchial wall thickening and mediastinal lymphadenopathy in the third one and bronchiectasis and diffuse bronchial wall thickening in the fourth patient.

In 35 of 59 patients (59%), CT demonstrated only nonspecific changes that were classified as irrelevant to chronic cough. Various unconnected abnormalities frequently coexisted. The total number of irrelevant abnormalities demonstrated in 35 patients was 102. The most common irregularities identified in the patients were as follows: small focal band-like parenchymal scars (29/59, 49.2%), small (diameter < 8 mm) calcified solitary

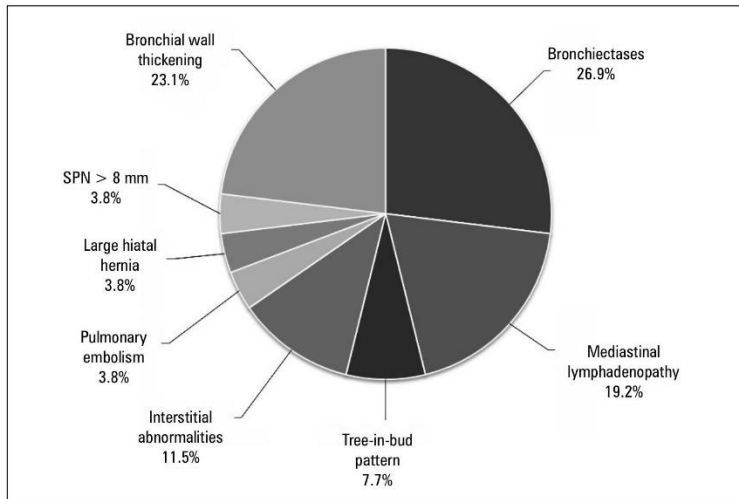


Figure 1. Distribution of relevant abnormalities in chest CT scans (total number of lesions = 26)

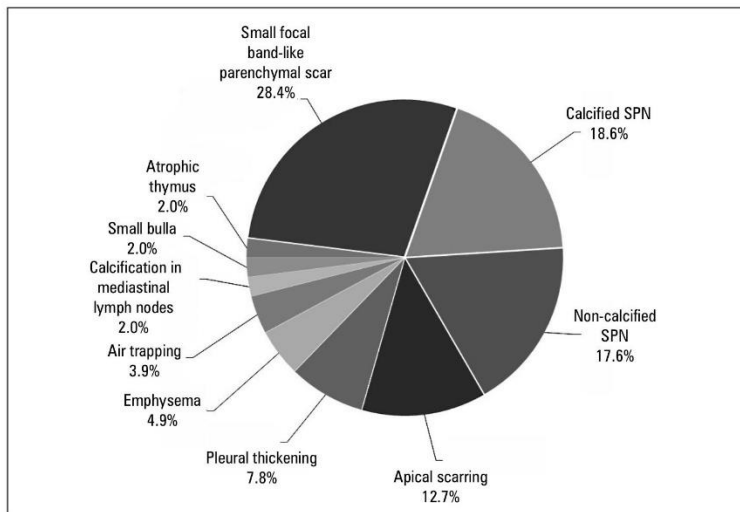


Figure 2. Distribution of irrelevant abnormalities in chest CT scans (total number of lesions = 102); SPN: solitary pulmonary nodule

pulmonary nodules (19/59, 32.2%), small non-calcified solitary pulmonary nodules (range of diameter <8 mm) (18/59, 30.5%) and apical scarring of the lungs (13/59, 22.0%). The distribution of all chest CT findings assumed irrelevant to chronic cough are shown in Figure 2. The detailed data on the proportions of relevant and irrelevant CT findings are shown in Table 1.

When comparing patients with true negative and false negative CXR, the duration of cough was shorter in the latter (25 vs 84 months, $p = 0.025$). The two groups did not differ as far as age, gender or smoking history were concerned (Table 2).

The NPV of a CXR in diagnosis of relevant causes of chronic cough was calculated as 64% (38/59).

Table 1. Proportion of all abnormalities found in chest CT scans

		Proportion in relation to number of patients n/59 [%]	Proportion in relation to all relevant abnormalities n/26 [%]
CT findings relevant to chronic cough	Bronchiectases	11.9	26.9
	Bronchial wall thickening without bronchiectases	10.2	23.1
	Mediastinal lymphadenopathy	8.5	19.2
	Interstitial abnormalities	5.1	11.5
	Tree-in-bud pattern	3.4	7.7
	Solitary pulmonary nodule \geq 8 mm	1.7	3.8
	Pulmonary embolism	1.7	3.8
	Hiatal hernia	1.7	3.8
			Proportion in relation to all irrelevant abnormalities n/102 [%]
CT findings irrelevant to chronic cough	Small focal bandlike parenchymal scar	49.2	28.4
	Calcified SPN	32.2	18.6
	Non-calcified SPN < 8 mm	30.5	17.6
	Apical scarring	22.0	12.7
	Pleural thickening	13.6	7.8
	Emphysema	8.5	4.9
	Small region of air trapping	6.8	3.9
	Calcification in mediastinal lymph nodes	3.4	2.0
	Small bulla	3.4	2.0
	Atrophic thymus	3.4	2.0

Table 2. Comparison of demographics of patients with true negative CXR and false negative CXR

	True negative CXR	False negative CXR	p value
Number of patients	38	21	
Age [yrs]	61 (24–78)	63 (31–74)	ns
Sex [F/M]	30/8	14/7	ns
Duration of cough [months]	84 (5–192)	25 (3–240)	0.025
Smoking status [NS/ES]	23/15	10/11	ns
Smoking history [pack-years]	19.5 (5–30)	12.5 (5–45)	ns

Data are given as median and ranges or number of patients. Both groups were compared using Chi-squared test for categorical variables and Mann Whitney U test for continuous variables; F: female; M: male; NS: never smoker; ES: ex-smoker

Discussion

Our study demonstrated relatively low NPV of CXR (64%) in diagnosing pulmonary diseases that might be associated with chronic cough. This suggests that normal CXR is not sensitive enough to exclude some relevant pulmonary diseases that may be the cause of chronic cough. Given the scarcity of the reliable comparative

data on the diagnostic accuracy of CXR vs chest CT in patients with chronic cough, our study may have significant implications for management of patients with chronic cough. It indicates the need for well-designed, prospective studies on the role of CXR in diagnostic algorithm of chronic cough.

Although at first glance it may seem that the results of our study are in conflict with opinions

presented in various international documents on diagnosis and management of chronic cough, we believe it is the opposite. Guidelines of the British Thoracic Society (BTS), European Respiratory Society (ERS) and American College of Chest Physicians (ACCP) emphasize the role of CXR and spirometry as key and mandatory examinations in patients with chronic cough [1, 7, 8]. According to the above mentioned guidelines, chest CT is recommended only in those patients in whom the cause of cough remains unknown after the initial evaluation [1, 7, 8]. The authors of the ERS guidelines state that the addition of high-resolution chest CT scanning to the baseline investigations in patients with chronic cough is unlikely to be cost-effective [8]. Likewise, the ACCP document recommends that chest CT should be considered only in those patients in whom the most common causes of chronic cough were excluded [7].

It should be emphasized that in terms of chest CT application in the diagnostic work-up of patients with chronic cough our study was fully concordant with the above guidelines. Chest CT scanning was applied only in carefully selected patients in whom the most common causes of chronic cough had been excluded. Therefore, the characteristics of our investigated group (i.e. non-smoking patients in whom asthma, GERD, UACS and NAEB were excluded) is important when interpreting the results and discussing their impact on the management of chronic cough.

The role of chest CT scanning in the diagnosis of various pulmonary diseases is well established. These include, among others, bronchiectasis and idiopathic pulmonary fibrosis — diseases in which the diagnosis is based on CT rather than CXR [7, 21, 22]. It has also been demonstrated that CT may be more useful than CXR in making the diagnosis of other uncommon pulmonary conditions presenting with chronic cough [23]. On the other hand, it should be realized that our knowledge on the role of chest CT scanning in diagnosing patients with chronic cough is based on few studies only. These include one retrospective survey on the diagnosis and management of chronic cough in a general chest clinic, one prospective study reporting the efficacy of CT in the diagnosis of chronic cough causes and one recent study in children [24–26]. The first of these studies was a retrospective analysis of medical records of 124 adult patients, including smokers, presenting with cough lasting for at least three weeks. The authors found that CXR was helpful in establishing the causative factor of chronic

cough in 31% of the subjects. In the same study, chest CT showed significant pulmonary abnormalities in 59% of the evaluated patients [24]. Thus, chest CT scan revealed significant pulmonary abnormalities in 28% of individuals in whom the chest radiograph was not able to demonstrate any pulmonary lesions. This finding is consistent with the result of our study that showed relevant pulmonary abnormalities in 36% of patients with chronic cough and normal CXR.

The next prospective study included 78 non-smoking patients aged >12 years with cough lasting ≥ 3 weeks, who had a normal chest radiograph. Chest CT scan was performed in 64 (82%) of patients and allowed to reveal the potential cause of chronic cough in 24% of the subjects [25]. It should be noted that both of the above discussed studies were performed more than 15 years ago. Since then, the technique of CT scanning has evolved and this development might be responsible for slightly better diagnostic yield of chest CT in our study as compared to earlier studies (36% vs 28 and 24%, respectively).

The third study evaluated the diagnostic role of CXR in cough lasting > 4 weeks. However, that study included only children (two groups of children with median age 3.1 and 5.2 years, respectively); it also differed from our study in terms of design [26]. The authors evaluated whether some cough pointers (signs, symptoms, chest radiograph and spirometry) can differentiate between specific (requiring specific treatment) and non-specific cough, as well as, predict a spontaneous cough resolution. The negative predictive value of normal CXR for the diagnosis of specific cough was as low as 0.15. Thus, the NPV reported by the authors was much lower than that found in our study. The difference can be explained by numerous dissimilarities between those two studies, including patient characteristics, chronic cough definition (lasting > 4 vs. > 8 weeks), chronic cough causes (a priori exclusion of patients with asthma, GERD, UACS or NAEB in our study), and many others. Nevertheless, the general conclusion about low NPV of CXR to exclude specific cough causes (in the study by Chang et al.) and pulmonary abnormalities that may be associated with chronic cough (in our study) appear to be somewhat similar.

The results of our study seem to be particularly important in the context of increasing evidence of the limited efficacy of chronic cough treatment. Chronic idiopathic cough or cough difficult to treat has been diagnosed in as many as 5–10% of adult patients with chronic cough [27]. As these conditions are diagnoses of exclusion,

a thorough diagnostic work-up of patients with chronic cough is essential for proper causal diagnosis. Assuming that chest CT scan may reveal pulmonary abnormalities in 24–36% of patients with chronic cough and normal chest radiograph, the application of this diagnostic procedure seems to be justified in a significant proportion of individuals with unknown cause of chronic cough. Particular vigilance in analyzing CXR is necessary in patients with chronic cough of shorter duration, as false negative CXR is more common in this group than in patients who cough longer.

We are aware about some significant limitations of our study. Firstly, it was a retrospective analysis that included only a limited number of patients. Secondly, the specific indications for chest CT scan had not been predefined, and the decision whether to perform CT or not was somewhat arbitrary. This might have caused a selection bias. Thirdly, the classification of chest CT findings, which could have been or not responsible for chronic cough was arbitrary and not validated. It must be emphasized, however, that to the authors knowledge no other validated classifications which could have been applied exist. Therefore, the authors had to predefine CT abnormalities relevant vs irrelevant to chronic cough basing on literature data and their own experience. Fourthly, it might be argued that the study on true impact of chest CT on management of chronic cough (compared to CXR only) should include data on how often the result of chest CT changed treatment strategy and whether the added therapy improved the overall treatment efficacy. Although we have to agree with this view, it should be noted, that the study was not aimed at the evaluation of the role of chest CT in management of chronic cough. We do believe, this issue can be assessed in future studies.

Conclusion

In conclusion, although chest radiograph plays a key role in the diagnostic algorithm of chronic cough, its NPV in diagnosing pulmonary causes of the ailment is relatively low. Thus, chest radiograph seems to be insufficient to exclude pulmonary causes of chronic cough.

Compliance with ethical standards

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964

Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Due to retrospective character of the analysis, the Institutional Review Board did not endorse this protocol.

Acknowledgments

The authors would like to thank Marta Maskey-Warzęchowska MD, PhD for her editorial assistance and manuscript review.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References:

- Morice AH, McGarvey L, Pavord I, et al. British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006; 61 Suppl 1: i1–24, doi: 10.1136/thx.2006.065144, indexed in Pubmed: 16936230.
- Janson C, Chinn S, Jarvis D, et al. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 2001; 18(4): 647–654, indexed in Pubmed: 11716169.
- Ford AC, Forman D, Moayyedi P, et al. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax*. 2006; 61(11): 975–979, doi: 10.1136/thx.2006.060087, indexed in Pubmed: 16809412.
- Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ, et al. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141(3): 640–647, doi: 10.1164/ajrccm/141.3.640, indexed in Pubmed: 2178528.
- Polley L, Yaman N, Heaney L, et al. Impact of Cough Across Different Chronic Respiratory Diseases. *Chest*. 2008; 134(2): 295–302, doi: 10.1378/chest.07-0141.
- Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *New Engl J Med*. 2000; 343(23): 1715–1721.
- Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129(1 Suppl): 1S–23S, doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S, indexed in Pubmed: 16428686.
- Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi ARA, et al. ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J*. 2004; 24(3): 481–492, doi: 10.1183/09031936.04.00027804, indexed in Pubmed: 15358710.
- Dąbrowska M, Grabczak EM, Arcimowicz M, et al. Causes of Chronic Cough in Non-smoking Patients. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 873: 25–33, doi: 10.1007/5584_2015_153, indexed in Pubmed: 26285610.
- Lauer MS, Lauer MS. Elements of danger—the case of medical imaging. *N Engl J Med*. 2009; 361(9): 841–843, doi: 10.1056/NEJMp0904735, indexed in Pubmed: 19710480.
- Padley SP, Hansell DM, Flower CD, et al. Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin Radiol*. 1991; 44(4): 222–226, indexed in Pubmed: 1959296.
- Volpe J, Storto ML, Lee K, et al. High-resolution CT of the lung: determination of the usefulness of CT scans obtained with the patient prone based on plain radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 169(2): 369–374, doi: 10.2214/ajr.169.2.9242737, indexed in Pubmed: 9242737.
- van der Bruggen-Bogaarts BA, van der Bruggen HM, van Waas PF, et al. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. *Chest*. 1996; 109(3): 608–611, indexed in Pubmed: 8617064.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, et al. CHEST

