

Περίοδος Β΄ • Τόμος 10 • Τεύχος 1 • ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2017

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία



Επίσημο Όργανο Ελληνικής Εταιρείας Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας

- Βιολογικοί παράγοντες στη θεραπεία του άσθματος:
Τα μονοκλωνικά αντισώματα που ανταγωνίζονται τη δράση της IL-5 (αντι-IL-5) προ των πυλών...
- Αλλεργία και δυσκοιλιότητα
- Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα:
Τι γνωρίζουμε μέχρι σήμερα και τι πρέπει να μάθουμε στο μέλλον
- Ο αλλεργικός και ο μη αλλεργικός φαινότυπος του άσθματος:
Συσχέτιση με το φύλο και την ηλικία

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Official Publication of the Hellenic Society of Allergology & Clinical Immunology



Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Περίοδος Β' • Τόμος 10 • Τεύχος 1
Ιανουάριος – Απρίλιος 2017

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Series B' • Volume 10 • No 1
January – April 2017

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

**Βιολογικοί παράγοντες στη θεραπεία του άσθματος:
Τα μονοκλωνικά αντισώματα που ανταγωνίζονται
τη δράση της IL-5 (αντι-IL-5) προ των πυλών...**
*Χρ. Γρηγορέας, Δ. Παπαθανασίου,
Κ. Πεταλάς, Δ. Βούρδας* 11

Αλλεργία και δυσκοιλιότητα
Κ. Πίτσιος, Αικ. Συρίγου 31

**Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα:
Τι γνωρίζουμε μέχρι σήμερα
και τι πρέπει να μάθουμε στο μέλλον**
*Χρ. Γρηγορέας, Δ. Παπαθανασίου,
Κ. Πεταλάς, Δ. Βούρδας* 36

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο αλλεργικός και ο μη αλλεργικός
φαινότυπος του άσθματος:
Συσχέτιση με το φύλο και την ηλικία**
*Χρ. Γρηγορέας, Δ. Παπαθανασίου,
Κ. Πεταλάς, Δ. Βούρδας* 48

CONTENTS

REVIEWS

**Biological therapies for the treatment of asthma:
Antibodies targeting the activity
of IL-5 (anti-IL-5) before the gates...**
*Chr. Grigoreas, D. Papathanasiou,
K. Petalas, D. Vourdas* 11

Allergy and constipation
C. Pitsios, Ek. Syrigou 31

**Eosinophilic esophagitis:
What we know until today
and what we need to know in the future**
*Chr. Grigoreas, D. Papathanasiou,
K. Petalas, D. Vourdas* 36

ORIGINAL PAPER

**The allergic and nonallergic
phenotype of asthma:
Correlation with sex and age**
*Chr. Grigoreas, D. Papathanasiou,
K. Petalas, D. Vourdas* 48

Βιολογικοί παράγοντες στη θεραπεία του άσθματος: Τα μονοκλωνικά αντισώματα που ανταγωνίζονται τη δράση της IL-5 (αντι-IL-5) προ των πυλών...

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

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τα ηωσινόφιλα συσχετίζονται στενά με το άσθμα και τους παροξυσμούς της νόσου. Η ιντερλευκίνη-5 (IL-5) είναι μια κυτταροκίνη ειδική για την ανάπτυξη, ωρίμανση και επιβίωση αυτών των κυττάρων. Το ηωσινοφιλικό άσθμα έχει αναγνωρισθεί ως ένας σημαντικός φαινότυπος της νόσου, σύμφωνα με το είδος των φλεγμονωδών κυττάρων που διηθούν τους αεραγωγούς. Ο ανταγωνισμός της δράσης της IL-5 αποτελεί έναν προφανή στόχο για τη θεραπεία αυτού του φαινοτύπου του άσθματος. Τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) που στοχεύουν τη βιολογική δράση της IL-5 περιλαμβάνουν το Mepolizumab και το Reslizumab (συνδέονται με την IL-5 και προλαμβάνουν τη δέσμευσή της στους αντίστοιχους υποδοχείς), ενώ το Benralizumab συνδέεται με τα κύτταρα που διαθέτουν υποδοχείς για την IL-5 (IL-5Ra) και προκαλεί διαμέσου του αντισώματος καταστροφή των κυττάρων αυτών. Οι αρχικές μελέτες που χορηγήθηκαν Mepolizumab και Reslizumab περιελάμβαναν ασθματικούς ασθενείς ανεξάρτητα της ηωσινοφιλίας και τα αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά πλην όμως όταν αργότερα χορηγήθηκαν σε επιλεγμένους ασθενείς με επικράτηση των ηωσινοφίλων αποδείχθηκε ότι ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικά, ιδιαίτερα όσον αφορά στην ελάττωση των ασθματικών παροξυσμών. Σε 2 σχετικά πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκε ότι το Mepolizumab ελαττώνει, σημαντικά, κατά 50% τον

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

Biological therapies for the treatment of asthma: Antibodies targeting the activity of IL-5 (anti-IL-5) before the gates...

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

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

ABSTRACT Eosinophils have long been associated with asthma and exacerbations of the disease. Interleukin-5 (IL-5) is a cytokine specific for eosinophil development, maturation and survival of these cells. Eosinophilic asthma is now recognized as an important phenotype of asthma based on the pattern of inflammatory cellular infiltrate in the airway. IL-5 antagonism became an obvious target for therapy in this phenotype. Monoclonal antibodies (mAbs) targeting the biological activity of IL-5 include Mepolizumab and Reslizumab (both bind IL-5 and prevent in binding to its receptor), whereas Benralizumab binds to cells bearing the IL-5 receptor alpha chain and induces antibody-dependent cell killing. Early trials of Mepolizumab and Reslizumab were performed on asthmatics with no concern for evidence of eosinophilia and were largely unsuccessful. When Mepolizumab and Reslizumab have been used in a patient population selected for eosinophils, results have been more promising and especially at improving rates of exacerbations. Two important new studies suggested that Mepolizumab could reduce exacerbation rates by 50% in asthmatic patients with persistent peripheral blood eosinophilia and persistent symptoms despite high-dose inhaled corticosteroids (ICS) and additional controller therapy and frequent exacerbations (MENSA

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

ρυθμό των ασθματικών παροξυσμών σε ασθματικούς ασθενείς με επίμονη ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα και επίμονα συμπτώματα παρά τη χορήγηση υψηλών δόσεων εισπνεομένων κορτικοστεροειδών (ICS) ή/και επιπρόσθετης ρυθμιστικής θεραπείας καθώς και με συχνούς παροξυσμούς (μελέτη MENSA). Στην άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι το Mepolizumab ελαττώνει σημαντικά κατά μέσον όρο 50% την ανάγκη για χρήση κορτικοστεροειδών από το στόμα σε ασθενείς με παρόμοια χαρακτηριστικά που ίσχυσαν στη μελέτη MENSA και επιπρόσθετα ανάγκη για χορήγηση από το στόμα πρεδνιζόνης για τον έλεγχο της νόσου (μελέτη SIRIUS). Πρόσφατα το Mepolizumab (Nucala[®]) έλαβε την ένδειξη για χορήγηση ως θεραπεία προσθήκης σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό στη διαθέσιμη αγωγή ηωσινοφιλικό άσθμα, οι οποίοι εκπληρώνουν τα εξής κριτήρια: (α) χορηγούνται υψηλές δόσεις ICS ή/και επιπρόσθετη ρυθμιστική αγωγή, (β) ≥ 2 ασθματικούς παροξυσμούς τους προηγούμενους 12 μήνες ή/και ανάγκη για χρήση κορτικοστεροειδών από το στόμα και (γ) ≥ 150 ηωσινόφιλα/mcL κατά την έναρξη της θεραπείας ή ≥ 300 ηωσινόφιλα/mcL τους προηγούμενους 12 μήνες (τα ηωσινόφιλα προσδιορίζονται στο αίμα με απλή εξέταση ρουτίνας). Επίσης, το Reslizumab έχει εγκριθεί για χορήγηση σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα και ηωσινοφιλικό φαινότυπο, ως θεραπεία προσθήκης. Το Mepolizumab χορηγείται κάθε 4 εβδομάδες υποδοριώς και το Reslizumab αντίστοιχα κάθε 4 εβδομάδες ενδοφλεβίως ενώ η εικόνα ασφαλείας που διαπιστώθηκε ήταν σαφώς ικανοποιητική (ιδιαίτερα για το Mepolizumab). Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι απαιτούνται κατάλληλα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες για να δώσουν απαντήσεις σε ερωτήματα όπως η κατάλληλη διάρκεια της θεραπείας, τα αποτελέσματα που προκύπτουν μετά τη διακοπή της, η αναγνώριση βιολογικών δεικτών για τους ασθενείς που πρόκειται να ανταποκριθούν ή να μην ανταποκριθούν στην αγωγή, σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας κ.λπ. Όλοι αναγνωρίζουν ότι η αντι-IL-5 θεραπεία αποτελεί πλέον μια αξιόπιστη-αξιόλογη επιλογή για την αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρό άσθμα στους οποίους χορηγούνται υψηλές δόσεις ICS ή/και κορτικοστεροειδών από το στόμα και συνεχίζουν να παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στα πτύελα ή στο αίμα, ανεξάρτητα από τον ατοπικό/αλλεργικό χαρακτήρα της νόσου. Δεν αποκλείεται ότι, εκτός από το άσθμα, η αντι-IL-5 θεραπεία μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη και σε άλλα νοσήματα στα οποία το ηωσινόφιλο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο.

study). In the other study, Mepolizumab was shown to reduce oral steroid requirement by a median of 50% in similar patients who additionally required oral prednisone to control disease (SIRIUS study). Recently Mepolizumab (Nucala[®]) is indicated as an add-on treatment for adult patients with severe refractory eosinophilic asthma using 3 criteria: (a) high doses of ICS and an additional maintenance treatments, (b) ≥ 2 exacerbations in the previous 12 months and/or dependency on systemic steroids and (c) blood eosinophil levels ≥ 150 cells/mcL at initiation of treatment or ≥ 300 cells/mcL in the prior 12 months (blood eosinophil levels are determined though a routine blood test). Also, Reslizumab has been approved for patients with severe asthma with an eosinophilic phenotype, as add-on maintenance treatment. Current data suggest monthly subcutaneous dosing for Mepolizumab and intravenous for Reslizumab. Also, these mAbs have shown a good safety profile. Future long term trials should attempt to answer the questions such as, the optimal duration of treatment, treatment cessation effects, long-term safety, biomarker to identify better treatment responders/non-responders, cost-benefit analyses etc. Anti-IL-5 therapy is becoming an important step forward in management for patients with severe asthma who are receiving high doses of ICS or/and systemic corticosteroids and who continue to have elevated eosinophil count in sputum or blood regardless of their atopic status. Not only asthma but also other eosinophil-related disorders may represent a potential target for IL-5 inhibition.

1. Εισαγωγή

Το άσθμα είναι μια ετερογενής νόσος που χαρακτηρίζεται από διαφορετικού βαθμού βρογχόσπασμο, βρογχική υπεραντιδραστικότητα, υπερπαραγωγή βλέννας και χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών. Εκτιμάται ότι περίπου 300 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από άσθμα σε παγκόσμιο επίπεδο και η νόσος προκαλεί τουλάχιστον 250.000 θανάτους ανά έτος. Ο επιπολασμός του άσθματος ανέρχεται κατά μέσον όρο περίπου στο 5–10% των παιδιών και των ενηλίκων γεγονός που το καθιστά ίσως την πλέον συχνή νόσο των αεροφόρων οδών και ένα από τα περισσότερο συχνά χρόνια νοσήματα.^{1–4}

Οι περισσότεροι ασθενείς με άσθμα ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στην υπάρχουσα διαθέσιμη φαρμακευτική αγωγή πλην όμως ένα ποσοστό 5–10% των ασθματικών ασθενών παρουσιάζει τον λεγόμενο φαινότυπο της σοβαρής μορφής της νόσου στον οποίο παρά την κατάλληλη αγωγή τα συμπτώματα δεν ελέγχονται επαρκώς. Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα χαρακτηρίζονται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα με αποτέλεσμα να προκύπτει υψηλό οικονομικό κόστος για τα Συστήματα Υγείας. Έτσι, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν συχνούς ασθματικούς παροξυσμούς για τους οποίους απαιτείται η αντιμετώπιση στα ιατρεία-τμήματα Επειγόντων Περιστατικών και εισαγωγές στα Νοσοκομεία ενώ σε αρκετές περιπτώσεις η αναγκαστική χρήση κορτικοστεροειδών από το στόμα προκαλεί σοβαρές μη αναστρέψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες.^{5–11}

Η ηωσινοφιλική φλεγμονή έχει αναγνωρισθεί ως ένα κυρίαρχο χαρακτηριστικό του άσθματος, τουλάχιστον σε ορισμένους ασθενείς, ενώ η Ιντερλευκίνη-5 (Interleukin-5/IL-5) θεωρείται η κυτταροκίνη που είναι ειδική για την ανάπτυξη και επιβίωση των ηωσινοφίλων κυττάρων.^{12–15} Έτσι, ήταν λογικό η ερευνητική δραστηριότητα να επικεντρωθεί στην ανακάλυψη μικρών θεραπευτικών μορίων-βιολογικών παραγόντων που ανταγωνίζονται την IL-5. Τα τελευταία χρόνια τα μονοκλωνικά αντισώματα (monoclonal Antibodies (mAbs) κατά της IL-5 (αντι-IL-5) αποδείχθηκε ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά σε ασθενείς με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα με αποτέλεσμα η νέα στοχευμένη αυτή θεραπευτική επιλογή να προκαλεί το έντονο ενδιαφέρον της διεθνούς

ιατρικής κοινότητας καθώς αναμένεται ότι πολύ σύντομα θα είναι στη διάθεσή μας για χρήση στην κλινική πράξη.^{16–39} Η παρούσα ανασκόπηση περιγράφει τον ρόλο των ηωσινοφίλων και της IL-5 στη φλεγμονή των αεραγωγών, αναφέρει τον ηωσινοφιλικό φαινότυπο του άσθματος και εστιάζει στα δεδομένα που έχουμε σήμερα στη διάθεσή μας όσον αφορά στη δράση των mAbs κατά της IL-5 (αντι-IL-5) κυρίως στο άσθμα αλλά και σε άλλες νόσους οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων (ηωσινοφιλικά νοσήματα).

2. Ο ρόλος των ηωσινοφίλων και της IL-5 στο άσθμα

Τα ηωσινόφιλα κύτταρα αποτελούν περίπου το 1–6% των λευκοκυττάρων του αίματος και συνιστούν σημαντικό αμυντικό παράγοντα του ανθρώπινου οργανισμού στην αντιμετώπιση των παρασιτικών λοιμώξεων.⁴⁰ Το 1990 οι Bousquet et al⁴¹ δημοσίευσαν τα ευρήματά τους που αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με χρόνια άσθμα παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα, στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα καθώς και στις βρογχικές βιοψίες, που συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου. Έτσι, τα ηωσινόφιλα θεωρούνται ότι είναι σημαντικά κύτταρα στην αλλεργική φλεγμονώδη ανταπόκριση, στην παθογένεια αλλά και στη σοβαρότητα της χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών στο άσθμα.^{14,42} Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η ιστική ηωσινοφιλία είναι παρούσα στο 40–60% των ασθματικών ασθενών⁴³ ενώ η ηωσινοφιλία στο αίμα και στα πτύελα συσχετίζεται σαφώς με τη σοβαρότητα της νόσου σε ασθενείς με άσθμα ηωσινοφιλικού χαρακτήρα.^{41,44}

Τα ηωσινόφιλα των ιστών διαμέσου μιας σειράς ισχυρών προφλεγμονωδών μεσολαβητών που απελευθερώνουν (πίνακας 1) ευθύνονται για τη φλεγμονή των αεραγωγών που οδηγεί στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και στην αναδόμηση (remodeling) των αεραγωγών διαμέσου της ίνωσης, της αγγειογένεσης και της πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων.^{28,44,45} Η υπάρχουσα διαθέσιμη θεραπεία, με τυπικό εκπρόσωπο τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (Inhaled Corticosteroids, ICS), χαρακτηριστικά ελαττώνει τον συνολικό αριθμό των ηωσινοφίλων

Πίνακας 1. Μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τα ηωσινόφιλα.²⁸

1. Κυτταροτοξικοί παράγοντες (πρωτεΐνες) που απελευθερώνονται από τα κοκκία:
 Ηωσινοφιλική υπεροξειδάση (EPO), Κύρια βασική πρωτεΐνη (MBR), Ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP)
 Προερχόμενη από τα ηωσινόφιλα νευροτοξίνη (EDN)
2. Κυτταροκίνες:
 - α. Ιντερλευκίνες (IL): IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18
 - β. TGF-α/β, GM-CSF, IFN-γ
3. Χημειοκίνες:
 Ηωταξίνη, RANTES, MIP1α
4. Μεσολαβητές από τα λιπίδια:
 Λευκοτριένια (LTs), Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)
5. Νευρο-μεσολαβητές:
 Ουσία P, Παράγοντας ανάπτυξης των νεύρων (NGF), Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτικό (VIP)

στους αεραγωγούς των ασθματικών.⁴⁶ Όμως εκτιμάται ότι περίπου το 50% των ασθματικών με σοβαρό άσθμα, που αποτελεί περίπου το 5–10% όλων των ασθματικών ασθενών, συνεχίζουν να παρουσιάζουν συμπτώματα και παροξυσμούς με επιμένουσα ηωσινοφιλία των αεραγωγών παρά τη χορήγηση ICS ακόμη και σε αυξημένη δόση.^{10,47,48}

Η χημειοταξία των ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς των ασθματικών ασθενών προάγεται από τη συντονισμένη δράση κυτταροκινών (IL-5, IL-13), χημειοκινών (ηωταξίνη) και μορίων προσκόλλησης (P-σελεκτίνη και μόριο προσκόλλησης-1 των αγγειακών κυττάρων).⁴⁹ Η ωρίμανση των ηωσινοφίλων από τα μυελοειδή πρόδρομα κύτταρα στον μυελό των οστών προάγεται από τη δράση των κυτταροκινών IL-5, IL-3 και GM-CSF. Στη συνέχεια τα ηωσινόφιλα διαμέσου της κυκλοφορίας ανευρίσκονται σε αυξημένο αριθμό στους περιφερικούς ιστούς π.χ. αναπνευστικός βλεννογόνος, όπως συμβαίνει στη φλεγμονή των αεραγωγών.⁵⁰

Η παραγωγή της IL-5 είναι αυξημένη στο άσθμα τόσο στην περιφερική κυκλοφορία όσο και στους αεραγωγούς.^{51,52} Η IL-5 παράγεται από αρκετά κύτταρα όπως T-βοηθητικά τύπου 2 κύτταρα (Th2), φυσικά κύτταρα φονείς (natural killer cells), ηωσινόφι-

λα, βασεόφιλα, CD34 θετικά κύτταρα και μαστοκύτταρα.^{53–55} Η δράση της IL-5 ασκείται διαμέσου του αντίστοιχου υποδοχέα ο οποίος διαθέτει μια μοναδική υπομονάδα και μια υπομονάδα που είναι παρόμοια με την αντίστοιχη των υποδοχέων της IL-13 και του GM-CSF.⁵⁶ Συμπερασματικά ο ρόλος της IL-5 στο άσθμα είναι ιδιαίτερα σημαντικός διότι αποτελεί την κύρια και βασική κυτταροκίνη η οποία ενισχύει την παραγωγή, ανάπτυξη, ωρίμανση, χημειοταξία, μετανάστευση, κυκλοφορία, διαφοροποίηση, επιβίωση και ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων κυττάρων.^{42,57–59} Επίσης η έκφραση της IL-5 είναι αυξημένη στους αεραγωγούς των ασθματικών ασθενών με αλλεργικό αλλά και μη αλλεργικό άσθμα ενώ μπορεί να συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου και την ηωσινοφιλία των αεραγωγών.⁶⁰

3. Σοβαρό άσθμα

Όπως έχει διαπιστωθεί, η επίτευξη επαρκούς ελέγχου στους ασθενείς με άσθμα δεν είναι πάντοτε εφικτή με αποτέλεσμα σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυτών η νόσος δεν ελέγχεται ικανοποιητικά παρά τη χορήγηση της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας, σύμφωνα με τις οδηγίες της GINA. Έτσι, στη μελέτη Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) οι Bateman et al⁹ διαπίστωσαν ότι σε ασθματικούς ασθενείς με περισσότερο σοβαρή νόσο, το 38% παραμένει με ανεπαρκώς ελεγχόμενο άσθμα παρά την κατάλληλη θεραπεία με σταθερό συνδυασμό εισπνοών Fluticasone/Salmeterol ενώ το 31% συνεχίζει να παρουσιάζει ανεπαρκώς ελεγχόμενη νόσο παρά την προσθήκη κορτικοστεροειδών από το στόμα. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με σοβαρό άσθμα στους οποίους η νόσος δεν ελέγχεται ικανοποιητικά. Ο ορισμός του σοβαρού άσθματος σε ασθενείς >6 ετών φαίνεται στον πίνακα 3.¹⁰

4. Φαινότυποι άσθματος:

Ο ηωσινοφιλικός φαινότυπος και βιολογικοί δείκτες

Σύμφωνα με τη Wenzel⁸ διακρίνονται 5 φαινότυποι σε ενήλικες ασθενείς με άσθμα: (α) ασθενείς με σοβαρό άσθμα που εκδηλώθηκε ως αλλεργική

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των ασθενών με σοβαρό άσθμα στους οποίους η νόσος δεν ελέγχεται επαρκώς.

1. Ενώ συμμορφώνονται με τη συνιστώμενη φαρμακευτική αγωγή δεν ελέγχουν ικανοποιητικά το άσθμα
2. Χορηγούνται υψηλές δόσεις ICS (>100 mcg/ημέρα beclomethasone dipropionate CFC ή ισοδύναμο σε εφήβους >12 ετών και ενήλικες) μαζί με LABA ή άλλα ρυθμιστικά φάρμακα
3. Λαμβάνουν συχνά κατ' επίκληση θεραπεία με SABA
4. Χορηγείται κορτιζόνη από το στόμα (μία ή περισσότερες φορές)
5. Περιορίζουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες (π.χ. σωματική άσκηση)
6. Παρουσιάζουν νυκτερινές αφυπνίσεις λόγω του άσθματος
7. Απουσιάζουν συχνά από την εργασία τους και τα παιδιά από το σχολείο τους λόγω του άσθματος
8. Εκδηλώνουν συχνά ασθματικούς παροξυσμούς οι οποίοι πολλές φορές δεν είναι προβλέψιμοι
9. Πραγματοποιούν μη προγραμματισμένες επισκέψεις σε ιατρούς
10. Αναγκάζονται να καταφύγουν στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) των Νοσοκομείων
11. Εισάγονται στα Νοσοκομεία για νοσηλεία
12. Νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) των Νοσοκομείων

ICS: Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, LABA: Β₂-αγωνιστής παρατεταμένης δράσης, SABA: Β₂-αγωνιστής βραχείας δράσης

Πίνακας 3. Ορισμός του σοβαρού άσθματος.¹⁰

1. Άσθμα για το οποίο απαιτείται θεραπεία σύμφωνα με τις οδηγίες της GINA για τα στάδια 4–5 της νόσου (υψηλές δόσεις ICS και LABA ή άλλων ρυθμιστικών φαρμάκων) κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους ή απαιτείται συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών για ≥50% κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους προκειμένου να προληφθεί η εξέλιξη του άσθματος σε μη ελεγχόμενο ή το οποίο παραμένει μη ελεγχόμενο παρά τη χορήγηση της εν λόγω θεραπείας.
2. Μη ελεγχόμενο (περιλαμβάνει τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω):
 - α. Πτωχός έλεγχος των συμπτωμάτων της νόσου: ACQ σταθερά >1,5, ACT<20 (ή ανεπαρκώς ελεγχόμενο σύμφωνα με τις οδηγίες της GINA).
 - β. Συχνούς σοβαρούς ασθματικούς παροξυσμούς: ≥2 χορηγήσεις κορτικοστεροειδών συστηματικά (η καθεμία >3 ημέρες) κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους.
 - γ. Σοβαρούς ασθματικούς παροξυσμούς: τουλάχιστον 1 νοσηλεία σε Νοσοκομείο ή νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ή ανάγκη για μηχανικό αερισμό κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους.
 - δ. Περιορισμός της ροής του αέρα: μετά από απόσυρση της απαραίτητης βρογχοδιασταλτικής αγωγής (SABA, LABA) FEV₁ <80% του προβλεπόμενου ή FEV₁/FVC < κατώτερα όρια του φυσιολογικού.
3. Ελεγχόμενο άσθμα το οποίο επιδεινώνεται με την προσπάθεια μείωσης των υψηλών δόσεων ICS ή συστηματικών κορτικοστεροειδών (ή των βιολογικών παραγόντων που χορηγούνται ως θεραπεία προσθήκης).

ICS: Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, LABA: Β₂-αγωνιστής παρατεταμένης δράσης, SABA: Β₂-αγωνιστής βραχείας δράσης.

νόσος από μικρή ηλικία (παιδική-εφηβική) και χαρακτηρίζεται από επικράτηση των Th2 κυττάρων. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα ηωσινοφίλων και μαστοκυττάρων στους αεραγωγούς, IgE ορού και μονοξειδίου του αζώτου στον

εκπνεόμενο αέρα (FeNO), (β) ασθενείς με άσθμα που εκδηλώθηκε αργοπορημένα στην ενήλικη ζωή παρουσιάζουν αξιοσημείωτη ηωσινοφιλία και απουσία αλλεργίας. Στον φαινότυπο αυτόν, όπως και στον προηγούμενο, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει

η Th2 φλεγμονή με χαρακτηριστική επικράτηση της IL-4, της IL-5 και της IL-13 στο αίμα, (γ) ασθενείς στους οποίους τα συμπτώματα εκλύονται κατά την άσκηση και σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τα μαστοκύτταρα, (δ) ασθενείς με χαμηλού βαθμού Th2 απάντηση οι οποίοι χαρακτηριστικά παρουσιάζουν παχυσαρκία και (ε) ασθενείς, με χαμηλού βαθμού Th2 απάντηση και αξιοσημείωτη ουδετεροφιλία πτυέλων, στους οποίους επικρατεί η τύπου Th17 φλεγμονή.

Ένας σημαντικός κυτταρικός-μοριακός μηχανισμός που χαρακτηρίζει το άσθμα και έχει αναγνωρισθεί σε πολλούς, αλλά όχι σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς, είναι η Th2 φλεγμονή. Έτσι, τα τελευταία χρόνια έχει κερδίσει το ενδιαφέρον η διάκριση του άσθματος, ανάλογα με τα επίπεδα της Th2 φλεγμονής σε 2 ενδοτύπους, το Th2-υψηλό και το Th2-χαμηλό. Οι ασθενείς με χαρακτήρα Th2-υψηλό άσθμα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα τύπου Th2 φλεγμονής στους αεραγωγούς, συγκριτικά με τα αντίστοιχα φυσιολογικά επίπεδα των υγιών μαρτύρων, γεγονός το οποίο δεν διαπιστώνεται στους

ασθενείς με χαρακτήρα Th2-χαμηλό άσθμα. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με Th2-υψηλό άσθμα, συγκριτικά με τα αντίστοιχα των ασθενών που έχουν Th2-χαμηλό άσθμα, παρουσιάζονται στον πίνακα 4.^{26,29}

Ως ηωσινοφιλικό άσθμα ορίζεται ο διακριτός φαινότυπος του άσθματος που συσχετίζεται με ηωσινοφιλία των ιστών των πτυέλων ή/και του αίματος, πάχυνση της βασικής μεμβράνης ενώ συχνά οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στην χορήγηση κορτικοστεροειδών.^{61,62} Η διάκριση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής από τη μη ηωσινοφιλική φλεγμονή είναι σημαντική για τους εξής λόγους: (α) οι ασθενείς με ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο για να εκδηλώσουν σοβαρούς ασθματικούς παροξυσμούς,⁶³ (β) η αναγνώριση και η θεραπεία της ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση των ασθματικών παροξυσμών,^{64,65} και (γ) στις θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των ασθενών με ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών περιλαμβάνεται πλέον η χρήση νεότερων βιολογικών παραγόντων

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά της διάκρισης του άσθματος σε Th2-υψηλό και Th2-χαμηλό.^{26,29}

Th2-υψηλό άσθμα (Th2 "high")	Χαρακτηριστικά	Th2-χαμηλό άσθμα (Th2 "Low") ή μη τύπου Th2 άσθμα
Th2	Επικρατούντα κύτταρα	Th1, Th17
FeNO, ηωσινόφιλα (αεραγωγών, πτυέλων, αίματος) περιοστίνη ορού	Βιολογικοί δείκτες	Άγνωστοι
Παρούσα	Ηωσινοφιλία (αεραγωγών και συστηματική)	Απουσία
Αλλεργικό με πρώιμη έναρξη (παιδική ηλικία), ηωσινοφιλικό με αργοπορημένη εκδήλωση (ενήλικη ζωή)	Φαινότυποι	Παχυσαρκία (;), κάπνισμα (;)
Περισσότερο σοβαρό	Κλινικά χαρακτηριστικά (σοβαρότητα άσθματος)	Λιγότερο σοβαρό
Ναι	Ανταπόκριση στη χορήγηση κορτικοστεροειδών	Όχι
IgE, IL-4, IL-5, IL-13	Στόχοι της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες	IL-17, CXCR2 (ουδετερόφιλα)
Ναι	Ανταπόκριση στους βιολογικούς παράγοντες που αναστέλλουν την Th2 φλεγμονή	Όχι

όπως είναι η αντι-IgE θεραπεία (Omalizumab) και τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά της IL-5 (αντι-IL-5).³⁰

Η ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών μπορεί να εκτιμηθεί άμεσα με βρογχοσκοπικές τεχνικές ή τα προκλητά πτύελα και έμμεσα με τη μέτρηση των ηωσινοφίλων του περιφερικού αίματος ή του FeNO ή της περιοστίνης ορού. Καθεμία από τις παραπάνω μεθόδους παρουσιάζει πλεονεκτήματα αλλά και μειονεκτήματα.

