ISSN 1105-7688

Περίοδος Β΄ • Τόμος 13 • Τεύχος 3 • ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2020

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Επίσημο Όργανο Ελληνικής Εταιρείας Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας

- Πρακτική προσέγγιση στις αλλεργίες από τα εμβόλια για SARS-CoV-2: Διεθνείς οδηγίες και εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική
- Ανοσοθεραπεία: Βιοδείκτες και κλινικές παράμετροι έκβασης
- Εφαρμογή διαλειμματικής νηστείας σε ασθενείς με άσθμα
- Στεφανιαία νόσος και αλλεργία στο α-gal
- Η χρήση των patch test στην αξιολόγηση ασθενούς με σοβαρή εξ επαφής αλλεργική αντίδραση σε κολλύρια
- Είναι η ενδοδερμική ανοσοθεραπεία υδατικών διαλυμάτων ακάρεων σκόνης σπιτιού σε χαμηλή δόση μια αξιόπιστη οικονομική λύση για τις αναπτυσσόμενες χώρες;

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Official Publication of the Hellenic Society of Allergology & Clinical Immunology

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

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

Ιδιοκτήτης
Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Εκδότης
Κωνσταντίνος Πίτσιος

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Ε.Α.Κ.Α.

Πρόεδρος
Ζωή Δεμέστιχα

Αντιπρόεδρος
Δημήτριος Βούρδας

Γενικός Γραμματέας
Κωνσταντίνος Πεταλάς

Ειδικός Γραμματέας
Ευθαλία Στεφανάκη

Ταμίας
Χριστίνα Κοίλια

Μέλη
Γεωργία Μπάκα
Αικατερίνη Μπρίνια

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης
Κωνσταντίνος Πίτσιος

Αρχισυντάκτρια
Αικατερίνη Συρίγου

Μέλη
Δημήτριος Βούρδας
Σταυρούλα Γιαβή
Ζωή Δεμέστιχα
Αναστασία Δημητρίου
Γεώργιος Κωνσταντίνου
Μιχαήλ Μακρής
Νικόλαος Μήκος
Νικόλαος Παπαδόπουλος
Ευθαλία Στεφανάκη
Φώτης Ψαρρός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ-ΔΙΑΦΗΜΙΣΕΙΣ

ΒΗΤΑ medical arts
ΒΗΤΑ 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

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

Λεωφ. Κηφισίας 39, 115 23 Αθήνα
Τηλ. & Fax: 210-69 11 682
www.allergy.org.gr

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

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

Owner
Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Publisher
Constantinos Pitsios

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

President
Zoi Demestiha

Vice-President
Dimitrios Vourdas

General Secretary
Konstantinos Petalas

Special Secretary
Thalia Stefanaki

Treasurer
Christina Koilia

Members
Georgia Mpaka
Ekaterini Brinia

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief
Constantinos Pitsios

Associate Editor
Ekaterini Syrigou

Members
Dimitrios Vourdas
Stavroula Giavi
Zoi Demesticha
Anastasia Dimitriou
George Konstantinou
Michael Makris
Nikolaos Mikos
Nikolaos Papadopoulos
Efthalia Stefanaki
Fotis Psaros

International Editorial Board

Radoslaw Gawlik, Katowice, Poland
Anna Nowak-Wegrzyn, New York, USA
Petr Panzner, Prague, Czech Republic
Ingrid Terreehorst, Amsterdam, The Netherlands
Carmen Vidal, Santiago de Compostela, Spain

EDITING-ADVERTISING

BETA medical arts
BETA Medical Publications
3 Adrianiou & 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 Adrianiou & Katechaki street – GR-115 25 Athens, Greece
Tel. (+30) 210-67 14 340

FREE DISTRIBUTION

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

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

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Περίοδος Β΄ • Τόμος 13 • Τεύχος 3
Σεπτέμβριος – Δεκέμβριος 2020

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Series B΄ • Volume 13 • No 3
September – December 2020

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Γράμμα του Εκδότη 119

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Πρακτική προσέγγιση στις αλλεργίες από τα εμβόλια για SARS-CoV-2: Διεθνείς οδηγίες και εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική
Γ. Κούρτης 121

Ανοσοθεραπεία: Βιοδείκτες και κλινικές παράμετροι έκβασης
Μ. Κουρή, Κ. Πεταλάς, Κ. Πίτσιος 127

Εφαρμογή διαλειμματικής νηστείας σε ασθενείς με άσθμα
Ε. Τζούνακα, Μ. Χρυσοστόμου, Θ. Παπαγιάννη, Αιμ. Βασιλοπούλου 136

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Στεφανιαία νόσος και αλλεργία στο α-gal
Α. Δημητρίου, Αιμ. Βασιλοπούλου, Κ. Πίτσιος 143

Η χρήση των patch test στην αξιολόγηση ασθενούς με σοβαρή εξ επαφής αλλεργική αντίδραση σε κολλύρια
Μ. Ζανδέ, Ε. Φύτα, Α. Συρίγος, Π. Παπαλεξανδρή, Σ. Αυγέρη, Ξ. Λάζαρη, Αικ. Συρίγου 148

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Είναι η ενδοδερμική ανοσοθεραπεία υδατικών διαλυμάτων ακάρεων σκόνης σπιτιού σε χαμηλή δόση μια αξιόπιστη οικονομική λύση για τις αναπτυσσόμενες χώρες;
Α. Πατέλης 151

CONTENTS

Editorial 119

REVIEWS

Practical assessment of allergy to SARS-CoV2 vaccines: International guidelines and their application to everyday practice
G. Kourtis 121

Allergen immunotherapy: Biomarkers and clinical outcomes
M. Kouri, K. Petalas, C. Pitsios 127

The use of intermittent fasting in patients with asthma
E. Tzounaka, M. Chrysostomou, T. Papayianni, E. Vassilopoulou 136

CASE REPORTS

Coronary artery disease and alpha-gal allergy
A. Dimitriou, E. Vassilopoulou, Pitsios C 143

The usefulness of patch tests in the clinical assessment of a patient with a severe contact allergic reaction after the use of eye drops
M. Zande, E. Fyta, A. Syrigos, P. Papalexandrh, S. Aygeri, X. Lazari, E. Syrigou 148

JOURNAL CLUB

Aqueous intradermal low-dose house dust mite immunotherapy in tropical settings, a valid cost-effective approach for developing nations?
A. Patelis 151

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2020
Περίοδος Β' • 13(3):119–120

Η πανδημία που προκάλεσε ο ιός SARS-CoV2 συνεχίζει να αποτελεί μια υγειονομική πρόκληση. Χάρις στην προϋπάρχουσα τεχνογνωσία αναπτύχθηκαν γρήγορα εμβόλια που άλλαξαν την πορεία της νόσου για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών. Από την έναρξη ανοσοποίησης του πληθυσμού καταγράφηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, πολλές εκ των οποίων χαρακτηρίστηκαν –άλλες δικαίως άλλες όχι– ως αλλεργικές. Οι Αλλεργιολόγοι κλήθηκαν άμεσα από την ιατρική κοινότητα για τη διαγνωστική διερεύνηση περιστατικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα εμβόλια. Έντονη ήταν και η συμμετοχή στην πρόληψη, για την ασφαλή ανοσοποίηση όσων δίσταζαν λόγω κάποιου αλλεργιολογικού ιστορικού.

Η έκτακτη ανάγκη για επιβεβαίωση ή αποκλεισμό αλλεργίας σε έκδοχα των εμβολίων έναντι του SARS-CoV2 βρήκε την ελληνική αλλεργιολογική κοινότητα έτοιμη. Σε συνεργασία με τα κέντρα εμβολιασμού και τους θεράποντες ιατρούς οι Αλλεργιολόγοι πρόσφεραν την ασφάλεια που είχε ανάγκη ο ασθενής και ο συνάδελφος, προκειμένου να πραγματοποιηθεί ο εμβολιασμός. Είναι σημαντικό πως εκπαίδευση στην Αλλεργιολογία σημαίνει και εκτενή εκπαίδευση στις αρχές της Κλινικής Ανοσολογίας. Στο παρόν τεύχος φιλοξενείται ένα άρθρο ανασκόπησης σχετικό με το θέμα του εμβολιασμού και τη διαγνωστική προσπέλαση της ευαισθησίας στα εμβόλια του COVID19.

Η ικανότητα του Αλλεργιολόγου για προσπέλαση μιας διαγνωστικής πρόκλησης, ακολουθώντας τις βασικές αρχές της *in vivo* διάγνωσης, αναφέρεται και σε ένα ενδιαφέρον περιστατικό του τεύχους και αφορά σε δερματικές δοκιμασίες με κολλύρια. Πρόκειται για ασθενή με οφθαλμολογική κυτταρομεσολαβούμενη απάντηση υπερευαισθησίας σε κολλύριο. Οι συγγραφείς εφιστούν την προσοχή μας στην πιθανότητα επιβραδυνόμενης δερματικής απάντησης που μπορεί να παρατηρηθεί στο σημείο διεξαγωγής δερματικών δοκιμασιών διά νυγμού με τα σκευάσματα.

Η διαλειμματική νηστεία αποτελεί έναν τρόπο δίαιτας για την απώλεια ανεπιθύμητου βάρους που τα τελευταία έτη βρίσκεται στο προσκήνιο της διαιτολογίας. Η ίδια όμως διατροφολογική προσέγγιση έχει χρησιμοποιηθεί, αν και κυρίως πειραματικά, για την έρευνα σχετική με τη θεραπεία νοσημάτων πέραν της παχυσαρκίας. Στο τρέχον τεύχος φιλοξενείται μια ανασκόπηση που πέρα, από την περιγραφή της μεθοδολογίας που συνήθως ακολουθείται, αναφέρεται στη χρήση της για το άσθμα.

Ακόμη, φιλοξενείται ένα άρθρο σχετικά με τη σχέση αλλεργίας στο μόριο γαλακτόζη-α-1,3-γαλακτόζη (ή α-gal) και τη στεφανιαία νόσο. Βασισμένο στην τυχαία παρατήρηση πως μια σειρά ασθενών με αλλεργία στο κρέας είχαν κοινό χαρακτηριστικό τη στεφανιαία νόσο, το άρθρο ανασκοπεί τη βιβλιογραφία και θέτει προβληματισμούς όχι μόνο για το αν θα πρέπει να υπάρχει εκτενής καρδιολογικός έλεγχος για τους ασθενείς με αλλεργία στο α-gal, αλλά και στον καθορισμό ευαισθησίας στο α-gal ως παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Η ανοσοθεραπεία με τη χρήση των αλλεργιογόνων αποτελεί για περισσότερο από έναν αιώνα την αιτιολογική θεραπεία αναπνευστικών αλλεργιών και της αλλεργίας στο δηλητήριο Υμενοπτέρων. Η ανοσοθεραπεία αποτελεί μια εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση που θα πρέπει να βρίσκεται πάντα στο θεραπευτικό προσκήνιο, ειδικά στη σημερινή εποχή της «Ιατρικής Ακριβείας». Στο παρόν τεύχος θα διαβάσετε μια βιβλιογραφική ενημέρωση που έχει γραφεί με κριτικό πνεύμα, σχετικά με τη χρήση ενδοδερμικής ανοσοθεραπείας. Η ανασκόπηση θέτει

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

Hellenic Allergology & Clinical Immunology 2020
Series B' • 13(3):119–120

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

προβληματισμούς για τους μελλοντικούς τρόπους χορήγησης της ανοσοθεραπείας.

Σχετικό με την ανοσοθεραπεία είναι και το άρθρο που αφορά στους κλινικούς βιοδείκτες. Ο σκοπός της δημοσίευσης είναι να προσφέρει μια πρακτική προσέγγιση σε ένα θέμα στο οποίο δεν υπάρχει απόλυτη και ιδανική απάντηση: πώς καταλαβαίνουμε πως ο ασθενής που βρίσκεται υπό ανοσοθεραπεία έχει βελτιωθεί κλινικά. Η διεξαγωγή κλινικών μελετών από τις φαρμακευτικές εταιρείες με προϊόντα ανοσοθεραπείας έχουν συμβάλει στη σχετική γνώση, χάρις στη μεθοδολογία παρακολούθησης κλινικών συμπτωμάτων με ποιοτικές μεθόδους μέτρησης που ανέπτυξαν. Ο αναγνώστης θα βρει πρακτικές που μπορεί να υιοθετήσει στην καθημερινή κλινική πράξη.

Κλείνοντας, θα ήθελα εκ μέρους της Συντακτικής Επιτροπής και της Αρχισυνταξίας να καλέσω τους συνάδελφους να συμβάλουν στο περιοδικό. Υπάρχουν σκέψεις για εκσυγχρονισμό του και μετάβαση σε ηλεκτρονική μορφή ώστε τα δημοσιευόμενα άρθρα να φτάνουν πολύ συντομότερα στους αναγνώστες. Η συμβολή με δημοσιεύσεις στην έκδοση, ειδικά από νέους συναδέλφους, θα μας χαροποιήσει ιδιαίτερα.

Κωνσταντίνος Πίτσιος
Εκδότης - Διευθυντής
Σύνταξης

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2020
Περίοδος Β' • 13(3):121–126

Πρακτική προσέγγιση στις αλλεργίες από τα εμβόλια για SARS-CoV-2
Διεθνείς οδηγίες και εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική

Γ. Κούρτης
Ιδιωτικό Αλλεργιολογικό Ιατρείο, Αγρίνιο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ανοσοποίηση έναντι του SARS-CoV-2 έγινε εφικτή λίγους μόλις μήνες πριν το ξέσπασμα την πανδημίας, χάρις στην τεχνογνωσία που υπάρχει στον τομέα των εμβολίων. Ένας από τους μείζονες προβληματισμούς από την αρχή της χρήσης τους ήταν οι αλλεργικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν. Η υποψία για ενοχοποίηση στις αλλεργικές αντιδράσεις στράφηκε έναντι του έκδοχου πολυεθυλενογλυκόλης (PEG) που περιέχεται στα mRNA εμβόλια και του πολυσορβικού, που περιέχεται στα εμβόλια προσροφημένα σε αδενοϊούς. Στο παρόν άρθρο περιγράφεται η αλλεργιολογική προσέγγιση των ασθενών με σχετικό ιστορικό, προκειμένου να διερευνηθεί η πιθανότητα εκδήλωσης αλλεργίας στα εμβόλια για τον SARS-CoV-2.

Hellenic Allergology & Clinical Immunology 2020
Series B' • 13(3):121–126

Practical assessment of allergy to SARS-CoV-2 vaccines
International guidelines and their application to everyday practice

G. Kourtis
Allergy Private Practice, Agrinion, Greece

ABSTRACT Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the causative agent of the COVID-19 pandemic. Efforts to promptly produce vaccines for SARS-CoV-2 were intense and successful, thanks to the existing expertise in the vaccine pharmaceutical area. A major concern since the beginning of their use was related to allergic reactions that were registered. Polyethylene glycol (PEG) of mRNA vaccines and Polysorbate of adenovirus vector vaccines, were soon considered as the suspected culprit allergens. In the following article the allergy assessment of patients with a relative anamnesis, detecting sensitization to the ingredients of SARS-CoV-2 vaccines, is described.

1. Εισαγωγή

Την 11η Μαρτίου 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κήρυξε παγκόσμια πανδημία από τον SARS-CoV-2.[1] Από το ξέσπασμα της πανδημίας έως και τώρα, σύμφωνα με τα στατιστικά της επίσημης ιστοσελίδας (Αύγουστος 2021), πάνω από 213 εκατομμύρια άνθρωποι ανά την υφήλιο έχουν νοσήσει και 4,44 εκατομμύρια έχουν καταλήξει.[1] Γίνεται σαφές ότι, ελλείψει θεραπείας, η εφαρμογή μαζικών εμβολιασμών για τον ιό είναι η πιο σημαντική μέθοδος καταπολέμησης της τρέχουσας υγειονομικής κρίσης.

Την παρούσα στιγμή, τα διαθέσιμα εμβόλια είναι 4, 2 με μηχανισμό mRNA (Pfizer-BioNTech, Moderna) και 2 με μηχανισμό απενεργοποιημένου αδενοϊού (AstraZeneca, Johnson & Johnson).[1,2] Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, παρατηρήθηκαν ανεπι-

Γ. Κούρτης
Ιδιωτικό Αλλεργιολογικό Ιατρείο,
Παναγοπούλου & Ιρίβα 34, 301 32, Αγρίνιο
e-mail: g.kourtis.allerg@hotmail.com

G. Kourtis
Allergy Private Practice, 34 Griva & Panagopoulou street,
GR-301 32 Agrinio, Greece
e-mail: g.kourtis.allerg@hotmail.com

θύμητες ενέργειες στο 0,63% των Pfizer-BioNTech και 1,5% των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή εμβολίων Moderna που έλαβαν το εμβόλιο, σε σύγκριση με 0,51% και 1,1%, αντίστοιχα, στις ομάδες εικονικού φαρμάκου.[3] Τα πιο συνήθη συμπτώματα μετά τον εμβολιασμό ήταν ο πυρετός, η κόπωση και η κεφαλαλγία, ιδίως μετά τη δεύτερη δόση εμβολίου. Κατά την περίοδο 14 έως και 23 Δεκεμβρίου 2020, εμφανίστηκαν στην Αμερική άμεσες αντιδράσεις κλινικά συμβατές με την αναφυλαξία με ρυθμό 11,1 ανά εκατομμύριο δόσεις του εμβολίου Pfizer-BioNTech mRNA για τον SARS-CoV-2.[4]

2. Επιδημιολογία και αιτιολογία αλλεργικών αντιδράσεων στα εμβόλια

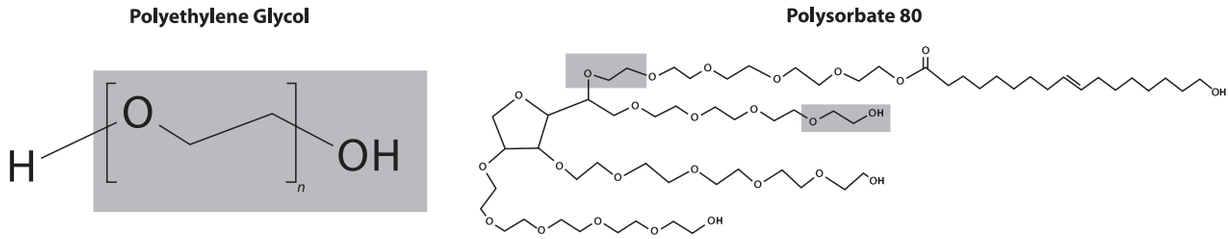
Το γενικό ποσοστό αλλεργικών αντιδράσεων στα εμβόλια είναι 1,31 (95% CI, 0,90–1,84) περιπτώσεις ανά εκατομμύριο δόσεις εμβολίου από μια μεγάλη μελέτη βάσει πληθυσμού, χωρίς να έχουν αναφερθεί θάνατοι.[5] Παρόλα αυτά, δεν είναι όλες οι άμεσες αντιδράσεις που εμφανίζονται σε συνδυασμό με τα εμβόλια αληθινές αλλεργικές αντιδράσεις. Συμπτώματα όπως flushing ή παροδική δύσπνοια δεν κατατάσσονται σ' αυτές και είναι απαραίτητη η προσεκτική κλινική φαινοτύπηση προκειμένου να αποφευχθεί η μαζική αποφυγή εμβολιασμού. Ο CDC αναφέρει ότι από τις 175 πιθανές σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, 86 (49%) ήταν μη αναφυλακτικές αλλεργικές αντιδράσεις.

Οι επιβεβαιωμένες αλλεργικές αντιδράσεις στα εμβόλια συχνά δεν αποδίδονται στα δραστικά συστατικά, αλλά πιθανότατα στα ανενεργά συστατικά, ή έκδοχα, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης αυγού, της ζελατίνης, της φορμαλδεΰδης, του thimerosal ή της νεομυκίνης. Τα έκδοχα αντιπροσωπεύουν τον σημαντικότερο συντελεστή σε ειδικές IgE-διαμεσολαβούμενες και άμεσες αντιδράσεις που σχετίζονται με εμβόλια.[4]

2.1. Η πολυεθυλενογλυκόλη (PEG) και το πολυσορβικό ως έκδοχα.

Άλλα έκδοχα, όπως η πολυεθυλενογλυκόλη (PEG) και το πολυσορβικό (Polysorbate) (σχήμα 1), χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση της διαλυτότητας στο νερό σε φάρμακα και εμβόλια.[6] Οι PEG αποτελούν μια οικογένεια υδρόφιλων πολυμερών οξειδίου του αιθυλενίου (H (OCH2CH2) nOH). Η ίδια η PEG δεν έχει χρησιμοποιηθεί έως τώρα σε εμβόλιο. Αντίθετα, το πολυσορβικό 80 έχει αναγνωριστεί ως σπάνια αιτία αλλεργικών αντιδράσεων στα εμβόλια. Αντιδράσεις πρώτης δόσης στα εμβόλια που περιέχουν πολυσορβικά άλατα ενδέχεται να έχουν συμβεί λόγω προηγούμενης ευαισθητοποίησης στο πολυσορβικό. Για το εμβόλιο mRNA χρησιμοποιήθηκαν λιπιδικά νανοσωματίδια τα οποία περιέχουν πολυεθυλενογλυκόλη.[7]

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ενέσιμα σκευάσματα που περιέχουν πολυεθυλενογλυκόλη (μοριακού βάρους 3350) είναι: Depo-Medrol, Depo-Provera, Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruazant, *Rilonacept Regeneron*. *Η πολυεθυλενογλυκόλη* 3350 είναι το δραστικό συστατικό σε αρκετά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της δυσκοιλιότητας (π.χ. Effecol) και σε προετοιμασίες του εντέρου που χρησιμοποιούνται πριν από την κολονοσκόπηση. Αν και θεωρείται ασφαλές και βιολογικά αδρανές, μελέτες έχουν δείξει ότι έως και το 70% των ασθενών που έχουν υποβληθεί θεραπεία με PEGylated θεραπευτικά θα αναπτύξουν αντισώματα IgG αντι-PEG.[8] Η πολυεθυλενογλυκόλη απαντάται επίσης σε μια πλειάδα per os φαρμάκων, αυτοκόλλητων, κρεμών και ειδών υγιεινής (οδοντόκρεμες, απολυμαντικά, κ.ά.). Ο ακριβής αριθμός των αλλεργικών αντιδράσεων σε πολυεθυλενογλυκόλη δεν είναι γνωστός, καθώς μόνο μετά από ενδελεχή



Σχήμα 1. Χημική σύσταση και ομοιότητες ανάμεσα σε PEG και Polysorbate 80.

