

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ (ΕΕΑΚΑ)

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

PUBLISHED EVERY FOUR MONTHS BY THE HELLENIC SOCIETY
OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY (HSACI)

Ιδιοκτήτης
Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Εκδότης
Χρήστος Γρηγορέας

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Ε.Α.Κ.Α.

Πρόεδρος

Ζωή Δεμέστιχα

Αντιπρόεδρος

Δημήτριος Βούρδας

Γενικός Γραμματέας

Κωνσταντίνος Πεταλάς

Ειδικός Γραμματέας

Ευθαλία Στεφανάκη

Ταμίας

Χριστίνα Κοΐλια

Μέλη

Γεώργιος Παλαιολόγος

Αικατερίνη Μπρίνια

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Χρήστος Γρηγορέας

Υπεύθυνος ύλης

Κωνσταντίνος Πίτσιος

Μέλη

Δημήτριος Βούρδας

Αναστασία Δημητρίου

Ευαγγελία Κομπότη

Καλλιόπη Κόντου-Φίλη

Μιχαήλ Μακρής

Νίκος Παπαδόπουλος

Ιωάννης Σιδηρόπουλος

Αικατερίνη Συρίγου

Owner
Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Publisher
Christos Grigoreas

EXECUTIVE COMMITTEE H.S.A.C.I.

President

Zoi Demestihia

Vice-President

Dimitrios Vourdas

General Secretary

Konstantinos Petalas

Special Secretary

Thalia Stefanaki

Treasurer

Christina Koilia

Members

Georgios Palaiologos

Ekaterini Brinia

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Christos Grigoreas

Associate Editor

Constantinos Pitsios

Members

Dimitrios Vourdas

Anastasia Dimitriou

Evaggelia Kompoti

Kalliopi Kontou-Fili

Michail Makris

Nikos Papadopoulos

Ioannis Sidiropoulos

Ekaterini Syrigou

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ-ΔΙΑΦΗΜΙΣΕΙΣ



BETA Ιατρικές Εκδόσεις

Αδριανείου 3 & Κατεχάκη, 115 25 Αθήνα (Ν. Ψυχικό)
Τηλ.: 210-67 14 371 – 210-67 14 340, Fax: 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@otenet.gr, e-shop: www.betamedarts.gr
EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου

Αδριανείου 3 & Κατεχάκη – 115 25 Αθήνα (Ν. Ψυχικό)
Τηλ. 210-67 14 340

ΔΙΑΝΕΜΕΤΑΙ ΔΩΡΕΑΝ ΓΙΑ ΤΟ ΤΡΕΧΟΝ ΕΤΟΣ

Τα άρθρα εκφράζουν προσωπικές απόψεις και δεν αποτελούν
τις επίσημες θέσεις της Εταιρείας ΕΕΑΚΑ, ή του Περιοδικού

EDITING-ADVERTISING



BETA Medical Publications

3 Adrianou & Katechaki street, GR-115 25 Athens, Greece
Tel.: (+30) 210-67 14 371 – (+30) 210-67 14 340, Fax: (+30) 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@otenet.gr, e-shop:www.betamedarts.gr
EN ISO 9001:2000

Printing supervision

A. Vassilakou

3 Adrianou & Katechaki street – GR-115 25 Athens, Greece
Tel. (+30) 210-67 14 340

FREE DISTRIBUTION DURING THE CURRENT YEAR

The articles express personal views and do not represent either the
official positions of HSACI, or the opinion of the Journal

Λεωφ. Κηφισίας 39, 115 23 Αθήνα
Τηλ. & Fax: 210-69 11 682
e-mail: pitsios@yahoo.com, www.allergy.org.gr



39 Kifissias Ave., GR-115 23 Athens, Greece
Tel. & Fax: (+30) 210-69 11 682
e-mail: pitsios@yahoo.com, www.allergy.org.gr



Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Περίοδος Β΄ • Τόμος 11 • Τεύχος 3
Σεπτέμβριος – Δεκέμβριος 2018

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Series Β΄ • Volume 11 • No 3
September – December 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ρινικά στεροειδή: Είναι όλα ίδια...; <i>Χρ. Γρηγορέας</i>	119
Θυρεοειδοπάθεια και χρόνια κνίδωση <i>Ε. Κχατάπ, Κ. Πίτσιος</i>	136

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Εποχική κατανομή (μηνιαία μεταβολή) των ασθματικών παροξυσμών σε αλλεργικούς και μη αλλεργικούς ασθενείς με άσθμα <i>Χρ. Γρηγορέας, Δ. Παπαθανασίου, Κ. Πεταλάς, Δ. Βούρδας</i>	143
Ανταπόκριση στην ομαλιζουμάπη σε ασθενείς με ανθεκτική χρόνια αυθόρμητη κνίδωση <i>Μ. Τζιώτου, Δ. Γράψα, Μ. Ζανδέ, Μ. Τσάμη, Αικ. Συρίγου</i>	159

CONTENTS

REVIEW

Nasal steroids: Are all of them the same...? <i>Chr. Grigoreas</i>	119
Thyroid autoimmunity and chronic urticaria <i>E. Khattab, C. Pitsios</i>	136

ORIGINAL PAPERS

Seasonal distribution (monthly variation) in asthma exacerbations in patients with the allergic and nonallergic phenotype of asthma <i>Chr. Grigoreas, D. Papathanasiou, K. Petalas, D. Vourdas</i>	143
Treatment response to omalizumab in patients with refractory chronic urticaria <i>M. Tziotou, D. Grapsa, M. Zande, M. Tsami, Ek. Syrigou</i>	159

Ρινικά στεροειδή: Είναι όλα ίδια...;

Χρ. Γρηγορέας

Αλλεργιολόγος, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τα ενδορρινικά κορτικοστεροειδή (INS) αποτελούν μια αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, μη αλλεργική ρινίτιδα και χρόνια ρиноπαραρρινοκολπίτιδα (με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες). Η δράση των INS ασκείται με τη σύνδεση του κορτικοστεροειδούς μορίου με τον αντίστοιχο ενδοκυττάριο υποδοχέα (GR). Στη συνέχεια το σύμπλοκο INS/GR μεταφέρεται εντός του πυρήνα των κυττάρων όπου αλληλεπιδρά με μεταγραφικούς παράγοντες και έτσι αναστέλλει την έκφραση των γονιδίων της φλεγμονής. Τα INS περιλαμβάνουν διάφορα μόρια που είναι γνωστά ως παλαιότερα (Beclomethasone Dipropionate/BDP, Triamcinolone Acetonide/TAA, Flunisolide/FLU και Budesonide/BUD) και ως νεότερα (Fluticasone Propionate/FP, Mometasone Furoate/MF, Fluticasone Furoate/FF και Ciclesonide/CIC). Τα νεότερα INS συγκεντρώνουν αρκετά χαρακτηριστικά κριτήρια φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής για να πλησιάσουν σε αυτό που αποκαλείται ιδανικό INS. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι τα εξής: (1) υψηλού βαθμού συγγένεια, δραστηριότητα και ειδικότητα με τον υποδοχέα GR, (2) χαμηλή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα, (3) εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ και ταχεία συστηματική αποβολή και (4) χορήγηση μόνο μία φορά/ημέρα. Σε κλινικό επίπεδο της αντιμετώπισης των συμπτωμάτων φαίνεται ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερη διαφορά ανάμεσα στα διάφορα μόρια των INS που έχουμε σήμερα στη διάθεσή μας (παλαιότερα και νεότερα). Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες και την ασφάλεια των INS το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπό-

Nasal steroids: Are all of them the same...?

Chr. Grigoreas

Allergist, Athens, Greece

ABSTRACT Intranasal corticosteroids (INS) are effective treatments for allergic rhinitis, non allergic rhinitis and rhinosinusitis (with or without nasal polyps). The mechanisms of action of INS are related to their anti-inflammatory activities and their effects on the glucocorticoid receptor (GR) and cellular transcription processes. The most potent INS being Mometasone Furoate/MF, Fluticasone Propionate/FP and Fluticasone Furoate/FF. These compounds demonstrate negligible systemic absorption. Systemic absorption are higher among the older corticosteroids (Flunisolide/FLU, Beclomethasone Dipropionate/BDP, Triamcinolone Acetonide/TAA and Budesonide/BUD which have bioavailabilities in the range of 39–49%. As a class, the INS demonstrate comparable efficacy in treating allergic rhinitis conditions. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties confirm that the newer agents MF, FP, FF and Ciclesonide/CIC, exhibit negligible systemic absorption and would be expected to pose fewer risk for side effects. The newer agents, FP, MF, CIC and FP come remarkably close to the pharmacokinetic/pharmacodynamic criteria for the ideal INS because they have: (1) high degree of GR affinity, potency and specificity, (2) low systemic availability, (3) high rate of hepatic first-pass clearance and rapid elimination, and (4) once-daily dosing. Differences in safety between INS are exist, with the greatest concern being systemic exposure and effects on adrenal function in all patients and on growth in children. Newer INS (MF, FP, FF, CIC) with lower systemic availability may be preferable, and may closer to

Χρ. Γρηγορέας

Μενάνδρου 27, 152 38 Χαλάνδρι, Αθήνα
e-mail: chrgrigoreas@gmail.com

Chr. Grigoreas

27 Menandrou street, GR-152 38 Chalandri, Athens, Greece
e-mail: chrgrigoreas@gmail.com

φυση-επινεφρίδια και την ανασταλτική επίδραση στην ανάπτυξη (ύψος) των παιδιών. Τα νεότερα INS, συγκριτικά με τα αντίστοιχα παλαιότερα, φαίνεται ότι παρουσιάζουν μια σαφώς πλέον ικανοποιητική εικόνα όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες και την ασφάλεια ακόμη και για μακροπρόθεσμη χορήγηση τόσο σε ενηλίκους όσο και σε παιδιά. Σε κάθε περίπτωση η χορήγηση ενός INS εκ μέρους του ιατρού απαιτεί προσοχή, επαγρύπνηση, εφαρμογή της ορθής δοσολογίας, χορήγηση για το απαραίτητο χρονικό διάστημα και παρακολούθηση του ασθενούς (ιδιαίτερα όταν χορηγείται μαζί με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές/ICS).

1. Εισαγωγή

Το 1973 διαπιστώθηκε για πρώτη φορά ότι τα λεγόμενα τοπικά/ενδορρινικά κορτικοστεροειδή ή απλώς ρινικά στεροειδή (IntraNasal CorticoSteroids/INS), είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση όλων των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας (Allergic Rhinitis/AR) χωρίς να υπάρχει σημαντικός κίνδυνος για συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.¹ Η χρήση των INS αποτέλεσε μια πραγματική επανάσταση στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με AR,²⁻⁵ ενώ χρησιμοποιούνται με επιτυχία και στην αντιμετώπιση των ασθενών με μη αλλεργική ρινίτιδα (ιδιαίτερα του φαινοτύπου με τα χαρακτηριστικά της ενδογενούς ή αγγειοκινητικής ρινίτιδας)^{5,6} καθώς και με χρόνια ρινοπαραρρινοκολπίτιδα (με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες).⁷

Τα INS έχει αποδειχθεί ότι δρουν αποτελεσματικά και καταστέλλουν όλα τα συμπτώματα της AR όπως είναι η ρινική απόφραξη ή συμφόρηση («μπούκωμα»), η ρινόρροια, τα φταρνίσματα και ο ρινικός κνησμός. Χωρίς αμφιβολία υπερτερούν των H₁-αντιισταμινικών, τα οποία χορηγούνται από το στόμα ή τοπικά/ενδορρινικά, ιδιαίτερα όταν στα συμπτώματα της AR επικρατεί η ενοχλητική ρινική απόφραξη.^{8,9} Επίσης τα INS αποτελούν την πρώτη επιλογή σε ασθενείς με AR στους οποίους τα συμπτώματα χαρακτηρίζονται ως ιδιαίτερα επίμονα με αποτέλεσμα να εκδηλώνεται ο σοβαρός φαινότυπος της νόσου.¹⁰ Τα INS διαθέτουν 2 σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των κορτικοστεροειδών που χορηγούνται από το στόμα και παρεντερικά: (1) διαθέ-

the pharmacodynamic/pharmacokinetic criteria for the ideal therapeutic choice.

τούν την ίδια ή/και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και (2) στερούνται των γνωστών σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων που προκύπτουν από τη συστηματική απορρόφηση των κορτικοστεροειδών.¹¹⁻²¹

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1970 μέχρι σήμερα χρησιμοποιήθηκαν 8 σημαντικά INS τα οποία ανάλογα με τη χρονική περίοδο που κυκλοφόρησαν διακρίνονται στα παλαιότερα, στα νέα και στα νεότερα. Έτσι, τα παλαιότερα INS τα οποία είναι διαθέσιμα από τις δεκαετίες του 1970 και του 1980 περιλαμβάνουν τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη (Beclomethasone Dipropionate/BDP), το ακετονίδιο της τριαμσινολόνης (Triamcinolone Acetonide/TAA), τη φλουνιζολίδη (Flunisolide/FLU) και τη βουδεζονίδη (Budesonide/BUD). Τα νέα INS τα οποία είναι διαθέσιμα από τη δεκαετία του 1990, περιλαμβάνουν την προπιονική φλουτικαζόνη (Fluticasone Propionate/FP) και τη φουροϊκή μομεταζόνη (Mometasone Furoate/MF). Τα νεότερα INS τα οποία είναι διαθέσιμα από τη δεκαετία του 2000, περιλαμβάνουν τη φουροϊκή φλουτικαζόνη (Fluticasone Furoate/FF) και τη σικλεζονίδη (Ciclesonide/CIC).¹⁶

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να επικεντρώσουμε στις διαφορές που υπάρχουν ανάμεσα στα διαθέσιμα μόρια των INS οι οποίες εκπορεύονται κυρίως από τη φαρμακολογία (φαρμακοδυναμική, φαρμακοκινητική) των παραπάνω μορίων. Το γεγονός αυτό μπορεί να επηρεάζει τα κλινικά χαρακτηριστικά, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια που παρουσιάζουν τα διάφορα μόρια των INS τα οποία χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη.

2. Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης των INS σχετίζεται στενά με την αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα την οποία ασκούν στα κύτταρα και άλλους παράγοντες της λεγόμενης αλλεργικής φλεγμονής (πίνακας 1).^{17,22} Η δράση των κορτικοστεροειδών ασκείται διαμέσου της ενδοκυττάριας ενεργοποίησης του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (Glucocorticoid Receptor/GR). Στην ανενεργό κατάσταση ο GR υφίσταται ως ορμονικός υποδοχέας του κυτταροπλάσματος που συνδέεται με 2 αντίστοιχα πρωτεϊνικά μόρια. Η δέσμευση του μορίου ενός γλυκοκορτικοειδούς με τον GR έχει ως αποτέλεσμα τη δομική μεταβολή του συμπλέγματος που επιτρέπει την είσοδό του στον πυρήνα του κυττάρου όπου συνδέεται με ειδικές θέσεις του μορίου του DNA και δρα ως μεταγραφικός παράγοντας. Έτσι, ο GR μπορεί να ρυθμίζει την έκφραση των γόνων διαμέσου απ' ευθείας αλληλεπίδρασης με

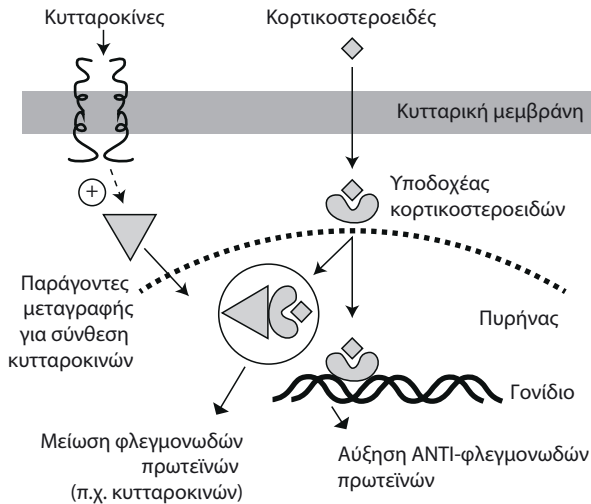
μεταγραφικούς παράγοντες όπως είναι ο πυρηνικός παράγοντας NF-Kappa B (nuclear factor – Kappa B) και η ενεργοποιητική πρωτεΐνη. Η αναστολή των 2 αυτών παραγόντων οδηγεί στην ελάττωση της παραγωγής κυτταροκινών και άλλων φλεγμονωδών μορίων. Ο παραπάνω μηχανισμός φαίνεται ότι είναι ο κυρίαρχος που σχετίζεται με τη γνωστή και ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση που ασκούν τα κορτικοστεροειδή.^{17,22,23} Στο σχήμα 1 παρουσιάζεται σε γραφική παράσταση ο μηχανισμός δράσης των κορτικοστεροειδών (INS).

Στο σχήμα 2 παρουσιάζεται η παθοφυσιολογία της οξείας ή πρώιμης και της όψιμης ή αργοπορημένης ή επιβραδυνόμενης φάσης της αλλεργικής φλεγμονώδους αντίδρασης οι οποίες στην AR εξελίσσονται στον ρινικό βλεννογόνο. Η πρώιμη φάση εκδηλώνεται εντός ολίγων λεπτών της ώρας από την έκθεση στο αλλεργιογόνο και προκαλείται κυρίως από τη δράση της ισταμίνης και των μεταβολιτών του αρα-

Πίνακας 1. Επίδραση των κορτικοστεροειδών (INS) στα κύτταρα της αλλεργικής φλεγμονής.²²

Κύτταρα	Επίδραση των κορτικοστεροειδών (INS)
T-λεμφοκύτταρα	Ελάττωση του αριθμού των κυκλοφορούντων κυττάρων, απόπτωση Αναστολή της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων Αναστολή της παραγωγής της IL-2 Αναστολή της αναπαραγωγής του υποδοχέα της IL-2 Αναστολή της παραγωγής της IL-4 Αναστολή του πολλαπλασιασμού που επάγεται από το αντιγόνο
Ηωσινόφιλα	Ελάττωση του αριθμού των κυκλοφορούντων κυττάρων, απόπτωση Ελάττωση του ποσοστού των κυττάρων στο επιθήλιο και στον βλεννογόνο Ελάττωση της προσέλευσης κυττάρων στην επιβραδυνόμενη φάση της αλλεργικής αντίδρασης Αναστολή της επιβίωσης των κυττάρων που επάγεται από την IL-4 και την IL-5
Μαστοκύτταρα/Βασεόφιλα	Ελάττωση του ποσοστού των κυκλοφορούντων κυττάρων Ελάττωση της προσέλευσης κυττάρων στην επιβραδυνόμενη φάση της αλλεργικής αντίδρασης Ελάττωση των μεσολαβητών που εκλύονται από τα μαστοκύτταρα μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο Ελάττωση της ισταμίνης που περιέχεται στα μαστοκύτταρα και απελευθερώνεται από αυτά
Ουδετερόφιλα	Ελάττωση της προσέλευσης κυττάρων μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο
Μακροφάγα/Μονοκύτταρα	Ελάττωση του ποσοστού των κυκλοφορούντων κυττάρων Αναστολή της απελευθέρωσης IL-1 Αναστολή της απελευθέρωσης IFN-γ Αναστολή της απελευθέρωσης TNF-α

IL: Ιντερλευκίνη, IFN: Ιντερφερόνη, TNF: Παράγοντας νέκρωσης όγκων



Σχήμα 1. Μηχανισμός δράσης των κορτικοστεροειδών.

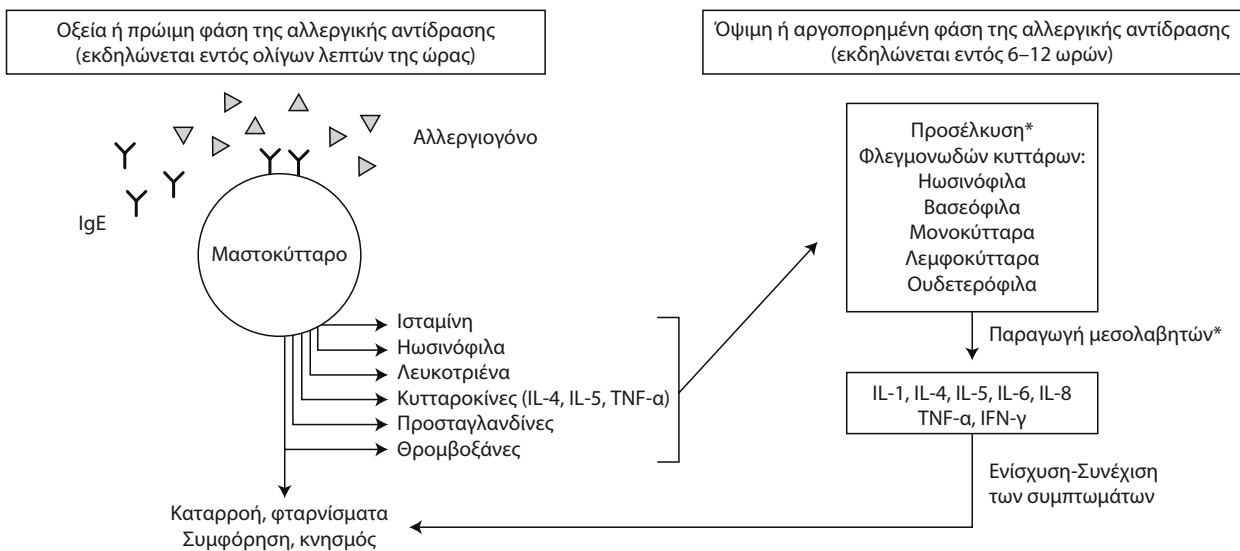
χιδονικού οξέος (λευκοτριένια, προσταγλανδίνες και θρομβοξάνες). Η επιβραδυνόμενη φάση εκδηλώνεται εντός 6–12 ωρών από την έκθεση στο αλλεργιογόνο και χαρακτηρίζεται από την εισροή στον ρινικό βλεννογόνο κυττάρων όπως Τ-λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και μεγάλα μονοπύρρηνα. Σημαντικό ρόλο στην AR διαδραματίζουν τόσο η διήθηση του ρινικού βλεννογόνου από ηωσινόφιλα (απελευθερώνουν τοξικές πρωτεΐνες όπως η κύρια

βασική πρωτεΐνη και η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη) όσο και η απελευθέρωση διαλυτών μεσολαβητών από όλα τα παραπάνω κύτταρα (όπως ιντερλευκίνες, παράγοντα της νέκρωσης των όγκων/TNFα και ιντερφερόνη-γ) που μαζί με τη συνεχιζόμενη απελευθέρωση λευκοτριενίων από τα ηωσινόφιλα και τα μαστοκύτταρα προάγουν, συντηρούν και συνεχίζουν τα συμπτώματα (σχήμα 2).^{14,24–26}

Τα INS, όπως φαίνεται στο σχήμα 2, δρουν απορυθμίζοντας την προσέλκυση και εισροή στον ρινικό βλεννογόνο των φλεγμονωδών κυττάρων και αναστέλλοντας την παραγωγή προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών κατά τη διάρκεια της όψιμης φάσης της αλλεργικής αντίδρασης. Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέλεσμα ότι σε ασθενείς με AR στους οποίους χορηγούνται INS διαπιστώθηκαν ελαττωμένα επίπεδα ισταμίνης, λευκοτριενίων και μαστοκυττάρων τόσο στις ρινικές εκκρίσεις όσο και στον ρινικό βλεννογόνο.^{14,24}

3. Μόρια των ενδορρινικών κορτικοστεροειδών (INS)

Η υδροκορτιζόνη αποτελεί το βασικό μόριο από το οποίο προέρχονται τα φυσικά και συνθετικά κορτικοστεροειδή. Ο λιποφιλικός χαρακτήρας ενός



*Σημεία στα οποία δρουν ανασταλτικά τα κορτικοστεροειδή

Σχήμα 2. Παθοφυσιολογία της πρώιμης και της όψιμης φάσης της φλεγμονώδους αλλεργικής αντίδρασης. Τα κορτικοστεροειδή δουν κυρίως κατά τη διάρκεια της όψιμης αντίδρασης αναστέλλοντας την προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων και των μεσολαβητών οι οποίοι παράγονται από τα παραπάνω κύτταρα.¹⁴

κορτικοστεροειδούς επιτρέπει την ταχεία απορρόφηση διαμέσου της επιφανείας των βλεννογόνων. Τα κορτικοστεροειδή που απορροφώνται συστηματικά, δεσμεύονται με πρωτεΐνες του πλάσματος και υπόκεινται σε μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ πριν αποβληθούν διαμέσου των ούρων.⁸ Στη συνέχεια θα αναφερθούν τα μόρια των INS τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί από τις αρχές της δεκαετίας του 1970 ως θεραπεία για την AR. Από αυτά στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται κυρίως η BDP, το TAA, η FLU, η BUD, η FP, η MF, η FF και η CIC για τα οποία η συνιστώμενη δοσολογία και τα διαθέσιμα σκευάσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 2.^{14,17}

3.1. Δεξαμεθαζόνη

Η Δεξαμεθαζόνη (Dexamethasone) χρησιμοποιείται υπό μορφή ρινικών ψεκασμών εδώ και αρκετά χρόνια και κυκλοφορεί ακόμη σε ορισμένες χώρες. Ήδη από το 1967 οι Norman et al²⁷ είχαν επισημάνει το γεγονός ότι η χορηγούμενη συνιστώμενη θεραπευτική δόση προκαλεί καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Αυτό προκύπτει διότι απουσιάζει ο μεταβολισμός πρώτης διόδου του φαρμάκου στο ήπαρ και διότι παρουσιάζει μεγάλο χρόνο ημισείας ζωής πλάσματος.⁸ Στην Ελλάδα κυκλοφορεί ένα σκεύασμα σε ρινικό εκνέφωμα για

Πίνακας 2. INS τα οποία χρησιμοποιούνται (σκευάσματα, mcg/δόση, δοσολογία σε ενήλικους και παιδιά.²²

INS (σκευάσματα, mcg/δόση)	Δοσολογία
Beclomethasone dipropionate/BDP (Clenil naspr.sus [®] 50 mcg/δόση, Rinosol m.d.nas.sp [®] 50 mcg/δόση)	E και Π>6 ετών: 100 mcg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνι, 2 φορές/ημέρα ή 50 mcg (1 ψεκασμός) σε κάθε ρουθούνι, 3–4 φορές/ημέρα Μέγιστη ημερήσια δόση: 400 mcg
Triamcinolone acetonide/TAA (Nasacort naspr sus [®] 55 mcg/δόση Nasatrim naspr sus [®] 55 mcg/δόση)	E και Π>12 ετών: 110 mcg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνι, 1 φορά/ημέρα Π 6–12 ετών: 55 mcg (1 ψεκασμός) σε κάθε ρουθούνι, 1 φορά/ημέρα
Budesonide/BUD (Aurid naspr sus [®] 100 mcg/δόση, Esonide naspr sus [®] 100 mcg/δόση κ.λπ.)	E και Π>6 ετών: 100 mcg (1 ψεκασμός) σε κάθε ρουθούνι, 2 φορές/ημέρα ή 200 mcg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνι, 1 φορά/ημέρα
Flunisolide/FLU, δεν είναι διαθέσιμη στην Ελλάδα	E: 58 mcg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνι, 2 φορές/ημέρα Π 6–14 ετών: 29 mcg (1 ψεκασμός) σε κάθε ρουθούνι, 2 φορές/ημέρα
Fluticasone propionate/FP (Flixotide Allergy naspr sus [®] 50 mcg/δόση, Flutinasal naspr sus [®] 50 mcg/δόση, Flutazole naspr sus [®] 50 mcg/δόση κ.λπ.)	E: 100 mcg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνι, 1 φορά/ημέρα ή 50 mcg (1 ψεκασμός) σε κάθε ρουθούνι, 2 φορές/ημέρα Π>4 ετών και έφηβοι: 50 mcg (1 ψεκασμός) σε κάθε ρουθούνι, 1 φορά/ημέρα
Mometasone furoate/MF (Nasonex naspr sus [®] 50 mcg/δόση, Nasamex naspr sus [®] 50 mcg/δόση, Mometasone/Target naspr sus [®] 50 mcg/δόση κ.λπ.)	E και Π>12 ετών: 100 mcg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνι, 1 φορά/ημέρα Π 2–11 ετών: 50 mcg (1 ψεκασμός) σε κάθε ρουθούνι, 1 φορά/ημέρα
Fluticasone furoate/FF (Avamys naspr sus [®] 27,5 mcg/δόση)	E και Π>12 ετών: 55 mcg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνι, 1 φορά/ημέρα Π 2–11 ετών: 27,5 mcg (1 ψεκασμός) σε κάθε ρουθούνι, 1 φορά/ημέρα
Ciclesonide/CIC, δεν είναι διαθέσιμη στην Ελλάδα	E και Π>12 ετών: 50 mcg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνι, 1 φορά/ημέρα

E: Ενήλικοι, Π: Παιδιά

ρινικούς ψεκασμούς (Dexa-Rhinaspray N[®]) που περιέχει συνδυασμό δεξαμεθαζόνης και ενός τοπικού αποσυμφορητικού (τραμαζολίνη/tramazoline) με αγγειοσυσπαστική δράση. Το παραπάνω σκεύασμα πρέπει να χορηγείται μόνο σε έντονα συμπτώματα ρινικής απόφραξης και για μικρό χρονικό διάστημα (4–7 ημέρες) για να αποφυγούμε τόσο τη συστηματική απορρόφηση της δεξαμεθαζόνης όσο και την πρόκληση φαρμακευτικής ρινίτιδας από την τραμαζολίνη.