- Expert Cough Panel. Children with chronic wet or productive cough — treatment and investigations: a systematic review. *Chest*. 2016; 149(1): 120–142, doi: 10.1378/chest.15-2065, indexed in Pubmed: 26757284.
15. Chamberlain SAF, Garrod R, Douiri A, et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung*. 2015; 193(3): 401–408, doi: 10.1007/s00408-015-9701-2, indexed in Pubmed: 25787221.
 16. Grabczak EM, Dabrowska M, Krenke R, et al. Does the established cause of chronic cough depend on diagnostic approach? *J Physiol Pharmacol*. 2008; 59 Suppl 6: 285–296, indexed in Pubmed: 19218652.
 17. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, et al. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J*. 2005; 25(2): 235–243, doi: 10.1183/09031936.05.00140803, indexed in Pubmed: 15684286.
 18. Ribeiro M, De Castro Pereira CA, Nery LE, et al. A prospective longitudinal study of clinical characteristics, laboratory findings, diagnostic spectrum and outcomes of specific therapy in adult patients with chronic cough in a general respiratory clinic. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(7): 799–805, indexed in Pubmed: 16858753.
 19. Prattler MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129(1 Suppl): 59S–62S, doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.59S, indexed in Pubmed: 16428693.
 20. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998; 114(2 Suppl Managing): 133S–181S, indexed in Pubmed: 9725800.
 21. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014; 35(43): 3033–69, 3069a, doi: 10.1093/eurheartj/ehu283, indexed in Pubmed: 25173341.
 22. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(6): 788–824, doi: 10.1164/rccm.2009-040GL, indexed in Pubmed: 21471066.
 23. O’Beirne SL, Escalon JG, Arkin JE, et al. Chronic cough and bilateral pneumothoraces in a nonsmoker. *Chest*. 2016; 149(2): e49–e55, doi: 10.1016/j.chest.2015.10.070, indexed in Pubmed: 26867855.
 24. McGarvey LP, Heaney LG, MacMahon J. A retrospective survey of diagnosis and management of patients presenting with chronic cough to a general chest clinic. *Int J Clin Pract*. 1998; 52(3): 158–161, indexed in Pubmed: 9684430.
 25. Palombini BC, Villanova CA, Araújo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest*. 1999; 116(2): 279–284, indexed in Pubmed: 10453852.
 26. Chang AB, Van Asperen PP, Glasgow N, et al. Children with chronic cough: when is watchful waiting appropriate? Development of likelihood ratios for assessing children with chronic cough. *Chest*. 2015; 147(3): 745–753, doi: 10.1378/chest.14-2155, indexed in Pubmed: 25501672.
 27. Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. CHEST Expert Cough Panel, CHEST Expert Cough Panel. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(1): 27–44.



Original Article of Cough Section

Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study

Olga Truba¹, Marta Dabrowska^{1^}, Elzbieta M. Grabczak¹, Katarzyna Bialek-Gosk¹, Aleksandra Rybka-Fraczek¹, Karolina Klimowicz¹, Malgorzata Zukowska², Rafal Krenke¹

¹Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ²2nd Department of Clinical Radiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Contributions: (I) Conception and design: O Truba, M Dabrowska, R Krenke; (II) Administrative support: O Truba, M Dabrowska; (III) Provision of study materials or patients: O Truba, M Dabrowska, EM Grabczak, K Bialek-Gosk, A Rybka-Fraczek, K Klimowicz; (IV) Collection and assembly of data: O Truba, M Dabrowska, EM Grabczak, K Bialek-Gosk, A Rybka-Fraczek, K Klimowicz, M Zukowska; (V) Data analysis and interpretation: O Truba, M Dabrowska, A Rybka-Fraczek, M Zukowska; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Marta Dabrowska. Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, ul. Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland. Email: mdabrowska@mp.pl.

Background: Chest radiograph (CXR) is a routine imaging test in adults with chronic cough (CC), while value of thoracic computed tomography (CT) in these patients is still a matter of discussion. The aims of the study were to assess the diagnostic yield of CXR and to evaluate the impact of thoracic CT on management of patients with difficult-to-treat CC referred to our cough clinic.

Methods: The retrospective analysis of paired CXR and CT results was performed in 189 consecutive adults treated due to CC between 2015–2019 in our cough clinic. CC was defined as cough >8 weeks being the main or isolated ailment. The sensitivity, specificity, negative/positive predictive value (NPV, PPV) and diagnostic accuracy of CXR were calculated based on chest CT scan as the “gold standard”. Only those CT scans which revealed abnormalities potentially related to CC and were associated with the changes in further diagnostic or therapeutic approach were construed as relevant CT findings during final analysis.

Results: The median age of patients (male/female ratio 53/136) was 58 years (IQR 44–67), only 6 subjects (3.0%) were active smokers, median CC duration was 48 months (IQR 24–120). CXR revealed abnormal findings in 23/189 (12.2%) patients. Normal CXR was confirmed by CT in 141 subjects (141/166; 84.9%). In 25/166 (15.1%) patients, CT showed abnormalities that could explain the cause of CC and changed either the diagnostic protocol or therapy. In patients with abnormal CXR, CT confirmed abnormal findings in 8 cases (8/23, 34.8%). The sensitivity, specificity, PPV, NPV, diagnostic accuracy were 24.2%, 90.4%, 34.8%, 84.9% and 78.8%, respectively.

Conclusions: CXR shows a limited diagnostic yield in adults with difficult-to-treat CC referred to cough clinic. Chest CT scan may add significant data impacting the diagnostic and therapeutic approach in these patients.

Keywords: Chest radiograph (CXR); chronic cough (CC); computed tomography (CT); diagnostic yield; diagnostic accuracy

Submitted Jan 29, 2022. Accepted for publication Dec 02, 2022. Published online Feb 07, 2023.

doi: 10.21037/jtd-22-111

View this article at: <https://dx.doi.org/10.21037/jtd-22-111>

[^] ORCID: 0000-0003-1872-7737.

Introduction

Chronic cough (CC), defined as cough lasting over 8 weeks, is a frequent complaint affecting about 5–10% of the adult population and resulting in a significant impairment of quality of life (1-6).

Since lung cancer, tuberculosis and other serious pulmonary diseases are common causes of CC, the diagnostic work-up should begin with exclusion of alarming symptoms such as hemoptysis, dyspnea, voice disturbances, chest pain, fever and weight loss. In active smokers, smoking related bronchitis is the most common cause of CC and the management should start with smoking cessation. In contrast, asthma (A), gastroesophageal reflux disease (GERD) and upper airway cough syndrome (UACS) (2,7) are considered to be the most common triggers of CC in non-smoking patients. If causal treatment is ineffective and cough persists, refractory chronic cough (RCC) is diagnosed. In case of thorough diagnostics is inconclusive in the identification of CC cause, unexplained CC (UCC) should be diagnosed (8). Both RCC and UCC are commonly associated with hypersensitivity of cough reflex, which is a key component in the pathomechanism of CC (9).

Based on the available data, plain chest radiograph (CXR) is considered to be the mandatory imaging test in the diagnostic pathway in patients with CC, while the value of thoracic computed tomography (CT) in these patients remains a matter of discussion (5,10). According to *American College of Chest Physicians (ACCP)* guidelines thoracic CT should be considered if inadequate response to optimal treatment of the most common causes of CC

is documented (10,11). Similarly, the *American College of Radiology (ACR)* guidelines suggest usefulness of chest CT in patients with CC, especially in these with increased risk for lung cancer (12). On the contrary, recent *European Respiratory Society (ERS)* guidelines on the management of CC suggest against the routine use of chest CT scan when both CXR and physical examination are normal (conditional recommendation) (5). Although a few previous studies revealed significant CT findings in 6.5 to 58% patients with CC and normal CXR, there was inadequate data about the impact of these findings on further CC management (13-16). It should be noted that the use of CXR as the only imaging test limits the possibility of exclusion of rare, but relevant causes of CC such as bronchiectasis or interstitial lung disease (ILD) (17,18). In our earlier study, the negative predictive value (NPV) of CXR in diagnosing the causes of CC reached only 64% (16). Since the number of patients in our previous study was not numerous, we decided to analyze the diagnostic accuracy of CXR and value of chest CT in the diagnosis and management of larger group of patients with difficult to treat CC diagnosed in our cough clinic. We present the following article in accordance with the STARD reporting checklist (available at <https://jtd.amegroups.com/article/view/10.21037/jtd-22-111/rc>).

Methods

General study design

A retrospective analysis of chest imaging tests was performed in all patients, who were referred to the Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy of the Medical University of Warsaw due to CC as a main or isolated symptom between 2015 and 2019. The primary measures used in the study were CXR and chest CT scans. Plain CXR was performed in all patients, either during the diagnostic work-up in our institution or earlier, during the initial evaluation, but not longer than 6 months prior to admission. All patients with CC were carefully diagnosed and treated according to the recommendations of the *ERS* (1), *British Thoracic Society (BTS)* (2) and *ACCP* (3,10). Detailed diagnostic algorithm is shown in Figure S1. Thoracic CT scan was performed not in all patients, but if any of the following cases were present:

- (I) if any abnormalities were found in either chest X-ray or physical examination;
- (II) in these patients who did not respond to earlier treatment of CC;

Highlight box

Key findings

- CXR shows a limited diagnostic yield in adults with difficult-to-treat CC, who are referred to cough clinic. In this group thorax CT may add important data, which might change either diagnostic or therapeutic approach.

What is known and what is new?

- CXR is a mandatory diagnostic procedure in adults with CC, while the utility of thorax CT is a matter of discussion.
- The results of this study show the added value of thorax CT scanning in adults with difficult-to-treat CC managed in cough clinic.

What is the implication, and what should change now?

- Thorax CT should be considered as a component of the diagnostic algorithm in adults with difficult-to-treat CC.

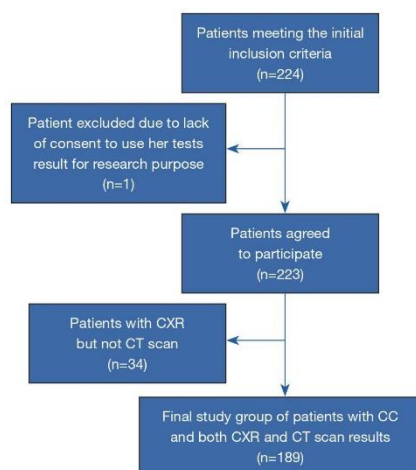


Figure 1 Flow chart presenting patient selection for the study. CXR, chest radiograph; CC, chronic cough; CT, computed tomography.

(III) if any risk factors for lung cancer were identified (detailed indications are given below).

The results of CT scan were used as the “gold standard” to assess the diagnostic yield of CXR.

The result of CXR or chest CT was regarded as positive if it had influenced either the diagnosis or management of CC. This study was a part of a larger project on the effectiveness of management of adults with CC referred to our cough center. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). The study was approved by the Institutional Review Board of the Medical University of Warsaw (No. KB/101/2009). Patients were asked to sign an informed consent to include data on the results of their diagnostic tests and management in research analysis and publication.

Outcome measures

The following outcome measures were analyzed:

- (I) Primary outcome: Diagnostic yield of CXR in management of patients with difficult-to-treat CC.
- (II) Secondary outcome: The impact of CT scanning

on the diagnosis of underlying diseases and management of patients with CC.

Patients and methods

Chest imaging tests of all adult patients referred to our department due to CC were included in the analysis. CC was defined as cough lasting longer than 8 weeks and being the main or isolated patients’ ailment. Patients who had both the results of CXR and CT scan available were included in the final analysis. The median time-interval between performing CXR and CT was 11 weeks (Figure S1). CXRs and chest CT scans were assessed by a specialist in radiology (MZ) and subsequently assigned by a pulmonary specialist (MD, EMG) to one of the two categories: (I) significant abnormalities or (II) non-significant changes in terms of identifying causal diagnosis or modification of further CC diagnostics or management. The assignment was discussed and a consensus opinion was noted in the database. The radiologist was blinded to the results of the management of CC, while pulmonary specialists were not.

Plain chest radiograph

Only digital CXRs which included at least postero-anterior (PA) view were submitted for analysis. The results of CXRs were defined as significant in terms of diagnosis of CC cause when at least one of the abnormalities listed in Table 1 was revealed. To better assess the significance of the current findings, all available previous CXRs were also analyzed.

Thoracic CT scanning

Thoracic CT scan was performed in patients with at least one of the following criteria:

- ❖ any abnormalities found in CXR
- ❖ any abnormal respiratory signs found on physical examination except for diffused wheezing
- ❖ active smoking or ex-smoking with smoking cessation within the last 10 years
- ❖ any other risk factor for lung cancer
- ❖ CC persisting despite previous therapy, i.e., RCC
- ❖ inability to identify any trigger of CC despite diagnostics, i.e., UCC

Table 1 Significant abnormalities in chest imaging tests that could be related to chronic cough (12,19)

In chest radiograph	In chest computed tomography
Pulmonary nodules >10 mm	Solitary pulmonary nodule >10 mm with malignant features (e.g., heterogeneous density, part-solid nodule, spiculated or lobulated margins) Multiple pulmonary nodules
Pulmonary mass	Pulmonary mass
Lobar or pulmonary atelectasis	Subsegmental, segmental, lobar or pulmonary atelectasis
Pulmonary consolidations	Parenchymal opacities (both ground glass and consolidations) Tree in bud pattern
Interstitial pattern	Interstitial pattern
Bronchiectasis	Bronchiectasis Bronchial wall thickening Significant bronchial deformation Muroid impaction Significant tracheal stenosis
Pleural effusion	Pleural effusion
Pneumothorax	Pneumothorax
Abnormal diaphragm position	Diaphragm dysfunction
Hiatal hernia	Hiatal hernia
Widened mediastinum	Mediastinal lymphadenopathy (lymph node short axis >10 mm)
Enlarged pulmonary hilum	Hilar lymphadenopathy Pulmonary trunk dilatation (>32 mm)
Enlarged heart silhouette	Enlarged heart silhouette

Abnormalities defined as significant in terms of diagnosis or treatment of chronic cough.

Chest CT was not performed if:

- ❖ CXR was normal and no risk factors for lung cancer were present and cough disappeared or decreased significantly as a result of causal treatment (for asthma, non-asthmatic eosinophilic bronchitis, GER, UACS or discontinuation of ACEI)
- ❖ consent for CT was not granted by the patient
- ❖ the patient was pregnant

CT scans were performed with a 16-row CT scanner (LightSpeed 16 General Electric, USA) using: 1.25-mm collimation, 140 kV peak, 100–250 mA current and matrix size 512×512. CT scan with iodine contrast injection was planned only if mediastinal disorders were suspected.

In patients who had undergone chest CT within 6 months prior to enrollment, an analysis of the performed scanning was done and CT was not repeated for the

purpose of the study.

The decision which CXR or CT findings should be defined as significant in terms of the CC causes was based on the consensus between the literature and expertise of the researchers (12,19). The chest CT findings construed as potentially related to the cause of CC are listed in *Table 1*. The response to cough therapy was assessed using cough related quality of life measured by Leicester Cough Questionnaire (LCQ). The significant response to cough treatment was defined as increase of LCQ >1.5 points (20).