αλλεργιολογικό έλεγχο ανακαλύπτονται αντιδράσεις σε φαινομενικά μη σχετικά σκευάσματα. Οι αναφορές σε IgE για πολυεθυλενογλυκόλη καταδεικνύουν ότι η αλλεργιογονικότητα είναι συνάρτηση του μοριακού βάρους. Π.χ., έχει περιγραφεί ανοχή σε πολυεθυλενογλυκόλη με μοριακό βάρος μικρότερο από 400 σε ασθενείς με τεκμηριωμένη αναφυλαξία σε πολυεθυλενογλυκόλη 3350.[2]

3. Αξιολόγηση των ασθενών με άλλη ιστορία αλλεργίας και οδηγίες για αρχική διαχείρηση εμβολίου για τον SARS-CoV-2

3.1. Λήψη ιστορικού διαμέσου ειδικού εργαλείου αξιολόγησης

Το μεγαλύτερο ποσοστό (81%) ασθενών που παρουσίασαν αναφυλαξία μετά τον εμβολιασμό με το σκεύασμα της Phizer είχαν προηγούμενο ιστορικό αλλεργίας και το 33% ιστορικό αναφυλαξίας. Για τον λόγο αυτόν, ο CDC δημιούργησε το παρακάτω εργαλείο αξιολόγησης των ασθενών με ιστορικό αλλεργιών προκειμένου να υπάρξει μια διαβάθμιση των ασθενών με βάση τον κίνδυνο εκδήλωσης αναφυλαξίας.

Για την εκτίμηση του κινδύνου αντίδρασης πριν τον αρχικό εμβολιασμό, παρουσιάζονται στον ασθενή οι ακόλουθες ερωτήσεις:

1. Έχετε ιστορικό σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης σε ενέσιμη φαρμακευτική αγωγή (ενδοφλέβια, ενδομυϊκή ή υποδόρια);
2. Έχετε ιστορικό σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης σε προηγούμενο εμβόλιο;
3. Έχετε ιστορικό σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης σε άλλο αλλεργιογόνο (π.χ. τροφή, δηλητήριο υμενοπτέρων ή λάτεξ);
4. Έχετε ιστορικό άμεσης (<4 ώρες) ή σοβαρής αλλεργίας δράση σε ενέσιμο φάρμακο ή εμβόλιο που περιέχει πολυεθυλενογλυκόλη, πολυσορβικό ή καστορέλαιο polyoxyl 35 (π.χ. paclitaxel);

Εάν η απάντηση είναι «όχι» και στις 4 ερωτήσεις, το άτομο θεωρείται «χαμηλότερου κινδύνου». Σ' αυτήν την ομάδα συγκαταλέγονται ασθενείς με ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης αλλά όχι αναφυλαξίας σε εμβόλια, τροφές, φάρμακα, δηλητήριο υμενοπτέρων ή λάτεξ. Επίσης συγκαταλέγονται ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα. Αυτοί οι ασθενείς μπορούν να λάβουν το εμβόλιο σύμφωνα με το συνηθισμένο πρωτόκολλο με περίοδο παρατήρησης 15 λεπτών.

Εάν η απάντηση στην ερώτηση 1, 2 ή 3 είναι «ναι», το άτομο θεωρείται μεσαίου κινδύνου. Σ' αυτήν την ομάδα συγκαταλέγονται ασθενείς με ιστορικό δυνητικής αναφυλακτικής αντίδρασης σε ενέσιμο φάρμακο ή εμβόλιο που δεν περιέχουν PEG ή Polysorbate (πρέπει να γίνει ενδελεχής έλεγχος των εκδόχων στην περίπτωση που απαντηθεί ναι στις ερωτήσεις 1 ή 2 για επιβεβαίωση), ασθενείς με δυνητική αναφυλακτική αντίδραση σε τροφές, φάρμακα, δηλητήριο υμενοπτέρων ή latex. Οι ασθενείς αυτοί μπορούν να λάβουν το εμβόλιο και απαιτούν περίοδο παρατήρησης 30 λεπτών.

Εάν η απάντηση στην ερώτηση 4 είναι «ναι», το άτομο θα θεωρηθεί υψηλότερου κινδύνου. Σ' αυτήν την ομάδα συγκαταλέγονται ασθενείς με ιστορικό πιθανής αναφυλαξίας σε εμβόλιο ή ενέσιμο φάρμακο που περιέχει PEG, παράγωγα της PEG ή Polysorbate με απουσία αποδεδειγμένης ανοχής στα συστατικά αυτά από τη στιγμή της αντίδρασης έως τώρα, καθώς και ασθενείς με πιθανή αναφυλαξία σε PEG per os (π.χ. Effecol). Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να περάσουν από κλινική φαινοτύπηση και δερματικές δοκιμασίες. Εάν το αποτέλεσμα των δερματικών δοκιμασιών σε PEG είναι θετικό, ο ασθενής δεν είναι υποψήφιος για εμβολιασμό με τα εμβόλια Pfizer-BioNTech ή Moderna και χρήζει διενέργειας tests για Polysorbate 20 και 80. Εάν το αποτέλεσμα των δερματικών δοκιμασιών σε PEG είναι αρνητικό, ο ασθενής μπορεί να προχωρήσει σε εμβολιασμό με τα εμβόλια Pfizer-BioNTech ή Moderna, με εν επιγνώσει συναίνεση και χρήζει 30λεπτης παρακολούθησης.

3.2. Οδηγίες για τους ασθενείς με μαστοκυττάρωση

Σύμφωνα με τις οδηγίες του European Competence Network on Mastocytosis και της American Initiative in Mast Cell Diseases, όλοι οι ασθενείς με μαστοκυττάρωση πρέπει να φέρουν μαζί τους την αυτοενιέμενη αδρεναλίνη και μπορεί να γίνει προφυλακτική θεραπεία με αντιισταμινική αγωγή 30 έως 60 λεπτά πριν τον εμβολιασμό.[9]

Ασθενείς χωρίς ιστορικό αναφυλαξίας χαρακτηρίζονται ως χαμηλότερου κινδύνου και μπορούν να λά-

βουν εμβολιασμό με 30 λεπτά παρακολούθηση μετά τη χορήγηση.

Ασθενείς με ιστορικό αναφυλαξίας σε οποιοδήποτε trigger (ή και χωρίς trigger) εκτός της πολυεθυλενογλυκόλης ή με προηγούμενες αντιδράσεις σε εμβόλια (τοπικό άλγος, πυρετός, κακουχία) αλλά όχι αναφυλαξία χαρακτηρίζονται ως μεσαίου κινδύνου και μπορούν να λάβουν εμβολιασμό με 30–60 λεπτά παρακολούθηση μετά τη χορήγηση.

Ασθενείς με ιστορικό αναφυλαξίας στην πρώτη δόση, με γνωστή αλλεργία σε πολυεθυλενογλυκόλη ή πολυσορβικό 80/20, με προηγούμενη αναφυλαξία σε εμβόλιο ή ασθενείς με μη ελεγχόμενη μαστοκυττάρωση και σοβαρά συμπτώματα MCAS χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου και χρήζουν αλλεργιολογικής εκτίμησης και δερματικών δοκιμασιών πριν τον εμβολιασμό. Εάν οι δερματικές δοκιμασίες είναι θετικές, πρέπει να αποφευχθούν τα εμβόλια που περιέχουν πολυεθυλενογλυκόλη. Εάν είναι αρνητικές, μπορούν να λάβουν εμβολιασμό με 60 λεπτά παρακολούθηση σε νοσοκομειακό περιβάλλον που διαθέτει ικανότητα ανάνηψης.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με ομαλιζουμάμπη μπορούν να λάβουν μία δόση 1 εβδομάδα πριν τον εμβολιασμό για επαρκή επίπεδα φαρμάκου.

4. Εκτίμηση και διαχείριση των ασθενών με δυνητικές αντιδράσεις στον πρώτο εμβολιασμό για τον SARS-CoV-2

4.1. Αρχική εκτίμηση ασθενών με δυνητική αντίδραση στην πρώτη δόση

Για τους ασθενείς με πιθανή αλλεργική αντίδραση στον πρώτο εμβολιασμό για τον SARS-CoV-2 είναι απαραίτητο το ενδελεχές αλλεργιολογικό ιστορικό της αντίδρασης και η φαινοτύπησή του. Πολλές αντιδράσεις σε εμβόλια είναι παρασυμπαθητικού τύπου (παροδική δύσπνοια, απομονωμένη ταχυκαρδία, μεταλλική γεύση, flushing, αιμωδίες στα χείλη) και μια λάθος εκτίμηση μπορεί να οδηγήσει σε αναίτια αποφυγή του εμβολιασμού. Ασθενείς που παρουσίασαν δυνητικά αλλεργικές αντιδράσεις μετά την πρώτη δόση (για παράδειγμα κνίδωση, αγγειοοίδημα) και οι οποίες δεν πληρούν τα κριτήρια της αναφυλαξίας, χρήζουν αλλεργιολογικής εκτίμησης (ιστορικό, δερματικά tests) προκειμένου να αποκλειστεί μια IgE διαμεσολαβούμενη αντίδραση.[10]

Σε περίπτωση ήπιας αλλεργικής αντίδρασης (κνησμός ή κνίδωση), μπορεί να ληφθεί προληπτικά αντιισταμινική αγωγή (σετιριζίνη 10–20 mg, φεξοφεναδίνη 180–360 mg) 1–2 ώρες πριν τη χορήγηση της δεύτερης δόσης, ιδίως στην περίπτωση καθυστερούμενων αντιδράσεων.

Σε περίπτωση πιθανής αναφυλαξίας είναι απαραίτητη η από κοινού απόφαση με τον αλλεργιολόγο, συμπεριλαμβανομένων του επιπέδου ρίσκου μιας νέας αντίδρασης και των δερματικών δοκιμασιών πριν την εκ νέου χορήγηση. Δεν υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για διαιρούμενες δόσεις εμβολίου όπως συνηθίζεται με τα άλλα εμβόλια. Η αλλεργιολογική διερεύνηση στρέφεται προς τη λήψη εκτενούς ιστορικού της αντίδρασης, τα ζωτικά σημεία, φωτογραφίες, πιθανά εργαστηριακά ευρήματα (π.χ. τρυπτάση), τη θεραπεία που εφαρμόστηκε και την επάνοδο του ασθενούς στις φυσιολογικές λειτουργίες.

Δεν υπάρχει σύσταση για δερματικές δοκιμασίες με το ίδιο το mRNA εμβόλιο εξ αιτίας της περιορισμένης διαθεσιμότητας, ελλείψει δεδομένων ευαισθησίας ή ειδικότητας και μη ξεκάθαρης ασφάλειας. Σε μελέτη που έγινε σχετικά με τα δερματικά tests με το Pfizer mRNA εμβόλιο, συγκεντρώσεις 1/10 και 1/1 που χρησιμοποιήθηκαν ως skin prick tests και intradermal tests αποδείχτηκαν μη ερεθιστικές.[8]

4.2. Διαχείριση ασθενών με δυνητική αντίδραση στην πρώτη δόση

Εάν υπήρξαν τοπικές μεγάλες αντιδράσεις, σημεία και συμπτώματα μη αλλεργικού τύπου καθώς και υποκειμενικά συμπτώματα, ο ασθενής έχει ήπιο βαθμό κινδύνου και μπορεί να λάβει εμβολιασμό με 15-30 λεπτά παρακολούθησης.

Εάν υπήρξαν άμεσες (<4 ώρες) εν δυνάμει αλλεργικές αντιδράσεις αλλά όχι αναφυλαξία, ο ασθενής χρήζει κλινικής φαινοτύπησης και θεωρείται ότι έχει μεσαίου βαθμού κίνδυνο και το επόμενο βήμα είναι να γίνει ο δεύτερος εμβολιασμός με 30 λεπτά παρακολούθηση.

Εάν ο ασθενής εμφάνισε αναφυλαξία στον πρώτο εμβολιασμό, όπως προέκυψε από τον κλινικό φαινότυπο, ο ασθενής αυτός χαρακτηρίζεται ως υψηλού βαθμού κινδύνου. Μπορεί να μην είναι υποψήφιος για δεύτερο εμβολιασμό με το αντίστοιχο εμβόλιο,

και πρέπει να εξεταστεί δυνατότητα δερματικών δοκιμασιών με το Effecol. Εάν τα tests αποβούν αρνητικά για το έκδοχο, μπορεί να υπάρξει από κοινού απόφαση για τη διενέργεια της δεύτερης δόσης με 30 λεπτά παρακολούθησης. Εάν οι δερματικές δοκιμασίες είναι θετικές, μπορεί να υπάρξει από κοινού απόφαση για τη διενέργεια δεύτερης δόσης με το ίδιο το εμβόλιο υπό στενή ιατρική παρακολούθηση ή διενέργεια δεύτερης δόσης με εμβόλιο της Janssen.

Οι ανωτέρω οδηγίες δόθηκαν μετά από εκτεταμένη εφαρμογή του αρχικού πρωτοκόλλου για τις αντιδράσεις μετά την πρώτη χορήγηση εμβολίου mRNA. Τα αποτελέσματα της εφαρμογής του πρωτοκόλλου ανέδειξαν έναν περιορισμένο ρόλο των δερματικών tests για PEG, χωρίς να αποκλειστούν εντελώς από τον διαγνωστικό αλγόριθμο. Να σημειωθεί ότι οι ενδοδερμικές δοκιμασίες δεν απέδωσαν αποτελέσματα ανώτερα του prick test με το Miralax.[11]

5. Οδηγίες για τη διενέργεια των δερματικών tests

Τα σκευάσματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διερεύνηση της αλλεργίας σε PEG σύμφωνα με τις οδηγίες και είναι διαθέσιμα στην Ελλάδα είναι το Effecol 3350 φακ. (Epsilon Health), το Depo-Medrol 40 mg/mL inj. (Pfizer) και το Solu-Medrol 40 mg/mL inj (Pfizer), για το τελευταίο εναλλακτικά Lyo-Medrol 40 mg/mL (ΒΙΑΝΕΞ) (πίνακας 1). Στις οδηγίες χρησιμοποιείται το Miralax το οποίο έχει και διαφορετική συγκέντρωση σε σύγκριση με το Effecol. Για να επιτευχθούν οι προτεινόμενες συγκεντρώσεις (οι οποίες έχουν διερευνηθεί και χαρακτηριστεί ως μη ερεθιστικές), διαλύεται ένας φακελίσκος σε 78 mL αποστειρωμένου ύδατος. Οι συγκεντρώσεις έχουν χαρακτηριστεί ως μη ερεθιστικές Η χρονική απόσταση ανάμεσα στα βήματα είναι 30 min. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί συστηματικές αντιδράσεις μετά τις ενδοδερμικές δοκιμασίες για PEG, για τον λόγο αυτόν ο WAO κάνει σύσταση να έχει τοποθετηθεί φλεβοκαθετήρας σε περίπτωση ιστορικού με πιθανή αντίδραση σε PEG 7, κάτι που δεν συναντάμε στις οδηγίες της AAAAI, οι οποίες συνιστούν απλώς οι δερματικές δοκιμασίες να γίνονται από προσωπικό εκπαιδευμένο στην αντιμετώπιση αναφυλαξίας.

Για τις δερματικές δοκιμασίες για Polysorbate 80 προτείνονται το σκεύασμα Kenacort inj. susp. 40 mg/mL (ακετονίδιο τριαμσινολόνης) και το εμβόλιο Prevenar 13.

Πίνακας 1. Δερματικές δοκιμασίες για τη διερεύνηση ύπαρξης ειδικής ευαισθητοποίησης σε PEG και Polysorbate 20 και 80.

	Διερεύνηση για Phizer/Moderna (πολυεθυλενογλυκόλη)			**Διερύνηση για AstraZeneca/Johnson & Johnson (Polysorbate 80)**		
	PEG 3350		**Control**	**Polysorbate 20**	**Polysorbate 80**	
Βήμα	**Effecol**	**Depo-Medrol**	**Solu-Medrol**	**Twinprix**	**Kenacort**	**Prevenar 13**
1.	SPT 1/100 (1,7 mg/mL)	SPT 1/1 (40 mg/mL)	SPT 1/1 (40 mg/mL)	SPT 1/1	SPT 1/1 (40 mg/mL)	SPT 1/10
2.	SPT 1/10 (17 mg/mL)	X	X	X	X	X
3.	SPT 1/1 (170 mg/mL)	X	X	X	X	X
4.	X	ID 1/100 (0,4 mg/mL)	ID 1/100 (0,4 mg/mL)	ID 1/100	ID 1/100 (0,4 mg/mL)	ID 1/100
5.	X	ID 1/10 (4 mg/mL)	ID 1/10 (4 mg/mL)	ID 1/10	ID 1/10 (4 mg/mL)	X
6.	X	X	X	X	ID 1/1 (40 mg/mL)	X

6. Συμπεράσματα

Τα περιστατικά αλλεργίας στα εμβόλια για τον SARS-CoV-2 χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης καθώς οι μηχανισμοί που εμπλέκονται ενδέχεται να ξεφεύγουν από την κλασική IgE διαμεσολαβούμενη αντίδραση. Με τις ως τώρα γνώσεις, οι αμερικανικές οδηγίες αντιμετώπισης των αλλεργικών αντιδράσεων στα εμβόλια και της συμβουλευτικής για τον ασθενή μπορούν να αποβούν πολύτιμες προκειμένου ο ασθενής να πραγματοποιήσει τον εμβολιασμό του για τον SARS-CoV-2 με τα υπάρχοντα εμβόλια. Οι παρούσες οδηγίες μπορεί να αλλάξουν στο μέλλον. Επίσης, άλλες μέθοδοι διάγνωσης της αλλεργίας όπως το Basophil Activation Test για πολυεθυλενογλυκόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επιβεβαίωση της αλλεργίας στα έκδοχα όπου αυτό είναι απαραίτητο.[3] Με ενδελεχή αλλεργιολογικό έλεγχο και μετά από εκτίμηση όλων των παραγόντων κινδύνου, ο ασθενής μπορεί να οδηγηθεί σε εμβολιασμό με διαφορετικού τύπου εμβόλιο, έχοντας υπόψη ότι η PEG και το Polysorbate 80 παρουσιάζουν διασταυρούμενες αντιδράσεις.

Βιβλιογραφία

1. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Wikerdi W, Keam S, Te H et al. Crononavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. *J Infect Public Health* 2020, 13:667–673
2. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021, 9:1423–1437
3. Sokolowska M, Eiweger T, Olert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy* 2021, 76:1629–1639
4. Shimabukuro T, Narayan N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA* 2021, 325:780–781
5. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, Hambidge SJ et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016, 137:868–878
6. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clinical & Experimental Allergy*, 46:907–922
7. Giavina-Bianchi P , Kalil G. May polyethylene glycol be the cause of anaphylaxis to mRNA COVID-19 vaccines? *World Allergy Organization Journal* 2021, 14:100532
8. Vieira J, Marceliono J, Ferreira F, Farinha S, Silva R, Proença M et al. Skin testing with Pfizer SARS-CoV-2 vaccine and PEG 2000. *Asia Pac Allergy* 2021, 11: e18
9. Bonadonna P, Brockow K, Niedoszytko M, Elberink HO, Akin C, Nedoszytko B et al. COVID-19 Vaccination in Mastocytosis: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021, 9: 2139–2144
10. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J* 2021, 14: 100517
11. Wolfson AR, Robinson LB, Li L, McMahon AE, Cogan AS, Fu X et al. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021, 9: 3308–3320.e3

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2020
Περίοδος Β' • 13(3):127–135

Ανοσοθεραπεία
Βιοδείκτες και κλινικές παράμετροι έκβασης

Μ. Κουρή,[1] Κ. Πεταλάς,[2] Κ. Πίτσιος[3]

[1]*Ιδιωτικό Αλλεργιολογικό Ιατρείο, Κέρκυρα,*
[2]*Αλλεργιολογικό Τμήμα, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα*
[3]*Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τα σκευάσματα αλλεργιογόνων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία απευαισθητοποίησης αξιολογούνται μέσω κλινικών μελετών σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους. Για τον σκοπό αυτόν οι μελέτες θέτουν ως πρωταρχικό μέτρο την καταγραφή της έντασης των συμπτωμάτων και της συχνότητας χρήσης ανακουφιστικών φαρμάκων με βάση βαθμολογικές κλίμακες. Ως δευτερεύον μέτρο χρησιμοποιούνται κλίμακες για την ποιότητα ζωής (Quality of Life) καθώς και η καταγραφή του αριθμού ημερών ελεύθερων συμπτωμάτων. Αν και οι εργαστηριακοί (*in vitro*) βιοδείκτες μπορεί να είναι περισσότερο πρακτικοί και αντικειμενικοί δεν χρησιμοποιούνται ευρέως καθώς έχουν μικρή αξιοπιστία σε σχέση με τα κλινικά αποτελέσματα. Αντίθετα *in vivo* βιοδείκτες όπως οι ρινικές προκλήσεις είναι αξιόπιστοι και χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να περιγραφεί πώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι βιοδείκτες και οι κλινικές παράμετροι έκβασης στην καθημερινή κλινική πράξη των αλλεργιολόγων που εφαρμόζουν την ανοσοθεραπεία.

Hellenic Allergology & Clinical Immunology 2020
Series B' • 13(3):127–135

Allergen immunotherapy
Biomarkers and clinical outcomes

M. Kouri,[1] K. Petalas,[2] C. Pitsios[3]

[1]*Allergy Private Practice, Corfu,*
[2]*Allergy Department, 251 General Airforce Hospital, Athens, Greece,*
[3]*Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus*

ABSTRACT In order to monitor safety and efficacy of allergen immunotherapy products, clinical trials are developed and conducted. In these clinical trials, symptom scores and the use of rescue medication are used as the primary clinical endpoints. The impact of immunotherapy on Quality of Life, assessed with scores' rating and symptom-free days are also used as secondary endpoints. Although the use of *in vitro* biomarkers might have been more practical and objective, there are yet no broadly used reliable markers accurately reflecting the clinical effects of allergen immunotherapy. On the contrary, *in vivo* biomarkers, such as the nasal allergy provocation test, are considered more reliable and are successfully used. The aim of this review is to describe how to adapt and use biomarkers and clinical outcomes in the everyday practice of Allergists who perform allergen immunotherapy.