3.2. Φωσφορικό Νάτριο της Βηταμεθαζόνης

Το φωσφορικό νάτριο της βηταμεθαζόνης (Beta-methasone Sodium Phosphate) ίσως χρησιμοποιείται ακόμη υπό τη μορφή ρινικών σταγόνων σε ορισμένες χώρες (όχι στην Ελλάδα). Όπως και η δεξαμεθαζόνη χορηγούμενο από τη ρινική οδό στις συνιστώμενες δόσεις παρουσιάζει μια μικρή αλλά υπαρκτή συστηματική απορρόφηση και δράση με αποτέλεσμα να μη συνιστάται η χρήση της και να προτιμώνται τα νεότερα μόρια.⁸

3.3. Βαλεριανική Βηταμεθαζόνη

Το 1968 οι Czarny and Brostoff²⁸ διαπίστωσαν αισιόδοξα αποτελέσματα με αυτό το μόριο (Betamethazone Valerate) το οποίο χορήγησαν υπό μορφή ρινικών ψεκασμών. Παρά το γεγονός ότι οι ιδιότητές του φαίνεται να είναι παρόμοιες με εκείνες της BDP, το μόριο αυτό δεν χρησιμοποιήθηκε για ενδορρινική χορήγηση σε καμία χώρα με εξαίρεση το Ηνωμένο Βασίλειο.⁸

3.4. Βουτυλεστέρας της Φλουοκορτινής

Το μόριο αυτό (Fluocortin Butylester) είναι ένα κορτικοειδές με αμελητέα συστηματική δραστηριότητα. Χορηγείται ενδορρινικά υπό μορφή σκόνης από μια ειδική συσκευή.²⁹ Διατέθηκε στην αγορά σε πολύ λίγες χώρες.

3.5 Διπροπιονική Βεκλομεθαζόνη (BDP)

Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά για τη δράση της BDP έγινε το 1973¹ ενώ κυκλοφόρησε για πρώτη φορά στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1974 και εν συνεχεία στις περισσότερες χώρες όλου του κόσμου. Στην Ελλάδα κυκλοφόρησε για αρκετά χρόνια με την εμπορική ονομασία Becotide Nasal spray[®] το οποίο δεν διατίθεται πλέον στη χώρα μας. Στην ελληνική

αγορά διατίθεται για ρινικούς ψεκασμούς με άλλες εμπορικές ονομασίες όπως είναι το Clenil Naspr.Sus.[®] (50 mcg/δόση) και το Rinosol Naspr. Sus[®] (50 mcg/δόση). Η BDP αποτελεί ένα μόριο για το οποίο υπάρχει αρκετά μεγάλη εμπειρία όσον αφορά στη χρήση του στις αεροφόρες οδούς (ανώτεροι και κατώτεροι). Έτσι, δεν είναι παράδοξο το γεγονός ότι συχνά χρησιμοποιείται ως ένα φάρμακο αναφοράς για τη μελέτη των νεότερων INS.^{30,31}

3.6. Φλουνιζολίδη (FLU)

Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά για την ενδορρινική χορήγηση της FLU ανέρχεται στο 1976.³² Σε αρκετές χώρες είναι διαθέσιμη σε μορφή δοσιμετρικής αντλίας ψεκασμού.³³ Η FLU δεν είναι διαθέσιμη στην ελληνική αγορά.

3.7. Ακετονίδιο της Τριαμσινολόνης (TAA)

Το TAA είναι ένα γνωστό μόριο κορτικοστεροειδούς το οποίο χρησιμοποιείται εκτεταμένα στη Δερματολογία με την εφαρμογή τοπικών σκευασμάτων. Κυκλοφορεί από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 σε διάφορες χώρες αρχικά με τη μορφή δοσιμετρικής ρινικής συσκευής αεροζόλης (aerosol) και στη συνέχεια με τη μορφή υδατικού διαλύματος αντλίας ψεκασμού (aqueous nasal spray).³⁴ Στην Ελλάδα διατίθεται με τις εμπορικές ονομασίες Nasacort Naspr. Sus.[®] (55 mcg/δόση) και Nasatrim Naspr.Sus.[®] (55 mcg/δόση).

3.8. Βουδεζονίδη (BUD)

Η BUD μελετήθηκε από τις αρχές της δεκαετίας του 1980³⁵ και έκτοτε κυκλοφορεί στις περισσότερες χώρες όλου του κόσμου σε διάφορες μορφές για ενδορρινική χορήγηση (δοσιμετρική συσκευή αεροζόλης, ρινική συσκευή ξηράς σκόνης και υδατικό διάλυμα αντλίας ψεκασμού). Στην Ελλάδα κυκλοφορούσε μέχρι πρόσφατα το πρωτότυπο σκεύασμα ως υδατικό διάλυμα αντλίας ψεκασμού (Pulmicort Nasal Aqua Spray[®], ενώ πλέον είναι διαθέσιμα πολλά γενόσημα σκευάσματα BUD για ενδορρινική χορήγηση (συνήθως 100 mcg/δόση) όπως Aurid Naspr. Sus.[®], Esonide Naspr.Sus.[®] κ.λπ. Η BUD αποτελεί ένα σημαντικό μόριο INS διότι ήταν το πρώτο από τα παλαιότερα ενδορρινικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή που συγκριτικά με τη BDP παρουσιάζει πλεονεκτήματα

όσον αφορά στην ασφάλεια (μεγαλύτερη αδρανοποίηση στο ήπαρ και μικρότερο χρόνο ημισείας ζωής στο πλάσμα).⁸

3.9. Προπιονική Φλουτικαζόνη (FP)

Η FP αποτελεί το πρώτο από τα νέα INS που έχουμε στη διάθεσή μας από τις αρχές της δεκαετίας του 1990. Στα πλεονεκτήματα του μορίου αυτού καταγράφεται η μικρού βαθμού βιοδιαθεσιμότητα και συστηματική απορρόφηση γεγονός που το κατατάσσει στα ασφαλή INS.³⁶ Στη χώρα μας το πρωτότυπο σκεύασμα (Flixotide Naspr. Sus[®]) είναι διαθέσιμο πλέον χωρίς συνταγογράφηση (Flixotide Allergy Naspr. Sus.[®]), ενώ είναι διαθέσιμα και αρκετά γενόσημα όπως Flutinasal Naspr. Sus.[®], και Flutarzole Naspr. Sus. (50 mcg/δόση). Σχετικά πρόσφατα κυκλοφόρησε INS με συνδυασμό FP και τοπικού αντιισταμινικού (αζελαστίνη/azelastine) του οποίου το εμπορικό όνομα είναι Dymista Naspr. Sus.[®]

3.10. Φουροϊκή Μομεταζόνη (MF)

Η MF αποτελεί το άλλο από τα νέα INS που έχουμε στη διάθεσή μας από τη δεκαετία του 1990. Στα πλεονεκτήματα του μορίου αυτού, όπως συμβαίνει και με την FP, καταγράφεται η σχεδόν αμελητέα βιοδιαθεσιμότητα και συστηματική απορρόφηση γεγονός που το κατατάσσει στα ασφαλή INS. Στην Ελλάδα διατίθεται ως πρωτότυπο σκεύασμα (Nasonex Naspr. Sus.[®]) και γενόσημα αντίστοιχα (Nasamex Naspr. Sus.[®] και Mometasone/Target Naspr. Sus.[®] κ.λπ.). Με κάθε ψεκάσμο αποδίδεται δόση 50 mcg.

3.11. Φουροϊκή Φλουκατιζόνη (FF)

Η FF αποτελεί το ένα από τα δύο νεότερα INS που κυκλοφόρησε τη δεκαετία του 2000. Στην Ελλάδα διατίθεται με την εμπορική ονομασία Avamys Naspr. Sus.[®] (27,5 mcg/δόση). Όπως και τα νέα INS (FP, MF) παρουσιάζει ελάχιστη βιοδιαθεσιμότητα και συστηματική απορρόφηση με αποτέλεσμα να κατατάσσεται στα ασφαλή μόρια.³⁸

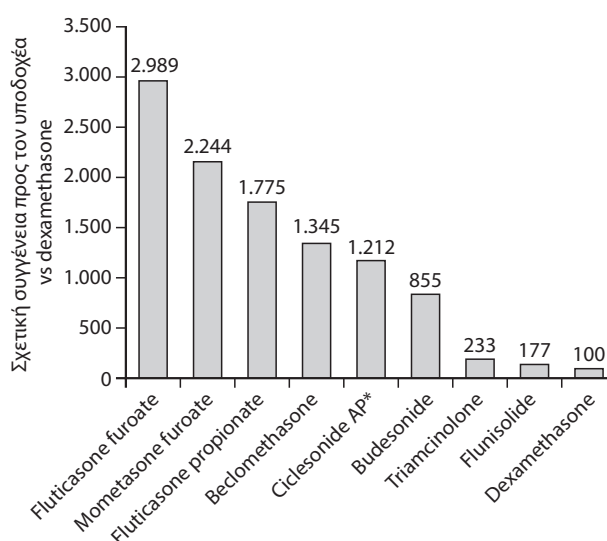
3.12. Σικλεζονίδη (CIC)

Η CIS αποτελεί το άλλο από τα δύο νεότερα INS που κυκλοφόρησε τη δεκαετία του 2000. Το ενεργό μόριο της CIC είναι ένας μεταβολίτης η desisobutyrylciclesonide (des-CIC) που προκύπτει από την ενδο-

γενή δράση εστερασών στο αρχικό μόριο της CIC. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της CIC είναι ιδιαίτερα χαμηλή λόγω της υψηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης (≥99%) και της ταχείας-εκτεταμένης πρώτης διόδου κάθαρσης στο ήπαρ.³⁹ Η CIC για ενδορρινική χορήγηση δεν διατίθεται στη χώρα μας.

4. Φαρμακοδυναμική

Η ισχύς/δραστικότητα των παραπάνω μορίων INS μπορεί να εκτιμηθεί με διάφορες μεθόδους πλην όμως συνήθως συσχετίζεται στενά με τη συγγένεια δέσμευσης με το GR. Στο σχήμα 3 παρουσιάζεται η σχετική συγγένεια δέσμευσης των διαφόρων INS στον υποδοχέα GR.^{14,17} Όπως φαίνεται στο σχήμα 3 η σχετική συγγένεια έχει ως εξής: FF>MF>FP>BDP>CIC>BUD>TAA>FLU>Δεξαμεθαζόνη.^{14,17} Με μια άλλη μέθοδο (μέθοδος Mc Kenzie), στην οποία συγκρίνεται η σχετική αγγειοσύσπασση και λεύκανση του δέρματος, η ισχύς των διαφόρων INS έχει ως εξής: FP>MF>BUD>FLU>TAA.^{22,40,41} Με τη χρήση μιας άλλης μεθόδου η ισχύς των διαφόρων INS διαμορφώθηκε ως εξής: MF>FP>TAA>PUD.^{17,42} Προς το παρόν δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα όσον αφορά στη συσχέτιση ανάμεσα στην ισχύ των INS με την κλινική αποτελεσματικότητα. Έτσι ένα μόριο INS με μεγαλύτερη ισχύ (συγγένεια δέσμευσης στον GR) δεν είναι απαραίτητο ότι σε κλινικό επίπεδο θα είναι περισσότερο αποτελεσματικό συ-



*Ενεργός μεταβολίτης της Ciclesonide

Σχήμα 3. Σχετική συγγένεια των INS προς τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (GR).^{14,17}

γκριτικά με ένα άλλο INS που διαθέτει μικρότερη αντίστοιχη ισχύ.^{14,17}

5. Φαρμακοκινητική

Η επιτυχία των INS σχετίζεται με το γεγονός της τοπικής εναπόθεσης του μορίου στην περιοχή της δράσης (ρις), την παραμονή του σε αυτή όσο το δυνατόν περισσότερο και τον περιορισμό της ποσότητας του μορίου το οποίο διέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες, οι οποίες παρουσιάζουν ενδιαφέρον, αποτελούν η λιποφιλικότητα και η συστηματική διαθεσιμότητα (απορρόφηση).¹⁷

5.1. Λιποφιλικότητα

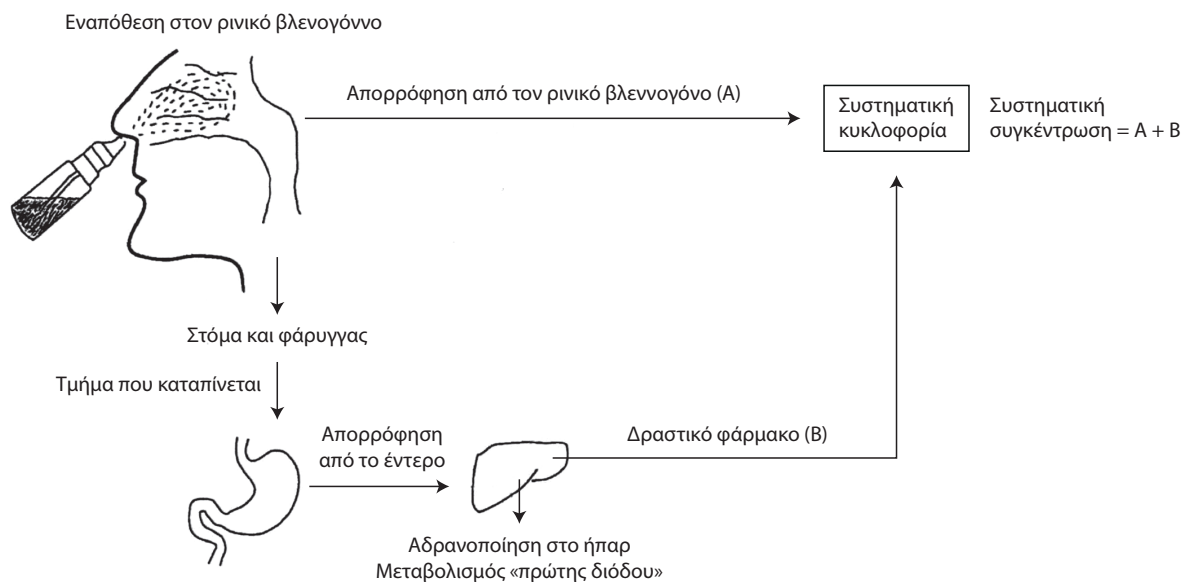
Όσο περισσότερο λιπόφιλο είναι ένα μόριο INS τόσο ταχύτερα απορροφάται από τον ρινικό βλεννογόνο και παραμένει περισσότερο στον ρινικό ιστό με αποτέλεσμα να αυξάνει τον βαθμό σύνδεσης με το GR.¹¹ Επίσης η λιποφιλικότητα συντελεί στην αύξηση της σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Σύμφωνα με τα παραπάνω η λιποφιλικότητα αποτελεί ένα χαρακτηριστικό το οποίο είναι ευνοϊκό για ένα μόριο INS. Όμως όσον αφορά στη συστηματική απορρόφηση, η λιποφιλικότητα μπορεί να συντε-

λεί στη συσσώρευση του μορίου σε άλλους ιστούς και πιθανόν να συντελεί σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι, ο ιδανικός συνδυασμός των ιδιοτήτων ενός INS περιλαμβάνει την υψηλού βαθμού λιποφιλικότητα με χαμηλού βαθμού απορρόφηση και ταχεία κάθαρση.¹⁷

Η σειρά της λιποφιλικότητας των INS διαμορφώνεται ως εξής: MF>FP>BDP>BUD>TAA>FLU.¹¹ Η CIC (και η des-CIC) παρουσιάζουν μεγαλύτερη λιποφιλικότητα συγκριτικά με τη FP. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι η λιποφιλικότητα της FP είναι 3 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της BDP, 300 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της BUD και τουλάχιστον 1000 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της FLU και του TAA.⁴¹

5.2. Βιοδιαθεσιμότητα (απορρόφηση)

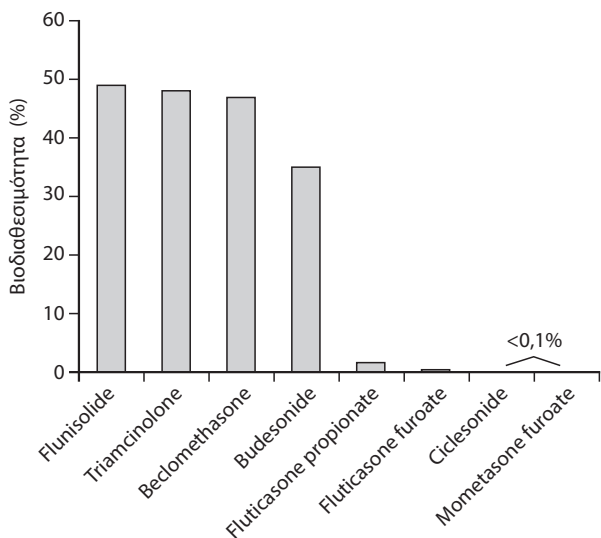
Η βιοδιαθεσιμότητα των INS παρουσιάζεται σε γραφική παράσταση στο σχήμα 4. Η ποσότητα του INS που θα φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία προκύπτει από το άθροισμα 2 τμημάτων (κλασμάτων) του μορίου τα οποία χαρακτηρίζονται ως A και B (σχήμα 4). Το τμήμα A προέρχεται από την απευθείας απορρόφηση του INS διαμέσου του ρινικού βλεννογόνου (είναι το κλάσμα του μορίου που ασκεί την τοπική αντιαλλεργική-αντιφλεγμονώδη δράση) και εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία. Ένα



Σχήμα 4. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα ενός INS αποτελεί το άθροισμα της απορρόφησης από το γαστρεντερικό σύστημα (B) και τον ρινικό βλεννογόνο (A).^{12,43}

άλλο τμήμα του INS δεν απορροφάται, και διαμέσου του στόματος και του φάρυγγα καταπίνεται και καταλήγει στον γαστρεντερικό σωλήνα. Το τμήμα αυτό απορροφάται στο έντερο και διαμέσου της αιματικής κυκλοφορίας φθάνει στο ήπαρ. Στο ήπαρ ένα κλάσμα από το μόριο αδρανοποιείται διαμέσου του μεταβολισμού που υφίσταται σε ανενεργούς μεταβολίτες (μεταβολισμός πρώτης διόδου). Όμως ένα κλάσμα από το παραπάνω τμήμα δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ και υπό τη μορφή δραστικού μορίου (B) απορροφάται και εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία. Το άθροισμα των τμημάτων A και B (A+B) αποτελεί τη συνολική ποσότητα του μορίου ενός INS που μπορεί να προκαλέσει τις συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (σχήμα 4).^{12,14,17,43}

Ο βαθμός της συστηματικής απορρόφησης είναι υψηλότερος όσον αφορά στα παλαιότερα μόρια INS όπως FLU, BDP, TAA και BUD (σχήμα 5).^{14,16,17} Εκτιμάται ότι περίπου το 1/3-1/2 της δόσης ενός παλαιότερου μορίου INS (FLU, TAA, BDP, BUD) όταν χορηγείται ενδορρινικά μπορεί να φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία. Για τη BUD η συστηματική έκθεση συμβαίνει κυρίως διαμέσου της απορρόφησης από τον ρινικό βλεννογόνο. Το πλεονέκτημα των νεότερων μορίων INS, όπως είναι η FP, η MF, η FF και η CIC, αποτελεί το γεγονός ότι είναι περισσότερο λιπόφιλα μόρια και υπόκεινται σε περισσότερο ταχύ και εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ με



Σχήμα 5. Βαθμός συστηματικής απορρόφησης (βιοδιαθεσιμότητα) των INS.^{14,16,17}

τελικό αποτέλεσμα την ουσιαστικά αμελητέα συστηματική απορρόφηση.^{14,16,17,41,44-46}

6. Κλινικά χαρακτηριστικά και αποτελεσματικότητα

Μέχρι πρόσφατα επικρατούσε η άποψη ότι τα INS πρέπει να χορηγηθούν για ημέρες ή ακόμη και εβδομάδες για να φθάσουν στο μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Επίσης η χρήση των INS κυρίως για την αντιμετώπιση χρόνιων συμπτωμάτων έχει ως αποτέλεσμα ότι λίγες μελέτες έχουν επικεντρώσει στην έναρξη δράσης αυτών των μορίων.¹¹ Η βελτίωση των συμπτωμάτων έχει διαπιστωθεί εντός 1-2 ημερών μετά τη χορήγηση των περισσότερων νέων μορίων INS.¹¹ Έτσι σε ασθενείς με εποχική AR η έναρξη δράσης της CIC διαπιστώθηκε ότι συμβαίνει σε 12 ώρες⁴⁷ ενώ σε ασθενείς με εποχική AR η έναρξη δράσης της MF αντίστοιχα σε 7 ώρες.⁴⁸ Σύμφωνα με τα παραπάνω δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι τα INS μπορεί να χρησιμοποιηθούν ακόμη και «κατ' επίκληση» ("as-needed") ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων.¹¹

Ο σχεδιασμός των διαφόρων INS τα οποία δρουν τοπικά στον ρινικό βλεννογόνο εξασφαλίζει σε αυτά τα μόρια πολύ καλή θεραπευτική σχέση συγκριτικά με την αντίστοιχη των κορτικοστεροειδών που χορηγούνται από το στόμα.⁴⁹ Οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των μορίων INS διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο ώστε να διευκολύνεται η τοπική στον ρινικό βλεννογόνο αντιφλεγμονώδης-αντιαλλεργική δράση με μικρό βαθμό ανεπιθύμητων ενεργειών. Όμως, κατά πόσο οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές διαφορές που έχουν διαπιστωθεί ανάμεσα στα μόρια INS, μπορεί να επηρεάσουν το κλινικό αποτέλεσμα δεν έχει αποσαφηνισθεί προς το παρόν τουλάχιστον. Έτσι, σύμφωνα με τα ισχύοντα διαθέσιμα δεδομένα φαίνεται ότι ένα ή περισσότερα INS δεν υπερéχουν έναντι κάποιου άλλου ή άλλων, όσον αφορά στην ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα.^{17,49,50} Σε έναν μεγάλο αριθμό από καλά σχεδιασμένες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι όλα τα INS (παλαιότερα και νεότερα) δρουν ικανοποιητικά και αντιμετωπίζουν με επιτυχία τα συμπτώματα σε ασθενείς τόσο με εποχική (seasonal) όσο και με ολοετή ή συνεχή (perennial) AR.^{14,17}

Οι διεθνείς οδηγίες για την AR αναφέρουν ότι τα INS αποτελούν την πλέον αποτελεσματική κατηγορία φαρμάκων για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της μέτριας-σοβαρής ή επίμονης μορφής της νόσου. Τα INS βελτιώνουν όλα τα συμπτώματα της AR συμπεριλαμβανομένης της ρινικής απόφραξης ή συμφόρησης («μπούκωμα»).²⁻⁵ Επίσης ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα INS βελτιώνουν και τα οφθαλμικά συμπτώματα όταν μαζί με την AR συνυπάρχει και η αλλεργική επιπεφυκίτιδα. Ανάμεσα στα INS, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα στα οφθαλμικά συμπτώματα, φαίνεται ότι η FF παρουσιάζει μια υπεροχή έναντι των άλλων.⁵¹ Γενικά τα INS είναι περισσότερο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση όλων των ρινικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με AR συγκριτικά με τα Η₁-αντιισταμινικά που χορηγούνται είτε από το στόμα είτε τοπικά (ενδορρινικά),⁵²⁻⁵⁴ τους ανταγωνιστές των λευκοτριενίων (Μοντελουκάστη)^{55,56} και τον συνδυασμό Η₁-αντιισταμινικών και Μοντελουκάστης.^{57,58}

Τα δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των INS στη μη αλλεργική ρινική νόσο είναι σαφώς λιγότερα συγκριτικά με την AR. Αυτό δεν αποκλείεται ότι αντανάκλα τον ετερογενή χαρακτήρα της μη αλλεργικής ρινίτιδας. Στον πλέον συχνό φαινότυπο της μη αλλεργικής-μη λοιμώδους ρινίτιδας που αποτελεί τη γνωστή ως ιδιοπαθή ρινίτιδα ή αγγειοκινητική ρινίτιδα ή μη αλλεργική ρινοπάθεια, τα INS έχει αποδειχθεί ότι είναι σε έναν βαθμό αποτελεσματικά με συνέπεια να θεωρούνται ως πρώτη γραμμή θεραπευτική επιλογή. Από τα διαθέσιμα INS μόνο η FP έχει λάβει την έγκριση από το FDA στις ΗΠΑ για τη θεραπεία της ολοετούς μη αλλεργικής ρινίτιδας ανεξάρτητα από την παρουσία ηωσινοφίλων στο ρινικό έκκριμα.^{6,14,17,22}

7. Ανεπιθύμητες ενέργειες/Ασφάλεια

Οι διαφορές όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες και την ασφάλεια ανάμεσα στα διάφορα INS επικεντρώνεται κυρίως στη συστηματική επίδραση που αντανάκλα στη λειτουργία των επινεφριδίων σε όλους τους ασθενείς και στην ανάπτυξη (ύψος) στα παιδιά. Οι μελέτες της φαρμακοκινητικής επιβεβαιώνουν ότι τα νεότερα INS όπως MF, FP, FF, και CIC διαθέτουν πολύ μικρού βαθμού-ελάχιστη (αμελητέα) συστηματική απορρόφηση με αποτέλεσμα λογικά να

αναμένεται ότι τα παραπάνω μόρια παρουσιάζουν πολύ μικρότερο κίνδυνο για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όμως, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η μεγαλύτερη δραστηριότητα των νεότερων INS μπορεί να συνεπάγεται κίνδυνο για την ασφάλεια ακόμη και όταν η απορρόφηση είναι πάρα πολύ μικρού βαθμού. Η δέσμευση των διαφόρων μορίων INS με πρωτεΐνες όπως είναι η αλβουμίνη και άλλοι βιολογικοί παράγοντες μπορεί να συμβαίνει τόσο τοπικά στο σημείο δράσης (ρινικός βλεννογόνο) όσο και στη συστηματική κυκλοφορία εφόσον ένα INS παρουσιάζει συστηματική απορρόφηση. Τα περισσότερα μόρια INS διαθέτουν υψηλού βαθμού δέσμευση με τις πρωτεΐνες που κυμαίνεται από 71% (TAA) μέχρι 99% (CIC, des-CIC). Μόνο το ελεύθερο φάρμακο είναι φαρμακολογικά ενεργό με αποτέλεσμα η υψηλού βαθμού δέσμευση των μορίων INS με τις πρωτεΐνες του ορού να αποτελεί το ζητούμενο για να περιορίζει τις δυνητικά συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.^{14,17,59}

7.1. Συστηματική επίδραση στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια

Η συστηματική επίδραση (καταστολή) των διαφόρων μορίων INS στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal/HPA) εκτιμάται με διάφορες μεθόδους οι οποίες ανιχνεύουν με μικρότερη ή μεγαλύτερη ευαισθησία/ειδικότητα την επίδραση αυτή.²¹ Σε παλαιότερες εργασίες που πραγματοποιήθηκαν πριν από το 2000 και οι οποίες έχουν ανασκοπηθεί από άλλους συγγραφείς φαίνεται ότι η επίδραση των INS στον άξονα HPA είναι μάλλον μη σημαντικού βαθμού και δεν αξιολογείται στην κλινική πράξη.^{21,43,60}

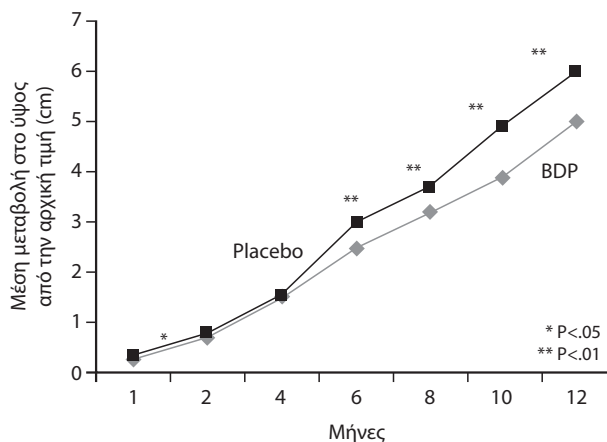
Οι νεότερες (μετά το 2000) αντίστοιχες μελέτες σε παιδιά και ενηλίκους αποδεικνύουν ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η τυχόν επίδραση των διαφόρων INS στον άξονα HPA είναι χωρίς ουσιαστική διαφορά συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo). Έτσι, μελέτες με την FP αποδεικνύουν απουσία της καταστολής του άξονα HPA⁶¹⁻⁶³ πλην όμως αυτό δεν ισχύει πάντοτε.^{64,65} Σε δύο μελέτες φαίνεται ότι η MF δεν επηρεάζει τον άξονα HPA,^{66,67} ενώ το ίδιο συμπέρασμα ισχύει για τη CIC⁶⁸ και την FF.⁶⁹ Σε μία άλλη μελέτη αποδείχθηκε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην καταστολή του άξονα HPA με τη χορήγηση BUD, MF, και TAA συγκριτικά με το placebo.⁷⁰ Συμπερασματικά φαίνεται ότι η συστηματική επίδραση των INS στον

άξονα HPA σε παιδιά και ενηλίκους (όταν τα INS χορηγούνται στην κανονική δόση) είναι μάλλον αμελητέα και χωρίς κλινική σημασία.