Based on the results of CXR and chest CT, four groups of patients were distinguished:

- ❖ 1A: normal or nonsignificant CXR and normal or irrelevant abnormalities in thoracic CT (true negative CXR results),
- ❖ 1B: normal or nonsignificant CXR but relevant

- ❖ abnormalities in thoracic CT (false negative CXR results),
- ❖ 2A: significant abnormalities in CXR and thoracic CT (true positive results),
- ❖ 2B: significant abnormalities in CXR but not in thoracic CT (false positive results).

Statistical analysis

Differences between groups were compared using chi-square test for categorical variables and Mann Whitney U test for continuous variables. Receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed to assess the diagnostic value of CXR with the use of the following parameters: diagnostic accuracy, sensitivity, specificity, NPV, positive predictive value (PPV), positive likelihood ratio (PLR) and negative likelihood ratio (NLR). The results of thoracic CT scans were used as the “gold standard”. P value less than 0.05 was considered statistically significant. The statistical analysis was performed using Statistica 13.1, StatSoft software package.

Based on our previous study (16) sample size calculation was estimated assuming that the diagnostic accuracy of CXR is ~60-70% and the estimated difference between AUC (area under the curve) of ROC for CXR and chest CT is at least 10%. Power analysis and sample size based on study by Haijan-Tilaki indicated that a sample size of 176 subjects would provide 90% statistical power to detect differences between the AUC of these two imaging tests (21). The number of enrolled subjects was increased by 25 to allow for a 15% drop-out rate. Thus, a total number of 201 subjects was required to provide an adequate power of the study.

Results

Only 1 of 224 patients meeting the initial inclusion criteria refused the results of her tests and treatment efficacy be analyzed for research purposes. Thirty four of the remaining 223 subjects (15.2%) were excluded because they had only CXR (but not CT) performed (all participants characteristics is given in Table S1). Thus, 189 patients were included in the final analysis (Figure 1).

The reasons of performing CT were: abnormal CXR (23/189 patients, 12%), presence of risk factor for lung cancer (32/189 patients, 17%), insufficient response to causal treatment of CC (134/189 patients, 71%). The median age of these patients was 58 years (IQR 44–67)

and median duration of CC was 48 months (IQR 24–120). Majority of patients were women (136/189, 72.0%), only 6 (3.0%) were active smokers at enrollment and 129/189 (68.3%) were overweight or obese. Seventeen patients (9.0%) had a history of autoimmune disease, and 5 patients (2.6%) reported a history of malignancy. Twenty eight patients (28/189, 14.8%) had chest CT with intravenous iodine contrast medium injection. No adverse events related to performing CXR or chest CT were noted.

Among the 189 patients who underwent both CXR and chest CT scan, 166 subjects had normal or near normal (insignificant abnormalities) CXR. In 141 of them (141/166, 84.9%) this result was confirmed by thoracic CT which did not reveal any significant findings (group 1A). However, in 25 patients (25/166, 15.1%) with a normal CXR, CT presented various abnormalities that could have been related to CC (group 1B) (Figures 2,3).

The most common relevant abnormalities not seen in CXR but found in CT scans (group 1B) were as follows: hiatal hernia (8/25, 32.0%), tree-in-bud opacities (7/25, 28.0%), bronchiectasis (4/25, 16.0%), parenchymal opacities (both consolidations and ground glass opacities) (3/25, 12.0%). More than one abnormality was demonstrated in four patients. In all 25 patients with false negative CXR, the management was modified as a result of the findings revealed in thoracic CT scans. In 9 of these patients (9/166, 5.4%) modification of therapy due to result of thoracic CT led to improvement of cough related quality of life (increase of LCQ >1.5 points). The detailed data on the modification of diagnostic or therapeutic approach are given in Table 2.

Plain CXR performed as one of the initial diagnostic tests revealed significant radiographic abnormalities in 23/189 patients (12.2%) (group 2). These included hilar lymphadenopathy (5/23, 21.7%), heart silhouette enlargement (5/23, 21.7%), single pulmonary nodules (SPN) suspected of being malignant (4/23, 17.4%), pulmonary consolidation (3/23, 13%), peribronchial thickening (3/23, 13%), bronchiectasis (2/23, 8.7%), multiple pulmonary nodules (2/23, 8.7%), small volume pleural effusion (2/23, 13%), mediastinal cyst (probably bronchogenic) (1/23, 4.4%), tracheal stenosis due to external compression (1/23, 4.4%), unilateral elevation of the hemidiaphragm (1/23, 4.4%).

In 8 (8/23, 34.8%) of these patients, the presence of significant changes was confirmed with CT scan (group 2A) (Figure 4). Chest CT scan revealed multiple pulmonary nodules with ground glass opacities and mediastinal lymphadenopathy (n=1), bronchiectasis with bronchial

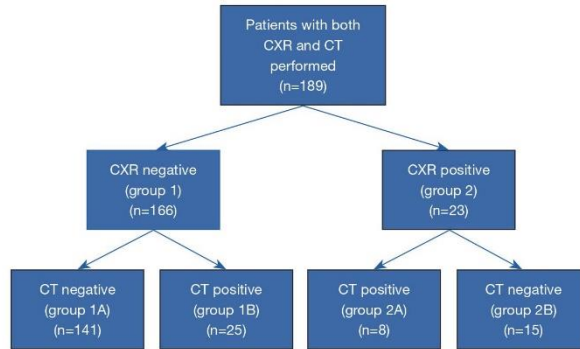


Figure 2 Distribution of CXR and CT results. CXR, chest radiograph; CT, computed tomography.

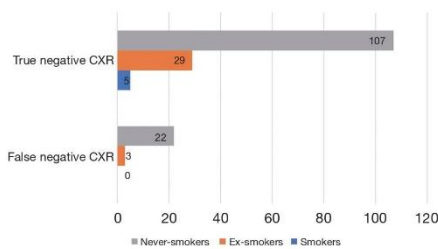


Figure 3 Distribution of patients with negative result of CXR. CXR, chest radiograph.

wall thickening and mucoid impaction (n=1), mediastinal lymphadenopathy (n=1), bronchiectasis (n=1), lung tumor (n=1), tracheal compression caused by goiter (n=1), coelomic cyst localized in the costocardiac angle (n=1) and pulmonary trunk dilatation (n=1). In the remaining 15 patients with abnormal CXR, CT scans showed a normal appearance of the thoracic structures or only the presence of irrelevant changes (group 2B). Thus, the percentage of false positive CXR among our patients with CC amounted 65.2% (15/23).

The sensitivity, specificity, PPV, NPV and diagnostic accuracy of CXR in the detection of abnormalities with a potential causal relationship with CC was 24.2% (95% CI: 11.1–42.3), 90.4% (95% CI: 84.6–94.5), 34.8% (95% CI: 19.8–53.6), 84.9% (95% CI: 82.2–87.3) and 78.8% (95% CI: 72.3–84.4), respectively. PLR was calculated as 2.52 and NLR as 0.84. The ROC analysis in the subgroup of

smokers and ex-smokers (40/189, 21.0%) showed a slightly higher sensitivity and NPV: sensitivity 40.0% (95% CI: 5.3–85.3), specificity 88.6% (95% CI: 73.3–96.8), PPV 33.3% (95% CI: 10.8–67.3), NPV 91.2% (95% CI: 83.3–95.5) and diagnostic accuracy 82.5% (95% CI: 67.2–92.7).

Patients with false negative CXR were older than those with true negative CXR (63 vs. 56 years, P=0.030). The analysis of false negative result of CXR in relation to age of patients with CC measured as AUC of ROC was 0.64 (95% CI: 0.51–0.76, P=0.029) and optimal cut off was 62 years (Figure 5). No differences were found in terms of other characteristics such as gender, duration of CC, smoking history, comorbidities or body mass index (BMI) (Table 3).

Discussion

Low diagnostic yield of CXR

Our study demonstrated a limited diagnostic yield of CXR in adults with CC referred to our cough clinic, with both significant percentage (15%) of false negative and high percentage (65%) of false positive results. Importantly, in patients with false negative CXR, thoracic CT scans revealed potentially relevant findings which affected either further diagnostic or therapeutic approach. In 5.4% of patients change in cough management driven by thoracic CT led to increase of cough-related quality of life. No less important is the fact that due to a high percentage of false positive CXR results, the probability of diagnosing significant changes in the thorax with the use of CT scanning was only 2.3-fold higher in patients with abnormal vs. normal CXR (35% vs.

Table 2 Changes in the management of patients with false negative CXR

No. of patients (N=25)	Type of abnormal finding in thoracic CT scan	Modification of the diagnostic protocol	Final diagnosis	Modification of treatment	No. of patients with decrease of CC
8	Hiatal hernia	24 hours multichannel impedance-pH monitoring	GERD	Prokinetic drug added to previous PPI therapy, considered as candidates for fundoplication surgery	3/8
1	Bronchial wall thickening, parenchymal opacities	Patient did not give consent to bronchoscopy	Chronic bronchitis	Antibiotic therapy with amoxicillin with clavulanic acid	1/1
1	Deformation of the trachea and bronchial wall	Bronchoscopy	Tracheobronchopathia osteochondroplastica	No change in treatment	
1	Multiple pulmonary nodules	Bronchoscopy	Breast cancer metastases to the lungs	Chemotherapy	
1	GGO	Bronchoscopy	GGO pulmonary nodules requiring further surveillance	Follow-up with CT No change in treatment	
5	Tree-in-bud opacity	Bronchoscopy	Exclusion of mycobacterial infection; chronic bronchitis associated with chronic rhinosinusitis	Intensification of treatment of chronic bronchitis and rhinosinusitis	1/5
1	Tree-in-bud opacity in patient diagnosed with asthma	Bronchoscopy	Exclusion of mycobacterial infection, patient with asthma, BALF eosinophilia (2%)	Intensification of asthma treatment	1/1
1	Tree-in-bud pattern bronchiectasis	Bronchoscopy	Non-tuberculous mycobacteria related pulmonary disease (M. intracellulare)	Pulmonary rehabilitation, treatment with mucolytics; patient refused antimycobacterial treatment	1/1
1	Multiple pulmonary nodules, parenchymal opacities, mediastinal lymphadenopathy	Bronchoscopy	Sarcoidosis	No specific treatment, further surveillance	
2	Bronchiectasis		Bronchiectasis	Pulmonary rehabilitation, treatment with mucolytics and antibiotics on exacerbations	2/2
1	Reticular opacities, honeycombing, traction bronchiectasis	Bronchoscopy	ILD related to rheumatoid arthritis	Methotrexate	
1	Nodule with spiculated margins	Bronchoscopy	Indeterminate SPN	Follow-up with CT	
1	Injury of the diaphragm with secondary hernia		Posttraumatic injury of the diaphragm with secondary hernia	Thoracic surgery	

CXR, chest radiograph; CT, computed tomography; CC, chronic cough; GERD, gastroesophageal reflux disease; PPI, proton pump inhibitor; GGO, ground glass opacities; BALF, bronchoalveolar lavage fluid; ILD, interstitial lung disease; SPN, solitary pulmonary nodule.

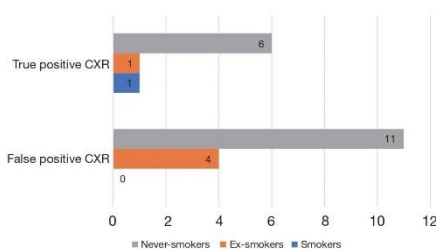


Figure 4 Distribution of patients with a positive result of CXR. CXR, chest radiograph.

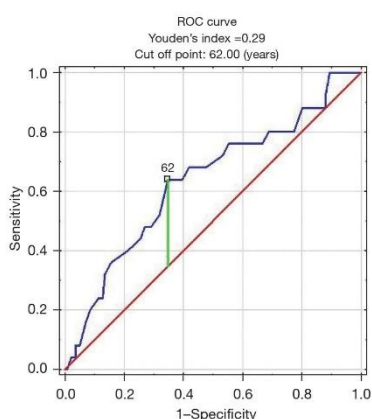


Figure 5 ROC curve for diagnostic accuracy of negative CXR in relation to age of patients with chronic cough. ROC, received operating characteristic; CXR, chest radiograph.

15%). The results of our study suggest that CXR as the only imaging test might be insufficient to diagnose all relevant causes of CC in the population of adults with difficult-to-treat CC, who are referred to the reference cough clinics. The general indication for thoracic CT in patients with CC in our study are coherent with the ERS recommendations, but they widen the indications and include patients with any smoking history or other risk factors for lung cancer and patients with CC persisting despite previous therapy or idiopathic CC.

To the best of our knowledge, this study was one of a few studies published to date which compared the diagnostic yield of CXR and CT in patients with CC. The only prospective study by Kastelik *et al.* (14) was not specifically designed to compare the diagnostic performance of these two imaging techniques. Therefore, although all patients had undergone CXR, only approximately one third of them had a CT scan performed. Furthermore, neither the data on the significance of CXR findings nor the comparison of CXR and CT results were presented in that study.

There were also several retrospective studies which demonstrated a limited diagnostic sensitivity of CXR in patients with CC. Barnes *et al.* reported that thoracic CT revealed abnormalities in 9 of 21 subjects (43.0%) presenting with normal CXR (13). Slightly higher and lower percentages of false negative results of CXR in patients with CC were found in the study by McGarvey (20/34, i.e., 58.0%) (15) and in our previous study by Truba *et al.* (21/59, i.e., 36.0%) (16). However, it must be emphasized, that none of the previous studies analyzed the significance of new thoracic CT findings and their impact on further diagnostic work-up and CC management. On the contrary,

Table 3 Comparison of patients with true and false negative CXR

Patients' characteristics	Patients with true negative CXR (n=141)	Patients with false negative CXR (n=25)	P value
Age (years)	56 (42–67)	63 (48–70)	0.030
Gender (F/M)	98 (69%)/43 (31%)	18 (72%)/7 (28%)	0.840
CC duration (months)	48 (24–96)	48 (36–137)	0.771
NS/ES/S	107 (76%)/29 (21%)/5 (4%)	25 (100%)/0/0	0.139
Diagnosis of A or NAEB/GERD or LPR/UACS	77 (55%)/112 (79%)/93 (66%)	11 (44%)/14 (56%)/17 (68%)	0.605
BMI (kg/m ²)	26.8 (24.2–30.3)	28.4 (25.0–33.0)	0.350

Data are presented as median and interquartile range or numbers and percentages. F, female; M, male; CC, chronic cough; NS, non-smokers; ES, ex-smokers; S, smokers; A, asthma; NAEB, nonasthmatic eosinophilic bronchitis; GERD, gastroesophageal reflux disease; LPR, laryngopharyngeal reflux; UACS, upper airway cough syndrome; BMI, body mass index; CXR, chest radiograph; CT, computed tomography.

the recent large retrospective study by Descazeaux *et al.* documented that chest CT may have an impact on the diagnosis only in 5.0% of patients with CC, while in 1.5% may lead to cough reduction (22). However, Descazeaux *et al.* concluded that although one quarter of CC patients had abnormal chest CT-scan, its impact on overall management or CC management was limited and chest CT should not be routinely performed particularly in patients with dry cough (22). The results of our study showed higher impact of thoracic CT on management of CC, as it revealed significant findings in 15% of adults with CC referred to our cough clinic, while in 5.4% of them chest CT contributed to modification of therapy and decrease of cough. Higher percentage of relevant findings in thoracic CT might result from selected cohort of our patients—those who are referred to cough clinic as they did not respond to antitussive treatment earlier. Thus we believe that thoracic CT might be useful in certain subgroups of adults with CC—if abnormalities are found on physical examination or in CXR, but also in active of ex-smokers and in patients with RCC or UCC. A few other authors share similar opinion. Li *et al.*, states that as the role of chest CT in the identification of causes of CC is increasing CT may be recommended even as the first-line examination (23). Taking into consideration scarcity of these studies, we believe our findings add to the existing debate on the diagnostic role of imaging studies in adults with CC.