Οι βρογχοσκοπικές τεχνικές θεωρούνται εξαιρετικά αξιόπιστες, για να διαπιστωθεί η ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών, πλην όμως είναι αυτονόητο ότι σαφώς δεν είναι δυνατόν να εφαρμοσθούν στην καθημερινή κλινική πράξη. Αντίστοιχα η μέτρηση των ηωσινοφίλων στα πτύελα (ως ηωσινοφιλικό άσθμα ορίζεται η παρουσία >1–3% των ηωσινοφίλων στα πτύελα) είναι αξιόπιστη μέθοδος, συσχετίζεται στενά με την ανταπόκριση στη χορήγηση κορτικοστεροειδών και μονοκλωνικών αντισωμάτων που ανταγωνίζονται την IL-5 (αντι-IL-5), πλην όμως η μέθοδος απαιτεί εξειδικευμένα κέντρα, εκπαιδευμένο προσωπικό και είναι χρονοβόρα με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πράξη.^{25,30}

Η μέτρηση των ηωσινοφίλων του περιφερικού αίματος είναι μια απλή, εύκολη στη διαδικασία, και φθηνή μέθοδος που είναι ευρύτατα διαθέσιμη. Ο αριθμός των ασθματικών ασθενών στους οποίους διαπιστώνεται αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων στο αίμα δεν είναι μεγάλος⁶⁶ πλην όμως σε αυτούς τους ασθενείς συσχετίζεται με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας (FEV₁)⁶⁷ ενώ δεν συμβαίνει σταθερά το ίδιο με την ηωσινοφιλία πτυέλων. Το ενδιαφέρον για τη μέτρηση των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα αναθερμάνθηκε από το γεγονός ότι αποτελεί έναν δείκτη με μεγάλη κλινική σημασία που συσχετίζεται με την ευνοϊκή ανταπόκριση στη χορήγηση της αντι-IL-5 θεραπείας.

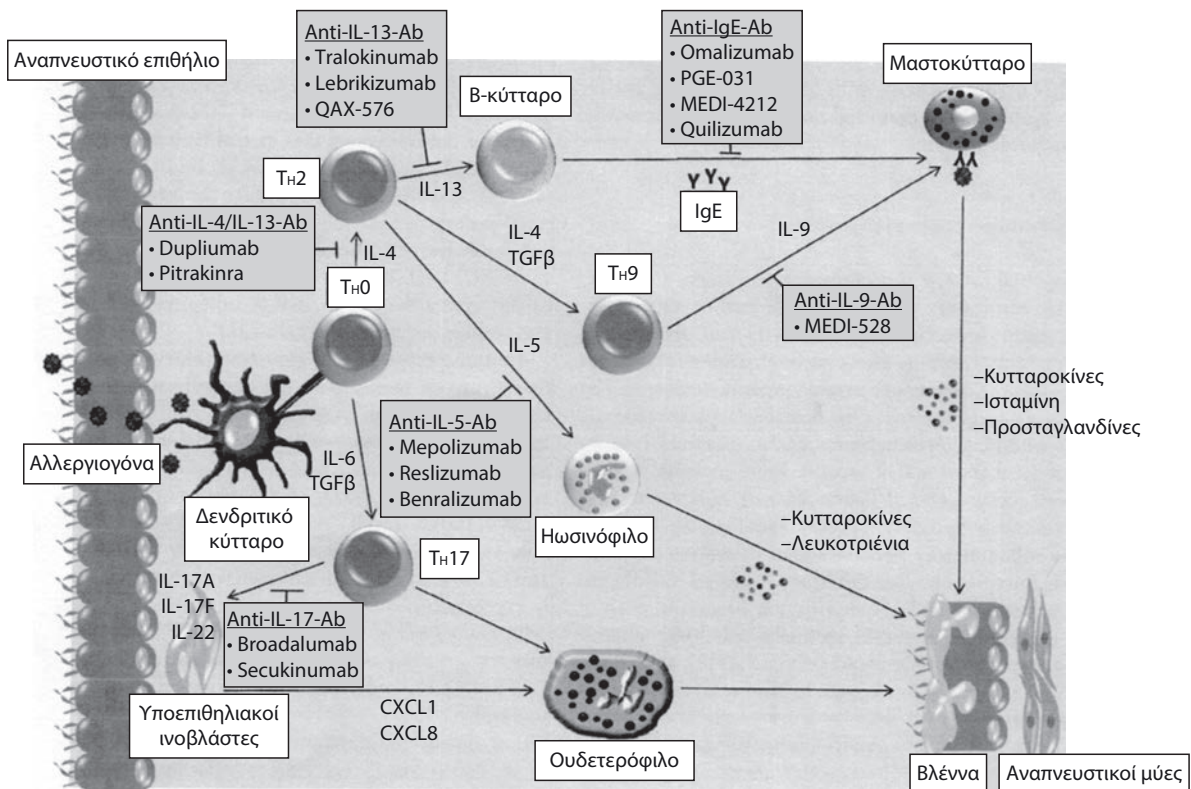
Η μέτρηση του FeNO δεν είναι επεμβατική μέθοδος, είναι σχετικά εύκολη και απλή στη διαδικασία, πλην όμως απαιτεί συνεργασία, ενώ αποτελεί πλέον μια σχετικά διαδεδομένη εξέταση. Η συσχέτιση της με τα ηωσινοφιλα των πτυέλων δεν είναι ικανοποιητική και φαίνεται ότι συσχετίζεται κυρίως με την

ανταπόκριση στη χορήγηση κορτικοστεροειδών, αντι-IgE θεραπείας (Omalizumab) και θεραπείας με αντι-IL-4 ή/και αντι-IL-13.^{25,68,69} Η μέτρηση της περιοστίνης ορού είναι σχετικά εύκολη και απλή στη διαδικασία πλην όμως έχει σχετικά υψηλό κόστος και δεν είναι ευρέως διαδεδομένη. Η περιοστίνη ορού αντανakλά αρκετά ικανοποιητικά την ηωσινοφιλία των αεραγωγών και συσχετίζεται κυρίως με την ανταπόκριση στη χορήγηση θεραπείας με αντι-IL-13.^{25,70,71}

5. Βιολογικοί παράγοντες στη θεραπεία του άσθματος: αντι-IL-5 μονοκλωνικά αντισώματα

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες, η σύνθεση των οποίων γίνεται κυρίως γενετικά, και εξασκούν τη θεραπευτική δράση τους διαμέσου της ενεργοποίησης ή της αναστολής διαφόρων ενδογενών λειτουργιών που αποτελούν τον «στόχο». Στο άσθμα μια σειρά από βιολογικούς παράγοντες (mAbs) είτε χρησιμοποιούνται ήδη με επιτυχία όπως το Omalizumab (αντι-IgE) είτε έχει εγκριθεί η χρήση τους όπως το Mepolizumab και το Reslizumab (αντι-IL-5), ενώ αρκετοί άλλοι ευρίσκονται στη φάση της ερευνητικής διαδικασίας.^{16–39} Στο σχήμα 1 παρουσιάζονται σε γραφική παράσταση οι κύριοι συντελεστές της Th2-διαμεσολαβούμενης φλεγμονής στο άσθμα και η δράση των διαφόρων βιολογικών παραγόντων (mAbs) που έχουν μελετηθεί στη νόσο.⁷²

Οι βιολογικοί παράγοντες οι οποίοι ανταγωνίζονται τη δράση της IL-5 είναι οι εξής: (α) το Mepolizumab, (β) το Reslizumab και (γ) το Benralizumab. Το Mepolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο mAb (IgG1) το οποίο αναστέλλει τη δέσμευση της IL-5 στην α-αλυσίδα του συμπλέγματος του υποδοχέα της IL-5 (IL-5R). Η ένδειξη για την οποία έχει λάβει την έγκριση χορήγησης το Mepolizumab είναι σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρό ανθεκτικό στη θεραπεία ηωσινοφιλικό άσθμα. Το Mepolizumab χορηγείται υποδορίως σε δόση 100 mg κάθε 4 εβδομάδες ως θεραπεία προσθήκης στο άσθμα και είναι το πρώτο αντι-IL-5 mAb που πρόσφατα κυκλοφόρησε στη χώρα μας από την Εταιρεία Glaxo Smith Kline (GSK) με την εμπορική ονομασία Nucala®. Το Reslizumab



Σχήμα 1. Συντελεστές της Th2-διαμεσολαβούμενης φλεγμονής στο άσθμα και η δράση των διαφόρων βιολογικών παραγόντων (mAbs) που έχουν μελετηθεί στη νόσο.⁷²

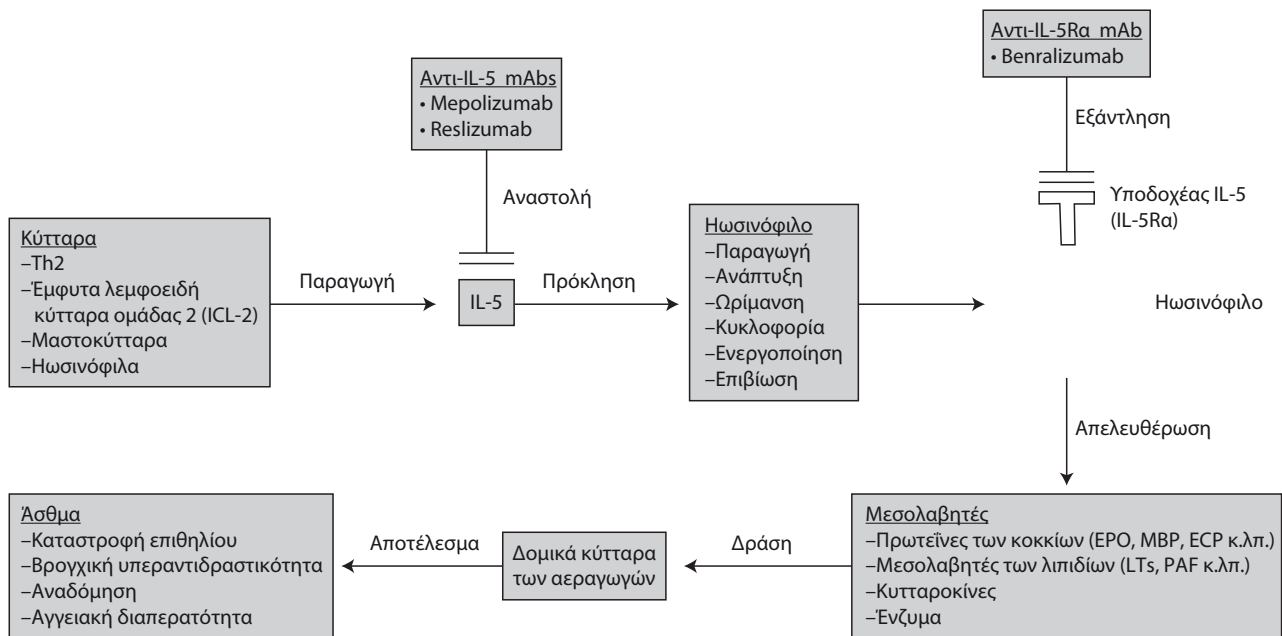
είναι ένα εξανθρωποποιημένο mAb (IgG4) το οποίο, όπως και το Mepolizumab εξουδετερώνει την κυκλοφορούσα IL-5 και προλαμβάνει τη δέσμευση της τελευταίας στους αντίστοιχους υποδοχείς (IL-5R). Το Reslizumab ενδείκνυται ως θεραπεία προσθήκης σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο ηωσινοφιλικού χαρακτήρα άσθμα και χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 3 mg/kg βάρους σώματος κάθε μήνα. Το Reslizumab είναι προϊόν της Εταιρείας Teva και θα είναι το επόμενο mAb (μετά το Mepolizumab) το οποίο ανταγωνίζεται την IL-5 που πρόκειται να κυκλοφορήσει. Το Benralizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο mAb (IgG1) του οποίου η δράση είναι διαφορετική από τα 2 προηγούμενα (Mepolizumab, Reslizumab) διότι δεσμεύει τον υποδοχέα της IL-5 (IL-5R). Το Benralizumab ευρίσκεται σε φάση διεξαγωγής κλινικών μελετών ενώ η έγκριση και κυκλοφορία του δεν αναμένεται πριν από το 2020.¹⁶⁻³⁹ Στο σχήμα 2 παρουσιάζεται σε γραφική παράσταση η βιολογία της IL-5, των ηωσινοφίλων και των μεσολαβη-

τών τους, η επίδραση που ασκούν στο άσθμα καθώς και τα σημεία στα οποία παρεμβαίνουν με τη δράση τους τα αντι-IL-5 mAbs.³⁴

6. Mepolizumab

6.1. Οι αρχικές κλινικές μελέτες και οι προβληματισμοί που προέκυψαν

Οι αρχικές κλινικές μελέτες που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα του Mepolizumab σε ασθενείς με άσθμα, ήταν μάλλον απογοητευτικές όσον αφορά στην επίδραση στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα, την αναπνευστική λειτουργία, στα συμπτώματα και στην ποιότητα ζωής των ασθματικών ασθενών και στους ασθματικούς παροξυσμούς παρά το γεγονός ότι διαπιστώθηκε σημαντική βιολογική δράση (ελάττωση των ηωσινοφίλων στο αίμα και στα πτύελα).⁷³⁻⁷⁶ Η προσπάθεια ερμηνείας αυτών των αποτελεσμάτων διατυπώθηκε μέσα από τις εξής 3 πιθανότητες: (α) η ηωσινοφιλική φλεγμονή των αερα-



Σχήμα 2. Βιολογία της IL-5, των ηωσινοφίλων, των μεσολαβητών τους και η επίδραση στο άσθμα. Δράση της θεραπείας (mAbs) που ανταγωνίζεται την IL-5.³⁴

γωγών να μη διαδραματίζει τελικά σημαντικό ρόλο στην έκβαση του άσθματος (δεν είναι πιθανό), (β) η αντι-IL-5 θεραπεία να μην εξασφαλίζει ισχυρή δράση στην ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών (η πιθανότητα αυτή είναι μικρή διότι η επίδραση της αντι-IL-5 θεραπείας στα ηωσινόφιλα ήταν σημαντική και σχεδόν παρόμοια με την αντίστοιχη των κορτικοστεροειδών) και (γ) η ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών να συντελεί κυρίως στην εκδήλωση των ασθματικών παροξυσμών και όχι τόσο στην αναπνευστική λειτουργία και στην έκφραση των συμπτωμάτων.³⁰ Η τελευταία άποψη ενισχύεται από το γεγονός ότι η ελάττωση των ασθματικών παροξυσμών και ο έλεγχος των συμπτωμάτων της νόσου δεν συνδέονται άμεσα στους ασθματικούς ασθενείς και ανταποκρίνονται διαφορετικά στη θεραπεία (τα συμπτώματα και η αναπνευστική λειτουργία ανταποκρίνονται καλύτερα στη βρογχοδιασταλτική αγωγή ενώ οι παροξυσμοί αντίστοιχα στην αύξηση της δόσης των ICS)^{77,78}

Επίσης φαίνεται ότι τελικά στο άσθμα η θεραπευτική στρατηγική η οποία στοχεύει στον έλεγχο της ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών έχει ως αποτέλεσμα κυρίως την ελάττωση των α-

σθματικών παροξυσμών και λιγότερο τις μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας και των συμπτωμάτων.^{64,65} Εκτιμάται ότι περίπου στο 80% των ασθματικών ασθενών που συνεχίζουν να παρουσιάζουν συμπτώματα παρά τη χορήγηση ICS δεν διαπιστώνεται η παρουσία ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών με αποτέλεσμα να μην είναι πιθανή η ανταπόκριση σε θεραπεία που στοχεύει σε αυτό το χαρακτηριστικό.⁷⁹ Τελικά μόνο σε μία κατηγορία ασθενών με σοβαρό άσθμα διαπιστώνεται αυξημένη ηωσινοφιλία των αεραγωγών και Th2 φλεγμονή παρά τη χορήγηση θεραπείας με κορτικοστεροειδή.⁴⁷

Όλα τα παραπάνω αποτέλεσαν τα δεδομένα που ενίσχυσαν την άποψη για την περαιτέρω εκτίμηση του Mepolizumab σε ασθενείς με άσθμα, λαμβάνοντας όμως υπόψη τα εξής χαρακτηριστικά στον σχεδιασμό των κλινικών μελετών και την επιλογή των ασθενών: (α) οι ασθενείς που συμμετέχουν αποδεδειγμένα να παρουσιάζουν ενεργό ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών π.χ. ηωσινοφιλία πτυέλων $\geq 3\%$ και (β) η εκτίμηση της έκβασης του άσθματος με τη θεραπεία να περιλαμβάνει απαραίτητα τους ασθματικούς παροξυσμούς η εκδήλωση

των οποίων συσχετίζεται άμεσα με την ηωσινοφιλική φλεγμονή των αεραγωγών.

6.2. Η σημασία του φαινοτύπου για την αποτελεσματικότητα

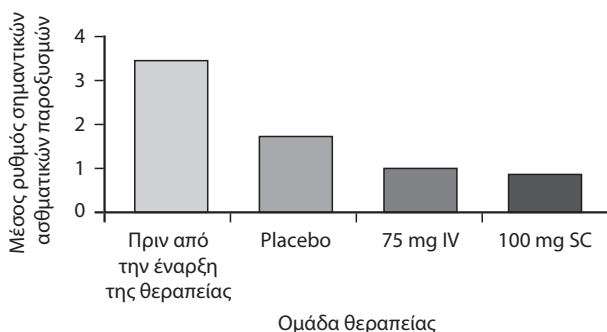
Η αποτελεσματικότητα του Mepolizumab αποδείχθηκε αρχικά σε 2 διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (double-blind, placebo controlled/dbpc) οι οποίες περιελάμβαναν σχετικά μικρό αριθμό ασθενών και το Mepolizumab χορηγήθηκε ενδοφλέβια σε δόση 750 mg ανά μήνα για 5 μήνες⁸⁰ και 12 μήνες.⁸¹ Έτσι, οι Nair et al⁸⁰ σε 20 ασθματικούς ασθενείς με ηωσινοφιλία πτυέλων $\geq 3\%$ και επίμονα συμπτώματα παρά τη χορήγηση υψηλών δόσεων ICS και πρεδνιζόνης, διαπίστωσαν ότι με τη χορήγηση του Mepolizumab ελαττώθηκαν σημαντικά η δόση της πρεδνιζόνης, οι ασθματικοί παροξυσμοί και τα ηωσινόφιλα των πτυέλων και του αίματος ενώ βελτιώθηκε ο έλεγχος του άσθματος και η αναπνευστική λειτουργία (FEV₁) αυτών των ασθενών. Επίσης οι Haldar et al⁸¹ σε 61 ασθματικούς ασθενείς με ιστορικό σοβαρών ασθματικών παροξυσμών και ηωσινοφιλία πτυέλων $\geq 3\%$, διαπίστωσαν ότι με τη χορήγηση του Mepolizumab ελαττώθηκαν σημαντικά οι ασθματικοί παροξυσμοί και τα ηωσινόφιλα των πτυέλων και του αίματος ενώ βελτιώθηκε η βαθμολογία της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών έγινε εμφανές ότι η χορήγηση της αντι-IL-5 θεραπείας, (Mepolizumab) είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική όταν στοχεύει σε μια κατηγορία ασθματικών ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν σοβαρό άσθμα με συχνούς ασθματικούς παροξυσμούς και χαρακτηρίζονται από την επικράτηση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών.

Το 2012 δημοσιεύθηκε η μελέτη DREAM (Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab in severe asthma) η οποία ήταν πολυκεντρική dbpc και περιελάμβανε 621 ασθενείς (12–74 ετών) που τυχαιοποιήθηκαν και χορηγήθηκε ενδοφλεβίως 75 mg ή 250 mg ή 750 mg Mepolizumab ή placebo, κάθε 4 εβδομάδες, για 1 έτος. Οι ερευνητές (Pavord et al⁸²) συμπεριέλαβαν στη μελέτη ασθενείς με σοβαρό άσθμα ανεπαρκώς ελεγχόμενο παρά τη χορήγηση υψηλών δόσεων ICS και άλλου ρυθμιστικού φαρμάκου (B₂-αγωνιστής παρατεταμένης δράσης/

Long acting B₂-agonist/LABA). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών ήταν τα εξής: (α) παρουσίαζαν τουλάχιστον 2 ασθματικούς παροξυσμούς το προηγούμενο έτος για τους οποίους απαιτήθηκε η χορήγηση στεροειδών από το στόμα και (β) διαπιστώθηκε ο ηωσινοφιλικός χαρακτήρας του άσθματος (ηωσινοφιλία πτυέλων $>3\%$ ή FeNO >50 ppb ή ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα >300 κύτταρα/mcL ή σημαντική επιδείνωση της νόσου όταν ελαττώθηκε η δόση των χορηγουμένων ICS ή των στεροειδών από το στόμα). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώθηκαν τα παρακάτω: (α) σημαντική ελάττωση των ασθματικών παροξυσμών, συγκριτικά με το placebo, η οποία όμως ήταν παρόμοια ανάμεσα στους ασθενείς που χορηγήθηκαν τα 3 θεραπευτικά σχήματα του Mepolizumab (75, 250 και 750 mg), (β) απουσία μεταβολών στο FeNO, την αναπνευστική λειτουργία, και στη βαθμολογία συμπτωμάτων και (γ) δοσοεξαρτώμενη ανταπόκριση στην ελάττωση των ηωσινοφίλων στα πτύελα και σε μικρότερο βαθμό στα ηωσινόφιλα του αίματος. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι από τις παραμέτρους που εκτιμήθηκαν, μόνο τα ηωσινόφιλα του αίματος και ο αριθμός των προηγούμενων ασθματικών παροξυσμών συσχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Συμπερασματικά, σύμφωνα με τους συγγραφείς, το Mepolizumab είναι αποτελεσματικό (και ικανοποιητικά ανεκτό) και ελαττώνει τον κίνδυνο των ασθματικών παροξυσμών σε ασθενείς με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα.⁸²

Το 2014 δημοσιεύθηκε η μελέτη MENSA (Mepolizumab as Adjunctive Therapy in patients with Severe Asthma) η οποία ήταν πολυκεντρική dbpc και περιελάμβανε 576 ασθενείς (12–82 ετών) που τυχαιοποιήθηκαν και χορηγήθηκε ενδοφλεβίως 75 mg Mepolizumab ή υποδορίως 100 mg Mepolizumab ή placebo, κάθε 4 εβδομάδες, για 32 εβδομάδες. Οι ερευνητές (Ortega et al⁸³) συμπεριέλαβαν στη μελέτη ασθενείς με σοβαρό άσθμα και τα εξής χαρακτηριστικά: (α) παρουσίαζαν τουλάχιστον 2 ασθματικούς παροξυσμούς το προηγούμενο έτος για τους οποίους απαιτήθηκε η χορήγηση στεροειδών από το στόμα, (β) ελάμβαναν αγωγή με υψηλές δόσεις ICS ή/και άλλα ρυθμιστικά φάρμακα (LABA ή αντιλευκοτριένια ή θεοφυλλίνη) και (γ) διαπιστώθηκε αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα

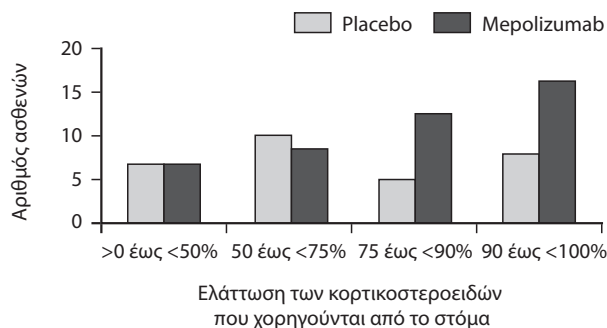
>150/mcL στη βασική εξέταση πριν από την ένταξη στη μελέτη (screening) ή >300/mcL σε εξέταση κατά το προηγούμενο έτος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώθηκαν τα παρακάτω: (α) ελαττώθηκαν σημαντικά οι ασθματικοί παροξυσμοί (κατά 47% στους ασθενείς που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως Merolizumab και κατά 53% στους ασθενείς που χορηγήθηκε υποδορίως Merolizumab, συγκριτικά με τους ασθενείς που χορηγήθηκε placebo), όπως φαίνεται στο σχήμα 3, (β) ελαττώθηκαν σημαντικά οι σοβαροί ασθματικοί παροξυσμοί για τους οποίους απαιτήθηκε επίσκεψη σε Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) ή εισαγωγή σε Νοσοκομείο (κατά 32% στους ασθενείς που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως Merolizumab και κατά 61% στους ασθενείς που χορηγήθηκε υποδορίως Merolizumab), (γ) σημαντική βελτίωση στην αναπνευστική λειτουργία (FEV₁), στον έλεγχο του άσθματος και στην ποιότητα ζωής των ασθενών που χορηγήθηκε θεραπεία με Merolizumab συγκριτικά με τους ασθενείς που χορηγήθηκε placebo και (δ) ελάττωση των ηωσινοφίλων του περιφερικού αίματος στους ασθενείς που χορηγήθηκε Merolizumab. Συμπερασματικά, σύμφωνα με τους συγγραφείς, το Merolizumab είναι αποτελεσματικό (και ασφαλές) σε ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα



Σχήμα 3. Μέσος ρυθμός ασθματικών παροξυσμών κατά τη διάρκεια 1 έτους θεραπείας με Merolizumab (75 mg ενδοφλεβίως/IV και 100 mg υποδορίως/SC), συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo), έναντι με το έτος πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που χορηγήθηκε Merolizumab παρουσίασαν 50% λιγότερους παροξυσμούς συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε placebo²⁷ (Δεδομένα από τη μελέτη MENSA των Ortega et al⁸³).

και επίμονη ηωσινοφιλία του αίματος (>150 ηωσινόφιλα/mcL) και ελαττώνει περίπου κατά 50% τους ασθματικούς παροξυσμούς ενώ βελτιώνει τους δείκτες ελέγχου της νόσου (αναπνευστική λειτουργία και ποιότητα ζωής των ασθενών).⁸³

Το 2014 δημοσιεύθηκε η μελέτη SIRIUS (Steroid Reduction with Merolizumab Study) η οποία ήταν πολυκεντρική dbrc και περιελάμβανε 135 ασθενείς (16–74 ετών) στους οποίους χορηγήθηκε υποδορίως 100 mg Merolizumab ή placebo, κάθε 4 εβδομάδες, για 20 εβδομάδες. Οι ερευνητές (Bel et al⁸⁴) συμπεριέλαβαν στη μελέτη ασθενείς με σοβαρό άσθμα και τα εξής χαρακτηριστικά: (α) για τον έλεγχο της νόσου, εκτός από τη χορήγηση υψηλών δόσεων ICS, ελάμβαναν καθημερινά και στεροειδή από το στόμα (5–35 mg/ημέρα ισοδύναμο πρεδνιζόνης) και (β) διαπιστώθηκε αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα >150/mcL στη βασική εξέταση πριν από την ένταξη στη μελέτη (screening) ή >300/mcL σε εξέταση κατά το προηγούμενο έτος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώθηκαν τα παρακάτω στους ασθενείς που χορηγήθηκε Merolizumab, συγκριτικά με εκείνους που χορηγήθηκε placebo: (α) ελάττωση κατά 50% της καθημερινής δόσης των στεροειδών από το στόμα, όπως φαίνεται στο σχήμα 3, (β) σημαντική ελάττωση των ασθματικών παροξυσμών, (γ) σημαντική βελτίωση της βαθμολογίας των συμπτωμάτων της νόσου και της ποιότητας ζωής των



Σχήμα 4. Ελάττωση των κορτικοστεροειδών που χορηγούνται από το στόμα σε ασθενείς οι οποίοι ευρίσκονται σε θεραπεία με Merolizumab 100 mg υποδορίως ή εικονικό φάρμακο (placebo)²⁷ (Δεδομένα από τη μελέτη SIRIUS των Bel et al⁸⁴).