7.2. Συστηματική επίδραση στην ανάπτυξη (ύψος)

Η εκτίμηση της ανάπτυξης (ύψος) των παιδιών-εφήβων μπορεί να γίνει με την προσεκτική μέτρηση του ύψους είτε βραχυπρόθεσμα (εβδομάδες) είτε μεσοπρόθεσμα (μήνες) είτε μακροπρόθεσμα (έτος ή/και έτη). Από το 1980 χρησιμοποιείται η μέθοδος της κνημομετρίας, η οποία εκτιμά την αύξηση στα κάτω άκρα και έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύει ακόμη και τις ελάχιστες μεταβολές που μπορεί να συμβούν ανάμεσα σε μικρό χρονικό διάστημα (ακόμη και ημέρες).⁷¹ Όμως όταν εκτιμούμε την επίδραση των κορτικοστεροειδών στην ανάπτυξη, πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη ότι το κύριο αποτέλεσμα που ενδιαφέρει είναι το τελικό (αναμενόμενο) ύψος, παρά η ταχύτητα ανάπτυξης αυτή καθαυτή. Έτσι, οι μετρήσεις με κνημομετρία π.χ. για 1 μήνα, δεν συσχετίζονται με τον ετήσιο ρυθμό αύξησης. Αντίθετα, η επαναλαμβανόμενη κνημομετρία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα π.χ. 6 μήνες, βελτιώνει αυτή τη συσχέτιση. Τελικά, οι πλέον αξιόπιστες πληροφορίες για την επίδραση των κορτικοστεροειδών στην ανάπτυξη, προέρχονται από την προσεκτική-τακτική μέτρηση του ύψους των παιδιών για μεγάλο χρονικό διάστημα π.χ. τουλάχιστον για 12 μήνες και ιδανικά για 3 έτη.^{43,72}

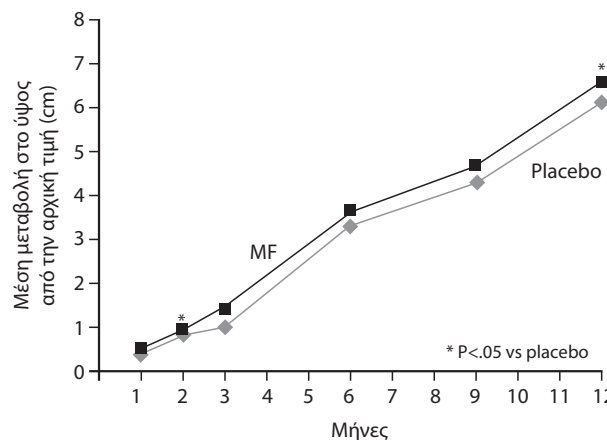
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα 2 παλαιότερων μελετών αποδείχθηκε ότι η BDP ασκεί ανασταλτική επίδραση στην ανάπτυξη (ύψος) των παιδιών.^{73,74} Στη μία από αυτές τα παιδιά στα οποία χορηγήθηκε BDP (168 mcg δύο φορές την ημέρα, δηλαδή συνολικά 336 mcg/ημέρα) παρουσίασαν ελάττωση της ταχύτητας ανάπτυξης συγκριτικά με τα παιδιά στα οποία χορηγήθηκε placebo.⁷⁴ Όπως φαίνεται στο σχήμα 6 η ελάττωση αυτή ήταν εμφανής ήδη από τους 6 μήνες (με στατιστικά σημαντικά επίπεδα) στα παιδιά που χορηγήθηκε BDP συγκριτικά με τα παιδιά στα οποία χορηγήθηκε placebo. Στο τέλος του έτους στα παιδιά στα οποία χορηγήθηκε BDP η ανάπτυξη ήταν 5 cm/έτος, ενώ στα παιδιά που χορηγήθηκε placebo η ανάπτυξη αντίστοιχα, ήταν 5,9 cm/έτος (P<0,01), (σχήμα 6).⁷⁴ Τα αποτελέσματα των μελετών για την επίδραση της BUD στην ανάπτυξη (ύψος) των παιδιών παρουσίασαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα καθώς σε 2 από αυτές δεν διαπιστώθηκε ανασταλτική επί-



Σχήμα 6. Η ανάπτυξη (ύψος) παιδιών κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας με BDP.⁷⁴

δραση^{75,76} ενώ στην άλλη φαίνεται ότι επηρεάζει την ανάπτυξη.⁷⁷

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα άλλων δύο μελετών τόσο η FP⁷⁸ όσο και η MF⁶⁷ φαίνεται ότι δεν επηρεάζουν ανασταλτικά το ύψος των παιδιών. Στη μία από αυτές σε παιδιά (3–9 ετών) με συνεχή ή ολοετή AR χορηγήθηκε MF (δόση 100 mcg/ημέρα) ή placebo για 1 έτος.⁶⁷ Όπως φαίνεται στο σχήμα 7 το μέσο ύψος για τις δύο ομάδες παιδιών σε θεραπεία (MF vs Placebo) ήταν παρόμοιο καθόλη τη διάρκεια του έτους παρακολούθησης ενώ η μεταβολή από το αρχικό ύψος δεν παρουσίαζε διαφορά (με εξαίρεση τον 2ο και 12ο μήνα). Ο μέσος ρυθμός ανάπτυξης ήταν 0,018 cm/ημέρα και για τις 2 ομάδες παιδιών σε θεραπεία (MF vs Placebo) χωρίς ουσιαστικά να υπάρχει διαφορά (σχήμα 7).⁶⁷ Η διαφοροποίηση στα αποτελέσματα ανάμεσα στη BDP^{73,74} και τα νεότερα INS (FP,⁷⁸ MF⁶⁷),



Σχήμα 7. Η ανάπτυξη (ύψος) παιδιών κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπεία με MF.⁶⁷

όσον αφορά στην ανάπτυξη (ύψος) των παιδιών, αποδίδεται στο γεγονός ότι η FP και η MF παρουσιάζουν μικρότερη βιοδιαθεσιμότητα συγκριτικά με τη BDP και αυτό μπορεί να ερμηνεύσει την επίδραση που ασκεί η τελευταία στο ύψος των παιδιών.

Σχετικά πρόσφατα είχαμε στη διάθεσή μας άλλες 2 μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της FF⁷⁹ και της TAA⁸⁰ στην ανάπτυξη (ύψος) των παιδιών. Και στις 2 μελέτες διαπιστώθηκε μια μικρού βαθμού αλλά υπαρκτή κατασταλτική επίδραση στο ύψος των παιδιών. Έτσι, στη μία μελέτη η μέση ταχύτητα ανάπτυξης στα παιδιά που χορηγήθηκε FF ήταν 5,19 cm/έτος έναντι 5,46 cm/έτος αντίστοιχα για τα παιδιά που χορηγήθηκε placebo.⁷⁹ Στην άλλη μελέτη η μέση ταχύτητα ανάπτυξης στα παιδιά που χορηγήθηκε TAA ήταν 5,65 cm/έτος έναντι 6,09 cm/έτος αντίστοιχα για τα παιδιά που χορηγήθηκε placebo.⁸⁰ Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι οι 2 παραπάνω μελέτες^{79,80} ακολούθησαν τις οδηγίες του FDA (Food and Drug Administration) των ΗΠΑ οι οποίες σχεδιάστηκαν για να ανιχνεύουν ακόμα και την πολύ μικρού βαθμού επίδραση των κορτικοστεροειδών στην ταχύτητα (ρυθμό) ανάπτυξης των παιδιών.²¹ Συμπερασματικά φαίνεται ότι αρχικά επικρατούσε η άποψη ότι, με εξαίρεση μόνο τη BDP, τα άλλα INS δεν επηρέαζαν το ύψος των παιδιών. Όμως σε νεότερες μελέτες αποδείχθηκε ότι και άλλα INS μπορεί να ασκούν έστω και μικρού βαθμού ανασταλτική επίδραση στην ανάπτυξη των παιδιών.

7.3. Συστηματική επίδραση στους οφθαλμούς

Από τις υπάρχουσες επιδημιολογικές και τυχαίοποιημένες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση INS σε ηλικιωμένους δεν συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση καταρράκτη,⁸¹ γλαυκώματος και αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης.^{68,82,83}

7.4. Ταυτόχρονη χορήγηση INS

και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κυρίως στα παιδιά όταν χορηγούνται ταυτόχρονα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (Inhaled Corticosteroidw/ICS) για το άσθμα και INS για την αλλεργική ρινίτιδα. Η ασφάλεια της παραπάνω θεραπείας με την ταυτόχρονη χορήγηση 2 κορτικοστεροειδών από διαφορετικές οδούς δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και τα δεδομένα που έχουμε στη διάθεσή μας είναι σαφώς περιορι-

σμένα. Ο προβληματισμός φυσικά προκύπτει από το γεγονός ότι αυξάνεται το φορτίο των κορτικοστεροειδών στον ανθρώπινο οργανισμό και τις πιθανές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν από το άθροισμα του INS και του ICS.^{17,21} Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των εργασιών που έχουμε στη διάθεσή μας φαίνεται ότι η ταυτόχρονη χορήγηση INS και ICS δεν αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής του άξονα HPA και της ελάττωσης-καταστολής της κορτιζόλης του οργανισμού.⁸⁴⁻⁸⁶

7.5. Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πλέον συχνές τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες των INS είναι η ξηρότητα, το αίσθημα καύσου στον ρινικό βλεννογόνο και η επίσταξη. Οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται στο 5-10% των ασθενών χωρίς να υπάρχει διαφοροποίηση ανάμεσα στα διάφορα μόρια των INS (με εξαίρεση ίσως την FLU που παρουσιάζει υψηλότερο ποσοστό επίσταξης).¹⁷ Η μακροχρόνια χορήγηση INS όπως αποδείχθηκε σε μελέτες με τη BDP,^{87,88} την MF⁸⁹ και την FP⁹⁰ δεν προκαλεί καταστροφή και ατροφία του ρινικού βλεννογόνου. Η ρινική λοίμωξη από *Candida* (καντιντίαση) που συμβαίνει με τη χορήγηση INS είναι εξαιρετικά σπάνια (σε αντίθεση με την αντίστοιχη στη στοματική κοιλότητα-φάρυγγα που οφείλεται στη χορήγηση ICS¹⁷).

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί σπάνια (μεμονωμένα) περιστατικά ασθενών με διάτρηση του ρινικού διαφράγματος μετά τη χρήση INS.^{91,92} Ο κίνδυνος αυτός χαρακτηρίζεται ως ασήμαντος ή αμελητέος καθώς τα INS χρησιμοποιούνται από το 1974 και έχουν χορηγηθεί σε πολλά εκατομμύρια ασθενείς κάθε χρόνο. Επίσης τελικά φαίνεται ότι η διάτρηση του ρινικού διαφράγματος συσχετίζεται όχι τόσο με τη χρήση INS αλλά κυρίως με τη διακοπή της αιματικής κυκλοφορίας στην περιοχή, η οποία αποδίδεται σε τραύμα, χειρουργική επέμβαση, κατάχρηση τοπικών αγγειοσυσπαστικών (αποσυμφορητικών) και χρήση κοκαΐνης.²¹ Το χλωριούχο βενζαλκόνιο (benzalkonium chloride) αποτελεί μια προσθετική συντηρητική χημική ουσία που ανευρίσκεται σε αρκετά σκευάσματα INS (κυρίως σε υδατικά διαλύματα αντλίας ψεκασμού). Παρά τον αρχικό προβληματισμό τελικά φαίνεται ότι η ουσία αυτή ακόμη και μετά από μακροχρόνια χορήγηση του INS δεν προκαλεί οποιαδήποτε βλαπτική δράση στον ρινικό βλεννογόνο.^{93,94}

8. Τα INS στην καθημερινή κλινική πράξη

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται οι παράγοντες που μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο για να προκαλέσουν ανεπιτυχές αποτέλεσμα στη χορήγηση των INS και οι διορθωτικοί χειρισμοί οι οποίοι μπορεί να αντιμετωπίσουν τα εν λόγω προβλήματα στην καθημερινή πράξη.⁹⁵ Στον πίνακα 4 επισημαίνονται οι παράμετροι που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη μακροπρόθεσμη χορήγηση INS ιδιαίτερα σε παιδιά.⁹⁵

9. Συμπεράσματα

Τα INS αποτελούν μια εξαιρετικά δραστική κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται με επι-

τυχία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με AR, μη AR και χρόνια ρινοπαρραρρινοκολπίτιδα (με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες). Στο κλινικό επίπεδο της αντιμετώπισης των συμπτωμάτων φαίνεται ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερη διαφορά ανάμεσα στα διάφορα μόρια των INS που έχουμε σήμερα στη διάθεσή μας. Όμως αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα πλέον υποστηρίζουν την άποψη ότι τα νεότερα INS, όπως είναι η FP, MF, CIC και FF συγκεντρώνουν αρκετά χαρακτηριστικά κριτήρια φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής για να πλησιάσουν σε αυτό που αποκαλείται ιδανικό INS. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι τα εξής: (1) υψηλού βαθμού συγγένεια, δραστικότητα και ειδικότητα με τον υποδοχέα GR, (2) χαμηλή συστηματική βιοδιαθεσιμότητα, (3)

Πίνακας 3. Παράγοντες που μπορεί να ευθύνονται για ανεπιτυχές αποτέλεσμα στη χορήγηση INS και διορθωτικοί χειρισμοί οι οποίοι απαιτούνται.⁹⁵

A/a	Παράγοντες (αιτίες)	Αντιμετώπιση
1.	Χρησιμοποιούνται σε μύτη με έντονη ρινική απόφραξη	Χρήση τοπικού (ρινικού) αποσυμφορητικού πριν από τη χορήγηση του INS για λίγες μόνο ημέρες ή χορήγηση συστηματικά στεροειδών (από το στόμα) για μικρό χρονικό διάστημα (λίγες ημέρες)
2.	Χορηγούνται για άμεση ανακούφιση	Ενημέρωση του ασθενούς για την έναρξη δράσης (εντός ολίγων ωρών πλην όμως τα καλύτερα αποτελέσματα θα εμφανισθούν σε 2–3 ημέρες). Ταυτόχρονη χορήγηση με ένα Η1-αντιισταμινικό νεότερης γενεάς (τοπικά ή από το στόμα)
3.	Η χρήση τους προκαλεί στην αρχή ρινικό ερεθισμό και άμεσο φτάρνισμα	Συνεχίζεται η θεραπεία με το INS. Τα συμπτώματα αυτά θα υποχωρήσουν με τη βελτίωση της αλλεργικής ή της μη αλλεργικής ρινίτιδας
4.	Προβληματισμός για τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Παρακολούθηση του ασθενούς. Ρινοσκόπηση κάθε 3–6 μήνες
5.	Φόβος για συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (κυρίως από τον ασθενή ή τους γονείς του αλλεργικού παιδιού)	Ενημέρωση του ασθενούς ή των γονέων του παιδιού. Χορήγηση των νεότερων INS (FP, FF, MF, CIC) για το απαραίτητο χρονικό διάστημα, στη μικρότερη δυνατή δόση που επιτυγχάνει ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα. Χορήγηση του INS μία φορά την ημέρα (πρωί). Για τη μακροπρόθεσμη χορήγηση INS ιδιαίτερα σε παιδιά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι παράμετροι που αναφέρονται στον πίνακα 4
6.	Προκαλείται αιμορραγικό ρινικό έκκριμα (επίσταξη)	Αλλαγή της συσκευής με τη χορήγηση άλλου νεότερου INS. Ενημέρωση για την τεχνική χορήγησης του INS ώστε ο ρινικός ψεκάσμος να μην κατευθύνεται άμεσα προς το ρινικό διάφραγμα
7.	Πτωχά ή ανεπαρκή κλινικά αποτελέσματα	Επανεξέταση. Έλεγχος ορθού τρόπου χορήγησης, δοσολογίας και γενικά συμμόρφωσης στη θεραπεία εκ μέρους του ασθενούς. Συνύπαρξη ή ανάπτυξη παρραρρινοκολπίτιδας (με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες) ή άλλου νοσήματος. Ρινίτιδα (αλλεργική και μη αλλεργική) που δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση INS (σπάνιο)

Πίνακας 4. Παράμετροι που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη μακροπρόθεσμη χορήγηση INS ιδιαίτερα σε παιδιά.⁹⁵

1. Εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή καταβάλλεται προσπάθεια για την αποφυγή του αλλεργιογόνου ή των αλλεργιογόνων με τον κατάλληλο περιβαλλοντικό έλεγχο
2. Ένδειξη χορήγησης INS: Ανεπαρκής ανταπόκριση στη χορήγηση H₁-αντιισταμινικών (από το στόμα ή τοπικά ενδορρινικά)
3. Ένδειξη χορήγησης INS: Καθημερινά σοβαρής μορφής συμπτώματα τα οποία επηρεάζουν σημαντικά τις καθημερινές δραστηριότητες του παιδιού (σχολείο, παιχνίδι κ.λπ.) ή την ποιότητα ζωής του ή συσχετίζονται με επιπλοκές/συνυπάρχοντα νοσήματα π.χ. άσθμα, παραρρινοκολπίτιδα, ωτίτιδα
4. Το INS χορηγείται για το απαραίτητο χρονικό διάστημα που καθορίζεται από την έκθεση στο αλλεργιογόνο ή στα αλλεργιογόνα
5. Χορηγείται ένα νεότερο INS (FP, FF, MF, CIC)
6. Το INS χορηγείται στη μικρότερη δυνατή δόση που εξασφαλίζει ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα
7. Το INS χορηγείται μία φορά/ημέρα (πρωί)
8. Τακτικός επανέλεγχος. Εφόσον το INS χορηγείται για μεγάλο χρονικό διάστημα παρακολούθηση της ανάπτυξης (ύψος) του παιδιού
9. Εξετάζεται η δυνατότητα και οι προϋποθέσεις για τη χορήγηση Ανοσοθεραπείας (υποδόρια ή υπογλώσσια) στην αλλεργική ρινίτιδα/άσθμα
10. Προσοχή όταν το INS χορηγείται μαζί με το εισηγμένο κορτικοστεροειδές/ICS για το άσθμα του παιδιού

εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης δόδου στο ήπαρ και ταχεία συστηματική αποβολή και (4) χορήγηση μόνο μία φορά/ημέρα. Τα παραπάνω νεότερα INS φαίνεται ότι παρουσιάζουν μια σαφώς περισσότερο ικανοποιητική εικόνα, συγκριτικά με τα αντίστοιχα παλαιότερα, όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες και την ασφάλεια ακόμη και σε μακροπρόθε-

ση χορήγηση τόσο στους ενηλίκους όσο και στα παιδιά. Σε κάθε περίπτωση η χορήγηση ενός INS εκ μέρους του Ιατρού απαιτεί προσοχή, επαγρύπνηση, εφαρμογή της ορθής δοσολογίας, χορήγηση για το απαραίτητο χρονικό διάστημα και παρακολούθηση του ασθενούς (ιδιαίτερα όταν τα INS χορηγούνται μαζί με ICS για το άσθμα).

Βιβλιογραφία

1. Mygind N. Local effect of intranasal beclomethasone dipropionate aerosol in hay fever. *Br Med J* 1973, 4:464–466
2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108(Suppl 5):S147–S336
3. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:S1–S84
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. *Allergy* 2008, 63(Suppl 86):8–160
5. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015, 70:474–494
6. Hellings PW, Klimek L, Cingi C et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017, 72:1657–1665
7. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology* 2012, 50(Suppl 23):1–298
8. Mygind N, Naclerio RM. Intranasal corticosteroids. In: Naclerio RM, Durham SR, Mygind N (eds) *Rhinitis. Mechanisms and Management*. Marcel Dekker, New York, 1999:221–256
9. Orban NT, Saleh H, Durham SR. Allergic and non-allergic rhinitis. In: Adkinson NJ Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER (eds) *Allergy, Principles and Practice*. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2009:973–990
10. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:428–433
11. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: How do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104:S144–S149
12. Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids: An endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106:S179–S190

13. Blaiss MS. Safety considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007, 28:145–152
14. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: Clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008, 63:1292–1300
15. Spahn JD, Covar R, Szeffler SJ. Glucocorticoids: Clinical pharmacology. In: Adkinson NJ Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER (eds) *Allergy. Principles and Practice*. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2009:1575–1589
16. Wolthers OD. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability on intranasal corticosteroids in allergic rhinitis. *Rec Pat Inflam Allergy Drug Disc* 2010, 4:118–123
17. Meltzer EO. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011, 31:545–560
18. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012, 22: 1–12
19. Petty DA, Blaiss MS. Intranasal corticosteroids topical characteristics: Side effects, formulation and volume. *Am J Rhinol Allergy* 2013, 27:510–513
20. Meltzer EO, Bensch GW, Storms WW. New intranasal formulations for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2014, 35:S11–S19
21. Bensch GW. Safety of intranasal corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016, 117:601–605
22. Meltzer EO. The treatment of vasomotor rhinitis with intranasal corticosteroids. *WAO Journal* 2009, 2:166–179
23. Pauwels R. Mode of action of corticosteroids in asthma and rhinitis. *Clin Allergy* 1986, 16:281–288
24. Onrust SV, Lamb HM. Mometasone furoate. A review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 1998, 56:725–745
25. Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 1991, 325:860–869
26. Wheatley LM, Togias A. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015, 372:456–463
27. Norman PS, Winkenwerder WL, Agbayani BF et al. Adrenal function during the use of dexamethasone aerosols in the treatment of ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1967, 40:57–61
28. Czarny D, Brostoff F. Effect of intranasal betamethasone-17-valerate on perennial rhinitis and adrenal function. *Lancet* 1968, 2:188–190
29. Orgel HA, Meltzer EO, Bierman CW. Intranasal fluocortin butyl in patients with perennial rhinitis: 12-month efficacy and safety study including nasal biopsy. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88:157–264
30. Edwards TB. Effectiveness and safety of beclomethasone dipropionate, an intranasal corticosteroid, in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995, 17:1032–1041
31. GlaxoSmithKline. *Beconase AQ (beclomethasone dipropionate) nasal aerosol prescribing information*. Research Triangle Park, NC, 2005. Last revised, December 2013
32. Turkeltaub PC, Norman PS, Crepea S. Treatment of ragweed hay fever with an intranasal spray containing flunisolide: a new synthetic corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol* 1976, 58:597–606
33. Pakes GE, Brogden RN, Heel RD et al. Flunisolide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rhinitis. *Drugs* 1980, 19:397–411
34. Jeal W, Faulds D. Triamcinolone acetonide. *Drugs* 1997, 53:257–280
35. Balle VH, Pedersen U, Engby B. Allergic perennial and non-allergic vasomotor rhinitis treated with budesonide nasal spray. *Rhinology* 1980, 18:135–142
36. Wiseman LR, Benfield P. Intranasal fluticasone propionate. *Drugs* 1997, 53:885–907
37. Davies RJ, Nelson HS. Once-daily Mometasone furoate nasal spray: Efficacy and safety of a new intranasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clin Ther* 1997, 19:27–38
38. Allen A, Down G, Newland A et al. Absolute bioavailability of intranasal fluticasone furoate in healthy subjects. *Clin Ther* 2007, 29:1415–1420
39. Dhillon S, Wagstaff AJ. Ciclesonide nasal spray. *Drugs* 2008, 68:875–883
40. Meltzer EO. The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non-allergic rhinitis with topical corticosteroids. *Allergy* 1997, 52:33–40
41. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 101:S434–S439
42. Smith CL, Kreutner W. *In vitro* glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung* 1998, 48:956–960
43. Γρηγορέας Χ. Ασφάλεια των ρινικών κορτικοστεροειδών. *Ελλην Αλλεργιολογία Κλιν Ανοσολ* 2001, 9:82–98
44. Edsbacker S, Andersson KE, Ryrfeldt A. Nasal bioavailability and systemic effects of the glucocorticoid budesonide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1985, 29:477–481
45. Szeffler SJ. Pharmacokinetics of intranasal steroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108:S26–S31
46. Nave R, Wingertzahn MA, Brookman S et al. Safety, tolerability and exposure of ciclesonide nasal spray in healthy and asymptomatic subjects with seasonal allergic rhinitis. *J Clin Pharmacol* 2006, 46:461–467
47. Ratner PH, Wingertzahn MA, van Bavel JH et al. Efficacy and safety of ciclesonide nasal spray in healthy and asymptomatic subjects with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:1142–1148
48. Berkowitz RB, Roberson S, Zora J et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc* 1999, 20:167–172
49. Boschetto P, Rogers DF, Fabbri LM. Corticosteroid inhibition of microvascular leakage. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143:605–609
50. Waddell An, Patel SK, Toma AG et al. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: is one better than another? *J Laryngol Otol* 2003, 117:843–845

51. Keith PK, Scadding GK. Are intranasal corticosteroids all equally consistent in managing ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2009, 25:2021–2041
52. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H₁-receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998, 317:1624–1629
53. Rinne J, Simola M, Malmberg H et al. Early treatment of perennial rhinitis with budesonide or cetirizine and its effects on long-term outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109:426–432
54. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H₁-receptor antagonists in allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002, 89:479–484
55. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005, 128:1910–1920
56. Ratner PH, Howland WC 3rd, Arastou R et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 90:536–542
57. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004, 34:259–267
58. Pullerits T, Praks L, Ristioja V et al. Comparison of nasal glucocorticoid, antileukotriene and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109:949–955
59. Derendorf H, Nave R, Drollmann A et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006, 28:1042–1050
60. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000, 55:16–33
61. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis assessed by symptoms, rhinomanometry and nasal cytology. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86:221–350
62. Grossman J, Banov C, Bronsky EA et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatrics* 1993, 92:594–599
63. Galant SP, Melamend IR, Nayak AS et al. Lack of effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2- and 3-year-old patients. *Pediatrics* 2003, 112:96–100
64. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 101:470–474
65. Skoner DP, Gentile D, Angelini B et al. The effects of intranasal triamcinolone acetonide and intranasal fluticasone propionate on short-term bone growth and HPA axis in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 90:56–62
66. Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Ther* 1997, 19:1330–1339
67. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate nasal spray. *Pediatrics* 2000, 105:E22
68. Omnaris (packet insert). Marlborough MA: Sunovion Pharmaceuticals Inc, 2006
69. Tripathy I, Sterling R, Clements D et al. Lack of effect on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function by once-daily fluticasone furoate nasal spray (FFNS) 110 mcg in children with perennial allergic rhinitis (PAR) * USAN approved name. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:S232
70. Wilson AM, Sims EJ, McFarlane LC et al. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 102:598–604
71. Mackenzie C. Knemometry. *Respir Med* 1994, 88(A):39–42
72. Allen DB. Do intranasal corticosteroids affect childhood growth? *Allergy* 2000, 55(Suppl 62):15–68
73. Rachelefsky GS, Chervinsky P, Meltzer EO. An evaluation of the effects of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray Vancenase AQ (VNS) on long-term growth in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 101:S236
74. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000, 105:E23
75. Wolthers OD, Pedersen S. Knemometric assessment of systemic activity of once daily intranasal dry-powder budesonide in children. *Allergy* 1994, 49:96–99
76. Murphy KR, Oryniak T, Simpson B et al. Recommended once-daily dose of budesonide aqueous nasal spray (Rhinocort Aqua[®]) does not suppress growth velocity in pediatric patients with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:S175
77. Wolthers OD, Pedersen S. Short-term growth in children with allergic rhinitis treated with oral antihistamine, depot and intranasal glucocorticosteroids. *Acta Paediatr* 1993, 82:635–640
78. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002, 23:407–413
79. Lee LA, Sterling R, Maspero J et al. Growth velocity reduced with once-daily fluticasone furoate nasal spray in prepubescent children with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014, 2:421–427
80. Skoner DP, Berger WE, Gawchik SM et al. Intranasal triamcinolone and growth velocity. *Pediatrics* 2015, 135:e348–e356

81. Derby L, Maier WC. Risk of cataract among users of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 15:912–916
82. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF et al. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997, 277:722–727
83. Veramyst (package insert). Research Triangle Park NC: GlaxoSmithKline, 2007
84. Sheth KK, Cook CK, Philpot EE et al. Concurrent use of intranasal and orally inhaled fluticasone propionate does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function. *Allergy Asthma Proc* 2004, 25:115–120
85. Wilson AM, Lipworth BJ. 24 hour and fractionated profiles of adrenocortical activity in asthmatic patients receiving inhaled and intranasal corticosteroids. *Thorax* 1999, 54: 20–26
86. Ratner P, Wingertzahn M, Hall N et al. Effects of coadministration of intranasal ciclesonide (CIC) and inhaled beclomethasone dipropionate (BDP) on cortisol suppression. *J Allergy Clin Immunol* 2006, Suppl:S259
87. Brown HM, Storey G, Jackson FA. Beclomethasone dipropionate aerosol in treatment of perennial and seasonal rhinitis: a review of five years' experience. *Br J Clin Pharmacol* 1977, 4(Suppl 3):283S–286S
88. Holopainen E, Malmberg H, Binder E. Long-term follow-up of intra-nasal beclomethasone treatment: a clinical and histologic study. *Acta Otolaryngol* 1982, 93:270–273
89. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, 118:648–654
90. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T et al. 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol* 1998, 23:69–73
91. Døsen LK, Haye R. Nasal septal perforation 1981–2005: changes in etiology, gender and size. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2007, 7:1
92. Lanier B, Kai G, Marple B et al. Pathophysiology and progression of nasal septal perforation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 99:473–479
93. Scadding GK, Lund VJ, Holmstrom M et al. Clinical and physiological effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. *Rhinology* 1991, 11(Suppl):37–43
94. Braat JPM, Ainge G, Rijntjes E. The lack of effect of benzalkonium chloride on the cilia of the nasal mucosa in patients with perennial allergic rhinitis: A combined functional, light and electron microscopy (SEM and TEM) study. *Allergy Clin Immunol News* 1994 (Suppl 2):167
95. Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Thestrup-Pedersen K. *Essential Allergy*. Second edition. Blackwell Science, Oxford, 1996:195–251

Θυρεοειδοπάθεια και χρόνια κνίδωση

Ε. Κχατάπ, Κ. Πίτσιος

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Κύπρος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση αφορά περίπου στο 0,5–1% του πληθυσμού, ενώ η αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια στο 5% του γενικού πληθυσμού. Το 1983 περιγράφηκε για πρώτη φορά συσχέτιση μεταξύ των δύο παθήσεων, η οποία έχει αποδειχθεί με αρκετές μελέτες μέχρι σήμερα. Πολλοί επιστήμονες υποστηρίζουν την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ των δύο παθήσεων και μέχρι στιγμής υπάρχουν τρεις διαφορετικές θεωρίες που προσπαθούν να την εξηγήσουν. Οι θεωρίες αυτές υποστηρίζουν την εμπλοκή της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, την ύπαρξη «αυτοαλλεργικού» μηχανισμού και τη συσχέτιση της IL-6 και των ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η αποτελεσματικότητα της θυροξίνης ως εναλλακτική επιλογή σε ανθεκτικές μορφές χρόνιας κνίδωσης. Είναι σημαντική η κατανόηση της παθοφυσιολογικής συσχέτισης μεταξύ χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης και θυρεοειδικής αυτοανοσίας, ώστε να ανοιχτούν δρόμοι για την εύρεση μιας κατάλληλης και αποτελεσματικής εναλλακτικής θεραπείας σε ασθενείς με ανθεκτική χρόνια κνίδωση, οι οποίοι αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού.