1. Εισαγωγή

Για περισσότερο από έναν αιώνα η ανοσοθεραπεία σε αλλεργιογόνα χρησιμοποιείται για την αιτιολογική θεραπεία των αναπνευστικών αλλεργιών και της υπερευαισθησίας στα δηλητήρια Υμενοπτέρων.[1–3] Συγκεκριμένα η απευαισθητοποίηση στα αεροαλλεργιογόνα βελτιώνει τα αναπνευστικά αλλεργικά συμπτώματα και ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης νέων ευαισθητοποιήσεων,

Κ. Πεταλάς
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας,
Λεωφ. Παναγιώτη Κανελλόπουλου, 115 25 Αθήνα
e-mail: gkpetalas@hotmail.com

K. Petalas
251 General Airforce Hospital,
P. Kanellopoulou Ave, GR-115 25 Athens, Greece
e-mail: gkpetalas@hotmail.com

διατηρώντας το θεραπευτικό αποτέλεσμά της και μετά τη λήξη της.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας έχει καταδειχθεί με κλινικές μελέτες. Η πρώτη ελεγχόμενη μελέτη δημοσιεύτηκε το 1954 και ως κλινικές παράμετροι έκβασης χρησιμοποιήθηκαν η μείωση των συμπτωμάτων και η συνολική εκτίμηση των ίδιων των ασθενών για τη θεραπεία τους.[4] Από τότε, ελεγχόμενες και τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν επιβεβαιώσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας με δείκτες αποτελεσματικότητας βασισμένες στην κλινική έκβαση.[5,6]

Η βαθμολόγηση των συμπτωμάτων και της χρήσης ανακουφιστικών φαρμάκων προτείνονται ως κύριες παράμετροι καταγραφής της έκβασης των μελετών ανοσοθεραπείας ενώ ως δευτερεύουσες παράμετροι καταγραφής χρησιμοποιούνται η βαθμολόγηση των ερωτηματολογίων σχετικά με την ποιότητα ζωής και ο αριθμός ημερών χωρίς συμπτώματα.[6,7] Τόσο η υποδόρια όσο και η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στις μελέτες για την αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας.[2] Ακόμη, πιο πρόσφατα έχουν μελετηθεί νέοι τρόποι χορήγησης της ανοσοθεραπείας, όπως η επιδερμική (ή επιδερμιδική) και η ενδολεμφική.[8] Μέχρι τώρα με βάση την κλινική έκβαση η επιδερμική ανοσοθεραπεία φαίνεται να παρέχει μικρό όφελος ενώ αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί για τη –σαφώς περισσότερα υποσχόμενη– ενδολεμφική θεραπεία.[8–10]

Οι ασθενείς που μετέχουν στις μελέτες καταγράφουν τα κλινικά συμπτώματα ή απαντούν σε ερωτηματολόγια. Προκειμένου να υπάρχουν αξιόπιστα αποτελέσματα χρησιμοποιούνται επικυρωμένα ερωτηματολόγια ή, μια και πλέον έχει αναπτυχθεί και χρησιμοποιείται καθημερινά η ηλεκτρονική τεχνολογία (mHealth technology), ηλεκτρονικά ημερολόγια που κάνουν τη διαδικασία καταγραφής ευκολότερη και πιο ελκυστική.[11]

Το γεγονός ότι τα καταγραφόμενα από τους ασθενείς συμπτώματα είναι μερικώς υποκειμενικά και επηρεάζονται από την προσωπική αντίληψη του ατόμου για την ένταση των συμπτωμάτων και την προσωπική ικανοποίηση για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, τα κάνει να αποτελούν ένα εν δυνάμει σημείο λάθους για τις κλινικές μελέτες.

Διαφορετικοί ασθενείς μπορεί να εκτιμούν διαφορετικά τα συμπτώματα (βαθμολογώντας με διαφορετική βαρύτητα ίδιας έντασης σημεία) ή την ανάγκη της χρήσης ανακουφιστικών φαρμάκων και για αυτό η προσωπικότητα των ασθενών επηρεάζει το τελικό αποτέλεσμα. Συνδυάζοντας αυτές τις παραμέτρους με αντικειμενικά κριτήρια, όπως την ένταση της γυρεοφορίας, οι ερευνητές προσπαθούν να ενισχύσουν τα αποτελέσματα των μελετών αυτών.[12]

Η χρήση κατάλληλων βιοδεικτών, ως ποσοτικών παραμέτρων θα ήταν το ιδανικό αντικειμενικό μέτρο μέτρησης της έκβασης της ανοσοθεραπείας. Η χρήση τέτοιων βιοδεικτών θα βοηθούσε επίσης στην ανακάλυψη των ασθενών με καλή ανταπόκριση («καλών απαντητών») στην ανοσοθεραπεία, στον υπολογισμό της σωστής διάρκειας της θεραπείας, στην πρόβλεψη της κλινικής της έκβασης, στη σωστή καταγραφή των θεραπευτικών αποτελεσμάτων και ακόμη στην καταγραφή πιθανής ανάγκης για επιπλέον ενισχυτική ανοσοθεραπεία.[13,14] Αν και πολλές μελέτες προσπαθούν μέσα από την μελέτη *in vitro* αναλύσεων να καταγράψουν τους ανοσολογικούς μηχανισμούς της ανοσοθεραπείας και χρησιμοποιούν κάποιους εργαστηριακούς βιοδείκτες για την παρακολούθηση της θεραπευτικής έκβασης, μέχρι τώρα κανένας τους δεν έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της κλινικής αποτελεσματικότητας.[15]

Στην καθημερινή κλινική πράξη οι αλλεργιολόγοι χρειάζονται τρόπους μέτρησης της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας που μπορούν να βοηθήσουν τόσο στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία (π.χ. αλλαγή σκευάσματος, επέκταση της θεραπείας) όσο στη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία, αποδεικνύοντας την ευεργετική δράση της. Αυτό το τελευταίο είναι μια συχνή ερώτηση του ασθενούς, ο οποίος ζητά απτές αποδείξεις πως η ανοσοθεραπεία «δουλεύει». Η παρούσα ανασκόπηση θα περιγράψει τους κλινικούς δείκτες και στόχους που μπορούν να βοηθήσουν στη καθημερινή κλινική πράξη.

In vivo βοδείκτες

Ένα όψιμο αποτέλεσμα της ανοσοθεραπείας είναι η μείωση της αντιδραστικότητας του δέρματος στις δερματικές δοκιμασίες που αντικατοπτρίζει τη μείωση των ιστικών σιτευτικών κυττάρων και ηωσινοφίλων.[16] Η μείωση της αντιδραστικότητας του δέρματος μελετάται είτε με το μέγεθος του πομφού στις συνήθεις δερματικές δοκιμασίες είτε με τη χρήση σταδιακά αυξανόμενων συγκεντρώσεων αλλεργιογόνου και καταγραφή της αύξησης του ορίου εύρεσης θετικής απάντησης στις δερματικές δοκιμασίες.[17–20] Αν και η μείωση του πομφού είναι κριτήριο που συχνά χρησιμοποιείται στις μελέτες της ανοσοθεραπείας η συσχέτισή του με τα κλινικά συμπτώματα σπάνια αναφέρεται.[19,20]

Καθώς η εκτέλεση δερματικών δοκιμασιών είναι ένα απαραίτητο βήμα κατά την αλλεργιολογική διαγνωστική προσέγγιση και μέρος της καθημερινής αλλεργιολογικής πράξης η χρήση τους για την παρακολούθηση των ασθενών θα ήταν πολύ πρακτική. Όμως η έρευνα και η κλινική εμπειρία μας δείχνει ότι η ένταση του πομφού δεν αποτελεί καλό δείκτη παρακολούθησης της ανοσοθεραπείας, αλλά ούτε καν σχετίζεται πολλές φορές με την ένταση των κλινικών συμπτωμάτων. Οι δερματικές δοκιμασίες άλλωστε αποτελούν δείκτη της αλλεργικής ευαισθητοποίησης και δεν σημαίνουν πάντοτε κλινικά εκφρασμένη αλλεργία.[21] Δεν αποκλείεται μάλιστα με την ολοκλήρωση της ανοσοθεραπείας να παρατηρηθεί αύξηση της διαμέτρου του πομφού στο αλλεργιογόνο που είχε χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία, συνεπώς οι μεταβολές στις δερματικές δοκιμασίες δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κλινικοί στόχοι.

Οι αλλεργικές προκλήσεις είναι σίγουρα ένα απαραίτητο διαγνωστικό εργαλείο σε διάφορα πεδία της Αλλεργιολογίας βοηθώντας στη διάγνωση περιπτώσεων που ευαισθητοποίηση και κλινικό ιστορικό δεν συμβαδίζουν.[22] Ρινικές προκλήσεις χρησιμοποιούνται καθημερινά στη διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας. Μπορούν να θέσουν τη διάγνωση σε περιπτώσεις που υπάρχει διαφωνία μεταξύ των δερματικών δοκιμασιών (SPT) και των sIgE. Η χρήση τους βοηθά ακόμη στη διάγνωση της εντοπισμένης αλλεργικής ρινίτιδας που παρουσιάζεται με αρνητικές ειδικά sIgE ή/και SPT, ενώ είναι πολύ χρήσιμη στην υπόδειξη/ταυτοποίηση των υπευθύνων και κλινικά σημαντικών αλλεργιογόνων σε πολυευαισθητοποιημένους ασθενείς.[22,23]

Οι ρινικές προκλήσεις αναπαράγουν την απάντηση του ανώτερου αναπνευστικού μετά από έκθεση στο εισπνεόμενο αλλεργιογόνο, υπό ελεγχόμενες και αναπαραγώγιμες συνθήκες.[12] Μια θετική ρινική πρόκληση στην οποία χορηγείται σταδιακά αυξανόμενη συγκέντρωση αλλεργιογόνου ποσοτικοποιεί επίσης την ικανή συγκέντρωση αλλεργιογόνου για έναρξη των αλλεργικών συμπτωμάτων. Κατά την ρινική πρόκληση η μέτρηση της μέγιστης ρινικής εισπνευστικής ροής μπορεί να εντοπίσει τη ρινική συμφόρηση ενώ για την εκτίμηση των υπόλοιπων κλινικών σημείων χρησιμοποιούνται συνήθως κλίμακες VAS (Visual Analog Scale).[22]

Οι ρινικές προκλήσεις είναι ένα κρίσιμο διαγνωστικό εργαλείο πριν την απόφαση για έναρξη ανοσοθεραπείας σε πολυευαισθητοποιημένους ασθενείς καθώς μπορεί να εντοπίσει το όριο έναρξης αλλεργικών συμπτωμάτων για κάθε αλλεργιογόνο.[22] Η ρινική πρόκληση είναι εργαλείο που έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές κλινικές μελέτες διαφόρων μορφών ανοσοθεραπείας.[12] Χάρη στην υψηλή της ειδικότητα και ευαισθησία η ρινική πρόκληση αποτελεί ένα αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο, αν και είναι αρκετά χρονοβόρο, χρειάζεται εκπαιδευμένο προσωπικό και ετοιμότητα για την αντιμετώπιση πιθανών αλλεργικών αντιδράσεων όπως μιας κρίσης άσθματος. Οι οφθαλμικές προκλήσεις είναι ένα εναλλακτικό εργαλείο επίσης αξιόπιστο. Έχει παρατηρηθεί υψηλή συσχέτιση μεταξύ ρινικών και οφθαλμικών προκλήσεων.[24]

Ανάλογη με τη ρινική πρόκληση αλλά περισσότερο εκλεπτυσμένη και ελαφρώς πιο ακριβής είναι η περιβαλλοντολογική πρόκληση με χρήση καμπίνας (Enviromental Challenge Chamber-ECC).[25] Η ECC αναπαράγει τα δεδομένα της εποχής γυρεοφορίας και χρησιμοποιείται τόσο σε κλινικές μελέτες για την ανοσοθεραπεία όσο και για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των αντιαλλεργικών φαρμάκων.[26–28] Ρινική πρόκληση και ECC προκαλούν συμπτώματα που διαφέρουν σε ένταση και διάρκεια αλλά οι ανοσολογικές απαντήσεις που προκαλούν είναι ίδιες.[25] Η ρινική πρόκληση λόγω του ότι δεν

απαιτεί τη χρήση καμπίνας ενδεχομένως υπερβαίνει των πλεονεκτημάτων της ECC καθώς είναι πιο εύκολη η εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πράξη.

Κλινικές Παράμετροι Έκβασης

Κατά τη διαδικασία ανάπτυξης και έγκρισης των εμβολίων ανοσοθεραπείας οι μελέτες στοχεύουν στη μελέτη της αποτελεσματικότητας και ασφάλειάς τους. Η μείωση των συμπτωμάτων και η αλληλένδετη μείωση χρήσης των αντιαλλεργικών φαρμάκων είναι οι κύριες παράμετροι που χρησιμοποιούνται για την καταγραφή της έκβασης. Πάντως ο ακριβής ορισμός της κλινικής απάντησης στην ανοσοθεραπεία είναι ακόμα υπό συζήτηση.[6,15,29] Ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής και η θετική επίδραση στην εργασία ή τη μελέτη (όταν μιλάμε για μαθητές/φοιτητές) χρησιμοποιούνται επίσης ως δευτερεύοντες κλινικοί στόχοι στις μελέτες.[6]

Σχετικά με την ορθή καταγραφή αυτών των παραμέτρων και της σχέσης τους με την ανοσοθεραπεία είναι απαραίτητο να οριστούν τιμές αναφοράς. Πρέπει επίσης να καταγραφούν πριν, κατά τη διάρκεια και στο τέλος της θεραπείας. Οι τιμές αυτές θα πρέπει να είναι αναπαραγώγιμες και εύκολες στην καταγραφή και χρήση τους στον υπό μελέτη πληθυσμό. Η σύγκριση των τιμών τους κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας μπορεί να ανιχνεύσει αλλαγές στα κλινικά συμπτώματα και έτσι να προκύψουν κλινικά δεδομένα έκβασης. Απαιτείται η μεθοδολογία που χρησιμοποιείται να είναι αξιόπιστη. Για αυτόν τον λόγο έχει αναπτυχθεί μια λίστα για την καταλληλότητα αυτών των εργαλείων (Consensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments, COSMIN).[30]

Τα σκορ συμπτωμάτων είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα στις μελέτες ανοσοθεραπείας και υπολογίζονται με διάφορες μεθόδους. Στις κατευθυντήριες οδηγίες του EMA και του FDA για την ανάπτυξη προϊόντων ειδικής ανοσοθεραπείας προτείνεται μια μέθοδος εκτίμησης από τον ασθενή των συμπτωμάτων του.[15,31] Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο τέσσερα σημεία και συμπτώματα για τη ρινίτιδα (καταρροή, ρινικός κνησμός, πταρμοί, ρινική συμφόρηση) και για την επιπεφυκίτιδα (κνησμός/αίσθηση ξένου σώματος/ερυθρότητα και δακρύρροια) βαθμολογούνται με μια κλίμακα τεσσάρων βαθμών (πίνακας 1). Η κλίμακα από 0–3 για κάθε ένα από τα 6 σημεία/συμπτώματα οδηγεί σε άθροισμα από 0–18. Αυτό το άθροισμα (RTSS) μπορεί να καταγράφεται σε καθημερινή βάση.

Για να έχουμε την καταγραφή του σκορ RTSS οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδευτούν στο πώς να αξιολογούν και να καταγράφουν τα συμπτώματά τους. Το σκορ πρέπει να καταγράφεται την ίδια ώρα κάθε μέρα, για παράδειγμα κατά τη λήψη της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας ή τη λήψη πρωινού αν κάνουν ενέσιμη ανοσοθεραπεία. Για να είναι δυνατή η σύγκριση πριν και μετά την ανοσοθεραπεία η καταγραφή του σκορ RTSS πρέπει να αρχίσει πριν την έναρξη της ανοσοθεραπείας ώστε να καταγραφούν οι βασικές τιμές του ασθενούς.

Η χρήση του μέσου όρου του σκορ συμπτωμάτων ρινοεπιπεφυκίτιδας (RCSS) όχι σε καθημερινή αλλά σε μηνιαία βάση ή κατά τη διάρκεια π.χ. της γυρεοφορίας μοιάζει περισσότερο πρακτική και εύχρηστη.[4] Για άτομα αλλεργικά στη γύρη είναι απαραίτητη η καταγραφή του σκορ συμπτωμάτων πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και αυτή των συμπτωμάτων εντός και εκτός εποχής γυρεοφορίας. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να καταγραφεί η βαρύτητα των συμπτωμάτων και να έχουμε πληροφόρηση σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας συγκρίνοντας τα σκορ πριν την έναρξη και μετά την ολοκλήρωση της ανοσοθεραπείας.[6]

Πίνακας 1. Κλίμακα τεσσάρων διαβαθμίσεων για την αξιολόγηση των σημείων ή συμπτωμάτων ρινοεπιπεφυκίτιδας.

0	Απουσία σημείων ή συμπτωμάτων
1	Ήπια συμπτώματα που είναι ανεκτά
2	Μέτριου βαθμού συμπτώματα που είναι ενοχλητικά αλλά είναι ανεκτά
3	Σοβαρού βαθμού συμπτώματα που δύσκολα γίνονται ανεκτά και επιδρούν στις καθημερινές δραστηριότητες και τον ύπνου

Υπάρχουν δυσκολίες σχετικά με τη συσχέτιση της καταγραφής RCSS με τα επίπεδα γυρεοφορίας και η σύγκριση των σκορ οδηγεί σε ασφαλή συμπεράσματα μόνο όταν αναφερόμαστε στις ίδιες εποχές και γεωγραφικές περιοχές με παρόμοια επίπεδα γυρεοφορίας.[32] Για την ανοσοθεραπεία στα ακάρεα ή σε ζώα η σύγκριση των σκορ πρέπει να γίνεται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας και σε παρόμοιες συνθήκες έκθεσης στο αλλεργιογόνο.[6]

Το σκορ RCSS μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην καθημερινή κλινική πράξη προτείνοντας στους ασθενείς να κρατούν ημερολόγιο συμπτωμάτων για να μπορεί να γίνει καταγραφή της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας. Πάντως, όπως συχνά περιγράφεται, οι ασθενείς δεν είναι συνεπείς στο να το κάνουν και χρειάζονται συνεχή υπενθύμιση και παρότρυνση.[33] Είναι ανέφικτο να ζητάμε από τους ασθενείς να κρατούν ημερολόγιο καθημερινό για 3 χρόνια, μπορούν όμως να το ενημερώνουν για μικρές περιόδους εντός και εκτός εποχής γυρεοφορίας.

Καθώς ανώτεροι και κατώτεροι αεραγωγοί αποτελούν διαφορετικά ανατομικά τμήματα του αναπνευστικού οργάνου πολλοί ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα παρουσιάζουν και άσθμα. Ένας από τους σκοπούς της ανοσοθεραπείας είναι και το να μειώσει τα συμπτώματα του άσθματος ή/και να ελέγξει την αλλεργική φλεγμονή σε ολόκληρο το αναπνευστικό σύστημα.[34] Είναι σαφές ότι για ασθενή που πάσχει από άσθμα και ρινίτιδα πρέπει να συμπεριληφθούν στο σκορ και τα συμπτώματα του άσθματος. Επεκτείνοντας την προαναφερόμενη μέθοδο με το σκορ από 0–3 για τα καθημερινά συμπτώματα, στις μελέτες ανοσοθεραπείας έχουμε διάφορους συνδυασμούς των βαθμολογημένων συμπτωμάτων. Κάποιοι π.χ. έχουν βαθμολογήσει 3 ή 4 ρινικά συμπτώματα (καταρροή, φτερνίσματα, συμφόρηση), 3 συμπτώματα επιπεφυκίτιδας (κνησμός, ερυθρότητα, δακρύρροια) και 3 άσθματος (βήχας, συριγμός, δύσπνοια).[12]

Μια διαφορετική εκτίμηση των συμπτωμάτων των ασθενών προσφέρει το ερωτηματολόγιο για τον έλεγχο της αλλεργικής ρινίτιδας και άσθματος (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test, CARAT)) που έχει αναπτυχθεί. Το CARAT περιλαμβάνει τα 9 από τα 10 θέματα της λίστας COSMIN και αποτελείται από 10 ερωτήσεις για ρινικά και αναπνευστικά συμπτώματα, διαταραχές ύπνου, επίδραση στις δραστηριότητες και εκτίμηση της ανάγκης για αύξηση της αγωγής κάθε 4 εβδομάδες.[32] Και εδώ οι απαντήσεις έχουν μια σκάλα τεσσάρων βαθμίδων. CARATkids είναι εκδοχή για τα παιδιά με 17 ερωτήσεις και NAI/OXI απαντήσεις.[35] Προτείνεται τα CARAT και CARATkids να χρησιμοποιούνται τόσο στις μελέτες όσο και στην καθημερινή κλινική πράξη.

Στοχεύοντας στην καλύτερη αντιμετώπιση του ασθενούς, τα αντιαλλεργικά φάρμακα δεν διακόπτονται όταν αρχίσει η ανοσοθεραπεία, αλλά η θεραπεία προσαρμόζεται στα συμπτώματα του ασθενούς. Οι ασθενείς σε ενέσιμη θεραπεία έχουν το πλεονέκτημα της τακτικής επίσκεψης και η θεραπεία τους μπορεί να παρακολουθείται στενά ώστε να γίνεται η ελάχιστη χρήση φαρμάκων για τον έλεγχο των συμπτωμάτων τους. Στις κλινικές μελέτες η κατ' επίκληση χρήση φαρμάκων επιτρέπεται για ενοχλητικά συμπτώματα.[15]

Υπάρχει σύνδεση των σκορ των συμπτωμάτων και των σκορ χρήσης φαρμάκων καθώς η αντιαλλεργική θεραπεία βελτιώνει τα συμπτώματα και από την άλλη η ανοσοθεραπεία επίσης βελτιώνει τα συμπτώματα και άρα μειώνει τη χρήση φαρμάκων. Ένα καλά ισορροπημένο και μελετημένο σύστημα βαθμολόγησης απαιτείται για να καταγραφεί σωστά ο συνδυασμός συμπτωμάτων και χρήσης φαρμάκων.[6,12] Η σχετική ομάδα εργασίας της EAACI έχει προτείνει τη χρήση του καθημερινού σκορ συμπτωμάτων (Daily symptom score-dSS) με το σκορ της καθημερινής χρήσης φαρμάκων (dMS).[6] Για να έχουμε το dSS καταγράφεται το RTSS (μέγιστο σκορ το 18) και διαιρείται με το 6 (αριθμός συμπτωμάτων). Αυτό δίνει ένα dSS σκορ με τιμές από 0–3. Το συνδυασμένο σκορ συμπτωμάτων-φαρμάκων είναι το άθροισμα dSS+dMS με εύρος τιμών 0–6.