ασθενών και (δ) ελάττωση των ηωσινοφίλων του περιφερικού αίματος. Συμπερασματικά, σύμφωνα με τους συγγραφείς, σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, για τον έλεγχο του οποίου απαιτείται η καθημερινή χορήγηση στεροειδών από το στόμα, και παρουσιάζουν επίμονη ηωσινοφιλία του αίματος (>150 ηωσινόφιλα/mcL) το Mepolizumab είναι αποτελεσματικό (χωρίς να παρουσιάζει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες) και ελαττώνει σημαντικά τη δόση των στεροειδών που χορηγούνται από το στόμα (περίπου κατά 50%) και τους ασθματικούς παροξυσμούς ενώ βελτιώνει τον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου.⁸⁴

Η ανάλυση των μελετών που χορηγήθηκε Mepolizumab σε ασθενείς με άσθμα μας, οδηγεί στα εξής συμπεράσματα: (α) η θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική όταν η επιλογή των ασθενών στηρίζεται μόνο σε κλινικά κριτήρια,⁷³⁻⁷⁶ (β) η θεραπεία αποδεικνύεται αποτελεσματική όταν η επιλογή των ασθενών περιλαμβάνει το λεγόμενο ηωσινοφιλικό φαινότυπο του άσθματος,⁸⁰⁻⁸² (γ) οι μελέτες MENSA και SIRIUS αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του Mepolizumab όταν χορηγείται υποδορίως στη δόση 100 mg/4 εβδομάδες σε ασθενείς στους οποίους ο ηωσινοφιλικός φαινότυπος χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στο περιφε-

ρικό αίμα, γεγονός που καθιστά σχετικά απλή και εύκολη την επιλογή τους για τον κλινικό ιατρό^{83,84} και (δ) η αποτελεσματικότητα του Mepolizumab σχετίζεται σταθερά κυρίως με την ελάττωση των ασθματικών παροξυσμών και λιγότερο με την επίδραση που ασκεί στην ποιότητα ζωής, τα συμπτώματα του άσθματος ή τις αντικειμενικές μετρήσεις που χαρακτηρίζουν τη νόσο (FEV₁, βρογχική υπεραντιδραστικότητα, χρήση εισπνεομένων φαρμάκων διάσωσης).⁸⁰⁻⁸⁴

6.3. Το Mepolizumab στην κλινική πράξη

Το Mepolizumab είναι ένα mAb το οποίο αναστέλλει τη δράση της IL-5 στους υποδοχείς της. Χορηγείται υποδορίως στη δόση των 100 mg κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα οι οποίοι εκδηλώνουν συχνούς παροξυσμούς (τουλάχιστον 2 το προηγούμενο έτος) ή απαιτείται η χορήγηση στεροειδών από το στόμα για τον έλεγχο της νόσου και παρουσιάζουν ηωσινόφιλα >150/mcL στο περιφερικό αίμα. Οι μελέτες που υποστηρίζουν την έγκριση του Mepolizumab είναι η DREAM,⁸² η MENSA⁸³ και η SIRIUS⁸⁴ ενώ η εικόνα ασφαλείας της θεραπείας θεωρείται εξαιρετική. Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται οι ενδείξεις χορήγησης του Mepolizumab (Nucala[®]).^{27,83,85}

Πίνακας 5. Ενδείξεις χορήγησης του Mepolizumab (Nucala[®]) ως θεραπεία προσθήκης σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρό, ανθεκτικό ηωσινοφιλικό άσθμα: Χαρακτηριστικά των ασθενών που έχουν τη μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν ικανοποιητικά.^{27,83,85}

1. Φαρμακευτική αγωγή (διαθέσιμη θεραπεία): υψηλές δόσεις ICS και επιπλέον φαρμακευτική αγωγή συντήρησης
 - α. Υψηλές δόσεις ICS: >1000 mcg/ημέρα Beclomethasone dipropionate ή >880 mcg/ημέρα Fluticasone propionate ή ισοδύναμο
 - β. Επιπλέον φαρμακευτική αγωγή συντήρησης που περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: LABA, anti-LT, LAMA, Θεοφυλλίνη, OCS
2. Ιστορικό ασθματικών παροξυσμών: 2 ή περισσότεροι παροξυσμοί τους προηγούμενους 12 μήνες ή/και εξάρτηση στη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών (κλινικά σημαντικοί ασθματικοί παροξυσμοί: επιδείνωση του άσθματος για την οποία απαιτείται η συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών τουλάχιστον επί 3 ημέρες ή απαιτείται νοσηλεία σε Νοσοκομείο ή/και επίσκεψη σε Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών)
3. Επίπεδα ηωσινοφίλων αίματος: ≥ 150 κύτταρα/mcL σε εξέταση πριν από την έναρξη του Mepolizumab ή 300 κύτταρα/mcL σε εξέταση τους προηγούμενους 12 μήνες (τα επίπεδα ηωσινοφίλων του αίματος προσδιορίζονται σε εξέταση ρουτίνας του περιφερικού αίματος)

ICS: Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, LABA: Β₂-αγωνιστές παρατεταμένης δράσης, anti-LT: αντιλευκοτριενικά φάρμακα, LAMA: μουσκαρινικοί ανταγωνιστές παρατεταμένης δράσης, OCS: κορτικοστεροειδή από το στόμα

Δύο ενδιαφέρουσες επισημάνσεις που προκύπτουν από τη χορήγηση του Mepolizumab σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα και ηωσινοφιλικό φαινότυπο αξίζει να αναφερθούν. Η πρώτη σχετίζεται με το γεγονός ότι η συνηθέστερη αιτία για επίμονη ηωσινοφιλία και επίμονα συμπτώματα του άσθματος, παρά τη χορήγηση υψηλών δόσεων ICS, LABA και σε ορισμένες περιπτώσεις στεροειδών από το στόμα, είναι η απουσία συμμόρφωσης των ασθενών στη χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή (σχεδόν το 50% των ασθενών με σοβαρό άσθμα δεν συμμορφώνεται πλήρως με την εισπνεόμενη ή από του στόματος θεραπεία). Έτσι, πολύ ορθά ο Nair επισημαίνει ότι το πρώτο βήμα, πριν καταφύγουμε στην αγωγή με mAb, και στη χορήγηση του Mepolizumab (κατά τεκμήριο υψηλού κόστους), πρέπει να είναι η ρύθμιση της θεραπείας με ICS και να εξασφαλίσουμε τη συμμόρφωση των ασθενών σε αυτή.²⁴ Η δεύτερη επισημάνση αφορά στον ρόλο των ηωσινοφίλων του περιφερικού αίματος ως βιολογικού δείκτη επιλογής των ασθενών με ηωσινοφιλικό σοβαρό άσθμα και συχνούς παροξυσμούς. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η μέτρηση των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα είναι σχετικά μια απλή, εύκολη, πρακτική, ελάχιστα επεμβατική και φθηνή μέθοδος η οποία απλώς απαιτείται να διενεργηθεί σε ένα α-

ξιόπιστο εργαστήριο. Οι Katz et al⁸⁶ διαπίστωσαν σε ασθενείς της μελέτης DREAM, ότι μόνο μια μέτρηση των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα (>150 κύτταρα/mcL) αποτελεί την καλύτερη μέθοδο για να προβλέψουμε την ανταπόκριση στο Mepolizumab (όσον αφορά στην ελάττωση των ασθματικών παροξυσμών) η οποία υπερτερεί συγκριτικά με τη μέτρηση των ηωσινοφίλων στα πτύελα. Όμως κατά πόσο η ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα είναι επαρκής ή το ίδιο αποτελεσματική όπως η ηωσινοφιλία των αεραγωγών (με τη μέτρηση των ηωσινοφίλων στα πτύελα^{64,65,87}) στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία σαφώς απομένει να αποδειχθεί με προοπτικές μελέτες.²⁴

Αρκετά πεδία που αφορούν στη χορήγηση του Mepolizumab σε ασθενείς με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα αναμένουν απαντήσεις μέσα από τις κατάλληλα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες. Οι προοπτικές αυτές παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 6.^{24,27} Η οριοθέτηση της χρήσης του Mepolizumab συγκριτικά με την αντίστοιχη της αντι-IgE θεραπείας (Omalizumab) παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Τουλάχιστον αρχικά κυριάρχησε η άποψη ότι το Mepolizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς που δεν εκπληρώνουν τα κριτήρια για τη χορήγηση του Omalizumab (δηλαδή αλλερ-

Πίνακας 6. Προοπτικές που αφορούν στη χορήγηση του Mepolizumab στο άσθμα (αναμένονται απαντήσεις μέσα από κατάλληλα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες).^{24,27}

1. Είναι εφικτή η αναγνώριση άλλων προγνωστικών παραγόντων (βιολογικών δεικτών κ.λπ.) για ευνοϊκή ανταπόκριση στη χορήγηση του Mepolizumab (κατάλληλη επιλογή των ασθενών);
2. Η ηωσινοφιλία στο αίμα είναι επαρκής ή το ίδιο αποτελεσματική με την αντίστοιχη στους αεραγωγούς (ηωσινοφιλία πτυέλων) για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη χορήγηση του Mepolizumab;
3. Ποια είναι η επίδραση του Mepolizumab στους διάφορους βιολογικούς δείκτες της φλεγμονής (αίμα, ούρα, εκπνεόμενο αέρα, ιστούς);
4. Ποια είναι η επίδραση του Mepolizumab στη φλεγμονή των αεραγωγών;
5. Ποια είναι η επίδραση του Mepolizumab στην αναδόμηση (remodeling) των αεραγωγών;
6. Ποια είναι η κατάλληλη-απαραίτητη διάρκεια θεραπείας και ποιο είναι το αποτέλεσμα μετά τη διακοπή της χορήγησης του Mepolizumab;
7. Ποια είναι η χρήση του Mepolizumab συγκριτικά με το Omalizumab;
8. Τι προκύπτει από τη σύγκριση του Mepolizumab με τα άλλα mAbs κατά της IL-5 (Reslizumab, Bernalizumab);
9. Ποια είναι η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του Mepolizumab;
10. Ποια είναι η εικόνα ασφαλείας που προκύπτει από τη μακροπρόθεσμη χορήγηση του Mepolizumab;

γικό άσθμα, επίπεδα ολικής IgE ορού 30–1500 IU/mL). Ιδιαίτερα το Mepolizumab μπορεί να είναι χρήσιμο για ασθενείς με μη αλλεργικό άσθμα, ηωσινοφιλία και ρινικούς πολύποδες.⁸⁸ Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι φαίνεται να υπάρχει πιθανόν μια αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στους ασθενείς που είναι κατάλληλοι για χορήγηση Omalizumab και Mepolizumab, ενώ απαιτούνται κλινικά/ή/και άλλα κριτήρια διαχωρισμού ανάμεσα στις 2 αυτές θεραπείες με βιολογικούς παράγοντες. Ένα πλεονέκτημα του Mepolizumab έναντι του Omalizumab είναι ότι μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα του ατοπικού (αλλεργικού) χαρακτήρα του άσθματος συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν εκπληρώνουν τα κριτήρια της χορήγησης του Omalizumab.^{23,27} Σε μια πρόσφατη μελέτη οι Magnan et al⁸⁹ διαπίστωσαν ότι, σε ασθενείς από τις μελέτες MENSA και SIRIUS με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα, η ανταπόκριση στη χορήγηση Mepolizumab ήταν ικανοποιητική ανεξάρτητα από την προηγούμενη χορήγηση του Omalizumab.

Η αναγνώριση προγνωστικών παραγόντων πριν από την έναρξη της θεραπείας για την ευνοϊκή ανταπόκριση των ασθενών στη χορήγηση του Mepolizumab παραμένει ένα ανοικτό θέμα που αναμένει απαντήσεις. Οι Ortega et al⁹⁰ διαπίστωσαν σε ασθενείς της μελέτης DREAM, ότι σε ασθματικούς ασθενείς με >150 ηωσινόφιλα/mcL στο περιφερικό αίμα, η ανταπόκριση στη χορήγηση του Mepolizumab ήταν μεγαλύτερη στους παχύσαρκους, σε εκείνους με άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα και αναστρεψιμότητα στην αναπνευστική λειτουργία. Λίγα είναι γνωστά όσον αφορά στην έκβαση του άσθματος μετά τη διακοπή του Mepolizumab. Οι Haldar et al⁹¹ διαπίστωσαν, σε ασθενείς που συμμετείχαν σε προηγούμενη μελέτη,⁸¹ ότι εντός 12 μηνών από τη διακοπή της χορήγησης του Mepolizumab αυξήθηκε σημαντικά η συχνότητα των ασθματικών παροξυσμών γεγονός το οποίο συνοδεύθηκε από αύξηση των ηωσινοφίλων στο αίμα και στα πτύελα. Οι συγγραφείς επισημαίνουν τη σημασία που έχει η διατήρηση της καταστολής της ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών σε ασθενείς με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα και συχνούς παροξυσμούς.

Η εικόνα ασφαλείας που προκύπτει για το Mepolizumab στις ελεγχόμενες μελέτες είναι εξαιρετική και οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι σοβαρές χωρίς να διαφοροποιούνται σημαντικά από τις αντίστοιχες της χορήγησης του placebo. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν με τη χορήγηση του Mepolizumab ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα, ο πονοκέφαλος και η τοπική αντίδραση στο σημείο της υποδόριας ένεσης.^{82–84} Οι Robinson και Kariyawasam²⁷ για να τονίσουν την ασφάλεια του Mepolizumab και την απουσία των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρουν χαρακτηριστικά ότι πιθανόν η θεραπεία θα ήταν δυνατόν να γίνεται από τον ίδιο τον ασθενή στο σπίτι (αυτοχορήγηση), πλην όμως αυτό σαφώς δεν είναι εφικτό διότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν σοβαρό άσθμα για το οποίο απαιτείται συχνή παρακολούθηση και καταγραφή των δεδομένων που αφορούν στη νόσο.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η αντι-IL-5 θεραπεία, με εκπρόσωπο το Mepolizumab που θα είναι το πρώτο mAb αυτής της κατηγορίας το οποίο θα έχουμε στη διάθεσή μας, αποτελεί ένα σημαντικό βήμα προόδου στην αντιμετώπιση του σοβαρού άσθματος και οπωσδήποτε μια ενδιαφέρουσα επιλογή για τους ασθενείς με τον ηωσινοφιλικό φαινότυπο της νόσου.

7. Reslizumab

Αρχικά, όπως και με το Mepolizumab, τα πρώτα αποτελέσματα όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα του Reslizumab σε ασθματικούς ασθενείς ήταν μάλλον απογοητευτικά.⁹² Τα αποτελέσματα ήταν σαφώς περισσότερο ενθαρρυντικά στη μελέτη των Castro et al⁹³ που χορήγησαν το Reslizumab σε δόση 3 mg/kg (ενδοφλέβια/4 εβδομάδες) σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο άσθμα παρά τη χρήση υψηλών δόσεων ICS και επίμονη ηωσινοφιλία πτυέλων (>3%). Από τη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι τη μεγαλύτερη βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος παρουσίασαν οι ασθενείς με τα εξής χαρακτηριστικά: (α) περισσότερο ανεπαρκώς ελεγχόμενη νόσο κατά την ένταξη στη μελέτη, (β) μεγαλύτερα επίπεδα ηωσινοφίλων και (γ) ρινικούς πολύποδες.⁹³ Η αποτελεσματικότητα του Reslizumab στην αντι-

μετώπιση των ρινικών πολυπόδων είχε αποδειχθεί και σε προηγούμενη μελέτη⁹⁴ αναδεικνύοντας τη στενή σχέση ανάμεσα στους ρινικούς πολύποδες και την ηωσινοφιλία ιδιαίτερα όταν αυτά συνοδεύουν το άσθμα.

Η αποτελεσματικότητα του Reslizumab στο σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα αποδείχθηκε χωρίς αμφιβολία σε 2 μεγάλες φάσης-3 κλινικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα.^{95,96} Στην πρώτη από αυτές η οποία ήταν πολυκεντρική dbpc οι Castro et al⁹⁵ σε 953 ασθενείς (ηλικίας 12–75 ετών με άσθμα ανεπαρκώς ελεγχόμενο παρά τη χρήση μέτριας-υψηλής δόσης ICS και >1 παροξυσμούς το προηγούμενο έτος που είχαν >400 ηωσινόφιλα/mcL στο αίμα) χορήγησαν ενδοφλεβίως Reslizumab σε δόση 3 mg/kg ή placebo κάθε 4 εβδομάδες για 1 έτος. Στους ασθενείς που χορηγήθηκε Reslizumab, συγκριτικά με εκείνους που χορηγήθηκε placebo, διαπιστώθηκαν τα εξής: (α) ελαττώθηκε ο ρυθμός των ασθματικών παροξυσμών κατά 54%, (β) βελτιώθηκε η αναπνευστική λειτουργία και (γ) βελτιώθηκε ο έλεγχος του άσθματος. Σύμφωνα με τους συγγραφείς το Reslizumab είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς με άσθμα και αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στο αίμα και στους οποίους η νόσος ελέγχεται ανεπαρκώς παρά τη χρήση ICS.⁹⁵

Στην άλλη μελέτη η οποία ήταν πολυκεντρική dbpc οι Bjerner et al⁹⁶ σε 315 ασθενείς (ηλικίας 12–75 ετών με άσθμα ανεπαρκώς ελεγχόμενο παρά τη χρήση μέτριας-υψηλής δόσης ICS που είχαν >400 ηωσινόφιλα/mcL στο αίμα) χορήγησαν ενδοφλεβίως Reslizumab σε δόσεις 0,3 mg/kg ή 3 mg/kg ή placebo κάθε 4 εβδομάδες για 16 εβδομάδες. Στους ασθενείς που χορηγήθηκε Reslizumab, συγκριτικά με εκείνους που χορηγήθηκε placebo, διαπιστώθηκαν τα εξής: (α) βελτιώθηκε σημαντικά η αναπνευστική λειτουργία (FEV₁, FVC και FEF_{25–75}), (β) βελτιώθηκε ο έλεγχος του άσθματος και (γ) βελτιώθηκε η ποιότητα ζωής των ασθενών. Η βελτίωση των παραπάνω παραμέτρων ήταν περισσότερο εμφανής στους ασθενείς που χορηγήθηκε Reslizumab σε δόση 3 mg/kg, συγκριτικά με τη δόση 0,3 mg/kg. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, το Reslizumab χορηγούμενο ενδοφλέβια σε δόση 3 mg/kg είναι αποτελεσματικό και βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία, τον έλεγχο του άσθματος και την ποιότητα ζω-

ής των ασθενών με άσθμα ανεπαρκώς ελεγχόμενο (παρά τη χορήγηση της διαθέσιμης θεραπείας) και αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του Reslizumab αποτελεί ένα μειονέκτημα (συγκριτικά με το Mepolizumab που χορηγείται υποδόρια) πλην όμως ευρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες για την ανάπτυξη σκευάσματος το οποίο θα είναι δυνατόν να χορηγηθεί υποδορίως. Ένας σοβαρός προβληματισμός προκύπτει για την εικόνα ασφαλείας και τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση του Reslizumab σε ασθενείς με άσθμα. Έτσι, αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες δεν είναι σοβαρές και συνήθως δεν προκαλούν διακοπή της θεραπείας (πόνος στον στοματοφάρυγγα, μυαλγία, πόνος από το μυοσκελετικό σύστημα-αδυναμία/καταβολή την ημέρα της ενδοφλέβιας έγχυσης) αλλά και άλλες που χαρακτηρίζονται ως σοβαρές (αναφυλαξία, καρκίνος και δημιουργία αντι-Reslizumab αντισωμάτων). Είναι γεγονός ότι η πρόκληση αναφυλαξίας είναι σπάνια πλην όμως είχε ως αποτέλεσμα να προκαλέσει προειδοποίηση από το FDA (black box) ενώ η αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης κακοήθων νοσημάτων παραμένει μάλλον ασαφής.^{34,37,97} Όπως συμβαίνει και με το Mepolizumab (πίνακας 6) αρκετά πεδία που αφορούν στη χορήγηση του Reslizumab σε ασθενείς με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα αναμένουν απαντήσεις μέσα από τις κατάλληλα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες.

8. Benralizumab

Το Benralizumab παρουσιάζει μια διαφορετική προσέγγιση στον ανταγωνισμό της IL-5 (συγκριτικά με το Mepolizumab και το Reslizumab) διότι ασκεί τη δράση του στον υποδοχέα της IL-5 (IL-5R). Ο υποδοχέας IL-5R ευρίσκεται εκτός από τα ηωσινόφιλα και στην επιφάνεια των βασεοφίλων κυττάρων με αποτέλεσμα να αποτελούν έναν επιπλέον στόχο για τη δράση του Benralizumab. Συγκριτικά με τα άλλα 2 mAbs κατά της IL-5 (Mepolizumab, Reslizumab) η δράση του Benralizumab διαφοροποιείται διότι προάγει την επαγόμενη διαμέσου του αντισώματος κυτταροτοξικότητα τόσο των ηωσινοφίλων όσο και των βασεοφίλων. Η δράση αυτή του Benralizumab αφήνει ανοικτό το ενδεχόμενο ότι, συγκριτικά με

το Mepolizumab και το Reslizumab, μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματικό και το μεσοδιάστημα της χορήγησης να είναι μεγαλύτερο (π.χ. κάθε 8 εβδομάδες αντί για κάθε 4 εβδομάδες).^{27,28,30,98}

Το Benralizumab αποδείχθηκε ότι προκαλεί ελάττωση των ηωσινοφίλων σε μια μελέτη με ατοπικούς ασθματικούς ασθενείς που είχαν ήπιο άσθμα⁹⁹ ενώ σε μια άλλη διαπιστώθηκε ότι προκαλεί ριζική ελάττωση των ηωσινοφίλων στους ιστούς και στα πτύελα.¹⁰⁰ Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη φάσης 2B καθορισμού της δόσης η οποία ήταν πολυκεντρική dbpc, οι Castro et al¹⁰¹ σε 609 ασθενείς με άσθμα για το οποίο ήταν απαραίτητη χορήγηση της μέγιστης διαθέσιμης αγωγής και ηωσινόφιλα αίματος >300/mcL, χορήγησαν υποδορίως 7 δόσεις Benralizumab 2 mg ή 20 mg ή 100 mg (σε ασθενείς με ηωσινοφιλικό άσθμα) και 100 mg (σε ασθενείς με μη ηωσινοφιλικό άσθμα). Οι ερευνητές διαπίστωσαν, μόνο στους ασθενείς στους οποίους το άσθμα είχε χαρακτηριστεί ως ηωσινοφιλικό και χορηγήθηκε η δόση 100 mg, τα εξής: (α) ελάττωση του ρυθμού των ασθματικών παροξυσμών, (β) βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας (FEV₁) και (γ) βελτίωση του ελέγχου του άσθματος.¹⁰¹ Τα παραπάνω αποτελέσματα για μια ακόμη φορά δίδουν έμφαση στη σημασία που έχει για την αποτελεσματικότητα της αντι-IL-5 θεραπείας η ορθή επιλογή ασθενών με τον ηωσινοφιλικό φαινότυπο του άσθματος και η κατάλληλη αξιολόγηση των παραμέτρων που χαρακτηρίζουν την έκβαση της νόσου. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι μέχρι να φθάσουμε στην έγκριση του Benralizumab απαιτούνται ακόμη πολλά και σημαντικά δεδομένα τα οποία πρέπει να έχουμε στη διάθεσή μας μέσα από τις κατάλληλα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες, καθώς και αξιολόγηση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών.

9. Τα αντι-IL-5 μονοκλωνικά αντισώματα στην αντιμετώπιση άλλων νοσημάτων ηωσινοφιλικού χαρακτήρα (εκτός από το άσθμα)

Στον πίνακα 7 παρουσιάζονται τα νοσήματα με ηωσινοφιλικό χαρακτήρα (εκτός από το άσθμα) στα οποία δυναμικά η αναστολή της IL-5 θα μπορούσε να αποτελέσει έναν στόχο, με προοπτική τα mAbs

που ανταγωνίζονται αυτή την κυτταροκίνη να προκαλέσουν ευνοϊκό κλινικό αποτέλεσμα.^{16,31,36} Είναι γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες που έχουμε στη διάθεσή μας περιλαμβάνουν μάλλον μικρό αριθμό ασθενών ενώ ο σχεδιασμός τους δεν μπορεί να οδηγήσει πάντοτε σε οριστικά συμπεράσματα. Οι μεγαλύτερες υποσχέσεις φαίνεται ότι ισχύουν για το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο, την ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (σύνδρομο Churg-Strauss) και τους ρινικούς πολύποδες. Τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα στην ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα και μάλλον απογοητευτικά στην ατοπική δερματίτιδα, ενώ αναμένονται με ενδιαφέρον για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με επικράτηση του ηωσινοφιλικού φαινοτύπου. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί το Mepolizumab ενώ σε λιγότερες το Reslizumab.^{31,35,36,102-104}

10. Συμπεράσματα

Το άσθμα είναι μια συχνή χρόνια ετερογενής νόσος με διακριτούς φαινοτύπους ή ενδοτύπους που καθορίζονται από τους υποκείμενους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς. Ένας από αυτούς τους φαινοτύπους είναι το ηωσινοφιλικό άσθμα. Η ανάπτυξη της ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών εξαρτάται κυρίως από τη βιολογική δραστηριότητα της IL-5. Έτσι ήταν λογικό ο ανταγωνισμός της δράσης της IL-5 να καταστεί στόχος της θεραπευτικής αγωγής αυτού του φαινοτύπου του άσθματος. Η αντι-IL-5 θεραπεία περιλαμβάνει mAbs τα οποία αναστέλλουν τη δράση της IL-5 (Mepolizumab, Reslizumab) ή επι-

Πίνακας 7. Άλλα νοσήματα ηωσινοφιλικού χαρακτήρα (εκτός από το άσθμα) στα οποία πιθανόν η χορήγηση της αντι-IL-5 θεραπείας είναι αποτελεσματική.

1. Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (Hypereosinophilic syndrome/HES)
2. Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (σύνδρομο Churg-Strauss)
3. Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα
4. Ρινικοί πολύποδες
5. Ατοπική δερματίτιδα
6. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με επικράτηση του ηωσινοφιλικού φαινοτύπου

δρούν στον υποδοχέα της IL-5 (Benralizumab). Στις αρχικές μελέτες του Mepolizumab χορηγήθηκε σε ασθματικούς ασθενείς χωρίς να ληφθεί η ηωσινοφιλία και τα αποτελέσματα δεν ήταν τα αναμενόμενα. Σύντομα έγινε κατανοητή η ανάγκη εκτίμησης της ηωσινοφιλίας στους ασθματικούς ασθενείς προκειμένου να αναγνωρισθούν αυτοί στους οποίους η χορήγηση της αντι-IL-5 θεραπείας θα είναι αποτελεσματική. Έτσι, με τη χρήση βιολογικών δεικτών όπως η ηωσινοφιλία στα πύελα και στο περιφερικό αίμα διαπιστώθηκε ότι το Mepolizumab και το Reslizumab (το Benralizumab ευρίσκεται σε φάση διεξαγωγής κλινικών μελετών) ελαττώνουν σημαντικά τους ασθματικούς παροξυσμούς και την ανάγκη για χρήση στεροειδών από στόμα, βελτιώνουν τον έλεγχο του άσθματος, την ποιότητα ζωής αλλά και

την αναπνευστική λειτουργία σε ασθματικούς ασθενείς με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα στους οποίους ο έλεγχος της νόσου δεν είναι ικανοποιητικός παρά τη χορήγηση της διαθέσιμης θεραπείας. Η έγκριση του Mepolizumab (αναμένεται να τεθεί σύντομα σε κυκλοφορία στη χώρα μας) και το Reslizumab αποτελεί ένα σημαντικό βήμα για τις λεγόμενες βιολογικές θεραπείες του άσθματος και οπωσδήποτε μια ενδιαφέρουσα θεραπευτική επιλογή σε επιλεγμένους ασθματικούς ασθενείς. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι αρκετές παράμετροι της αντι-IL-5 θεραπείας στο άσθμα αναμένουν απαντήσεις μέσα από προοπτικές μελέτες, ενώ υπό διερεύνηση ευρίσκεται η αποτελεσματικότητα των βιολογικών αυτών παραγόντων και σε άλλα ηωσινοφιλικού χαρακτήρα νοσήματα (εκτός του άσθματος).