1. Εισαγωγή

Η αυτοανοσία χαρακτηρίζεται από ένα δυσλειτουργικό ανοσοποιητικό σύστημα. Οι αυτοάνοσες ασθένειες, γενικά, μπορεί να επηρεάζουν είτε μόνο ένα συγκεκριμένο όργανο ή μπορεί να είναι συστηματικές.¹

Το 1983, οι Leznoff et al,² περιέγραψαν για πρώτη φορά την ύπαρξη κάποιας συσχέτισης μεταξύ της

Thyroid autoimmunity and chronic urticaria

E. Khattab, C. Pitsios

Medical School, University of Cyprus, Cyprus

ABSTRACT Chronic spontaneous urticaria affects approximately 0,5–1% of the population, while autoimmune thyroiditis presents with an incidence of 5% in general population. Thyroid autoimmunity has been associated with chronic urticaria in a number of clinical studies, since 1983. Many scientists support a causal association between chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroiditis. Some studies demonstrated the implication of Thyroid-stimulating hormone, IL-6 and Treg-cells, while others demonstrated the involvement of "autoallergic" mechanism. After a high prevalence of thyroid autoimmunity in patients with Chronic Urticaria was described, improvement of urticaria symptoms after thyroid hormone replacement therapy in some patients was reported. Some authors have subsequently recommended the therapeutic use of levothyroxine in patients with Chronic Urticaria. A better understanding of the pathophysiological correlation between chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity is needed, in order to establish an alternative and effective therapeutic plan for resistant urticaria.

χρόνιας κνίδωσης και της θυρεοειδικής αυτοανοσίας. Αυτή η θεωρία επιβεβαιώθηκε αρκετές φορές, με διάφορες μελέτες, παρόλο που ακόμη δεν είναι απολύτως κατανοητή η μεταξύ τους συσχέτιση.^{2–4} Οι αυτοάνοσες διαταραχές του θυρεοειδούς και η χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση, εμφανίζονται συχνότερα σε γυναίκες, ηλικίας 20–50 ετών.⁵ Η επίπτωση της θυρεοειδικής αυτοανοσίας σε ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση (CIU) είναι τουλάχιστον διπλάσια από τον

Κ. Πίτσιος

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου,
Τ.Θ. 20537, 1678 Λευκωσία, Κύπρος
e-mail: pitsios@yahoo.com

C. Pitsios

Medical School, University of Cyprus,
P.O. Box 20537, 1678 Nicosia, Cyprus
e-mail: pitsios@yahoo.com

γενικό πληθυσμό.³ Επιπλέον, πολλές έρευνες έχουν δείξει πως το ποσοστό των θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με CIU, είναι σημαντικά μεγαλύτερο από το αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού, αν κι οι περισσότεροι έχουν ευθυρεοειδισμό.^{2,6,7}

Η συχνότητα εμφάνισης των θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων στη CIU είναι 12–33%, με τα αντι-TPO να είναι τα πιο συχνά εμφανιζόμενα.^{8–11} Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν μεγαλύτερη συχνότητα εκδήλωσης της θυρεοειδίτιδας Hashimoto (HT) σε ασθενείς με CIU, σε σχέση με τη λιγότερο συχνή εμφάνιση της νόσου Graves (GD).^{2,12,13}

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συνδέει τις δύο αυτές νόσους παραμένει άγνωστος.¹² Υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με το αν αυτή η συσχέτιση είναι σχέση αιτίου-αιτιατού ή κατά πόσο αποτελεί έκφραση ανεξάρτητης εκδήλωσης δύο ξεχωριστών αυτοάνοσων ασθενειών στον ίδιο ασθενή. Μερικοί αμφισβητούν την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης των δύο αυτών νοσημάτων και αποδίδουν το υψηλό ποσοστό εμφάνισης των θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων στη CIU, σε μια υποκείμενη τάση των ασθενών με κνίδωση για δημιουργία αυτοαντισωμάτων.^{14–15}

2. Χρόνια κνίδωση και αυτοανοσία

Η χρόνια κνίδωση έχει επιπολασμό 1% και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πομφού, ερυθήματος και κνησμού στο δέρμα, ενώ συχνά η έκθυση του εξανθήματος συνοδεύεται από αγγειοοίδημα.¹⁶ Η CIU αποτελεί τη μεγαλύτερη υποκατηγορία χρόνιας κνίδωσης. Στη CIU οι κνιδωτικές βλάβες εμφανίζονται αυθόρμητα χωρίς να υπάρχει κάποιος εμφανής εξωγενής παράγοντας, που να πυροδοτεί τη διαδικασία.^{17,18} Στις περισσότερες περιπτώσεις, αποτελεί αυτοπεριοριζόμενο νόσημα, με μέση διάρκεια 2–5 χρόνια.^{17,19} Παρόλ' αυτά, περίπου στο 20% των ασθενών τα συμπτώματα παραμένουν και μετά τα 5 χρόνια.¹⁷

Η συχνότητα διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως των αυτοάνοσων παθήσεων του θυρεοειδούς αδένου, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, φαίνεται να είναι αυξημένη σε ασθενείς με CIU.^{3,17,19,20} Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός των περισσότερων από αυτές τις νόσους περιλαμβάνει τη συμμετοχή πληθώρας κυττάρων και

μεσολαβητών, που επηρεάζουν πολλούς ιστούς και όργανα του σώματος.^{21,22} Μια σημαντική παρατήρηση αρκετών ερευνητών είναι πως η συνύπαρξη αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας (ή αντι-θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων χωρίς νόσηση) με χρόνια κνίδωση, οδηγούν σε μια κλινική εικόνα αυξημένης βαρύτητας και πολλές φορές ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία της κνίδωσης.^{5,23}

Αναφορικά με την παθογένεση της χρόνιας κνίδωσης, περίπου το 60% των περιπτώσεων της σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή IgE ανοσοσφαιρίνης, κυτταροκίνες παραγόμενες από τα T-λεμφοκύτταρα και την έκκριση αγγειοδραστικών παραγόντων, όπως ισταμίνη, προσταγλανδίνες, κινίνες και άλλες προφλεγμονώδεις ουσίες.^{24,25} Τα τελευταία χρόνια υποστηρίζεται έντονα πως σε 30–40% των ασθενών η νόσος έχει αυτοάνοση βάση. Σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται να υπάρχουν αυτοαντισώματα (IgG) έναντι του υποδοχέα υψηλής συγγένειας της ανοσοσφαιρίνης E (FcεRI), ή λιγότερο συχνά έναντι της ίδιας της IgE.^{11,17} Η σύνδεση των αυτοαντισωμάτων αυτών στην επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων και των βασεόφιλων, μπορεί να οδηγήσει στην αποκοκκίωσή τους, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κνιδωτικών βλαβών.²⁶

Σε βιοψία από κνιδωτική δερματική βλάβη διαπιστώνεται αποκοκκίωση των δερματικών σιτευτικών κυττάρων και περιαγγειακή λευκοκυτταρική διήθηση από λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα, που έχουν μεταναστεύσει τοπικά στη βλάβη. Από την αποκοκκίωση των σιτευτικών και των βασεόφιλων απελευθερώνεται ισταμίνη και άλλοι προφλεγμονώδεις παράγοντες, οι οποίοι προκαλούν τα συμπτώματα της χρόνιας κνίδωσης. Η ισταμίνη θεωρείται ο σημαντικότερος μεσολαβητής σε αυτή τη διαδικασία, δεδομένου ότι ο κνησμός αποτελεί το πρωτεύον και το πιο έντονο σύμπτωμα του ασθενούς, αλλά και λόγω της αποτελεσματικής συνήθως ανταπόκρισής του στην αντιισταμινική θεραπεία. Η λευκοκυτταρική διήθηση στη CIU, αλλά και η κλινική μορφή της νόσου είναι παρόμοιες με τη διαδικασία που συμβαίνει στην αλλεργική αντίδραση επιβραδυνόμενου τύπου (υπερευαισθησία τύπου IV).¹⁷

Παρόλο που στην επιβραδυνόμενου τύπου αντίδραση στο δέρμα υπάρχει ενεργοποίηση των σιτευτικών και των Th2 λεμφοκυττάρων που με υψηλά

επίπεδα IL-4 και IL-5, στις βλάβες της CIU ανευρίσκονται τόσο κυτταροκίνες τύπου Th2 (IL-4, IL-5) και από τα Th1 (INF- γ).¹⁷ Επίσης, έχουν εντοπιστεί και ανοσοσυμπλέγματα. Ακόμη, έχει δειχθεί σημαντική μείωση των Th22, σε ασθενείς με κνίδωση και δείκτες αυτοανοσίας, εν αντιθέσει με τους ασθενείς με κνίδωση χωρίς δείκτες αυτοανοσίας. Η μείωση αυτή των Th22 συνοδεύεται από ταυτόχρονη αύξηση των σιτευτικών κυττάρων.²⁶

Το τεστ αυτόλογου ορού (ASST) είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τον διαχωρισμό της αυτοάνοσης κνίδωσης σε σχέση με την κνίδωση χωρίς αυτοαντισώματα.²⁴ Τα ευρήματα αυτοανοσίας που προκύπτουν από διάφορες κλινικοεργαστηριακές τεχνικές είναι ένας συγχυτικός παράγοντας και η χρήση τους ως βιοδείκτες πιο πολύ δυσχεραίνει παρά διευκολύνει την κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της CIU με βάση την ύπαρξη αυτοανοσίας, αλλά και τη χρήση τους για θεραπευτική στρατηγική.¹⁷ Τέλος, έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα των HLA υποτύπων: DR4 και DQ8 στους ασθενείς με CIU, κάτι που ενισχύει τη θεωρία για την αυτοάνοση βάση της νόσου.²⁶

3. Θυρεοειδική αυτοανοσία

Οι αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες αφορούν περίπου στο 5% του γενικού πληθυσμού,²⁷ αποτελώντας έτσι μία από τις πιο συχνές αυτοάνοσες παθήσεις, (ποσοστό που ανέρχεται στο 30% όλων των αυτοάνοσων νοσημάτων).²⁸ Ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού (10–15%), έχει υποκλινική δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένου.¹⁰ Στο 3–6% του γενικού πληθυσμού ανιχνεύονται αντι-θυρεοειδικά αυτοαντισώματα.¹¹ Ασθενείς με ευθυρεοειδισμό που διαθέτουν αντι-θυρεοειδικά αντισώματα κινδυνεύουν να αποκτήσουν κλινικό υποθυρεοειδισμό.²⁹ Οι αυτοάνοσες νόσοι του θυρεοειδούς περιλαμβάνουν τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto (HT), τη νόσο Graves (GD), την ατροφική θυρεοειδίτιδα, τη θυρεοειδίτιδα της λοχειάς, τη σιωπηλή θυρεοειδίτιδα, τη θυρεοειδίτιδα Riedel και την IgG4-θυρεοειδίτιδα. Η κλινική εκδήλωση της θυρεοειδικής αυτοανοσίας είναι ο υπερθυρεοειδισμός ή θυρεοτοξίκωση (GD) και ο υποθυρεοειδισμός (HT).²⁸

Στην αιτιοπαθογένεια της θυρεοειδικής αυτοανοσίας συμβάλλουν τόσο γενετικοί (80%), όσο και περιβαλλοντικοί (20%) παράγοντες.^{27,28} Η συμβολή

της κληρονομικής προδιάθεσης στην ανάπτυξη της νόσου φαίνεται να είναι αρκετά σημαντική, με την εμπλοκή είτε θυρεοειδικών (Tg, TSHR) είτε ανοσορρυθμιστικών γονιδίων (CTLA-4, Foxp3, HLA, CD40, CD25), με το HLA-DR3 να ενοχοποιείται ως σημαντικός παράγων κινδύνου.²⁷ Είναι σημαντικό να υπογραμμίσουμε το γεγονός πως πολυμορφισμοί στα ανοσορρυθμιστικά αυτά γονίδια προδιαθέτουν και για άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Αυτό συμβαίνει διότι με την επίδραση της έκφρασής τους μπορεί να παρεμποδιστεί η σωστή ανάπτυξη κεντρικής και περιφερικής ανοσιακής ανοχής.²⁸

Όσον αφορά στην παθοφυσιολογία της νόσου, μελέτες δείχνουν μετανάστευση αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, λόγω απελευθέρωσης κυτταροκινών, μετά από καταστροφή των θυρεοειδικών κυττάρων. Κάτι τέτοιο μπορεί να προκληθεί υπό την επίδραση τοξινών, μικροβίων ή και λόγω περίσσειας ιωδίου.²⁸ Η θυρεοειδική αυτοανοσία χαρακτηρίζεται από ποικίλου βαθμού λεμφοκυτταρική διήθηση του αδένου, καθώς και από την ύπαρξη θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων, συχνότερα αντι-TPO και αντι-TG, παρά το γεγονός πως ο υπο- και υπερθυρεοειδισμός είναι δύο κλινικά διαφορετικές οντότητες, με θυρεοτοξίκωση στην GD και υποθυρεοειδισμό στην HT.^{12,27} Επομένως, υπάρχει κυτταρομεσολαβούμενη και μεσολαβούμενη από αντισώματα παθογένεση της νόσου.²⁹

Λόγω της μεγάλης ετερογένειας όσον αφορά στο πρότυπο παραγωγής κυτταροκίνης, φαίνεται πως τόσο τα Th1, όσο και τα Th2 εμπλέκονται σε όλους τους τύπους της θυρεοειδικής αυτοανοσίας. Η έκκριση χημειοκινών και κυτταροκινών, εντός του θυρεοειδούς, οδηγεί στη συσσώρευση λεμφοκυττάρων μέσα στον αδένου. Επίσης, τα θυρεοειδικά κύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις παράγοντες, που επιδεινώνουν και ενισχύουν την αυτοάνοση διαδικασία.³⁰ Τα λεμφοκύτταρα που διηθούν τον θυρεοειδή μπορούν να είναι άμεσα κυτταροτοξικά για τα θυλακίωδη θυρεοειδικά κύτταρα ή μπορεί να επηρεάσουν την κυτταρική λειτουργία τους έμμεσα μέσω της παραγωγής κυτταροκίνης, η οποία μεταβάλλει την ακεραιότητα του θυλακίου και επηρεάζει τη μεταβολική και ανοσολογική τους λειτουργία.³¹

Η θυρεοειδίτιδα Hashimoto χαρακτηρίζεται από καταστροφή των θυρεοειδικών θυλακίων και αντικατάστασή τους από θυρεοειδικό παρέγχυμα. Αυτή

η κατάσταση οδηγεί σε υποθυρεοειδισμό. Σε αντίθεση με τον μη-αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό, στην προκειμένη κατάσταση παρατηρείται θυρεοειδομεγαλία, με κλινική εμφάνιση τη βρογχοκήλη.¹ Η νόσος Graves προκαλείται από αντισώματα, τα οποία στοχεύουν και ενεργοποιούν υπέρμετρα τον TSH υποδοχέα, με αποτέλεσμα την υπέρμετρη έκκριση των T3 και T4 θυρεοειδικών ορμονών. Προκαλείται υπερλειτουργία του αδένου, που οδηγεί σε υπερτροφία και αυξημένη αγγειώσή του. Παρατηρείται βρογχοκήλη, καθώς και εξόφθαλμος, μυξοίδημα κ.λπ.³²

Η διάγνωση των παθήσεων αυτών τίθεται σχετικά εύκολα από τα κλινικά σημεία σε συνδυασμό με τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα, καθώς και την εύρεση θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων. Σήμερα, η ποικιλία των διαθέσιμων εξετάσεων, απεικονιστικών και βιοχημικών, έχουν απλοποιηθεί κατά πολύ τη διάγνωση.^{29,32} Τόσο ο αυτοάνοσος υποθυρεοειδισμός όσο και ο αυτοάνοσος υπερθυρεοειδισμός, αντιμετωπίζονται όπως οι μη-αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες. Στη Hashimoto χορηγούνται οι θυρεοειδικές ορμόνες, που είναι σε έλλειψη,²⁹ ενώ η Graves αντιμετωπίζεται με αντιθυρεοειδικά φάρμακα (προπυλθειουρακίλη, καρβιμαζόλη, μεθιμαζόλη), με ραδιενεργό ιώδιο ή με θυρεοειδεκτομή.³²

4. Επίδραση της θεραπείας του θυρεοειδούς στη χρόνια κνίδωση

Η αυτοάνοση μορφή της χρόνιας κνίδωσης αποτελεί μια επίμονη και βασανιστική κλινική οντότητα, που δύσκολα ανταποκρίνεται στη συμβατική αντιισταμινική αγωγή με τη συνήθη δοσολογία.^{19,33} Μέχρι στιγμής, ελάχιστες είναι οι αναφορές στη βιβλιογραφία όσον αφορά στη χρήση θυροξίνης ως εναλλακτική θεραπεία στην ανθεκτική χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση³⁴⁻³⁶ και η αξία της παραμένει σε μεγάλο βαθμό αμφισβητήσιμη. Τη δεκαετία του '90, οι Rumbly et al,³⁷ παρατήρησαν σημαντική βελτίωση των κνιδωτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με CIU και αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό, όταν λάμβαναν θυροξίνη ως θεραπεία του υποθυρεοειδισμού. Επίσης, παρατήρησαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων της κνίδωσης σε ευθυρεοειδικούς ασθενείς με αντιθυρεοειδικά αντισώματα και κνίδωση, μετά τη χορήγηση θυροξίνης. Μετά τη διακοπή της θυροξίνης τα

κνιδωτικά συμπτώματα αυτών των ασθενών επανεμφανίστηκαν.

Το 2012, οι Magen et al,³⁸ σε μια μελέτη με περισσότερα άτομα παρατήρησαν αρχικά μια μείωση του βαθμού εκδήλωσης της κνίδωσης μετά από χορήγηση L-θυροξίνης, ενώ η μέση δραστηριότητα της κνίδωσης μετά από 3-6 μήνες θεραπείας δεν είχε κάποια σημαντική μεταβολή. Μερικοί ερευνητές επισημαίνουν τη δράση της θυροξίνης στη μείωση των αντι-TG,³⁹ ενώ άλλοι θεωρούν πως μειώνει σημαντικά τη φλεγμονή.³⁵ Επίσης, είναι σημαντικό να αναφερθεί το γεγονός πως η μακροχρόνια χρήση θυροξίνης σε άτομα με ευθυρεοειδισμό θα προκαλέσει εξωγενή υπερθυρεοειδισμό, ενώ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πως προκειμένου η λεβοθυροξίνη να μπορέσει να επιτύχει ανακούφιση των κνιδωτικών βλαβών, πρέπει να φθάσει πρώτα σε αποτελεσματική συγκέντρωση στο πλάσμα, κάτι που χρειάζεται μερικές εβδομάδες.³⁴ Επομένως, ο ασθενής πρέπει να καλυφθεί με αντιισταμινική θεραπεία, τις πρώτες αυτές εβδομάδες.³⁵

Εν κατακλείδι, είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί το γεγονός πως η λεβοθυροξίνη, έχει αποκτήσει αρκετούς υποστηρικτές, που τη θεωρούν μια υπολογίσιμη εναλλακτική επιλογή σε περίπτωση αποτυχίας της συμβατικής θεραπείας για την κνίδωση, ακόμη και σε ασθενείς με ευθυρεοειδισμό.^{2,35-37,40,41} Παρολ' αυτά δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα ενός "placebo effect", εφόσον δεν πραγματοποιηθούν κλινικές δοκιμές για τη χρήση της θυροξίνης σε CIU.^{36,42}

5. Παθοφυσιολογική συσχέτιση

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συνδέει τη θυρεοειδική αυτοάνοση με τη χρόνια κνίδωση παραμένει άγνωστος. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν πως η σχέση μεταξύ των δύο αυτών παθήσεων δεν είναι αιτιολογική, αλλά οφείλεται στο ότι μοιράζονται μια κοινή ευαισθησία σε αυτοάνοσες ή χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες.^{3,39,42} Παρολ' αυτά έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεωρίες από πολλούς ερευνητές, που προσπαθούν να ερμηνεύσουν μια αιτιολογική σύνδεση μεταξύ της θυρεοειδοπάθειας και της κνίδωσης, οι οποίες αναλύονται εκτενέστερα παρακάτω. Είναι πλέον κοινά αποδεκτό πως η συχνότητα των ασθενών που εμφανίζουν αντιθυρεοειδικά

αντισώματα είναι αυξημένη σε ασθενείς με CIU. Οι Mozena et al,¹⁶ έχουν δείξει πως κανένα από τα θυρεοειδικά αυτά αντισώματα δεν είναι ικανό να επάγει άμεσα ενεργοποίηση και αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων.

Η πρώτη θεωρία που υποστηρίζεται αναφέρεται στην εμπλοκή της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), που ίσως να συνδέει με κάποιον τρόπο τις δύο αυτές νόσους. Διάφορες κυτταροκίνες επηρεάζουν την παραγωγή ορμονών με τη δέσμευσή τους σε ορισμένους υποδοχείς στους ενδοκρινείς αδένες, και αντιστρόφως, οι ορμόνες μπορεί να συνδέονται σε κύτταρα του ανοσιακού και να επηρεάζουν τη δράση τους.²³ Η TSH έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί άμεση ενεργοποίηση των T- και των B-λεμφοκυττάρων καθώς και των δενδριτικών κυττάρων, με απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οδηγώντας σε φλεγμονώδη κατάσταση που δεν επηρεάζει μόνο τον θυρεοειδή, αλλά και άλλα όργανα, όπως το δέρμα. Αυτή η διαδικασία είναι πιο έντονη όταν υπάρχει υπόβαθρο αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας.^{23,43,44} Πρόσφατα συσχετίστηκε ο υποδοχέας της TSH (TSHR) στην παθογένεση της κνίδωσης.⁴⁵ Ο TSHR ανιχνεύτηκε σε δερματικούς ινοβλάστες και μελανοκύτταρα, κάτι που υποδεικνύει τη συσχέτιση μεταξύ του θυρεοειδούς και του δέρματος. Πράγματι, οι θυρεοειδικές ορμόνες μεταβάλλουν την αρχιτεκτονική του δέρματος και την ομοιοστασία. Η αυξημένη έκφραση του TSHR στην περιοχή του πομφού σε σχέση με το υγιές δέρμα ενισχύει τη θεωρία συσχέτισης μεταξύ της TSH, των δερματικών ινοβλαστών και της ανοσιακής απάντησης στη CIU.⁴⁵

Μια δεύτερη θεωρία αναπτύχθηκε από τους Altrichter et al,⁴⁶ οι οποίοι διατύπωσαν την υπόθεση πως σε μια υποομάδα ασθενών με CIU ενεργοποιείται ένας «αυτοαλλεργικός» μηχανισμός. Συγκεκριμένα, εικάζεται ότι ασθενείς με θυρεοειδικά αυτοαντισώματα IgG για συγκεκριμένα αντιγόνα, μπορούν να εμφανίσουν και IgE αυτοαντισώματα έναντι των αντιγόνων αυτών, τα οποία στη συνέχεια λειτουργούν ως «αυτοαλλεργιογόνα». Για να αποδείξουν αυτή τους την υπόθεση μέτρησαν IgE-anti-TPO σε ασθενείς με κνίδωση και σε υγιείς. Παρατήρησαν πως η ανίχνευσή τους ήταν αυξημένη στους ασθενείς που είχαν IgG-anti-TPO⁺. Τα IgE-anti-TPO μπορούν να συνδεθούν με οποιοδήποτε κύτταρο εκφράζει στην επιφάνειά του τον υποδοχέα υψηλής συγγένειας για

την ανοσοσφαιρίνη E (FcεRI). Με τη σύνδεσή τους και την ενεργοποίησή τους στην επιφάνεια των σιτευτικών μπορούν να προκαλέσουν «αυτοαλλεργική» αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων. Επίσης, όσον αφορά στη CIU, είναι πιθανή η ύπαρξη μιμητικών αυτοαλλεργιογόνων, καθώς ο εξωκυτταρικός τομέας της TPO έχει ομοιότητα περίπου 45% με μυελοϋπεροξειδάσες από ηωσινόφιλα. Επίσης, η παραγωγή και η ανίχνευση IgE-anti-TPO μπορεί να περιλαμβάνει υπεροξειδάσες κοινών δερματικών παθογόνων, συμπεριλαμβανομένων και των μυκήτων. Αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων IgE-anti-TPO συνδέονται με αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων και αυξημένη C4 κατανόηση, που αποτελούν κοινά χαρακτηριστικά των αυτοάνοσων συνθηκών.

Η τρίτη θεωρία βασίζεται σε μια πρόσφατη παρατήρηση των ερευνητών πως τόσο η IL-6, όσο και τα T ρυθμιστικά (Tregs) λεμφοκύτταρα CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ παίζουν ρόλο στην παθογένεση της CIU, αλλά και της θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Η IL-6 έχει την ικανότητα να αυξάνει τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου (*in vitro*), κάτι που αποτελεί βασικό μηχανισμό στην παθογένεση της κνίδωσης. Φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα και την επιδείνωση της νόσου και μειώνεται σημαντικά μετά το πέρας της κνίδωσης. Σημαντικό είναι το γεγονός πως η αυξημένη πρόσληψη ιωδίου με την τροφή οδηγεί σε αύξηση της IL-6. Αυξημένα επίπεδα IL-6 έχουν βρεθεί και σε ασθενείς με HT, ενώ έχουν συσχετιστεί και με αυξημένα επίπεδα Th22, τα οποία με τη σειρά τους έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα αντι-TPO1.