Οι ανάγκες παρακολούθησης της κλινικής έκβασης είναι διαφορετικές στις κλινικές μελέτες από ό,τι στην κλινική πράξη. Ένα πρακτικό γρήγορο και εύκολο στη χρήση εργαλείο βαθμολόγησης είναι πιο πιθανό να χρησιμοποιηθεί από τον ασθενή και να ερμηνευθεί από τον ιατρό. Οι οπτικές αναλογι-

κές κλίμακες (VAS) είναι ένα εύχρηστο εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ρινοεπιπεφυκίτιδας. Σε μια κλίμακα 10 εκατοστών οι ασθενείς σημειώνουν τον αριθμό που αντιπροσωπεύει καλύτερα την ένταση των συμπτωμάτων τους ξεκινώντας από 0 (χωρίς συμπτώματα) έως 10 (μέγιστης έντασης συμπτώματα).[36]

Η κλίμακα VAS μπορεί να χρησιμοποιηθεί και αναδρομικά για την καταγραφή των συμπτωμάτων του ασθενούς π.χ. την προηγούμενη ημέρα ή τον προηγούμενο μήνα. Η χρήση ηλεκτρονικών εργαλείων και εφαρμογών όπως της MASK-Air μπορεί να κάνει την καταγραφή VAS ευκολότερη και τη συνέπεια καταγραφής μεγαλύτερη.[37] Η VAS έχει πλήρως αξιολογηθεί στους ενηλίκους, αλλά ακόμα όχι στα παιδιά αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε αυτά.[38]

Ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής έχουν επίσης αναπτυχθεί και χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες. Το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής στην ρινοεπιπεφυκίτιδα (RQLQ) είναι ένα από αυτά και καταγράφει τα προβλήματα των ασθενών σε κοινωνικό συναισθηματικό και φυσικής κατάστασης επίπεδο.[39] Το RQLQ αποτελείται από 28 ερωτήσεις σε 7 κατηγορίες (περιορισμός δραστηριοτήτων, προβλήματα ύπνου, ρινικά συμπτώματα, οφθαλμικά συμπτώματα, άλλα συμπτώματα, πρακτικά προβλήματα και συναισθηματική κατάσταση). Οι ασθενείς καλούνται να το συμπληρώσουν λαμβάνοντας υπόψη συμπτώματα της προηγούμενης εβδομάδας σε μια κλίμακα 7 βαθμίδων.[39,40] Το RQLQ έχει αξιολογηθεί και υπάρχει παραλλαγή για παιδιά και εφήβους.[41]

Άλλα ερωτηματολόγια για την ποιότητα ζωής που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα είναι το γενικό SF-36 Health Status Questionnaire και το πιο ειδικό Rhinasthma.[42,43] Είναι πολύ ακριβή στο να περιγράφουν την επίδραση της ανοσοθεραπείας σε διάφορες παραμέτρους που αφορούν στην αναπνευστική αλλεργία. Το μειονέκτημα είναι ότι απαιτούν περισσότερο χρόνο συμπλήρωσης από τη VAS ή το Combined symptom-medication score. Συγκεκριμένα, περισσότερα από 10 λεπτά απαιτούνται για τη συμπλήρωσή τους καθώς το RQLQ και το Rhinasthma έχουν 28 ερωτήσεις ενώ το SF-36 έχει 36 ερωτήσεις.[40,42,43] Τα μεγάλα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής δεν είναι καθόλου εύχρηστα για χρήση εκτός μελετών.

Τέλος πρέπει να αναφέρουμε ότι και η καταγραφή των ημερών χωρίς συμπτώματα έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας. Με αυτή μπορεί να συγκριθεί ο αριθμός ημερών ελεύθερων συμπτωμάτων ή/και χωρίς χρήση έκτακτων φαρμάκων πριν και μετά την ανοσοθεραπεία. Αυτό μπορεί να εφαρμοσθεί εύκολα στην καθημερινή κλινική πράξη.[12,15] Πάντως πρέπει πάντα να λαμβάνουμε υπόψη ότι κάθε μέρα επηρεάζεται από το αλλεργιογονικό φορτίο, εφόσον αναφερόμαστε σε ασθενή με αλλεργία στη γύρη.

Πρακτικά θέματα

Ο συνδυασμός του σκορ συμπτώματα-φάρμακα μοιάζει να είναι το πιο κατάλληλο κλινικό εργαλείο.[6] Στους ενηλίκους απαιτείται η προσωπική εκτίμηση και καταγραφή των συμπτωμάτων τους. Όταν μελετάμε παιδιά, οι γονείς και κηδεμόνες τους είναι αυτοί που θα καταγράψουν τα συμπτώματα και θα αποφασίσουν για τη χρήση ανακουφιστικών φαρμάκων. Χαρακτηριστικά της προσωπικότητας μπορούν να επηρεάσουν την εκτίμηση της βαρύτητας των σημείων/συμπτωμάτων και την απόφαση χρήσης ανακουφιστικών φαρμάκων. Έτσι, στα παιδιά η χρήση φαρμάκων μπορεί να μην αντιπροσωπεύει την ένταση των συμπτωμάτων. Πάντως το υποκειμενικό κομμάτι επηρεάζει όλες τις περιόδους καταγραφής οπότε ο συνδυασμός συμπτώματα/κατανάλωση φαρμάκων παραμένει ένα αξιόπιστο εργαλείο.

Για να εκτιμηθεί ο τρόπος που ο ασθενής χρησιμοποιεί τα σκορ μετά από μια μικρή εκπαίδευση καλό είναι να γίνεται σύγκριση των συμπτωμάτων που έχει ο ασθενής τη στιγμή που εξετάζεται από τον ιατρό, με τον τρόπο που τα αξιολογεί και τα καταγράφει. Η εκτίμηση των συμπτωμάτων από τον ασθενή στην αρχή και σε μια δεύτερη στιγμή κατά την ανοσοθεραπεία μπορεί να βεβαιώσει πόσο αξιόπιστο είναι το σκορ για κάθε ασθενή. Αυτό μπορεί να εφαρμοσθεί τόσο σε παιδιά όσο και σε ενηλίκους. Βέβαια, η προθυμία του ασθενούς να κρατάει

ημερολόγιο είναι απαραίτητη, όπως και η συμμετοχή του ιατρού με κινητοποίηση και υπενθύμιση στον ασθενή σε κάθε του επίσκεψη.

Ενώ σε μελέτες είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούνται αξιολογημένα εργαλεία για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των προϊόντων, δεν είναι αναγκαίο να γίνεται το ίδιο στην καθημερινή κλινική πράξη. Για παράδειγμα η VAS κλίμακα είναι ένα εργαλείο που παρόλο που δεν έχει αξιολογηθεί στα παιδιά μπορεί να είναι πολύ χρήσιμο για την παρακολούθησή τους. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί παράλληλα με τα σκορ συμπτωμάτων και φαρμάκων και όταν παρατηρείται μια βελτίωση σε όλα τα εργαλεία τα συμπεράσματά μας είναι πιο ασφαλή.[44]

Αν και υπάρχουν θέματα ηθικής και δεοντολογίας σχετικά με την ηλεκτρονική και online καταγραφή των συμπτωμάτων/φαρμάκων που σε μερικές χώρες πρέπει ακόμα να λυθούν, η ηλεκτρονική καταγραφή με εργαλεία mHealth είναι πάρα πολύ χρήσιμη σε όλες τις ηλικίες[11] και κυρίως στα παιδιά που είναι ελκυστική η χρήση της τεχνολογίας και προτιμούν να συμπληρώνουν κάτι ηλεκτρονικά παρά σε χαρτί.

Ο αλλεργιολόγος μπορεί να επιλέξει το εργαλείο που θα χρησιμοποιεί και που καλό θα είναι να είναι το ίδιο καθόλη τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας. Είναι επίσης καλό να χρησιμοποιείται το ίδιο εργαλείο σε μία αλλεργιολογική κλινική ή ιατρείο για όλους τους ασθενείς σε ανοσοθεραπεία γιατί διευκολύνεται η εκπαίδευση του προσωπικού και του ίδιου του ασθενούς και μειώνονται τα λάθη στην παρακολούθηση. Η χρήση τέτοιων εργαλείων επιτρέπει την καλύτερη παρακολούθηση των ασθενών μας και τη σωστή προσαρμογή της θεραπείας σε αυτούς (π.χ. την αλλαγή σκευάσματος) σε περιπτώσεις μη ικανοποιητικού αποτελέσματος, παρατεταμένης ή ολοκληρωμένης ανοσοθεραπείας, επιβεβαιώνοντας κατά πόσο η τριετής ανοσοθεραπεία ήταν αποτελεσματική.

Βιβλιογραφία

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108:S147–S334
2. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy* 2017, 7:24, doi: 10.1186/s13601-017-0159-63
3. Dhami S, Zaman H, Varga EM et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017, 72:342–365, doi: 10.1111/all.130774
4. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hayfever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet* 1954, 263:1055–1057, doi: 10.1016/S0140-6736(54)91620-75
5. Frati F, Incorvaia C, Lombardi C, Senna G. Allergen immunotherapy: 100 years, but it does not look like. *Eur Ann Clin Immunol* 2012, 44:99–106.6
6. Pfaar O, Demoly P. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2014, 69:854–867
7. Bousquet PJ, Brozek J, Bachert C et al. The CONSORT statement checklist in allergen-specific immunotherapy: a GA2LEN paper. *Allergy* 2009, 64:1737–1745, doi: 10.1111/j.1398-9995.2009. 02232.x
8. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018, 73:765–798
9. Senti G, von Moos S, Tay F et al. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:128–135, doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.036
10. Witten M, Malling HJ, Blom L, Poulsen BC, Poulsen LK. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132:1248–1252, doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.033
11. Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, Antonin-Amerigo D, Apfelbacher C. The role of mobile health technologies in allergy care: an EAACI position paper. *Allergy*. 2020, 75:259–272, doi: 10.1111/all.13953
12. Pfaar O, Kleine-Tebbe J, Hörmann K, Klimek L. Allergen-specific immunotherapy: which outcome measures are useful in monitoring clinical trials? *Immunol Allergy*

Clin North Am 2011, 31:289–309, doi: 10.1016/j.iac.2011.02.004

13. Kouser L, Kappen J, Walton RP, Shamji MH. Update on biomarkers to monitor clinical efficacy response during and post treatment in allergen immunotherapy. *Curr Treat Options Allergy* 2017, 4:43–53, doi: 10.1007/s40521-017-0117-5
14. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001, 69:89–95
15. EMA-Committee for medical products for human use. Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. London, Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006. 2008
16. Akdis M, Akdis C. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133:621–631, doi: 10.1016/j. jaci.2013.12.1088
17. Kjellman NIM, Lanner A. Hyposensitization in childhood hay fever. A comparison of refined and whole timothy extracts. *Allergy* 1980, 35:323–334, doi: 10.1111/j.1398-9995.1980.tb01774.x
18. Østerballe O. Immunotherapy in hay fever with two major allergens 19,25 and partially purified extract of timothy grass pollen. *Allergy* 1980, 35:473–489, doi: 10.1111/j.1398- 9995.1980.tb01795.x
19. Bousquet J, Maasch H, Martinot B, Hejjaoui A, Wahl R, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. II. comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82:439–446, doi: 10.1016/0091-6749(88)90017-6
20. Sun W, Pan L, Yu Q. The skin prick test response after allergen immunotherapy in different levels of tIgE children with mite sensi tive asthma/rhinitis in south China. *Hum Vaccin Immunother* 2018, 14:2510–2515, doi: 10.1080/21645515.2018.1482171
21. Bowton DL, Fasano MB, Bass DA. Skin sensitivity to allergen does not accurately predict airway response to allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, 80:207–1143, doi: 10.1016/S1081-1206(10)62957-2
22. Agache I, Bilò BM, Braunstahl G-J et al. In vivo diagnosis of allergic diseases-allergen provocation tests. *Allergy* 2015, 70:355–365, doi: 10.1111/all.12586
23. Campo P, Barrionuevo E, Eguiluz I, Salas M, Torres J, Rondón C. Nasal provocation tests with allergens: just a research tool or suitable for everyday clinical practice? *Curr Treat Options Allergy* 2017, 4 :98–109, doi: 10.1007/s40521-017-0118-4
24. Richelmann H, Epple B, Gropper G. Comparison of conjunctival and nasal provocation test in allergen rhinitis to house dust mite. *Int Arch Allergy Immunol* 2003, 130:51–59, doi: 10.1159/000068369
25. Larson D, Patel P, Salapatek AM et al. Nasal allergen challenge and environmental exposure chamber challenge: a randomized trial com paring clinical and biological responses to cat allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2020, 145:1585–1597, doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.024
26. Day JH, Briscoe M, Widlitz MD. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled rag weed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 101:638–645, doi: 10.1016/S0091-6749(98)70172-1
27. Day JH, Briosce MP, Rafeiro E, Ellis AK, Pettersson E, Åkerlund A. Onset of action of intranasal budesonide (Rhinocort aqua) in seasonal allergic rhinitis studied in a controlled exposure model. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105:489–494, doi: 10.1067/mai.2000.104550
28. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R et al. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge champer. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124 :471–477, doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.006
29. Pfaar O, Alvaro M, Cardona V, Hamelmann E, Mösges R, Kleine-Tebbe J. Clinical trials in allergen immunotherapy: current concepts and future needs. *Allergy* 2018, 73:1775–1783, doi: 10.1111/ all.13429
30. Mokkink LB, Terwee CB, Knol DL et al. The COSMIN checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties: a clarification of its content. *BMC Med Res Methodol* 2010, 10:22, doi: 10.1186/ 1471-2288-10-22
31. U.S. Department of Health and Human Services, FDA Food and Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products. Draft Guidance. 2000
32. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O' Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *Allergy Clin Immunol* 2009, 124:150–156, doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.037
33. Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med Res Opin* 2019, 35:1027–1031, doi: 10.1080/03007995.2018.1552044
34. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of

allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017, 28:728–745, doi: 10.1111/pai.12807

35. Tosca MA, Del Barba P, Licari A, Ciprandi G, Asthma Rhinitis Control Study Group. The measurement of asthma and allergic rhi nitis control in children and adolescents. *Children* (Basil) 2020, 7:43, doi: 10.3390/children7050043
36. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a world allergy organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007, 62:317–324, doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x
37. Bousquet J, Hellings PW, Agache I et al. ARIA 2016: care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhi nitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy* 2016, 6:47
38. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daures JP, Bousquet J. Change in visual analogue score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:1349–1354, doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.033
39. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991, 21:77–83, doi: 10.1111/j.1365-2222.1991.tb00807.x
40. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of a standardised version of the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104:364–369, doi: 10.1016/S0091-6749(99)70380-5
41. Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 101:163–170, doi: 10.1016/S0091- 6749(98)70380-X
42. Brazier JE, Harper R, Jones NM et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992, 305:160–164, doi: 10.1136/bmj.305.6846.160
43. Baiardini I, Pasquali M, Giardini A et al. Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy* 2003, 58:289–294, doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00079.x
44. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A et al. Clinical efficacy and immune logical mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010, 40:922–932, doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03448.x

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2020
Περίοδος Β' • 13(3):136–142

Εφαρμογή διαλειμματικής νηστείας σε ασθενείς με άσθμα

Ε. Τζούνακα,[1] Μ. Χρυσοστόμου,[1] Θ. Παπαγιάννη,[1] Αιμ. Βασιλοπούλου[2]

[1]Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος,
[2]Τμήμα Επιστημών Διατροφής και Διαιτολογίας, Διεθνές Πανεπιστήμιο Ελλάδος, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η διαλείπουσα ή διαλειμματική νηστεία είναι όρος που χρησιμοποιείται για την περιγραφή ποικίλων διατροφικών προγραμμάτων όπου πραγματοποιείται εθελοντική νηστεία για συγκεκριμένες χρονικές περιόδους που μπορεί να κυμαίνονται από ώρες μέχρι και ημέρες. Παρόλο που η διαλειμματική νηστεία εφαρμόζεται από τους ανθρώπους εδώ και μία χιλιετία, μόνο πρόσφατες μελέτες έχουν ρίξει φως στον ρόλο της στις προσαρμοστικές αντιδράσεις των κυττάρων του οργανισμού οι οποίες μειώνουν το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή, βελτιώνουν τον μεταβολισμό και προάγουν την προστασία του κυττάρου. Πραγματοποιήθηκαν πολλές και διαφορετικές έρευνες κυρίως σε τρωκτικά και λιγότερες σε ανθρώπους, ώστε να διερευνηθεί η επίδραση της διαλειμματικής νηστείας στις ανθρώπινες ασθένειες. Συγκεκριμένα, από τα αποτελέσματα των ερευνών διαπιστώθηκε ο πιθανός προστατευτικός ρόλος ή/και η καθυστέρηση στην πρόοδο χρόνιων νοσημάτων, όπως γήρανση, διαβήτη, καρκίνο, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση, νευροεκφυλιστικές ασθένειες και ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η μελέτη της επίδρασης της διαλειμματικής νηστείας σε νοσήματα όπως το άσθμα είναι ακόμα σε νηπιακή φάση, με κάποιες μελέτες να καταδεικνύουν τα οφέλη της απώλειας βάρους σε ασθματικούς παχύσαρκους ασθενείς, όμως είναι απαραίτητη η περαιτέρω μελέτη για την κατανόηση αν τα οφέλη προκύπτουν από την απώλεια βάρους, από το είδος της διατροφής ή από τον συνδυασμό τους.

Θ. Παπαγιάννη
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου, Πανεπιστημίου 1, 2109 Αγλαντζιά, Λευκωσία, Κύπρος
e-mail: papayianni.themis@ucy.ac.cy

Hellenic Allergology & Clinical Immunology 2020
Series B' • 13(3):136–142

The use of intermittent fasting in patients with asthma

E. Tzounaka,[1] M. Chrysostomou,[1] T. Papayianni,[1] E. Vassilopoulou[2]

[1]Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus,
[2]Department of Nutritional Sciences & Dietetics, International Hellenic University, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT Intermittent fasting is a term that describes a variety of diet programs aiming at a volunteering fasting for a period ranging from hours up to days. Although this fasting has been practiced by humans for a millennium, only recent studies have shed light on its role in the body's adaptive cell responses that reduce oxidative stress and inflammation, improve metabolism and promote cell protection. Many different studies have been conducted, mainly on rodents and less on humans, to investigate the effect of the intermittent fasting on human diseases. In particular, these studies have shown the intermittent fasting's potential protective role and/or its contribution to the delay of many chronic diseases, such as diabetes, cancer, cardiovascular disease, hypertension, neurodegenerative diseases and rheumatoid arthritis. Research on the intermittent fasting's effect on other diseases, such as asthma, is still in an early stage; although some of these studies have already shown a positive effect of weight loss in obese asthmatic patients, further research is required in order to understand whether benefits come from the weight loss, the type of diet or the combination of both.

T. Papayianni
Medical School, UCY, Panepistimiou 1 Str, 2109 Aglantzia, Nicosia, Cyprus
e-mail: papayianni.themis@ucy.ac.cy

Εισαγωγή

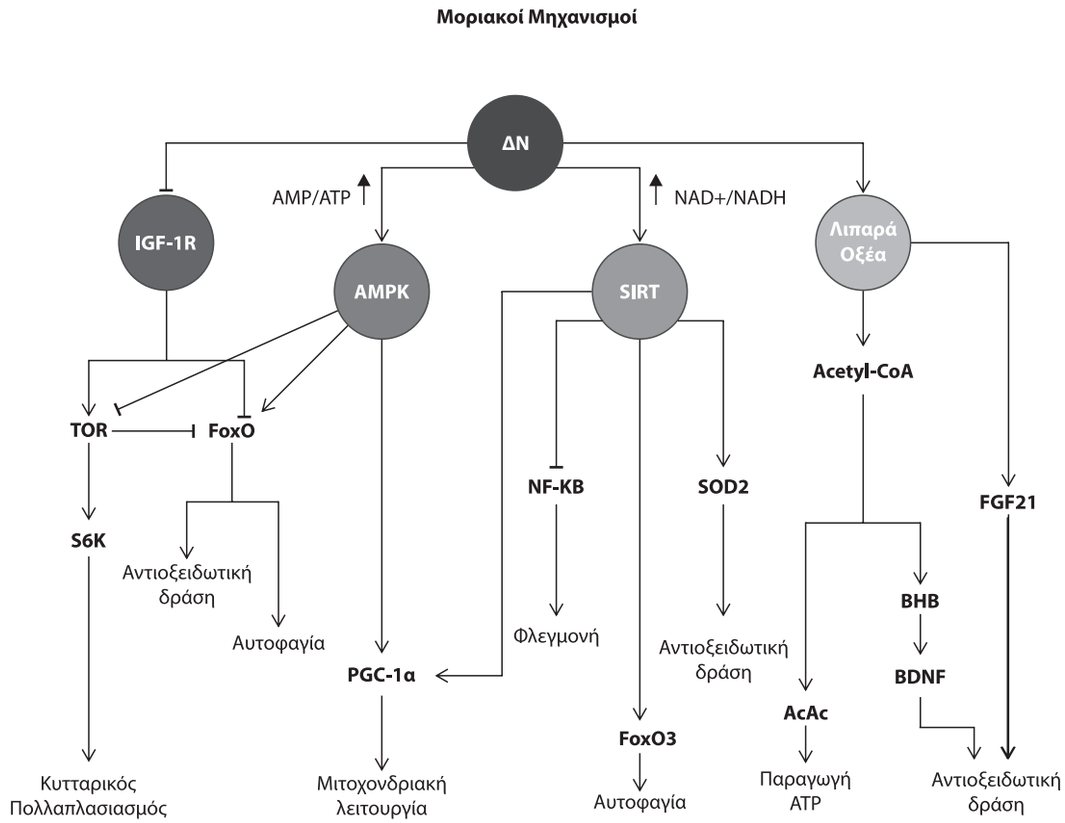
Η διαλείπουσα ή διαλειμματική νηστεία είναι όρος που χρησιμοποιείται για την περιγραφή ποικίλων διατροφικών προγραμμάτων, στα πλαίσια των οποίων πραγματοποιείται εθελοντική νηστεία για συγκεκριμένες χρονικές περιόδους, που μπορεί να κυμαίνονται από ώρες μέχρι και ημέρες. Κατά τη διάρκεια αυτής της νηστείας, επιτρέπονται χωρίς περιορισμό ποσότητας ο καφές, το τσάι και λαχανικά, σε περίπτωση έντονου αισθήματος πείνας.