Βιβλιογραφία

- Masoli M, Fabian D, Holt S et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004, 59:469–478
- Croissant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. *Adv Exp Med Biol* 2014, 795:17–29
- Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2008, 38:872–897
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org>. Accessed 2015, May 19
- Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006, 368:780–793
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008, 31:143–178
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006, 368:804–813
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012, 18:716–725
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170:836–844
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014, 43:343–373
- Custovic A, Johnston SL, Pavord I et al. EAACJ position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy* 2013, 68:1520–1531
- Menzies-Gow A, Robinson DS. Fostimophils, eosinophilic cytokines (interleukin-5) and antieosinophilic therapy in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2002, 8:33–38
- Kariyawasam HH, Robinson DS. The eosinophil: the cell and its weapons, the cytokines, its locations. *Semin Respir Crit Care Med* 2006, 27:117–127
- Nair P. What is an "eosinophilic phenotype" of asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132:81–83
- Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med* 2013, 19:977–979
- Busse WW, Ring J, Huss-Marp J et al. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:803–813
- Wegmann M. Targeting Eosinophil Biology in Asthma Therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011, 45:667–674
- Ballou M, Akdis CA, Casale TB et al. Immune response modifiers in the treatment of asthma: A PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130:311–324
- Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Disc* 2012, 11:958–972
- Barnes PJ. Severe asthma: Advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:48–59
- Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014, 20:87–94
- Tod Olin J, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. *Br Med J* 2014, 349:g5517
- Ortega H, Chupp G, Bardin P et al. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia. *Eur Respir J* 2014, 44:239–241

24. Nair P. Anti-Interleukin-5 Monoclonal Antibody to Treat Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014, 371:1249–1251
25. Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy* 2014, 7:53–65
26. Fajt ML, Wenzel SE. Biologic therapy in asthma: entering the new age of personalized medicine. *J Asthma* 2014, 51:669–676
27. Robinson DS, Kariyawasam HH. Mepolizumab for eosinophilic severe asthma: recent studies. *Expert Opin Biol Ther* 2015, 15:909–914
28. Patterson MF, Borish L, Kennedy JL. The past present and future of monoclonal antibodies to IL-5 and eosinophilic asthma: a review. *J Asthma Allergy* 2015, 8:125–134
29. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015, 15:57–65
30. Hilvering B, Pavord JD. What goes up must come down: biomarkers and novel biologicals in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2015, 45:1162–1169
31. Menzella F, Lusuardi M, Galeone C et al. Profile of anti-IL-5 mAb mepolizumab in the treatment of severe refractory asthma and hypereosinophilic diseases. *J Asthma Allergy* 2015, 8:105–114
32. Landolina N, Levi-Schaffer F. Monoclonal antibodies: the new magic bullets for allergy. *Br J Pharmacol* 2016, 173:793–803
33. Bousquet J. Stratification of patients with severe asthma. *Lancet Respir Med* 2015, 3:330–331
34. Cardet JC, Israel E. Update on reslizumab for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2015, 15:1531–1539
35. Fajt MF, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic diseases: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 135:299–310
36. Legrand F, Klion AD. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015, 3:167–174
37. Markham A. Reslizumab: First global approval. *Drugs* 2016, 76:907–911
38. Lim HF, Nair P. Efficacy and safety of reslizumab in patients with moderate to severe eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med* 2015, 9:135–142
39. Mclvor RA. Emerging therapeutic options for the treatment of patients with symptomatic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015, 115:265–271
40. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125(Suppl 2): S73–S80
41. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990, 323:1033–1039
42. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006, 24:147–174
43. Xhang JY, Wenzel SE. Tissue and BAL, based biomarkers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007, 27:623–632
44. Wardlaw AJ, Brightling CE, Green R et al. New insights into the relationship between airway inflammation and asthma. *Clin Sci (Lond)* 2002, 103:201–211
45. Nissim Ben Efraim AH, Levi-Schaffer F. Tissue remodeling and angiogenesis in asthma: the role of eosinophil. *Ther Adv Respir Dis* 2008, 2:163–171
46. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:1001–1008
47. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:388–395
48. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:149–160
49. Wardlaw AJ, Brightling C, Green R et al. Eosinophils in asthma and other allergic diseases. *Br Med Bull* 2000, 56:985–1003
50. Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA et al. Cooperation between interleukin-5 and hemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation *in vivo*. *J Exp Med* 1995, 182:1169–1174
51. Lai CK, Ho AS, Chan CH et al. Interleukin-5 messenger RNA expression in peripheral blood CD4+ cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97:1320–1328
52. Hamid G, Azzawi M, Ying S et al. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991, 87:1541–1546
53. Ying S, Durham SR, Corrigan CJ et al. Phenotype of cells expressing mRNA for Th2-type (interleukin 4 and interleukin 5) and Th1-type (interleukin 2 and interferon gamma) cytokines in bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies from atopic asthmatic and normal control subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995, 12:477–487
54. Sakuishi K, Oki S, Araki SA et al. Invariant NKT cells biased for IL-5 production act as crucial regulators of inflammation. *J Immunol* 2007, 179:3452–3462
55. Dubucquoi S, Desreumaux P, Janin A et al. Interleukin 5 synthesis by eosinophils: association with granules and immunoglobulin-dependent secretion. *J Exp Med* 1994, 179:703–708
56. Molfino NA, Gossage D, Kolbeck R et al. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy* 2012, 42:712–737
57. Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:1303–1310

58. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105:651–663
59. Garcia G, Taille C, Laveneziana P et al. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev* 2013, 22:251–257
60. Robinson DS, Ying S, Bentley AM et al. Relationships among numbers of bronchoalveolar lavage cells expressing messenger ribonucleic acid for cytokines, asthma symptoms and airway methacholine responsiveness in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 92:397–403
61. Berry M, Morgan A, Shaw DE et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007, 62:1043–1049
62. Fahy JV. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc Am Thorac Soc* 2009, 6:256–259
63. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178:218–224
64. Green RH, Brightling CE, McKenna S et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 360:1715–1721
65. Tayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effects on exacerbations. *Eur Respir J* 2006, 27:483–494
66. Frick WE, Sedgwick JB, Busse WW. The appearance of hypodense eosinophils in antigen-dependent late phase asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989, 139:1401–1406
67. Ulrick CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy* 1995, 25:820–827
68. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 2010, 138:682–692
69. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005, 352:2163–2173
70. Jia G, Erickson RW, Choy SF et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130:647–654
71. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011, 365:1088–1098
72. Heck S, Nguyen J, Le D-D et al. Pharmacological therapy of bronchial asthma: the role of biologicals. *Int Arch Allergy Immunol* 2015, 168:241–252
73. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ et al. Effect of SCH 55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:1655–1659
74. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* 2000, 356:2144–2148
75. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB et al. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:199–204
76. Flood-Page PT, Swenson C, Faiferman I et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176:1062–1067
77. Reddel H, Ware S, Marks G et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999, 353:364–369
78. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997, 337:1405–1411
79. Green RH, Brightling CE, Pavord ID et al. Management of asthma in adults: current therapy and future directions. *Postgrad Med* 2003, 79:259–267
80. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009, 360:985–993
81. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009, 360:973–984
82. Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012, 380:651–659
83. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014, 371:1198–1207
84. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014, 371:1189–1197
85. Nucala SmPC 2015
86. Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF et al. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2014, 11:531–536
87. Pizzichini MM, Pezzichini B, Clelland L et al. Sputum in severe exacerbations of asthma: Kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155:1501–1508
88. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:989–995
89. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy* 2016, Apr 18 doi:10.1111/all.12914

90. Ortega H, Li H, Suruki R et al. Cluster analysis and characterization of response to Mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2014, 11:1011–1017
91. Halder P, Brightling CE, Singapuri A et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: A 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133:921–923
92. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:1655–1659
93. Castro M, Mathus S, Hargreave F et al. Reslizumab for poorly controlled eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184:1125–1132
94. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:1133–1141
95. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015, 3:355–366
96. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest* 2016
97. Teva Respiratory LLC Cinqair® (reslizumab) injection for intravenous use: US prescribing information 2016 <http://www.cinqair.com>. Accessed 8 April 2016
98. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab—a humanized mAb to IL-5R alpha with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity—a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2012, 12:113–118
99. Busse WW, Katial R, Gossage D et al. Safety profile, pharmacokinetics and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:1237–1244
100. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132:1086–1096
101. Castro M, Wenzel SE, Bleeker ER et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014, 2:879–890
102. Busse WW, Ring J, Huss-Marp J et al. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb in hypereosinophilic syndromes and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:803–813
103. Boguniewicz M, Leung DYM. Targeted therapy for allergic diseases: At the intersection of cutting-edge science and clinical practice. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 135:354–356
104. Helbig G. Advances in the diagnosis and treatment of eosinophilia. *Curr Opin Hematol* 2014, 21:3–7

Αλλεργία και δυσκοιλιότητα

Κ. Πίτσιος,¹ Αικ. Συρίγου²

¹Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου,
Λευκωσία, Κύπρος,

²Αλλεργιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο
Νοσημάτων Θώρακος «Η Σωτηρία», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η δυσκοιλιότητα αποτελεί ένα συχνό παιδιατρικό πρόβλημα, με πολυπαραγοντικά αίτια. Η αλλεργία, ειδικά στο γάλα αγελάδας, θεωρείται ένα από αυτά. Οι περισσότερες από τις μελέτες που συνδέουν τη δυσκοιλιότητα με την αλλεργία στο γάλα έχουν βασιστεί στο γεγονός πως η αντικατάστασή του από υποαλλεργικά γάλατα, ή η παντελής διακοπή γαλακτοκομικών, βελτιώνει την κλινική εικόνα. Η μεθοδολογία των μελετών αυτών δεν περιλαμβάνει σαφή κατάδειξη αλλεργιολογικού μηχανισμού ακόμη κι όταν περιλαμβάνει ατοπικούς δείκτες, καθιστώντας τις αναξιόπιστες. Κι ενώ η δυσκοιλιότητα μπορεί όντως να οφείλεται στο γάλα που πίνουν τα παιδιά, το κύριο αίτιο είναι οι ιδιότητες της καζεΐνης. Ατοπικοί δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη και άλλων τροφίμων ως αίτιο δυσκοιλιότητας. Πιο χρήσιμη φαίνεται όμως πως είναι η χρήση δεικτών κυτταρομεσολαβούμενης τροφικής αλλεργίας. Σε ελληνική μελέτη φάνηκε πως το Atopy Patch Test σε παιδιατρικά περιστατικά χρόνιας δυσκοιλιότητας, μπορεί να κατευθύνει στον εντοπισμό αλλεργιογόνων, που μέσω κυτταρικού ανοσολογικού μηχανισμού μπορούν να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα. Η διακοπή τους από τη διατροφή του ασθενούς μπορεί να θεραπεύσει το πρόβλημα.

Allergy and constipation

C. Pitsios,¹ Ek. Syrigou²

¹Medical School, University of Cyprus,
Nicosia, Cyprus,

²Allergy Children and Adults Department,
“Sotiria” General Chest Diseases Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT Constipation consists an often multifactorial problem during childhood. Food allergy and mainly cow's milk allergy, is considered one of the causes of constipation. Most studies connecting constipation to cow's milk allergy, have been based on the fact that replacing cow's milk with hypoallergenic formulas, or completely stopping the ingestion of dairies, helps and improves patients' condition. However, most of these studies don't include in their methodology any investigation of a clear immunological mechanism that may connect allergy to constipation. This makes them unreliable. Although milk may truly be a cause of constipation, the main culprit is casein, with certain properties it has to constipate. Atopic indexes have been used in order to connect other food allergens with constipation, however investigating cell-mediated food allergy, using Atopy Patch Test, may be more reliable and useful. This was the conclusion of a pediatric study that took place in Greece, including cases of children suffering from chronic constipation. The study suggested that using ATP, food allergens causing constipation via a cell-mediated immunologic mechanism, can be detected. Their exclusion from patients' diet may cure constipation.

Κ. Πίτσιος

Πανεπιστημίου 1, 2109 Αγλαντζιά,
Λευκωσία, Κύπρος
e-mail: pitsios@yahoo.com

C. Pitsios

1 Panepistimiou street, 2109 Aglantzia,
Nicosia, Cyprus
e-mail: pitsios@yahoo.com

1. Εισαγωγή

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που μπορούν να προκαλέσουν τα τρόφιμα διαχωρίζονται σε τοξικές (τροφική δηλητηρίαση) και σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που μεσολαβούνται (τροφικές αλλεργίες) ή όχι από το ανοσιακό σύστημα.¹ Πολλές φορές οι όροι αλλεργία και δυσανεξία χρησιμοποιούνται καταχρηστικά για την περιγραφή μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας, ειδικά όταν ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της δεν είναι πλήρως γνωστός.

Η δυσκοιλιότητα είναι ένα συχνό παιδιατρικό πρόβλημα, αφού 1 στα 10 παιδιά θα επισκεφθεί κάποια στιγμή παιδίατρο γι' αυτόν τον λόγο.²⁻⁴ Αντίθετα δεν αποτελεί αντικείμενο της Αλλεργιολογίας, αν και η ύπαρξή της αποδίδεται συχνά, ειδικά στα παιδιά, σε τροφική αλλεργία. Άραγε συνδέεται η εικόνα του παιδιού που εμφανίζει επώδυνη κένωση, για τουλάχιστον δύο εβδομάδες και με κόπρανα σαν βοτσαλάκια, με την αλλεργία;

Μιλώντας βέβαια για τροφική αλλεργία δεν εννοούμε μόνο την IgE-μεσολαβούμενη, δηλαδή την ατοπία, αλλά και τη μη-IgE-μεσολαβούμενη ή κυτταρομεσολαβούμενη αλλεργία και φυσικά δεν εννοούμε τις αντιδράσεις δυσανεξίας.¹ Σκοπός του άρθρου αυτού είναι να εξετάσουμε τη σχέση αλλεργίας και δυσκοιλιότητας.

2. Δυσκοιλιότητα

Η δυσκοιλιότητα μπορεί να έχει επίκτητο ή συγγενές αίτιο. Το 95% πάντως των περιπτώσεων δυσκοιλιότητας χαρακτηρίζονται από λειτουργική δυσκοιλιότητα.^{5,6} Στη λειτουργική δυσκοιλιότητα παρατηρείται η εμφάνιση σκληρών κοπράνων που κάνουν επίπονη την κένωση. Αυτό προκαλεί στα παιδιά την άρνηση: δεν θέλουν να αφοδεύσουν και τελικώς συγκρατούν τα κόπρανα. Όσο περισσότερο τα κόπρανα παραμένουν στο έντερο τόσο πιο σκληρά γίνονται και τόσο δυσκολότερη κι επίπονη γίνεται η κένωση. Ως αποτέλεσμα έχουμε έναν φαύλο κύκλο που οδηγεί στην υπερπλήρωση του εντέρου και τελικά στην εγκόπριση.^{7,8}

Η λειτουργική δυσκοιλιότητα είναι περισσότερο σύμπτωμα, παρά νόσος και έχει πολυπαραγοντικά αίτια: το περιβάλλον, τη διαίτα, τους ψυχολογικούς παράγοντες αλλά ακόμη και γενετικό υπόστρωμα.^{7,8}

Η διάγνωσή της γίνεται σε παιδιά κάτω των 4 ετών όταν η δυσκοιλιότητα διαρκεί περισσότερο από 2 μήνες, ενώ σε παιδιά άνω των 4 ετών για χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός μήνα.⁹ Για τη διάγνωση χρειάζονται ακόμη 2 από τα κριτήρια που φαίνονται στον πίνακα 1.

Η θεραπεία της δυσκοιλιότητας γίνεται με τη χρήση υπακτικών.^{7,8} Υπάρχουν διάφορα υπακτικά, με διαφορετικό μηχανισμό δράσης: άλλα είναι ωσμωτικά δρώντα (λακτουλόζη, πολυαιθυλενική γλυκόλη), άλλα λιπαντικά (παραφινέλαιο) και άλλα διεγερτικά του εντέρου (σέννα).⁷ Η χρήση των υπακτικών απαιτεί σωστή εκπαίδευση τόσο του ασθενούς, όσο και του γονέα και βέβαια είναι προφανές και γνωστό πως η εισαγωγή φυτικών ινών στη διατροφή, καθώς και το νερό, βοηθούν εξαιρετικά πολύ.

3. Γάλα και δυσκοιλιότητα

Η δυσανεξία (ή πιο σωστά υπερευαισθησία) στο γάλα αγελάδας θεωρείται ένα από τα αίτια χρόνιας δυσκοιλιότητας.¹⁰⁻¹² Σύμφωνα με σχετική ανασκόπηση, το 28–68% των παιδιών (τα ποσοστά διαφέρουν στις μελέτες) ανταποκρίνονται θετικά στη διακοπή του γάλακτος αγελάδος.¹³ Βέβαια σε κάποια από τα παιδιά, το πρόβλημα μπορεί να υποτροπιάσει μέσα στα επόμενα δύο έτη.¹⁴

Η πιο πρόσφατη μελέτη σχετικά με τη σχέση αλλεργίας στο γάλα και δυσκοιλιότητας έγινε στην Τεχεράνη.¹⁵ Η διάγνωση «αλλεργίας» στο γάλα ως αίτιου δυσκοιλιότητας βασίστηκε στην ανταπόκριση των ασθενών στη διακοπή των γαλακτοκομικών. Αναφορικά με τον αλλεργιολογικό έλεγχο που είχε προηγηθεί, μόνο 1 από τα 140 παιδιά είχε θετικό SPT στο γάλα, χωρίς κλινική εικόνα αλλεργίας άμεσου τύπου.¹⁵

Πίνακας 1. Κριτήρια διάγνωσης λειτουργικής δυσκοιλιότητας, κατά ROME III.

Διάρκεια για τουλάχιστον 1 μήνα σε παιδιά <4 ετών, ή τουλάχιστον για 2 μήνες σε παιδιά >4 ετών, ΔΥΟ τουλάχιστον από τα εξής:

- Συχνότητα κενώσεων 2 ή λιγότερες σε μία εβδομάδα
- Ένα ή περισσότερα επεισόδια ακράτειας, την εβδομάδα
- Επώδυνη κένωση
- Ιστορικό κοπράνων μεγάλης διαμέτρου
- Σκληρά κόπρανα στο ορθό
- Συμπεριφορά συγκράτησης κοπράνων

Στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν 140 παιδιά τα οποία δεν είχαν ανταποκριθεί σε 3μηνη αγωγή με πολυαιθυλενική γλυκόλη. Για τις ανάγκες της μελέτης διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, με τη μία να συνεχίζει την ίδια θεραπεία, ενώ στην άλλη διακόπηκαν τελείως τα γαλακτοκομικά για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια επαναχορηγήθηκαν. Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν πως στα παιδιά που διέκοψαν τα γαλακτοκομικά βελτιώθηκε περισσότερο το πρόβλημα της δυσκοιλιότητας και με την επανεισαγωγή τους, τα 24 από τα 56 παιδιά αυτής της ομάδας την επανεκδήλωσαν.¹⁵

Πρωτόκολλα όπως αυτής της μελέτης, μπορούν να θέσουν τη διάγνωση «υπερευαισθησίας», ενοχοποιώντας δηλαδή το συγκεκριμένο τρόφιμο (ή κατηγορία τροφίμων εν προκειμένω), χωρίς όμως να ταυτοποιείται παθοφυσιολογικός μηχανισμός. Παρόμοια πρωτόκολλα έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν και έχουν δημοσιευθεί ακόμη και σε σημαντικά περιοδικά.^{11,16-18} Στις μελέτες αυτές γινόταν λόγος για «αλλεργία στο γάλα», χωρίς να αποδεικνύεται όμως αλλεργία. Μάλιστα στην πρώτη σχετική μελέτη που έχει δημοσιευθεί και θεωρείται ως άρθρο αναφοράς, αναφέρεται πως μόνο 4 από τα 21 παιδιά που βελτιώθηκαν μετά από σχετική δίαιτα μάλλον είχαν αλλεργία στο γάλα.¹¹

Ο χαρακτηρισμός, ως αλλεργικών στο γάλα, των παιδιών που μετά τη διακοπή τους βελτιώνονται όσον αφορά στη δυσκοιλιότητα, είναι το κοινό λάθος των μελετών.^{11-13,19,20} Ακόμη κι όταν μόνο το 28% των παιδιών βελτιώνονται με τη διακοπή του γάλακτος αγελάδας και μόνο στα 2/7 από τα παιδιά που είχαν κλινική βελτίωση με αυτή τη δίαιτα, υπάρχει θετικό SPT στο γάλα, τα συμπεράσματα αναφέρουν αυθαίρετα συσχέτιση αλλεργίας και δυσκοιλιότητας.^{19,20}

Αυτό που γνωρίζουμε εμπειρικά είναι πως το γάλα αγελάδας μπορεί όντως να προκαλέσει δυσκοιλιότητα στα παιδιά και όντως η διακοπή του συνδέεται με βελτίωση της δυσκοιλιότητας. Η καζεΐνη με τα μικύλλια που σχηματίζονται, φαίνεται πως είναι το αίτιο της δυσκοιλιότητας. Προσοχή για την αποφυγή παρερμηνειών απαιτείται στο ότι η καζεΐνη αποτελεί μείζον αλλεργιογόνο του γάλακτος αγελάδας, αλλά η πρόκληση δυσκοιλιότητας δεν φαίνεται να προκαλείται από ανοσολογικό μηχανισμό, ή τουλάχιστον με IgE-μεσολαβούμενο μηχανισμό.²¹

Το γάλα σόγιας δεν αποτελεί την ιδανική εναλλακτική λύση στις περιπτώσεις αλλεργίας στο γάλα αγελάδας, αφού υπάρχει περίπτωση διασταυρούμενης τροφικής αλλεργίας. Αντίθετα το γάλα σόγιας αποτελεί εναλλακτική λύση στην περίπτωση δυσκοιλιότητας.^{22,23} Καλή εναλλακτική λύση αποτελούν και τα υποαλλεργικά γάλατα με υδρολυμένη καζεΐνη, όχι όμως για να θεραπεύσουν-προστατεύσουν από αλλεργία, αλλά διότι μέσω ώσμωσης προκαλούν μαλακές κενώσεις.²⁴

Τελικώς υπάρχουν αρκετές μελέτες που απέδειξαν πως η δυσκοιλιότητα δεν συνδέεται με την ατοπία.^{3,21,25,26}

4. Η δυσκοιλιότητα ως εκδήλωση τροφικής αλλεργίας

Σε μια προσπάθεια σύνδεσης της δυσκοιλιότητας με την αλλεργία, έχει προταθεί ακόμη κι η θεωρία της υγιεινής ως κοινό αίτιο, υποθέτοντας πως η έλλειψη έκθεσης σε μικροβιακούς παράγοντες κατά τη βρεφική/νηπιακή ηλικία επηρεάζει και τους ανοσολογικούς μηχανισμούς του εντέρου, με διαταραχή της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος.²⁷ Από την άλλη έχει προταθεί και το ενδομήτριο ή και το βρεφικό στρες ως κοινός παράγοντας για εκδήλωση ατοπίας και δυσκοιλιότητας.²⁸

Μια σημαντική cohort μελέτη που εξέτασε τη σύνδεση της δυσκοιλιότητας με την αλλεργία, συμπεριέλαβε στοιχεία από τη γέννηση με επανεξέταση σε 24, 36 και 48 μήνες.²⁶ Η μελέτη εστίασε στην εκδήλωση συριττούσας αναπνοής αλλά και ατοπικής δερματίτιδας καθώς και εμφάνισης δυσκοιλιότητας.²⁶ Δεν βρέθηκε συσχέτιση δυσκοιλιότητας με ατοπική δερματίτιδα, ενώ υπήρξε συσχέτιση με το μεταλοιμώδες άσθμα. Το στοιχείο όμως που θα μπορούσε να ενοχοποιηθεί είναι όχι κάποιος κοινός ανοσολογικός μηχανισμός, αλλά το γεγονός πως τα αντιβιοτικά που λάμβαναν τα παιδιά για αντιμετώπιση των αναπνευστικών λοιμώξεων, προκαλούσαν δυσκοιλιότητα.

Σε παθολογοανατομικό επίπεδο έχει αναφερθεί πως παρατηρείται λεμφοζιδιακή υπερπλασία στο κόλον και τον τελικό ειλέο ως μακροσκοπικός δείκτης δυσκοιλιότητας προκαλούμενης από αλλεργία στο γάλα, όπως επίσης και αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων και γδ⁺ T-λεμφοκυττάρων σε βιοψίες στον ειλέο και το κόλον.²⁹

Χρήσιμα πάντως είναι τα συμπεράσματα μιας μελέτης παιδιών με δυσανεξία στο γάλα και σε άλλα τρόφιμα, που τους προκαλούσαν δυσκοιλιότητα, επιβεβαιωμένη με δίαιτα αποφυγής και επανεισαγωγή τους στη διατροφή. Με προσεκτική χρήση του όρου δυσανεξία (αντί για αλλεργία), οι ερευνητές έδειξαν τη συσχέτιση της δυσκοιλιότητας με ηωσινοφιλική-πρωκτίτιδα.³⁰

Θεωρούμε πως το λάθος της συντριπτικής πλειοψηφίας όσων θέλησαν να συσχετίσουν τη δυσκοιλιότητα με την αλλεργία ήταν η μονομερής μελέτη των ατοπικών δεικτών, που πολλές φορές ήταν και ατελής, χωρίς να έχει μελετηθεί η κυτταρομεσολαβούμενη αλλεργία. Ένα εύλογο άλλωστε ερώτημα είναι το γιατί η ατοπία, που έχει υψηλό επιπολασμό και σε ενήλικες δεν προκαλεί δυσκοιλιότητα στις μεγαλύτερες ηλικίες. Ακόμη κι αν μιλάμε για τροφική αλλεργία και μόνο, καμία μελέτη δεν έχει κάνει σαφή συσχέτιση της αλλεργίας σε άλλα τρόφιμα με τη δυσκοιλιότητα.

Ένας IgE-μεσολαβούμενος μηχανισμός προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις άμεσου τύπου και σπάνια συνδέεται με επιβραδυνόμενες αντιδράσεις. Ακόμη και στην ατοπική δερματίτιδα στην οποία συμμετέχει ο μηχανισμός αυτός, τα λεμφοκύτταρα παίζουν βασικό παθοφυσιολογικό ρόλο. Στη συνέχεια ακολουθεί η περιγραφή μιας μελέτης που έδειξε πως δεν χρειάζεται διερεύνηση της IgE, αλλά της κυτταρικής ανοσίας, προκειμένου να αποκλειστεί η αλλεργία ως αίτιο δυσκοιλιότητας.³¹

5. Η ελληνική εμπειρία

Η τροφική αλλεργία σε παιδιά με χρόνια δυσκοιλιότητα, μελετήθηκε και στη χώρα μας και θα αναφερθούμε πιο αναλυτικά στη μεθοδολογία αλλά και στα αποτελέσματά της.³¹ Η μελέτη αξιολόγησε την κλινική ανταπόκριση παιδιών σε υποαλλεργική δίαιτα που βασίστηκε στον αλλεργιολογικό έλεγχο των παιδιών με SPT και ειδικές IgE, καθώς και με atopy patch tests (APT). Μελετήθηκε ακόμη η διαφορετική επίδραση της αλλεργίας στη δυσκοιλιότητα στα βρέφη και τα μεγαλύτερα παιδιά, καθώς και το απαιτούμενο διάστημα υποαλλεργικής δίαιτας για την ίαση.

