

Περίοδος Β΄ • Τόμος 7 • Τεύχος 1-2 • ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2014

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία



Επίσημο Όργανο Ελληνικής Εταιρείας Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας

- Κατευθυντήριες Οδηγίες: Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία (SLIT)
- Αντι-IgE θεραπεία (Omalizumab): Μήπως ήρθε η ώρα για χρήση και στο μη αλλεργικό/μη ατοπικό (ενδογενές) άσθμα;

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Official Publication of the Hellenic Society of Allergy & Clinical Immunology

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

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

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

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

Ιδιοκτήτης
Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Εκδότης
Χρήστος Γρηγορέας

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Ε.Α.Κ.Α.

Πρόεδρος
Χρήστος Γρηγορέας

Αντιπρόεδρος
Ευθαλία Στεφανάκη

Γραμματέας
Ζωή Δεμέστιχα

Ειδικός Γραμματέας
Κωνσταντίνος Πεταλάς

Ταμίας
Χριστίνα Κοίλια

Μέλη
Ντιάνα Ιβανόβα
Ξενοφών Αγγελίδης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης
Χρήστος Γρηγορέας

Υπεύθυνος ύλης
Κωνσταντίνος Πίτσιος

Μέλη
Δημήτριος Βούρδας
Αναστασία Δημητρίου
Ευαγγελία Κομπότη
Καλλιόπη Κόντου-Φίλη
Μιχαήλ Μακρής
Νίκος Παπαδόπουλος
Ιωάννης Σιδερόπουλος
Αικατερίνη Συρίγου

Owner

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Publisher

Christos Grigoreas

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

President

Christos Grigoreas

Vice-President

Thalia Stefanaki

Secretary

Zoi Demesticha

Special Secretary

Konstantinos Petalas

Treasurer

Christina Koilia

Members

Diana Ivanova
Xenofon Aggelides

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Christos Grigoreas

Associate Editor

Constantinos Pitsios

Members

Dimitrios Vourdas
Anastasia Dimitriou
Evaggelia Kompoti
Kalliopi Kontou-Fili
Michail Makris
Nikos Papadopoulos
Ioannis Sidiropoulos
Ekaterini Syrigou

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ-ΔΙΑΦΗΜΙΣΕΙΣ



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

Υπεύθυνος τυπογραφείου

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

ΔΙΑΝΕΜΕΤΑΙ ΔΩΡΕΑΝ ΓΙΑ ΤΟ ΤΡΕΧΟΝ ΕΤΟΣ

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

EDITING-ADVERTISING



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

Printing supervision

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

FREE DISTRIBUTION DURING THE CURRENT YEAR

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

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



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



Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία

Hellenic Allergology & Clinical Immunology

Περίοδος Β' • Τόμος 7 • Τεύχος 1-2
Ιανουάριος – Αύγουστος 2014

Series B' • Volume 7 • No 1-2
January – August 2014

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία (SLIT)

Δ. Βούρδας, Ι. Παρασκευόπουλος,
Κ. Πεταλάς, Κ. Κανάκη, Κ. Πίτσιος,
Μ. Εργαζάκης, Ν. Κουτσοστάθης.....

7

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αντι-IgE θεραπεία (Omalizumab):

Μήπως ήρθε η ώρα για χρήση και στο μη αλλεργικό/
μη ατοπικό (ενδογενές) άσθμα;

Χρ. Γρηγορέας, Κ. Πεταλάς, Δ. Παπαθανασίου,
Δ. Βούρδας.....

58

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

67

CONTENTS

GUIDELINES

Sublingual immunotherapy (SLIT)

D. Vourdas, G. Paraskevopoulos,
K. Petalas, K. Kanaki, C. Pitsios,
M. Ergazakis, N. Koutsostathis.....

7

REVIEW

Anti-IgE therapy (Omalizumab):

Is it time for use in the non-allergic/
non atopic (intrinsic) asthma

Chr. Grigoreas, K. Petalas, D. Papathanasiou,
D. Vourdas

58

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

69

Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία (SLIT)

Δ. Βούρδας, Ι. Παρασκευόπουλος,
Κ. Πεταλάς, Κ. Κανάκη, Κ. Πίτσιος,
Μ. Εργαζάκης, Ν. Κουτσοστάθης