Τα τρία κύρια πρότυπα της νηστείας είναι η μέθοδος 16 προς 8 (16:8), η μέθοδος 5 προς δύο (5:2) και η μέθοδος εναλλασσόμενων ημερών. Στην μέθοδο 16:8 το άτομο επί 16 ώρες δεν προσλαμβάνει τροφή, ενώ τις επόμενες 8 ώρες της ημέρας καταναλώνει φαγητό με συνολική ενέργεια έως 1500–1800 θερμίδων. Με τη μέθοδο 5:2 το άτομο σιτίζεται κανονικά, ενώ τις άλλες 2 ημέρες καταναλώνει μέχρι περίπου 550 θερμίδες. Τέλος, στη μέθοδο εναλλασσόμενων ημερών γίνεται ελεύθερη κατανάλωση φαγητού μία ημέρα, ενώ την επόμενη αποχή φαγητού.

Έρευνες σε πειραματόζωα (τρωκτικά), αλλά και σε ανθρώπους, έχουν αποδείξει ότι οι ευεργετικές αλλαγές στον οργανισμό δεν προκαλούνται από τη μείωση κατανάλωσης θερμίδων, αλλά από αυτή καθαυτή τη διαλειμματική νηστεία.[1] Προ-κλινικές δοκιμές επιδεικνύουν τα ευεργετικά αποτελέσματα της διαλειμματικής νηστείας σε διάφορες χρόνιες ασθένειες. Ορισμένα από τα οφέλη της αφορούν στην ευαισθησία του οργανισμού στην ινσουλίνη και τη βελτίωση ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης, το μειωμένο –κοιλιακό κυρίως– λίπος, τη διατήρηση της μυϊκής μάζας, τη διατήρηση χαμηλών καρδιακών παλμών και την επίτευξη φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης, την αντοχή στο οξειδωτικό στρες και τη μείωση της φλεγμονής.[2–4] Η διαλειμματική νηστεία προκαλεί λιγότερη παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα και περισσότερη χρήση οξυγόνου, με αποτέλεσμα τη σημαντική επίδραση στον κυτταρικό μεταβολισμό και μια πολύ αποδοτική παραγωγή ενέργειας.[3]

Μεταβολικές μεταβολές με τη διαλειμματική νηστεία

Φυσιολογικά, μετά την κατανάλωση γευμάτων, η γλυκόζη χρησιμοποιείται για ενέργεια που με τη βοήθεια της ινσουλίνης αποθηκεύεται με τη μορφή γλυκογόνου στο ήπαρ και στους μυς, ενώ τα λίπη αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό ως τριγλυκερίδια. Τις πρώτες ώρες της νηστείας, το αποθηκευμένο γλυκογόνο διασπάται σε γλυκόζη, παρέχοντας μέχρι και 900 θερμίδες, ενώ η διαδικασία μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 14 ώρες σε άτομα που δεν ασκούνται.[5] Έπειτα από 10 με 14 ώρες αποχής από το φαγητό, όταν το γλυκογόνο έχει αναλωθεί, τα τριγλυκερίδια που βρίσκονται αποθηκευμένα στα λιποκύτταρα υδρολύονται σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα ενεργοποιούν τους μεταγραφικούς παράγοντες PPAR-a και τον ATF4 για την παραγωγή και απελευθέρωση του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGF21), μιας πρωτεΐνης που προστατεύει τα κύτταρα από το οξειδωτικό στρες.[6] Επίσης, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα απελευθερώνονται στο αίμα και μεταφέρονται με την κυκλοφορία στο ήπαρ. Εκεί μεταβολίζονται με β-οξείδωση σε ακετυλοσυνένζυμο Α (acetyl-CoA), από το οποίο παράγονται τα κετονοσώματα, δηλαδή η ακετόνη, το ακετοξικό και το β-υδροξυβουτυρικό, με σκοπό την εναλλακτική παραγωγή ενέργειας. Τα δύο τελευταία, το ακετοξικό (AcAc) και το β-υδροξυβουτυρικό (BHB), μεταφέρονται με το αίμα στον εγκέφαλο και με τους μονοκαρβοξυλικούς μεταφορείς στους νευρώνες του. Στον εγκέφαλο μεταβολίζονται σε acetyl-CoA για την είσοδο του τελευταίου στον κύκλο του κιτρικού οξέος στα μιτοχόνδρια για την παραγωγή ATP.[7,8] Η αντικατάσταση της γλυκόζης από τα κετονοσώματα ως κύρια πηγή ενέργειας, που ονομάζεται "G-to-K switch", επιτυγχάνεται μόνο μετά από 10 ώρες νηστείας και προκαλεί σημαντικές προσαρμογές στον οργανισμό. Τα κετονοσώματα όμως δεν χρησιμοποιούνται μόνο για ενέργεια, αλλά ρυθμίζουν επίσης την έκφραση και τη λειτουργία πρωτεϊνών που εμπλέκονται σε μονοπάτια του μεταβολισμού, τα οποία σχετίζονται με όλα τα πιο πάνω οφέλη. Το β-υδροξυβουτυρικό (BHB) ρυθμίζει την έκφραση του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) και έτσι προωθεί τη βιογένεση μιτοχονδρίων, την αντίσταση στο οξειδωτικό στρες, προσαρμογές στις συνάψεις των κυττάρων και την ενισχυμένη απόδοση των κυττάρων έναντι ασθενειών.[9] Το acetyl-CoA μαζί με το NAD+, μέσω των επιγενετικών τροποποιητών SIRTs, επιδρούν στους μεταγραφικούς παράγοντες FOXOs & PGC-1a για έκφραση γονιδίων τα οποία σχετίζονται με τις πιο πάνω επιδράσεις (σχήμα 1).[10] Η αύξηση του



Σχήμα 1. Παραγωγή κετονοσωμάτων και μεταβολικές προσαρμογές οργανισμού στη διαλειμματική νηστεία.

λόγου AMP/ATP ενεργοποιεί την AMPK, κινάση που αναστέλλει τις αναβολικές διεργασίες του κυττάρου, όπως τη σύνθεση και την ανάπτυξη, με αποτέλεσμα την ανακύκλωση άχρηστων μορίων του οργανισμού με αυτοφαγία και άρα την επιβίωση των κυττάρων και την αντίσταση σε ασθένειες.[11] Επίσης, η διατήρηση μειωμένων επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης και αμινοξέων για αρκετές ώρες αναστέλλει το μονοπάτι της ραπαμικίνης (mTOR), με αποτέλεσμα την αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης και την ενεργοποίηση της αυτοφαγίας.[12] Τέλος, οι προσαρμογές του οργανισμού στη διαλειμματική νηστεία μέσω της αντιοξειδωτικής του άμυνας, επιδιορθώνουν το DNA του, ρυθμίζουν ποιοτικά την έκφραση πρωτεϊνών, μειώνουν τη φλεγμονή και ενισχύουν το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα μέσω της ακετυλοχολίνης. Ως εκ τούτου, επιτυγχάνεται βελτίωση στην κινητικότητα του γαστρεντερικού, χαμηλότεροι καρδιακοί παλμοί και μειωμένη αρτηριακή πίεση.[1,13]

Στη σύγχρονη εποχή, οι άνθρωποι που ακολουθούν ένα δυτικό διατροφικό πρότυπο, καταναλώνουν φαγητό τουλάχιστον δύο με τρεις φορές την ημέρα, διατηρώντας πάντα γλυκογόνο στο ήπαρ, με συνέπεια η παραγωγή κετονοσωμάτων και οι επακόλουθες αλλαγές στον οργανισμό να καθίστανται αδύνατες.

Εφαρμογή διαλειμματικής νηστείας σε νοσηρές καταστάσεις

Βάσει μελετών σε τρωκτικά και πιθήκους, ο περιορισμός θερμίδων και η διαλειμματική νηστεία βελτιώνει πολλούς δείκτες υγείας, μπορεί να επεκτείνει τη διάρκεια ζωής και να προστατεύσει πολλά συστήματα οργάνων από ασθένειες.[14–17] Ωστόσο, δεν έχει εφαρμοσθεί εκτεταμένα σε ανθρώπινες ασθένειες.[18] Γενικά, όσες έρευνες έχουν μέχρι τώρα διεξαχθεί, αφορούν στη μελέτη της επίδρασης της διαλειμματικής νηστείας στις ασθένειες που σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, τα εγκεφαλικά επεισόδια, ο καρκίνος, οι ιστολογικοί τραυματισμοί και τα ισχαιμικά επεισόδια.

Βάσει αποτελεσμάτων πρόσφατων ερευνών, έχει διαπιστωθεί ότι σε καταστάσεις νηστείας τα κύτταρα βελτιώνουν τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης, αυξάνουν την αντίσταση στο στρες και καταστέλλουν τη φλεγμονή. Συγκεκριμένα, δεδομένου ότι η χρόνια φλεγμονή συνδέεται με πολλές γνωστές παθήσεις, όπως παχυσαρκία, καρδιαγγειακές, νευροεκφυλιστικές, νόσο Crohn, αρθρίτιδα, και άσθμα, η καταστολή της συμβάλλει στην καταπολέμηση των αναφερθέντων παθήσεων. Ειδικότερα, στην διάρκεια της παρατεταμένης νηστείας τα κύτταρα προσαρμόζονται στο κυτταρικό στρες μέσω αύξησης παραγωγής αντιοξειδωτικών στοιχείων, επισκευής γενετικού υλικού, ελέγχου της ποιότητας πρωτεϊνών, αυτοφαγία και μείωση της φλεγμονής.[16]

Σε μελέτη που διεξάχθηκε από επιστήμονες του Καναδά, της Κορέας και τις ΗΠΑ, παρατηρήθηκε ότι σε τρωκτικά που ακολουθούσαν κανονική διατροφή για 2 ημέρες, ακολουθούμενη από 24 ώρες αφαγίας, το βάρος τους μειώθηκε. Αυτό φάνηκε να οφείλεται σε ενεργοποίηση πρωτεϊνών που έχουν σαν στόχο τη διάσπαση των συσσωρευμένων λιποκυττάρων. Επιπλέον, σύμφωνα με τον καθηγητή Kyoung-Han Kim, "Η περιοδική νηστεία που δεν συνοδεύεται από περιορισμό στη συνολική πρόσληψη θερμίδων, μπορεί να αποτελέσει προληπτική στρατηγική για τη παχυσαρκία και τις μεταβολικές διαταραχές".[14] Συμπληρωματικά, η διαλειμματική νηστεία φαίνεται να επιταχύνει τον ρυθμό απώλειας λίπους, λόγω αύξησης της αυξητικής ορμόνης.[16] Επιπλέον, στο νησί Okinawa όπου η διατροφή των κατοίκων είναι χαμηλή θερμιδικά και πλούσια σε θρεπτικά συστατικά (βασισμένη στη διαλειμματική νηστεία) εκδηλώνονται μειωμένα ποσοστά παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη.[10]

Συγκεκριμένα για τον σακχαρώδη διαβήτη και τις ευεργετικές ιδιότητες της διαλειμματικής νηστείας οι απόψεις διίστανται. Από τη μία, υποστηρίζεται ότι η διαλειμματική νηστεία 4:3 προσφέρει αντιστροφή της αντίστασης στην ινσουλίνη, τόσο σε άτομα με προ-διαβήτη όσο και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.[10] Στον αντίποδα καταδεικνύεται η εφαρμογή της διαλειμματικής νηστείας σε ασθενείς με συγκεκριμένα προβλήματα υγείας, όπως ο διαβήτης, στον οποίο πρέπει να ακολουθείται συγκεκριμένος τρόπος και χρόνος σίτισης.[15]

Η απώλεια βάρους βελτιώνει τους δείκτες που συνδέονται με την εμφάνιση των καρδιαγγειακών νόσων. Συγκεκριμένα βελτιώνονται η αρτηριακή πίεση, η λιποπρωτεΐνη χαμηλής και ψηλής πυκνότητας (LDL και HDL), η χοληστερόλη και τα τριγλυκεριδία.[10]

Επιπλέον, η διαλειμματική νηστεία συμβάλλει αποδεδειγμένα στη βελτίωση ιστολογικών τραυματισμών και στη μείωση ισχαιμικών επεισοδίων. Σε τρωκτικά, που μελετήθηκαν πριν και μετά από αυχενικό και θωρακικό τραυματισμό της σπονδυλική στήλης παρατηρήθηκε ότι με την εφαρμογή διαλειμματικής νηστείας ελαχιστοποιήθηκε το τραύμα και βελτιώθηκε η λειτουργικότητά τους.[10]

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν σύνδεση της αυξημένης πρόσληψης ενέργειας με την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης Alzheimer, Parkinson και εγκεφαλικών επεισοδίων. Έτσι, η απώλεια βάρους και συνεπώς η μειωμένη ποσότητα προσλαμβανόμενης ενέργειας πιθανόν να επιφέρει αντίθετα αποτελέσματα.[10]

Στην περίπτωση του καρκίνου, η συμβολή της διαλειμματικής νηστείας είναι πολύ ενδιαφέρουσα καθώς τα καρκινικά κύτταρα φαίνεται να παρουσιάζουν ευπάθεια στην αποστέρηση κάποιων θρεπτικών ουσιών, και εξαρτώνται από συγκεκριμένους μεταβολίτες. Μέσω της διαλειμματικής νηστείας, μειώνονται τα επίπεδα των μεταβολιτών και εφαρμόζονται αλλαγές στους αυξητικούς παράγοντες με αποτέλεσμα να προκαλείται μείωση της ικανότητας των καρκινικών κυττάρων για επιβίωση. Τελικά, φαίνεται να αυξάνεται η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών αντικαρκινικών μεθόδων.[17]

Διαλειμματική νηστεία και άσθμα

Σε σχέση με το άσθμα, η επίδραση της διαλειμματικής νηστείας δεν έχει αποσαφηνιστεί. Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το άσθμα, αυξάνοντας τη νοσηρότητα και θνησιμότητα.[18–22]

Η μειωμένη πρόσληψη τροφής σε περίοδο διαλειμματικής νηστείας βελτιώνει τα συμπτώματα του άσθματος και της πνευμονικής λειτουργίας.[19,21] Συγκεκριμένα, για απώλεια βάρους 4% η Μέγιστη Εκπνευστική Ροή (Peak Expiratory flow, PEF) αυξάνεται σημαντικά κατά τις 3 πρώτες εβδομάδες της νηστείας και παραμένει σταθερά αυξημένη. Η παρα-

μονή υψηλότερων τιμών της PEF υποδηλώνει πως η αλλαγή στην πνευμονική λειτουργία δεν οφείλεται αποκλειστικά στην απώλεια βάρους.[19] Αντίθετα, σε άλλη μελέτη, φάνηκε ότι η αύξηση της PEF στην ομάδα θεραπείας σε σύγκριση με τους μάρτυρες δεν ήταν σημαντική (P=0,06).[21] Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε κάποιες μελέτες και έχασαν περισσότερο από το 13% του βάρους τους, παρουσίασαν βελτίωση του Εκπνευστικού Όγκου της Βίαιης Ζωτικής Χωρητικότητας στο 1ο δευτερόλεπτο (Exhaust Volume of Forced Vital Capacity in the 1st Second, FEV1), της Βίαιης Ζωτικής Χωρητικότητας (Forced Vital Capacity, FVC) και του συνόλου των πνευμονικών δοκιμασιών, κάτι που αποδόθηκε στη μείωση της στένωσης των αεραγωγών που προκαλείται από την παχυσαρκία, ενώ παράλληλα δεν φάνηκε σημαντική αλλαγή της βρογχικής αντιδραστικότητας.[21,23] Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τιμών της FEV1.[19] Με την απώλεια βάρους αυξάνονται η FVC, η Βίαιη Εκπνευστική Ροή στο 25-75% του Πνευμονικού Όγκου (Forced mid-expiratory Flow, FEF25-75), η Λειτουργική Υπολειπόμενη Χωρητικότητα (Function Residual Capacity, FRC) και ο Εκπνευστικός Εφερδικός Όγκος (Expiratory Reserve Volume, ERV).[22] Αναφορικά με τα συμπτώματα των ασθενών με άσθμα αυθόρμητης ημερήσιας διακύμανσης ή 15% απόκρισης σε βρογχοδιασταλτική θεραπεία, στις μελέτες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της δύσπνοιας και της καθημερινής χρήσης της βρογχοδιασταλτικής θεραπείας (κατά 1,2 δόσεις), ενώ δεν ήταν στατιστικά σημαντικές οι αλλαγές στον βήχα.[21] Παρά τη βελτίωση των συμπτωμάτων και της λειτουργίας των πνευμόνων που καταγράφηκε, η αντιασθματική αγωγή διατηρήθηκε στους ασθενείς αυτούς, κάτι που αποδεικνύει ότι παρά τη βελτίωση της συνολικής κλινικής εικόνας του άσθματος, η βρογχική υπερ-αντιδραστικότητα παρέμεινε. Μέχρι στιγμής δεν έχουν αναφερθεί έρευνες για την υπερ-αντιδραστηριότητα κατά τη μείωση του βάρους.[21] Τέλος, η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθματικών (βαθμολογίες mini-AQLQ) με θετικά αποτελέσματα αύξησης ελέγχου (ACQ), σημαντική μείωση των συμπτωμάτων του άσθματος (ASUI) και της αντίστασης των αεραγωγών (RAW), συσχετίστηκε με τις σημαντικές μειώσεις επιπέδων των δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στον ορό.[19,20]

Η εφαρμογή διαλειμματικής νηστείας, φάνηκε να μειώνει τους δείκτες φλεγμονής, τον TNFa και τον αυξητικό παράγοντα BDNF (που προέρχεται από τον εγκέφαλο).[19] Σημαντικές και προοδευτικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στα επίπεδα των δεικτών οξειδωτικού στρες: νιτροτυροσίνης, 8-ισοπροστανίου, καρβονυλικών πρωτεϊνών, ιστιδίνης και λυσίνης 4-υδροξυνωνικών στον ορό. Επιπλέον, μειώθηκαν τα επίπεδα των κεραμιδίων (που απελευθερώνονται από τη σφιγγομυελίνη), και αυξήθηκαν τα επίπεδα του αντιοξειδωτικού ουρικού οξέος στον ορό.[19] Παρατηρήθηκε, ότι με την απώλεια βάρους, τα επίπεδα νιτρωδών, νιτρικών αλάτων και προϊόντων υπεροξείδωσης λιπιδίων αυξήθηκαν στο πλάσμα από ασθενείς με βρογχικό άσθμα. Άλλοι συγγραφείς ανέφεραν μέτριες ή μη σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα των καρβονυλικών πρωτεϊνών με διάφορα σχήματα διαλειμματικής νηστείας. Σε μελέτη απώλειας βάρους τα επίπεδα νιτροτυροσίνης μειώθηκαν κατά 23% στις Καυκάσιες γυναίκες και παρέμειναν αμετάβλητα στις Αφροαμερικανίδες γυναίκες, υποδηλώνοντας ότι διαφορετικές ομάδες ατόμων παρουσιάζουν διαφορετικές μειώσεις του οξειδωτικού στρες ως απόκριση στην απώλεια βάρους.[19] Στην αντιφλεγμονώδη δράση της νηστείας φάνηκε να συμβάλει και η ελάττωση των επίπεδων λεπτίνης (με προφλεγμονώδεις δράσεις).[19] Επιπρόσθετα, από έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε παχύσαρκους ασθματικούς με χορήγηση θεραπείας ή χωρίς, παρατηρήθηκε ότι σε ασθματικούς χωρίς θεραπεία στεροειδών ρυθμίζεται το επίπεδο αλλαγών στα μεταβολικά ενδιάμεσα και στο β-υδροξυβουτυρικού που εμποδίζει την ενεργοποίηση του φλεγμονώδους NLRP3. Επιπλέον, καταστέλλεται η έκφραση των γονιδίων που διέπουν την ενεργοποίηση των κυττάρων CD4+ Th2, μειώνεται η παραγωγή κυτταροκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα ως απάντηση στην έκθεση σε ακάρεα της οικιακής σκόνης, αλλά και η έκκριση ιντερλευκίνης (IL4).[20] Επίσης, εντοπίστηκε η άμβλυνση της ανοσολογικής ενεργοποίησης ενώ ασθενείς με κορτικοεξαρτώμενο άσθμα, δεν έδειξαν σημεία βελτίωσης της φλεγμονής. Ακόμη, δεν έχει διερευνηθεί εάν η διαλειμματική νηστεία ρυθμίζει την επίκτητη και κυτταρομεσολαβούμενη ανοσία των κορτικοκοεξαρτώμενων ασθματικών. Στις μελέτες αυτές δεν εντοπίστηκε διαφορά στους αριθμούς λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων ή ουδετεροφίλων στα επίπεδα μεταγραφής γονιδίων που κωδικοποι-

ούν υποδοχείς κυτταρικής επιφάνειας σε μονοκύτταρα, Τ ή Β κύτταρα.[20]

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η διαλειμματική νηστεία μειώνει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή σε ασθματικά άτομα δεν έχουν ακόμη διαλευκανθεί. Με βάση, όμως, προηγούμενες μελέτες σχετικά με τις επιπτώσεις της διαλειμματικής νηστείας στα τρωκτικά, είναι πιθανό να υπάρχουν δύο μηχανισμοί. Ο πρώτος αφορά στη μείωση της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου και κατ' επέκταση σε χαμηλότερα επίπεδα οξειδωτικών τροποποιημένων πρωτεϊνών και λιπιδιακών προϊόντων υπεροξείδωσης στο αίμα. Ο δεύτερος μηχανισμός περιλαμβάνει την προσαρμοστική ανταπόκριση των κυττάρων στο ήπιο οξειδωτικό στρες, ρυθμίζοντας την έκφραση των αντιοξειδωτικών συστημάτων. Η αυξημένη ανθεκτικότητα σε κυτταρικό στρες έχει αποδειχθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη αντοχή στις ασθένειες.[19]

Συμπεράσματα

Οι μελέτες έως σήμερα δείχνουν ότι ο περιορισμός θερμίδων μπορεί να επιφέρει θετικές επιδράσεις σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις σε πειραματόζωα. Τα δεδομένα σε ανθρώπους είναι ακόμη περιορισμένα και αμφιλεγόμενα. Η επίδραση της διαλειμματικής νηστείας αποτελεί μια πρόκληση για τους ερευνητές. Η ευεργετική επίδραση της μείωσης του βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς με άσθμα είναι σαφής, σε ό,τι αφορά στη λειτουργία των πνευμόνων, τα συμπτώματα, τη νοσηρότητα και τη γενικότερη κατάσταση της υγείας τους, υποδηλώνοντας μια νέα προσέγγιση για θεραπευτική παρέμβαση.[21] Παρόλ' αυτά, συγκεκριμένα για τα οφέλη της διαλειμματικής νηστείας, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες που θα περιλαμβάνουν ομάδα ελέγχου και παράλληλο έλεγχο των πνευμονικών διαδικασιών, της επίδρασης στην υπεραντιδραστικότητα και τους δείκτες φλεγμονής των αεραγωγών. Με αυτόν τον τρόπο πιθανόν να ευεργετηθούν οι ασθενείς με άσθμα σε πολλαπλά επίπεδα, τα οποία δεν είναι δυνατόν να βελτιωθούν αποκλειστικά με τη φαρμακοθεραπεία.[19]

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς επιθυμούν να ευχαριστήσουν τους συμφοιτητές τους Δαμιανού Δέσποινα, Λουκά Ναταλία, Παλόχη Χρίστο και Πεμπέτσιου Κλειώ και να κάνουν ιδιαίτερη μνεία στη Λουκά Ναταλία για την εξαιρετική συνεργασία στον σχεδιασμό της εικόνας.