Τα CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ αποτελούν κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα, που προστατεύουν από την αυτοάνοση. Οι δράσεις τους περιλαμβάνουν παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-10, IL-35), περιορισμό των κυτταροκινών που είναι σημαντικές για την κυτταρική αύξηση (IL-2), επιφανειακή έκφραση του κατασταλτικού συνυποδοχέα CTLA-4 και ρύθμιση της λειτουργίας των δενδριτικών κυττάρων. Μειωμένος αριθμός ή δυσλειτουργία των Tregs έχει συσχετιστεί με διάφορες αυτοάνοσες νόσους. Τα Tregs δεν είναι μόνιμα διαφοροποιημένα, αλλά έχει πρόσφατα δείχθει ότι σε ένα έντονα φλεγμονώδες περιβάλλον μπορεί να μετατρέπονται σε Th17. Σε αυτή τη διαφοροποίηση παίζει σημαντικό ρόλο η ισορροπία μεταξύ του TNF-β και της IL-6. Τόσο σε ασθενείς με CIU, όσο και σε ασθενείς με HT, υπάρχουν

μειωμένα επίπεδα των Tregs και αυξημένα επίπεδα των Th17. Αυτή η διαταραχή ισορροπίας Tregs/Th17 έχει επίσης συσχετιστεί και με τη βαρύτητα της νόσου, καθώς και με τα επίπεδα των αντιθυροειδικών αυτοαντισωμάτων.¹

6. Επίλογος

Είναι ευρέως αποδεκτό, πως η συχνότητα των αντιθυροειδικών αντισωμάτων, που ανευρίσκονται σε ασθενείς με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση και σε ασθενείς με θετικό τεστ αυτόλογου ορού, είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.⁴⁷ Η πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια κνίδωση και θυροειδική αυτοανοσία έχουν φυσιολογική λειτουργία του θυροειδούς. Μερικοί από αυτούς έχουν υποθυροειδισμό και λιγότερο συχνά υπερθυροειδισμό.¹¹ Συνιστάται, λοιπόν, έλεγχος για θυροειδική αυτοανοσία και για τη λειτουργία του θυροειδούς σε όλους τους ασθε-

νείς με χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται ταχεία αναγνώριση των ασθενών που χρειάζονται είτε θεραπεία υποκείμενης δυσλειτουργίας είτε παρακολούθηση του θυροειδούς. Μείζονα σημασία αποτελεί το γεγονός πως οι ασθενείς, στους οποίους συνυπάρχουν αυτές οι δύο καταστάσεις, έχουν να αντιμετωπίσουν μια βασανιστική κνίδωση, η οποία δεν ανταποκρίνεται στις υπάρχουσες θεραπείες. Επομένως, είναι απαραίτητο να γίνει κατανοητή η αιτιολογική και παθοφυσιολογική συσχέτιση των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων, όσον αφορά στην εύρεση της καταλληλότερης θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτών των ασθενών, που αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς επιθυμούν να ευχαριστήσουν τον Σ. Βαρθολομαίο για την πολύτιμη βοήθειά του.

Βιβλιογραφία

- Berghi N. Immunological Mechanisms Implicated in the Pathogenesis of Chronic Urticaria and Hashimoto Thyroiditis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2017, 16:358–366
- Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983, 119:636–640
- Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:1307–1313
- Pan X, Gu J, Shan Z. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2015, 48:804–810
- Missaka R, Penatti H, Silveira M, Nogueira CR, Mazeto GM. Autoimmune thyroid disease as a risk factor for angioedema in patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study. *Sao Paulo Med J* 2012, 130:294–298
- Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Anti-thyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112:218
- Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG et al. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009, 103:496–501
- Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001, 22:93–95
- O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005, 153:331–335
- Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B et al. Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far? *J Immunol Research* 2015, 979167:1–8
- Chomiciene A, Jurgauskiene L, Blaziene A. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity markers. *Cent Eur J Med* 2012, 7:736–741
- Kim YS, Han K, Lee JH et al. Increased Risk of Chronic Spontaneous Urticaria in Patients With Autoimmune Thyroid Diseases: A Nationwide, Population-based Study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017, 9:373–377
- Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004, 208:98–103
- Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005, 5:408–412
- Sheikh J, Saini SS, Kulczycki A Jr et al. A survey of allergists regarding the association of thyroid autoimmunity with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:1173–1175
- Mozena JD, Tiñana A, Negri J et al. Lack of a role for cross-reacting anti-thyroid antibodies in chronic idiopathic urticaria. *J Invest Dermatol* 2010, 130:1860–1865
- Saini SS. Chronic Spontaneous Urticaria Etiology and Pathogenesis. *Immunol Allergy Clin Am* 2014, 34:33–52
- Yadav S, Kanwar AJ, Parsad D et al. Chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity: Perplexing association. *Indian J Dermatol* 2013, 58:325
- Vartholomaios S, Kourkoulou M. Chronic Urticaria and Thyroid Autoimmunity. What new? *Ιατρ Χρον Βορειοδυτικής Ελλάδος* 2014, 10:56–58

20. Levy Y, Segal N, Weintrob Net et al. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003, 88:517–519
21. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2012, 11:754–765
22. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet* 2013, 382:797–808
23. Bumbacea RS, Popa LG, Orzan OA et al. Clinical and therapeutic implications of the association between chronic urticaria and autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinologica* (Buc) 2014, X:595–604
24. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A, Jenerowicz D et al. Thyroid function and thyroid autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Adv Dermatol Allergol* 2017, XXXIV:566–572
25. Aktar S, Akdeniz N, Ozkol HU et al. The relation of autologous serum and plasma skin test results with urticarial activity score, sex and age in patients with chronic urticaria. *Postep Derm Alergol* 2015, 32:173–178
26. Moy A, Murali M, Nazarian R. Identification of a Th2- and Th17-skewed immune phenotype in chronic urticaria with Th22 reduction dependent on autoimmunity and thyroid disease markers. *J Cutan Pathol* 2016, 43:372–378
27. Lee H, Li C, Hammerstad S et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015, 64:82–90
28. Tsatsoulis A, Fountas A. *Σύγχρονο Εγχειρίδιο Ενδοκρινολογίας*. Athens, 2015:79–127
29. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007, 36:595–615
30. Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004, 61:405–413
31. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res* 2015, 47:702–710
32. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007, 36:617–656
33. Wieder S, Maurer M, Lebwohl M. Treatment of Severely Recalcitrant Chronic Spontaneous Urticaria: A Discussion of Relevant Issues. *Am J Clin Dermatol* 2015, 16:19–26
34. Milchert M, Flicinski J, Ostanck L et al. Chronic Urticaria and Mild Arthritis Associated with Autoimmune Thyroid Disease: Successful Treatment with L-Thyroxine. *Ada Derm Venereol* 2007, 87:263–264
35. Gulec M, Kartal O, Caliskaner AZ et al. Chronic urticaria in patients with autoimmune thyroiditis: Significance of severity of thyroid gland inflammation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011, 77:477–482
36. Monge C, Demarco P, Burman KD et al. Autoimmune thyroid disease and chronic urticaria. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, 67:473–475
37. Rumblyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995, 96:901–905
38. Magen E, Mishal J. The effect of L-thyroxine treatment on chronic idiopathic urticaria and autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 2012, 51:94–97
39. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmun Rev* 2003, 2:69–72
40. Karaayvaz M, Caliskaner Z, Turan M et al. Levothyroxine versus ketotifen in the treatment of patients with chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *J Dermatolog Treat* 2002, 13:165–172
41. Bangash SA, Bahna SL. Resolution of chronic urticaria and angioedema with thyroxine. *Allergy Asthma Proc* 2005, 26:415–407
42. Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006, 30:31–37
43. Aversano M, Caiazzo P, Iorio G et al. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response. *Allergy* 2005, 60:489–493
44. Klecha AJ, Genaro AM, Gorelik G et al. Integrative study of hypothalamus-pituitary-thyroid-immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway. *J Endocrinol* 2006, 189:45–55
45. Silveiras MR, Fortes MR, Nascimento RA et al. Thyrotropin receptor gene expression in the association between chronic spontaneous urticaria and Hashimoto's thyroiditis. *Intern J Dermatol* 2017, 56:547–552
46. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 2011, 6:1–6
47. Bansal AS, Hayman GR. Graves' disease associated with chronic idiopathic urticaria: 2 case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009, 19:54–56

Εποχική κατανομή (μηνιαία μεταβολή) των ασθματικών παροξυσμών σε αλλεργικούς και μη αλλεργικούς ασθενείς με άσθμα

Χρ. Γρηγορέας,¹ Δ. Παπαθανασίου,²
Κ. Πεταλάς,² Δ. Βούρδας²

¹Αλλεργιολόγος, ²Αλλεργιολόγος, Αλλεργιολογικό Τμήμα,
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας (251 ΓΝΑ), Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο καθορισμός των μεταβολών ή διακυμάνσεων, ανά μήνα, των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) μπορεί να αποτελέσει έναν δείκτη αξιολόγησης των εκλυτικών παραγόντων του άσθματος και να αποβεί χρήσιμος στον σχεδιασμό προληπτικής στρατηγικής για την αντιμετώπιση της νόσου. Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να διαπιστώσουμε τη Μηνιαία Μεταβολή (ΜΜ) των ΑΠ σε ασθματικούς ασθενείς που έχουν τον Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΑΦΑ) συγκριτικά με ασθενείς που έχουν τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ). Καταγράψαμε αναδρομικά, κατά τη διάρκεια 20 ετών ή 240 μηνών (1990–2009), 3570 ΑΠ (2.313 σε άνδρες και 1.257 σε γυναίκες) σε 2.345 ασθενείς με ΑΦΑ και 2.585 ΑΠ (1.335 σε άνδρες και 1.250 σε γυναίκες) σε 1.518 ασθενείς με ΜΑΦΑ. Σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς διενεργήθηκαν 25 Δερματικές Δοκιμασίες (ΔΔ), που έγιναν με την επιδερμική μέθοδο του νυγμού (prick) σε συνήθη για τη χώρα μας εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (αεροαλλεργιογόνα). Ως θετική ΔΔ θεωρήθηκε η ανάπτυξη σε 20 min δερματικής αντίδρασης με μέση διάμετρο πομφού ≥ 3 mm. Οι ασθματικοί ασθενείς που είχαν ≥ 1 θετικές

Seasonal distribution (monthly variation) in asthma exacerbations in patients with the allergic and nonallergic phenotype of asthma

Chr. Grigoreas,¹ D. Papathanasiou,²
K. Petalas,² D. Vourdas²

¹Allergist, ²Allergist, Department of Allergology,
251 General Air Force Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT The recognition of clear seasonal (monthly) variation of Asthma Exacerbations (AE) in a particular area, may allow preventive strategies to be development. The aim of this study was to determine the seasonal (monthly) variation in AE in asthmatic patients according to Allergic Asthma Phenotype (AAP) or Nonallergic Asthma Phenotype (NAP). Data were retrospective obtained from the Department of Allergology of 251 General Air Force Hospital (Athens, Greece), between January 1990 and December 2009 (20 years or 240 months). The diagnosis of asthma was confirmed according to history, the symptoms and the respiratory function tests ($FEV_1/FEC < 0,7$ and reversibility upon bronchodilation $FEV_1 > 12\%$ and 200 mL). AE were defined as a deterioration in asthma symptoms resulting in the of a filled prescription for oral corticosteroids and/or emergency department visit and/or hospitalization because of asthma. In all asthmatic participants performed Skin Prick Test (SPT) to 25 common aeroallergens. SPT were considered positive if the mean wheal diameter was ≥ 3 mm. Asthmatic patients with at least one positive SPT were considered as al-

ΔΔ χαρακτηρίστηκαν ως αλλεργικοί (ΑΦΑ), ενώ όσοι είχαν αρνητικές όλες τις ΔΔ χαρακτηρίστηκαν ως μη αλλεργικοί (ΜΑΦΑ). Η διάγνωση του άσθματος ετέθη σύμφωνα με το ιστορικό, τα συμπτώματα, τον έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας ($FEV_1/FVC < 0,7$ και στη δοκιμασία βρογχοδιαστολής $FEV_1 > 12\%/200$ mL) και την ανταπόκριση στην αντιασθματική αγωγή. Ως ΑΠ χαρακτηρίστηκε η ανάγκη του ασθματικού ασθενούς για συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα λόγω επιδείνωσης των συμπτωμάτων της νόσου ή/και επίσκεψη σε ΤΕΠ Νοσοκομείου ή/και εισαγωγή στο Νοσοκομείο για το άσθμα. Οι ΑΠ ταξινομήθηκαν ανά μήνα στον οποίο εκδηλώθηκαν για όλα τα έτη της μελέτης και τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως ο μέσος όρος της ΜΜ (%) συγκριτικά με τον Γενικό Μέσο Όρο (ΓΜΟ) ολόκληρης της χρονικής περιόδου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώθηκε ότι η ΜΜ των ΑΠ σε ασθενείς με ΑΦΑ παρουσιάζεται αυξημένη τους μήνες Απρίλιο, Μάιο και Ιούνιο, ενώ αντίθετα όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ εμφανίζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον ΓΜΟ. Η ΜΜ των ΑΠ σε ασθενείς με ΜΑΦΑ είναι διαφορετική και παρουσιάζεται αυξημένη σε 2 χρονικές περιόδους του έτους: (1) τους μήνες Ιανουάριο, Φεβρουάριο, Μάρτιο και Απρίλιο και (2) τους μήνες Σεπτέμβριο Οκτώβριο και Νοέμβριο, ενώ αντίθετα όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ εμφανίζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον ΓΜΟ. Αυτή η εποχική κατανομή των ΑΠ ισχύει για όλους τους ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ και ΜΑΦΑ αντίστοιχα και είναι ανεξάρτητη από το φύλο (άνδρες, γυναίκες) και την ηλικία (≤ 14 ετών, 15–29 ετών, 30–44 ετών ≥ 45 ετών) παρά το γεγονός ότι διαπιστώνονται ορισμένες μεταβολές στις ηλικιακές ομάδες. Η αναγνώριση της εποχικής κατανομής (ΜΜ) των ΑΠ σε ασθενείς με ΑΦΑ και ΜΑΦΑ μπορεί να συντελέσει στη βελτίωση της αντιμετώπισης των ασθματικών ασθενών στη χώρα μας.

lergic (AAP) and patients with negative SPT were considered as nonallergic (NAP). AE are presented as monthly averages of these years (1990–2009) of combined data, as a percent above (+) or below (–) the average monthly value (%) for the 240 months under study. There were 3,570 AE (2,313 in males and 1,257 in females) in 2,345 patients with AAP and 2,585 AE (1,335 in males and 1,250 in females) in 1,518 patients with NAP. The results suggest that AE in the Athens region have a clear cut seasonal (monthly) variation in Greek patients with AAP and NAP. In asthmatic patients with AAP, an increase in AE occurred in April, May and June (in the rest of the months we have found a decrease in AE). In asthmatic patients with NAP, an increase in AE occurred twice a year: (1) in the first 4 months of the year (January, February, March and April) and (2) in the autumn (September, October and November). In the rest of the months we have found a decrease in AE in NAP patients. About the same seasonal (monthly) pattern of AE was found according the sex (males, females) and the age (≤ 14 years, 15–29 years, 30–44 years, ≥ 45 years). This study suggests that aeroallergens or other factors (viruses etc.) perhaps can exacerbate asthma in these periods of the year. These results may offer significant opportunities for improved management of asthma in our country.

1. Εισαγωγή

Το άσθμα αποτελεί μια συχνή χρόνια νόσο που προσβάλλει σε παγκόσμια κλίμακα περίπου 300 εκατομμύρια ενηλίκους και παιδιά,¹ ενώ ο επιπο-

λασμός της νόσου ανέρχεται κατά μέσον όρο στο 1–18% του γενικού πληθυσμού σε διάφορες χώρες.² Το άσθμα χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως βήχας, συρίττουσα αναπνοή (wheezing), συσφικτικό αίσθημα στον θώρακα και δυσκολία στην

αναπνοή (δύσπνοια) που παρουσιάζουν διαφοροποίηση και εκφράζουν τη διακύμανση όσον αφορά στην ένταση-βαρύτητα της νόσου στους ασθενείς σε διάφορα χρονικά διαστήματα.² Οι Ασθματικοί Παροξυσμοί (ΑΠ) αποτελούν οξεία ή υποξεία επεισόδια με επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου και της αναπνευστικής λειτουργίας που απαιτούν απαραίτητα την έναρξη ή την ενίσχυση της ήδη υπάρχουσας φαρμακευτικής θεραπευτικής αγωγής.² Οι ΑΠ εκδηλώνονται σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς πλην όμως διαπιστώνονται συχνότερα σε ασθενείς με περισσότερο σοβαρή-επίμονη νόσο και ευθύνονται σε έναν σημαντικό βαθμό για την κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας και των ασθενών.²⁻⁴

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι στο 16% των ΑΠ έχει ως αποτέλεσμα να απαιτηθεί νοσοκομειακή περίθαλψη και στο 84% είναι απαραίτητη η χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα για να μην απαιτηθεί εισαγωγή στο νοσοκομείο.⁵ Οι ΑΠ διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση της έκβασης του άσθματος τόσο στην καθημερινή κλινική πράξη, όσο και σε κλινικές μελέτες που αφορούν στη νόσο, παρά το γεγονός ότι απουσιάζει ένας ορισμός ο οποίος να είναι διεθνώς αποδεκτός.^{6,7} Ο ορισμός των ΑΠ που περιλαμβάνει μόνο το γεγονός ότι απαιτείται επίσκεψη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) του Νοσοκομείου ή/και εισαγωγή στο Νοσοκομείο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια περιστατικών στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων σε διάφορες μελέτες. Ίσως ο πλέον κατάλληλος ορισμός των ΑΠ είναι αυτός ο οποίος διατυπώθηκε σχετικά πρόσφατα και σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Θώρακα και της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ATS/ERS), περιλαμβάνει δεδομένα τα οποία σχετίζονται κυρίως με την αντιμετώπιση και όχι τόσο με τα συμπτώματα της νόσου. Έτσι, στον παραπάνω ορισμό των ΑΠ τονίζεται η ανάγκη για συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών ή/και επίσκεψη στο Νοσοκομείο (στο ΤΕΠ ή Εισαγωγή στο Νοσοκομείο) για το άσθμα.⁸

Παράγοντες οι οποίοι ενοχοποιούνται για την πρόκληση των ΑΠ είναι οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, τα εισπνεόμενα αλ-

λεργιογόνα (αεροαλλεργιογόνα), οι ρύποι της ατμόσφαιρας και οι αγχογενείς/πιεστικές καταστάσεις (stress).⁹ Παρά το γεγονός ότι οι ΑΠ μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια όλου του έτους, σε αρκετές περιπτώσεις είναι χαρακτηριστική η λεγόμενη εποχική κατανομή (έξαρση ορισμένων μηνών του έτους). Έτσι, οι ΑΠ σε παιδιά σχολικής ηλικίας 5-15 ετών παρουσιάζουν εντυπωσιακή έξαρση τους φθινοπωρινούς μήνες (σε μελέτες από τον Καναδά αναφέρεται ως η «επιδημία» του Σεπτεμβρίου/September "epidemic") και ύφεση κατά τους καλοκαιρινούς μήνες αντίστοιχα.¹⁰⁻¹³ Σε παιδιά μικρότερης ηλικίας (2-4 ετών), σε μεγαλύτερους εφήβους και σε νεαρούς ενήλικους (16-35 ετών) η εποχική κατανομή των ΑΠ είναι παρόμοια πλην όμως η επιδείνωση του Σεπτεμβρίου είναι σαφώς λιγότερο εμφανής, ενώ καθίσταται ουσιαστικά αμελητέα στους μεγαλύτερης ηλικίας ασθματικούς ασθενείς και ιδιαίτερα σε εκείνους >50 ετών. Στους παραπάνω μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς οι ΑΠ εκδηλώνονται κυρίως στους ψυχρούς μήνες του έτους (Δεκέμβριο και Ιανουάριο).^{9,14-16}

Ο καθορισμός της εποχικής κατανομής των ΑΠ που εκφράζεται ως μεταβολές ή διακυμάνσεις αυτών ανά μήνα, είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στην κλινική πράξη για τον σχεδιασμό προληπτικής στρατηγικής κυρίως με τη χρήση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Επίσης μπορεί να αποτελέσει έναν δείκτη για την ταυτοποίηση των εκλυτικών παραγόντων του άσθματος τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν στην εποχική κατανομή των ΑΠ σε ασθενείς, ανάλογα με τον αλλεργικό και μη αλλεργικό φαινότυπο της νόσου,^{17,18} είναι μάλλον περιορισμένα και περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών,¹⁹⁻²¹ δεν εξετάζουν πάντοτε τους ΑΠ αλλά τα συμπτώματα επιδείνωσης της νόσου και δεν προέρχονται από τη χώρα μας.²²⁻²⁶ Πρόσφατα μελετήσαμε την εποχική κατανομή (μηνιαία μεταβολή) των ΑΠ σε αλλεργικούς ασθματικούς ασθενείς που είχαν ευαισθητοποίηση μόνο σε αλλεργιογόνα γύρης²⁷ και μόνο σε ακάρεα της οικιακής σκόνης (*D. Farinae* και *D. Pteronyssinus*).²⁸ Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διαπιστώσουμε και να καταγράψουμε την εποχική κατανομή, που εμφανίζεται ως η Μηνιαία

Μεταβολή (ΜΜ), των ΑΠ σε ασθματικούς ασθενείς της χώρας μας οι οποίοι παρουσιάζουν τον Αλλεργικό Φαινότυπο του Άσθματος (ΑΦΑ), συγκριτικά με ασθενείς που έχουν τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο του Άσθματος (ΜΑΦΑ).

2. Υλικό και μέθοδος

Η μελέτη μας είχε αναδρομικό χαρακτήρα και χρησιμοποίησε τα δεδομένα των ασθματικών ασθενών οι οποίοι εξετάστηκαν και παρακολουθούνται στο Αλλεργιολογικό Τμήμα του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας (251 ΓΝΑ) στην Αθήνα. Η διάγνωση του άσθματος ετέθη σύμφωνα με το ιστορικό, την παρουσία των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων της νόσου, τον έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας (σπιρομέτρηση) και την ευνοϊκή ανταπόκριση στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής με εισπνεόμενα αντιασθματικά φάρμακα. Στον σπιρομετρικό έλεγχο, που έγινε με φορητό σπιρόμετρο τύπου Vitalograph, η διάγνωση του άσθματος ετέθη όταν ο λόγος FEV₁/FVC ήταν μειωμένος (<0,70) τουλάχιστον μία φορά και διαπιστώθηκε ότι ο FEV₁ αυξάνεται >12% και 200 mL με την εισπνοή βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, όπως είναι η σαλβουταμόλη (δοκιμασία αναστρεψιμότητας στη βρογχοδιαστολή) ή/και μετά από 4 εβδομάδες αντιφλεγμονώδους θεραπείας.^{2,29,30}

Σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς που συμπεριλάβαμε στη μελέτη μας διενεργήθηκαν Δερματικές Δοκιμασίες (ΔΔ) με εμπορικά εκχυλίσματα αλλεργιογόνων τα οποία ήταν τυποποιημένα και προήλθαν από διάφορες Εταιρείες (Allergopharma, ALK, Stallergenes, HAL). Ο αλλεργιολογικός έλεγχος με τις ΔΔ περιελάμβανε 25 συνήθη για τη χώρα μας εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (αεροαλλεργιογόνα).³¹ Επίσης οι ΔΔ περιελάμβαναν πάντοτε θετικό (διάλυμα Ισταμίνης/Histamine 1 g/L) και αρνητικό (ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού 0,9%) δείκτη ελέγχου για να διαπιστωθεί η αντιδραστικότητα του δέρματος. Οι ΔΔ έγιναν πάντοτε σε όλους τους ασθενείς την ίδια ώρα της ημέρας (πρωί) στην πρόσθια επιφάνεια του αντιβραχίου με την επιδερμική μέθοδο του νυγμού (prick).³² Η εκτίμηση του αποτελέσματος των ΔΔ γινόταν σε 20 λεπτά της ώρας (min) με τη μέτρηση

σε mm της μέσης διαμέτρου του πομφού (διήθησης) που είχε αναπτυχθεί στο δέρμα. Εφόσον η ΔΔ με αρνητικό δείκτη (ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού) παρουσίαζε αντίδραση με πομφό, τότε στην εκτίμηση αφαιρούσαμε τη μέση διάμετρο (mm) από τη μέση διάμετρο (mm) του πομφού των αλλεργιογόνων. Ως θετική ΔΔ θεωρήθηκε η ανάπτυξη δερματικής αντίδρασης με μέση διάμετρο πομφού ≥ 3 mm.³³ Οι ασθματικοί ασθενείς που είχαν ≥ 1 θετικές ΔΔ χαρακτηρίστηκαν ως αλλεργικοί που είχαν τον ΑΦΑ ενώ όσοι είχαν αρνητικές όλες τις ΔΔ χαρακτηρίστηκαν ως μη αλλεργικοί και συμπεριλήφθηκαν στον ΜΑΦΑ.

Ως ΑΠ ορίσθηκε, καταγράφηκε και συμπεριλήφθηκε στη μελέτη η ανάγκη του ασθματικού ασθενούς για συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα λόγω επιδείνωσης των συμπτωμάτων της νόσου ή/και εισαγωγή στο Νοσοκομείο ή/και επίσκεψη σε ΤΕΠ Νοσοκομείου για το άσθμα.⁸ Οι ΑΠ ταξινομήθηκαν ανά μήνα στον οποίο εκδηλώθηκαν κατά τη διάρκεια των ετών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, δηλαδή από το 1990 (1η Ιανουαρίου) μέχρι και το 2009 (31η Δεκεμβρίου) που αποτελεί χρονικό διάστημα 20 ετών ή 240 μηνών. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως ο μέσος όρος (%) της Μηνιαίας Μεταβολής (ΜΜ) των ΑΠ ανά μήνα (Ιανουάριο-Δεκέμβριο), συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου (Ιανουάριος 1990 έως και Δεκέμβριος 2009), σε ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ και ΜΑΦΑ ανάλογα με το φύλο (άνδρες, γυναίκες) την ηλικία (≥ 14 ετών, 15–29 ετών, 30–44 ετών, ≥ 45 ετών) και το σύνολο των εξετασθέντων. Η μελέτη μας είναι περιγραφική και δεν περιλαμβάνει δοκιμή υποθέσεων και στατιστική ανάλυση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε πίνακες και γραφικές παραστάσεις (σχήματα).

3. Αποτελέσματα

Συνολικά εξετάστηκαν 3.863 ασθματικοί ασθενείς από τους οποίους οι 2.305 ήταν άνδρες (59,7%) και οι 1.558 ήταν γυναίκες (40,3%). Συνολικά διαπιστώθηκαν 6.155 ΑΠ από τους οποίους οι 3.648 προήλθαν από άνδρες (59,3%) και οι 2.507 από γυναίκες (40,7%). Από τους 3.863 ασθματικούς ασθενείς

που εξετάστηκαν συνολικά οι 2.345 είχαν τον ΑΦΑ (60,7%) και οι 1.518 είχαν τον ΜΑΦΑ (39,3%). Από τους 6.155 ΑΠ που διαπιστώθηκαν συνολικά οι 3.570 (2.313 από άνδρες, 1.257 από γυναίκες) προήλθαν από ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ (58%) και οι 2.585 (1.335 από άνδρες, 1.250 από γυναίκες) προήλθαν από ασθματικούς ασθενείς που είχαν ΜΑΦΑ (42%). Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται ο αριθμός (N) των ασθματικών ασθενών που εξετάστηκαν και οι ΑΠ που καταγράφηκαν, σύμφωνα με τον αλλεργικό ή μη αλλεργικό φαινότυπο της νόσου (ΑΦΑ και ΜΑΦΑ, αντίστοιχα), το φύλο (άνδρες, γυναίκες), την ηλικία (≤ 14 ετών, 15–29 ετών, 30–44 ετών και > 50 ετών) και στον συνολικό αριθμό των εξετασθέντων.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται ο αριθμός (N) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη σε ασθματικούς ασθενείς (άνδρες, γυναίκες, σύνολο) που εκδήλωσαν τον ΑΦΑ (είχαν ≥ 1 θετικές ΔΔ). Επίσης στον ίδιο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μέσου όρου της ΜΜ των ΑΠ σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον Γενικό Μέσο Όρο (ΓΜΟ) ολόκληρης της χρονικής περιόδου στους άνδρες, στις γυναίκες και στο σύνολο των εξετασθέντων. Όπως φαίνεται στον πίνακα 2 η ΜΜ των ΑΠ στους άνδρες, στις γυναίκες και στο σύνολο των εξετασθέντων με ΑΦΑ παρουσιάζεται αυξημένη συγκριτικά με τον μέσο όρο τους μήνες Απρίλιο, Μάιο και Ιούνιο. Η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα υψηλή τον μήνα Μάιο. Όλους τους άλλους

μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ παρουσιάζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο.

Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται ο αριθμός (N) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη σε ασθματικούς ασθενείς (άνδρες, γυναίκες, σύνολο) που εκδήλωσαν τον ΜΑΦΑ (είχαν αρνητικές όλες τις ΔΔ). Επίσης στον ίδιο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μέσου όρου της ΜΜ των ΑΠ σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον ΓΜΟ ολόκληρης της χρονικής περιόδου στους άνδρες, στις γυναίκες και στο σύνολο των εξετασθέντων. Όπως φαίνεται στον πίνακα 3 η ΜΜ των ΑΠ στους άνδρες, στις γυναίκες και στο σύνολο των εξετασθέντων με ΜΑΦΑ παρουσιάζεται αυξημένη στους πρώτους μήνες του έτους (Ιανουάριο, Φεβρουάριο, Μάρτιο, Απρίλιο) και τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριο, Οκτώβριο, Νοέμβριο) ενώ στους άνδρες η αύξηση αυτή ισχύει και για τον μήνα Δεκέμβριο.

Τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ παρουσιάζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο. Στο σχήμα 1 παρουσιάζεται σε γραφική παράσταση ο μέσος όρος της ΜΜ των ΑΠ σε ποσοστό (%), συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου (1990–2009) ανάλογα με το φύλο (άνδρες, γυναίκες) σε ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ. Στο σχήμα 2 παρουσιάζονται τα αντίστοιχα αποτελέσματα στο σύνολο των ασθματικών ασθενών με ΑΦΑ. Στο σχήμα 3 παρουσιάζεται σε γρα-

Πίνακας 1. Αριθμός εξετασθέντων (N) ασθματικών ασθενών και οι ΑΠ που καταγράφηκαν σύμφωνα με τον αλλεργικό ή μη αλλεργικό φαινότυπο της νόσου (ΑΦΑ, ΜΑΦΑ), το φύλο (άνδρες, γυναίκες) και την ηλικία (≤ 14 ετών, 15–29 ετών, 30–44 ετών και ≥ 45 ετών).

Ηλικία (έτη)	Φύλο	Άνδρες				Γυναίκες				Σύνολο			
		ΑΦΑ		ΜΑΦΑ		ΑΦΑ		ΜΑΦΑ		ΑΦΑ		ΜΑΦΑ	
		N	ΑΠ	N	ΑΠ	N	ΑΠ	N	ΑΠ	N	ΑΠ	N	ΑΠ
≤ 14		257	479	401	806	124	206	289	523	381	685	690	1329
15–29		863	1.108	160	209	221	356	94	123	1.084	1.464	254	332
30–44		343	546	85	152	299	456	182	281	642	1.002	267	433
≥ 45		106	180	90	168	132	239	217	323	238	419	307	491
Σύνολο		1.569	2.313	736	1.335	776	1.257	782	1.250	2.345	3.570	1.518	2.585

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, ΑΦΑ: Αλλεργικός Φαινότυπος του Άσθματος, ΜΑΦΑ: Μη Αλλεργικός Φαινότυπος του Άσθματος

Πίνακας 2. Αριθμός (N) και MM (%) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη σε ασθματικούς ασθενείς (άνδρες, γυναίκες, σύνολο) με ΑΦΑ (θετικές ≥ 1 ΔΔ).

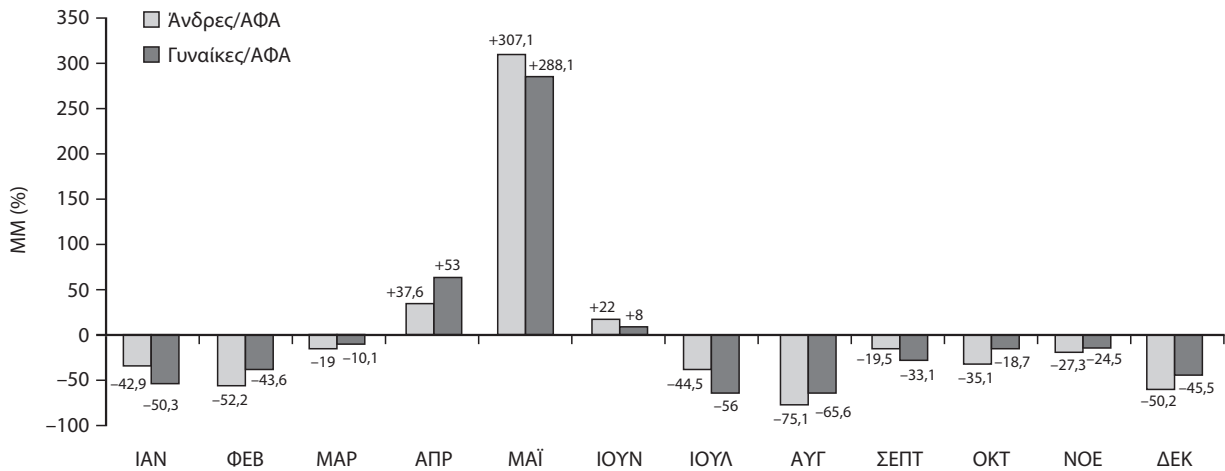
Μήνας	Άνδρες (ΓΜΟ: 9,63)		Γυναίκες (ΓΜΟ: 5,23)		Σύνολο (ΓΜΟ: 14,87)	
	ΑΠ (N)	MM (%)	ΑΠ (N)	MM (%)	ΑΠ (N)	MM (%)
Ιανουάριος	110	-42,9	52	-50,3	162	-45,5
Φεβρουάριος	92	-52,2	59	-43,6	151	-49,2
Μάρτιος	156	-19,0	94	-10,1	250	-15,9
Απρίλιος	265	+37,6	160	+53,0	425	+42,9
Μάιος	784	+307,1	406	+288,1	1.190	+300,1
Ιούνιος	235	+22,0	113	+8,0	348	+17,0
Ιούλιος	107	-44,5	46	-56,0	153	-48,6
Αύγουστος	48	-75,1	36	-65,6	84	-71,8
Σεπτέμβριος	155	-19,5	70	-33,1	225	-24,3
Οκτώβριος	125	-35,1	85	-18,7	210	-29,4
Νοέμβριος	140	-27,3	79	-24,5	219	-26,4
Δεκέμβριος	96	-50,2	57	-45,5	153	-48,6

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, ΑΦΑ: Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος, MM: Μηνιαία Μεταβολή, ΓΜΟ: Γενικός Μέσος Όρος, ΔΔ: Δερματικές Δοκιμασίες

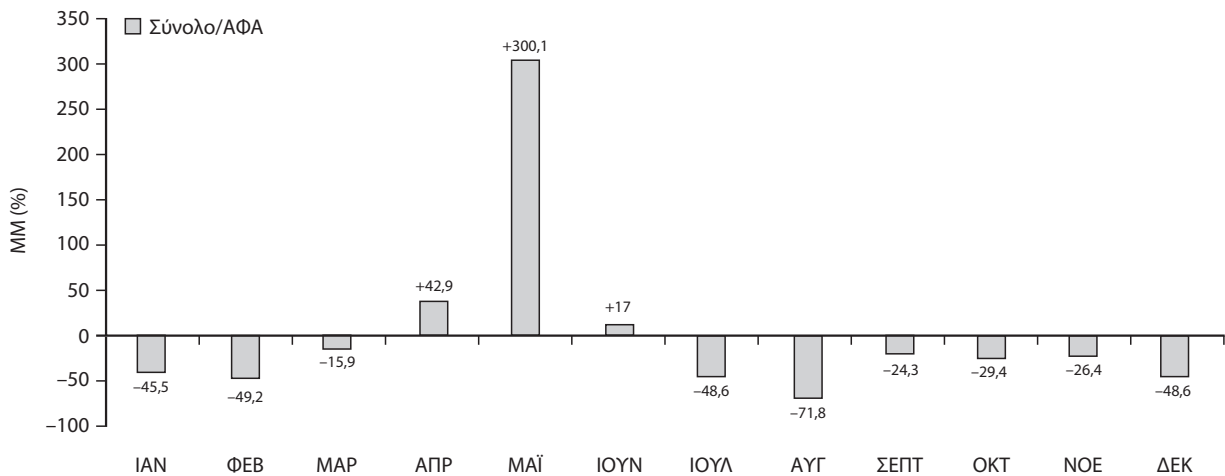
Πίνακας 3. Αριθμός (N) και MM (%) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη σε ασθματικούς ασθενείς (άνδρες, γυναίκες, σύνολο) με ΜΑΦΑ (αρνητικές όλες οι ΔΔ).

Μήνας	Άνδρες (ΓΜΟ: 5,56)		Γυναίκες (ΓΜΟ: 5,2)		Σύνολο (ΓΜΟ: 10,77)	
	ΑΠ (N)	MM (%)	ΑΠ (N)	MM (%)	ΑΠ (N)	MM (%)
Ιανουάριος	135	+21,4	114	+9,6	249	+15,6
Φεβρουάριος	122	+9,7	117	+12,5	239	+11,0
Μάρτιος	128	+15,1	117	+12,5	245	+13,7
Απρίλιος	118	+6,1	119	+14,4	237	+10,0
Μάιος	98	-11,9	96	-7,7	194	-9,9
Ιούνιος	87	-21,8	86	-17,3	173	-19,7
Ιούλιος	59	-46,9	65	-37,5	124	-42,4
Αύγουστος	42	-62,2	27	-74,0	69	-68,0
Σεπτέμβριος	114	+2,5	135	+29,8	249	+15,6
Οκτώβριος	168	+51,1	141	+35,6	309	+43,4
Νοέμβριος	149	+34,0	134	+28,8	283	+31,4
Δεκέμβριος	115	+3,4	99	-4,8	214	-0,6

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, ΑΦΑ: Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος, ΜΑΦΑ: Μη Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος, MM: Μηνιαία Μεταβολή, ΓΜΟ: Γενικός Μέσος Όρος, ΔΔ: Δερματικές Δοκιμασίες



Σχήμα 1. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (ΜΜ) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%), συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου (1990–2009), ανάλογα με το φύλο (άνδρες, γυναίκες) σε ασθματικούς ασθενείς με τον Αλλεργικό Φαινότυπο Ασθματος (ΑΦΑ).

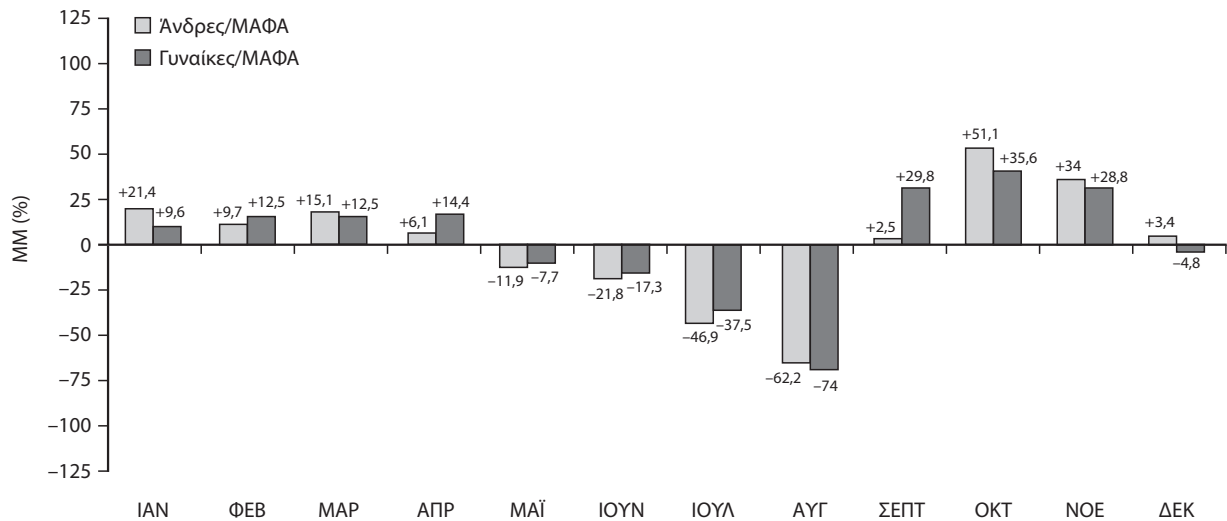


Σχήμα 2. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (ΜΜ) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%), συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο της χρονικής περιόδου (1990–2009), στο σύνολο των ασθματικών ασθενών με τον Αλλεργικό Φαινότυπο Ασθματος (ΑΦΑ).

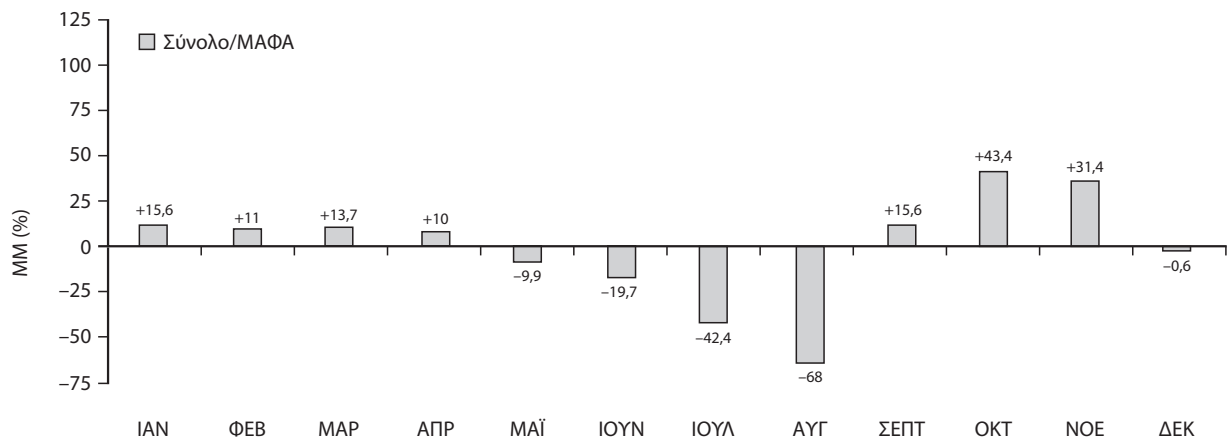
φική παράσταση ο μέσος όρος της ΜΜ των ΑΠ σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου (1990–2009) ανάλογα με το φύλο (άνδρες, γυναίκες) σε ασθματικούς ασθενείς με ΜΑΦΑ. Στο σχήμα 4 παρουσιάζονται τα αντίστοιχα αποτελέσματα στο σύνολο των ασθματικών ασθενών με ΜΑΦΑ.

Στον πίνακα 4 παρουσιάζεται ο αριθμός (N) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη, ανάλογα με τον ΑΦΑ και

τον ΜΑΦΑ της νόσου, σε ασθενείς ηλικίας ≤14 ετών. Επίσης στον ίδιο πίνακα, και σε γραφική παράσταση στο σχήμα 5, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μέσου όρου της ΜΜ των ΑΠ σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον ΓΜΟ ολόκληρης της χρονικής περιόδου, ανάλογα με τον ΑΦΑ και ΜΑΦΑ της νόσου, σε ασθενείς της ηλικιακής ομάδας ≤14 ετών. Στον πίνακα 5 παρουσιάζεται ο αριθμός (N) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη, ανάλογα με τον ΑΦΑ και τον ΜΑΦΑ της νόσου σε ασθενείς ηλικίας 15–29 ετών. Επίσης στον



Σχήμα 3. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (ΜΜ) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%), συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου (1990–2009), ανάλογα με το φύλο (άνδρες, γυναίκες) σε ασθματικούς ασθενείς με τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ).



Σχήμα 4. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (ΜΜ) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%), συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο της χρονικής περιόδου (1990–2009), στο σύνολο των ασθματικών ασθενών με τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ).

ίδιο πίνακα, και σε γραφική παράσταση στο σχήμα 6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μέσου όρου της ΜΜ των ΑΠ σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον ΓΜΟ ολόκληρης της χρονικής περιόδου, ανάλογα με τον ΑΦΑ και τον ΜΑΦΑ της νόσου σε ασθενείς της ηλικιακής ομάδας 15–29 ετών.

Στον πίνακα 6 παρουσιάζεται ο αριθμός (N) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη, ανάλογα με τον ΑΦΑ και τον ΜΑΦΑ της νόσου, σε ασθενείς ηλικίας 30–

44 ετών. Επίσης στον ίδιο πίνακα, και σε γραφική παράσταση στο σχήμα 7, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μέσου όρου της ΜΜ των ΑΠ σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον ΓΜΟ ολόκληρης της χρονικής περιόδου, ανάλογα με τον ΑΦΑ και τον ΜΑΦΑ της νόσου σε ασθενείς της ηλικιακής ομάδας 30–44 ετών. Στον πίνακα 7 παρουσιάζεται ο αριθμός (N) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη, ανάλογα με τον ΑΦΑ και τον ΜΑΦΑ της νόσου, σε

Πίνακας 4. Αριθμός (N) και MM (%) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη ανάλογα με τον ΑΦΑ και ΜΑΦΑ της νόσου, σε ασθενείς της ηλικιακής ομάδας ≤14 ετών.

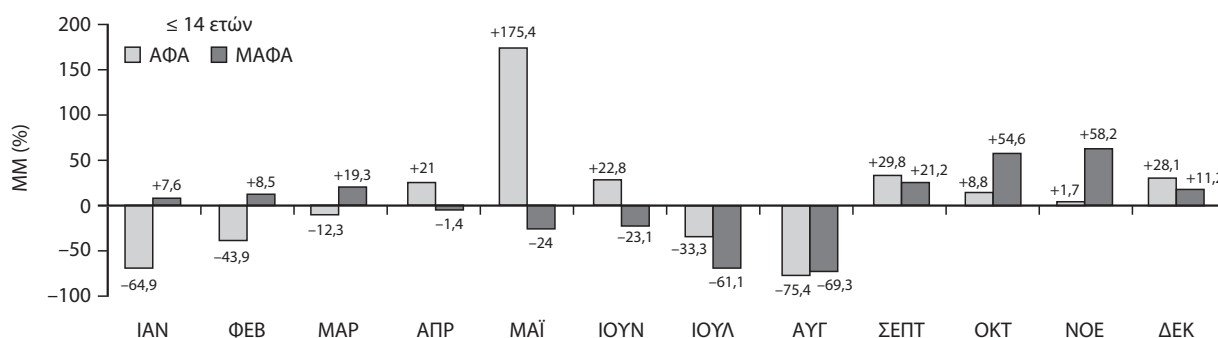
Μήνας	ΑΦΑ (ΓΜΟ: 2,85)		ΜΑΦΑ (ΓΜΟ: 5,53)	
	ΑΠ (N)	MM (%)	ΑΠ (N)	MM (%)
Ιανουάριος	20	-64,9	119	+7,6
Φεβρουάριος	32	-43,9	120	+8,5
Μάρτιος	50	-12,3	132	+19,3
Απρίλιος	69	+21,0	109	-1,4
Μάιος	157	+175,4	84	-24,0
Ιούνιος	70	+22,8	85	-23,1
Ιούλιος	38	-33,3	43	-61,1
Αύγουστος	14	-75,4	34	-69,3
Σεπτέμβριος	74	+29,8	134	+21,2
Οκτώβριος	62	+8,8	171	+54,6
Νοέμβριος	58	+1,7	175	+58,2
Δεκέμβριος	41	-28,1	123	+11,2

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, ΑΦΑ: Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος, ΜΑΦΑ: Μη Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος, MM: Μηνιαία Μεταβολή, ΓΜΟ: Γενικός Μέσος Όρος

Πίνακας 5. Αριθμός (N) και MM (%) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη ανάλογα με τον ΑΦΑ και ΜΑΦΑ της νόσου, σε ασθενείς της ηλικιακής ομάδας 15–29 ετών.

Μήνας	ΑΦΑ (ΓΜΟ: 6,1)		ΜΑΦΑ (ΓΜΟ: 1,38)	
	ΑΠ (N)	MM (%)	ΑΠ (N)	MM (%)
Ιανουάριος	72	-41,0	34	+23,2
Φεβρουάριος	60	-50,8	34	+23,2
Μάρτιος	95	-22,1	27	-2,2
Απρίλιος	170	+39,3	36	+30,4
Μάιος	488	+300,0	27	-2,2
Ιούνιος	139	+13,9	19	-31,2
Ιούλιος	67	-45,1	26	-5,8
Αύγουστος	39	-68,0	11	-60,1
Σεπτέμβριος	103	-15,6	27	-2,2
Οκτώβριος	81	-33,6	42	+52,7
Νοέμβριος	88	-27,9	26	-5,8
Δεκέμβριος	62	-49,2	23	-16,7

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, ΑΦΑ: Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος, ΜΑΦΑ: Μη Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος, MM: Μηνιαία Μεταβολή, ΓΜΟ: Γενικός Μέσος Όρος

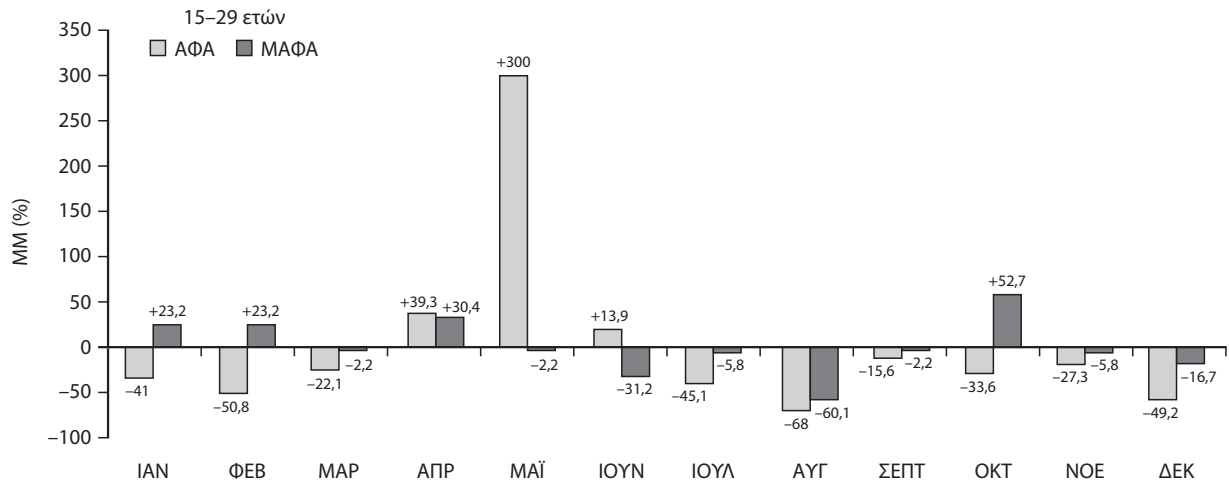


Σχήμα 5. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (MM) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%), συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου (1990–2009), σε ασθματικούς ασθενείς ηλικίας ≤14 ετών, ανάλογα με τον Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΑΦΑ) και τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ).

ασθενείς ηλικίας ≥45 ετών. Επίσης στον ίδιο πίνακα, και σε γραφική παράσταση στο σχήμα 8, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του μέσου όρου της MM των ΑΠ σε ποσοστό (%) συγκριτικά με τον ΓΜΟ ολόκληρης της χρονικής περιόδου, ανάλογα

με τον ΑΦΑ και τον ΜΑΦΑ της νόσου, σε ασθενείς της ηλικιακής ομάδας ≥45 ετών.

Οι διαφορές της MM (%) των ΑΠ ανάμεσα στους ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ και ΜΑΦΑ της νόσου στις διάφορες ηλικιακές ομάδες είναι εμφανείς



Σχήμα 6. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (ΜΜ) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%), συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου (1990–2009), σε ασθματικούς ασθενείς ηλικίας 15–29 ετών, ανάλογα με τον Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΑΦΑ) και τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ).

Πίνακας 6. Αριθμός (N) και ΜΜ (%) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη ανάλογα με τον ΑΦΑ και ΜΑΦΑ της νόσου, σε ασθενείς της ηλικιακής ομάδας 30–44 ετών.

Μήνας	ΑΦΑ (ΓΜΟ: 4,17)		ΜΑΦΑ (ΓΜΟ: 1,8)	
	ΑΠ (N)	ΜΜ (%)	ΑΠ (N)	ΜΜ (%)
Ιανουάριος	46	-44,8	48	+33,3
Φεβρουάριος	35	-58,0	41	+13,9
Μάρτιος	64	-23,3	38	+5,5
Απρίλιος	126	+51,1	38	+5,5
Μάιος	389	+366,4	49	+36,1
Ιούνιος	103	+23,5	38	+5,5
Ιούλιος	35	-58,0	24	-33,3
Αύγουστος	25	-70,0	8	-77,8
Σεπτέμβριος	36	-56,8	38	+5,5
Οκτώβριος	45	-46,0	46	+27,8
Νοέμβριος	59	-29,3	33	-8,3
Δεκέμβριος	39	-53,2	32	-11,1

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, ΑΦΑ: Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος, ΜΑΦΑ: Μη Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος, ΜΜ: Μηνιαία Μεταβολή, ΓΜΟ: Γενικός Μέσος Όρος

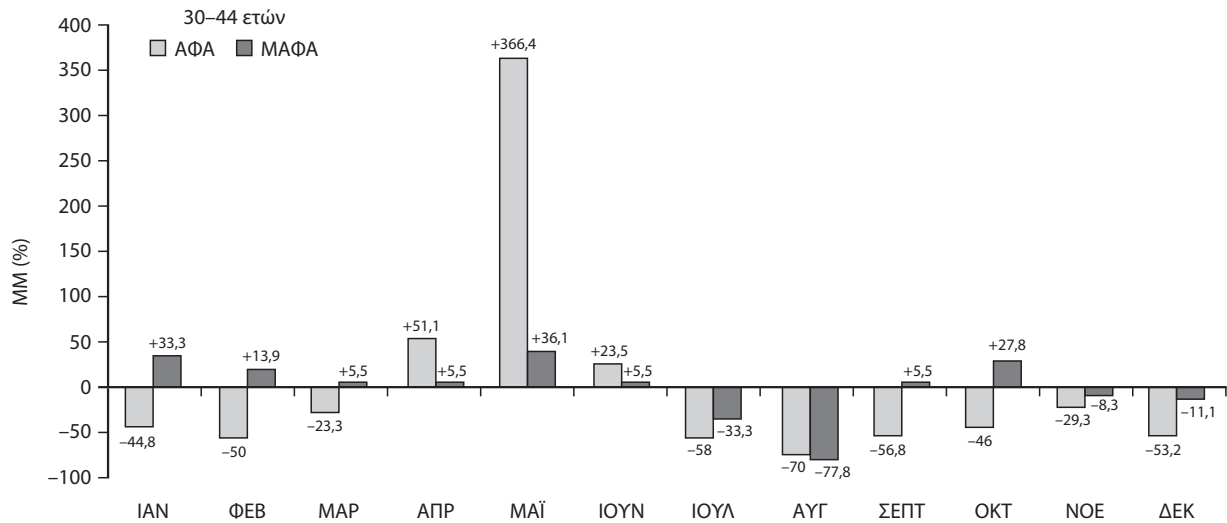
στους πίνακες 4, 5, 6 και 7 καθώς και στα σχήματα 5, 6, 7 και 8 αντίστοιχα. Έτσι, η ΜΜ των ΑΠ σε ασθενείς με ΑΦΑ παρουσιάζεται χαρακτηριστικά

Πίνακας 7. Αριθμός (N) και ΜΜ (%) των ΑΠ ανά μήνα για όλα τα έτη ανάλογα με τον ΑΦΑ και ΜΑΦΑ της νόσου, σε ασθενείς της ηλικιακής ομάδας ≥45 ετών.

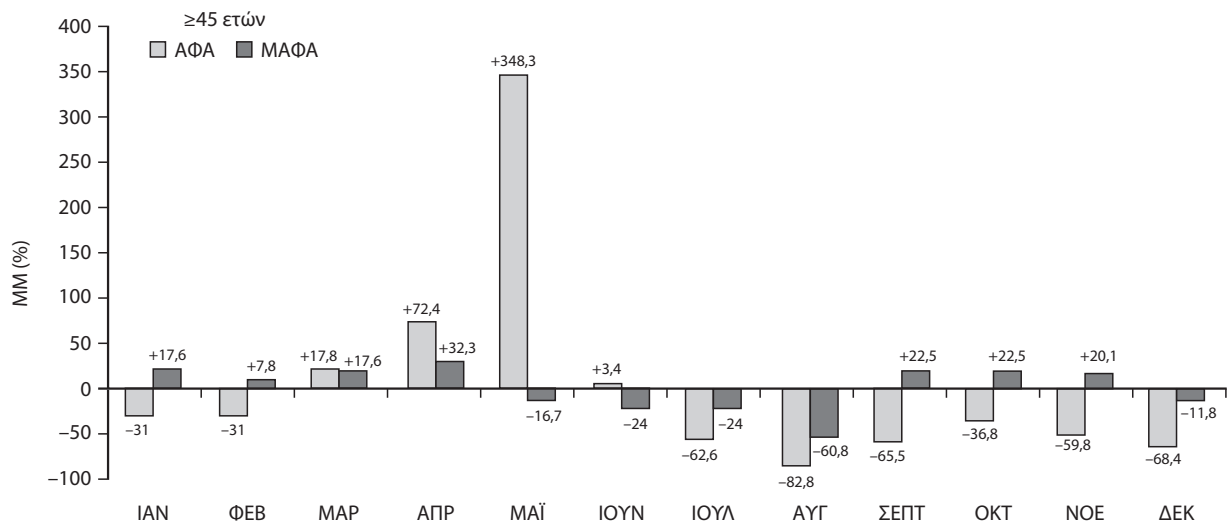
Μήνας	ΑΦΑ (ΓΜΟ: 1,74)		ΜΑΦΑ (ΓΜΟ: 2,04)	
	ΑΠ (N)	ΜΜ (%)	ΑΠ (N)	ΜΜ (%)
Ιανουάριος	24	-31,0	48	+17,6
Φεβρουάριος	24	-31,0	44	+7,8
Μάρτιος	41	+17,8	48	+17,6
Απρίλιος	60	+72,4	54	+32,3
Μάιος	156	+348,3	34	-16,7
Ιούνιος	36	+3,4	31	-24,0
Ιούλιος	13	-62,6	31	-24,0
Αύγουστος	6	-82,8	16	-60,8
Σεπτέμβριος	12	-65,5	50	+22,5
Οκτώβριος	22	-36,8	50	+22,5
Νοέμβριος	14	-59,8	49	+20,1
Δεκέμβριος	11	-68,4	36	-11,8

ΑΠ: Ασθματικοί Παροξυσμοί, ΑΦΑ: Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος, ΜΑΦΑ: Μη Αλλεργικός Φαινότυπος Άσθματος, ΜΜ: Μηνιαία Μεταβολή, ΓΜΟ: Γενικός Μέσος Όρος

πάντοτε αυξημένη συγκριτικά με τον μέσο όρο, τους μήνες Απρίλιο, Μάιο και Ιούνιο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (η αύξηση τον μήνα Μάιο είναι ιδι-



Σχήμα 7. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (ΜΜ) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%), συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου (1990–2009), σε ασθματικούς ασθενείς ηλικίας 30–44 ετών, ανάλογα με τον Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΑΦΑ) και τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ).