Ομάδα Ανοσοθεραπείας, Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας
& Κλινικής Ανοσολογίας

Sublingual immunotherapy (SLIT)

D. Vourdas, G. Paraskevopoulos,
K. Petalas, K. Kanaki, C. Pitsios,
M. Ergazakis, N. Koutsostathis

Immunotherapy Interest Group, Hellenic Society of Allergology
& Clinical Immunology, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία (Sublingual Immunotherapy, SLIT) έχει κερδίσει την ευρεία αποδοχή σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες και έχει αυξήσει το επίπεδο του ενδιαφέροντος στην ανοσοθεραπεία στην αλλεργιολογική κοινότητα. Μεγάλες πολυκεντρικές, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες, έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεθόδου, ενώ το 2008 κυκλοφόρησαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Αλλεργίας (WAO), οι θέσεις Ομοφωνίας για τη SLIT. Στο κείμενο που ακολουθεί αναπτύσσονται πέρα από το ιστορικό υπόβαθρο της SLIT, ο μηχανισμός δράσης της, η αποτελεσματικότητά της σε παιδιά και ενήλικες, η ασφάλειά της, η παρέμβασή της στη φυσική πορεία της νόσου, η σωστή επιλογή του κατάλληλου ασθενούς για τη συγκεκριμένη θεραπευτική μέθοδο, η δράση της στον πολυαλλεργικό-πολυευαισθητοποιημένο ασθενή, η σύγκρισή της με την Υποδόρια Ανοσοθεραπεία και τέλος αναλύονται οι ισχύουσες Διεθνείς Ομοφωνίες και το μέλλον της SLIT στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη.

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή και Ιστορικό Υπόβαθρο της Υπογλώσσιας Ανοσοθεραπείας (SLIT)
2. Μηχανισμοί Υπογλώσσιας Ανοσοθεραπείας
 - 2.1. Εισαγωγή
 - 2.2. Επίδραση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στα προφλεγμονώδη κύτταρα

ABSTRACT Sublingual immunotherapy (Sublingual Immunotherapy, SLIT) has gained wide acceptance in many European countries and has raised the level of interest in immunotherapy in Allergy community. Large multicenter, double-blind, placebo-controlled, studies have confirmed the efficacy and safety of the method, and in 2008 released by the World Allergy Organization (WAO), the Consensus sites for SLIT. In the following grow, beyond the historical background of SLIT, the mechanism of action, the efficacy in children and adults, its safety, its impact in the natural course of the respiratory disease, the patient selection for this therapeutic method, the action in the multi-allergic-multisensitized patient, the comparison with the Subcutaneous Immunotherapy and finally analyzed the current international consensus and the future of SLIT in Primary Care.

- 2.3. Επίδραση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στην ειδική έναντι αλλεργιογόνου Τ-κυτταρική απάντηση και στην παραγωγή κυτταροκινών
- 2.4. Επίδραση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στην ειδική έναντι αλλεργιογόνου αντισωματική απάντηση
- 2.5. Επίδραση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στους ιστούς

Δ. Βούρδας
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας,
Π. Κανελλοπούλου 3 (Λεωφ. Κατεχάκη),
115 25 Αθήνα
e-mail: dvourdas@yahoo.gr

D. Vourdas
251 Air Force General Hospital,
3 P. Kanelloupolou street (Katechaki Ave),
GR-115 25 Athens, Greece
e-mail: dvourdas@yahoo.gr