Βιβλιογραφία

1. Anson R M, Guo Z, de Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100: 6216–6220
2. Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *Am J ClinNutr* 2015, 102: 464–470
3. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R. A time to fast. *Science* 2018, 362: 770–775
4. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, Kemnitz JW, Roth GS et al. Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat Commun* 2017, 8:14063
5. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev* 2018, 19:81–94
6. Gälman C, Lundåsen T, Kharitonenkov A, Bina HA, Eriksson M, Hafström. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARalpha activation in man. *Cell Metab* 2008, 8: 169–174
7. Courchesne-Loyer A, Croteau E, Castellano CA, St-Pierre V, Hennebelle M, Cunnane SC. Inverse relationship between brain glucose and ketone metabolism in adults during short-term moderate dietary ketosis: A dual tracer quantitative positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017, 37:2485–2493
8. Camandola S, Mattson MP. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *EMBO J* 2017, 36:1474–1492
9. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab* 2014, 25:89–98
10. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med* 2019, 381: 2541–2551
11. Walsh ME, Shi Y, Van Remmen H. The effects of dietary restriction on oxidative stress in rodents. *Free Radic Biol Med* 2014, 66:88–99

12. Godar RJ, Ma Xiucui, Liu H, Murphy JT, Weinheimer CJ, Kovacs A et al. Repetitive stimulation of autophagy-lysosome machinery by intermittent fasting preconditions the myocardium to ischemia-reperfusion injury. *Autophagy* 2015, 11:1537–1560
13. Mager DE, Wan R, Brown M, Cheng A, Wareski P, Abernethy DR et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *FASEB J* 2006, 20:631–637
14. Ανώνυμος, *Διαλειμματική νηστεία: Απώλεια βάρους μέσα σε λίγες εβδομάδες*. iNewsgr.com 2017
15. Μαργαρίτη Μ. *Διαλειμματική νηστεία: Όταν το νηστικό αρκούδι χορεύει!* Beconscious.gr 2020
16. Καφετζόπουλος Ν. *Η διαλειμματική νηστεία, όλα όσα πρέπει να γνωρίζετε*. Nutribase 2021
17. Μιχοπούλου Β. *Η «διαλειμματική» νηστεία «στραγγαλίζει» τα καρκινικά κύτταρα*. in.gr 2018
18. Peters U, Dixon A, Forno E, Obesity and Asthma. J Allergy Clin Immunol 2018, 141:1169–1179
19. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun D-H, Dixit VD et al, Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *PubMed* 2006, 42:665–674
20. Han K, Nguyen A, Traba J, Yao X, Kaler M, Huffstutler RD et al. A Pilot Study To Investigate the Immune-Modulatory Effects of Fasting in Steroid-Naive Mild Asthmatics. *PubMed* 2018, 201:1382–1388
21. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund E-L, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *PubMed* 2000, 320:984
22. Hakala K, Stenius-Aarniala, B. Sovija¨rvi A, Effects of Weight Loss on Peak Flow Variability, Airways Obstruction, and Lung Volumes in Obese Patients With Asthma. *PubMed* 2000, 118:1315–1321
23. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of Weight Reduction on Respiratory Function and Airway Reactivity in Obese Women. *PubMed* 2004, 125:2046–2052
24. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C et al. Weight loss and asthma control in severelyobese asthmatic females. *Elsevier* 2007, 102:102–108

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2020
Περίοδος Β' • 13(3):143–147

Στεφανιαία νόσος και αλλεργία στο α-gal

Α. Δημητρίου,[1] Αιμ. Βασιλοπούλου,[2] Κ. Πίτσιος[3]

[1]Αλλεργιολογικό Ιατρείο, Χαλκίδα,
[2]Τμήμα Επιστημών Διατροφής και Διαιτολογίας, Διεθνές Πανεπιστήμιο της Ελλάδος, Θεσσαλονίκη,
[3]Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η αλλεργία στο α-gal συχνά εκδηλώνεται ως επιβραδυνόμενου τύπου αναφυλαξία μετά από βρώση κόκκινου κρέατος (θηλαστικών). Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται τρία επιβεβαιωμένα περιστατικά με αλλεργία στο κρέας. Το α-gal εκτός από υπεύθυνο αλλεργιογόνο σε περιπτώσης αλλεργίας στο κρέας έχει συνδεθεί και με Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ). Ακόμη παραμένει άγνωστος ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός σύνδεσης της ΣΝ με το α-gal. Πρόσφατα προτάθηκε η θεωρία πως οι τροφές που το περιέχουν μπορεί μετά τη βρώση τους να προκαλούν μικρού βαθμού αποκοκκίωση των σιτευτικών και χρόνια φλεγμονή των στεφανιαίων αγγείων. Η απουσία στηθάγχης στα επεισόδια αναφυλαξίας από α-gal μάλλον αντιτίθεται στη θεωρία αυτή. Μια πιο εκτενής δίαιτα αποφυγής του α-gal, που να συμπεριλαμβάνει κι άλλες τροφές εκτός από το κρέας ίσως να πρέπει να προτείνεται και σε άτομα με απλή ευαισθητοποίηση στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο, αν η ευαισθητοποίηση και μόνο οδηγεί σε ΣΝ.

Εισαγωγή

Η διάγνωση «αναφυλαξία αγνώστου αιτιολογίας» αντανακλά τα κενά που ακόμη υπάρχουν στη διάγνωση όλων των εκλυτικών παραγόντων για αναφυλαξία και του μηχανισμού δράσης τους. Η αναφυλαξία από το μόριο γαλακτόζη-α-1,3-γαλακτόζη ή α-gal, παρέμενε άγνωστη μέχρι πριν από μερικά έτη. Προκαλείται από τη βρώση κόκκινου κρέατος, που περιέχει το α-gal ως αλλεργιογόνο, Σε αντίθεση με την κλασική αντίδραση αναφυλαξίας που εκδηλώνεται άμεσα και ως αίτιο έχει μια πρωτεΐνη ή μια γλυκοπρωτεΐνη, στην προκειμένη περίπτωση το αίτιο είναι ένας υδατάνθρακας που προκαλεί αντίδραση αναφυλαξίας αρκετές ώρες μετά τη βρώση του.

Α. Δημητρίου
Αντιόπης 1 & Σταύρου Περικλέους, 341 32 Χαλκίδα
e-mail: drdimiana@gmail.com

CASE REPORT

Hellenic Allergology & Clinical Immunology 2020
Series B' • 13(3):143–147

Coronary artery disease and alpha-gal allergy

A. Dimitriou,[1] E. Vassilopoulou,[2] C. Pitsios[3]

[1]Allergy Clinic, Chalkida,
[2]Department of Nutritional Sciences and Dietetics, School of Health Sciences, International Hellenic University, Alexander Campus, Thessaloniki, Greece
[3]Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

ABSTRACT Alpha-Gal allergy is often expressed as a delayed-onset anaphylaxis after the ingestion of mammalian meat. In this paper, three case-reports of red-meat allergy are reported, confirmed with allergy tests. The more recent ones have been evaluated after the knowledge that α-gal is the culprit allergen in cases of red meat allergy and that it has been correlated to Coronary Artery Disease (CAD). Underlying pathophysiology of CAD in cases of α-gal allergy is still unknown. Alpha-Gal containing foods may cause minimal mast cell degranulation and a chronic inflammation of coronary artery endothelium, as recently proposed. Lack of angina in α-Gal anaphylaxis symptomatology poses an objection to this theory. In order to avoid continuous exposure to α-Gal, dietetic suggestions might be stricter than excluding mammalian meat products and might also be addressed to asymptomatic subjects sensitized to α-Gal.

A. Dimitriou
1 Antiopis & Stavrou Perikleous street, GR-341 32 Chalkida, Greece
e-mail: drdimiana@gmail.com

Το 2009 δημοσιεύθηκε το περιστατικό ενός άνδρα 59 ετών που εκδήλωσε γενικευμένη αλλεργική αντίδραση, κατά τη διεξαγωγή δερματικών δοκιμασιών σε κρέατα.[1] Ο ασθενής ανέφερε στο ατομικό του ιστορικό αρκετά επεισόδια με κνίδωση, αγγειοοίδημα και κρίση άσθματος, δύο ώρες μετά τη βρώση κρέατος. Ανέφερε επίσης ότι κατανάλωνε κρέας πουλερικών και γαλακτοκομικά, χωρίς καμία αντίδραση. Από το ατομικό του αναμνηστικό αναφέρονταν: σμηγματοροϊκή δερματίτιδα, πεπτικό έλκος, άσθμα από άσκηση καθώς και στεφανιαία νόσος (ΣΝ).[2]

Η συστηματική αντίδραση που εμφάνισε ο ασθενής κατά τη διεξαγωγή των δερματικών δοκιμασιών, με χρήση SPT σε εμπορικά εκχυλίσματα αλλά και με Prick-prick με κόκκινα κρέατα επιβεβαίωσε με απρόσμενο τρόπο την αλλεργία στο κρέας. Το γεγονός πως τα επεισόδια τροφικής αλλεργίας ήταν μετά από βρώση καλά ψημένου κρέατος υποδείκνυε ως υπεύθυνο κάποιο θερμοανθεκτικό αλλεργιογόνο. Έως το 2009 η αλλεργιογόνος δράση του α-gal δεν ήταν ακόμη γνωστή και οι πρώτες δημοσιεύσεις για τη σύνδεση της αντίδρασης επιβραδυνόμενης αναφυλαξίας στο κρέας με το α-gal ξεκίνησαν λίγο αργότερα.[3]

Στη συνέχεια παρατίθενται άλλα δύο περιστατικά με αλλεργία στο κρέας.

Παρουσίαση περιστατικών

Άνδρας 68 ετών, προσήλθε στο ιατρείο για διερεύνηση πολυετούς αλλεργίας στο κρέας. Ανέφερε επεισόδια συστηματικής κνίδωσης περίπου 3 ώρες μετά τη βρώση καλά ψημένου κόκκινου κρέατος. Παραδόξως ανέφερε πως ανεχόταν μικρές ποσότητες αλλαντικών. Ανέφερε ακόμη ιστορικό αγγειοπλαστικής στεφανιαίων αγγείων με τοποθέτηση stent, προ 14 ετών.

Άνδρας 52 ετών, προσήλθε αναφέροντας επεισόδια συστηματικής αναφυλαξίας με συστηματική κνίδωση και πτώση αρτηριακής πίεσης, περίπου δύο ώρες μετά τη βρώση κόκκινου κρέατος. Έκτοτε απέφευγε τελείως το κρέας. Στο ατομικό του ιστορικό αναφερόταν στεφανιαία νόσος, από εξαετίας, υπό φαρμακευτική αγωγή.

Η αλλεργία στο κρέας και στα δύο περιστατικά επιβεβαιώθηκε με SPT σε εμπορικά εκχυλίσματα, ενώ έγινε *in vitro* διερεύνηση ειδικής IgE στο α-gal που ήταν θετική. Η διάγνωση αλλεργίας στο α-gal στους δύο αυτούς ασθενείς οδήγησε στην ανάγκη για επανεξέταση του αρχικού περιστατικού. Δυστυχώς σε επικοινωνία με τους οικείους του πληροφορηθήκαμε πως ο ασθενής είχε καταλήξει, από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.

Συζήτηση

Οι ασθενείς μας με αλλεργία στο κρέας, εκτός από την επιβραδυνόμενου τύπου αναφυλαξία, είχαν κοινό το στοιχείο της στεφανιαίας νόσου. Η συννοσηρότητα στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και αλλεργίας στο κόκκινο κρέας έχει αποδοθεί στο μόριο α-gal που με διαφορετικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό μπορεί να προκαλεί και τα δύο.[4] Έχει πλέον καθιερωθεί και χρησιμοποιείται ο όρος «Σύνδρομο α-gal» για να περιγράψει αυτήν την κλινική εικόνα.

Το α-gal έχει επίσης αναγνωριστεί ως το υπεύθυνο αλλεργιογόνο για σοβαρές έως και θανατηφόρες αντιδράσεις συστηματικής αναφυλαξίας κατά τη χορήγηση της πρώτης δόσης του μονοκλωνικού αντισώματος cetuximab.[5,6] Η διερεύνηση που διεξήχθη από την υπεύθυνη φαρμακευτική εταιρεία, στα πρώτα περιστατικά που αναφέρθηκαν, οδήγησε όχι μόνο στον εντοπισμό του α-gal στο Fab τμήμα του cetuximab, αλλά και στην κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού πρόκλησης της αναφυλαξίας. Διαπιστώθηκε λοιπόν πως τα τσιμπήματα από κρότωνες είναι ο βασικός τρόπος ευαισθητοποίησης στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο.[5,7] Η γνώση αυτή βοήθησε περαιτέρω στην ερμηνεία της αιτίας σε περιστατικά αλλεργίας σε εμβόλια αλλά και σε αντιοφικό ορό, ενοχοποιώντας το α-gal που περιέχεται στη ζελατίνη τους.[5]

Η αναφυλαξία μετά από χορήγηση cetuximab, παρότι οφείλεται στο α-gal, δεν είναι επιβραδυνόμενη όπως περιγράψαμε στα περιστατικά μας, αλλά άμεσου τύπου. Το παραπάνω οφείλεται στο γεγονός ότι η παρεντερική χορήγηση του αλλεργιογόνου προκαλεί άμεσα αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων. Αντιθέτως η τροφική αναφυλαξία από κόκκινο κρέας είναι ποσοτικο-εξαρτώμενη και επιβραδυνόμενη, κι αυτό φαίνεται να οφείλεται στην αργή απορρόφηση του α-gal μέσω του πεπτικού.[8–10]

Μια *in vitro* μελέτη που έγινε για τη μεταφορά του α-gal στο πεπτικό επιθήλιο βοήθησε στην ερμηνεία της αργής απορρόφησης του αλλεργιογόνου και την καθυστερημένη εκδήλωση της τροφικής αλλεργίας στο κόκκινο κρέας.[11] Καταδείχθηκε πως το υδατανθρακικό αυτό μόριο μπορεί να απορροφηθεί μόνο συνδεδεμένο με λιπίδια ακολουθώντας μια πορεία πέψης, απορρόφησης και εισόδου στη συστηματική κυκλοφορία μετά από ώρες, μέσω του θωρακικού πόρου.[2,4,11] Φαίνεται λοιπόν, ότι το α-gal δεν απορροφάται από τα εντερικά κύτταρα όπως οι γλυκοπρωτεΐνες, κάτι που θα σήμαινε γρήγορη μετακίνηση στη συστηματική κυκλοφορία και άμεσου τύπου αντίδραση.

Προσέγγιση ασθενούς με αλλεργία στο κρέας

Κατά τη λήψη του ατομικού ιστορικού είναι σημαντική η πληροφορία που θα εκμαιεύσουμε από τον ασθενή με αλλεργία στο κρέας σχετικά με νυγμό από κρότωνα. Τα περιστατικά που αναφέραμε ήταν ασθενών από αγροτικές περιοχές της Εύβοιας και η ενασχόλησή τους με εργασίες στη φύση κάνει τον συγκεκριμένο τρόπο ευαισθητοποίησης πολύ πιθανό. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν προκαλούν IgE-ευαισθητοποίηση στο α-gal όλα τα είδη κροτώνων. Στην Ελλάδα τα συνηθέστερα είδη ανήκουν στην Οικογένεια των Ixodidae και πρόκειται για τα 3 γένη Rhipicephalus, Ixodes και Hyalomma που μπορούν να προκαλέσουν IgE-ευαισθητοποίηση.[5,7,12]

Η προηγούμενη εμπειρία της συστηματικής αντίδρασης κατά τη διεξαγωγή των δερματικών δοκιμασιών –κάτι σπάνιο– μας έκανε προσεκτικότερους. Η αντίδραση εκείνη οφειλόταν στην ταυτόχρονη διεξαγωγή SPT με prick-to-prick σε κρέατα, μέθοδος που οδήγησε σε απορρόφηση μεγάλης ποσότητας αλλεργιογόνου. Η χρήση των prick-to-prick είναι μια πρακτική αναμφίβολα χρήσιμη για την εξέταση ευαισθησίας σε αλλεργιογόνα που δεν υπάρχουν διαθέσιμα σε εμπορικά εκχυλίσματα ή για την εξέταση διαφορετικών ειδών ενός τροφίμου. Η χρήση των SPT με καλά τυποποιημένα αλλεργιογόνα ελαχιστοποιεί την πιθανότητα ανεπιθύμητης αντίδρασης. Προτείνεται η χρήση τους να προηγείται από τα prick-to-prick και όχι να γίνονται ταυτόχρονα. Άλλωστε όταν τα SPT είναι θετικά, κάτι που επιβεβαιώνει την ευαισθητοποίηση, δεν υπάρχει λόγος διενέργειας των prick-to-prick, εκτός ίσως από την περίπτωση ταυτοποίησης συγκεκριμένου είδους τροφίμου όταν θεωρούμε πως μπορούμε να το απελευθερώσουμε.

Αν και δεν υπάρχει εμπορικό εκχύλισμα α-gal για SPT, τόσο από τα δικά μας περιστατικά όσο και από άλλα φαίνεται πως ο υδατάνθρακας περιέχεται στα διαθέσιμα εκχυλίσματα κρέατος.[3] Παρότι η χρήση ενδοδερμικών δοκιμασιών σε τροφικά αλλεργιογόνα αντενδείκνυται ως υψηλού κινδύνου, έχει χρησιμοποιηθεί στο πλαίσιο διάγνωσης αλλεργίας στο κρέας.[2] Συμπερασματικά, σε ιστορικό συμβατό με αλλεργία στο κρέας, προτείνεται SPT και εφόσον είναι αρνητικό συστήνουμε τη χρήση φρέσκων τροφών για δερματικές δοκιμασίες. Τέλος, η *in vitro* διάγνωση ευαισθητοποίησης στο α-gal μπορεί να γίνει με τη μέθοδο ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific), αλλά και με BAT (δοκιμασία ενεργοποίησης βασεοφίλων).

Συνηθίζουμε να αναφέρουμε πως η διπλή-τυφλή δοκιμασία τροφικής πρόκλησης αποτελεί τον ιδανικό τρόπο διάγνωσης τροφικής αλλεργίας. Υπάρχουν όμως σημαντικές δυσκολίες που θέτουν σε αμφισβήτηση τη δυνατότητα χρήσης της δοκιμασίας πρόκλησης για τη διάγνωση αλλεργίας στο κρέας. Η επιβραδυνόμενη αντίδραση κάνει σχεδόν αδύνατη τη χρήση και εκτίμηση σταδιακά αυξανόμενων δόσεων της τροφής, ενώ παραμένει απρόβλεπτη η εκδήλωση αναφυλαξίας αρκετές ώρες μετά κι ενώ ο ασθενής έχει απομακρυνθεί από το ιατρείο.

Σχέση α-gal με τη στεφανιαία νόσο

Υπάρχει ισχυρή επιδημιολογική συσχέτιση στεφανιαίας νόσου και συνδρόμου α-gal. Μία από τις μελέτες που έδειξαν αυτήν τη συσχέτιση ήταν σε πληθυσμό ενηλίκων που υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό και ενδαγγειακό υπέρηχο.[4] Στα άτομα αυτά, παράλληλα με τον καρδιολογικό έλεγχο, έγινε διερεύνηση IgE-ευαισθητοποίησης στο α-gal. Η μελέτη έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλού αθηρωματικού φορτίου (αθηρωματικές πλάκες με έντονη ασβεστοποίηση, μικρολιπιδιακό και νεκρωτικό περιεχόμενο) και ευαισθητοποίησης στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο, ενώ δεν υπήρξε συσχέτιση της αθηρωμάτωσης με την ολική IgE ή με ευαισθητοποίηση σε περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα.[4] Η συσχέτιση

παρέμεινε στατιστικά σημαντική και με πολυπαραγοντική ανάλυση.[4]

Από τους Wilson JM et al, έχει προταθεί ένας μηχανισμός που προσπαθεί να ερμηνεύσει τη συσχέτιση της εισόδου στον οργανισμό του α-gal και των δύο κλινικών εικόνων, της αναφυλαξίας και της ΣΝ.[13] Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο το μόριο α-gal μετά την απορρόφηση από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου μεταφέρεται αρχικά με τα χυλομικρά και κατόπιν με τα μικρότερα μόρια LDL ή HDL στη συστηματική κυκλοφορία, όπου μπορεί να προκαλέσει την αποκοκκίωση των σιτευτικών. Η ουδός για αλλεργική αντίδραση στο α-gal φαίνεται πως διαφέρει από άτομο σε άτομο, με κάποιους να ανέχονται μικρές ποσότητες κρέατος (όπως ο 68χρονος ασθενής μας) ή να καταναλώνουν χωρίς πρόβλημα άλλες τροφές που περιέχουν μικροποσότητες του αλλεργιογόνου.[13]

Η είσοδος ελάχιστης ποσότητας α-gal, που είναι καλά ανεκτή και δεν προκαλεί την αποκοκκίωση των σιτευτικών μετά τη σύνδεση του ολιγοσακχαρίτη με τα ειδικά IgE που βρίσκονται στην επιφάνειά του, μπορεί να προκαλέσει μια υποσημαινόμενη χρόνια διέγερση των σιτευτικών με έκλυση προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών και συμμετοχή τους στη χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται στα τοιχώματα των στεφανιαίων αγγείων στη ΣΝ.[13] Το μοντέλο αυτό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για ασθενείς με ευαισθητοποίηση στο α-gal χωρίς ιστορικό αναφυλαξίας ή σε ασθενείς που ανέχονται μικρές ποσότητες κρέατος.