The limited diagnostic sensitivity of CXR in patients with CC is consistent with the overall view on the diagnostic yield of this imaging technique. Although CXR plays a pivotal role in the diagnosis of many lung diseases, it has an insufficient accuracy to detect pulmonary nodules, interstitial abnormalities, tree-in-bud opacities or bronchiectasis which can be related to CC. SPNs that are mostly benign, but can also be an early stage of lung cancer, are often missed in CXR due to superimposition of larger thoracic structures, poor viewing conditions and quality of images (24). Significant superiority of low dose spiral CT (LDCT) over CXR in diagnosing of early lung cancer was demonstrated by Kaneko *et al.* who reported detection rates of 0.43 and 0.12 for LDCT and CXR, respectively (25). Low diagnostic accuracy of CXR compared to chest CT has also been shown in diffuse infiltrative lung disease (DILD). DILD was diagnosed by chest CT in 28–42% of patients with normal CXR (26,27). Chronic cough is a leading symptom in patients with bronchiectasis. The role of CXR in this condition is also limited, while high resolution

CT is a very accurate diagnostic tool with sensitivity and specificity amounting to 90% (28–30).

Our current study showed that hiatal hernia and tree-in-bud pattern were the most common thoracic CT findings in patients with CC and false negative CXR. As hiatal hernia is strongly associated with GERD (31), its diagnosis usually suggest the need for implementation or intensification of anti-reflux treatment (32). Tree-in-bud pattern was detected in 28% of patients with negative CXR results and in the majority of patients, it was related to chronic bronchitis and rhinosinusitis, leading to its more vigorous treatment. Of note, in our patients ILD or bronchiectasis were diagnosed rarely.

We believe the high percentage of false positive CXR results, later verified by negative chest CT may be viewed as an additional argument for the broader implementation of thoracic CT scanning into the diagnostic algorithm in adults with CC. As CT can exclude a number of apparent lesions diagnosed or suspected by CXR, it allows to accelerate the diagnostic process.

Radiation exposure related with CT scanning

In the context of the high prevalence of CC, a substantial exposure to radiation associated with chest CT imaging might be a concern (33–37). However, due to technological improvement of CT scanners, there are methods which enable reducing radiation exposure even by 30 to 90% with no quality compromise of CT images, i.e., automatic tube current modulation, tube potential reduction, filtering techniques or iterative reconstruction methods (IRIS, ASIR, iDose, SAFIRE) (38,39). The use of these methods allows to reduce the average dose of chest CT to 2–3 mSv (36). Considering role of chest CT in the diagnostics of adults with CC, we should balance profit and loss. Although there is a dispute about the cancerogenic effect of low doses of ionizing radiation (35,40,41), we believe it should not be a final argument against chest CT in diagnosing adults with CC (23,42,43). However, considering the low cost-effectiveness and radiation exposure of thoracic CT scanning in diagnosis of CC (5,14), there is certainly a need to define a group of patients which can particularly benefit from referral to CT. As in our study false negative CXR results were more common in patients older than 62 years, it seems that chest CT should be considered particularly in this group of patients. Surprisingly, we did not observe the same relationship in patients with relevant smoking history (smokers and ex-smokers). This can be explained by a low

number of such patients (only 40) in our study and the fact that smokers rarely seek medical help attention because of CC despite the fact that smoking-associated chronic bronchitis is the most common cause of CC.

Limitations of the study

Our study has some limitations. Firstly, it was a single center study performed in the “cough clinic” setting and included mostly patients with difficult-to-treat CC. Therefore, the results refer mainly to a specific adult population treated in the “cough clinic”. Secondly, it was a retrospective analysis, but all patients were diagnosed according to worked out algorithm (see Figure S1). Thirdly, in majority of patients, CXR was performed only in postero-anterior view. Lateral CXR could show chest regions that are hidden behind mediastinum and perhaps reveal some additional abnormalities in these locations (43). Fourthly, CXR and CT were analyzed by only one radiology specialist, but then analyzed once more by respiratory physician. Next, as sometimes causal treatment of CC triggers might not be possible or its effect might be limited, we extended our definition of potential causal relationship to those situations when CT findings changed further diagnostic approach or management. Finally, as active smokers constituted only 3% of our population, the results of the study should not be extrapolated to active smokers with CC. Despite all these limitations, we believe that our results give arguments for considering thoracic CT as the additional imaging test in adults with CC, especially in patients older than 62 years old with either unsatisfactory response to treatment or risk factors for lung cancer.

Conclusions

Plain CXR shows a limited diagnostic yield in adults with difficult-to-treat CC referred to cough clinic. In these patients chest CT scans may add significant data and impact the diagnostic and therapeutic approach.

Acknowledgments

Part of this work was presented at the 11th International Cough Symposium, 21-22 January 2021.

The authors thank Dr. Marta Maskey-Warzechowska for language editing and proofreading of the final version of the manuscript.

Funding: None.

Footnote

Provenance and Peer Review: This article was a standard submission to the series “Cough Section” published in *Journal of Thoracic Disease*. The article has undergone external peer review.

Reporting Checklist: The authors have completed the STARD reporting checklist. Available at <https://jtd.amegroups.com/article/view/10.21037/jtd-22-111/rc>

Data Sharing Statement: Available at <https://jtd.amegroups.com/article/view/10.21037/jtd-22-111/dss>

Peer Review File: Available at <https://jtd.amegroups.com/article/view/10.21037/jtd-22-111/prf>

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <https://jtd.amegroups.com/article/view/10.21037/jtd-22-111/coif>). MD has received fees from Merck for consultations and lectures on chronic cough, outside the submitted work. EMG has received honorary for lectures on chronic cough from Merck and Polpharma, outside the submitted work. ARF has received fee from Polpharma for attendance at ERS International Congress (2019), outside the submitted work. RK reports research grant from the National Science Centre, Poland, honoraria for lectures from Chiesi, AstraZeneca, Polpharma and MSD, fees for Advisory Board participation from MSD and AstraZeneca; all the above outside the submitted work. Boehringer Ingelheim, Chiesi, AstraZeneca and MSD have covered his fee and travel expenses for international conferences, outside the submitted work. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). The study was approved by the Institutional Review Board of the Medical University of Warsaw (No. KB/101/2009). Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons

Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

- Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481-92.
- Morice AH, McGarvey L, Pavord I, et al. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006;61 Suppl 1:i1-24.
- Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1S-23S.
- Chamberlain SA, Garrod R, Douiri A, et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung* 2015;193:401-8.
- Morice AH, Millqvist E, Bielskiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55:1901136.
- Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J* 2014;44:1132-48.
- Chung KF, McGarvey L, Mazzone S. Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome. *Lancet Respir Med* 2016;4:934-5.
- Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:27-44.
- McGarvey L, Gibson PG. What Is Chronic Cough? Terminology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1711-4.
- Irwin RS, French CL, Chang AB, et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018;153:196-209.
- Irwin RS. Diagnosis and Management of Cough. *Chest* 2006;129:24S.
- Expert Panel on Thoracic Imaging; Kuzniowski CT, Kizhner O, et al. ACR Appropriateness Criteria® Chronic Cough. *J Am Coll Radiol* 2021;18:S305-19.
- Barnes TW, Afessa B, Swanson KL, et al. The clinical utility of flexible bronchoscopy in the evaluation of chronic cough. *Chest* 2004;126:268-72.
- Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, et al. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J* 2005;25:235-43.
- McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53:738-43.
- Truba O, Rybka A, Klimowicz K, et al. Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?. *Adv Respir Med*. 2018;86. doi:10.5603/ARM.2018.0018.
- van der Bruggen-Bogaarts BA, van der Bruggen HM, van Waes PF, et al. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. *Chest* 1996;109:608-11.
- Zompatori M, Bnà C, Poletti V, et al. Diagnostic imaging of diffuse infiltrative disease of the lung. *Respiration* 2004;71:4-19.
- Collins J, Stern EJ. *Chest Radiology, The Essentials*. II-ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Birring SS, Prudon B, Carr AJ, et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003;58:339-43.
- Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *J Biomed Inform* 2014;48:193-204.
- Descazeaux M, Brouquières D, Didier A, et al. Impact of chest computed tomography scan on the management of patients with chronic cough. *ERJ Open Res* 2021;7:00222-2021.
- Yu L, Xu X, Niu S. Should computed tomography and bronchoscopy be routine examinations for chronic cough? *J Thorac Dis* 2020;12:5238-42.
- Quekel LG, Kessels AG, Goei R, et al. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. *Chest* 1999;115:720-4.
- Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996;201:798-802.
- Padley SP, Hansell DM, Flower CD, et al. Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin Radiol* 1991;44:222-6.
- Volpe J, Storto ML, Lee K, et al. High-resolution CT of the lung: determination of the usefulness of CT scans obtained with the patient prone based on

- plain radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:369-74.
28. Bonavita J, Naidich DP. Imaging of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012;33:233-48.
 29. Singh A, Bhalla AS, Jana M. Bronchiectasis Revisited: Imaging-Based Pattern Approach to Diagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol* 2019;48:53-60.
 30. Rosen MJ. Chronic cough due to bronchiectasis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:122S-131S.
 31. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ* 2020;371:m3786.
 32. Sarma A, Heilbrun ME, Conner KE, et al. Radiation and chest CT scan examinations: what do we know? *Chest* 2012;142:750-60.
 33. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med* 2009;361:849-57.
 34. McCollough CH, Bushberg JT, Fletcher JG, et al. Answers to Common Questions About the Use and Safety of CT Scans. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1380-92.
 35. Mettler FA Jr, Huda W, Yoshizumi TT, et al. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology* 2008;248:254-63.
 36. National Research Council. Health Risks from Exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2 NRC (US). Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. Washington DC Natl Acad Press. 2006.
 37. Kubo T, Ohno Y, Kauczor HU, et al. Radiation dose reduction in chest CT--review of available options. *Eur J Radiol* 2014;83:1953-61.
 38. Ohno Y, Koyama H, Seki S, et al. Radiation dose reduction techniques for chest CT: Principles and clinical results. *Eur J Radiol* 2019;111:93-103.
 39. Doss M, Little MP, Orton CG. Point/Counterpoint: low-dose radiation is beneficial, not harmful. *Med Phys* 2014;41:070601.
 40. Hendee WR, O'Connor MK. Radiation risks of medical imaging: separating fact from fantasy. *Radiology* 2012;264:312-21.
 41. McCunney RJ. POINT: should radiation dose from CT scans be a factor in patient care? Yes. *Chest* 2015;147:872-4.
 42. Doss M. COUNTERPOINT: should radiation dose from CT scans be a factor in patient care? No. *Chest* 2015;147:874-7.
 43. Raouf S, Feigin D, Sung A, et al. Interpretation of plain chest roentgenogram. *Chest* 2012;141:545-58.

Cite this article as: Truba O, Dabrowska M, Grabczak EM, Bialek-Gosk K, Rybka-Fraczek A, Klimowicz K, Zukowska M, Krenke R. Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study. *J Thorac Dis* 2023;15(2):928-939. doi: 10.21037/jtd-22-111

Supplementary

Table S1 Comparison of characteristics of patients with only CXR and both CXR and CT performed

Patients' characteristics	Patients with only CXR performed (N=34)	Patients with both CXR and CT performed (N=189)	P value
Age (years)	51.5 (35.7–64)	58 (44–67)	0.068
Gender (F/M)	27 (79.4%)/7 (20.6%)	136 (72%)/53 (28%)	0.367
CC duration (months)	60 (24–120)	48 (24–120)	0.735
NS/ES/S	27/6/1	149/34/6	0.993
Diagnosis of asthma or NAEB/GERD or LPR/UACS	18/25/18	97/144/122	0.438
BMI (kg/m ²)	27.29 (23.7–30.1)	27 (24.3–30.8)	0.826

Data are presented as median and interquartile range or numbers and percentages. F, female; M, male; CC, chronic cough; NS, non-smokers; ES, ex-smokers; S, smokers; NAEB, nonasthmatic eosinophilic bronchitis; GERD, gastroesophageal reflux disease; LPR, laryngopharyngeal reflux; UACS, upper airway cough syndrome; BMI, body mass index; CXR, chest radiograph; CT, computed tomography.

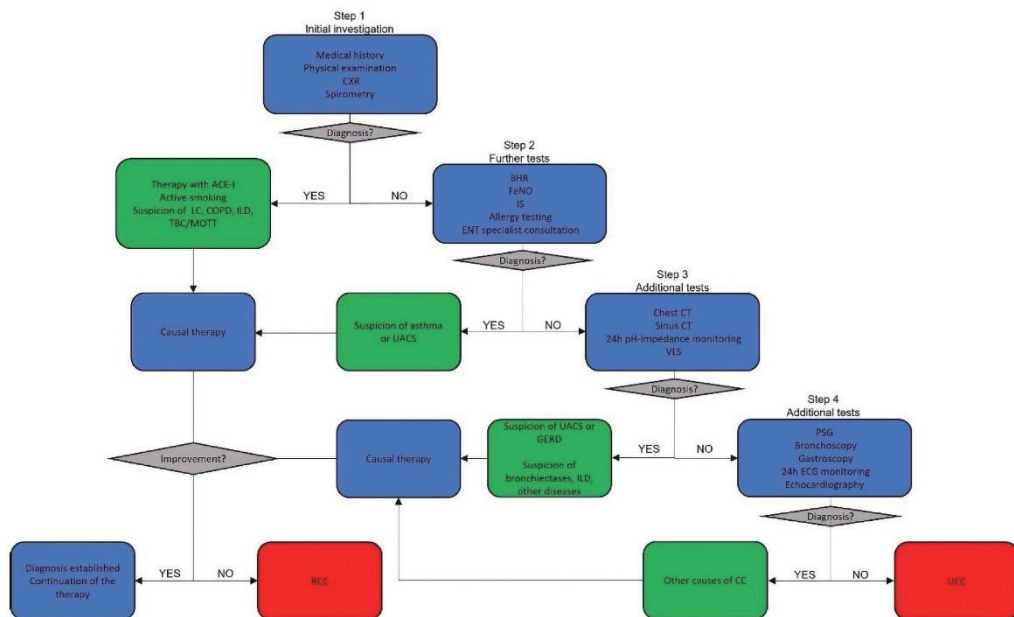


Figure S1 Diagnostic algorithm in adults with chronic cough. CXR, chest radiograph; ACE-I, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; LC, lung cancer; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ILD, interstitial lung disease; TBC, tuberculosis; MOTT, mycobacteria other than tuberculosis; BHR, bronchial hyperresponsiveness; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; IS, induced sputum; ENT, ear nose and throat; UACS, upper airway cough syndrome; CT, computed tomography; VLS, videolaryngoscopy; GERD, gastroesophageal reflux disease; PSG, polysomnography; ECG, electrocardiography; RCC, refractory chronic cough; CC, chronic cough; UCC, unexplained chronic cough.