- 2.6. Μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας
3. Παρέμβαση της Υπογλώσσιας Ανοσοθεραπείας στη Φυσική Πορεία της Νόσου
 - 3.1. Πρόληψη εμφάνισης άσθματος
 - 3.2. Πρόληψη νέων ευαισθητοποιήσεων
 - 3.3. Διατήρηση απευαισθητοποίησης και μετά τη διακοπή της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας.
 - 3.4. Επίλογος
4. Αποτελεσματικότητα Υπογλώσσιας Ανοσοθεραπείας
 - 4.1. Μετα-αναλύσεις
 - 4.2. Προβληματισμοί
5. Επιλογή Ασθενούς
6. Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία σε Παιδιά
 - 6.1. Ρινίτιδα
 - 6.2. Άσθμα
 - 6.3. Υποδόρια έναντι υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας σε αναπνευστική αλλεργία
 - 6.4. Τροφική αλλεργία
 - 6.5. Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία σε άλλες αλλεργικές καταστάσεις σε παιδιά
 - 6.6. Ασφάλεια στα παιδιά
 - 6.7. Ερωτηματικά που πρέπει να απαντηθούν
7. Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία σε Πολυαλλεργικό Ασθενή
 - 7.1. Εισαγωγή
 - 7.2. Είναι αποτελεσματική η SLIT με ένα μόνο αλλεργιογόνο σε έναν πολυευαισθητοποιημένο όπως είναι σε έναν μονοευαισθητοποιημένο ασθενή;
 - 7.3. Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με περισσότερα του ενός αλλεργιογόνου σε πολυευαισθητοποιημένο ασθενή
 - 7.4. Είναι αποτελεσματική η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με περισσότερα από ένα αλλεργιογόνα σε πολυαλλεργικό ασθενή;
 - 7.5. Υπάρχει διαφορά στην ασφάλεια της υπογλώσσιας με ένα και της υπογλώσσιας με περισσότερα του ενός αλλεργιογόνα;
 - 7.6. Συμπεράσματα
8. Ασφάλεια Υπογλώσσιας Ανοσοθεραπείας
9. Υπογλώσσια (SLIT) Ανοσοθεραπεία: Σύγκριση με Υποδόρια Ανοσοθεραπεία (SCIT)
 - 9.1. Μελέτες σύγκρισης – Κλινικοί και ανοσολογικοί δείκτες
 - 9.2. Μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και μεταβολή της φυσικής πορείας της νόσου
 - 9.3. Συμπεράσματα
10. Ομοφωνίες και Συστάσεις για τη SLIT
 - 10.1. Ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών: Από την ιατρική των αποδείξεων στην άποψη του ασθενούς
 - 10.2. Κατευθυντήριες οδηγίες και ομοφωνίες στην υπογλώσσια ανοσοθεραπεία
 - 10.3. Ανάγκες που δεν έχουν ακόμα εκπληρωθεί
11. Το Μέλλον της SLIT στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας
 - 11.1. Υπόβαθρο
 - 11.2. Ανάγκη για εκπαίδευση
 - 11.3. Χειρισμός αποφυγής αλλεργιογόνων
 - 11.4. Ανοσοθεραπεία

Πρόλογος

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Το παρόν κείμενο είναι αποτέλεσμα της 2ης συλλογικής προσπάθειας της Ομάδας Ανοσοθεραπείας της Ελληνικής Εταιρείας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας. Όπως θα δείτε και στο κυρίως κείμενο, έγινε μια προσπάθεια συλλογής όλων των νεότερων βιβλιογραφικών δεδομένων για την Υπογλώσσια

Ανοσοθεραπεία, προκειμένου ο Έλληνας Αλλεργιολόγος να έχει στη διάθεσή του ένα σύγχρονο επιστημονικό κείμενο, το οποίο, παράλληλα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και με τη μορφή Ομοφωνίας της ΕΕΑΚΑ για το συγκεκριμένο θέμα.

Σε καμία περίπτωση το παρόν κείμενο δεν υποκαθιστά την κλινική εμπειρία και τις γνώσεις του καθένα μας, αλλά είναι μια πρώτη προσπάθεια να υπάρ-

χουν κωδικοποιημένες, σύντομες, οργανωμένες και κυρίως επιστημονικά τεκμηριωμένες πληροφορίες για αυτή τη σημαντική θεραπευτική μέθοδο της Αλλεργιολογίας.

Ευχαριστώ από καρδιάς τους συμμετέχοντες συναδέλφους της Ομάδας Ανοσοθεραπείας της ΕΕΑΚΑ, για την προσπάθειά τους. Ελπίζω σύντομα να ξανα-

συνεργαστώ μαζί τους και σε άλλες δράσεις που σχεδιάζουμε.