Αν και η θεωρία αυτή προσπαθεί να συνδέσει την αλλεργική με την καρδιαγγειακή φλεγμονή, κατά τη γνώμη μας δεν φαίνεται να ευσταθεί. Αν πράγματι η βρώση μικροποσοτήτων α-gal ευθύνεται για τη χρόνια αποκοκκίωση των σιτευτικών που υπάρχουν στις αθηρωματικές πλάκες, τότε στα περιστατικά αναφυλαξίας από κρέας θα υπήρχε μια πολύ πιο μαζική έκλυση μεσολαβητών της αλλεργικής φλεγμονής στο επίπεδο των συγκεκριμένων σιτευτικών και σε αυτήν την περίπτωση η στηθάγχη θα ήταν ένα σταθερό σύμπτωμα των επεισοδίων αναφυλαξίας από κόκκινο κρέας. Η κλινική εικόνα της επιβραδυνόμενου τύπου αντίδρασης αναφυλαξίας στο α-gal θα έπρεπε να ομοιάζει με το Σύνδρομο Kounis.[14]

Η υπόθεση ότι οι μικροποσότητες του α-gal χωρίς να εκλύουν αλλεργική συμπτωματολογία μπορεί να προκαλούν μια χρόνια φλεγμονή σε επίπεδο στεφανιαίων αγγειών μας προβληματίζει και σίγουρα θα ωφελήσει η ανοσολογική έρευνα για την ερμηνεία του φαινομένου. Αν, εκτός της γνωστής βαρύτητας που έχουν τα λιπίδια για τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας, αποδειχθεί πως η ευαισθητοποίηση στο α-gal αποτελεί όντως έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου για ΣΝ τότε η διερεύνηση της ευαισθητοποίησης στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο μπορεί να αποτελέσει έναν ακόμη προγνωστικό δείκτη στην Καρδιολογία.

Με βάση την υπόθεση ότι ένας μηχανισμός φλεγμονής συντηρείται και πυροδοτείται από μικροποσότητες α-gal, δεν επαρκεί η απλή οδηγία για αποφυγή του κρέατος σε άτομα με ιστορικό αναφυλαξίας και θα πρέπει να συστήνεται αυστηρή αποφυγή όλων των τροφών που περιέχουν το α-gal. Προς το παρόν όμως παραμένουμε σταθεροί στις ανοσολογικές αρχές της αλλεργιολογίας που είναι σαφείς: δεν συστήνουμε αποφυγή ενός τροφίμου με βάση την *in vivo* ή *in vitro* ευαισθητοποίηση σε κάποιον αλλεργιογονικό επίτοπο του τροφίμου, αν η βρώση του δεν συνοδεύεται από κλινική συμπτωματολογία.

Δεν αποκλείεται το μέλλον να μας επιφυλάσσει μια ακόμη ανατροπή σε όσα γνωρίζουμε. Απομένει η έρευνα σχετικά με το α-gal να μας δώσει σχετικές διατροφικές κατευθύνσεις για τους ασθενείς με ασυμπτωματική ευαισθητοποίηση και να μας διαφωτίσει ως προς το αν η πλήρης αποφυγή του αλλεργιογόνου μπορεί να προστατεύσει τον ασθενή από αθηρωμάτωση.

Βιβλιογραφία

1. Pitsios C, Dimitriou A, Kontou-Fili K. Allergic reactions during allergy skin testing with food allergens. *Eur Annals Allergy Clin Immunol* 2009, 41:126–128
2. Commins SP. Invited commentary: alpha-gal allergy: tip of the iceberg to a pivotal immune response. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016, 16: 61
3. Commins SP, Satinover SM, Hosen J et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:426–433
4. Wilson JM, Nguyen AT, Schuyler AJ, Commins SP, Taylor AM et al. IgE to the mammalian oligosaccharide galactose-a-1,3-galactose is associated with increased atheroma vol-

ume and plaques with unstable characteristics-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018, 38: 1665–1669

5. Platts-Mills TAE, Commins SP, Biedermann T, van Hage M, Levin M, Beck LA et al. On the cause and consequences of IgE to galactose-α-1,3-galactose: A report from the National Institute of Allergy and Infectious Disease workshop on understanding IgE-mediated mammalian meat allergy. *J Allergy Cln Immunol* 2020, 145:1061–1071
6. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Quynh-Thu L, Berlin J Morse M et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-α-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008, 358:1109–1117
7. Mateo-Borrega MB, Garcia B, Larramendi CH, Azofra J, González-Mancebo E, Alvarado MI et al. IgE-mediated sensitization to galacose-alha-1,3-galactose (α-Gal) in urticarial and anaphylaxis in Spain: geographical variations and risk factors. *J Incestig Allergol Clin Immunol* 2019, 29: 436–443
8. Fischer J, Hebsaker J, Caponetto P, Platts-Mills TAE, Biedermann T. Galactose-alpha-1,3-galactose sensitization is a a prerequisite for pork-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 134:755–759
9. Wilson JM, Sehuyler AJ, Workman L, Gupta M, James HR, Posthumus J et al. Investigation into the Alpha-gal syndrome: characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019, 7:2348–2358e4
10. Commins SP, James HR, Steves W, Pochan SL, Land MH, King C et al. Delayed clinical and *ex vivo* response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134:108–113
11. Román-Carrasco P, Lieder B, Somoza V, Ponce M, Szépfalusi Z, Martin D et al. Only α-Gal bound to lipids, but not to proteins, is transported across enterocytes as an IgE-reactive molecule that can induce effector cell activation. *Allergy* 2019, 74:1956–1968
12. Papa A, Chaligiannis I, Xanthopoulou K, Ppaioakim M, Ppanastasiou S, Sotiraki S. Ticks parasitizing humans in Greece. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011, 11: 539–542
13. Wilson JM, McNamara CA, Platts-Mills TAE. IgE, α-Gal and atherosclerosis. *Aging* 2019, 11: 1900–1902
14. Kounis NG, Mazarakis A, Tsigkas G, Giannopoulos S, Goudevenos J. Kounis syndrome: a new twist on an old disease. *Fut Cardiol* 2011, 7:805–824

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2020
Περίοδος Β' • 13(3):148–150

Η χρήση των patch test στην αξιολόγηση ασθενούς με σοβαρή εξ επαφής αλλεργική αντίδραση σε κολλύρια

Μ. Ζανδέ,[1] Ε. Φύτα,[2] Α. Συρίγος,[2] Π. Παπαλεξανδρή,[1] Σ. Αυγέρη,[1] Ξ. Λάζαρη,[1] Αικ. Συρίγου[1]

[1]Τμήμα Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας Παίδων και Ενηλίκων, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»,
[2]Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Hellenic Allergology & Clinical Immunology 2020
Series B' • 13(3):148–150

The usefulness of patch tests in the clinical assessment of a patient with a severe contact allergic reaction after the use of eye drops

M. Zande,[1] E. Fyta,[2] A. Syrigos,[2] P. Papalexandrh,[1] S. Aygeri,[1] X. Lazari,[1] E. Syrigou[1]

[1]Department of Allergy and Clinical Immunology for Children and Adults, General Hospital for Chest Diseases of Athens "Sotiria", Athens,
[2]3rd Internal Medicine University Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Η φαινυλεφρίνη είναι ένα συμπαθητικομιμητικό φάρμακο που διεγείρει άμεσα τους α αδρενεργικούς υποδοχείς και χρησιμοποιείται ευρέως ως μυδριατικό και τοπικό αποσυμφορητικό. Παρά την ευρεία χρήση των συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων οι αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο η φαινυλεφρίνη είναι υπεύθυνη για τις περισσότερες περιπτώσεις αναφερόμενων αλλεργικών αντιδράσεων στα συμπαθητικομιμητικά φάρμακα[1]. Η πρώτη περιγραφή αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής από κολλύριο φαινυλεφρίνης έγινε το 1979 και έκτοτε έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις τόσο δερματίτιδας όσο και επιπεφυκίτιδας εξ επαφής.[2,3]

Ένας άνδρας 73 ετών με αρνητικό ατομικό ιστορικό ατοπίας προσήλθε στο Αλλεργιολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου μας για διερεύνηση ύπαρξης ειδικής ευαισθησίας σε έξι οφθαλμικά κολλύρια που έπρεπε να χρησιμοποιηθούν με σκοπό τη διερεύνηση του οφθαλμολογικού του προβλήματος.

Ο ασθενής ανέφερε ότι έναν μήνα πριν, με σκοπό τον έλεγχο για καταρράκτη, τοποθετήθηκαν στον επιπεφυκότα 2 κολλύρια (tropicamide 0,5% και phenylephrine hydrochloride 10%). Τέσσερεις ώρες μετά παρουσίασε έντονη ερυθρότητα και κνησμό των επιπεφυκότων συνοδευόμενα από ήπιο οίδημα βλεφάρων.

Για να διερευνηθεί η ειδική ευαισθησία στα κολλύρια, ο ασθενής ελέγχθηκε αρχικά με Δερματικές Δοκιμασίες διά Νυγμού (ΔΔΝ) στα κολλύρια Tropicamide 0,5%, Phenylephrine hydrochloride 10%, Cyclopentolate, Atropine sul 1%, Dexamethasone 0,1%, Dexamethasone 1 mg/mL-chloramphenicol 5 mg, θετικό (Histamine 10 mg/mL) και αρνητικό μάρτυρα (NaCl 0,9%), (πίνακας 1). Η αξιολόγηση έγινε στα 20 λεπτά και το τεστ στην Tropicamide 0,5% και στην Atropine sul

Μ. Ζανδέ
Λεωφ. Μεσογείων 152, 115 27 Αθήνα
e-mail: riazand@yahoo.gr

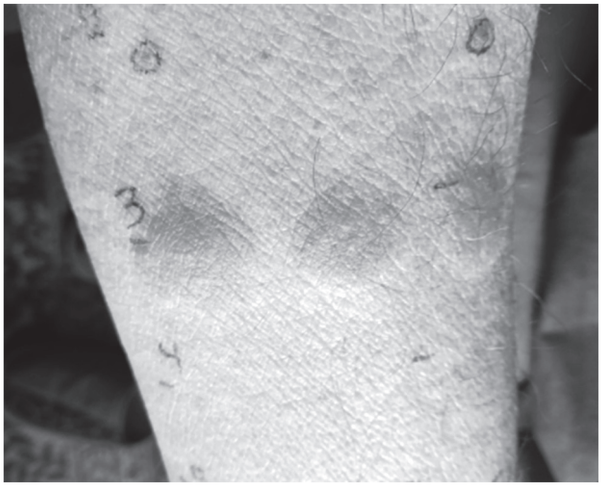
M. Zande
152 Mesogion Ave., GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: riazand@yahoo.gr

Πίνακας 1. Αποτελέσματα ΔΔΝ. Αξιολόγηση στα 20 λεπτά: Το τεστ στην Tropicamide 0,5% και στην Atropine 1% ήταν ασθενώς θετικό ενώ στην Histamine 10 mg/mL ήταν θετικό. Αξιολόγηση στις 4 και στις 24 ώρες: το τεστ στην Phenylephrine hydrochloride 10% ήταν έντονα θετικό και σε όλα τα υπόλοιπα αρνητικό.

ΔΔΝ (δερματικές δοκιμασίες νυγμού)	**Ανάγνωση στα 20 λεπτά**	**Ανάγνωση στις 4 ώρες**	**Ανάγνωση στις 24 ώρες**
Tropicamide 0,5%	2x2	(–)	(–)
Phenylephrine hydrochloride 10%	(–)	Ερυθρότητα/ κνησμός 5x4	Ερυθρότητα/ κνησμός 6x5
Cyclopentolate	(–)	(–)	(–)
Atropine 1%	2x3	(–)	(–)
Dexamethasone 0,1%	(–)	(–)	(–)
Dexamethasone 1 mg/mL - chloramphenicol 5 mg	(–)	(–)	(–)
NaCl 0,9%	0x0	0x0	0x0
Histamine 10 mg/mL	8x5	8x5	8x5

1% ήταν ασθενώς θετικό, πομφός 3 mm χωρίς ερυθρότητα περιφερικά ενώ στην Histamine 10 mg/mL ήταν όπως αναμενόταν θετικό (πομφός με περιφερική ερυθρότητα 8x5 mm). Ο ασθενής τέσσερεις ώρες αργότερα επανήλθε καθώς το τεστ στη Phenylephrine hydrochloride 10% παρουσίασε έντονη απάντηση με ερυθρότητα, κνησμό και φυσαλίδες τα οποία παρέμειναν για πέντε ημέρες (επιβραδυνόμενη αντίδραση) (εικόνα 1). Δύο εβδομάδες αργότερα ο ασθενής επαναξιολογήθηκε με Επιδερμικές Δοκιμασίες (Patch Test) στα ίδια κολλύρια τα οποία έγιναν εις διπλούν (πίνακας 2). Η αξιολόγηση έγινε αρχικά στις 48 ώρες και έπειτα στις 96 ώρες σύμφωνα με τις οδηγίες του International Contact Dermatitis Research Group.[4] Στις 48 ώρες ήταν ασθενώς θετικά στη Dexamethasone 0,1% και στη Dexamethasone 1 mg/mL-chloramphenicol 5 mg και έντονα θετικό στη Phenylephrine hydrochloride 10% με τη θετικότητα αυτή να διατηρείται και στην αξιολόγηση που έγινε στις 96 ώρες.

Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα του *in vivo* ελέγχου (ΔΔΝ και Patch Test), συστήθηκε στον ασθενή η πλήρης αποφυγή της Phenylephrine hydrochloride και αν είναι εφικτό η αποφυγή της dexamethasone και Dexamethasone/chloramphenicol. Ο ασθενής υποβλήθηκε στον οφθαλμικό έλεγχο με τα εναλλακτικά κολλύρια που έδωσαν αρνητικό αποτέλεσμα στο τεστ, χωρίς να παρουσιάσει κάποιο πρόβλημα.



Εικόνα 1. Απεικόνιση των αποτελεσμάτων των ΔΔΝ στα κολλύρια. Με το Νο 3 είναι η Phenylephrine hydrochloride 10% (έγινε εις τριπλούν) στις εικοσιτέσσερεις ώρες μετά τη διενέργεια των ΔΔΝ όπου φαίνονται η έντονη ερυθρότητα, η διήθηση και ο σχηματισμός φυσαλίδων.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ειδική ευαισθησία σε τοπικά κολλύρια τόσο οι ΔΔΝ όσο και τα Patch Test είναι σημαντικά στη διερεύνηση του ασθενούς ώστε να βρεθεί η ειδική ευαισθησία και εναλλακτική λύση με σκοπό την ολοκλήρωση του οφθαλμικού ελέγχου σε ασθενείς με παρόμοια συμπτώματα.

Πίνακας 2. Επιδερμικές δοκιμασίες στα κολλύρια. Αξιολόγηση στις 48 ώρες: τα τεστ ήταν ασθενώς θετικά στη Dexamethasone 0,1% και στη Dexamethasone 1 mg/mL-chloramphenicol 5 mg (ερύθημα και ήπια διήθηση) και έντονα θετικό (έντονο ερύθημα, διήθηση και συρρέουσες φυσαλίδες) στην Phenylephrine hydrochloride 10%. Αξιολόγηση στις 96 ώρες: εξακολουθεί η θετικότητα στα άνωθι κολλύρια χωρίς να διαπιστωθεί άλλη θετικότητα.

Patch Test (Επιδερμικές Δοκιμασίες)	Ανάγνωση στις 48 ώρες	Ανάγνωση στις 96 ώρες
Tropicamide 0,5%	(–)	(–)
Phenylephrine hydrochloride 10%	(+++)	(+++)
Cyclopentolate	(–)	(–)
Atropine sul 1%	(–)	(–)
Dexamethasone 0,1%	(+/–)	(+/–)
Dexamethasone 1mg/mL-chloramphenicol 5 mg	(+/–)	(+/–)
NaCl 0,9%	(–)	(–)

Βιβλιογραφία

1. Madsen JT, Andersen KE. Phenylephrine is a frequent cause of periorbital allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2015, 73:64–65
2. Raison-Peyron N, Du Thanh A, Demoly P, Guillot B. Long-lasting allergic contact blepharoconjunctivitis to phenylephrine eyedrops. *Allergy* 2009, 64:657–658
3. Borch JE, Elmquist JS, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Phenylephrine and acute periorbital dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005, 53:298–299
4. Jeanne D. Johansen, Kristiina Aalto-Korte, Tove Agner, Klaus E. Andersen, Andreas Bircher, Magnus Bruze, Alicia Cannavo et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015, 73: 195–221

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2020
Περίοδος Β' • 13(3):151–153

Hellenic Allergology & Clinical Immunology 2020
Series B' • 13(3):151–153

Aqueous intradermal low-dose house dust mite immunotherapy in tropical settings, a valid cost-effective approach for developing nations?

C. Rondona,[1] M. Sánchez-Borgesb,[2,3] E. Risquez Cupellod,[4] Fabianof F,[5] A. Capriles-Hulett[1,2,6]

[1]Hospital San Juan des Dios, Allergology Unit, Caracas, [2]Centro Medico Docente La Trinidad, Caracas, [3]Clinica El Avila, Caracas, [4]Clinica Sanatrix, Caracas, [5]Laboratorio Torre Caracas, [6]Centro Medico de Caracas, Caracas Venezuela

Είναι η ενδοδερμική ανοσοθεραπεία υδατικών διαλυμάτων ακάρεων σκόνης σπιτιού σε χαμηλή δόση μια αξιόπιστη οικονομική λύση για τις αναπτυσσόμενες χώρες;

Α. Πατέλης
Αλλεργιολόγος

Η ανοσοθεραπεία με υδατικά διαλύματα είναι μία αποτελεσματική μέθοδος η οποία έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως από αλλεργιολόγους εδώ και πολλά χρόνια σε όλο τον κόσμο. Ωστόσο, αξίζει να τονιστούν ορισμένα ζητήματα που σχετίζονται με την υποδόρια χορήγηση υδατικών διαλυμάτων ανοσοθεραπείας:

1. Η κόπωση των ασθενών από τον χρόνο που χρειάζεται για να φτάσουν στη δόση συντήρησης, τις συχνές ενέσεις και τα μακροχρόνια διάστημα της θεραπείας επηρεάζει τη συμμόρφωσή τους στη θεραπεία. Τα σκευάσματα αλλεργοειδών και depot που αυξάνουν το μεσοδιάστημα μεταξύ των υποδόριων ενέσεων είναι οι πιο αποδεκτές εναλλακτικές που χρησιμοποιούνται.
2. Τα σχήματα ανοσοθεραπείας είναι δαπανηρές επιλογές ιδιαίτερα σε χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου.
3. Η SCIT είναι πιο δαπανηρή σε σχέση με τη SLIT. Επίσης, ένα σημαντικό πρακτικό θέμα της ανοσοθεραπείας είναι η μειωμένη αποτελεσματικότητά της όταν χορηγούνται χαμηλές δόσεις.

Η ενδοδερμική οδός χορήγησης ανοσοθεραπείας έχει μελετηθεί σε προηγούμενες έρευνες.[1–4] Οι συγγραφείς του παρόντος άρθρου είχαν παρουσιάσει νωρίτερα σε μια real life πιλοτική έρευνα διάρκειας 3 μηνών την αποτελεσματικότητα και την ανοχή της συγκεκριμένης ενδοδερμικής μεθόδου για ακάρεα Dermatophagoides και Blomia tropicalis.[5] Στην παρούσα εργασία έναν χρόνο αργότερα εξετάζεται πάλι η ενδοδερμική οδός χορήγησης σε μεγαλύτερο αριθμό παιδιών με αλλεργική ρινίτιδα.

Η παρούσα έρευνα διεξήχθη μεταξύ 2018 και 2019 στο νοσοκομείο San Juan de Dios στο Καράκας στη Βενεζουέλα. Επιλέχθηκαν παιδιά με διάρκεια συμπτώματων ολοετούς ρινίτιδας για τουλάχιστον 2 έτη, συσχέτιση με την έκθεση σε ακάρεα, θετικό SPT και μεσαίου βαθμού βαρύτητας ρινίτιδας. Η βαρύτητα εκτιμήθηκε με βάση τη λεπτομερή καταγραφή

Α. Πατέλης
Σαλαμίνος 23, 562 25 Εύοσμος, Θεσσαλονίκη
e-mail: patelisallergist@gmail.com

A. Patelis
23 Salaminos street, GR-562 25 Evosmos, Thessaloniki
e-mail: patelisallergist@gmail.com

των συμπτώματων που είχε προηγηθεί σύμφωνα με το σκορ TNSS (Total Nasal Symptom Score) δύο εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας. Το σκορ TNSS και το fVAS[6,7] (ένας ακόμη τρόπος καταγραφής της βαρύτητας της ρινίτιδας) καταγραφόταν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά την οποία χορηγήθηκαν 12 δόσεις τους τρεις πρώτους μήνες και με ταυτόχρονη καταγραφή των αναγκών για κατ' επίκληση φαρμακοθεραπεία. Τα σκορ TNSS/fVAS αξιολογήθηκαν πριν κάθε μία από τις δώδεκα δόσεις κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Μετά το πρώτο τρίμηνο χορηγήθηκαν δόσεις ανά δύο εβδομάδες και στη συνέχεια ανά τρεις εβδομάδες το τρίτο τρίμηνο και τελικά μία φορά τον μήνα το τέταρτο και τελευταίο τρίμηνο.