Does hiatal hernia impact gastro-oesophageal reflux-related chronic cough?

Olga Truba¹, Joanna Żuchowska², Elżbieta M. Grabczak¹, Katarzyna Białek-Gosk¹, Aleksandra Rybka-Frączek¹, Rafał Krenke¹ and Marta Dąbrowska¹

¹Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland. ²2nd Department of Clinical Radiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland.

Corresponding author: Joanna Żuchowska (jzuchowska1@gmail.com)



Shareable abstract (@ERSpublications)

Assessing presence and size of hiatal hernia on chest CT may help in management of adults with gastro-oesophageal reflux-related chronic cough, as it may relate to worse response to antacid treatment, and impact the severity and duration of chronic cough <https://bit.ly/3DlquFx>

Cite this article as: Truba O, Żuchowska J, Grabczak EM, et al. Does hiatal hernia impact gastro-oesophageal reflux-related chronic cough? *ERJ Open Res* 2023; 9: 00669-2022 [DOI: 10.1183/23120541.00669-2022].

Copyright ©The authors 2023

This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact permissions@ersnet.org

Received: 2 Dec 2022
Accepted: 24 Jan 2023

Abstract

Background Hiatal hernia may coexist with gastro-oesophageal reflux (GOR)-related chronic cough. This study aimed to evaluate whether the presence of hiatal hernia was related to chronic cough severity and the response to antireflux therapy.

Methods This was a retrospective analysis of data on adults with GOR-related chronic cough managed in our cough centre between 2017 and 2021. Patients who had undergone chest computed tomography (CT) and in whom follow-up data were available were included. The presence and size of hiatal hernia were assessed based on thorax CT scanning. Patients were treated with modification of diet and proton pump inhibitors. The response to treatment was assessed by the change in quality of life (QOL) measured by Leicester Cough Questionnaire (LCQ) and cough severity was measured by 100-mm visual analogue scale.

Results 45 adults (28 female, 17 male) were included. Hiatal hernia was demonstrated in 12 (26.6%) patients. Patients with hiatal hernia did not differ from those without hiatal hernia in clinical characteristics, cough duration and severity and cough-related QOL. We found moderate positive correlations between maximal sagittal diameter of hiatal hernia and cough severity ($\rho=0.692$, $p=0.013$) and duration ($\rho=0.720$, $p=0.008$). Patients without hiatal hernia responded better to antireflux therapy, with significant LCQ improvement. A strong negative correlation between sagittal diameter of hiatal hernia gate and increase in LCQ ($\rho=-0.764$, $p=0.004$) was demonstrated.

Conclusion The presence of hiatal hernia identified in chest CT may impact cough severity, duration and response to antireflux treatment in patients with GOR-related chronic cough. Further prospective studies are justified to confirm significance of hiatal hernia in the management of chronic cough.

Introduction

Gastro-oesophageal reflux (GOR) is regarded as the third most common cause of chronic cough in adults, following asthma and upper airway disorders [1–3]. The prevalence of GOR-related chronic cough ranges from 1.4% to 85.4%, with lower values reported in Asia and higher in Europe and North America [1]. The diagnosis of GOR-related chronic cough is usually based either on the coexistence of chronic cough and typical symptoms of GOR such as heartburn, regurgitation and belching, or on evidence for GOR in imaging studies and oesophageal function tests (oesophageal pH-monitoring with/without impedance and oesophageal manometry, barium swallow test or endoscopy) and alleviation of cough after antireflux therapy in a patient with chronic cough [1–4]. According to the first American College of Chest Physicians guidelines, GOR-related chronic cough may be highly suspected in the proper clinical context after exclusion of other potential causes of chronic cough [2, 5]. The therapeutic approach to GOR-related chronic cough is similar to that recommended in gastro-oesophageal reflux disease (GORD) with predominating oesophageal symptoms, and usually commences with diet modification, promotion of



weight loss in obese and overweight patients, avoiding meals within 3 h before bedtime and bed elevation during rest and sleep [5]. The next treatment step in patients with typical GORD symptoms includes antacid therapy with proton pump inhibitors (PPI), H₂ antagonists or alginate for at least 8–12 weeks [5]. If response to treatment is unsatisfactory, prokinetic drugs may be considered. In contrast, PPI therapy is not recommended in patients with chronic cough and suspicion of GOR who have no heartburn or regurgitation [4, 6, 7]. Antireflux surgery may be considered in highly selected symptomatic patients with confirmed acid GOR-related chronic cough, inadequate response to ≥ 3 months of antireflux therapy and exclusion of oesophageal dysmotility. Importantly, the risk of surgery-related complication is not negligible [7, 8]. Despite various treatment modalities, one randomised controlled trial revealed that the result of causal treatment in GOR-related chronic cough is highly unsatisfactory and leads to significant cough reduction in only in 12.5–35.8% of patients [9].

GOR is a consequence of increased relaxation of the lower oesophageal sphincter (LOS). Hiatal hernia may be a predisposing factor for GOR, as it leads to a separation of LOS and the crural diaphragm, thus decreasing their ability to cooperate as a barrier to reflux events [10, 11]. Sliding hiatal hernia >2 cm in size is considered to be a clinically important mechanism for GOR [5, 12].

The barium swallow test and oesophagoscopy have been the classic methods for hiatal hernia diagnosis, but thoracic and abdominal computed tomography (CT) is also considered a reliable tool for the diagnosis and evaluation of hiatal hernia [11]. Hiatal hernias are identified on noncontrast CT of the chest as a proximal displacement of the oesophagogastric junction of the diaphragm into the mediastinum through the oesophageal hiatus. Besides documenting the presence of hiatal hernia, there has been an emerging interest in the measurements of hiatus size, as it may have clinical implications in patients who require fundoplication surgery [11, 13].

As hiatal hernia is not a rare finding in thoracic CT, this study aimed to analyse whether the presence of hiatal hernia in thorax CT was related to more severe cough and worse response to antireflux therapy in adults with GOR-related chronic cough treated in our cough centre.

The study protocol was approved by the institutional review board of the Medical University of Warsaw (Warsaw, Poland; KB/101/2009) as a part of a larger project on the efficacy of chronic cough management. All patients signed an informed consent form to analyse results of their diagnostic tests and management for research purposes. The research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Methods

General study design

This study was designed as a retrospective analysis of data on selected adults with chronic cough and GOR managed in the cough centre of the Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical University of Warsaw between 2017 and 2021.

Patients and definitions

Chronic cough was defined as cough lasting for >8 weeks. The study included patients with chronic cough and GOR, in whom thoracic CT was performed as an element of integrative chronic cough diagnosis work-up and the response to antireflux treatment was documented (figure 1). Patients with other coexisting causes of cough were also included; surgical treatment for GOR was an exclusion criterion.

GOR was diagnosed in adults with chronic cough and either typical symptoms of GOR or the results of oesophageal impedance/pH-monitoring or gastroscopy suggesting GOR. Hiatal hernia was diagnosed based on the assessment of thorax CT scans. The initial treatment of GOR included modification of diet, lifestyle and PPI (either omeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily for 4–6 weeks). If the patient did not respond to the initial antireflux therapy, the treatment was enhanced by adding prokinetic drugs.

Cough severity and its impact on quality of life were measured using a 100-mm visual analogue scale and cough-related quality of life was assessed using the Leicester Cough Questionnaire (LCQ) [4, 14]. Response to GOR therapy was measured by comparison of cough severity and quality of life before and after 4–6 weeks of treatment. Improvement in LCQ of >1.3 points was used as the criterion to distinguish responders and nonresponders to therapy [14].

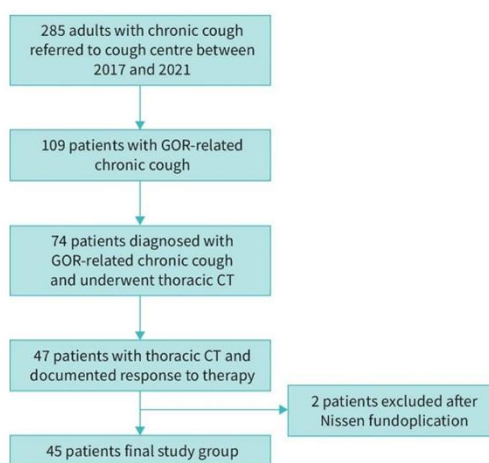


FIGURE 1 Flow chart presenting patient selection for the study. GOR: gastro-oesophageal reflux; CT: computed tomography.

Thorax CT acquisition and assessment

All thorax CT scans were performed at peak inspiration using spiral mode of 64-row multidetector CT scanner (Optima CT660; GE HealthCare, Chicago, IL, USA). The CT data of patients with GOR-related chronic cough were analysed by one radiologist (J. Żuchowska) blinded to the details of patients' clinical characteristics. Multiplanar reconstruction of each CT was performed using AW Server (GE HealthCare). Axial images of 1.25 mm thickness in the soft tissue algorithm were loaded into a standard multiplanar reformat package, showing images in three orthogonal planes (axial, coronal and sagittal). In the oblique sagittal reformatted reconstruction, an image through the oesophageal hiatus was identified. Small adjustments in angle and position were performed to maximally demonstrate the margins of the hiatus and hernia. At this level, the distance between anterior and posterior margins of the oesophageal hiatus (gate of the hernia; figure 2a) and maximal anterior and posterior dimension of the hernia sac (maximal sagittal dimension) were measured (figure 2b). The maximal hernia length (gastric folds extending above the diaphragm) was measured by drawing a perpendicular line up to the superior margin of the hernia (figure 2a). In the coronal oblique reformatted reconstruction, after adjustment to show maximal coronal dimensions of the oesophageal hiatus and hernia, the distance between right and left margins was measured (figure 3a and 3b) [11, 15–17].

Statistical analysis

Descriptive statistics (median and interquartile range (IQR)) were used to present patient demographics. Due to non-normal distribution of data, nonparametric tests were used for analysis. The differences between cough severity and quality of life before and after treatment were tested using the Wilcoxon test. Various characteristics of responders and nonresponders were compared using the Chi-squared test for categorical variables and the Mann–Whitney U-test for continuous variables. Spearman coefficient was used for correlation analysis. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

GOR was diagnosed in 109 (38.2%) out of 285 adult patients referred to our cough centre due to chronic cough between 2017 and 2021. Among them, chest CT was performed in 74 patients as a component of routine diagnostic procedure. In 47 patients in this subgroup (29 female, 18 male), response to therapy was documented. Two patients who had undergone surgical treatment for hiatal hernia (laparoscopic Nissen fundoplication) were excluded. Thus, 45 patients were included in the final analysis (figure 1). Among them, GOR was diagnosed based on the presence of typical reflux symptoms ($n=35$), the results of 24-h impedance and pH monitoring ($n=8$) and on the results of endoscopy ($n=2$).



FIGURE 2 Measurement of hiatal hernia in thoracic computed tomography (sagittal oblique reformatted reconstruction). a) Measurement of gate (maximal distance between anterior and posterior margins of the oesophageal hiatus) and length (gastric folds extending above the diaphragm) of hiatal hernia; b) measurement of maximal sagittal dimension of hiatal hernia (maximal anterior and posterior distance).

Hiatal hernia was demonstrated in thorax CT scans of 12 (26.6%) patients; sliding hiatal hernia (type I) being present in all cases. The median coronal and sagittal hiatus diameters were 21.5 mm and 20.5 mm, respectively. The median coronal and sagittal hernia diameters were 27.5 mm and 29.0 mm, respectively, and the median hernia length was 29.5 mm. Patients with GOR and hiatal hernia did not differ from other GOR patients in terms of clinical characteristics, cough severity or duration, cough-related quality of life or efficacy of antireflux treatment with modification of diet and PPI (table 1).

In both groups, antireflux therapy was associated with reduced cough severity, but only in patients without hiatal hernia was significant improvement in LCQ observed (table 2).

Among patients with chronic cough due to GOR and hiatal hernia, strong positive correlations between the maximal coronal diameter of hiatal hernia and baseline cough severity ($\rho=0.692$, $p=0.0126$) and baseline

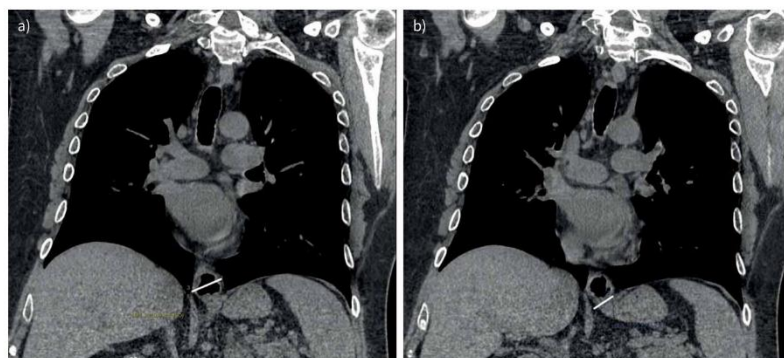


FIGURE 3 Measurement of hiatal hernia in thoracic computed tomography (coronal reformatted reconstruction). a) Measurement of maximal coronal dimension (maximal distance between right and left margins) of hiatal hernia; b) measurement of gate of hernia (distance between right and left margins of the oesophageal hiatus).

TABLE 1 Comparison of chronic cough patients with and without hiatal hernia.

	Patients with GOR and hiatal hernia	Patients with GOR without hiatal hernia	p-value
Patients	12	33	
Age (years)	61.5 (53.5–70)	57 (45–68)	0.342
Female/male	8/4	20/13	0.585
BMI (kg·m ⁻²)	29.0 (27.0–32.4)	29.7 (25.9–32)	0.616
Cough duration (months)	66 (57–180)	48 (24–96)	0.079
Cough severity VAS (mm)	70.0 (55.0–78.0)	72.0 (51–80)	0.959
Cough-related QoL (LCQ)	10.32 (8.9–12.3)	10.65 (7.955–12.70)	0.767
Coincidence of asthma/NAEB	5 (41.7)	17 (51.5)	0.587
Coincidence of UACS	5 (41.7)	20 (60.6)	0.263
Smoking history			0.182
Nonsmokers	10	21	
Ex-smokers	2	11	
Smokers	0	1	
Response to therapy (change in VAS)	–13.0 (–45– –5.5)	–9.0 (–32–4)	0.550
Response to therapy (change in LCQ)	1.42 (–0.01 –3.16)	2.01 (0–4.4)	0.967
Responders to GOR therapy	6 (50)	17 (51.5)	0.928

Data are presented as n, median (interquartile range) or n (%), unless otherwise stated. The Mann–Whitney U-test and Chi-squared test were used for analysis. GOR: gastro-oesophageal reflux; BMI: body mass index; VAS: visual analogue scale; QoL: quality of life; LCQ: Leicester Cough Questionnaire; NAEB: nonasthmatic eosinophilic bronchitis; UACS: upper airway cough syndrome.

cough duration ($p=0.720$, $p=0.008$) were observed. Moreover, a strong negative correlation was found between the hiatus gate diameter and increase in LCQ following therapy with diet modification and PPIs ($p=-0.737$, $p=0.009$).