Με εκτίμηση,

Δημήτριος Βούρδας

Διευθυντής Αλλεργιολογικού Τμήματος

Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας

Υπεύθυνος Ομάδας Ανοσοθεραπείας ΕΕΑΚΑ

1. Εισαγωγή και Ιστορικό Υπόβαθρο της Υπογλώσσιας Ανοσοθεραπείας (SLIT)

Δ. Βούρδας

Η Ειδική σε αλλεργιογόνο Ανοσοθεραπεία (allergen specific immunotherapy, SIT), ή ο εμβολιασμός σε αλλεργικούς ασθενείς, είναι η πρακτική της χορήγησης, σε αλλεργικά άτομα, διαρκώς αυξανόμενων δόσεων αλλεργιογόνου (αλλεργιογόνο εκχύλισμα ή εμβόλιο), προκειμένου να επιτευχθεί απευαισθητοποίηση, δηλαδή η μη εμφάνιση αλλεργικών συμπτωμάτων σε φυσική έκθεση στο/στα υπεύθυνο/α αλλεργιογόνο/α. Η ιστορία της SIT αρχίζει τα πρώτα χρόνια του 20ού αιώνα, βασισμένη στην ιδέα εμβολιασμού έναντι λοιμωδών παραγόντων. Πράγματι, ο Leonard Noon, με σκοπό την επίτευξη εμβολιασμού έναντι αερομεταφερόμενων «τοξινών», επέλεξε την Υποδόρια Οδό χορήγησης. Παρά το γεγονός ότι το θεωρητικό υπόβαθρο ήταν λανθασμένο, η SIT βρέθηκε να είναι αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων της εποχικής ρινοεπιπεφυκίτιδας, διαδόθηκε γρήγορα και η Υποδόρια Οδός χορήγησης παραμένει και σήμερα η συνήθης πρακτική.¹

Η ιδέα της χορήγησης αλλεργιογόνων εκχυλισμάτων από μη-ενέσιμη οδό, δεν είναι τόσο πρόσφατη, όσο πιστεύεται. Οι πρώτες αναφορές της χορήγησης εκχυλίσματος από το στόμα εμφανίζονται στις αρχές του 20ού αιώνα² και τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα ανακοινώνονται λίγα χρόνια αργότερα.^{3,4} Επιπρόσθετα προτείνονται και άλλες οδοί χορήγησης όπως η ενδοβρογχική^{5,6} στη δεκαετία του 1950 και η ενδορρινική^{7,8} στη δεκαετία του 1970. Ο γενικότερος σκοπός αυτής της προσπάθειας ήταν φυσικά η εύρεση ασφαλέστερων και πιο φιλικών για τον ασθενή, οδών χορήγησης για τη SIT οι οποίες ονομά-

σθηκαν εναλλακτικές, μη ενέσιμες, μη παρεντερικές, ή τέλος τοπικές οδοί. Επί του παρόντος, έχει συμφωνηθεί να χρησιμοποιούνται οι όροι τοπική ή μη ενέσιμη ανοσοθεραπεία, καθώς ο όρος εναλλακτική δεν είναι δόκιμος και θα μπορούσε να δημιουργήσει σύγχυση με άλλα αντισυμβατικά φάρμακα ή θεραπείες. Η από του στόματος χορήγηση μελετήθηκε σε κλινικές δοκιμές που έγιναν τη δεκαετία του 1980,⁹⁻¹² αλλά τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα, ενώ παρατηρήθηκαν πολλές γαστρεντερικές διαταραχές. Γι' αυτούς τους λόγους, η παραπάνω μέθοδος, σταδιακά εγκαταλείφθηκε. Το 1986, η Βρετανική Επιτροπή Ασφάλειας Φαρμάκων,¹³ ανέφερε αρκετούς θανάτους από τη διενέργεια της ενέσιμης ανοσοθεραπείας, ενώ διαφάνηκαν πολλοί προβληματισμοί για τη σχέση κινδύνου/αποτελεσματικότητας της SIT, γεγονός στο οποίο συνέβαλε και η εμφάνιση νέων φθηνών και αποτελεσματικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση των αλλεργικών νοσημάτων του αναπνευστικού (H1-αντι-ισταμινικά από το στόμα, τοπικά κορτικοστεροειδή). Έτσι το ενδιαφέρον για τις μη ενέσιμες μορφές ανοσοθεραπείας αναθερμάνθηκε πάλι¹⁴ και το 1986 δημοσιεύθηκε η πρώτη τυχαioποιημένη μελέτη για Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία (Sublingual Immunotherapy, SLIT).¹⁵ Αυτή η μελέτη έγινε με χαμηλές δόσεις εκχυλίσματος ακάρεων οικιακής σκόνης. Η αρχική ιδέα για την υποστήριξη της SLIT, ήταν η επίτευξη ταχείας απορρόφησης του εκχυλίσματος μέσω του στοματικού βλεννογόνου, όπως π.χ. συμβαίνει με τα δισκία νιφεδιπίνης ή νιτρογλυκερίνης. Πράγματι, δέκα χρόνια αργότερα, μελέτες κατανομής με ραδιοσημασμένο αλλεργιογόνο σε ανθρώπους,^{16,17} έδειξε ότι η άμεση απορρόφηση του εκχυλίσματος μέσω του στοματικού βλεννογόνου ήταν απύσχα ή ελάχιστη και ότι η κλινική δράση θα πρέπει να αποδοθεί μάλλον στην αλληλεπίδραση του αλλεργιογόνου με το τοπικό ανοσοποιητικό σύ-