Σχήμα 8. Μέσος όρος της Μηνιαίας Μεταβολής (ΜΜ) των Ασθματικών Παροξυσμών (ΑΠ) σε ποσοστό (%), συγκριτικά με τον γενικό μέσο όρο ολόκληρης της χρονικής περιόδου (1990–2009), σε ασθματικούς ασθενείς ηλικίας ≥45 ετών, ανάλογα με τον Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΑΦΑ) και τον Μη Αλλεργικό Φαινότυπο Άσθματος (ΜΑΦΑ).

αίτερα έντονη). Επίσης είναι αυξημένη τους μήνες Σεπτέμβριο, Οκτώβριο, Νοέμβριο στην ηλικιακή ομάδα ≤14 ετών, και τον μήνα Μάρτιο στην ηλικιακή ομάδα ≥45 ετών. Τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ σε ασθενείς με ΑΦΑ παρουσιάζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο. Αντίθετα διαφορετική είναι η ΜΜ των ΑΠ σε ασθενείς με

ΜΑΦΑ η οποία παρουσιάζεται χαρακτηριστικά αυξημένη, συγκριτικά με τον μέσο όρο, τους πρώτους μήνες του έτους (Ιανουάριο, Φεβρουάριο, Μάρτιο, Απρίλιο). Η αύξηση αυτή ισχύει με ορισμένες τροποποιήσεις σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Επίσης η ΜΜ των ασθενών με ΜΑΦΑ είναι αυξημένη σε έναν ή περισσότερους από τους τελευταίους μήνες του

έτους (Σεπτέμβριο–Δεκέμβριο) σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ σε ασθενείς με ΜΑΦΑ παρουσιάζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο.

4. Συζήτηση

Στη μελέτη μας συμμετείχε ένας αρκετά μεγάλος αριθμός ασθενών με άσθμα (N=3.863) στους οποίους διαπιστώθηκαν συνολικά 6.155 ΑΠ. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, όπως φαίνονται στον πίνακα 1, παρουσιάζουν ενδιαφέρον διότι οι άνδρες ήταν συνολικά περισσότεροι από τις γυναίκες (59,7% έναντι 40,3% αντίστοιχα), με αποτέλεσμα το ίδιο να ισχύει και για τους ΑΠ (59,3% έναντι 40,7% αντίστοιχα). Η διαφοροποίηση αυτή με την επικράτηση των ανδρών συγκριτικά με τις γυναίκες ισχύει κυρίως για την ηλικιακή ομάδα των ασθενών 15–29 ετών (1.023 άνδρες που παρουσίασαν 1.317 ΑΠ έναντι 315 γυναικών που παρουσίασαν 479 ΑΠ αντίστοιχα). Τα παραπάνω δεδομένα που αφορούν στον μεγαλύτερο αριθμό ανδρών έναντι των γυναικών αποδίδεται στο γεγονός ότι σε ένα Στρατιωτικό Νοσοκομείο, όπως είναι το 251 ΓΝΑ, οι εξεταζόμενοι άνδρες είναι περισσότεροι από τις γυναίκες και αυτό ισχύει κυρίως στις νεότερες ηλικίες (15–29 ετών).

Οι γνώσεις για την επιδημιολογία των ΑΠ προέρχονται από τα αποτελέσματα κλινικών μελετών που όμως περιλαμβάνουν διάφορα κριτήρια για την ένταξη ή τον αποκλεισμό των ασθενών με ΑΠ, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις τα δεδομένα προκύπτουν μόνο από τη εισαγωγή των ασθενών σε Νοσοκομείο ή την ανάγκη για περίθαλψη σε ΤΕΠ Νοσοκομείου. Όμως η παραπάνω διαδικασία μπορεί να μην αντανάκλα την αληθινή εικόνα των ΑΠ στον πληθυσμό που εξετάζεται,³⁴ ενώ μπορεί να υποτιμάει τον ρόλο που διαδραματίζουν οι ΑΠ στην αντιμετώπιση του άσθματος.^{6,7} Επίσης, η απουσία ενός τυποποιημένου ορισμού των ΑΠ ο οποίος να είναι αποδεκτός από όλους και να χρησιμοποιείται ευρέως περιορίζει τη δυνατότητα για αξιόπιστη σύγκριση ανάμεσα στις διάφορες μελέτες.⁶

Στην εργασία μας μελετήσαμε την εποχική κατανομή (σύμφωνα με τη ΜΜ) των ΑΠ οι οποίοι

καθορίστηκαν με βασικό κριτήριο την ανάγκη για χορήγηση κορτικοστεροειδών, σε πληθυσμό ασθματικών ασθενών όλων των ηλικιών που εξετάστηκαν σε ένα Αλλεργιολογικό Τμήμα Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου της Αθήνας (251 ΓΝΑ) κατά της διάρκειας μιας μεγάλης χρονικής περιόδου (20 έτη). Στην ελληνική και διεθνή ιατρική βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή δεδομένα για την εποχική κατανομή των ΑΠ, ανάλογα με την παρουσία και το είδος της αλλεργικής ευαισθητοποίησης στα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος (αεροαλλεργιογόνα) σε ασθματικούς ασθενείς. Σε πρόσφατη εργασία μας διαπιστώσαμε ότι οι ΑΠ των Ελλήνων ασθενών με αλλεργία μόνο στη γύρη (αγρωστώδη, παριετάρια, ελιά) παρουσιάζουν ένα είδος σαφούς και έντονης εποχικής κατανομής με έξαρση τους μήνες Απρίλιο, Μάιο και Ιούνιο. Η έξαρση αυτή κατά τον μήνα Μάιο είναι ιδιαίτερα έντονη και μπορεί να λάβει τον χαρακτηρισμό ως η «η επιδημία» του Μαΐου για τους Έλληνες ασθενείς που είναι αλλεργικοί στη γύρη. Αντίθετα όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ εμφανίζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο.²⁷ Η εν λόγω εποχική κατανομή των ΑΠ είναι παρόμοια με τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας διότι σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΑΦΑ περιλαμβάνονται ασθματικοί με αλλεργία στη γύρη (από τους 2.345 ασθενείς με ΑΦΑ που παρουσίασαν 3.570 ΑΠ, η αλλεργία μόνο στη γύρη διαπιστώθηκε σε 1.219 ασθενείς οι οποίοι εκδήλωσαν 1.723 ΑΠ).

Σε μια άλλη πρόσφατη εργασία μας μελετήσαμε την εποχική κατανομή των ΑΠ σε Έλληνες ασθενείς οι οποίοι είχαν αλλεργία μόνο στα ακάρεα της οικιακής σκόνης (*D. Pteronyssinus* και *D. Farinae*) και διαπιστώσαμε ότι παρουσιάζουν δύο χαρακτηριστικές εξάρσεις που εκδηλώνονται ως εξής: η μία συμβαίνει τους μήνες της άνοιξης (Μάρτιος, Απρίλιος, Μάιος) και τον Ιούνιο, ενώ η άλλη αντίστοιχα τους μήνες του φθινοπώρου (Σεπτέμβριος, Οκτώβριος, Νοέμβριος). Αντίθετα όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ εμφανίζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον μέσο όρο.²⁸ Η εν λόγω εποχική κατανομή των ΑΠ φαίνεται ότι είναι μάλλον παρόμοια με την αντίστοιχη των ασθενών με ΜΑΦΑ της πα-

ρούσας εργασίας (έξαρση από Ιανουάριο-Απρίλιο και από Σεπτέμβριο –Νοέμβριο). Αυτή η εποχικότητα της δραστηριότητας της νόσου, με κατώτατο σημείο τους μήνες του θέρους, ενώ αντίθετα η έξαρση διαπιστώνεται κυρίως τους μήνες της άνοιξης και του φθινοπώρου, έχει επισημανθεί και από άλλους συγγραφείς ιδιαίτερα σε παιδιά και νεαρούς ενήλικους που παρουσιάζουν αλλεργία κυρίως σε ολοετή (perennial) αλλεργιογόνα όπως είναι τα ακάρεια της οικιακής σκόνης, τα επιθήλια των οικιακών ζώων και η κατασάριδα.^{11,13,35-37}

Η ερμηνεία του φαινομένου της αύξησης των ΑΠ τους μήνες που διαπιστώσαμε δεν είναι δυνατόν να δοθεί στα πλαίσια της παρούσας εργασίας. Όπως είναι γνωστό οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού αποτελούν μια σημαντική αιτία των ΑΠ, ιδιαίτερα το φθινόπωρο με την έναρξη του σχολείου στα παιδιά,^{13,35} πλην όμως αναγνωρίζονται σε λιγότερο από το 60% των περιπτώσεων. Έτσι, φαίνεται ότι είναι πολύ πιθανό και άλλοι παράγοντες όπως έκθεση στα αλλεργιογόνα, ρύπανση του περιβάλλοντος, καταστάσεις πίεσης ή έντασης (stress) και βακτηρίδια να συντελούν και να αυξάνουν τον κίνδυνο για την εκδήλωση των ΑΠ.^{35,38} Επίσης δεν μπορεί να αποκλεισθεί η άποψη της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην αλλεργία και τις ιογενείς λοιμώξεις με αποτέλεσμα την πρόκληση ΑΠ.^{39,40}

Επιδημιολογικά δεδομένα αποδεικνύουν μια μεγαλύτερη επίπτωση και μεγαλύτερο επιπολασμό του άσθματος στα αγόρια συγκριτικά με τα κορίτσια, με αποτέλεσμα να διαπιστώνονται στα πρώτα περισσότεροι ΑΠ που απαιτούν νοσοκομειακή περίθαλψη και επισκέψεις στα ΤΕΠ των Νοσοκομείων. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας η σχέση αυτή ανάμεσα στα 2 φύλα αντιστρέφεται και σχεδόν μέχρι τη μέση ηλικία ή ακόμη και σε μεγαλύτερη ηλικία οι γυναίκες, συγκριτικά με τους άνδρες, παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση και μεγαλύτερο επιπολασμό του άσθματος με περισσότερους ΑΠ και ανάγκη για νοσοκομειακή περίθαλψη.^{41,42} Επίσης η διάρκεια της νοσηλείας των γυναικών στα Νοσοκομεία, συγκριτικά με τους άνδρες, φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερης διάρκειας και έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για μια εκ νέου εισαγωγή στο Νοσοκομείο.⁴³ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, στην οποία

οι άνδρες υπερτερούν αριθμητικά των γυναικών, η εποχική κατανομή (ΜΜ) των ΑΠ δεν παρουσιάζει ουσιαστικές διαφορές ανάμεσα στα 2 φύλα (άνδρες, γυναίκες).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η εποχική κατανομή των ΑΠ ανάλογα με την ηλικία (παιδιά, ενήλικοι). Έτσι, στον Καναδά οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι σε παιδιά σχολικής ηλικίας (5-15 ετών), οι εισαγωγές στα Νοσοκομεία και οι επισκέψεις στα ΤΕΠ των Νοσοκομείων που οφείλονταν σε ΑΠ παραμένουν σταθερές με μια μικρή αύξηση κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων μηνών του έτους. Στη συνέχεια οι ΑΠ ελαττώνονται σημαντικά τους καλοκαιρινούς μήνες πλην όμως ακολουθεί μια ταχεία και μεγάλου βαθμού αύξηση στις εισαγωγές στα Νοσοκομεία και στις επισκέψεις στα ΤΕΠ των Νοσοκομείων που αρχίζει σταδιακά να εμφανίζεται από τα μέσα Αυγούστου και φθάνει στην κορύφωση περίπου 2 εβδομάδες μετά την επιστροφή των παιδιών στο σχολείο από τις καλοκαιρινές διακοπές. Το εντυπωσιακό αυτό φαινόμενο έλαβε την ονομασία η «επιδημία» του Σεπτεμβρίου (the September "epidemic").¹³ Η εν λόγω φθινοπωρινή επιδείνωση αποδίδεται στην αυξημένη συχνότητα των λοιμώξεων του αναπνευστικού από ρινοϊό, ανάμεσα στα παιδιά που επιστρέφουν στο σχολείο τους από τις καλοκαιρινές διακοπές.^{35,40} Όμως δεν αποκλείεται ότι τελικά και άλλοι παράγοντες όπως είναι η αλλεργική ευαισθητοποίηση και η αυξημένη έκθεση σε αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος, μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο σε συνδυασμό με τις ιογενείς λοιμώξεις.^{35,37,40,44} Η φθινοπωρινή επιδείνωση (κατά τον μήνα Σεπτέμβριο) κυρίως στα παιδιά-νεαρούς ενήλικους έχει διαπιστωθεί και από άλλους συγγραφείς σε διάφορες χώρες του βορείου ημισφαιρίου^{10-12,36,37,45-57} αλλά και σε ορισμένες χώρες του νοτίου ημισφαιρίου την αντίστοιχη εποχή (έξαρση των ΑΠ κυρίως τον Φεβρουάριο μετά την επιστροφή των παιδιών στο σχολείο από τις διακοπές του Ιανουαρίου).^{58,59} Στην εργασία μας διαπιστώσαμε αύξηση των ΑΠ τον Σεπτέμβριο κυρίως σε ασθενείς με ΜΑΦΑ και σε ασθενείς με ΑΦΑ που ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα ≤14 ετών.

Συμπερασματικά σε έναν μεγάλο αριθμό ασθματικών ασθενών που παρουσίαζαν τον ΑΦΑ (θετικές

≥1 ΔΔ) και τον ΜΑΦΑ (αρνητικές όλες οι ΔΔ) καταγράψαμε συνολικά 6.155 ΑΠ στους οποίους κρίθηκε αναγκαία η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα λόγω επιδείνωσης των συμπτωμάτων της νόσου ή/και εισαγωγή στο Νοσοκομείο-επίσκεψη σε ΤΕΠ Νοσοκομείου για το άσθμα. Οι ΑΠ ταξινομήθηκαν ανά μήνα στον οποίο εκδηλώθηκαν κατά τη διάρκεια 20 ετών (1990–2009). Διαπιστώσαμε ότι η ΜΜ των ΑΠ σε ασθενείς με ΑΦΑ παρουσιάζεται αυξημένη τον Απρίλιο, ιδιαίτερα έντονα τον Μάιο και τον Ιούνιο, ενώ αντίθετα όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ εμφανίζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον ΓΜΟ. Η ΜΜ των ΑΠ σε ασθενείς με ΜΑΦΑ είναι διαφορετική και παρουσιάζεται αυξημένη σε 2 χρονικές περιόδους

του έτους: (1) τους μήνες Ιανουάριο, Φεβρουάριο, Μάρτιο και Απρίλιο και (2) τους μήνες Σεπτέμβριο, Οκτώβριο και Νοέμβριο, ενώ αντίθετα όλους τους άλλους μήνες του έτους η ΜΜ των ΑΠ εμφανίζεται ελαττωμένη συγκριτικά με τον ΓΜΟ. Αυτή η εποχική κατανομή των ΑΠ ισχύει σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς με ΑΦΑ και ΜΑΦΑ αντίστοιχα, και είναι ανεξάρτητη σε σχέση με το φύλο (άνδρες, γυναίκες) και την ηλικία (≤14 ετών, 15–29 ετών, 30–44 ετών, ≥45 ετών), παρά το γεγονός ότι διαπιστώνονται ορισμένες διαφοροποιήσεις στις ηλικιακές ομάδες. Η αναγνώριση της εποχικής κατανομής (ΜΜ) των ΑΠ σε ασθενείς με ΑΦΑ και ΜΑΦΑ μπορεί να συντελέσει στη βελτίωση της αντιμετώπισης των ασθματικών ασθενών στη χώρα μας.

Βιβλιογραφία

- Masoli M, Fabian D, Holt S et al. Global Initiative for Asthma (GINA) program. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004, 59:469–478
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Web Link: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (Accessed 22 Mar 2017)
- Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG et al. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:1229–1235
- Peters SP, Jones CA, Haselkorn T et al. Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): Findings from a national web-based survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:1454–1461
- Gerhardsson de Verdier M, Andersson M, Kern DM et al. Asthma and chronic obstructive disease overlap syndrome: Double costs compared with patients with asthma alone. *Value Health* 2015, 18:759–766
- Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ et al. Asthma outcomes: Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129(Suppl 3):S34–S38
- Szeftler SJ, Chmiel JF, Fitzpatrick AM et al. Asthma across the ages: Knowledge gaps in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133:3–13
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:59–99
- Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:662–670
- Bloomberg GR, Trinkaus KM, Fisher EB Jr et al. Hospital readmissions for childhood asthma: a 10-year metropolitan study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:1068–1076
- Gergen PJ, Mitchell H, Lynn H et al. Understanding the seasonal pattern of childhood asthma: results from the National Cooperative Inner-City Asthma Study (NCICAS). *J Pediatr* 2002, 141:631–636
- Cohen HA, Blau H, Hoshen M et al. Seasonality of asthma: a retrospective population study. *Pediatrics* 2014, 133:e923–e932
- Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 15:132–138
- Jackson DJ, Sykes A, Mallia P et al. Asthma exacerbations: origin, effect and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:1165–1174
- Johnston NW. The similarities and differences of epidemic cycles of chronic obstructive pulmonary disease and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007, 4:591–596
- Gerhardsson de Verdier M, Gustafson P, Mc Crae C et al. Seasonal and geographic variation in the incidence of asthma exacerbations in the United States. *J Asthma* 2017, 54:818–824
- Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014, 2:645–648
- Peters SP. Asthma phenotypes: Nonallergic (Intrinsic) asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014, 2:650–652

19. Tilles SA, Bardana EJ Jr. Seasonal variation in bronchial hyperreactivity (BHR) in allergic patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997, 15:169–185
20. Britton J, Chinn S, Burney P et al. Seasonal variation in bronchial reactivity in a community population. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82:134–139
21. van der Heide S, De Monchy JG, De Vries K et al. Seasonal differences in airway hyperresponsiveness in asthmatic patients: relationship with allergen exposure and sensitization to house dust mites. *Clin Exp Allergy* 1997, 25:627–633
22. Galan I, Prieto A, Rubio M et al. Association between airborne pollen and epidemic asthma in Madrid, Spain: a case-control study. *Thorax* 2010, 65:398–402
23. Dharmage S, Bailey M, Raven J et al. Mouldy houses influence symptoms of asthma among atopic individuals. *Clin Exp Allergy* 2002, 32:714–720
24. O' Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991, 324:359–363
25. Dellavalle CT, Triche EN, Leederer BP et al. Effects of ambient pollen concentrations on frequency and severity of asthma symptoms among asthmatic children. *Epidemiology* 2012, 23:55–63
26. Canova CT, Heinrich J, Anto J-M et al. The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks. *Eur Respir J* 2013, 42:935–945
27. Γρηγορέας Χ, Παπαθανασίου Δ, Πεταλάς Κ, Βούρδας Δ. Εποχική κατανομή (μηνιαία μεταβολή) των ασθματικών παροξυσμών σε ασθενείς με άσθμα και αλλεργία σε γύρη: Η «επιδημία» του Μαΐου στην Ελλάδα. *Ελλην Αλλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2018, 11:89–99
28. Γρηγορέας Χ, Παπαθανασίου Δ, Πεταλάς Κ, Βούρδας Δ. Εποχική κατανομή (μηνιαία μεταβολή) των ασθματικών παροξυσμών σε ασθενείς με άσθμα και αλλεργία στα ακάρεα της οικιακής σκόνης (*D. Pteronyssinus* και *D. Farinae*). *Ελλην Αλλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2018, 11:100–110
29. American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144:1202–1218
30. Standardized Lung Function Testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993, 16(Suppl): 1–100
31. Γρηγορέας Χ, Παπαθανασίου Δ, Πεταλάς Κ, Βούρδας Δ. Ο αλλεργικός και ο μη αλλεργικός φαινότυπος του άσθματος: Συσχέτιση με το φύλο και την ηλικία. *Ελλην Αλλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2017, 10:48–58
32. Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975, 14:412–417
33. Dreborg S, Frew A. Position paper: Allergen standardisation and skin tests. *Allergy* 1983, 48(suppl 14):49–82
34. Battaglia S, Basile M, Spartafora M et al. Are asthmatics enrolled in randomised trials representative of real-life outpatients? *Respiration* 2015, 89:383–389
35. Sears MR, Johnston NW. Understanding the September asthma epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:526–529
36. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ et al. Randomized trial of omalizumab (Anti-IgE) for asthma in Inner-City children. *N Engl J Med* 2011, 364:1005–1015
37. Teach SJ, Gergen PJ, Szeffler S et al. Seasonal risk factors for asthma exacerbations among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 135:1465–1473
38. Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *Br Med J* 2010, 341:c4978
39. Green RM, Custovic A, Sanderson G et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case control study. *Br Med J* 2002, 324:763
40. Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010, 376:826–834
41. Chen Y, Stewart P, Johansen H et al. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *J Clin Epidemiol* 2003, 56:180–187
42. Schatz M, Clark S, Camargo CA. Sex differences in the presentation and course of asthma hospitalization. *Chest* 2006, 129:50–55
43. Trawick DR, Holm C, Writh J. Influence of gender on rates of hospitalization, hospital course, and hypercapnea in high-risk patients admitted for asthma. *Chest* 2001, 119:115–119
44. Johnstone NW, Sears MR. Asthma exacerbations. I: Epidemiology. *Thorax* 2006, 61:722–728
45. Silverman RA, Ito K, Stevenson et al. The relationship of fall school opening and emergency department asthma visits in a large metropolitan area. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005, 159:818–823
46. Fleming DM, Cross KW, Sunderland R et al. Comparison of the seasonal patterns of asthma identified in general practitioner episodes, hospital admissions and deaths. *Thorax* 2000, 55:662–665
47. Garty BZ, Kosman E, Ganor E et al. Emergency room visits of asthmatic children, relation to air pollution, weather and air borne allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, 81:563–570
48. May Y, Somenciw R, Morrison H et al. Seasonality in epidemics of asthma mortality and hospital admission rates, Ontario 1979–1986. *Can J Publ Health* 1990, 81:226–228
49. Crighton EJ, Mamdani MM, Upshur RE. A population based time series analysis of asthma hospitalizations in Ontario, Canada: 1988 to 2000. *BMC Health Serv Res* 2001, 1:7

50. Bates DV, Baker-Anderson M, Sizto R. Asthma attack periodicity: a study of hospital emergency visits in Vancouver. *Environ Res* 1990, 51:51–70
51. Larsen K, Zhu J, Feldman LY et al. The annual September peak in asthma exacerbation rates. Still a reality? *Ann Am Thorac Soc* 2016, 13:231–239
52. Van Dole KB, Swern AS, Newcomb K et al. Seasonal patterns in health care use and pharmaceutical claims for asthma prescriptions for preschool- and school-aged children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009, 102:198–204
53. Kimes D, Levine E, Timmins S et al. Temporal dynamics of emergency department and hospital admissions of pediatric asthmatics. *Environ Res* 2004, 94:7–17
54. Weiss KB. Seasonal trends in US asthma hospitalizations and mortality. *JAMA* 1990, 263:2323–2328
55. Rosas I, McCartney HA, Payne RW et al. Analysis of the relationships between environmental factors (aeroallergens, air pollution and weather) and asthma emergency admissions to a hospital in Mexico City. *Allergy* 1998, 53:394–401
56. Scheuerman O, Meyerovitch J, Marcus N et al. The September epidemic of asthma in Israel. *J Asthma* 2009, 46:652–655
57. Julious SA, Osman LM, Jiwa M. Increase in asthma hospital admissions associated with the end of the summer vacation for school-age children in two cities from England and Scotland. *Publ Health* 2007, 121:482–484
58. Lister S, Sheppeard V, Morgan G et al. Childhood asthma and return to school in Sydney, Australia. *Publ Health* 2006, 120:854–862
59. Lister S, Sheppeard V, Morgan G et al. February asthma outbreaks in NSW: A case control study. *Aust N Z J Publ Health* 2001, 25:514–519

Ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμπη σε ασθενείς με ανθεκτική χρόνια αυθόρμητη κνίδωση

Μ. Τζιώτου,¹ Δ. Γράψα,² Μ. Ζανδέ,¹
Μ. Τσάμη,¹ Αικ. Συρίγου¹

¹Αλλεργιολογικό Τμήμα «Παιδών και Ενηλίκων»,
Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία»,
²Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Προηγούμενες μελέτες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ομαλιζουμάμπης στη χρόνια αυθόρμητη κνίδωση (ΧΑΚ) που δεν ανταποκρίνεται σε αυξημένες δόσεις αντιισταμινικών. Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να περιγράψουμε σε ασθενείς με ανθεκτική ΧΑΚ την απάντησή τους στην προσθήκη της ομαλιζουμάμπης και να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα ενός ολιγοήμερου και σταθερού σχήματος κορτικοστεροειδών σε περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται στην προσθήκη της ομαλιζουμάμπης. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση των κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων και της θεραπευτικής αγωγής 11 ασθενών με ανθεκτική ΧΑΚ που διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο Αλλεργιολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου μας από τον Μάιο του 2014 έως και τον Φεβρουάριο του 2016. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 61,3 έτη και η πλειοψηφία ήταν γυναίκες (8/11 περιπτώσεις, 73%), ενώ η μέση διάρκεια νόσου πριν τη χορήγηση ομαλιζουμάμπης ήταν 17,7 μήνες. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό χρόνιας κνίδωσης, ανθιστάμενης σε υψηλές δόσεις αντιισταμινικών και κορτικοστεροειδών. Έξι από τους έντεκα ασθενείς ανταποκρίθηκαν μετά τη χορήγηση της 1ης δόσης ομαλιζουμάμπης.

Treatment response to omalizumab in patients with refractory chronic urticaria

M. Tziotou,¹ D. Grapsa,² M. Zande,¹
M. Tsami,¹ Ek. Syrigou¹

¹Allergy Department, "Sotiria" Athens General Hospital
of Chest Diseases, Athens,
²3rd Department of Medicine, Medical School,
National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Previous studies have demonstrated the efficacy and safety of omalizumab in chronic spontaneous urticaria (CSU) not responding to high-dose antihistamine treatment. We herein aimed to describe the response patterns of patients with refractory CSU treated with omalizumab and to evaluate the efficacy of a short-term and standardized course of corticosteroids among cases not responding to omalizumab. A retrospective analysis of clinicopathological features and treatment data of 11 patients with refractory CSU, diagnosed and treated in the Allergy Department of Sotiria Athens General Hospital between May 2014 and February 2016 was performed. Mean age of our patient population was 61.3 years and the majority were females (8/11 cases, 73%), while mean disease duration prior to omalizumab administration was 17.7 months. All patients had a history of chronic urticaria, refractory to high-dose antihistamine and corticosteroid treatment. Six out of eleven patients responded after administration of the first omalizumab dose. Five out of eleven patients failed to respond to the first 4 doses of omalizumab and were administered a 9-day course of methylprednisolone (total dose of

* Η ως άνω μελέτη, έλαβε το βραβείο της καλύτερης εργασίας στο «12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας» (Αθήνα, Μάρτιος–Απρίλιος 2018).