Discussion

The results of our study suggest that the presence of hiatal hernia may be related to worse response to antacid treatment in patients with GOR-related chronic cough, and that the size of hiatal hernia impacts the severity and duration of GOR-related chronic cough. According to our knowledge, there are very few studies concerning the impact of hiatal hernia on GOR-related chronic cough. Thus, this observation may be valuable in the context of limited efficacy of antireflux therapy in patients with GOR-related chronic cough, pointing to those patients who may benefit from more intense antireflux therapy.

Numerous earlier studies have demonstrated a relationship between the exposure of the distal part of the oesophagus to nonacidic or acidic content and the prevalence of chronic cough [18–21]. Initially, researchers postulated that cough might be initiated by oesophageal irritation by acidic refluxate; then, an airway reflux hypothesis was proposed, based on proximal reflux and microaspiration [22]. The airway reflux describes gaseous or liquid, weakly acidic or nonacidic refluxate, which ascends through the oesophagus to the upper airways, resulting in airway epithelium damage and stimulation of the cough reflex [22]. Oesophageal dysmotility is increasingly frequently recognised in chronic cough patients and it is regarded as an important contributor to the pathophysiology of airway reflux and cough hypersensitivity [4]. Hiatal hernia has been shown to be closely related to reflux symptoms, reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma [12]. Higher prevalence of oesophageal dysmotility in

TABLE 2 Detailed data on the response to therapy in patients with and without hiatal hernia

	Before therapy	After therapy	p-value
Patients with GOR and hiatal hernia	12		
VAS (mm)	70 (55–79)	41 (18–78)	0.029
LCQ (points)	10.32 (8.85–13.26)	10.69 (8.92–13.81)	0.272
Patients with GOR without hiatal hernia	33		
VAS (mm)	72 (51–80)	43 (25–80)	0.007
LCQ (points)	10.65 (7.94–12.82)	12.36 (8.53–15.73)	0.002

Data are presented as n or median (interquartile range), unless otherwise stated. The Wilcoxon test was used in analysis. GOR: gastro-oesophageal reflux; VAS: visual analogue scale; LCQ: Leicester Cough Questionnaire.

patients with hiatal hernia compared to subjects without hiatal hernia has been described [23, 24]. The potential pathomechanism of oesophageal dysmotility is related to the decreased pressure of the gastro-oesophageal junction due to displacement of lower oesophageal sphincter and the diaphragmatic crura [25]. However, to our knowledge, the influence of hiatal hernia on chronic cough has not been widely assessed before. In study by SCHLOTTMANN *et al.* [26], patients with GOR and larger hiatal hernia presented with more frequent episodes of coughing and wheezing. Similarly, the results of our study documented positive correlations between maximal coronal diameter of hiatal hernia and cough severity and duration. However, the median hiatal hernia length in our study was 29.5 mm (IQR 25–32 mm), which suggests that the hiatal hernias detected in our investigated patients were rather small. Despite its small size, the presence of hiatal hernia may impact the severity and duration of chronic cough, as well as response to chronic cough treatment. The increasing use of thoracic CT in the diagnostic work-up of adults with difficult-to-treat chronic cough enables the assessment of the presence and size of hiatal hernia. In our recent study, hiatal hernia was the most common abnormality potentially related to cough found in thoracic CT in patients with no evident abnormality on plain chest radiography (eight (4.2%) out of 189) [27].

Although the efficacy of therapy with PPI in patients with chronic cough is regarded as low, we started treatment with diet modification and a short trial period of PPIs, as the majority of our patients presented typical reflux symptoms. We found that coexistence of hiatal hernia and GOR-related chronic cough may be associated with a worse outcome of such treatment. In an earlier study, DICKMAN *et al.* [28] also found that hiatal hernia was more common in patients who failed to respond to PPIs. Conversely, XU *et al.* [29] documented that PPIs did not improve oesophageal dysmotility. As hiatal hernia may favour oesophageal dysmotility, we suppose that patients with hiatal hernia and chronic cough may benefit more from nonpharmacological methods and prokinetic drugs than PPIs. Recent guidelines emphasise different phenotypes and personalisation in the management of GOR, and may also refer to the presence of hiatal hernia [5, 30, 31]. If typical symptoms of GOR and known hiatal hernia coexist, nonpharmacological therapies (reduction of supine GOR by elevating the head of the bed and avoiding meals within 3 h of bedtime), alginates (to neutralise the acid pocket in hiatal hernia) and considering surgical treatment seem justified [30, 31]. We might assume that this also applies to the presence of hiatal hernia in patients with GOR-related chronic cough, but further prospective studies are necessary to demonstrate whether personalisation of GOR treatment leads to reduction of chronic cough.

In the diagnosis of hiatal hernia, upper gastrointestinal endoscopy, barium-swallow radiography and oesophageal manometry are gold-standard investigations [12]. However, thoracic CT may also be considered as the one of the additional tests in diagnosis and measurement of hiatal hernia [11, 32]. Studies have revealed presence of hiatal hernia in thoracic CT scans in 40–53% of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [17, 33], and 59% of patients with scleroderma and pulmonary fibrosis. Moreover, hiatal hernia was shown to be related to progression and mortality in IPF [17, 34]. Worse airway disease severity was also documented in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis with coexisting hiatal hernia [35].

The results of this study indicate that further research assessing the possible impact of hiatal hernia on chronic cough is justified.

We are aware of some limitations of our study. First, it was a retrospective study which included a limited number of patients burdened with risk of selection bias. Therefore, our results need to be verified in a larger prospective cohort study. Second, we only analysed patients with GOR-related chronic cough and hiatal hernia, so the significance of hiatal hernia in other patients with chronic cough needs further analysis. Third, we only analysed effectiveness of lifestyle and diet modification and antacid treatment, so further steps of antireflux therapies (prokinetic drugs, surgical treatment) still need precise evaluation. Furthermore, the analysis was performed in adults treated in our cough centre, where mainly patients with difficult-to-treat chronic cough are managed. Assessment of the treatment efficacy of GOR-related chronic cough was based on patient-related outcomes without objective measurements such as cough monitors, which are not routinely used in our cough centre. Finally, many of our patients with GOR-related chronic cough also had other causes of cough, which might have influenced treatment efficacy. Despite these limitations, we believe that this real-life observation gives arguments for detailed assessment of hiatal hernia in thoracic CT scans performed in patients with chronic cough and justifies further prospective studies on the significance of hiatal hernia in treatment of chronic cough.

In conclusion, analysis of presence and size of hiatal hernia in thoracic CT may be useful in patients with GOR-related chronic cough, as hiatal hernia might be related to longer, more severe GOR-related chronic cough and worse response to antacid treatment in these patients. Further prospective studies to confirm the findings of this study seem justified.

Acknowledgements: The authors would like to thank Marta Maskey-Warzęchowska (Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland) for her editorial assistance and manuscript review.

Provenance: Submitted article, peer reviewed.

Conflict of interest: We declare that M. Dąbrowska has received fees from Merck for consultations and lectures on chronic cough, outside the submitted work. E.M. Grabczak has received honoraria for lectures on chronic cough from Merck and Polpharma, outside the submitted work. A. Rybka-Frączek has received fee from Polpharma for attendance of the ERS International Congress (2019), outside the submitted work. R. Krenke has received honoraria for lectures from Chiesi, AstraZeneca and Polpharma, outside the submitted work; Boehringer Ingelheim, Chiesi and AstraZeneca have covered his fee and travel expenses for ERS International Congresses (2018 and 2019) and ATS Conferences (2018 and 2019), outside the submitted work. O. Truba, J. Żuchowska and K. Białek-Gosk declare no conflict of interest. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the study apart from those disclosed.

References

- 1 Irwin RS, French CL, Chang AB, *et al.* Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018; 153: 196–209.
- 2 Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, *et al.* Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: Suppl. 1, S1–S23.
- 3 Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi ARA, *et al.* The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004; 24: 481–492.
- 4 Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, *et al.* ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901136.
- 5 Gyawali C P, Kahrilas PJ, Savarino E, *et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018; 67: 1351–1362.
- 6 Gibson P, Wang G, McGarvey L, *et al.* Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 27–44.
- 7 Richter JE, Kumar A, Lipka S, *et al.* Efficacy of laparoscopic Nissen fundoplication vs transoral incisionless fundoplication or proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1298–1308.
- 8 Rodríguez de Santiago E, Albéniz E, Estremera-Arevalo F, *et al.* Endoscopic anti-reflux therapy for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 6601–6614.
- 9 Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, *et al.* Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2013; 143: 605–612.
- 10 Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ* 2020; 371: m3786.
- 11 Ouyang W, Dass C, Zhao H, *et al.* Multiplanar MDCT measurement of esophageal hiatus surface area: association with hiatal hernia and GERD. *Surg Endosc* 2016; 30: 2465–2472.
- 12 Hyun JJ, Bak Y. Clinical significance of hiatal hernia. *Gut Liver* 2011; 5: 267–277.
- 13 Patti MG, Goldberg HI, Arcerito M, *et al.* Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury. *Am J Surg* 1996; 171: 182–186.
- 14 Birring SS, Spinou A. How best to measure cough clinically. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 22: 37–40.
- 15 Moten AS, Ouyang W, Hava S, *et al.* *In vivo* measurement of esophageal hiatus surface area using MDCT: description of the methodology and clinical validation. *Abdom Radiol* 2020; 45: 2656–2662.
- 16 Kim J, Hiura GT, Oelsner EC, *et al.* Hiatal hernia prevalence and natural history on non-contrast CT in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMJ Open Gastroenterol* 2021; 8: e000565.
- 17 Tossier C, Dupin C, Plantier L, *et al.* Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016; 48: 833–842.
- 18 Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, *et al.* Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1294–1300.
- 19 Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111: 1389–1402.
- 20 Smith J, Woodcock A, Houghton L. New developments in reflux-associated cough. *Lung* 2010; 188: Suppl. 1, S81–S86.
- 21 Pauwels A, Blondeau K, Dupont L, *et al.* Cough and gastroesophageal reflux: from the gastroenterologist end. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 135–138.
- 22 Sykes DL, Morice AH. The cough reflex: the Janus of respiratory medicine. *Front Physiol* 2021; 12: 684080.
- 23 Kasapidis P, Vassilakis JS, Tzouvaras G, *et al.* Effect of hiatal hernia on esophageal manometry and pH-metry in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2724–2730.

- 24 Conrado LM, Gurski RR, da Rosa AR, et al. Is there an association between hiatal hernia and ineffective esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease? *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1756–1761.
- 25 Gordon C, Kang JY, Neild PJ, et al. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 719–732.
- 26 Schlottmann F, Andolfi C, Herbella FA, et al. GERD: presence and size of hiatal hernia influence clinical presentation, esophageal function, reflux profile, and degree of mucosal injury. *Am Surg* 2018; 84: 978–982.
- 27 Truba O, Dabrowska M, Grabczak EM, et al. Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough – retrospective study. *J Thorac Dis* 2023; 15: 928–939.
- 28 Dickman R, Boaz M, Aizic S, et al. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 387–394.
- 29 Xu JY, Xie XP, Song GQ, et al. Healing of severe reflux esophagitis with PPI does not improve esophageal dysmotility. *Dis Esophagus* 2007; 20: 346–352.
- 30 Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, et al. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 984–994.
- 31 Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 302–318.
- 32 George PM, Hida T, Putman RK, et al. Hiatus hernia and interstitial lung abnormalities. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001679.
- 33 Noth I, Zangan SM, Soares R V, et al. Prevalence of hiatal hernia by blinded multidetector CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39: 344–351.
- 34 Mackintosh JA, Desai SR, Adamali H, et al. In patients with idiopathic pulmonary fibrosis the presence of hiatus hernia is associated with disease progression and mortality. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802412.
- 35 McDonnell MJ, Ahmed M, Das J, et al. Hiatal hernias are correlated with increased severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology* 2015; 20: 749–757.

9. Podsumowanie wyników

Badanie nr 1

Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough? doi:0.5603/ARM.2018.0018

Wśród badanych pacjentów, u 21/59 (36%) w TK kłp stwierdzono obecność przynajmniej jednej zmiany będącej potencjalnie istotną przyczyną PK. Najczęściej uwidoczniono rozstrzenia oskrzeli (7/59, 11,9%), pogrubienie ściany oskrzeli (6/59, 10,2%) oraz limfadenopatię śródpiersia (5/59, 8,5%). Szczegółowo dane wykazano na rycinie 1 (str. 50 rozprawy).

W analizie porównawczej dwóch grup pacjentów: z prawdziwie prawidłowym RTG kłp oraz fałszywie prawidłowym RTG kłp wykazano, że w drugiej grupie czas trwania kaszlu był krótszy (84 vs 25 miesięcy, $p = 0,025$). Z drugiej strony obie grupy chorych nie różniły się pomiędzy sobą w zakresie innych cech takich jak wiek, płeć, wywiady palenia papierosów (tabela 2, str. 51 rozprawy).

NPV dla RTG kłp w diagnostyce istotnych przyczyn PK wynosiła 64% (38/59).

Badanie nr 2

Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study. doi: 10.21037/jtd-22-111

Wśród 189 chorych z kaszlem trudnym do leczenia (kierowanych do kliniki kaszlu), którzy mieli wykonany zarówno RTG jak i TK kłp w toku diagnostyki przyczyn PK, 166 chorych miało prawidłowy lub niemal prawidłowy wynik RTG kłp. U 141 pacjentów wynik ten znalazł odzwierciedlenie w TK (141/166, 84,9%), jednak u 25 chorych (25/166, 15,1%) TK kłp wykazała zmiany, które mogą stanowić istotną przyczynę PK (ryciny 2 i 3, str. 60 rozprawy). Najczęstsze wykazane zmiany stanowiły HH (8/25, 32,0%), zagęszczenia typu pączkującego drzewa (7/25, 28,0%), rozstrzenia oskrzeli (4/25, 16,0%), zagęszczenia mięsiste i zagęszczenia typu mlecznej szyby (3/25, 12,0%). U wszystkich 25 chorych zmodyfikowano dalsze postępowanie na podstawie uzyskanego wyniku TK, a u 9 (9/166, 5,4%)

chorych dzięki temu uzyskano poprawę jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza LCQ (tabela 2, str. 61 rozprawy).