στημα του στοματικού βλεννογόνου. Παρόλ' αυτά, από κλινική σκοπιά, η SLIT έδειξε την κλινική της αποτελεσματικότητα σε πολλές, καλά σχεδιασμένες, κλινικές μελέτες είτε με χρήση δισκίων είτε με χρήση σταγόνων,^{18,19} ενώ η πρώτη εργασία σε παιδιατρικό πληθυσμό δημοσιεύθηκε το 1990.¹⁸

Στα επόμενα χρόνια, ο αριθμός των δημοσιευθέντων, διπλών τυφλών μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, αυξήθηκε εντυπωσιακά και η μέθοδος άρχισε να αναφέρεται πλέον στα επίσημα έγγραφα. Το 1993 η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI), διατυπώνει στην αντίστοιχη Θέση Ομοφωνίας της, ότι η SLIT είναι μία «πολλά υποσχόμενη» οδός ανοσοθεραπείας.¹⁴ Πέντε χρόνια αργότερα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), βασιζόμενος στα αποτελέσματα 8 διπλών, τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένων μελετών (DBPC-RCTs), δήλωσε ότι η SLIT «μπορεί να θεωρείται ως μία βιώσιμη εναλλακτική λύση της Υποδόριας Ανοσοθεραπείας, σε ενήλικες».²⁰ Την ίδια χρονιά το EAACI δημοσίευσε την πρώτη Θέση Ομοφωνίας για τις μη ενέσιμες μορφές ανοσοθεραπείας, δηλώνοντας ότι η χρήση της SLIT στην κλινική πρακτική είναι απολύτως δικαιολογημένη, εξαιτίας της διαπιστωμένης, σε πολλές κλινικές μελέτες, αποτελεσματικότητας και της ευνοϊκής εικόνας ασφάλειας που παρουσιάζει.²¹ Το 2001, η Θέση Ομοφωνίας ARIA, αποδέχεται τη χρήση της SLIT σε ενήλικες και παιδιά, ως μία έγκυρη εναλλακτική λύση της Υποδορίου ανοσοθεραπείας,²² θέση που επιβεβαιώνεται από την αναθεωρημένη έκδοσή της το 2008.²³ Στη SLIT, το εκχύλισμα του αλλεργιογόνου (σε μορφή σταγόνων ή χαπιού), κρατιέται κάτω από τη γλώσσα για 1–2 λεπτά και κατόπιν καταπίνεται. Έτσι η μέθοδος συχνά καλείται και Υπογλώσσια-Καταπινόμενη (Sublingual-Swallow). Σε μερικές μελέτες χρησιμοποιήθηκε διαφορετική μέθοδος. Το εκχύλισμα κρατιέται κάτω από τη γλώσσα όπως προηγουμένως, αλλά μετά «φτύνεται» έξω (Sublingual-Spit).²⁴ Στον παρόντα χρόνο, χρησιμοποιείται μόνο η Υπογλώσσια-Καταπινόμενη μορφή και έτσι το ακρωνύμιο SLIT αναφέρεται αποκλειστικά σε αυτή.