Στη μελέτη συμμετείχαν 54 παιδιά στα οποία είχε τεθεί η διάγνωση χρόνιας δυσκοιλιότητας, σύμφω-

να με τα κριτήρια κατά ROME III (πίνακας 1). Τα παιδιά δεν είχαν ανταποκριθεί σε αγωγή με υπακτικά επί τρίμηνο. Ο αλλεργιολογικός έλεγχος (SPT, sIgE, APT) έγινε για τις τροφές: γάλα, αυγό, σιτάρι, ρύζι, καλαμπόκι, πατάτα, κοτόπουλο, μοσχάρι και σόγια. Με συνολικά 32 από τα 54 παιδιά με δυσκοιλιότητα που εξετάσθηκαν, το σιτάρι ήταν το τρόφιμο με τη μεγαλύτερη συχνότητα θετικού APT (21/32), ακολουθούμενου από το αυγό (16/32), ενώ το γάλα βρέθηκε θετικό μόνο σε 3/32 παιδιά.

Βάσει των αποτελεσμάτων δόθηκε δίαιτα αποφυγής και οδηγία επανεξέτασης σε 8 εβδομάδες, 6, 12 μήνες και 2 έτη μετά την αρχική εκτίμηση. Οι ασθενείς που παρουσίασαν βελτίωση υποβάλλονταν (κατά τις επισκέψεις των 8 εβδομάδων, 6 ή 12 μηνών) σε ανοιχτή δοκιμασία πρόκλησης, με το τρόφιμο που είχε διακοπεί και σε αύξουσες δόσεις: 1 g, 5 g, 10 g και 20 g. Σε περίπτωση που κατά τις επόμενες 3 εβδομάδες επανεισαγωγής του στη διατροφή επανεμφανιζόταν δυσκοιλιότητα, δινόταν οδηγία εκ νέου αποφυγής του τροφίμου.

Μετά την πρώτη επανεξέταση των 8 εβδομάδων τα 28/32 παιδιά που είχαν πάρει δίαιτα βασισμένη στα APT παρουσίασαν βελτίωση, αλλά η ανοιχτή πρόκληση απέβη θετική σε όλους, οπότε δόθηκε οδηγία συνέχισής της, μέχρι τους 6 μήνες οπότε και επανεξετάσθηκαν. Τελικά σε 6/28 παιδιά τα συμπτώματα υποχώρησαν τελείως στους 6 μήνες σε 19/28 στους 12 και σε 3/28 υποχώρησε στους 24 μήνες δίαιτας, διάγνωση που τέθηκε βάσει των αρνητικών προκλήσεων.

Τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν σαφώς χρήσιμα και το πρωτότυπο πρωτόκολλο μένει να επαναληφθεί από άλλους μελετητές για επιβεβαίωση της συσχέτισης κυτταρομεσολαβούμενης αλλεργίας με τη δυσκοιλιότητα. Μια ένσταση που μπορεί να θέσει κάποιος είναι η επίδραση της φυσικής πορείας της νόσου στην ύφεση της δυσκοιλιότητας, κάτι που θα πρέπει να μελετηθεί με παράλληλη ομάδα ελέγχου και με τη δυσκολία σχεδιασμού, από άποψη δεοντολογίας.

6. Επίλογος

Η αλλεργία στο γάλα ως αίτιο δυσκοιλιότητας, παρά την πλούσια βιβλιογραφία, δεν έχει τεκμηριωθεί. Οι μελέτες που αντικρούουν τη σχέση IgE-

μεσολαβούμενης αλλεργίας και δυσκοιλιότητας έχουν αντίθετα πιο προσεκτικό σχεδιασμό και αξιόπιστα αποτελέσματα, ενώ η γνώση του ανοσολογικού μηχανισμού της αλλεργίας μπορεί από μόνη της να θέσει σε αμφισβήτηση αυτή τη συσχέτιση. Αντιθέτως η

κυτταρομεσολαβούμενη αλλεργία φαίνεται να έχει πιο πιθανή συσχέτιση και η διερεύνησή της με τη χρήση APT είναι πολλά υποσχόμενη, αφού μπορεί να καθορίσει μια δίαιτα αποφυγής με ευνοϊκά αποτελέσματα.

Βιβλιογραφία

- Valenta R, Hochwallner H, Lihnant B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology* 2015, 148:1120–1131
- Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and long-term follow up. *Gut* 1993, 34:1400–1404
- Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr* 2005, 146:359–363
- Roma-Giannikou E, Avramidis D, Gianniou M et al. Epidemiology of chronic constipation in Greek children. *Hell J Gastroenterol* 1999, 12:58–62
- Agarwal J. Chronic constipation. *Indian J Pediatr* 2013, 80:1021–1025
- Afzal NA, Tighe MP, Thomson MA. Constipation in children. *Italian J Pediatr* 2011, 37:28
- Colombo JM, Wassom MC, Rosen JM. Constipation and encopresis in childhood. *Pediatr Rev* 2015, 36:392–401
- NICE Guidelines: Constipation in children. Internet Communication 2010[<http://www.nice.org.uk/guidance/CG99>]. Πρόσβαση έγινε: 20/5/16
- Rasquin A, Di LC, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006, 130:1527–1537
- Van Ginkel R, Reitsma JB, Buller HA et al. Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology* 2003, 125:357–363
- Iacono G, Carrocio A, Cavataio et al. Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy. *J Pediatr* 1995, 126:34–39
- Iacono G, Cavataio F, Montalto G et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998, 339:1100–1104
- Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics* 2003, 111:S1609
- Auth MK, Vora R, Farrelly P, Baillie C. Childhood Constipation. *BMJ* 2012, 345:e7309
- Dehghani SM, Ahmadpour B, Haghighat M, Kashef S, Imanieh MH, Soleimani M. The role of cow's milk allergy in pediatric chronic constipation: a randomized clinical trial. *Iran J Pediatr* 2012, 22:468–474
- Buisseret PD. Common manifestations of cow's milk allergy in children. *Lancet* 1978, 11:304–305
- Chin KC, Tarlow MJ, Allfree AJ. Allergy to cow's milk presenting as chronic constipation. *Br Med J* 1983, 287:1593
- Vanderhoof JA, Perry D, Hanner TL, Young RJ. Allergic constipation; association with infantile milk allergy. *Clin Pediatr* 2001, 40:399–402
- Daher S, Tahan S, Sole D, Naspitz CK, Da Silva Patricio FR, Neto UF et al. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001, 12:339–342
- El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, Daoud SD. Cow's milk allergy related pediatric constipation: appropriate time of milk tolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 2010, 21:407–412
- Irastorza I, Ibanez B, Delgado-Sanzonetti L, Maruri N, Vitoria JC. Cow's-milk-free diet as a therapeutic option in childhood chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010, 51:171–176
- Nadasdi M. Tolerance of a soy formula by infants and children. *Clin Ther* 1992, 14:236–241
- Crowley ET, Williams LT, Roberts TK, Dunstan RH, Jones PD. Does milk cause constipations? A crossover dietary trial. *Nutrients* 2013, 5:253
- Vandenplas Y, Gottrand F, Veerman-Wauters G, De Greef E, Devreker T, Hauser B et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. *Acta Paediatr* 2012, 101:1105
- Simeone D, Miele E, Boccia G, Marino A, Troncone R, Staiano A. Prevalence of atopy in children with chronic constipation. *Arch Dis Child* 2008, 93:1044–1047
- Kiefte-de Jong JC, Lebon A, Jaddoe VW, Hofman A, de Jongste JC, Moll HA. Is there an association between wheezing and constipation in preschool children? Explanations from a longitudinal birth cohort. *BMJ Open* 2011, 1:e000237
- Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology* 2007, 212:441–452
- Essex MJ, Klein MH, Cho E et al. Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later stress exposure: effects on cortisol and behavior. *Biol Psychiatry* 2002, 52:776–784
- Turunen S, Karttunen TJ, Kukkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr* 2004, 145:606–611
- Caroccio A, Scalici C, Maresi E, Di Palma L, Cavataio F, Noto D et al. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation. *Scand J Gastroenterol* 2006, 40:33–42
- Syrigou EI, Pitsios C, Panagiotou I, Chouliaras G, Kitsiou S, Kanariou M et al. Food allergy-related paediatric constipation: the usefulness of atopy patch test. *Eur J Pediatr* 2011, 170:1173–1178

Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα: Τι γνωρίζουμε μέχρι σήμερα και τι πρέπει να μάθουμε στο μέλλον

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

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η Ηωσινοφιλική Οισοφαγίτιδα (Eosinophilic Esophagitis/ΕοΕ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του οισοφάγου και ηωσινοφιλική διήθηση του επιθηλίου του οισοφάγου χωρίς να υφίσταται άλλη γνωστή αιτία που μπορεί να προκαλέσει την ηωσινοφιλία αυτού του οργάνου. Φαίνεται ότι τα τελευταία χρόνια, συγκριτικά με το παρελθόν, έχει αυξηθεί η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΕοΕ τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Στην παθογένεια της ΕοΕ μεσολαβεί ανοσολογικός μηχανισμός με τα τροφικά και τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα να πυροδοτούν την Th2 φλεγμονώδη απάντηση. Τα μεγάλα παιδιά και οι ενήλικες παρουσιάζουν συχνά συμπτώματα δυσφαγίας και ενσφήνωσης τροφής, ενώ η κλινική εικόνα στα βρέφη και στα μικρότερα παιδιά εκδηλώνεται με ποικιλία μη ειδικών συμπτωμάτων (κοιλιακά άλγη, ναυτία, έμετος, προβλήματα διατροφής και διαταραχή της ανάπτυξης). Η διάγνωση της ΕοΕ επιβεβαιώνεται όταν τα συμπτώματα της νόσου συνοδεύονται από αυξημένα ηωσινόφιλα στη βιοψία του βλεννογόνου του οισοφάγου (≥ 15 eos/hpf). Σχετικά πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι σε ένα ποσοστό ασθενών με οισοφαγική ηωσινοφιλία υπάρχει επαρκής ανταπόκριση (σε κλινικό και ιστοπαθολογικό επίπεδο) στη χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων (Proton Pump Inhibitor/PPI). Η κλινι-

Eosinophilic esophagitis: What we know until today and what we need to know in the future

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

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

ABSTRACT Eosinophilic Esophagitis (EoE) is a chronic inflammatory condition characterized by esophageal dysfunction and eosinophilic infiltrate in the esophageal epithelium in the absence of other potential causes of eosinophilia. EoE is increasing in incidence and prevalence and is a major cause of gastrointestinal morbidity among children and adults. EoE is thought to be immune mediated with food or environmental antigens stimulating a T-helper (Th2) inflammatory response. Adults typically present with dysphagia and a history of food impaction. Children may have a wide variety of nonspecific symptoms including feeding, difficulty, nausea, vomiting, heartburn and failure to thrive. Diagnosis should be considered in patients with histological evidence of eosinophilia (≥ 15 eos/hpf) on esophageal biopsy. More recently, it has been observed that a significant percentage of patients with esophageal eosinophilia respond both clinically and histologically to Proton Pump inhibitor (PPI) therapy. This disorder has been named PPI-responsive eosinophilia (PPI-REE). EoE is frequently associated with concomitant atopic diseases and IgE-sensitization to food allergens and aeroallergens. Topical corticosteroids, elimination diets and esophageal dilations are effective options for both induction and maintenance therapy in EoE.

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

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

κή αυτή οντότητα χαρακτηρίστηκε ως οισοφαγική ηωσινοφιλία που ανταποκρίνεται στους PPI (PPI-Responsive Esophageal Eosinophilia/PPI-REE). Η ΕοΕ πολύ συχνά συσχετίζεται με άλλα συνυπάρχοντα ατοπικά νοσήματα και IgE-ευαισθητοποίηση σε τροφικά και εισπνεόμενα αλλεργιογόνα. Η αντιμετώπιση και η θεραπευτική προσέγγιση της ΕοΕ περιλαμβάνει τη διαίτα, τη χορήγηση τοπικών στεροειδών (στον οισοφάγο) και τις διαστολές του οισοφάγου. Οι δίαιτες που εφαρμόζονται είναι οι εξής: (α) στοιχειακή (με βάση τα αμινοξέα), (β) στοχευμένη (με βάση τον αλλεργιολογικό έλεγχο/δερματικές δοκιμασίες νυγμού και atopy patch tests στις τροφές) και (γ) τις εμπειρικές (δίαιτα αποκλεισμού 6 τροφών ή 4 τροφών ή μόνο γάλακτος). Πολλά θέματα που αφορούν στην ΕοΕ δεν είναι γνωστά και αναμένουν τις κατάλληλες απαντήσεις στο μέλλον όπως οι φαινότυποι της νόσου, καθορισμός κριτηρίων θεραπείας, ο ρόλος της θεραπείας συντήρησης, αντιμετώπιση της ανθεκτικής μορφής ΕοΕ κ.λπ.

Dietary therapy with elimination of causative food allergens could provide a durable long-term solution. Dietary therapy in EoE consists of elemental diet, targeted diet (eliminates foods on the basis of allergy testing/Skin prick tests and atopy patch tests) and empirical elimination diet (elimination 6 foods or 4 foods or only milk). There are a number of unresolved issues in EoE, including phenotypes, optimal treatment endpoints, the role of maintenance therapy, treatment of refractory EoE etc.

1. Εισαγωγή

Η ηωσινοφιλία του οισοφάγου περιγράφηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1970 πλην όμως επικρατούσε η άποψη ότι η παρουσία των ηωσινοφίλων στο επιθήλιο του οισοφάγου οφείλεται στην οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση.¹ Έτσι, χρειάστηκε να φθάσουμε περίπου στα μέσα της δεκαετίας του 1990 για να αναγνωρισθεί η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (Eosinophilic Esophagitis/EoE) ως διακριτή κλινικοπαθολογική οντότητα.² Έκτοτε το ενδιαφέρον για το νέο αυτό νόσημα παραμένει σε υψηλό επίπεδο εκ μέρους της παγκόσμιας ιατρικής κοινότητας και αυτό αποτυπώνεται στη διεθνή βιβλιογραφία.²⁻²² Αξίζει να αναφέρουμε ότι σε διάστημα μόλις 6 ετών έχουν δημοσιευθεί 3 φορές διεθνείς οδηγίες ομοφωνίας για την ΕοΕ (η πρώτη το 2007²³ και με αναθεώρηση το 2011²⁴ αλλά και το 2013²⁵) γεγονός που αποδεικνύει την προσθήκη νέων γνώσεων σε διαγνωστικό και θεραπευτικό επίπεδο.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα περιγραφούν τα χαρακτηριστικά της ΕοΕ, με έμφαση κυρίως στα κλινικά δεδομένα της νόσου, τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες, σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές που έχουμε στη διάθεσή μας. Επίσης θα προσπαθήσουμε να αναφέρουμε όλες τις προοπτικές που αφορούν στην ΕοΕ και υπογραμμίζουν την ανάγκη για την απόκτηση νέων γνώσεων στην ενδιαφέρουσα αυτή κλινικοπαθολογική οντότητα.

2. Ορισμός

Η ΕοΕ είναι μια χρόνια νόσος στην παθογένεια της οποίας μεσολαβεί ανοσολογικός μηχανισμός.²³⁻²⁵ Για τη διάγνωση είναι απαραίτητα τα εξής κριτήρια: (α) συμπτώματα δυσλειτουργίας του οισοφάγου, (β) ηωσινοφιλική φλεγμονή που εντοπίζεται στον οισοφάγο και διαπιστώνεται με την παρουσία τουλάχιστον 15 ηωσινοφίλων/οπτικό πεδίο (eos/hpf) στη βιοψία του βλεννογόνου του οισοφάγου και (γ) αποκλεισμός άλλων γνωστών παραγόντων που

μπορεί να προκαλέσουν οισοφαγική ηωσινοφιλία συμπεριλαμβανομένης της οισοφαγικής ηωσινοφιλίας που ανταποκρίνεται στους αναστολείς αντλίας πρωτονίων (Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia (PPI-REE)).^{24,25} Για την εκπλήρωση του 3ου κριτηρίου στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία με PPI πριν από την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΕοΕ (οι ασθενείς με οισοφαγική ηωσινοφιλία που ανταποκρίνονται στη χορήγηση PPI δεν έχουν ΕοΕ). Η τελική διάγνωση της ΕοΕ τίθεται όταν ο ιατρός έχει στη διάθεσή του όλα τα απαραίτητα κλινικά ευρήματα και τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά.

3. Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της ΕοΕ εκτιμάται ότι κατά μέσον όρο ανέρχεται περίπου στο 0,4% σε παιδιά και ενήλικες που προέρχονται από χώρες με τον λεγόμενο δυτικό τρόπο ζωής. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα κυριότερα γνωστά χαρακτηριστικά που αφορούν στην επιδημιολογία της νόσου.²⁶

4. Παθογένεια

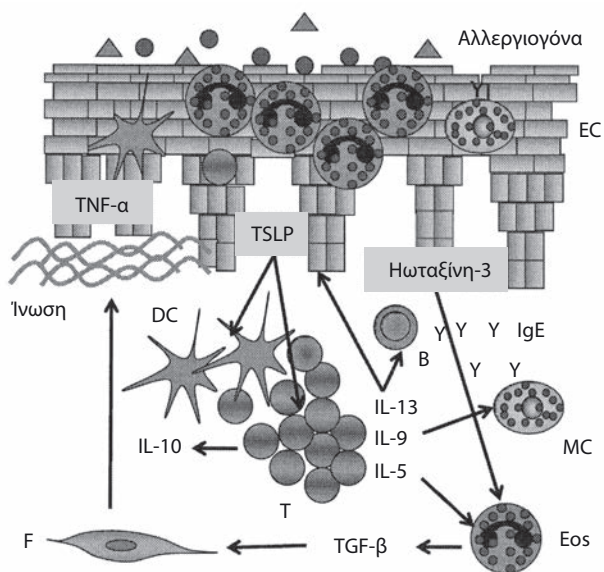
Η ΕοΕ χαρακτηρίζεται ως χρόνια, κυτταροεξαρτώμενη ανοσολογικής προέλευσης τροφική αλ-

λεργία που συσχετίζεται με τα ατοπικά νοσήματα και περιλαμβάνει την ηωσινοφιλία του οισοφάγου και την επικράτηση της φλεγμονής που εκπορεύεται από τα Τ-βοηθητικά κύτταρα τύπου 2 (T-helper type 2/Th2). Η παθογένεια της ΕοΕ δεν είναι επακριβώς γνωστή πλην όμως φαίνεται ότι έχει πολυπαραγοντικό χαρακτήρα με τη συμμετοχή γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.²³⁻²⁵

Η γενετική προδιάθεση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της ΕοΕ.²⁷ Έτσι, τα μέλη μιας οικογένειας παρουσιάζουν τη νόσο με τη σχέση κινδύνου για τα αμφιθαλή αδέρφια να είναι 80 (40 φορές υψηλότερη συγκριτικά με το άσθμα).²⁷ Σε μια εργασία που χρησιμοποιήθηκε ένα στατιστικό μοντέλο οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η συμμετοχή της κληρονομικότητας στον κίνδυνο ανάπτυξης της ΕοΕ είναι 14,5% ενώ η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων ανέρχεται στο 80%.²⁸ Οι υποκείμενες ανοσολογικές αντιδράσεις στην ΕοΕ διαμεσολαβούνται τόσο διαμέσου της ανοσοσφαιρίνης Ε (IgE) όσο και με άλλους ανεξάρτητους μηχανισμούς στους οποίους συμμετέχουν διάφορα κύτταρα όπως είναι τα μαστοκύτταρα, τα Τ-λεμφοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα. Στο σχήμα 1 φαίνεται σε γραφική παράσταση η ανοσοπαθογένεια της ΕοΕ.^{6,21,27}

Πίνακας 1. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της ΕοΕ.²⁶

1. Επίπτωση: 0,7–10 περιστατικά ΕοΕ/100.000 πληθυσμού/έτος (Ευρώπη, ΗΠΑ)
2. Επιπολασμός: 10–57 περιστατικά ΕοΕ/100.000 πληθυσμού (Ευρώπη, ΗΠΑ)
3. Ο επιπολασμός της ΕοΕ φαίνεται ότι έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια συγκριτικά με το παρελθόν (δεν είναι απόλυτα γνωστό κατά πόσο η αύξηση αυτή είναι πραγματική ή αντανακλά το αυξημένο ενδιαφέρον των ιατρών για τη νόσο)
4. Η έναρξη της ΕοΕ συνήθως συμβαίνει στην παιδική ηλικία και μέχρι την τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής
5. Η ΕοΕ προσβάλλει κυρίως λευκούς, μη ισπανόφωνους ατοπικούς ενήλικες (ΗΠΑ)
6. Ο επιπολασμός της ΕοΕ φαίνεται ότι είναι χαμηλός σε πληθυσμούς που προέρχονται από την Αφρική, την Ασία και τη Νότιο Αμερική
7. Η ΕοΕ προσβάλλει περισσότερο συχνά τους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες (η σχέση άνδρες/γυναίκες ανέρχεται σε 3:1)
8. Η ΕοΕ διαπιστώνεται περισσότερο συχνά σε χώρες-περιοχές με ψυχρές και ξηρές κλιματολογικές συνθήκες
9. Παράγοντες κινδύνου για ΕοΕ: Χρήση αντιβιοτικών, προωρότητα, μη αποκλειστικός μητρικός θηλασμός και καισαρική τομή. Παράγοντας προστασίας για ΕοΕ: λοίμωξη από *H. Pylori* (ίσως οι λοιμώξεις ασκούν προστατευτικό ρόλο)
10. Κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για ΕοΕ: Οικογενειακό ιστορικό ΕοΕ σε συγγενείς α' βαθμού και η παρουσία άλλων αλλεργικών νοσημάτων στον ασθενή (αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, ατοπική δερματίτιδα, τροφική αλλεργία)



Σχήμα 1. Παθογενετικοί μηχανισμοί της ΕοΕ.⁶ EC: Επιθηλιακά κύτταρα, IL: Ιντερλευκίνη, Allergens: Αλλεργιογόνα, B: Β-λεμφοκύτταρα, T: Τ-λεμφοκύτταρα, MC: Μαστοκύτταρα, Eos: Ηωσινόφιλα, Eotaxin-3: Ηωταξίνη-3, TNF-α: Παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α, TGF-β: Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-β, DC: Δενδριτικά κύτταρα, Fibrosis: Ίνωση, TSLP: Θυμική στρωματική λυμφοποιητίνη, F: Ινοβλάστες.

Έτσι, στην ΕοΕ τα αντιγονικά ερεθίσματα (αλλεργιογόνα) θεωρούνται τα αεροαλλεργιογόνα και τα τροφικά αλλεργιογόνα (σχήμα 1).⁶ Τα επιθηλιακά κύτταρα (EC) του οισοφάγου τα οποία ενεργοποιούνται από τη δράση της ιντερλευκίνης-13 (IL-13) συμμετέχουν και ενισχύουν τη φλεγμονώδη διαδικασία. Η IL-13 είναι πιθανό ότι συμμετέχει και στη μεταβολή (διαταραχή) της λειτουργίας του φραγμού που διαπιστώνεται στον οισοφάγο κατά την ΕοΕ (διάταση των ενδοεπιθηλιακών διαστημάτων, διαταραχή της λειτουργίας του επιθηλιακού φραγμού και ρύθμιση προς τα κάτω των πρωτεϊνών που συσχετίζονται με τη λειτουργία του φραγμού). Εκτός από την IL-3 σημαντικό ρόλο στην ΕοΕ φαίνεται ότι διαδραματίζει και η IL-15. Η θυμική στρωματική λυμφοποιητίνη (TSLP) προάγει τη διαμέσου των δενδριτικών κυττάρων (DC) διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων σε Th2 λεμφοκύτταρα. Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) αυξάνει τα μόρια προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η ηωταξίνη-3 (Eotaxin-3) προσελκύει τα ηωσινόφιλα (Eos).⁶

Η IL-13 ενισχύει την παραγωγή της ανοσοσφαιρίνης E (IgE) από τα β-λεμφοκύτταρα. Η IL-9 ενεργοποιεί τα μαστοκύτταρα (MC) στα οποία δεσμεύεται η IgE διαμέσου των υποδοχέων υψηλής συγγένειας για την IgE. Η IL-5 ενεργοποιεί τα ηωσινόφιλα και καθυστερεί την απόπτωση αυτών. Επίσης τα ηωσινόφιλα παράγουν τον αυξητικό παράγοντα μετασχηματισμού-β (TGF-β) ο οποίος ενεργοποιεί τους ινοβλάστες (F) για την παραγωγή διαφόρων πρωτεϊνών που οδηγούν στην αναδόμηση (remodeling) και την ίνωση του βλεννογόνου του οισοφάγου. Ακόμη τα ηωσινόφιλα μπορεί να καταστρέφουν τα επιθηλιακά κύτταρα με την απελευθέρωση κατιονικών πρωτεϊνών που ασκούν κυτταροτοξική δράση. Τέλος όπως είναι γνωστό τα μαστοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα παράγουν και άλλους φλεγμονώδεις μεσολαβητές οι οποίοι βοηθούν στη χημειοταξία των λευκοκυττάρων που μεταναστεύουν στην επιθηλιακή στιβάδα του οισοφάγου.^{6,28,29}

5. Ο ρόλος της αλλεργίας

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΕοΕ (σχεδόν το 80–90%) είναι ατοπικοί και εκδηλώνουν ταυτόχρονα και άλλη αλλεργική προέλευσης νόσο όπως άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, τροφική αλλεργία διαμέσου IgE μηχανισμού, κνίδωση και ατοπική δερματίτιδα. Σε ορισμένες μελέτες φαίνεται ότι μπορεί να υπάρχει μια εποχική διαφοροποίηση στη διάγνωση της ΕοΕ γεγονός που αποδεικνύει έναν πιθανό ρόλο για τα αεροαλλεργιογόνα στην παθογένεια της νόσου, τουλάχιστον σε ορισμένους ασθενείς. Επίσης, οι περισσότεροι ασθενείς με ΕοΕ έχουν υψηλά επίπεδα ολικής IgE και ειδικής IgE στον ορό έναντι διαφόρων αεροαλλεργιογόνων και τροφικών αλλεργιογόνων. Η φλεγμονή που διαπιστώνεται στην ΕοΕ είναι τυπική και χαρακτηρίζεται ως αλλεργική με τη συμμετοχή ηωσινοφίλων, μαστοκυττάρων και Th2 κυτταροκινών (IL-4, IL-5, IL-13). Η δυσλειτουργία του φραγμού στην ΕοΕ έχει παρόμοια χαρακτηριστικά με την αντίστοιχη που διαπιστώνεται στο δέρμα σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Τέλος ο ρόλος των τροφικών αλλεργιογόνων που συμμετέχουν στην παθογένεια της ΕοΕ, είτε με IgE μηχανισμό είτε διαμέσου των Τ-λεμφοκυττάρων, είναι σημαντικός

και έχει τεκμηριωθεί στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με τη νόσο (κυρίως σε παιδιά αλλά και σε ενήλικες). Έτσι, παρά το γεγονός ότι δεν διαπιστώνεται πάντοτε η IgE-διαμεσολαβούμενη αντίδραση, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η ΕοΕ αποτελεί μια νόσο που προκαλείται κυρίως από την έκθεση σε εξωγενή αντιγόνα, τα περισσότερα από τα οποία είναι αλλεργιογόνα.²²

6. Κλινική εικόνα

Τα παιδιά συνήθως παρουσιάζουν μια ποικιλία συμπτωμάτων που εξαρτώνται από την ηλικία. Έτσι, τα βρέφη συχνά παρουσιάζουν ευερεθιστότητα/ανησυχία, προβλήματα στη διατροφή, εμέτους και κοιλιακά άλγη. Αντίθετα τα μεγαλύτερα παιδιά-έφηβοι, όπως και οι ενήλικες, παρουσιάζουν συμπτώματα δυσφαγίας, αίσθημα καύσου και ενσφήνωση τροφής στον οισοφάγο. Η ΕοΕ αποτελεί την κύρια αιτία που προκαλεί ενσφήνωση τροφής στον οισοφάγο σε νεαρούς ενήλικες άνδρες. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα συμπτώματα της ΕοΕ σε παιδιά και ενήλικες. Γενικά, όταν τα συμπτώματα είναι παρόμοια με εκείνα της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (Gastroesophageal Reflux Disease, GERD) και δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στην κατάλληλη αγωγή (χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων/Proton