Από την έρευνα εξαιρέθηκαν ασθενείς που είχαν χρησιμοποιήσει ενδορρινικά ή από του στόματος στεροειδή μέχρι και έναν μήνα πριν την έναρξη της μελέτης ή και ανοσοθεραπεία οποιαδήποτε στιγμή. Επίσης, το παθητικό κάπνισμα και η αλλεργία σε κατοικίδια ήταν λόγοι αποκλεισμού από την έρευνα. Ταυτόχρονα αποκλείστηκαν ασθενείς με χρόνιες νόσους όπως κυστική ίνωση, αναπνευστική νόσος (ιγμορίτιδα, αδενοειδείς εκβλαστήσεις, αποφρακτική άπνοια, σκολίωση ρινικού διαφράγματος ή ρινικοί πολύποδες). Θεραπεία με φάρμακα όπως αντιισταμινικά, αντιλευκοτριένια και ενδορρινικά στεροειδή επιτρεπόταν μόνο κατ' επίκληση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής συμπληρωνόταν πριν και μετά από έναν χρόνο θεραπείας.[8]

Οι ασθενείς έλαβαν ενδοδερμικά (ID) ένα μείγμα που κατά 50% περιείχε μείγμα εκχυλίσματος ακάρεων και κατά 50% εκχύλισμα Blomia tropicalis. Τα εκχυλίσματα είχαν προστεθεί σε φιαλίδιο με 100 mL μείγμα φαινόλης/φυσιολογικού ορού/λευκωματίνης. Από ένα φιαλίδιο μπορούσαν να χορηγηθούν έως και 2.000 ενέσεις. Με τη χορήγηση της κάθε δόσης έπρεπε να σχηματιστεί πομφός, όπως πραγματοποιείται κατά την εξέταση Mantoux. Οι ασθενείς παρέμειναν στον χώρο της μελέτης για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά από τις ενέσεις, έχοντας λάβει σετιριζίνη μία ώρα πριν από την ανοσοθεραπεία.

Η παρούσα θεραπεία προτάθηκε σε 43 παιδιά, από τα οποία 25 εκπλήρωναν τα κριτήρια εισαγωγής της έρευνας αλλά τελικώς ολοκλήρωσαν τη θεραπεία μόνο 17 ασθενείς με μέση ηλικία 9,3±3,3 (εύρος 4–18) (68%).

Οι τιμές TNSS και fVAS 42 και 49 ημέρες αντίστοιχα μετά την έναρξη της θεραπείας ήταν χαμηλότερες σε σχέσεις με τις τιμές τους κατά την έναρξη της θεραπείας με στατιστικά σημαντική διαφορά $p<0,05$. Μετά την ενδοδερμική θεραπεία φαίνεται μια στατιστικώς σημαντική αύξηση $p<0,05$ των επιπέδων IgG4 (IU/mL) και IL10 (pg/mL) η οποία αφορά μόνο στα ακάρεα και όχι σε IgG4 άλλων αλλεργιογόνων που μετρήθηκαν παράλληλα όπως γάτας ή σκύλου.

Η ενδοδερμική οδός χορήγησης ανοσοθεραπείας υδατικών διαλυμάτων για ακάρεα μπορεί να αποτελέσει μια πρωτότυπη εναλλακτική σε χώρες όπου τα ακάρεα αποτελούν σημαντικό πρόβλημα αλλεργίας. Το οικονομικό σκέλος της μεθόδου είναι σημαντικό σε αναπτυσσόμενες χώρες, αφού από 100 mL διαλύματος μπορούν να προκύψουν μέχρι και 2.000 δόσεις ανοσοθεραπείας κάνοντας την ενδοδερμική χορήγηση του υδατικού διαλύματος μια οικονομική λύση.

Επίσης, η παρούσα ενδοδερμική μέθοδος είχε πιο απλή φάση έναρξης με έναν μοναδικό όγκο/δόση (0,05mL) σε σχέση με τα πρωτόκολλα SCIT υδατικών σκευασμάτων σήμερα. Μεγαλύτερος όγκος ενδοδερμικής ένεσης μπορεί να είναι ενοχλητικός για τους ασθενείς. Η προθεραπεία με αντιισταμινικά μειώνει την ένταση των ήπιων τοπικών αντιδράσεων μετά την ενδοδερμική ένεση. Τα TNSS και fVAS παρά την επίδραση του υποκειμενικού παράγοντα και την εγγενή μεταβλητότητά τους είναι προς το παρόν οι καλύτεροι διαθέσιμοι κλινικοί δείκτες αποτελεσματικότητας σύμφωνα με τους συγγραφείς. Οι τιμές IgG4 πριν και μετά τη θεραπεία έδειξαν μια τάση για βελτίωση αλλά ήταν στατιστικώς σημαντική μόνο για τη Blomia tropicalis στην πρώτη έρευνα. Τα ευρήματα ωστόσο της ενός έτους real life έρευνας έδειξαν ότι TNSS και fVAS βελτιώθηκαν στατιστικώς σημαντικά μετά από 42 και 49 μέρες αντίστοιχα. Η σημαντική αύξηση των ειδικών IgG4 μετά από έναν χρόνο θεραπείας με ακάρεα και η έλλειψη αύξησης στις τιμές για σκύλο και γάτα ειδικότητα τονίζει την ειδικότητα της μεθόδου.

Τα αποτελέσματα της ενδοδερμικής χορήγησης ανοσοθεραπείας είναι με βάση το άρθρο υποσχόμενα αν και προς το παρόν υπάρχουν πολλά αναπάντητα

ερωτήματα ως προς τον μηχανισμό δράσης της και τα μονοπάτια αλλεργικής φλεγμονής που στοχεύει. Το χαμηλό κόστος και η αποτελεσματικότητα σύμφωνα με τα λεγόμενα των συγγραφέων επιβάλλουν τη συνέχιση της αξιολόγησης της παραπάνω μεθόδου. Ωστόσο, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι σε άλλες έρευνες[4,9] η ενδοδερμική χορήγηση ανοσοθεραπείας έχει διφορούμενη αποτελεσματικότητα και στο παρόν άρθρο αξιολογείται με μία υποκειμενική μέθοδο η οποία δεν μπορεί να αποκλείσει την επίδραση bias από τον τρόπο που αναφέρουν τα συμπτώματά τους οι ασθενείς. Ταυτόχρονα, τα αναφερόμενα πλεονεκτήματα της νέα μεθόδου προκύπτουν από τη σύγκριση με την υποδόρια ανοσοθεραπεία με υδατοδιαλυτά εκχυλίσματα, η οποία παρουσιάζεται στο άρθρο σχεδόν ως μέθοδος εκλογής. Παρόλ' αυτά τα υδατοδιαλυτά εκχυλίσματα χορηγούνται υποδορίως σπάνια στην Ευρώπη.[9] Συχνότερα χρησιμοποιούνται στην Ευρώπη υποδόρια σκευάσματα προσροφημένων depot σε υδροξείδιο του αλουμινίου ή τυροσίνη, αλλεργοειδών αλλά και υπογλώσσια σκευάσματα. Τα παραπάνω σκευάσματα έχουν επίσης απλοποιημένο τρόπο χορήγησης και σχήμα πρωτοκόλλου. Επίσης, η μεθοδολογία της περιγραφόμενης μεθόδου δεν εγγυάται την καλύτερη συμμόρφωση σε σχέση με άλλα είδη ανοσοθεραπείας. Ακόμη δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι σύμφωνα με τον EMA[10] μόνο ομόλογα αλλεργιογόνα μπορούν να αναμειγνύονται στα σκευάσματα ανοσοθεραπείας και ότι αλλεργιογόνα που έχουν ενζυματική δράση όπως τα ακάρεα της οικιακής σκόνης δεν πρέπει να αναμειγνύονται.

Βιβλιογραφία

1. Ordman D. *Allergic desensitization by the intradermal route. South African medical journal*. Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. 1961, 35:617–620
2. Rotiroti G, Shamji M, Durham SR, Till SJ. Repeated low-dose intradermal allergen injection suppresses allergen-induced cutaneous late responses. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130:918–924.e1
3. Benaim-Pinto C, Fassrainer A. Intradermal immunotherapy in children with severe skin inflammatory reactions to Aedes aegypti and Culex quinquefasciatus mosquito bites. *Intern J Dermatol* 1990, 29:600–601
4. Slovick A, Douiri A, Muir R, Guerra A, Tsioulos K, Hay E et al. Intradermal grass pollen immunotherapy increases T(H)2 and IgE responses and worsens respiratory allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2017, 139:1830–1839.e13
5. Vieira-Hernández A, Capriles-Hulett A, Sánchez-Borges M, Fabiano F, Albarrán-Barrios C. [Intradermal immunotherapy with low-dose house dust mite allergens in patients with allergic rhinitis: A proof-of-concept study]. *Revista alergia Mexico* (Tecamachalco, Puebla, Mexico:1993) 2018, 65:41–51
6. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Méchin H, Daures JP et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007, 62:367–372
7. Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. Clinical and experimental allergy. *J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2013, 43:881–888
8. Breinbauer H, Varela C, Núñez M, Ugarte S, Garfias R, Fonseca X. Encuesta de síntomas SNOT-20 para rinitis alérgica y rinosinusitis: validación en Chile. *Revista médica de Chile* 2011, 139:886–895
9. Muraro A, Roberts G, Agache I, Angier L, Bonertz A, Dhami S et al. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Recommendations https://medialibrary.eaaci.org/mediatheque/media. aspx?mediaId=60223&channel=8518 [accessed 3rd April 2021].2017
10. EMA. European Medicines Agency Guideline on allergen products: production and quality issues. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-allergen-products-production-quality-issues_en.pdf [accessed 13th August 2017]. London, EMEA/CHMP/BWP/304831/2007 2008.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2020
Περίοδος Β' • 13(3):154–155

Hellenic Allergology & Clinical Immunology 2020
Series B' • 13(3):154–155

Το περιοδικό δέχεται για δημοσίευση άρθρα που αφορούν σε Επιδημιολογία, Αιτιολογία, Διάγνωση κλινική και εργαστηριακή, Θεραπεία και Πρόληψη των αλλεργικών νοσημάτων (υπερευαισθησίας), αλλά και άρθρα που αφορούν ευρύτερα τη Βασική και την Κλινική Ανοσολογία, συμπεριλαμβανομένων των αυτοάνοσων και των ανοσοανεπαρκειών. Οι μελέτες μπορεί να περιλαμβάνουν βασική και εφαρμοσμένη κλινική και εργαστηριακή Αλλεργιολογία και Κλινική Ανοσολογία. Άρθρα που αφορούν σε αποτελέσματα φαρμακευτικών μελετών έχουν προτεραιότητα, ειδικά όταν περιλαμβάνουν και παθογενετικούς μηχανισμούς ή παρουσιάζουν αποτελέσματα νέων φαρμακευτικών ουσιών. Ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις θα γίνονται αποδεκτές, κυρίως εάν επικεντρώνονται σε θέματα σύγχρονου ενδιαφέροντος και είναι τεκμηριωμένες, όπως και επιστολές προς τη Σύνταξη με κρίσεις και σχόλια για τις εργασίες και τα λοιπά άρθρα που δημοσιεύονται στο περιοδικό. Άρθρα ανασκοπήσεως θα δημοσιεύονται μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής. Οι δημοσιευμένες εργασίες αποτελούν πνευματική συνιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού και δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευση χωρίς τη γραπτή άδεια του Εκδότη, εκ μέρους της Συντακτικής Επιτροπής.

Οι εργασίες θα πρέπει να στέλνονται σε ηλεκτρονική μορφή στην Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (e-mail: info@allergy.org.gr) και στην Αρχισυντάκτρια (esyrigou@hotmail.com). Χειρόγραφα δεν γίνονται δεκτά.

Κατά την υποβολή ενός άρθρου, στην πρώτη σελίδα θα πρέπει να αναγράφεται ο τίτλος του άρθρου, τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων, το όνομα του Ιδρύματος όπου έγινε η εργασία και το όνομα-διεύθυνση-τηλέφωνο του υπευθύνου για την αλληλογραφία συγγραφέα. Επίσης ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας πρέπει να δηλώνει ότι η εργασία δεν έχει δημοσιευθεί σε άλλο ελληνικό ιατρικό περιοδικό και ότι όλοι οι συγγραφείς συμφωνούν για τη δημοσίευση της μελέτης.

Γενικά τα άρθρα θα πρέπει να διαιρούνται στα ακόλουθα μέρη και με τη σειρά που αναφέρονται:

1. **Περίληψη** (περίπου 150 λέξεις).
2. **Εισαγωγή** (περιγραφή του σκεπτικού για την εκπόνηση της μελέτης).
3. **Ασθενείς ή Υλικό και Μέθοδος** (θα πρέπει να περιλαμβάνονται επαρκείς πληροφορίες που να είναι δυνατή η αναπαραγωγή της πειραματικής εργασίας).
4. **Αποτελέσματα** (θα πρέπει να περιγραφούν επακριβώς και οι πίνακες ή τα σχήματα να συμπληρώνουν την περιγραφή χωρίς να επαναλαμβάνονται τα ευρήματα άλλων μελετών).
5. **Συζήτηση** (κυρίως αναφορά στη σημασία των αποτελεσμάτων και σύγκριση με ευρήματα άλλων μελετών).
6. **Ευχαριστίες**. Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, τα οποία έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.
7. **Αγγλική Περίληψη** (περίπου 150 λέξεις).
   Προσοχή: Η αγγλική περίληψη είναι απαραίτητη και θα πρέπει να συνοδεύεται από τα ονόματα των συγγραφέων, το όνομα του Ιδρύματος και τη διεύθυνση του υπεύθυνου στα Αγγλικά!
8. **Βιβλιογραφία.**

Η αναγραφή των βιβλιογραφικών παραπομπών, οι Πίνακες και οι Εικόνες καθώς και η Ονοματολογία και οι μονάδες μέτρησης ακολουθούν το πρότυπο του περιοδικού «ΙΑΤΡΙΚΗ». Συγκεκριμένα:

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Σε περίπτωση αναφοράς σε ονόματα συγγραφέων στο κείμενο, εφόσον είναι ξένοι, μετά το επώνυμο ακολουθεί η συντομογραφία et al, ενώ στους Έλληνες συγγραφείς «και συν». Εφόσον οι συγγραφείς είναι δύο, μεταξύ των επωνύμων τοποθετείται «και».

Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου –και μόνο αυτές– πρέπει να υπάρχουν στον βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελείως απαραίτητο. Στα άρθρα ανασκόπησης οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. Στα άρθρα επικαιρότητας (επίκαιρα θέματα, άρθρα σύνταξης) θα πρέπει να αναφέρονται μόνο 5–6 άρθρα ή μονογραφίες, που ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη στο θέμα.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικά με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σει-

ρά εμφάνισης των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι έξι (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του ονόματος του περιοδικού, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης, το έτος. Π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY, Merguy R. Electrograstrographic study of patients with unexplained nausea. *Gastroenterology* 1980, 79:311–314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous. Π.χ. Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J* 1981, 283:628.

Παραπομπές που αναφέρονται σε εργασίες, που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση μετά τον τόμο. Π.χ. Blood, 54(Suppl 1):26. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το Index Medicus. Δεν τοποθετούνται τελείες στα αρχικόνυμα των συγγραφέων και τις συντμήσεις των περιοδικών. Στη βιβλιογραφία των επίκαιρων θεμάτων παραλείπονται οι τίτλοι των εργασιών. Για την καταχώρηση συγγραμμάτων ή μονογραφιών στον βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός έκδοσης, ο εκδότης, η πόλη της έκδοσης, οι σελίδες της αναφοράς και το έτος. Η αναφορά σε ένα κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Βαλαβανίδης Αθ. Ελεύθερες ρίζες, μηχανισμοί οξειδωτικών βλαβών στο DNA των κυττάρων και καρκινογένεση. Στο: *Ελεύθερες Ρίζες και Μηχανισμοί Καρκινογένεσης*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2003: 23–141.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο ενός συγγράμματος που έχει γραφεί από ιδιαίτερο συγγραφέα η αναφορά γίνεται ως εξής: Wenstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: (Στο): Sodeman WA (eds) ή (Συντ.) *Pathologic physiology*. Philadelphia, Saunders, 1974:457–472.

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και «προσωπικές επικοινωνίες» δεν χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφική παραπομπή, αλλά σημειώνεται μέσα σε παρένθεση ως (προσωπική επικοινωνία). Άρθρα, που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν βιβλιογραφικά. Στην τελευταία περίπτωση μετά τη συντομογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη «υπό δημοσίευση».

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε ξεχωριστή σελίδα, κατά προτίμηση στο τέλος του υποβληθέντος άρθρου. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική σύντομη λεζάντα, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητη η αναφορά του αναγνώστη στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική σύντομη επικεφαλίδα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών, καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις γίνονται στο τέλος του πίνακα. Αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές και χρησιμοποιούνται οριζόντιες, μόνο όταν είναι τελείως απαραίτητες.

Εικόνες: Τα σχήματα και οι φωτογραφίες πρέπει να υποβάλλονται σε υψηλή ανάλυση, κατάλληλες προς δημοσίευση. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων συμβουλευτείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπό τους δεν πρέπει να ξεχωρίζει. Στην αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς. Στέλνονται και σε ηλεκτρονική μορφή σε 300 dpi ανάλυση.

Ονοματολογία και μονάδες μέτρησης: Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους παγκόσμια παραδεκτούς τίτλους και τις μονάδες του SI. Για λεπτομέρειες βλ. Ιατρική 1980, 37:139.

Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμίων: Πραγματοποιείται μία μόνο φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

Ανάτυπα: Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμένων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εκδοτική εταιρεία. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τον χρόνο διόρθωσης των δοκιμίων.

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

Hellenic Allergology & Clinical Immunology 2020
Series B' • 13(3):156–157

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2020
Περίοδος Β' • 13(3):156–157

The "Hellenic Allergology & Clinical Immunology" (HACI) is the official journal of the Hellenic Society of Allergology & Clinical Immunology and aims at the continuous education of allergologists and medical doctors in general. Articles dealing with epidemiology, *in vivo* and *in vitro* diagnosis, treatment and prevention of allergic dieseases as well as papers on basic immunology and immunologic diseases are welcomed for pubblication.

Original papers published in HACI are studies of basic and applied allergology and clinical immunology. Articles reporting the results of studies on new medicines should include the pathogenetic mechanisms and priority is offered to them.

Case reports refer to new or very rare cases, with documented pathophysiology mechanism.

Reviews are detailed surveys on current points of view.

Current opinion/Annotations are brief reviews of the most recent concepts on a particular subject.

Comments on articles of the international literature and **Congress reports** can be published after invitation.

Letters to the editor containing comments on former papers of HACI are accepted.

Articles published in HACI are owened by the journal and being republished is not permitted without the written consent of the Editor in Chief. Papers must be sent at the Hellenic Society of Allergology & Clinical Immunology (e-mail: info@allergy.org.gr) and to the Associate Editor (esyrigou@hotmail.com). Mailed manuscripts are not accepted.

Please send your article using the following instructions.

Title page should contain the title of the article, a running title (up to 50 characters), the names and the positions of the author(s), the institutional affiliation of each author and finally the name, address, telephone number and e-mail of the corresponding author.

Abstracts are limited to 200 words. The abstracts of the reviews must be descriptive, mentioning all chapters contained and the main conclusions. Abstracts of original papers should be structured under the following captions: Aim, Material (or Patients) and Methods, Results and Conclusions.

Text of **original papers** should contain the following chapters:

1. *Introduction*; containing the background and the necessary references and citing the objectives of the study.
2. *Material (or Patients) and Methods*; describing thoroughly the study's protocol. The reason that specific patients or materials were selected and included in the study, as well as the methodology applied must be fully disclosed in order that the research may be reproduced by future investigators. Statistical methods used must be mentioned. The pharmaceutical substances used must be mentioned by their generic names.
3. *Results*; presented fully. Results shown in tables should not be repeated in the text.
4. *Discussion*; opened up by the discussion of the final results, without repeating them. A comparison with the results of similar studies may be done. It is advised to avoid arbitrary conclusions that do not emerge from the results of the study.

An *introduction* precedes the text of the *description of the case* and the *discussion* in the **case reports**.

The text of the other types of articles (Reviews, Comments etc.) can be structured according to the author's aims, needs and style.

All articles are peer-reviewed and, if needed, they are subjected to minor changes performed by the Editorial Board. All articles submitted in English are translated by the Editorial Board and are also published in Greek.

Acknowledgements may be addressed to persons who have contributed substantially.

References: they are numbered in the order that they appear in the text. When the names of an article's authors are cited in the text, only the first author's surname is mentioned followed by et al, with the exception of a 2-authors' paper; in that case an "and" should be placed between the 2 surnames. All cited articles should be included in the reference section. References

should be limited to those necessary. Reviews may have up to 100, original up to 50 and current issues/ case reports up to 10 references.

The reference section is organized numerically based on the order that articles first appear in the text. Abstracts should contain no references. Cite the surnames and initials up to 6 authors (if more add "et al." after the sixth name), the title of the article, the abbreviation of the journal (as listed in PubMed/Index Medicus), the year, volume, first and last page of the publication; e.g. "*Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. Allergy 1997, 52: 504-513.*" No points (.) are placed after author acronyms and journal abbreviations. In case that no author name is given, cite Anonymous at the place of author's name.

References of papers published in supplements must include the number of the supplement in parenthesis after the volume, e.g. *Blood, 1996; 54(Suppl 1): 26*. For books or monographs, list the surnames and initials of the authors, the title and the number of the edition, the editor and the town of edition, the year and the pages cited; e.g. "*Sicherer SH. How peanut allergy is treated. In: The complete peanut allergy handbook. 1st Edition. Berkeley books, New York, 2005:89–130.*" If the reference consists of chapter in a book written by another author, it must be written as follows: *"Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Seodeman WA ed. Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987:457–472."*

Unpublished material as well as personal communications should not be used as references, whereas articles accepted for publication but not yet published may be included with the indication "in press".

Tables are typed in double-space, each in separate page. They are numbered with Arabic numbers, in the order that they appear in the text. They should have a brief, comprehensive explanation. Each column and row must be preceded by a brief explanatory heading. Abbreviations should be explained at the page bottom.

Figures: They should better be sent as an attachment to the article; a 300 dpi or better definition analysis is absolutely necessary. The attached file should be named after the number of the figure; for example Figure 1. Figures should be accompanied by legends numbered with the order that they are cited in the text. If patients' photos are used make sure that identities cannot be recognized or include a written consent of the patient that allows the photo to be published.

Terms and units of measurement: Use the international terms and the SI units of measurement. For details see IATRIKI 1980, 37:139.

Review of proofs is asked once, by the authors. Major alterations will not be accepted.

Reprints: Photocopy reproduction of published papers is not allowed. Authors can order reprints directly to the publishing company BETA Medical Arts, during the proofs' review and are charged.

15ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑΣ
& κλινικής ανοσολογίας

ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΑΛΛΕΡΓΙΑ

www.allergy-congress.gr

7-10 Οκτωβρίου 2021

Athenaeum Intercontinental Hotel

Οργάνωση - Γραμματεία

free spirit
Getting you there!

Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας, Αττική
210 6048260, Fax: 210 6047457
alebesi@free-spirit.gr
www.free-spirit.gr