Σήμερα περισσότερες από 60 DBPC-RCTs μελέτες, το διάστημα 2003–2011, είναι διαθέσιμες στη διεθνή βιβλιογραφία.²⁵ Τα αποτελέσματά τους έχουν ομαδοποιηθεί και αναλυθεί σε μετα-αναλύσεις, οι οποίες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η SLIT είναι σημα-

ντικά αποτελεσματική στη ρινίτιδα και στο άσθμα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά.^{25–29} Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί αρκετές καλά σχεδιασμένες μελέτες (DBPC-RCTs), με σταγόνες³⁰ ή ταμπλέτες εκχυλίσματος αγρωστωδών,^{31–33} περιλαμβάνοντας εκατοντάδες ασθενών. Όλες αυτές οι μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της SLIT και έχουν επιπλέον καταδείξει την άμεση σχέση δόσης-αποτελέσματος. Παράλληλα με τις κλινικές μελέτες, τα τελευταία 15 έτη, έρευνες μετά την κυκλοφορία των προϊόντων,³⁴ μηχανιστικές έρευνες,^{35,36} μελέτες πρόληψης^{37,38} και φαρμακοκινητικές μελέτες,³⁹ έχουν δημοσιευθεί και έτσι έχουν πλήρως αποσαφηνισθεί πολλές πτυχές της SLIT. Αναφορικά με την ασφάλεια, όλες οι κλινικές μελέτες μετά την κυκλοφορία των προϊόντων, έχουν αποδείξει ότι η SLIT είναι ασφαλής και οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και τοπικές. Μετά από περισσότερα από 25 έτη κλινικών δοκιμών και καθημερινής χρήσης, μόνο 6 περιπτώσεις αναφυλαξίας έχουν αναφερθεί, μερικές από τις οποίες αφορούσαν μη τυποποιημένα μείγματα αλλεργιογόνων με καμία σχέση μεταξύ τους, ενώ 2 ασθενείς εμφάνισαν σοβαρή αντίδραση μετά από δισκία αγρωστωδών. Έχει επίσης αναφερθεί ότι η χρήση πολλαπλών αλλεργιογόνων δεν αυξάνει τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά.⁴⁰ Επιπλέον, έχει προταθεί⁴¹ ότι το προφίλ ασφάλειας της SLIT δεν μεταβάλλεται στα παιδιά κάτω από την ηλικία των 5 ετών (ενώ στη SCIT υπάρχει αντένδειξη).

Η SLIT διατίθεται πλέον κανονικά και χρησιμοποιείται στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης και της Νοτίου Αμερικής, όπως και στην Αυστραλία και στην Ασία, αλλά όχι στις ΗΠΑ. Μετά από τον αρχικό σκεπτικισμό, οφειλόμενο στην έλλειψη επαρκών δεδομένων, η επιστημονική κοινότητα στις ΗΠΑ, αναγνώρισε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της SLIT.⁴² Παρόλ' αυτά, επειδή ακόμα δεν υπάρχει έγκριση από τον FDA, αυτή η μέθοδος Ανοσοθεραπείας δεν συνιστάται στην καθημερινή κλινική πρακτική στις ΗΠΑ, όπου η Ομοφωνία Πρακτικών Παραμέτρων για την Ανοσοθεραπεία, αναφέρει ότι «δεν υπάρχει εγκεκριμένο από τον FDA σκεύασμα SLIT στις ΗΠΑ». Ως εκ τούτου, η SLIT θα πρέπει να θεωρείται ακόμα υπό καθεστώς δοκιμής στις ΗΠΑ⁴³ περιμένοντας το αποτέλεσμα κλινικών δοκιμών για τη SLIT, που διενεργούνται στην παρούσα χρονική στιγμή. Υπάρχουν ακόμα πολ-