Z drugiej strony wśród 189 chorych, u 23 RTG klp wykazał istotne nieprawidłowości (23/189, 12,2%), natomiast tylko u 8 z nich (8/23, 34,8 %) TK klp potwierdziła obecność tych zmian (rycina 4, str. 62 rozprawy). Były to mnogie guzki płuc z zagęszczeniami typu matowej szyby i limfadenopatią śródpiersia (n=1), rozstrzenia oskrzeli z towarzyszącym pogrubieniem ścian oskrzeli i *mucoïd impaction* (n=1), limfadenopatia śródpiersia (n=1), rozstrzenia oskrzeli (n=1), guz płuca (n=1), zwężenie tchawicy spowodowane wołem tarczycy (n=1), torbiel celomatyczna (n=1) oraz poszerzenie pnia płucnego (n=1). U pozostałych 15 chorych z nieprawidłowym RTG klp TK nie potwierdziła nieprawidłowości.

Czułość RTG klp w diagnostyce istotnych przyczyn PK w odniesieniu do TK uznanej jako „złoty standard” wynosiła 24,2% (95% CI: 11,1–42,3), swoistość 90,4% (95% CI: 84,6–94,5), PPV 34,8% (95% CI: 19,8–53,6), NPV 84,9% (95% CI: 82,2–87,3) natomiast trafność diagnostyczna 78,8% (95% CI: 72,3–84,4). Wskaźnik wiarygodności wyniku dodatniego (*ang. positive likelihood ratio*) został obliczony jako 2,52, natomiast ujemnego (*ang. negative likelihood ratio*) jako 0,84.

Analiza porównawcza grup pacjentów wykazała, że chorzy z fałszywie prawidłowym RTG klp byli starsi niż chorzy z prawdziwie prawidłowym RTG (63 względem 56 lat, p=0,030), innych różnic między tymi grupami nie wykazano (tabela 3, str. 62 rozprawy). Analiza trafności diagnostycznej prawidłowego wyniku RTG klp w zależności od wieku pacjentów mierzona jako pole pod wykresem krzywej ROC wyniosła 0,64 (95% CI: 0,51–0,76, p=0,029), a optymalny punkt odcięcia wyniósł 62 lata (rycina 5, str. 62 rozprawy).

Do głównej analizy zakwalifikowano 45 pacjentów z rozpoznaniem PK związanym z GER, wykonaną TK klp oraz udokumentowaną skutecznością leczenia przeciwrefluksowego. Wśród tych chorych, u 12 pacjentów (26,6%) wykazano w TK klp obecność HH. Mediana czołowego i strzałkowego wymiaru rozworu przełykowego przepony wynosiła kolejno: 21,5 mm i 20,5 mm, natomiast mediana czołowego i strzałkowego wymiaru worka przepukliny wynosiły kolejno: 27,5 mm i 29,0 mm, a mediana długości worka przepukliny wynosiła 29,5 mm.

Porównano grupę: pacjentów ze współistnieniem GER i HH z grupą pacjentów bez HH, nie wykazując między nimi różnic w zakresie cech klinicznych, nasilenia i czasu trwania, jakości życia związanej z kaszlem oraz skuteczności terapii przeciwrefluksowej (tabela 1, str. 72 rozprawy). W obu grupach leczenie przeciwrefluksowe prowadziło do zmniejszenia nasilenia kaszlu, natomiast jedynie w grupie chorych bez HH zaobserwowano znaczącą statystycznie poprawę w jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza LCQ (tabela 2, str. 72 rozprawy).

Wśród pacjentów z PK związanym z GER współistniejącym z HH stwierdzono pozytywną korelację między największym strzałkowym wymiarem worka przepuklinowego a nasileniem kaszlu ($\rho=0,692$, $p=0,0126$) oraz czasem trwania kaszlu ($\rho=0,720$, $p=0,008$). Ponadto stwierdzono negatywną korelację pomiędzy największym wymiarem wrót przepukliny a poprawą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza LCQ po zastosowaniu leczenia przeciwrefluksowego ($\rho=-0,737$, $p=0,009$).

10. Wnioski

Przeprowadzone badania umożliwiły ocenę przydatności RTG klp oraz TK klp, w diagnostyce przyczyn PK u osób dorosłych i pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków.

1. RTG klp wykazuje ograniczoną trafność diagnostyczną u dorosłych z PK, w związku z tym wydaje się, że jest to badanie niewystarczające do wykluczenia istotnych przyczyn PK u dorosłych.
2. Tomografia komputerowa klp może dostarczyć istotnych danych i wpłynąć na postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u dorosłych z PK trudnym do leczenia.
3. Szczególną korzyść z dodatkowego wykonania TK klp mogą osiągnąć osoby powyżej 62 r życia.
4. Ocena obecności i rozmiarów przepukliny rozworu przełykowego przepony w TK klp może być przydatna u pacjentów z PK związanym z GER, ponieważ może być związana z dłuższym i cięższym przebiegiem PK oraz gorszą odpowiedzią na leczenie przeciwrefluksowe u tych chorych.

11. Opinia Komisji Bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja.bioetyczna.wum.edu.pl

KB/...101.../ 2009

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 26 maja 2009r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

- Dr n. med. Marty Dąbrowskiej, Katedra i Klinika Pneumonologii i Alergologii,
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: „Ocena skuteczności leczenia oraz przyczyny niepowodzeń w leczeniu pacjentów z przewlekłym kaszlem”

Uwagi Komisji-verte

wyraża następującą
opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~—stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*~~

Pouczenie-w ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodniczący Komisji Bioetycznej


/Prof. nadzw. dr hab. n. med. Bożena TARCHALSKA-KRYŃSKA/

*niepotrzebne skreślić



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/20/A2021

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
w dniu 15 marca 2021 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

Dr hab. n. med. Marta Dąbrowska
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

dotyczącym: akceptacji zmian w dokumentacji obejmujących:
-projekt badania ,wersja 2 z dnia 22.02.2021r.
-informacja dla pacjenta, wersja 2 z dnia 22.02.2021r.
-formularz świadomej zgody, wersja 2 z dnia 22.02.2021r.
do badania pt.” Ocena skuteczności leczenia oraz przyczyny niepowodzeń w leczeniu pacjentów z przewlekłym kaszlem.”

wyraża następującą opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n.med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

*niepotrzebne skreślić

12. Oświadczenia współautorów publikacji

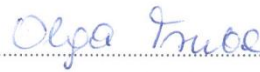
Lek. Olga Truba

Lek. Olga Truba

Warszawa, 27.06.2023

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. *Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?* doi:0.5603/ARM.2018.0018 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, zbieranie, analiza i interpretacja danych, przygotowanie zarysu manuskryptu, analiza statystyczna danych, ostateczne poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 60%.
2. Jako współautor pracy pt. *Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study.* doi: 10.21037/jtd-22-111 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji, metodyka pracy, zbieranie danych, analiza statystyczna, przygotowanie zarysu pracy, interpretacja wyników, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 60%.
3. Jako współautor pracy pt. *Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?* doi: 10.1183/23120541.00669-2022 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, zbieranie, analiza i interpretacja danych, przygotowanie zarysu manuskryptu, analiza statystyczna danych, ostateczne poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 55%.



(podpis oświadczającego)

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. *Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?* doi:0.5603/ARM.2018.0018 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji, zbieranie, analiza i interpretacja danych, analiza statystyczna danych, ostateczne poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania zarysu pracy, zbierania, analizy i interpretacji danych, przygotowania zarysu manuskryptu, analizy statystycznej danych, ostatecznych poprawek pracy.
2. Jako współautor pracy pt. *Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study.* doi: 10.21037/jtd-22-111 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji, zbieranie danych, analiza statystyczna, interpretacja wyników, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 18%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania koncepcji, metodyki pracy, zbierania danych, analizy statystycznej, przygotowania zarysu pracy, interpretacji wyników, ostatecznych poprawek.
3. Jako współautor pracy pt. *Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?* doi: 10.1183/23120541.00669-2022 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji, zbieranie, analiza i interpretacja danych, analiza statystyczna danych, ostateczne poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 18%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 55 %, w zakresie przygotowania zarysu pracy, zbierania, analizy i interpretacji danych, przygotowania zarysu manuskryptu, analizy statystyczna danych, ostatecznych poprawek pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w prac jako części rozprawy doktorskiej lek. Olgi Truby.

dr n. med. MARTA DĄBROWSKA
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista chorób alergicznych
4280976

(podpis oświadczającego)

Prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke

Warszawa, 27.06.2023

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. *Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?* doi:0.5603/ARM.2018.0018 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji pracy, analiza statystyczna danych, ostateczne poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania zarysu pracy, zbierania, analizy i interpretacji danych, przygotowania zarysu manuskryptu, analizy statystycznej danych, ostatecznych poprawek pracy.
2. Jako współautor pracy pt. *Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study.* doi: 10.21037/jtd-22-111 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji pracy, interpretacja wyników, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania koncepcji, metodyki pracy, zbierania danych, analizy statystycznej, przygotowania zarysu pracy, interpretacji wyników, ostatecznych poprawek.
3. Jako współautor pracy pt. *Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?* doi: 10.1183/23120541.00669-2022 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji pracy, ostateczne poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 55 %, w zakresie przygotowania zarysu pracy, zbierania, analizy i interpretacji danych, przygotowania zarysu manuskryptu, analizy statystycznej danych, ostatecznych poprawek pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w prac jako części rozprawy doktorskiej lek. Olgi Truby.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych,
Pneumologii i Alergologii

.....
Prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke

(podpis oświadczającego)

Dr n. med. Aleksandra Rybka-Fraćzek

Warszawa, 27.06.2023

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. *Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?* doi:0.5603/ARM.2018.0018 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie i analiza danych, poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania zarysu pracy, zbierania, analizy i interpretacji danych, przygotowania zarysu manuskryptu, analizy statystycznej danych, ostatecznych poprawek pracy.
2. Jako współautor pracy pt. *Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study.* doi: 10.21037/jtd-22-111 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie danych, analiza statystyczna, poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania koncepcji, metodyki pracy, zbierania danych, analizy statystycznej, przygotowania zarysu pracy, interpretacji wyników, ostatecznych poprawek.
3. Jako współautor pracy pt. *Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?* doi: 10.1183/23120541.00669-2022 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza danych, poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3 %. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 55 %, w zakresie przygotowania zarysu pracy, zbierania, analizy i interpretacji danych, przygotowania zarysu manuskryptu, analizy statystycznej danych, ostatecznych poprawek pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w prac jako części rozprawy doktorskiej lek. Olgi Truby.



(podpis oświadczającego)

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. *Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?* doi:0.5603/ARM.2018.0018 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie i analiza danych, poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania zarysu pracy, zbierania, analizy i interpretacji danych, przygotowania zarysu manuskryptu, analizy statystycznej danych, ostatecznych poprawek pracy.
2. Jako współautor pracy pt. *Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study.* doi: 10.21037/jtd-22-111 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie danych, ostateczne poprawki. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania koncepcji, metodyki pracy, zbierania danych, analizy statystycznej, przygotowania zarysu pracy, interpretacji wyników, ostatecznych poprawek.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w prac jako części rozprawy doktorskiej lek. Olgi Truby.



(podpis oświadczającego)

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. *Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?* doi:0.5603/ARM.2018.0018 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie, analiza i interpretacja danych, poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania zarysu pracy, zbierania, analizy i interpretacji danych, przygotowania zarysu manuskryptu, analizy statystycznej danych, ostatecznych poprawek pracy.
2. Jako współautor pracy pt. *Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study.* doi: 10.21037/jtd-22-111 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie i analiza danych, poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania koncepcji, metodyki pracy, zbierania danych, analizy statystycznej, przygotowania zarysu pracy, interpretacji wyników, ostatecznych poprawek.
3. Jako współautor pracy pt. *Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?* doi: 10.1183/23120541.00669-2022 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie, analiza i interpretacja danych, poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 55 %, w zakresie przygotowania zarysu pracy, zbierania, analizy i interpretacji danych, przygotowania zarysu manuskryptu, analizy statystycznej danych, ostatecznych poprawek pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w prac jako części rozprawy doktorskiej lek. Olgi Truby.



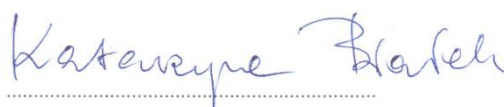
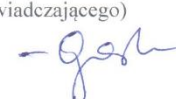
(podpis oświadczającego)

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. *Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study*. doi: 10.21037/jtd-22-111 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie i analiza danych, poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania koncepcji, metodyki pracy, zbierania danych, analizy statystycznej, przygotowania zarysu pracy, interpretacji wyników, ostatecznych poprawek.

2. Jako współautor pracy pt. *Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?* doi: 10.1183/23120541.00669-2022 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie i analiza danych, poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 55 %, w zakresie przygotowania zarysu pracy, zbierania, analizy i interpretacji danych, przygotowania zarysu manuskryptu, analizy statystyczna danych, ostatecznych poprawek pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w prac jako części rozprawy doktorskiej lek. Olgi Truby.


.....
(podpis oświadczającego)


Dr n. med. Małgorzata Żukowska

Warszawa, 27.06.2023

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. *Is a normal chest radiograph sufficient to exclude pulmonary abnormalities potentially associated with chronic cough?* doi:0.5603/ARM.2018.0018 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza i interpretacja danych, poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania zarysu pracy, zbierania, analizy i interpretacji danych, przygotowania zarysu manuskryptu, analizy statystycznej danych, ostatecznych poprawek pracy.
2. Jako współautor pracy pt. *Diagnostic yield of chest radiograph in management of adults with difficult-to-treat chronic cough—retrospective study.* doi: 10.21037/jtd-22-111 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza i interpretacja danych, poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 60 %, w zakresie przygotowania koncepcji, metodyki pracy, zbierania danych, analizy statystycznej, przygotowania zarysu pracy, interpretacji wyników, ostatecznych poprawek.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w prac jako części rozprawy doktorskiej lek. Olgi Truby.