Pump Inhibitor, PPI) τότε η διάγνωση της ΕοΕ είναι πιθανή.^{6,19}

7. Διάγνωση

Η διήθηση του επιθηλίου του οισοφάγου με ηωσινόφιλα αποτελεί το χαρακτηριστικό εύρημα της οισοφαγικής ηωσινοφιλίας (ο οισοφάγος είναι το μόνο τμήμα της πεπτικής οδού που φυσιολογικά στερείται ηωσινοφίλων). Το διαγνωστικό κριτήριο για την ΕοΕ είναι η παρουσία τουλάχιστον 15 eos/hpf σε βιοψία του οισοφάγου μετά από οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση (esophagogastroduodenoscopy, EGD). Τα χαρακτηριστικά ευρήματα του οισοφάγου στην ΕοΕ που προκύπτουν τόσο από την ενδοσκόπηση (EGD) όσο και από τη βιοψία (ιστολογικά χαρακτηριστικά) παρουσιάζονται στον πίνακα 3.^{19,27}

Σχετικά πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ορισμένοι ασθενείς με οισοφαγική ηωσινοφιλία ανταποκρίνονται ικανοποιητικά (όσον αφορά στα συμπτώματα και ιστολογικά) στη χορήγηση PPI και αποτελούν την κατηγορία εκείνη που χαρακτηρίζεται με τον όρο PPI-REE.^{24,25} Έτσι, 2 διακριτές κλινικές οντότητες περιλαμβάνονται πλέον κάτω από την ομπρέλα της οισοφαγικής ηωσινοφιλίας: η ΕοΕ και η PPI-REE που διακρίνονται από το κατά πόσο υπάρχει

Πίνακας 2. Συμπτώματα της ΕοΕ.^{6,19}

1. Παιδιά

- Κοιλιακά άλγη
- Πόνος στο στήθος
- Αίσθημα καύσου
- Βήχας
- Ελαττωμένη όρεξη
- Δυσφαγία (ιδιαίτερα στις στερεές τροφές)
- Πνιγμονή
- Ναυτία
- Τάση για έμετο/εμέτους
- Παλινδρόμηση τροφής
- Διαταραχές του ύπνου
- Διαταραχές της ανάπτυξης (βάρος)

2. Ενήλικες

- Δυσφαγία
- Ενσφήνωση τροφής
- Οπισθοστερνικός πόνος

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα του οισοφάγου στην ΕοΕ.^{19,27}

• Ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά

1. Αύλακες ή σχισμές
2. Οισοφαγικοί δακτύλιοι
3. Λευκά εξιδρώματα/πλάκες
4. Οζίδια
5. Ελάττωση της διαμέτρου του αυλού (στένωση)
6. Διαβρώσεις, σχισμές, έλκη
7. Εξίδρωση βλεννογόνων
8. Εύθραυστος βλεννογόνο

• Ιστολογικά χαρακτηριστικά

1. Υπερπλασία βασικής στιβάδας
2. Ηωσινοφιλικά μικροαποστήματα
3. Αποκοκκιωμένα ηωσινόφιλα
4. Διάταση των ενδοκυττάρων διαστημάτων (σπογγίωση)
5. Υποεπιθηλιακή ίνωση
6. Λεμφοκύτταρα στον βλεννογόνο
7. Διήθηση με ηωσινόφιλα (≥ 15 /hpf)

ελάττωση της ηωσινοφιλίας του οισοφάγου με τη χορήγηση PPI. Στο σχήμα 2 παρουσιάζεται ο διαγνωστικός αλγόριθμος για την οισοφαγική ηωσινοφιλία (EoE vs PPI-REE).²⁵ Από τα παραπάνω διαγνωστικά κριτήρια, προβληματισμός υπάρχει για τον αριθμό των 15 ηωσινοφίλων/hpf που αποτελεί το όριο διάκρισης (cut off) και την αγωγή με PPI (δόση και διάρκεια). Κατάλληλη θεραπεία με PPI θεωρείται η χορήγηση 20–40 mg, 2 φορές/ημέρα για τους ενήλικες και 1 mg/kg βάρους σώματος, 2 φορές/ημέρα για τα παιδιά. Η διάρκεια της χορήγησης των PPI πρέπει να είναι τουλάχιστον για 8 εβδομάδες (8–12 εβδομάδες). Ένα ενδιαφέρον ερώτημα είναι το κατά πόσο η PPI-REE αποτελεί μια διακριτή κλινική οντότητα από την EoE ή είναι τελικά μια ποικιλία ή φαινότυπος της EoE. Είναι γεγονός ότι αρκετά ευρήματα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η PPI-REE μάλλον αποτελεί τελικά ένα είδος ή ποικιλία/φαινότυπο της EoE.³⁰

8. Διαφορική διάγνωση

Η οισοφαγική ηωσινοφιλία δεν είναι ειδική για την EoE. Έτσι, όπως φαίνεται στον πίνακα 4, στη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να λάβουμε υπόψη και άλλα νοσήματα. Η ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα με συμμετοχή του οισοφάγου θα εκτιμηθεί με βιοψίες από τον γαστρικό βλεννογόνο και τον δωδεκαδάκτυλο. Το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο είναι πιθανό όταν

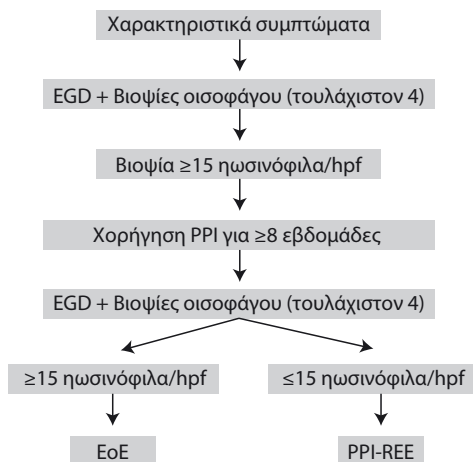
Πίνακας 4. Διαφορική διάγνωση οισοφαγικής ηωσινοφιλίας.¹⁵

1. Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα
2. Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (GERD)
3. Οισοφαγική ηωσινοφιλία που ανταποκρίνεται στη χορήγηση PPI (PPI-REE)
4. Κοιλιοκάκη
5. Ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα (με συμμετοχή του οισοφάγου)
6. Νόσος Crohn
7. Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο
8. Αχαλασία οισοφάγου
9. Αγγειίτιδα, πέμφιγα, νοσήματα του συνδετικού ιστού
10. Λοιμώξεις (μύκητες, ιοί)
11. Νόσος (αντίδραση) μοσχεύματος έναντι ξενιστή

ο αριθμός των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα είναι μεγαλύτερος από 1.500×10^9 κύτταρα/L. Οι άλλες αιτίες της οισοφαγικής ηωσινοφιλίας είναι σχετικά σπάνιες και μπορεί να διαπιστωθούν από το ιστορικό, τα συμπτώματα και τον εργαστηριακό έλεγχο. Συμπερασματικά στη διαφορική διάγνωση θα πρέπει κυρίως να λάβουμε υπόψη τη GERD και τη PPI-REE οι οποίες αποτελούν τις πλέον συχνές κλινικές οντότητες που πρέπει να διακριθούν από την EoE.¹⁵ Η διαφορική διάγνωση της EoE έναντι της GERD παρουσιάζεται στον πίνακα 5.²⁰

9. Φυσική πορεία

Η EoE είναι μια χρόνια νόσος και η ηωσινοφιλική φλεγμονή με τα συσχετιζόμενα ενδοσκοπικά ευρήματα συνήθως επιμένουν. Όμως φαίνεται ότι η EoE δεν εξελίσσεται σε πιο γενικευμένη ηωσινοφιλική νόσο του γαστρεντερικού συστήματος, σε υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο ή ηωσινοφιλική λευχαιμία. Επίσης δεν υπάρχουν αναφορές ότι η EoE μπορεί να προκαλέσει νεοπλασία (παρά το γεγονός ότι τα έτη που παρακολουθούνται αυτοί οι ασθενείς δεν είναι αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα για να αποκλεισθεί πλήρως αυτή η πιθανότητα). Η EoE μπορεί να εξελιχθεί από έναν φλεγμονώδη φαινότυπο που χαρακτηρίζει τα παιδιά και τα περισσότερο νεαρά άτομα (με συμπτώματα όπως διαταραχές στην ανάπτυξη, κοιλιακά άλγη, αίσθημα καύσου και με



Σχήμα 2. Διαγνωστικός αλγόριθμος της οισοφαγικής ηωσινοφιλίας για τη διάκριση της EoE και της PPI-REE.²⁵

Πίνακας 5. Διαφορική διάγνωση της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας (ΕοΕ) από τη γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο (GERD).²⁰

Χαρακτηριστικά-Ευρήματα	Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (ΕοΕ)	Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (GERD)
• Κλινικά χαρακτηριστικά		
– Κοιλιακά άλγη	Ναι	Ναι
– Έμετοι	Ναι	Ναι
– Δυσκολίες ή προβλήματα στη διατροφή	Ναι	Μερικές φορές
– Ενσφήνωση τροφής	Ναι	Σπάνια
– Αναλογία άνδρες:γυναίκες	Υπερτερούν οι άνδρες	Δεν υπάρχει διαφορά φύλου
– Ατοπία	Συχνή	Ευκαιριακή
– Ευαισθητοποίηση σε τροφές	Συχνή	Ίσως συσχετίζεται
– Λειτουργία κατώτερου οισοφαγικού ΡΗ	Συνήθως φυσιολογική	Μη φυσιολογική
• Ενδοσκοπικά ευρήματα		
– Οισοφαγίτιδα	Μερικές φορές	Ναι
– Οισοφαγικοί δακτύλιοι	Ναι	Όχι
– Εξιδρώματα	Ναι	Όχι
– Αύλακες ή σχισμές	Ναι	Όχι
– Στένωση αυλού οισοφάγου	Μερικές φορές	Όχι
• Ιστολογικά χαρακτηριστικά		
– Αριθμός ηωσινοφίλων	>15/hpf	0–9/hpf
– Υπερπλασία βασικής μεμβράνης	Ναι	Μερικές φορές
– Υποεπιθηλιακή ίνωση	Ναι	Σπάνια
– Στρωματοποίηση της επιφάνειας	Ναι	Όχι
– Ηωσινοφιλικά μικροαποστήματα	Ναι	Όχι
– Αποκοκκωμένα ηωσινόφιλα	Ναι	Όχι
– Περιοχές συμμετοχής του οισοφάγου	Ανώτερος/Κατώτερος	Κατώτερος

ενδοσκοπικά ευρήματα όπως λευκά εξιδρώματα/πλάκες και οίδημα του βλεννογόνου) για να μεταπέσει στον ινώδη φαινότυπο με στένωση του οισοφάγου που διαπιστώνεται κυρίως στους ενήλικες (με συμπτώματα όπως δυσφαγία και ενσφήνωση τροφής και τα χαρακτηριστικά ενδοσκοπικά ευρήματα όπως οισοφαγικοί δακτύλιοι και στένωση του αυλού).¹⁵

10. Αντιμετώπιση-θεραπεία

Η αντιμετώπιση και η θεραπευτική προσέγγιση της ΕοΕ περιλαμβάνει τις επιλογές που αναφέρονται ως τα 3D (diet, drugs, dilation) δηλαδή δίαιτα, φάρμακα και διαστολές του οισοφάγου.^{2–25} Οι δίαιτες που εφαρμόζονται είναι οι εξής: (α) στοιχειακή δίαιτα (δίαιτα που συνίσταται αποκλειστικά από συνθετική μορ-

φή τροφών οι οποίες στερούνται αλλεργιογονικότητας, με βάση τα αμινοξέα/elemental diet consisting of amino acid-based formula), (β) δίαιτα που είναι στοχευμένη και στηρίζεται στα αποτελέσματα των αλλεργιολογικών εξετάσεων (Prick tests και atopy patch tests) και (γ) τις λεγόμενες εμπειρικές δίαιτες αποκλεισμού (δίαιτα αποκλεισμού των έξι τροφών ή των τεσσάρων τροφών ή δίαιτα αποκλεισμού του γάλακτος). Γενικά η δίαιτα στην ΕοΕ είναι αποτελεσματική, βελτιώνει τη νόσο τόσο σε κλινικό επίπεδο όσο και ιστοπαθολογικά, δεν έχει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και συνήθως είναι ανεκτή από τους ασθενείς. Τα μειονεκτήματα είναι ο κίνδυνος ανεπαρκούς διατροφής, οι δυσκολίες που προκύπτουν για την αποφυγή τροφών που είναι συγκαλυμμένες, η επίδραση στην ποιότητα ζωής, σε ορισμένες περι-

πτώσεις το κόστος (στοιχειακή δίαιτα) και η ανάγκη για επαναλαμβανόμενες ενδοσκοπήσεις όταν οι διάφορες τροφές εισάγονται εκ νέου στη διατροφή.¹⁷ Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διαφόρων ειδών δίαιτας που εφαρμόζονται στην ΕοΕ.¹⁹

Η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει κυρίως τη χορήγηση κορτικοστεροειδών όπως είναι η Φλουτικαζόνη υπό μορφή ψεκασμών στο στόμα από μια συσκευή εισπνοών αεροζόλης (MDI) και η Βου-

δεζονίδη υπό μορφή ιξώδους σκευάσματος (πρό-έρχεται από την υγρή μορφή του φαρμάκου). Η Φλουτικαζόνη χορηγείται στα παιδιά σε δόση 220–400 µg υπό μορφή 220–400 µg δύο φορές/ημέρα και στους ενήλικες σε δόση 440–880 µg δύο φορές/ημέρα. Η Βουδεζονίδη χορηγείται στα παιδιά σε δόση 0,25–0,5 mg δύο φορές/ημέρα και τους ενήλικες 1–2 mg δύο φορές/ημέρα. Τα 2 παραπάνω κορτικοστεροειδή έχουν μελετηθεί αρκετά στην ΕοΕ, είναι αποτελεσματικά (κλινικά και ιστοπαθολογικά) και

Πίνακας 6. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των 3 ειδών δίαιτας που εφαρμόζεται στην ΕοΕ.¹⁹

Υπέρ	Δίαιτα	Κατά
<ul style="list-style-type: none"> • Υπο-αλλεργιογονική • Διατροφικά επαρκής • Ελάττωση των συμπτωμάτων και των ηωσινοφίλων στη βιοψία 	<p>Στοιχειακή δίαιτα (συνίσταται αποκλειστικά από αμινοξέα)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Άσχημη γεύση • Υψηλό κόστος • Δεν είναι κατάλληλη για όλες τις ηλικίες • Αποκλείονται όλες οι τροφές • Πιθανόν δυσμενής επίδραση στην ποιότητα ζωής
<ul style="list-style-type: none"> • Περισσότερο ειδική δίαιτα • Δίαιτα που μπορεί να εφαρμοσθεί στην πράξη • Ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα (θετική και αρνητική προγνωστική αξία) • Ελάττωση των συμπτωμάτων και των ηωσινοφίλων στη βιοψία 	<p>Στοχευμένη δίαιτα (δίαιτα που αποκλείει τροφές σύμφωνα με τον αλλεργιολογικό έλεγχο π.χ. δερματικές δοκιμασίες νυγμού, atopy patch tests)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Όχι πάντα καθιερωμένη διαδικασία και τεχνική του αλλεργιολογικού ελέγχου • Χαμηλή προγνωστική αξία για τον έλεγχο του γάλακτος όταν αυτός είναι αρνητικός • Η εμπειρική αποφυγή του γάλακτος ως προσθήκη στη δίαιτα βελτιώνει την ανταπόκριση • Η αποφυγή ορισμένων τροφών ίσως είναι περιττή (ευαισθητοποίηση χωρίς κλινική αλλεργία).
<ul style="list-style-type: none"> • Δεν απαιτείται αλλεργιολογικός έλεγχος π.χ. δερματικές δοκιμασίες νυγμού, atopy patch tests) • Περιλαμβάνουν όλες τις ηλικιακές ομάδες (παιδιά και ενήλικες) • Ελάττωση των συμπτωμάτων και των ηωσινοφίλων στη βιοψία 	<p>Εμπειρική δίαιτα όπως δίαιτα αποκλεισμού 6 τροφών (γάλα, αυγό, σόγια, σιτηρά, φιστίκι/ξηροί καρποί και ψάρι/οστρακοειδή), δίαιτα αποκλεισμού 4 τροφών (γάλα, αυγό, σιτηρά, όσπρια) και δίαιτα αποκλεισμού γάλακτος</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Η αποφυγή ορισμένων τροφών ίσως είναι περιττή (ευαισθητοποίηση χωρίς κλινική αλλεργία) • Μπορεί να απαιτείται η αποφυγή λιγότερων τροφών • Υψηλό κόστος • Μπορεί να είναι ανεπαρκής όσον αφορά στις διατροφικές ανάγκες

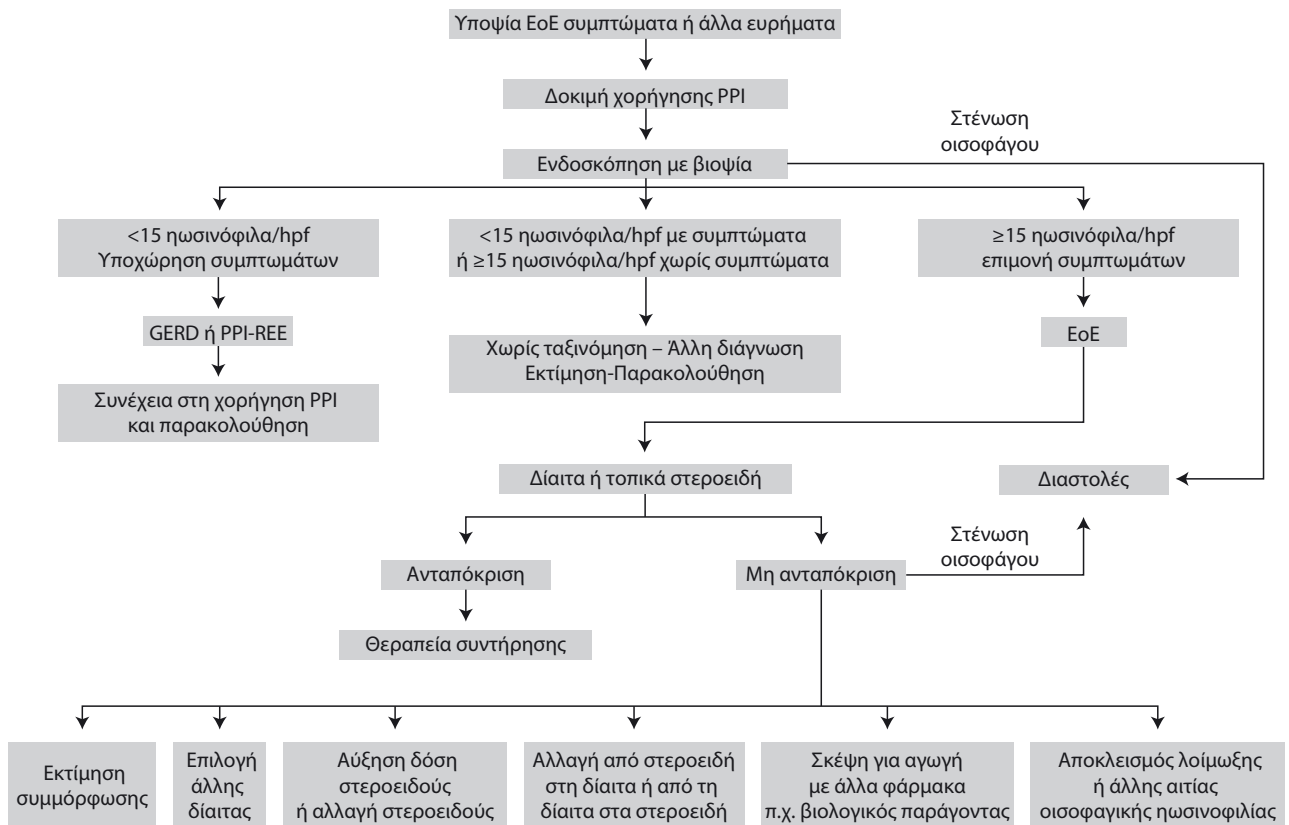
η τοπική εφαρμογή τους ελαχιστοποιεί τους κινδύνους για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα μειονεκτήματα είναι η λοίμωξη της στοματικής κοιλότητας ή/και του οισοφάγου από τον μύκητα *Candida* (ποσοστό 15–30%), η απουσία σκευασμάτων χορήγησης τα οποία να είναι ειδικά για την ΕοΕ, η απουσία δεδομένων ασφαλείας για μακροπρόθεσμη χορήγηση και η επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή της θεραπείας.¹⁷

Οι διαστολές του οισοφάγου στοχεύουν στην άμεση ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα όταν υπάρχει στένωση του οισοφάγου. Τα ευνοϊκά αποτελέσματα μιας επιτυχημένης διαστολής μπορεί να διαρκέσουν αρκετό χρονικό διάστημα (>1 έτος). Τα μειονεκτήματα των διαστολών περιλαμβάνουν το γεγονός ότι δεν αντιμετωπίζουν τη φλεγμονή του βλεννογόνου, ο πόνος στο στήθος μετά από τη διαδικασία των διαστολών είναι συχνός (75%), ο κίνδυνος για διάτρηση είναι μικρός (1%) αλλά σοβαρός ενώ υπάρχει πάντοτε και ο κίνδυνος

για αιμορραγία.¹⁷ Εκτός από τα παραπάνω στην ΕοΕ έχουν χορηγηθεί βιολογικοί παράγοντες όπως είναι η αντι-IgE θεραπεία/Omalizumab χωρίς επιτυχία

Πίνακας 7. Ο ρόλος του αλλεργιολόγου στην ΕοΕ.¹⁹

1. Διαγνωστικός έλεγχος και αντιμετώπιση άλλων ατοπικών νοσημάτων που μπορεί να συνυπάρχουν και ίσως επιδεινώνουν την ΕοΕ (π.χ. αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, ατοπική δερματίτιδα)
2. Αναγνώριση των αλλεργικών εκλυτικών παραγόντων
3. Καθορισμός της διαίτας και της αποφυγής των τροφών
4. Διεξαγωγή τροφικών προκλήσεων κατά τη φάση της επανεισαγωγής των τροφών στο διαιτολόγιο
5. Εκπαίδευση του ασθενούς στη χρήση αυτοενιέμενης αδρεναλίνης (όταν κρίνεται απαραίτητο σε περίπτωση τροφικής αλλεργίας με συμπτώματα αναφυλαξίας)
6. Χειρισμός των αντιφλεγμονωδών φαρμακευτικών παραγόντων π.χ. τοπικά κορτικοστεροειδή
7. Εκπαίδευση του ασθενούς και της οικογένειάς του στην αποφυγή των τροφικών αλλεργιογόνων



Σχήμα 3. Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση στην ΕοΕ (αλγόριθμος).¹⁵

καθώς και μονοκλωνικά αντισώματα κατά της IL-5 (αντι-IL-5) και κατά της IL-13 (αντι-IL-13) με αποτελέσματα τα οποία αφήνουν τουλάχιστον περιθώρια για να υπάρξει προοπτική εκτίμηση στη νόσο. Στο σχήμα 3 παρουσιάζονται σε αλγόριθμο οι χειρισμοί (διαγνωστικοί και θεραπευτικοί) στην ΕοΕ.¹⁵ Στους χειρισμούς των ασθενών με ΕοΕ ο ρόλος του αλλεργιολόγου είναι σημαντικός και παρουσιάζεται στον πίνακα 7.¹⁹

11. Προοπτικές

Στον πίνακα 8 φαίνονται τα πεδία της ΕοΕ για τα οποία πρέπει να αποκτήσουμε περισσότερες γνώσεις με καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες.

12. Συμπεράσματα

Η ΕοΕ είναι μια χρόνια ανοσολογικής προέλευσης (διαμεσολαβούμενη από αντιγόνο/αλλεργιογόνο) κλινικοπαθολογική οντότητα που αναγνωρίστηκε σε παιδιά και ενήλικες κυρίως τα τελευταία 15 χρόνια. Η διάγνωση στηρίζεται στην παρουσία των συμπτωμάτων που προκύπτουν από τη δυσλειτουργία του οισοφάγου, τη διαπίστωση ότι υπάρχουν 15 ηωσινόφιλα/hpf στη βιοψία του οισοφάγου και τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων που μπορεί να προκαλέσουν οισοφαγική ηωσινοφιλία (συμπεριλαμβανομένης της PPI-REE). Στους διαγνωστικούς και θεραπευτικούς χειρισμούς της ΕοΕ εμπλέκονται ιατροί διάφορων ειδικοτήτων (Παιδίατροι, Παθολόγοι,

Πίνακας 8. Προοπτικές της ΕοΕ. Θέματα που αναμένουν απαντήσεις με τις κατάλληλες προοπτικές μελέτες.

1. Περισσότερα δεδομένα για την επιδημιολογία και τους παράγοντες κινδύνου που ενοχοποιούνται στην ΕοΕ
2. Ποια είναι η φυσική πορεία (natural history) της ΕοΕ;
3. Αναγνώριση βιολογικών δεικτών στη ΕοΕ
4. Ανάπτυξη μη επεμβατικών μεθόδων (βιολογικοί δείκτες κ.λπ.) για να ελαττωθεί ο αριθμός των απαιτούμενων ενδοσκοπήσεων
5. Αναγνώριση φαινοτύπων ΕοΕ
6. Ποιος είναι ο ρόλος των τροφών που εμπλέκονται στην ΕοΕ χωρίς να συμμετέχει IgE μηχανισμός (non-IgE mediated);
7. Υπάρχει διαφορά στις τροφές που ενοχοποιούνται στην ΕοΕ των παιδιών συγκριτικά με τις αντίστοιχες στην ΕοΕ των ενηλίκων;
8. Τεκμηρίωση με τυποποιημένες διαδικασίες του ελέγχου της τροφικής αλλεργίας στην ΕοΕ
9. Υπάρχουν γεωγραφικές διαφορές στις ενοχοποιούμενες τροφές που εμπλέκονται στην ΕοΕ;
10. Πιθανός ρόλος των IgG4 για την αναγνώριση των τροφικών εκλυτικών παραγόντων στην ΕοΕ
11. Ποιος είναι ο ρόλος των εισπνεόμενων αλλεργιογόνων (αεροαλλεργιογόνων) στην ΕοΕ (τόσο στα παιδιά όσο και στους ενηλίκους);
12. Η μελέτη της φυσιολογίας του οισοφάγου μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της ΕοΕ;
13. Η PPI-REE είναι μια ξεχωριστή κλινικοπαθολογική οντότητα ή ένα είδος/φαινότυπος της ΕοΕ;
14. Ποιος είναι ο ρόλος των PPI στη θεραπεία της ΕοΕ;
15. Υπάρχει ασυμπτωματική ΕοΕ; Ποιοι πρέπει να είναι οι χειρισμοί μας;
16. Σχετίζεται η ΕοΕ με την ανοσοθεραπεία σε τροφές που χορηγείται από το στόμα (oral immunotherapy);
17. Καθορισμός παραμέτρων θεραπευτικής ανταπόκρισης.
18. Ποιοι είναι οι χειρισμοί μας όταν υπάρχει ασυμφωνία συμπτωμάτων και ιστολογικών βλαβών;
19. Σύγκριση των διαφόρων ειδών δίαιτας που εφαρμόζουμε. Ποια είναι η καλύτερη και η πλέον αποτελεσματική;
20. Για πόσο χρονικό διάστημα μπορούμε να χορηγούμε τοπικά στεροειδή και ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε μακροχρόνια χορήγηση;
21. Δράση-αποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων στην ΕοΕ
22. Ποιοι είναι οι χειρισμοί μας σε περιπτώσεις ΕοΕ ανθεκτικής στη θεραπεία;
23. Ποιος είναι ο ρόλος της ανοσοθεραπείας με αεροαλλεργιογόνα στην ΕοΕ;
24. Η μοριακή διαγνωστική μπορεί να οδηγήσει σε νέες και αποτελεσματικές θεραπευτικές στρατηγικές;

Γαστρεντερολόγοι, Αλλεργιολόγοι) και άλλοι επαγγελματίες υγείας π.χ. Διαιτολόγοι-Διατροφολόγοι κ.λπ. Ο αλλεργιολογικός έλεγχος είναι απαραίτητος σε όλους τους ασθενείς με ΕοΕ, λαμβάνοντας υπόψη ότι η νόσος πολύ συχνά συνυπάρχει με άλλα ατοπικά/αλλεργικά νοσήματα και περιλαμβάνει την εκτίμηση τόσο της τροφικής αλλεργίας όσο και των αεροαλλεργιογόνων του περιβάλλοντος. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΕοΕ συνίσταται στην εφαρμογή της κατάλληλης διαίτας (για την αποφυγή

των υπεύθυνων τροφών), στη χορήγηση τοπικών (στον οισοφάγο) κορτικοστεροειδών και τη χρήση διαστολών του οισοφάγου (όταν τα συμπτώματα της δυσφαγίας προέρχονται από την έντονη στένωση). Ένας σημαντικός αριθμός από ενδιαφέροντα αναπάντητα ερωτήματα που αφορούν σε πολλά πεδία της ΕοΕ αναμένουν τις κατάλληλες απαντήσεις μέσα από την ερευνητική δραστηριότητα που θα προκύψει για τη σχετικά νέα και ενδιαφέρουσα αυτή κλινικοπαθολογική οντότητα.