λές πτυχές της SLIT, που απαιτούν περισσότερη έρευνα, όπως η ιδανική δόση, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, η προστατευτική της δράση και οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης. Αυτή η σχετική έλλειψη πληροφοριών δεν αποτελεί έκπληξη, αν αναλογιστούμε ότι η ιστορία της SLIT υπάρχει μόνο τα τελευταία 20 έτη και ότι η πλειονότητα των κλινικών μελετών αφορά στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια της μεθόδου. Επιπλέον, παρά τον αριθμό των διαθέσιμων κλινικών δοκιμών, η αξία της μεθόδου στον παιδιατρικό πληθυσμό, είναι ακόμα αντικείμενο διαμάχης,⁴⁴ έως ότου οι νέες θετικές, καλά σχεδιαζόμενες, διπλές τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, κλινικές μελέτες, να δημοσιευθούν.^{45,46} Η πιο σημαντική παράμετρος που μένει ακόμα να καθορισθεί, είναι η βέλτιστη-ιδανική δόση του αλλεργιογόνου στη SLIT, καθώς, έως σήμερα, έχει αναφερθεί και χρησιμοποιείται μεγάλο εύρος θεραπευτικών δόσεων (από 5 έως 300 φορές περισσότερο από τη δόση της SCIT). Όμως, είναι ξεκάθαρο ότι η αποτελεσματική δόση για τη SLIT, θα πρέπει να είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτήν της SCIT (στην πραγματικότητα μιλάμε για SLIT υψηλών δόσεων). Από την άλλη μεριά, οι πρόσφατα δημοσιευμένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει τη σωστή κατεύθυνση της έρευνας, η οποία αφορά σε μελέτες εύρεσης βέλτιστης δόσης, τυποποίηση των δοσολογικών σχημάτων και μη χρήση διαφορετικής περιεκτικότητας σκευασμάτων στη φάση έναρξης, γεγονός που τα κάνει πιο φιλικά με τον ασθενή. Στο μεταξύ, διερευνώνται και άλλες θεραπευτικές δυνατότητες της SLIT, πέρα από την αναπνευστική αλλεργία, όπως η τροφική αλλεργία,⁴⁷ η αλλεργία στα Υμενόπτερα⁴⁸ και η χρήση πρόσθετων επικουρικών βλεννοσυγκολλητικών ουσιών. Τέλος, ένα θέμα που πρέπει να διαλευκανθεί, είναι η ένδειξη της SLIT σε ασθενείς με μη-ελεγχόμενη νόσο, παρά τη βέλτιστη φαρμακοθεραπεία που αυτοί λαμβάνουν, δεδομένου ότι ακόμα δεν υπάρχει μελέτη που να συγκρίνει την αποτελεσματικότητά της, σε σχέση με άλλες μορφές ανοσοπαρέμβασης.

Βιβλιογραφία

- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911, 1572–1573
- Curtis HH. The immunizing cure of hay fever. *Med News* (NY) 1900, 77:16–18
- Black JH. The oral administration of pollen. *J Lab Clin Med* 1927, 12:1156
- Black JH. The oral administration of pollen: clinical report. *J Lab Clin Med* 1928, 13:709
- Herxheimer H. Bronchial hypersensitization and hyposensitization in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1951, 40:40–57
- Herxheimer H, Prior EN. Further observations in induced asthma and bronchial hyposensitization. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1952, 3:159–161
- Metha SB, Smith JM. Nasal hyposensitization and hayfever. *Clin Allergy* 1975, 5:279–284
- Taylor G, Shivalkar PR. Local nasal desensitization in allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1972, 2:125–126
- Rebien W, Wahn U, Puttonen E, Maasch HG. Comparative study of immunological and clinical efficacy of oral and subcutaneous hyposensitization. *Allergologie* 1980, 3:101–109
- Taudorf E, Weeke B. Orally administered grass pollen. *Allergy* 1983, 38:561–564
- Urbanek R, Gehl R. Wirksamkeit oral hiposensibilisierung bei hausstaubmilbenallergie. *Monatssch Kinderheilkd* 1982, 130:150–152
- Taudorf E, Laursen L, Lanner A, Bjorksten B, Dreborg S, Weeke B. Specific IgG IgE and IgA antibody response to oral immunotherapy in birch pollenosis. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 83:589–594
- Committee on the safety of medicines. CSM update. Desensitizing vaccines. *Br Med J* 1986, 293:948
- Malling H, Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993, 48(Suppl 14):9–35
- Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite. *Clin Allergy* 1986, 16:483–491
- Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P et al. Absorption and distribution kinetics of the mayor Parietaria allergen administered by non-injectable routes to healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100:121–129
- Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy* 2001, 31:54–60
- Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol* 1990, 18:277–284
- Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J, Andre C, Sicard H. A double-blind placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy* 1994, 49:309–313
- Bousquet J, Lockett R, Malling HJ. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998, 53:1–42
- Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Bjorksten B, Bousquet J, Caillot D et al. EAACI Position Paper on local immunotherapy. *Allergy* 1998, 53:933–944
- Bousquet J, Van Cauwenberge P. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108(Suppl 5): S147–S334
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update [in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen]. *Allergy* 2008, 63:8–160