Αικ. Συρίγου
ΓΝ Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία»,
Λεωφ. Μεσογείων 152, 115 27 Αθήνα
e-mail: esyrigou@hotmail.com

Ek. Syrigou
"Sotiria" Athens General Hospital of Chest Diseases,
152 Mesogeion Ave., GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: esyrigou@hotmail.com

Πέντε από τους έντεκα δεν ανταποκρίθηκαν μέχρι και την τέταρτη δόση και προστέθηκε ένα σχήμα εννέα ημερών μεθυλπρεδνιζολόνης (συνολική χορηγούμενη δόση 188 mg). Δύο από τους πέντε ανταποκρίθηκαν μετά την 4η δόση και τρεις από τους πέντε μετά την 5η δόση. Η προθεραπευτική βαρύτητα της νόσου, αξιολογούμενη βάσει της Εβδομαδιαίας Βαθμολογίας Ενεργότητας της Κνίδωσης (Weekly Urticaria Activity Score, UAS7), ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με όψιμη ανταπόκριση (ανταπόκριση μετά θεραπείας διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών) ($p=0,017$). Τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν την υψηλή αποτελεσματικότητα της ομαλιζουμάμπης στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής ΧΑΚ, και αναδεικνύουν την πιθανή συνέργεια κορτικοστεροειδών και ομαλιζουμάμπης για την επίτευξη καλού ελέγχου της νόσου σε περιπτώσεις με αρχική αρνητική ανταπόκριση. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες.

1. Εισαγωγή

Η χρόνια αυθόρμητη κνίδωση (ΧΑΚ), γνωστή και ως χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση (ΧΙΚ), είναι η συχνότερη μορφή χρόνιας κνίδωσης και ορίζεται ως η παρουσία κνησμοδών πομφών ή/και αγγειοοιδήματος, που εμμένουν ή υποτροπιάζουν για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων και δεν φαίνεται να επάγονται από εμφανές εξωτερικό ερέθισμα.^{1,2} Η βαρύτητα και χρονική διάρκεια της ΧΑΚ ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ασθενών, με σημαντική, ενίοτε, επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής, ειδικά επί παρουσίας συνοδού αγγειοοιδήματος ή/και όταν τα συμπτώματα διαρκούν για αρκετά χρόνια ή δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στις καθιερωμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.³⁻⁶

Σύμφωνα με τις τελευταίες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, η ημερήσια χορήγηση μη-κατασταλτικών Η₁-αντιισταμινικών δεύτερης γενεάς αποτελεί τη "gold-standard" θεραπεία πρώτης γραμμής για τη ΧΑΚ, ακολουθούμενη από δεύτερη γραμμή θεραπείας με κλιμάκωση δοσολογίας (έως τετραπλασιασμό της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης) των Η₁-όταν τα συμπτώματα εμμένουν για διάστημα μεγαλύτερο των 2 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εφόδου.^{1,2,7} Η χρήση κατασταλτικών αντιισταμινικών πρώτης γενεάς για τη θεραπεία της ΧΑΚ

188 mg). Two out of five patients responded after the fourth dose and three out of five after the fifth. Pre-treatment CSU severity, assessed with Weekly Urticaria Activity Score (UAS7) was significantly higher among patients with late response (response after at least three-months of treatment) ($p=0.017$). Our results support the high efficacy of omalizumab in treatment of refractory CSU, and reveal the potential synergy between corticosteroids and omalizumab for disease control among cases with initial negative response. These findings warrant confirmation in larger prospective studies.

έχει ουσιαστικά εγκαταλειφθεί πλέον, ειδικά στην Ευρώπη.^{1,7} Η χορήγηση αυτών των φαρμάκων (προ ύπνου μόνο) συμπεριλαμβάνεται, παρόλ' αυτά, ως εναλλακτική επιλογή, αντί της αύξησης δόσης των Η₁-αντιισταμινικών, στις κατευθυντήριες οδηγίες στις ΗΠΑ, ενώ η προσθήκη πρόσθετου αντιισταμινικού δεύτερης γενεάς ή Η₂-ανταγωνιστή προτείνονται ως θεραπείες δεύτερης γραμμής από επιστημονικές ενώσεις τόσο στη Βρετανία όσο και στις ΗΠΑ.^{2,7} Μια υποομάδα ασθενών, που αποτελούν περίπου το 1/3 του συνόλου των περιπτώσεων, φαίνεται πάντως ότι παραμένουν συμπτωματικοί, παρά τη χρήση των ως άνω θεραπευτικών μέτρων, γεγονός που υποδηλώνει την υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα των αντιισταμινικών στη ΧΑΚ.⁸

Προηγούμενες κλινικές μελέτες –συμπεριλαμβανομένων μελετών καθοριστικής σημασίας όπως οι ASTERIA I και II και GLACIAL– κατέδειξαν ότι το εξανθρωποποιημένο anti-IgE μονοκλωνικό αντίσωμα ομαλιζουμάμπη μπορεί να αντιπροσωπεύει μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή τρίτης ή τέταρτης γραμμής σε ασθενείς με ΧΑΚ που ανθίστανται στη συνήθη αντιισταμινική αγωγή.⁹⁻¹¹ Παρόλ' αυτά, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ομαλιζουμάμπης σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής ("real-world") δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς, ενώ άλλες σημαντικές κλινικές παράμετροι, όπως η πρόβλε-

ψη του χρόνου ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη, παραμένουν ουσιαστικά αδιερεύνητες.

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης μας ήταν να περιγράψουμε τα χαρακτηριστικά της ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη σε έναν “real-world” πληθυσμό ασθενών με ανθεκτική ΧΑΚ και να αναγνωρίσουμε δυνητικούς κλινικούς ή/και εργαστηριακούς παράγοντες προβλεπτικούς της ανταπόκρισης και του χρονικού σημείου ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη, ενώ ο δευτερογενής στόχος ήταν να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα ενός καθορισμένου σχήματος εννέα ημερών μεθυλπρεδνιζολόνης στους ασθενείς με ΧΑΚ οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στην προσθήκη της ομαλιζουμάμπης.

2. Υλικό και μέθοδος

2.1. Πληθυσμός ασθενών και σχεδιασμός μελέτης

Στην παρούσα αναδρομική μελέτη περιγράφεται μια σειρά περιστατικών με ανθεκτική ΧΑΚ, που διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο Αλλεργιολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου μας από τον Μάιο του 2014 έως και τον Φεβρουάριο του 2016.

Η διάγνωση της ΧΑΚ έγινε από αλλεργιολόγο βάσει δημοσιευμένων κατευθυντήριων οδηγιών. Ως κριτήρια εισαγωγής ορίστηκαν τα ακόλουθα: (α) διάγνωση ΧΑΚ επιβεβαιωμένη από ειδικό κλινικό ιατρό, (β) επιμονή ή υποτροπή των συμπτωμάτων για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων μετά την κλιμάκωση δόσης (έως τετραπλασιασμού) μη κατασταλτικών Η₁-αντιισταμινικών δεύτερης γενεάς, (γ) ιστορικό χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων κορτικοστεροειδών *per os*, (δ) χορήγηση ομαλιζουμάμπης. Ασθενείς με επαγόμενες κνιδώσεις ή εκείνοι που δεν είχαν λάβει κορτικοστεροειδή *per os* αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Μετά από τη διαλογή των περιστατικών και την ανασκόπηση των αντίστοιχων ιατρικών φακέλων έγινε καταγραφή των ακόλουθων κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων: ηλικίας (στη διάγνωση), φύλου, διάρκειας νόσου (από έναρξη συμπτωμάτων μέχρι τη στιγμή της χορήγησης της ομαλιζουμάμπης), παρουσίας ή μη αγγειοοιδήματος, κλινικά σχετιζόμενων συννοσηροτήτων, και επιλεγμένων εργαστηριακών μετρήσεων. Οι τελευταίες συμπεριελάμβαναν τη μέτρηση επιπέδων ολικής ανοσοσφαιρίνης E (IgE), C αντιδρώσας

πρωτεΐνης (C-reactive protein/CRP), ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyroid stimulation hormone/TSH), αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων, καθώς και τα αποτελέσματα δοκιμασίας αυτόλογου ορού (autologous skin serum test/ASST). Καταγράφηκαν επίσης δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία των ασθενών (θεραπευτική ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμπη, αριθμός δόσεων ομαλιζουμάμπης στη χρονική στιγμή της βέλτιστης ανταπόκρισης, συνολικός αριθμός δόσεων ομαλιζουμάμπης που χορηγήθηκαν, ιστορικό χορήγησης κορτικοστεροειδών και χρόνος παρακολούθησης των ασθενών). Όλες οι εργαστηριακές μετρήσεις έγιναν βάσει προτυποποιημένων δοκιμασιών/διαδικασιών. Η δοκιμασία ASST εκτελέστηκε σύμφωνα με την τεχνική που έχει περιγραφεί από τους Sabroe et al.¹²

2.2. Αξιολόγηση της ενεργότητας της ΧΑΚ και ορισμός ανταπόκρισης

Η αξιολόγηση της βαρύτητας της ΧΑΚ έγινε βάσει της Εβδομαδιαίας Βαθμολογίας Ενεργότητας της Κνίδωσης (Weekly Urticaria Activity Score, UAS7) (πριν από τη χορήγηση της ομαλιζουμάμπης), με διακύμανση των τιμών από 0 (απουσία κνησμού και πομφών για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών) έως 28–42 (βαριά ΧΑΚ με έντονο κνησμό και περισσότερους από 50 πομφούς/ημέρα ή μεγάλες συρρέουσες περιοχές πομφών), ενώ ενδιάμεσες τιμές (1–6, 7–15 και 16–27) ταξινομήθηκαν ως καλά ελεγχόμενη, ελαφρά και μέτρια ΧΑΚ, αντιστοίχως, όπως έχει προηγουμένως περιγραφεί.^{8,13} Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία έγινε βάσει των μεταθεραπευτικών τιμών UAS7. Ασθενείς με UAS7≤6 ταξινομήθηκαν στην κατηγορία καλά ελεγχόμενης νόσου, ενώ εκείνοι με UAS7=0 στην κατηγορία πλήρους ανταπόκρισης, σύμφωνα με προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες.^{8,13} Οι ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση ή καλά ελεγχόμενη νόσο ταξινομήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία (responders). Η ανταπόκριση στη θεραπεία ταξινομήθηκε επίσης ως πρώιμη, όταν εμφανιζόταν σε χρονικό διάστημα μικρότερο ή ίσο του ενός μηνός από την έναρξη της θεραπείας, ή ως όψιμη, όταν εμφανιζόταν μετά από χρονική περίοδο τουλάχιστον τριών μηνών, όπως έχει προηγουμένως προταθεί.¹⁴ Η ταχύτητα της ανταπόκρισης (πρώιμη έναντι όψιμης) συσχετίστηκε με δημογραφικές, κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους των ασθενών.

2.3. Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές (μέση τιμή±τυπική απόκλιση/standard deviation, SD), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για τη σύγκριση αναλογιών και συνεχών μεταβλητών μεταξύ ασθενών με πρώιμη και όψιμη ανταπόκριση χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Fisher's exact test και Student's t-tests, αντιστοίχως. Όλες οι αναφερόμενες τιμές p είναι two-tailed. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στην τιμή $p < 0,05$. Οι αναλύσεις έγιναν με τη χρήση του λογισμικού στατιστικού ανάλυσης SPSS (έκδοση 19.0).

3. Αποτελέσματα

3.1. Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα

Ο πληθυσμός της μελέτης μας περιελάμβανε 11 ασθενείς με ανθεκτική ΧΑΚ, μεταξύ όλων των περιστατικών με ΧΑΚ ($n=75$) που διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά στο τμήμα μας εντός της ίδιας χρονικής περιόδου (μεταξύ Μαΐου 2014 και Φεβρουαρίου 2016). Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα όλων των ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 1. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 61,3 έτη (εύρος 25–85 έτη), ενώ η πλειοψηφία ήταν γυναίκες (8/11 περιπτώσεις, 73%). Αγγειοοίδημα παρατηρήθηκε στις 5/11 περιπτώσεις (45,5%). Η μέση διάρκεια νόσου πριν τη χορήγηση ομαλιζουμάμπης ήταν 17,7 μήνες (εύρος 3–53 μήνες). Ιστορικό θυρεοειδίτιδας Hashimoto καταγράφηκε σε τρεις ασθενείς.

Η δοκιμασία ASST έγινε σε 7/11 ασθενείς (63,6%), με θετικά αποτελέσματα στις 5/7 περιπτώσεις (71,4%). Τα επίπεδα ορού συνολικής IgE, TKE, CRP και TSH ήταν αυξημένα σε 2/11 (18,2%), 9/11 (81,8%), 6/11 (54,5%) και 0/11 περιπτώσεις (0,0%), αντιστοίχως. Θετικά ANA ή/και αντιθυρεοειδικά αντισώματα βρέθηκαν σε 4/11 (36,4%), οι 2/11 είχαν θετικά τόσο τα ANA όσο και τα αντιθυρεοειδικά, 1/11 είχε θετικά μόνο τα ANA και 1/11 είχε θετικά μόνο τα αντιθυρεοειδικά.

3.2. Ανταπόκριση στη θεραπεία

Τα θεραπευτικά δεδομένα συνοψίζονται στον πίνακα 2. Πριν τη χορήγηση ομαλιζουμάμπης, όλοι οι ασθενείς είχαν σοβαρή ανθεκτική ΧΑΚ με επίμονα ή

υποτροπιάζοντα συμπτώματα παρά τη χορήγηση υψηλών δόσεων αντιισταμινικών και επαναλαμβανόμενων σχημάτων κορτικοστεροειδών per os. Οι τιμές UAS7 πριν τη χορήγηση ομαλιζουμάμπης κυμαίνονταν από 28–42 (μέση τιμή: 38,6). Οι μεταθεραπευτικές τιμές UAS7, που αντιστοιχούσαν στην καλύτερη ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμπη, ήταν 0 (πλήρης ανταπόκριση) σε 9/11 περιπτώσεις (81,8%), και 6 (καλά ελεγχόμενη νόσος) στους υπόλοιπους 2/11 ασθενείς (18,2%), μετά τη χορήγηση 1–5 δόσεων ομαλιζουμάμπης (μέση τιμή: 2,6). Συνολικά, ανταπόκριση μετά την πρώτη δόση ομαλιζουμάμπης (“πρώιμη” ανταπόκριση) παρατηρήθηκε στις 6/11 περιπτώσεις (54,5%), ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς (5/11, 45,5%) ανταποκρίθηκαν μετά την 4η ή 5η δόση (“όψιμη” ανταπόκριση) (2 και 3 περιπτώσεις, αντιστοίχως). Οι ασθενείς με όψιμη ανταπόκριση ανταποκρίθηκαν στην ομαλιζουμάμπη μόνο μετά την ενδιάμεση χορήγηση ενός ολιγοήμερου (9 ημερών) σχήματος μεθυλπρεδνιζολόνης (συνολικής δόσης 188 mg) (πίνακας 3). Ο συνολικός αριθμός των δόσεων ομαλιζουμάμπης που χορηγήθηκαν σε όλους τους ασθενείς κυμαίνονταν από 5 έως 16 (μέση τιμή: 9). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης (follow up) σε όλες τις περιπτώσεις ήταν 18,7 μήνες (εύρος: 5–26 μήνες). Στο τελευταίο follow-up, η θεραπεία ήταν συνεχιζόμενη σε 2/11 περιπτώσεις (18,2%), και είχε τερματισθεί σε 9/11 περιπτώσεις (81,8%). Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές παρενέργειες κατά τη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη. Ομοίως, μετά τη διακοπή της χορήγησης ομαλιζουμάμπης δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση των συμπτωμάτων (φαινόμενο rebound), ενώ σημειώθηκε μία μόνο περίπτωση υποτροπής (περίπτωση 4, 1/11, 9,1%).

Όπως φαίνεται στον πίνακα 4, η προθεραπευτική βαρύτητα της νόσου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με όψιμη ανταπόκριση έναντι εκείνων με πρώιμη ανταπόκριση ($p=0,017$). Οι υπόλοιποι δημογραφικοί, κλινικοί και εργαστηριακοί παράγοντες δεν συσχετίστηκαν, σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό, με τη χρονική στιγμή ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη ($p > 0,05$ σε όλες τις περιπτώσεις).

4. Συζήτηση

Στην παρούσα σειρά ασθενών με ανθεκτική ΧΑΚ, η θεραπεία με ομαλιζουμάμπη είχε υψηλή αποτελεσματικότητα στην επίτευξη ελέγχου της νόσου στο

Πίνακας 1. Δημογραφικές, κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι των ασθενών .

A/A	Ηλικία	Φύλο	Συνοσηρότητες	Παρουσία αγγειοοιδήματος προ ομαλιζουμάμπης (μήνες)	Διάρκεια νόσου	Αποτελέσματα εργαστηριακών μετρήσεων					
						TKE	CRP	IgE	TSH	Αυτοανοσία	ASST
1	60	Θήλυ	Θυρεοειδίτιδα Hashimoto	Όχι	35	↑	↑	WNL	WNL	Αντιθυρεοειδικά αντισώματα ANA +	+
2	68	Θήλυ	Καμία	Ναι	15	↑	↑	WNL	WNL	Όχι	+
3	85	Άρρεν	Καμία	Όχι	7	↑	↑	WNL	WNL	Όχι	+
4	71	Θήλυ	Καμία	Όχι	7	↑	WNL	WNL	WNL	Όχι	+
5	56	Θήλυ	Καμία	Ναι	8	↑	↑	↑	WNL	Όχι	-
6	53	Άρρεν	Καμία	Όχι	53	WNL	WNL	WNL	WNL	Όχι	Δεν έγινε
7	84	Άρρεν	Καμία	Όχι	22	↑	WNL	↑	WNL	Όχι	Δεν έγινε
8	75	Θήλυ	Θυρεοειδίτιδα Hashimoto	Ναι	3	↑	↑	WNL	WNL	Αντιθυρεοειδικά αντισώματα + ANA +	Δεν έγινε
9	67	Θήλυ	Καμία	Όχι	29	↑	WNL	WNL	WNL	Όχι	Δεν έγινε
10	25	Θήλυ	Θυρεοειδίτιδα Hashimoto	Ναι	11	↑	↑	WNL	WNL	Αντιθυρεοειδικά αντισώματα +	+
11	30	Θήλυ	Καμία	Ναι	5	WNL	WNL	WNL	WNL	ANA+	-

TKE: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP: C-reactive protein, IgE: ολική ανοσοσφαιρίνη E, TSH: thyroid stimulation hormone, ASST: autologous skin serum test/ δοκιμασία αυτόλογου ορού, ANA: antinuclear antibodies/αντιπυρηνικά αντισώματα, WNL: within normal limits/εντός φυσιολογικών ορίων

Πίνακας 2. Θεραπευτικά αποτελέσματα και στοιχεία προοπτικής παρακολούθησης (follow-up) των ασθενών μας.

A/A (N)	Προ-OMB UAS7	Μετά-OMB UAS7 (Καλύτερη ανταπόκριση)	Ανταπόκριση	Χρονικό σημείο καλύτερης ανταπόκρισης στην OMB (αριθμός δόσεων OMB)	Συνολικός αριθμός δόσεων OMB	Συνολικός Χρόνος follow-up (μήνες)
1	42	0	Πλήρης ανταπόκριση*	5	11	24
2	42	0	Πλήρης ανταπόκριση*	4	10	26
3	42	0	Πλήρης ανταπόκριση*	5	11	15
4	35	6	Καλά ελεγχόμενη νόσος	1	16	16
5	42	0	Πλήρης ανταπόκριση	1	7	Συνεχιζόμενη θεραπεία
6	35	0	Πλήρης ανταπόκριση	1	7	14
7	40	0	Πλήρης ανταπόκριση	1	7	20
8	42	0	Πλήρης ανταπόκριση*	5	11	25
9	35	0	Πλήρης ανταπόκριση	1	7	22
10	28	0	Πλήρης ανταπόκριση	1	7	17
11	42	6	Καλά ελεγχόμενη νόσος*	4	7	22
					5	5
						Συνεχιζόμενη θεραπεία

*Η ανταπόκριση επιτεύχθηκε μετά την ενδιάμεση χορήγηση 9-ήμερου σχήματος κορτικοστεροειδών. OMB: omalizumab/ομαλιζουμάμπη

σύνολο των περιπτώσεων, με πλήρη ανταπόκριση στην πλειοψηφία εξ αυτών. Η καλύτερη ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμπη παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης στο 54,5% των ασθενών, ενώ όψιμες ανταποκρίσεις (μετά τις 4 ή 5 δόσεις) παρατηρήθηκαν στις υπόλοιπες περιπτώσεις. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με προηγούμενες παρατηρήσεις, υποδηλώνοντας ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών ανταποκρίνεται στην ομαλιζουμάμπη γρήγορα, εντός μηνός μετά την έναρξη της θεραπείας.^{9-11,15,16} Στις κλινικές μελέτες ASTERIA I, ASTERIA II and GLACIAL,⁹⁻¹¹ καλός έλεγχος της ΧΑΚ μετά τη χορήγηση μονήρους δόσης 300 mg ομαλιζουμάμπης παρατηρήθηκε στο 37%, 51% και 37% των ασθενών, αντιστοίχως, ενώ σε μια άλλη προοπτική σειρά ασθενών από τους Sussman et al,¹⁵ το 44,1% των ασθενών είχε πλήρη υποστροφή συμπτωμάτων μετά την πρώτη δόση 150 mg ομαλιζουμάμπης.

Όπως τεκμηριώθηκε περαιτέρω στις ανωτέρω μελέτες, η ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμπη μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενη, με αυξανόμενα ποσοστά μετά τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων (300 mg έναντι 150 και 75 mg) ή και με τη συνεχιζόμενη χορήγηση.^{9-11,15} Οι ασθενείς που χρειάζονται περισσότερες από 3 μηνιαίες δόσεις για να ανταποκριθούν έχουν περιγραφεί ως όψιμοι responders, ενώ έχει επίσης επισημανθεί ότι η διακοπή της θεραπείας με ομαλιζουμάμπη πριν τη χορήγηση τριών τουλάχιστον δόσεων αντενδείκνυται, καθώς μπορεί να οδηγήσει στην πλασματική μείωση του ποσοστού ανταπόκρισης.¹⁴ Ο ακριβής μηχανισμός που διέπει αυτές τις όψιμες ανταποκρίσεις παραμένει, παρά όλα αυτά, ασαφής, ενώ δεν είναι επίσης γνωστή η πιθανή συσχέτιση διαφόρων κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων με την ταχύτητα ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη. Στην παρούσα μελέτη, η όψιμη ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμπη συσχέτισθηκε με μεγαλύτερη ενεργότητα νόσου προθεραπευτικά. Δεδομένης όμως της έλλειψης προηγούμενων σχετικών δεδομένων, του μικρού μεγέθους δείγματος ασθενών που μελετήθηκαν και της αναδρομικής φύσης της μελέτης μας, απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση των ευρημάτων αυτών σε μεγαλύτερες προοπτικές σειρές.

Σύμφωνα με προηγούμενες δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της ΧΑΚ, η βρα-

Πίνακας 3. Πρωτόκολλο χορήγησης κορτικοστεροειδών (μεθυλπρεδνιζολόνης per os/16 mg).

Ημέρα	Δόση	Συνολική δόση (Αθροιστική)
1	32 mg πρωί, 32 mg βράδυ	64 mg
2	32 mg πρωί, 16 mg βράδυ	112 mg
3	32 mg πρωί	144 mg
4	16 mg πρωί	160 mg
5	12 mg πρωί	172 mg
6	8 mg πρωί	180 mg
7	4 mg πρωί	184 mg
8	–	184 mg
9	4 mg πρωί	188 mg

χυπρόθεσμη (έως 10 ημερών) χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε οποιοδήποτε στάδιο της θεραπείας, και ειδικά σε σοβαρές εξάρσεις συμπτωμάτων της νόσου.^{1-3,7} Αν και οι ασθενείς, σχεδόν ανεξαιρέτως, ανταποκρίνονται στα κορτικοστεροειδή, η χρόνια, παρατεταμένη χορήγηση στεροειδών δεν συνιστάται, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου σοβαρών παρενεργειών, όπως υπέρτασης, οστεοπόρωσης και φαινομένου rebound μετά τη διακοπή της θεραπείας.¹⁷ Μια ενδιαφέρουσα κλινική παρατήρηση που εξάγεται από την παρούσα σειρά, είναι ότι η χορήγηση ολιγοήμερου σχήματος κορτικοστεροειδών –ενδιάμεσα των δόσεων ομαλιζουμάμπης– σε μια υποομάδα ασθενών που δεν είχαν ανταποκριθεί αρχικά στην ομαλιζουμάμπη οδήγησε σε διαρκή και σταθερή ανταπόκριση, χωρίς διακοπή ή οποιαδήποτε άλλη μεταβολή του αρχικού πρωτοκόλλου χορήγησης της ομαλιζουμάμπης. Λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων κορτικοστεροειδών στους ασθενείς αυτούς πριν τη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη, με παροδική μόνο ανακούφιση των συμπτωμάτων, συμπεραίνεται ότι η τελική ανταπόκριση ήταν πιθανότατα το αποτέλεσμα συνδυαστικής δράσης στεροειδών-ομαλιζουμάμπης. Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, μια άλλη ερευνητική ομάδα ανέφερε παρόμοια ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΚ, μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών ενδιάμεσα των δόσεων ομαλιζουμάμπης.¹⁵

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης μας υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και

Πίνακας 4. Συσχέτιση δημογραφικών και κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων των ασθενών με τον χρόνο ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη.

Παράμετροι ασθενών	Ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμπη		
	Πρώιμη	Όψιμη	p
	N(%)	N(%)	
Ηλικία (έτη), μέση τιμή (SD)	59,3 (20,2)	63,6 (20,9)	0,739*
Φύλο			
Γυναίκες	4 (66,7)	4 (80)	>0,999**
Άνδρες	2 (33,3)	1 (20)	
Συννοσηρότητες			
Όχι	5 (83,3)	3 (60)	0,545**
Ναι	1 (16,7)	2 (40)	
Αγγειοίδημα			
Όχι	4 (66,7)	2 (40)	0,576**
Ναι	2 (33,3)	3 (60)	
Διάρκεια νόσου (μήνες), μέση τιμή (SD)	21,7 (17,6)	13 (13,1)	0,388*
TKE			
Φυσιολογικό	1 (16,7)	1 (20)	>0,999**
Αυξημένο	5 (83,3)	4 (80)	
CRP			
Φυσιολογική	4 (66,7)	1 (20)	0,242**
Αυξημένη	2 (33,3)	4 (80)	
IgE			
Φυσιολογική	4 (66,7)	5 (100)	0,455**
Αυξημένη	2 (33,3)	0 (0)	
TSH			
Φυσιολογική	6 (100)	5 (100)	–
Αυξημένη	0 (0)	0 (0)	
Αυτοανοσία			
Όχι	5 (83,3)	2 (40)	0,242**
Ναι	1 (16,7)	3 (60)	
Προ-ομαλιζουμάμπης UAS7, μέση τιμή (SD)	35,8 (4,9)	42 (0)	0,017***

*Student's t-test, **Fisher's exact test, ***Mann-Whitney test

ασφάλεια της ομαλιζουμάμπης για τη θεραπεία της σοβαρής ανθεκτικής ΧΑΚ σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής. Μια υποομάδα των ασθενών

μας, με αρνητική αρχικά ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμη, ανταποκρίθηκε στην αγωγή μετά από ενδιάμεση χορήγηση ενός ολιγοήμερου σχήματος μεθυλπρεδνιζολόνης, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει τη συνεργιστική δράση ομαλιζουμάμης

και κορτικοστεροειδών. Επιπρόσθετα, η αυξημένη βαρύτητα της νόσου πριν τη χορήγηση της ομαλιζουμάμης συσχετίστηκε με βραδύτερη («όψιμη») ανταπόκριση. Τα ευρήματα αυτά χρήζουν βεβαίως επιβεβαίωσης σε μελλοντικές προοπτικές μελέτες.

Βιβλιογραφία

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014, 69: 868-887
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133: 1270-1277
- Sussman G, Hebert J, Gulliver W et al. Insights and advances in chronic urticaria: a Canadian perspective. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015, 11:7
- Kang MJ, Kim HS, Kim HO et al. The impact of chronic idiopathic urticaria on quality of life in Korean patients. *Ann Dermatol* 2009, 21: 226-229
- Silvaes MR, Fortes MR, Miot HA. Quality of life in chronic urticaria: a survey at a public university outpatient clinic, Botucatu (Brazil). *Rev Assoc Med Bras* 2011, 57: 577-582
- Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP et al. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005, 152:289-295
- Powell RJ, Leech SC, Till S et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015, 45:547-565
- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA₂LEN task force report. *Allergy* 2011, 66: 317-330
- Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H₁ anti-histamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015, 135:67-75
- Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013, 368:924-935
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132:101-109
- Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999, 140: 446-452
- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008, 63:777-780
- Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016, 137:474-481
- Sussman G, Hebert J, Barron C et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014, 112:170-174
- Metz M, Staubach P, Bauer A et al. Omalizumab normalizes levels of high affinity immunoglobulin E receptor-positive skin mast cells in patients with chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2014, 134: S30-S38
- Kaplan A. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012, 4: 326-331