Βιβλιογραφία

- Dobbins IW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involment. *Gastroenterology* 1977, 72:1312–1316
- DeBrosse CW, Collins MH, Buckmerier Butz BK et al. Identification, epidemiology and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia 1982–1999. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:112–119
- Brown-Whitehorn T, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Ped* 2007, 19:575–580
- Aceves SS, Furuta GT, Spechler SJ. Integrated Approach to Treatment of Children and Adults with Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2008, 18:195–217
- Φώτης Λ, Χατζηψάλτη Μ, Σταμογιάννου Α, Παπαδοπούλου Α. Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα. Ό,τι νεότερο στην παθολογία και στη θεραπεία. *Ελλην Αλλεργιολογία και Κλιν Ανοσολ* 2011, Περίοδος Β' 4:7–11
- Straumann A, Aceves SS, Blanchard C et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy* 2012, 67:477–490
- Reddy V, Ghaffari G. Eosinophilic esophagitis: Review of nonsurgical treatment modalities. *Allergy Asthma Proc* 2013, 34:421–426
- Merves J, Muir A, Chandramouleeswaran PM et al. Eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014, 112:397–403
- Dellon ES. Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastr Hepat* 2012, 10:1066–1078
- Lucendo A, Sánchez-Cazalila M. Adult versus pediatric eosinophilic esophagitis: important differences and similarities for the clinician to understand. *Expert Rev Clin Immunol* 2012, 8:733–745
- Aceves SS. Eosinophilic Esophagitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015, 35:145–149
- Kumar M, Sweis R, Wong T. Eosinophilic oesophagitis: investigations and management. *Postgrad Med J* 2014, 90:273–281
- Philpott H, Nandurkar S, Royce SG et al. Risk factors for eosinophilic esophagitis. *Clin Exp Allergy* 2014, 44:1012–1019
- Lieberman JA, Chehade M. Eosinophilic Esophagitis Diagnosis and Management. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012, 32:67–81
- Dellon ES, Liacouras CA. Advances in Clinical Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2014, 147:1238–1254
- Spergel JM. An Allergist's Perspective to the Evaluation of Eosinophilic Esophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterology* 2015, 29:771–781
- Sodikoff J, Hirano I. Therapeutic strategies in eosinophilic esophagitis: induction, maintenance and refractory disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterology* 2015, 29:829–839
- Warners MJ, Vieg-Boerstra BJ, Bredenoord AJ. Elimination and elemental diet therapy in eosinophilic oesophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015, 29:793–803
- Greenhawt M, Aceves SS, Spergel JM et al. The management of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013, 3:332–340
- Epstein J, Warner JO. Recent advances in the pathophysiology and management of eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy* 2014, 44:802–812
- Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *New Engl J Med* 2015, 373:1640–1648
- McGowan EC, Platts-Mills TA. Eosinophilic Esophagitis from an Allergy Perspective: How to Optimally Pursue Allergy Testing and Dietary Modification in the Adult population. *Curr Gastroenterol Rep* 2016, 18:58–67
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007, 133:1342–1362

24. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I et al. Eosinophilic esophagitis Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:3–20
25. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I et al. Evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013, 108:679–692
26. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014, 43:201–218
27. D'Alessandro A, Esposito D, Pesce M et al. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015, 6:150–158
28. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 134:1084–1092
29. Συρίγου Α, Γράψα Δ, Ζανδέ Μ και συν. Ανοσοϊστοχημική μελέτη της έκφρασης της φιλαγκρίνης και της περιεστίνης σε οισοφαγικές βιοψίες παιδιατρικών ασθενών με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο. *Ελλην Αλλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2016, 9:107–118
30. Goldin AH, Chan WW. Current Approach to the Management of Eosinophilic Esophagitis in Adults. *Curr Treat Options Gastro* 2015, 13:441–451

Ο αλλεργικός και ο μη αλλεργικός φαινότυπος του άσθματος: Συσχέτιση με το φύλο και την ηλικία

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

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Σκοπός της εργασίας ήταν να διαπιστώσουμε τη συχνότητα του Αλλεργικού Φαινοτύπου Άσθματος (ΑΦΑ) και του Μη Αλλεργικού Φαινοτύπου Άσθματος (ΜΑΦΑ) σε ασθματικούς ασθενείς και κατά πόσο η συχνότητα αυτή επηρεάζεται από το φύλο και την ηλικία. Κατά τη διάρκεια των ετών 1991–2015 καταγράφηκαν και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη όλοι οι νέοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 15 ετών) που εξετάστηκαν στο Αλλεργιολογικό Τμήμα του 251 ΓΝΑ με διάγνωση Άσθμα. Η διάγνωση του άσθματος ετέθη σύμφωνα με το ιστορικό, τα συμπτώματα, τον σπειρομετρικό έλεγχο ($FEV_1/FVC < 0,7$ και τη δοκιμασία βρογχοδιαστολής $FEV_1 > 12\%$ και 200 mL) και την ανταπόκριση στην αντιασθματική αγωγή. Σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς έγιναν οι Δερματικές Δοκιμασίες (ΔΔ) με τη μέθοδο του νυγμού (prick) σε 25 συνήθη αεροαλλεργιογόνα και περιελάμβαναν θετικό (Histamine) και αρνητικό (φυσιολογικό ορό) δείκτη για να ελεγχθεί η αντιδραστικότητα του δέρματος. Ως θετική ΔΔ θεωρήθηκε η ανάπτυξη πομφού ≥ 3 mm. Οι ασθματικοί ασθενείς με ≥ 1 θετικές ΔΔ χαρακτηρίστηκαν ως αλλεργικοί που είχαν τον ΑΦΑ ενώ οι υπόλοιποι με αρνητικές όλες τις ΔΔ χαρακτηρίστηκαν ως μη αλλεργικοί και συμπεριλήφθηκαν στον ΜΑΦΑ. Εξετάστηκαν συνολικά 3.274 ασθματικοί ασθενείς από τους οποίους οι 1.848 ήταν άνδρες (56,4% και οι 1.426 ήταν γυναίκες (43,6%) και κατανεμήθηκαν σε 3 ηλικιακές ομάδες (15–29 ετών,

The allergic and nonallergic phenotype of asthma: Correlation with sex and age

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

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

ABSTRACT The aim of the study was to assess the frequency of the Allergic Asthma Phenotype (AAP) and Nonallergic Asthma Phenotype (NAP) in adult asthmatic patients and also the changes of frequency according the sex and age. From 1991 to 2015 we have studied, in the department of Allergology in 251 Air Force Hospital in Athens (Greece), all new patients with diagnosis of asthma. The diagnosis of asthma was confirmed according the history, the symptoms, the respiratory function tests ($FEV_1/FVC < 0.7$ and reversibility upon bronchodilation $FEV_1 > 12\%$ and 200 mL) and the response to anti-asthmatic treatment. In all asthmatic participants performed skin prick tests (SPT) to 25 common aeroallergens. Negative (0.9% saline) and positive (histamine) controls were performed. SPT were considered positive if the mean wheal diameter was ≥ 3 mm. Asthmatic patients with at least one positive SPT were considered as allergic (AAP) and patients with negative SPT were considered as nonallergic (NAP). Overall we enrolled 3,274 asthmatic patients, consisting of 1,848 males (56.4%) and 1,426 females (43.6%), in three age-groups (15–29 years, 30–44 years and ≥ 45 years). Among subjects with asthma 2,256 (68.9%) had AAP, whereas 1,018 (31.3%) had NAP. In total more males had AAP (76.7%) than females (58,8%), $P < 0.001$. Also, the same was found in three age-groups ($P < 0.001$). We

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

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

30–44 ετών και ≥ 45 ετών). Ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 2.256 ασθματικούς ασθενείς (68,9%) και ο ΜΑΦΑ στους υπόλοιπους 1.018 (31,1%). Συνολικά περισσότεροι άνδρες είχαν τον ΑΦΑ (76,7%) συγκριτικά με τις γυναίκες (58,8%), $P < 0,001$, ενώ το ίδιο διαπιστώθηκε και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ($P < 0,001$). Με την πάροδο της ηλικίας στις ηλικιακές ομάδες που εξετάστηκαν (15–29 ετών, 30–44, ≥ 45 ετών) συνολικά διαπιστώθηκε ότι ο ΑΦΑ παρουσιάζει πτωτική τάση (78,5%, 64,2% και 48,6% αντίστοιχα, $P < 0,001$) ενώ αντίθετα αυξάνεται ο ΜΑΦΑ (21,5%, 35,8% και 51,4% αντίστοιχα, $P < 0,001$). Η τάση αυτή διαπιστώθηκε τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, $P < 0,001$. Ο ΜΑΦΑ διαπιστώθηκε ιδιαίτερα στις γυναίκες και στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 45 ετών). Συμπερασματικά παρά το γεγονός ότι το άσθμα συσχετίζεται στενά με την αλλεργική ευαισθητοποίηση (ΑΦΑ) καθώς διαπιστώθηκε σχεδόν σε λίγο περισσότερο από τα 2/3 των ασθματικών ασθενών, δεν πρέπει να αγνοείται ο ΜΑΦΑ που διαπιστώθηκε σχεδόν σε λίγο περισσότερο από τα 2/3 των ασθματικών ασθενών, δεν πρέπει να αγνοείται ο ΜΑΦΑ που διαπιστώθηκε σε λίγο λιγότερο από το 1/3 των ασθενών αυτών. Η επίδραση του φύλου και της ηλικίας στη συχνότητα εμφάνισης του ΑΦΑ και του ΜΑΦΑ είναι ισχυρή. Η διαφοροποίηση αυτή με βάση το φύλο και την ηλικία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στον αλλεργιολογικό έλεγχο των ασθματικών ασθενών.

found in three age groups (15–29 years, 30–44 years, ≥ 45 years) that AAP was decreased by age (78.5%, 64.2%, 48.6%) respectively, ($P < 0.001$) and contrary NAP was increased (21.5%, 35.8%, 51.4%) respectively, ($P < 0.001$). Also, the same was found in males and females ($P < 0.001$). The NAP was found particularly in females and older asthmatics (≥ 45 years). In conclusion we found that AAP accounts for a little more for two in every three cases of asthma in adults and NAP a little less for one in every three cases respectively. The effect of sex and age in the frequency of AAP and NAP was strong. This differentiation of AAP and NAP according the sex and age must be taken into account in allergy testing of patients with asthma.

1. Εισαγωγή

Η διάκριση του άσθματος σε «εξωγενές» (αλλεργικής προέλευσης) και «ενδογενές» (μη αλλεργικής προέλευσης), όπως τη διατύπωσε πρώτος ο Rackeman πριν από πολλά χρόνια, αποσκοπούσε στην αναγνώριση του ρόλου που διαδραματίζουν τα αλλεργιογόνα ως εκλυτικοί παράγοντες για τη πρόκληση της νόσου, πλην όμως τόνιζε ότι αυτό μπορεί να μην ισχύει πάντοτε σε όλες τις περιπτώσεις.^{1–3} Έτσι, η αναγνώριση των αλλεργιογόνων χαρακτηρίζει το «εξωγενές» (αλλεργικό) άσθμα, ενώ στην αντίθετη περίπτωση το άσθμα χαρακτηρίζεται ως «ενδογενές» (μη αλλεργικό). Η διάκριση αυτή που χαρακτηρίζει το άσθμα σε αλλεργικό και μη αλλεργικό φαινότυπο συνεχίζει να είναι αποδεκτή στη σύγχρονη βιβλιογραφία και αποτελεί μια συνηθισμένη πρα-

κτική η οποία έχει αποδειχθεί χρήσιμη στην καθημερινή κλινική πράξη.^{4–13}

Ο Αλλεργικός Φαινότυπος του Άσθματος (ΑΦΑ) καθορίζεται από την παρουσία ευαισθητοποίησης σε διάφορα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος (αεροαλλεργιογόνα) και αποτελεί τον πλέον συχνό φαινότυπο της νόσου. Αντίθετα, ο Μη Αλλεργικός Φαινότυπος του Άσθματος (ΜΑΦΑ) χαρακτηρίζεται από την απουσία ευαισθητοποίησης στα παραπάνω αλλεργιογόνα. Η αναγνώριση της ευαισθητοποίησης γίνεται συνήθως με τις Δερματικές Δοκιμασίες (ΔΔ) νυγμού με την επιδερμική μέθοδο του νυγμού (prick) ή *in vitro* με την ανίχνευση των ειδικών IgE αντισωμάτων του ορού έναντι των αλλεργιογόνων. Ο ΑΦΑ διαπιστώνεται περίπου στο 60–90% των ασθματικών ασθενών και η έναρξη της

νόσου συμβαίνει συνήθως σε μικρότερη ηλικία συγκριτικά με τον ΜΑΦΑ. Αντίθετα, ο ΜΑΦΑ χαρακτηρίζεται το 10–40% των ασθματικών ασθενών, το άσθμα εμφανίζεται για πρώτη φορά συνήθως στην ενήλικη ζωή και κυρίως στις γυναίκες ενώ η νόσος συχνά είναι περισσότερο σοβαρή συγκριτικά με τον ΑΦΑ.^{12,13}

Στην ελληνική βιβλιογραφία απουσιάζουν τα δεδομένα για τους ενήλικες ασθενείς με άσθμα όσον αφορά τον ΑΦΑ και τον ΜΑΦΑ. Σκοπός της εργασίας μας ήταν να διαπιστώσουμε τη συχνότητα του ΑΦΑ και του ΜΑΦΑ, σε έναν μεγάλο αριθμό ασθματικών ασθενών που εξετάστηκαν στο Αλλεργιολογικό Τμήμα ενός Νοσοκομείου της Αθήνας και κατά πόσο η συχνότητα αυτή επηρεάζεται από το φύλο και την ηλικία.

2. Υλικό και Μέθοδος

Στο Αλλεργιολογικό Τμήμα του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας (251 ΓΝΑ) στην Αθήνα κατά τη διάρκεια των ετών 1991–2015 καταγράφηκαν και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη όλοι οι ασθενείς ≥ 15 ετών που εξετάστηκαν για πρώτη φορά με διάγνωση άσθμα και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αλλεργιολογικό έλεγχο. Η διάγνωση του άσθματος ετέθη σύμφωνα με το ιστορικό, την παρουσία των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων της νόσου που είχαν ολοετή (perennial) χαρακτήρα με εξάρσεις και υφέσεις, τον σπειρομετρικό έλεγχο και την ευνοϊκή ανταπόκριση στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής με αντιασθματικά φάρμακα. Στον σπειρομετρικό έλεγχο, που έγινε με σπειρόμετρο τύπου Vitalograph, η διάγνωση του άσθματος στηρίχθηκε στα εξής: (α) στη διαπίστωση της βρογχικής απόφραξης με τη σχέση FEV_1 (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1 sec) προς FVC (όγκος του αέρα που εκπνέεται κατά τη διάρκεια μιας βίαιης εκπνοής) να είναι μικρότερη του 0,7 ($FEV_1/FVC < 0,7$) και (β) στη δοκιμασία της αναστρεψιμότητας στην οποία διαπιστώθηκε βελτίωση του $FEV_1 > 12\%$ και 200 mL, μετά 15–20 min από τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, όπως είναι ένας εισπνεόμενος B_2 -αγωνιστής βραχείας δράσης (200 μg Salbutamol), συγκριτικά με την αντίστοιχη τιμή προ της βρογχοδιαστολής.^{14,15}

Σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς διενεργήθηκαν ΔΔ με εμπορικά εκχυλίσματα αλλεργιογόνων τα οποία ήταν τυποποιημένα και προήλθαν από δι-

άφορες Εταιρείες (Allergopharma, ALK, Stallergenes, HAL). Ο αλλεργιολογικός έλεγχος με τις ΔΔ περιελάμβανε 25 αλλεργιογόνα τα οποία φαίνονται στον πίνακα 1. Επίσης οι ΔΔ πάντοτε περιελάμβαναν θετικό (διάλυμα ισταμίνης/Histamine 1 g/L) και αρνητικό (ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού 0,9%) δείκτη ελέγχου για να διαπιστωθεί η αντιδραστικότητα του δέρματος. Οι ΔΔ έγιναν πάντοτε σε όλους τους ασθενείς την ίδια ώρα της ημέρας (πρωί) στην πρόσθια επιφάνεια του αντιβραχίου με την επιδερμική μέθοδο του νυγμού (prick).¹⁶ Η εκτίμηση του αποτελέσματος των ΔΔ γινόταν σε 20 min με τη μέτρηση σε mm της μέσης διαμέτρου του πομφού (διήθησης) που είχε αναπτυχθεί. Εφόσον η ΔΔ με αρνητικό δείκτη (ισότονο διάλυμα φυσιολογικού ορού) παρουσίαζε αντίδραση με πομφό, τότε στην εκτίμηση αφαιρούσαμε τη μέση διάμετρο αυτού (mm) από τη μέση διάμετρο (mm) του πομφού των αλλεργιογόνων. Ως θετική ΔΔ θεωρήθηκε η ανάπτυξη δερματικής αντίδρασης με μέση διάμετρο πομφού ≥ 3 mm.¹⁷ Οι ασθματικοί ασθενείς

Πίνακας 1. Αλλεργιογόνα τα οποία περιελάμβανε ο αλλεργιολογικός έλεγχος (ΔΔ).

1. Αγρωστώδη-μείγμα (Grasses mix)
2. Αγριάδα (Bermuda grass)
3. Περδικάκι ή παριετάρια (Wall Pellitory)
4. Ελιά (Olive)
5. Χηνοπόδιο (Fat Hen)
6. Πεντάνευρο (Plantain)
7. Τσουκνίδα (Nettle)
8. Αρτεμισία (Mugwort)
9. Χρυσάνθεμο (Macquerite)
10. Κυπαρίσι (Cypress)
11. Αγριοραδίκι (Dandelion)
12. Ακακία (White Sallow)
13. Πλάτανος (Plane)
14. Λεύκα (Cotton wood)
15. Πεύκο (Pine)
16. Ακαρι D. Pteronyssinus
17. Ακαρι D. Farinae
18. Γάτα (Cat)
19. Σκύλος (Dog)
20. Κατσαρίδα (Cockroach)
21. Μύκητας Alternaria
22. Μύκητας Gladosporium
23. Μύκητας Aspergillus fum
24. Μύκητας Penicillium
25. Μύκητας Fusarium

που είχαν ≥ 1 θετικές ΔΔ χαρακτηρίστηκαν ως αλλεργικοί που είχαν τον ΑΦΑ ενώ οι υπόλοιποι (αρνητικές όλες οι ΔΔ) χαρακτηρίστηκαν ως μη αλλεργικοί και συμπεριλήφθηκαν στον ΜΑΦΑ.

Σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 3.274 ασθενείς με άσθμα από τους οποίους οι 1.848 (56,4%) ήταν άνδρες και οι υπόλοιποι 1.426 (43,6%) ήταν γυναίκες. Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται η κατανομή των ασθματικών ασθενών ανάλογα με το φύλο (άνδρες, γυναίκες) και τις ηλικιακές ομάδες τις οποίες χρησιμοποιήσαμε (15–29 ετών, 30–44 ετών και ≥ 45 ετών). Στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος χ^2 με διόρθωση κατά Yates για την εκτίμηση της διαφοράς ανάμεσα στα 2 φύλα (άνδρες, γυναίκες) και η μέθοδος χ^2 για τη ροπή ή τάση (χ^2 for trend) για την εκτίμηση της διαφοράς ανάμεσα στις 3 ηλικιακές ομάδες (15–29 ετών, 30–44 ετών, ≥ 45 ετών). Η διαφορά θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική όταν $P < 0,05$.¹⁸

3. Αποτελέσματα

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ως ο αριθμός (N) και το ποσοστό (%) του ΑΦΑ και

Πίνακας 2. Αριθμός των εξετασθέντων ασθματικών ασθενών ανάλογα με το φύλο και τις ηλικιακές ομάδες (έτη).

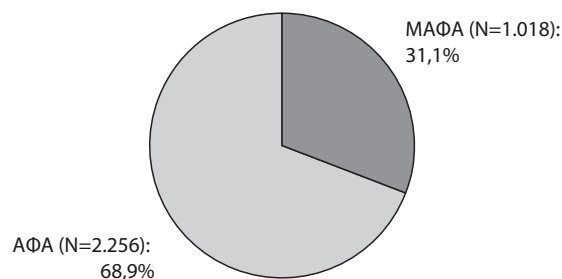
Ηλικία (έτη)/Φύλο	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο
15–29	1.291	493	1.784
30–44 ετών	352	492	844
≥ 45 ετών	205	441	646
Σύνολο	1.848	1.426	3.274

Πίνακας 3. Αριθμός (N) και ποσοστό (%) του ΑΦΑ και του ΜΑΦΑ που διαπιστώθηκαν στους ασθματικούς ασθενείς ανάλογα με το φύλο τις ηλικιακές ομάδες και το σύνολο των εξετασθέντων.

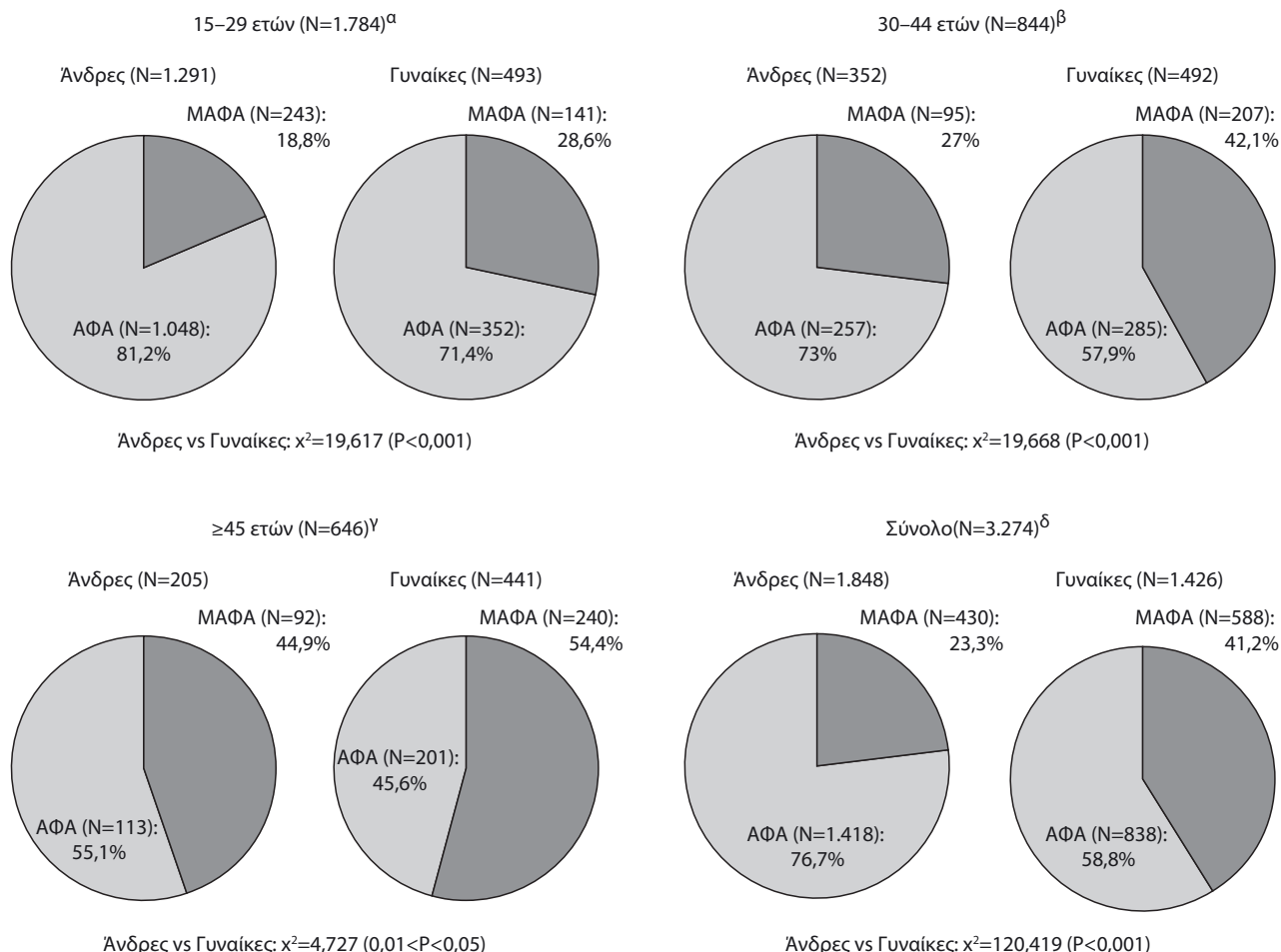
Ηλικία (έτη)/Φύλο	Άνδρες			Γυναίκες			Σύνολο		
	N	ΑΦΑ	ΜΑΦΑ	N	ΑΦΑ	ΜΑΦΑ	N	ΑΦΑ	ΜΑΦΑ
15–29 ετών	1.291	N=1.048 (81,2%)	N=243 (18,8%)	493	N=352 (71,4%)	N=141 (28,6%)	1.784	N=1.400 (78,5%)	N=384 (21,5%)
30–44 ετών	352	N=257 (73%)	N=95 (27%)	492	N=285 (57,9%)	N=207 (42,1%)	844	N=542 (64,2%)	N=302 (35,8%)
≥ 45 ετών	205	N=113 (55,1%)	N=92 (44,9%)	441	N=201 (45,6%)	N=240 (54,4%)	646	N=314 (48,6%)	N=332 (51,4%)
Σύνολο	1.848	N=1.418 (76,7%)	N=430 (23,3%)	1.426	N=838 (58,8%)	N=588 (41,2%)	3.274	N=2.256 (68,9%)	N=1.018 (31,1%)

του ΜΑΦΑ που διαπιστώθηκαν στους ασθματικούς ασθενείς ανάλογα με το φύλο, τις ηλικιακές ομάδες και το σύνολο των εξετασθέντων. Με εξαίρεση τις γυναίκες ≥ 45 ετών και το σύνολο των εξετασθέντων στην ηλικία στην ηλικιακή ομάδα ≥ 45 ετών, ο ΑΦΑ υπερτερεί του ΜΑΦΑ. Συνολικά από τους 3.274 ασθενείς με άσθμα ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 2.256 (68,9%) ενώ στους υπόλοιπους 1018 (31,1%) διαπιστώθηκε ο ΜΑΦΑ, όπως φαίνεται και στο σχήμα 1 σε γραφική παράσταση.

Όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 3 και φαίνεται στο σχήμα 2 σε γραφική παράσταση, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και στο σύνολο των εξετασθέντων ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό (%) στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Έτσι, στην ηλικιακή ομάδα των 15–29 ετών ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 1048 άνδρες (81,2%) συγκριτικά με 352 γυναίκες (71,4%). Αντίστοιχα ο ΜΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 243 άνδρες (18,8%) και 141 γυναίκες (28,6%). Η διαφορά ανάμεσα στα 2 φύλα ήταν στατιστικά σημαντική ($\chi^2=19,617$, $P < 0,001$). Στην ηλικιακή ομάδα των 30–44 ετών ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 257 άνδρες (73%) συγκριτικά με 285 γυναίκες



Σχήμα 1. Ο ΑΦΑ και ο ΜΑΦΑ στο σύνολο των εξετασθέντων ασθματικών ασθενών (N=3.274)

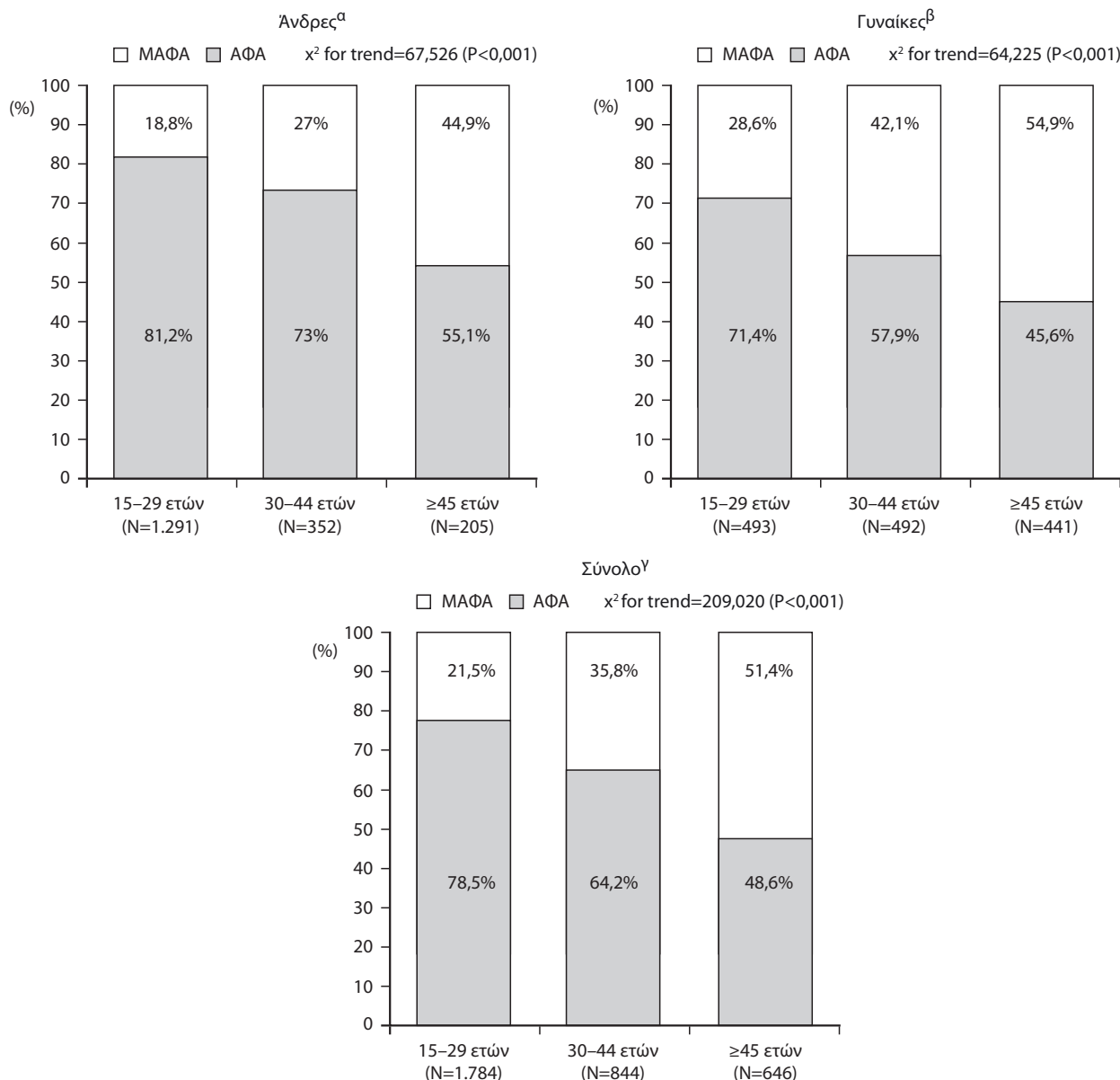


Σχήμα 2. Ο ΑΦΑ και ο ΜΑΦΑ στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες σε ασθματικούς ασθενείς στις ηλικιακές ομάδες 15-29 ετών,^α 30-44 ετών,^β ≥45 ετών^γ και στο σύνολο των εξετασθέντων.^δ

(57,9%). Αντίστοιχα ο ΜΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 95 άνδρες (27%) και 207 γυναίκες (42,1%). Η διαφορά ανάμεσα στα 2 φύλα ήταν στατιστικά σημαντική ($\chi^2=19,668$, $P<0,001$). Στην ηλικία των ≥45 ετών ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 113 άνδρες (55,1%) συγκριτικά με 201 γυναίκες (45,6%). Αντίστοιχα ο ΜΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 92 άνδρες (44,9%) και 240 γυναίκες (54,4%). Η διαφορά ανάμεσα στα 2 φύλα ήταν στατιστικά σημαντική ($\chi^2=4,727$ $0,01<P<0,05$). Στο σύνολο των εξετασθέντων ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 1418 άνδρες (76,7%) συγκριτικά με 838 γυναίκες (58,8%). Αντίστοιχα ο ΜΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 430 άνδρες (23,3%) και 588 γυναίκες (41,2%). Η διαφορά ανάμεσα στα 2 φύλα ήταν στατιστικά σημαντική ($\chi^2=120,419$, $P<0,001$).

Όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 3 και φαίνεται στο σχήμα 3 σε γραφική παράσταση, τόσο στους

άνδρες όσο και στις γυναίκες, ο ΑΦΑ παρουσιάζει πτωχική τάση με την πάροδο της ηλικίας. Αντίθετα ο ΜΑΦΑ, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες παρουσιάζει αυξητική τάση με την πάροδο της ηλικίας. Έτσι, στους άνδρες ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 1048 (81,2%) στην ηλικιακή ομάδα 15-29 ετών, σε 257 (73%) στην ηλικιακή ομάδα 30-44 ετών και σε 113 (55,1%) στην ηλικιακή ομάδα ≥45 ετών. Αντίστοιχα στις παραπάνω ηλικιακές ομάδες στους άνδρες ο ΜΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 243 (18,8%), σε 95 (27%) και σε 92 (44,9%). Η διαφορά ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες στους άνδρες ήταν στατιστικά σημαντική (χ^2 for trend=67,526, $P<0,001$). Στις γυναίκες ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 352 (71,4%) στην ηλικιακή ομάδα 15-29 ετών, σε 285 (57,9%) στην ηλικιακή ομάδα των 30-44 ετών και σε 201 (45,6%) στην ηλικιακή ομάδα των ≥45 ετών. Αντίστοιχα στις παραπάνω ηλικιακές



Σχήμα 3. Ο ΑΦΑ και ο ΜΑΦΑ στις ηλικιακές ομάδες 15-29 ετών, 30-44 ετών και ≥45 ετών στους άνδρες,^α γυναίκες^β και το σύνολο των εξετασθέντων^γ ασθματικών ασθενών.

ομάδες στις γυναίκες ο ΜΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 141 (28,6%), 207 (42,1%) και σε 240 (54,4%). Η διαφορά ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες στις γυναίκες ήταν στατιστικά σημαντική (χ^2 for trend=64,225, P<0,001). Στο σύνολο των εξετασθέντων ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε σε 1400 (78,5%) στην ηλικιακή ομάδα 15-29 ετών, σε 542 (64,2%) στην ηλικιακή ομάδα 30-44 ετών και 314 (48,6%) στην ηλικιακή ομάδα ≥45 ετών. Αντίστοιχα στις παραπάνω ηλικιακές ομάδες στο σύνολο των εξετασθέντων ο ΜΑΦΑ διαπιστώθηκε

σε 384 (21,5%), σε 302 (35,8%) και σε 332 (51,4%). Η διαφορά ανάμεσα στις ηλικιακές ομάδες στο σύνολο των εξετασθέντων ήταν στατιστικά σημαντική (χ^2 for trend=209,020, P<0,001).

4. Συζήτηση

Στη μελέτη μας συμμετείχε ένας μεγάλος αριθμός ενηλίκων ασθενών με άσθμα (N=3.274). Τα δημογραφικά τους στοιχεία παρουσιάζουν ενδιαφέρον για

την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Έτσι, οι άνδρες ήταν σαφώς περισσότεροι από τις γυναίκες στην ηλικιακή ομάδα των 15–29 ετών καθώς από τους 1.784 ασθενείς οι 1.291 ήταν άνδρες (72,4%) και μόνο 493 ήταν γυναίκες (27,6%). Η διαφοροποίηση αυτή δεν διαπιστώθηκε στις άλλες ηλικιακές ομάδες 30–44 ετών και ≥45 ετών στις οποίες αντίθετα οι γυναίκες υπερτερούσαν έναντι των ανδρών (58,3% έναντι 41,7% και 68,3% έναντι 31,7%, αντίστοιχα). Επίσης στις ηλικιακές ομάδες περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα 15–29 ετών με ποσοστό 54,5% ενώ στις άλλες ηλικιακές ομάδες 30–44 ετών και ≥45 ετών το ποσοστό ήταν 25,8% και 19,7% αντίστοιχα. Τα παραπάνω δεδομένα αποδίδονται στο γεγονός ότι σε ένα Στρατιωτικό Νοσοκομείο οι εξεταζόμενοι άνδρες είναι περισσότεροι από τις γυναίκες και αυτό ισχύει κυρίως στις νεότερες ηλικίες (15–29 ετών).

Στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε αποκλειστικά τη μέθοδο των ΔΔ σε ένα αρκετά μεγάλο φάσμα αεροαλλεργιογόνων που περιελάμβανε εκείνα που χαρακτηρίζονται ως συνήθη ή σημαντικά σε μία μεσογειακή χώρα όπως είναι η Ελλάδα, προκειμένου να καθορίσουμε τον ΑΦΑ στους ασθενείς που εξετάσαμε.^{19,20} Η χρήση των ΔΔ με την επιδερμική μέθοδο του νυγμού (prick) θεωρείται ως η πλέον αποδεκτή και ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση των ειδικών IgE αντισωμάτων²¹ που συσχετίζεται στενά με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα²² και τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του άσθματος.²³ Επίσης οι ΔΔ έχει αποδειχθεί ότι ευρίσκονται σε στενή συσχέτιση με τα αποτελέσματα της ανίχνευσης των ειδικών IgE που ανιχνεύονται στον ορό με διάφορες ανοσολογικές μεθόδους.²⁴ Για τους παραπάνω λόγους και το γεγονός ότι οι ΔΔ αποτελούν μια ασφαλή, αποτελεσματική, πρακτική και αξιόπιστη μέθοδο που αποδίδει άμεσα αποτελέσματα θεωρούνται ως η πλέον κατάλληλη διαδικασία για τη διάγνωση του αλλεργικού φαινοτύπου σε ασθενείς με άσθμα.^{5,24–27}

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας στο σύνολο των εξετασθέντων ενηλίκων ασθματικών ασθενών διαπιστώσαμε ότι το 68,9% είχε ΑΦΑ ενώ το υπόλοιπο 31,1% είχε ΜΑΦΑ. Σε παρόμοιες εργασίες με τη δική μας διάφοροι συγγραφείς κατά καιρούς αναφέρουν ποικίλα αποτελέσματα τα οποία σε γενικές γραμμές δεν παρουσιάζουν με-

γάλη διαφοροποίηση συγκριτικά με τα αντίστοιχα που διαπιστώθηκαν στους ασθματικούς ασθενείς τους οποίους μελετήσαμε. Οι ερευνητές αυτοί όμως μελέτησαν σαφώς μικρότερο αριθμό ενηλίκων ασθενών με άσθμα σε σύγκριση με τους 3.274 ασθματικούς που συμμετείχαν στην εργασία μας. Οι Desjardins et al²⁸ στον Καναδά διαπίστωσαν ότι σε 200 ασθματικούς ασθενείς (μέση ηλικία 37±16 έτη) το 79% είχε τον ΑΦΑ σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ΔΔ. Οι Corne et al²⁹ στο Ηνωμένο Βασίλειο διαπίστωσαν ότι σε 198 ασθματικούς ασθενείς (18–50 ετών) το 88,9% είχε τον ΑΦΑ σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ΔΔ.

Σε νεότερες εργασίες οι Romanet-Manent et al⁵ στη Γαλλία διαπίστωσαν ότι σε 165 ενήλικες ασθματικούς ασθενείς το 73,9% είχε τον ΑΦΑ σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ΔΔ. Οι Nieves et al⁷ στη Γαλλία διαπίστωσαν ότι σε 751 ενήλικες ασθματικούς ασθενείς το 73,37% είχε τον ΑΦΑ σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ΔΔ. Οι Haselkorn et al³⁰ στις ΗΠΑ, σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη TENOR, διαπίστωσαν ότι σε 2.561 ενήλικες ασθενείς με σοβαρό ή δύσκολο στην αντιμετώπιση άσθμα, το 93,5% των λευκών και το 94% των Αφροαμερικανών είχε τον ΑΦΑ (το μειονέκτημα της μελέτης ήταν το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των ΔΔ αναφέρθηκαν από τους ασθενείς). Οι Moore et al,³¹ μελέτησαν τα δεδομένα από τη μελέτη SARP και διαπίστωσαν ότι σε 438 ενήλικες ασθενείς με άσθμα το 81% είχε τον ΑΦΑ σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ΔΔ. Οι Craig et al³² στις ΗΠΑ διαπίστωσαν ότι σε 1.338 ασθματικούς ασθενείς (12–65 ετών) το 95% είχε τον ΑΦΑ σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ΔΔ. Οι Knudsen et al³³ στη Δανία διαπίστωσαν ότι σε 489 ενήλικες ασθματικούς ασθενείς (14–44 ετών) το 61% είχε τον ΑΦΑ σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ΔΔ. Οι Busse et al³⁴ στις ΗΠΑ μελέτησαν τα δεδομένα από τη μελέτη Inner City σε 245 ενήλικες ασθενείς με άσθμα και διαπίστωσαν ότι το 58,8% είχε τον ΑΦΑ σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανίχνευσης των ειδικών IgE αντισωμάτων ορού σε ενδοοικιακά αλλεργιογόνα.

Σε επιδημιολογικές μελέτες από διάφορες χώρες το ποσοστό της ευαισθητοποίησης σε διάφορα αλλεργιογόνα στους ενήλικες ασθματικούς ασθενείς κυμαίνεται από 29–72%.^{3,27,35–39} Ερευνητές οι οποίοι προσπάθησαν να καθορίσουν τους διαφόρους φαινοτύπους άσθματος που καθορίζουν τους ασθματι-

κούς ασθενείς διαπίστωσαν ότι ο ΑΦΑ χαρακτηρίζει τους περισσότερους φαινοτύπους ιδιαίτερα όταν η έναρξη της νόσου συμβαίνει σε μικρότερη ηλικία.⁴⁰⁻⁴⁵ Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στις παραπάνω μελέτες^{5,7,27-34,36-39} όσον αφορά στη διαπίστωση του ΑΦΑ σε ασθματικούς ασθενείς, πιθανόν να συσχετίζονται με τη μεθοδολογία που ακολούθησαν οι ερευνητές (π.χ. αριθμός των αλλεργιογόνων που χρησιμοποίησαν στις ΔΔ, κριτήρια για τον ορισμό του άσθματος) και τους ασθενείς με άσθμα τους οποίους μελέτησαν (εθνικότητα, ηλικία, φύλο κοινωνικο-οικονομική πρόλευση, συνθήκες-περιβάλλον διαβίωσης και σοβαρότητα ή βαρύτητα της νόσου).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Έτσι, περισσότεροι άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες είχαν τον ΑΦΑ και αντίστροφα περισσότερες γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες είχαν τον ΜΑΦΑ. Η διαφορά αυτή ανάμεσα στα 2 φύλα έχει αναφερθεί σε μελέτες που περιλαμβάνουν παιδιά⁴⁶⁻⁴⁸ ενώ στους ενήλικες τα αποτελέσματα είναι μάλλον αμφιλεγόμενα. Ορισμένοι συγγραφείς όπως οι Haselkorn et al,³⁰ οι Moore et al³¹ και οι Craig et al³² δεν διαπίστωσαν διαφορές όσον αφορά στον ΑΦΑ και στον ΜΑΦΑ ανάμεσα στους άνδρες και στις γυναίκες. Όμως αντίθετα άλλοι συγγραφείς, όπως οι Romanet-Manent et al,⁵ οι Nieves et al,⁷ οι Knudsen et al,³³ οι Busse et al³⁴ και οι de Marco et al,⁴⁹ επισημαίνουν ότι σαφώς περισσότερες γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες παρουσιάζουν τον ΜΑΦΑ. Η ερμηνεία του φαινομένου αυτής της διαφοροποίησης ανάμεσα στα 2 φύλα δεν είναι γνωστή πλην όμως ενοχοποιούνται πιθανόν οι διάφορες αναπαραγωγικές ορμόνες, η λεπτίνη, η διάμετρος των αεραγωγών και η επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων (καπνός τσιγάρου, αλκοόλ, δίαιτα και επαγγελματική απασχόληση).^{38,49}

Στην εργασία μας διαπιστώσαμε ότι ο ΑΦΑ παρουσιάζει πτωτική τάση με την πάροδο της ηλικίας ενώ συμβαίνει το αντίθετο με τον ΜΑΦΑ. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα από τη μελέτη των Busse et al³⁴ οι οποίοι διαπίστωσαν ότι στους ασθματικούς ασθενείς ο ΑΦΑ στις ηλικιακές ομάδες ≤ 35 ετών, 36-59 ετών και ≥ 60 ετών ήταν 73%, 61% και 41%, αντίστοιχα. Επίσης άλλοι ερευνητές επισημαίνουν

ότι ο μέσος όρος ηλικίας των ασθματικών ασθενών με τον ΜΑΦΑ είναι σαφώς μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο που διαπιστώνεται σε ασθενείς με τον ΑΦΑ.^{5,7,30}

Στα αποτελέσματα της εργασίας μας ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ο ΑΦΑ διαπιστώνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με τον ΜΑΦΑ με εξαίρεση τις γυναίκες ≥ 45 ετών και το σύνολο των εξετασθέντων στην παραπάνω ηλικιακή ομάδα. Έτσι, φαίνεται ότι οι ηλικιωμένοι ασθματικοί ασθενείς και κυρίως οι γυναίκες παρουσιάζουν τον ΜΑΦΑ σε αξιοσημείωτο ποσοστό. Η διαπίστωση αυτή έχει επισημανθεί και από άλλους συγγραφείς οι οποίοι μελέτησαν ηλικιωμένους ασθματικούς ασθενείς (ιδιαίτερα όταν η έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου συμβαίνει μετά την ενηλικίωση και σε μεγαλύτερη ηλικία).^{34,50-54} Είναι πολύ πιθανό ότι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του άσθματος στους ηλικιωμένους να διαφοροποιούνται από τους αντίστοιχους που αφορούν στους νεότερους ασθματικούς ασθενείς.⁵⁵⁻⁵⁷ Επίσης όπως είναι γνωστό στον γενικό πληθυσμό με την πάροδο της ηλικίας διαπιστώνεται σαφής ελάττωση της ολικής IgE ορού και της ευαισθητοποίησης στα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος (σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ΔΔ ή/και των ειδικών ορού έναντι των διαφόρων αεροαλλεργιογόνων).^{36,58-62}

Τα μειονεκτήματα της εργασίας μας προκύπτουν από το γεγονός ότι είχε αναδρομικό χαρακτήρα, το ποσοστό των γυναικών συγκριτικά με τους άνδρες ήταν πολύ μικρότερο στην ηλικιακή ομάδα 15-29 ετών (27,6% έναντι 72,4%), δεν συσχετίστηκε ο ΑΦΑ και ο ΜΑΦΑ με άλλους παράγοντες που αφορούν στο άσθμα (π.χ. σοβαρότητα-βαρύτητα και ηλικία έναρξης συμπτωμάτων της νόσου, παράμετροι της αναπνευστικής λειτουργίας, κάπνισμα, είδος αλλεργιογόνων) και οι ασθματικοί ασθενείς προήλθαν από ένα Αλλεργιολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου. Όμως σε αρκετές περιπτώσεις οι ασθενείς αυτοί εξετάστηκαν μετά την παραπομπή τους για αλλεργιολογικό έλεγχο από τους ιατρούς της Πνευμονολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου. Στα πλεονεκτήματα της εργασίας μας πρέπει να αναφερθεί ότι συμπεριλήφθηκε ένας πολύ μεγάλος αριθμός ασθματικών ασθενών (N=3.274) ο οποίος υπερτερεί κατά πολύ του αντίστοιχου αριθμού από άλλες παρόμοιες με τη δική μας μελέτες. Επίσης ο

έλεγχος των ασθενών αυτών για τη διάγνωση της νόσου και ο αλλεργιολογικός έλεγχος (διαδικασία και ερμηνεία των ΔΔ, αριθμός αλλεργιογόνων τα οποία συμπεριλήφθηκαν στις ΔΔ) ήταν μια τυποποιημένη διαδικασία που ίσχυσε για όλους τους ασθματικούς ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν τελικά στη μελέτη.

Συμπερασματικά στη μελέτη μας διαπιστώσαμε τα εξής στους ενήλικες (≥ 15 ετών) ασθματικούς ασθενείς όσον αφορά στον ΑΦΑ και στον ΜΑΦΑ της νόσου: (α) ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε συνολικά σχεδόν σε λίγο περισσότερο από τα 2/3 των ασθενών (68,9%) και ο ΜΑΦΑ σε λίγο λιγότερο από το 1/3 των ασθενών (31,1%) αντίστοιχα, (β) παρά το γεγονός ότι το άσθμα συσχετίζεται στενά με την αλλεργική ευαισθητοποίηση δεν πρέπει να αγνοείται ο ΜΑΦΑ, (3)

ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε συνολικά σε περισσότερους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες (76,7% έναντι 58,8%), (4) ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε περισσότερο συχνά τους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες με εξαίρεση αυτή των γυναικών ≥ 45 ετών και στο σύνολο των εξετασθέντων ≥ 45 ετών, (5) ο ΑΦΑ διαπιστώθηκε ότι με την πάροδο της ηλικίας παρουσιάζει πτωτική τάση ενώ αντίθετα ο ΜΑΦΑ παρουσιάζει αυξητική τάση αντίστοιχα, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (6) ο ΜΑΦΑ διαπιστώθηκε ιδιαίτερα στις γυναίκες και στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 45 ετών) και (7) οι παραπάνω διαφορές του ΑΦΑ και του ΜΑΦΑ, σε σχέση με το φύλο και την ηλικία πρέπει να λαμβάνονται πάντοτε υπόψη στον αλλεργιολογικό έλεγχο των ασθματικών ασθενών.

Βιβλιογραφία

- Rackemann FM. A clinical study of one hundred and fifty cases of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1918, 22:517–552
- Rackemann FM. A working classification of asthma. *Am J Med* 1947, 3:601–606
- Rackemann FM. Intrinsic asthma. *J Allergy* 1940, 11:147–162
- Virchow JC Jr. *Intrinsic asthma*. In: Busse WW, Holgate ST (eds) *Asthma and Rhinitis*. 2nd ed. Blackwell Science, Oxford 2000:1355–1378
- Romanet-Manent S, Chaprin D, Magnan A et al. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy* 2002, 57:607–613
- Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112:252–262
- Nieves A, Magnan A, Boniface S et al. Phenotypes of asthma revisited upon the presence of atopy. *Respir Med* 2005, 99:347–354
- Ownby DR, Joseph CL. Should nonatopic asthma get equal attention? *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1018–1020
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999, 54:268–272
- Humbert M, Menz, Ying S et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999, 20:528–533
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:832–836
- Schatz M, Rosenwasser L. The Allergic Asthma Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014, 2:645–648
- Peters SP. Asthma Phenotypes: Nonallergic (Intrinsic) Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014, 2:650–652
- American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144:1202–1218
- Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993, (Suppl), 16:1–100
- Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975, 14:412–417
- Dreborg S, Frew A. Position paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1983, 48(Suppl 14): 49–82
- Bland M (ed) *Medical Statistics*. Oxford Medical Publications: Oxford, 1995
- Heinzerling LM, Barbacin GJ, Edenharter G et al. GA²LEN skin test study. I: GA²LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009, 64:1498–1506
- Bousquet J, Heinzerling L, Bachert et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012, 67:18–24
- Brand PL, Kersjens HA, Jansen HM et al. Interpretation of skin tests to house mite and relationship to other allergy parameters in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch CNSLD study group. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 91:560–570
- Crockcroft DW, Murdock KY, Berscheid RA. Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann Allergy* 1984, 53:26–29

23. Fabrizio G, Gorbo GM, Ferrante E et al. The relationship between allergy, clinical symptoms and bronchial responsiveness in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1992, 176(Suppl):68–73
24. Dolen WK. Skin testing and immunoassays for allergen-specific IgE. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001, 21:229–239
25. Graif Y, Yigla M, Tov N et al. Value of negative aeroallergen skin-prick test result in the diagnosis of asthma in young adults. *Chest* 2002, 122:821–825
26. National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 2. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Bethesda MD. National Institutes of Health, 1997
27. Burrows B, Martinez FD, Halonen M et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Med* 1989, 320:271–277
28. Desjardins A, Benoit C, Ghezzi H et al. Exposure to domestic animals and risk of immunologic sensitization in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 91:979–986
29. Corne J, Smith S, Schreiber J et al. Prevalence of atopy in asthma. *Lancet* 1994, 344:344–345
30. Haselkorn T, Borish L, Miller DP et al. High prevalence of skin test positivity in severe or difficult-to-Treat Asthma. *J Asthma* 2006, 43:745–752
31. Moore WC, Bleecker E, Curran-Everett D et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:405–413
32. Craig TJ, King TS, Lemanske RF et al. Aeroallergen sensitization correlates with PC₂₀ and exhaled nitric oxide in subjects with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:671–677
33. Knudsen TB, Thomsen SF, Nolte H et al. A population-based clinical study of allergic and non-allergic asthma. *J Asthma* 2009, 46:91–94
34. Busse PJ, Lurslurchachai L, Sampson HA et al. Perennial allergen-specific immunoglobulin E levels among Inner-City elderly asthmatics. *J Asthma* 2010, 47:7810150785
35. Douwes J, Brooks C, van Dalen C et al. Importance of allergy in asthma: An epidemiologic perspective. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011, 11:434–444
36. Γρηγορέας Χ, Γαλατάς Ι, Παπαδήμας Σ και συν. Αλλεργικά νοσήματα αναπνευστικού (ρινίτιδα, άσθμα) και ευαισθησία σε αεροαλλεργιογόνα. *Ιατρική* 1994, 65:368–377
37. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:1033–1039
38. Arbes SJ, Gergen PJ, Vaughn B et al. Asthma cases attributable to atopy: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1139–1145
39. Gergen PJ, Arbes SJ, Calatroni A et al. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:447–453
40. Haldar P, Pavord ID, Shaw et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178:218–224
41. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181:315–323
42. Siroux V, Basagana X, Bondier A et al. Identifying adult asthma phenotypes using a cluster approach. *Eur Respir J* 2011, 38:310–317
43. Boudier A, Curjuric I, Basagana X et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 188:550–560
44. Wu W, Bleecker E, Moore W et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133:1280–1288
45. Schatz M, Hsu J-WY, Zeiger RS et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133:1549–1556
46. Guilbert T, Morgan W, Zeiger R et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:1282–1287
47. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S et al. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001, 108:e33
48. Sears MR, Burrows B, Flannery EM et al. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993, 23:941–948
49. de Marco R, Locatelli F, Sunyer J et al. Differences in incidence of reported asthma related to age in man and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162:68–74
50. Burrows B, Barbee RA, Cline MG et al. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest* 1991, 100:935–942
51. Zureik M, Orehek J. Diagnosis and severity of asthma in the elderly: results of a large survey in 1.485 asthmatics recruited by lung specialists. *Respiration* 2002, 69:223–228
52. Huss K, Naumann PL, Mason PJ et al. Asthma severity, atopic status, allergen exposure and quality of life in elderly persons. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, 86:524–530
53. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH et al. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of

- asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 96:406–414
54. Braman SS, Kaemmerlen JT, Davis SM. Asthma in the elderly. A comparison between patients with recently acquired and long-standing disease. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143:336–340
55. Braman SS, Hanania NA. Asthma in older adults. *Clin Chest Med* 2007, 28:685–702
56. Busse PJ, Mathur SK. Age-related changes in immune function: Effect on airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:690–699
57. Hanania NA, King MJ, Braman SS et al. Asthma in the elderly: Current understanding and future research needs—a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128:S4–S24
58. Grigoreas C, Pappas D, Galatas ID et al. Serum total IgE levels in a representative sample of a Greek population. I. Correlation with age, sex and skin reactivity to common aeroallergens. *Allergy* 1993, 48:142–146
59. Jarvis D, Luczynska C, Chim S et al. The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy* 1995, 25:1083–1091
60. Kerkhof M, Droste JHJ, deMonchy JGR et al. Distribution of total serum IgE and specific IgE to common aeroallergens by sex and age and their relationship to each other in a random sample of the Dutch general population aged 20–70 years. *Allergy* 1996, 51:770–776
61. Stoy PJ, Roitman-Johnson B, Walsh G et al. Aging and serum immunoglobulin E levels, immediate skin tests, RAST. *J Allergy Clin Immunol* 1981, 68:421–426
62. Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD et al. Longitudinal changes in allergen skin-test reactivity in a community population-sample. *J Allergy Clin Immunol* 1987, 79:16–24