Dr med. Małgorzata Żukowska
SPECJALISTA RADIOLÓG
Nr 737/90

.....
(podpis oświadczającego)


Lek. Joanna Żuchowska

Warszawa, 27.06.2023

OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. ***Does hiatal hernia impact gastroesophageal reflux-related chronic cough?*** doi: 10.1183/23120541.00669-2022 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie zarysu pracy, analiza i interpretacja danych, przygotowanie zarysu manuskryptu, poprawki pracy. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%. Wkład lek. Olgi Truby w pracę określam jako 55 %, w zakresie przygotowania zarysu pracy, zbierania, analizy i interpretacji danych, przygotowania zarysu manuskryptu, analizy statystycznej danych, ostatecznych poprawek pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lek. Olgi Truby


.....
(podpis oświadczającego)

13. Referencje

1. Lee KK, Davenport PW, Smith JA, et al. Global Physiology and Pathophysiology of Cough: Part 1: Cough Phenomenology – CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021;159(1):282–293.
2. Shannon R, Baekey DM, Morris KF, et al. Production of reflex cough by brainstem respiratory networks. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17(6 SPEC.ISS.):369–376.
3. Hegland KW, Bolser DC, Davenport PW. Volitional control of reflex cough. *J Appl Physiol* 2012;113(1):39–46.
4. Ho CY, Gu Q, Lin YS, Lee LY. Sensitivity of vagal afferent endings to chemical irritants in the rat lung. *Respir Physiol* 2001;127(2–3):113–124.
5. Widdicombe J. Airway receptors. *Respir Physiol* 2001;125(1–2):3–15.
6. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, et al. Anatomy and Neurophysiology of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2014;146(6):1633–1648.
7. Mazzone SB, Udem BJ. Vagal afferent innervation of the airways in health and disease. *Physiol Rev* 2016;96(3):975–1024.
8. Mcgarvey LP, Birring SS, Morice AH, et al. Articles Efficacy and safety of gefapixant, a P2X₃ receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2022;399(10328):909–923.
9. Morice A, Smith JA, McGarvey L, et al. Eliapixant (BAY 1817080), a P2X₃ receptor antagonist, in refractory chronic cough: A randomised, placebo-controlled, crossover phase 2a study. *Eur Respir J* 2021;58(5).
10. Garceau D, Chauret N. BLU-5937 : A selective P2X₃ antagonist with potent anti-tussive effect and no taste alteration. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;56:56–62.
11. Niimi A, Saito J, et al. Randomised trial of the P2X₃ receptor antagonist sivopixant for

refractory chronic cough. *Eur Respir J* 2022;59(6):2100725.

12. Lee LY, Pisarri TE. Afferent properties and reflex functions of bronchopulmonary C-fibers. *Respir Physiol* 2001;125(1–2):47–65.
13. Widdicombe BYJG. Respiratory reflexes from the trachea and bronchi of the cat. *J Physiol* 1954;954:55–70.
14. Widdicombe J. Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs). *Anat Rec - Part A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;270(1):2–10.
15. Schelegle ES, Green JF. An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol* 2001;125(1–2):17–31.
16. Canning BJ, Reynolds SM, Mazzone SB. Multiple mechanisms of reflex bronchospasm in guinea pigs. *J Appl Physiol* 2001;91(6):2642–2653.
17. Smith JA, Harle A, Dockry R, et al. Aprepitant for Cough in Lung Cancer A Randomized Placebo-controlled Trial and Mechanistic Insights. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(6):737–745.
18. Smith J, Allman D, Badri H, et al. The Neurokinin-1 Receptor Antagonist Orvepitant Is a Novel Antitussive Therapy for Chronic Refractory Cough: Results From a Phase 2 Pilot Study (VOLCANO-1). *Chest* 2020;157(1):111–118.
19. Vertigan AE, Gibson PG. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: Evidence from a reinterpretation of cough triggers. *J Voice* 2011;25(5):596–601.
20. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SS. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med* 2013;1(5):414–422.
21. Shapiro CO, Proskocil BJ, Oppegard LJ, et al. Airway sensory nerve density is increased in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(3):348–355.
22. Lieu TM, Myers AC, Meeker S, Undem BJ. TRPV1 induction in airway vagal low-threshold mechanosensory neurons by allergen challenge and neurotrophic factors. *Am*

J Physiol - Lung Cell Mol Physiol 2012;302(9):941–948.

23. Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1276–1280.
24. Dicipinigaitis P V., Enilari O, Cleven KL. Prevalence of Arnold nerve reflex in subjects with and without chronic cough: Relevance to Cough Hypersensitivity Syndrome. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;54:22–24.
25. Mazzone SB, Mori N, Canning BJ. Synergistic interactions between airway afferent nerve subtypes regulating the cough reflex in guinea-pigs. *J Physiol* 2005;569(2):559–573.
26. Chen Z, Lin T, Lai F. A descending pathway emanating from the periaqueductal gray mediates the development of cough-like hypersensitivity. *iScience* 2022;25(1):1–20.
27. Ando A, Smallwood D, McMahon M, et al. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: Evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax* 2016;71(4):323–329.
28. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and Management of Cough. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1):1–23.
29. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55(1).
30. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006;61(1):1–24.
31. Irwin RS, French CL, Chang AB, et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018;153(1):196–209.
32. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders Author Manuscripts ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic

cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55(1):1901136.

33. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med* 2021;9(5):533–544.
34. Lin L, Yang ZF, Zhan YQ, et al. The duration of cough in patients with H1N1 influenza. *Clin Respir J* 2017;11(6):733–738.
35. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS. Treatment of unexplained chronic cough chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(1):27–44.
36. Çolak Y, Nordestgaard BG, Laursen LC, Afzal S, Lange P, Dahl M. Risk Factors for Chronic Cough Among 14,669 Individuals From the General Population. *Chest* 2017;152(3):563–573.
37. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;45(5):1479–1481.
38. Morice AH, Jakes AD, Faruqi S, et al. Worldwide survey of chronic cough: A manifestation of enhanced somatosensory response. *Eur Respir J* 2014;44(5):1149–1155.
39. Chamberlain SAF, Garrod R, Douiri A, et al. The Impact of Chronic Cough: A Cross-Sectional European Survey. *Lung* 2015;193(3):401–408.
40. Diczpinigaitis P V., Bauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest* 1998;113(5):1319–1321.
41. Zemp E, Elsasser S, Schindler C, et al. Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA Study). *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 I):1257–1266.
42. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi ARA, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24(3):481–492.

43. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *Crit Care Med* 2004;343(23):1715–1721.
44. Kuzniewski CT, Kizhner O, Donnelly EF, et al. ACR Appropriateness Criteria® Chronic Cough. *J Am Coll Radiol* 2021;18(11):S305–S319.
45. Zompatori M, Bnà C, Poletti V, et al. Diagnostic Imaging of Diffuse Infiltrative Disease of the Lung. *Respiration* 2004;71(1):4–19.
46. Bruggen-Bogaarts BAHA Van Der, Bruggen HMJG Van Der, Waes PFGM Van, Lammers JWJ. Screening for bronchiectasis: A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. *Chest* 1996;109(3):608–611.
47. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: Screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996;201(3):798–802.
48. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, Thompson RH, Redington AE, Morice AH. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J* 2005;25(2):235–243.
49. McGarvey LPA, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53(9):738–743.
50. Barnes TW, Afessa B, Swanson KL, Lim KG. The Clinical Utility of Flexible Bronchoscopy in the Evaluation of Chronic Cough. *Chest* 2004;126(1):268–272.
51. Brenner D, Hall E. Computed tomography - An increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(9):2277–2284.
52. Fletcher KE, French CT, Irwin RS, Corapi KM, Norman GR. A prospective global measure, the Punum Ladder, provides more valid assessments of quality of life than a retrospective transition measure. *J Clin Epidemiol* 2010;63(10):1123–1131.
53. Descazeaux M, Brouquières D, Didier A, et al. Impact of chest computed tomography scan on the management of patients with chronic cough. *ERJ Open Res* 2021;7(3).

54. Yu L, Xu X, Niu S. Should computed tomography and bronchoscopy be routine examinations for chronic cough? *J Thorac Dis* 2020;12(9):5238–5242.
55. Irwin RS, Dudiki N, French CL, et al. Life-Threatening and Non-Life-Threatening Complications Associated With Coughing: A Scoping Review. *Chest* 2020;158(5):2058–2073.
56. Polverino M, Polverino F, Fasolino M, et al. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscip Respir Med* 2012;7(1):1–5.
57. Papadimos T, Hofmann J. Aortic dissection after forceful coughing Aortic. *Anaesthesia* 2006;61:64–75.
58. Brignall K, Jayaraman B, Birring SS. Quality of life and psychosocial aspects of cough. *Lung* 2008;186(1).
59. Dicipinigaitis P V., Tso R, Banauch G. Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough. *Chest* 2006;130(6):1839–1843.
60. French CT, Fletcher KE, Irwin RS. Gender Differences in Health-Related Quality of Life in Patients Complaining of Chronic Cough. *Chest* 2004;125(2):482–488.
61. Lai K, Huang L, Zhao H, et al. A multicenter survey on the current status of chronic cough and its impact on quality of life in Guangdong, China. *J Thorac Dis* 2022;14(9):3624–3632.
62. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007;29(6):1256–1276.
63. Cho PSP, Birring SS, Fletcher H V., Turner RD. Methods of Cough Assessment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(6):1715–1723.
64. Birring SS, Spinou A. How best to measure cough clinically. *Curr Opin Pharmacol* 2015;22:37–40.
65. Chung KF. Measurement of cough. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;152(3):329–339.

66. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006;15(SUPPL. 1):17–24.
67. Nguyen AM, Bacci ED, Vernon M, et al. Validation of a visual analog scale for assessing cough severity in patients with chronic cough. *Ther Adv Respir Dis* 2021;15:1–13.
68. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003;58(4):339–343.
69. Raj AA, Pavord ID, Birring SS. Clinical Cough IV:What is the Minimal Important Difference for the Leicester Cough Questionnaire? *Hand Exp Pharmacol* 2009;187:311–320.
70. Dabrowska M, Krakowiak K, Radlińska O, et al. Validation of the polish version of the chronic cough quality of life questionnaire (Leicester cough questionnaire). *Adv Clin Exp Med* 2016;25(4):649–653.
71. Jansen DF, Schouten JP, Vonk JM, et al. Smoking and airway hyperresponsiveness especially in the presence of blood eosinophilia increase the risk to develop respiratory symptoms: A 25- year follow-up study in the general adult population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):259–264.
72. Diczpinigaitis P V. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers. *Chest* 2003;123(3):685–688.
73. Landt E, Çolak Y, Lange P, et al. Chronic Cough in Individuals With COPD: A Population-Based Cohort Study. *Chest* 2020;157(6):1446–1454.
74. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract* 2004;10(4):499–509.
75. Borghi C, Cicero AF, Agnoletti D, Fiorini G. Pathophysiology of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors: How to explain within-class differences? *Eur J Intern Med* 2023;110:10–15.

76. McCallion P, Soyza A De. Cough and bronchiectasis. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;47:77–83.
77. Hopwood P, Stephens RJ. Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1995;71(3):633–636.
78. Hewitt M, Canning BJ. Coughing precipitated by bordetella pertussis infection. *Lung* 2010;188(SUPPL.):73–79.
79. Higenbottam T. Chronic Cough and the Cough Reflex in Common Lung Diseases. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15(3):241-7.
80. Haider AW, Larson MG, Donnell CJO, Evans JC, Wilson PWF, Levy D. The Association of Chronic Cough with the Risk of Myocardial Infarction : The Framingham Heart Study. *Am J Med* 1999;106(3):279-84.
81. Birring SS, Brightling CE, Symon FA, et al. Idiopathic chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis. *Thorax* 2003; 58(12):1066-70
82. Palombini BC, Villanova CAC, Araújo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: Asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116(2):279–284.
83. Dąbrowska M, Grabczak EM, Arcimowicz M, et al. Causes of chronic cough in non-smoking patients. *Adv Exp Med Biol* 2015;873(August):25–33.
84. Lai K, Chen R, Lin J, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China. *Chest* 2013;143(3):613–620.
85. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021 Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(1):17–35.
86. Côté A, Russell RJ, Boulet LP, et al. Managing Chronic Cough Due to Asthma and

- NAEB in Adults and Adolescents: CHEST Expert Panel Report. *Chest* 2020;158(1):68–96.
87. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):701–709.
 88. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of cough. *Thorax* 1998;53(SUPPL. 4):406–410.
 89. Mincheva RK, Kralimarkova TZ, Rasheva M, et al. A real - life observational pilot study to evaluate the effects of two-week treatment with montelukast in patients with chronic cough. *Cough* 2014;10(1):2–7.
 90. Pratter MR. Chronic Upper Airway Cough Syndrom Secondary to Rhinosinus Diseases (Previously Referred to as Postnasal Drip Syndrome). *Chest* 2006;129(1):63–71.
 91. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinol J* 2012;50(1):1–12.
 92. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):950–958.
 93. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2017;72(11):1657–1665.
 94. Pauwels A, Blondeau K, Dupont L, Sifrim D. Cough and gastroesophageal reflux: From the gastroenterologist end. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22(2):135–138.
 95. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux: Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993;104(5):1511–1517.

96. Javorkova N, Varechova S, Pecova R, et al. Acidification of the oesophagus acutely increases the cough sensitivity in patients with gastro-oesophageal reflux and chronic cough. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20(2):119–124.
97. Chatila AT, Nguyen MTT, Krill T, Roark R, Bilal M, Reep G. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Disease-a-Month* 2020;66(1):100848.
98. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, French CL, Hoffman PJ. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(5):1294–1300.
99. Irwin RS, Madison JM. Anatomical Diagnostic Protocol in Evaluating Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Med* 2000;108(99):126S-130S.
100. Noth I, Zangan SM, Soares R V., et al. Multiplanar MDCT Measurement of Esophageal Hiatus Surface Area: Association with Hiatal Hernia and GERD. *J Neurogastroenterol Motil* 2020;26(3):139–148.
101. Prakash Gyawali C, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut* 2018;67(7):1351–1362.
102. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;150(6):1341–1360.
103. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2013;143(3):605–612.
104. Visca D, Beghè B, Fabbri LM, Papi A, Spanevello A. Management of chronic refractory cough in adults. *Eur J Intern Med* 2020;81(July).
105. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J* 2014;44(5):1132–1148.

106. Dąbrowska M, Grabczak EM, Rojek D, et al. Speech therapy in the management of difficult-to-treat chronic cough - preliminary results. *Adv Respir Med* 2018;86(6):268–274.
107. Chamberlain Mitchell SAF, Garrod R, Clark L, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: A multicentre randomised control trial. *Thorax* 2017;72(2):129–136.
108. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006;i:1065–1069.
109. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate Therapy in Chronic Cough. 2007;175:312–315.
110. Halum SL, Sycamore DL, Mcrae BR. A New Treatment Option for Laryngeal Sensory Neuropathy. 2009;1844–1847.
111. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9853):1583–1589.
112. Li J, Ye L. Effect of pregabalin for the treatment of chronic refractory cough. 2019;23:1–2.
113. Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope* 2006;116(12):2108–2112.
114. Smith JA, Kitt MM, Butera P, et al. Gefapixant in two randomised dose-escalation studies in chronic cough. *Eur Respir J* 2020; 55(3):1901615.
115. Morice AH, Kitt MM, Ford AP, et al. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: A randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2019;54(1).
116. McGarvey L, Dupont L, Birring SS, et al. New understanding in the treatment of cough

(NEUROCOUGH) ERS Clinical Research Collaboration: Improving care and treatment for patients with cough. *Eur Respir J* 2019;53(5).

117. Chung KF, McGarvey L, Mazzone S. Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome. *Lancet Respir Med* 2016;4(12):934–935.
118. McGarvey L, Gibson PG. What Is Chronic Cough? Terminology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(6):1711–1714.