24. Nelson H, Oppenheimer J, Vatsia G, Buchmeier A. A double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:229–236
25. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham SR. Systematic reviews of sublingual immunotherapy-SLIT. *Allergy* 201, 66:740–752
26. Wilson DR, Torres L, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Allergy* 2005, 60:3–8
27. Penagos M, Compalati E, Tarantini F et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in children. Meta analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 97:141–148
28. Calamita Z, Saconato H, Bronhara Pela A et al. Efficacy of Sublingual immunotherapy in asthma. Systematic review of randomized clinical trials. *Allergy* 2006, 61:1162–1172
29. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008, 133:599–609
30. Pfaar O, Klimek L. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a high-dose sublingual grass pollen preparation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 100:256–263
31. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass-allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:802–809
32. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:434–440
33. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1338–1345
34. Passalacqua G, Guerra L, Fumagalli F, Canonica GW. Safety profile of sublingual immunotherapy. *Treat Respir Med* 2006, 5:225–234
35. Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R, Liotta F, Maggi L, Frosali F et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy* 2006, 36:261–272
36. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:707–713
37. Novembre E, Galli E, Landi F et al. Co-seasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:851–857
38. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 101:206–210
39. Berto P, Frati F, Incorvaia C. Economic studies of immunotherapy: a review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008, 8:585–590
40. Agostinis F, Foglia C, Landi M, Cottini M, Lombardi C, Canonica GW et al. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children. *Allergy* 2008, 63:1637–1639
41. Di Rienzo V, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005, 35:560–564
42. Cox L, Linneman D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:1021–1035
43. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120(Suppl 3):S25–S85
44. Röder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008, 19:197–207
45. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:160–166
46. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:167–173
47. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basaganã M, Tella R et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116:1073–1079
48. Severino MG, Cortellini G, Bonadonna P, Francescato E, Panzini I, Macchia D et al. Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:44–48

2. Μηχανισμοί Υπογλώσσιας Ανοσοθεραπείας

Ι. Παρασκευόπουλος

2.1. Εισαγωγή

Στον βλεννογόνο του στόματος εκδηλώνονται πολύ σπάνια αλλεργικές ή άλλου τύπου φλεγμονώδεις αντιδράσεις, παρά τη μεγάλη συγκέντρωση βακτηριδίων¹ και την πολύ συχνή και σε πολύ μεγάλη έκταση, επαφή με αλλεργιογόνα.

Αυτό το «προνόμιο» της ανοσολογικής ανοχής που εμφανίζει η στοματική κοιλότητα έναντι τόσο μεγάλου αντιγονικού φορτίου, οφείλεται στην εκδήλωση αντίστοιχων ομοιοστατικών μηχανισμών που εκδηλώνονται τοπικά. Βασικοί συντελεστές των μηχανισμών αυτών είναι αφενός το πλακώδες επιθήλιο που αποτελεί φυσικό φραγμό στην είσοδο των αντιγόνων, μαζί με τις πρωτεολυτικές και ανοσολογικές

ιδιότητες της σιέλου και αφετέρου η ύπαρξη στοιχείων του ανοσολογικού συστήματος του στοματικού βλεννογόνου με τη δυνατότητα να επάγουν και να ενισχύουν την ανοσολογική ανοχή (εικόνα 1).

Σε αντίθεση με το δέρμα, ο στοματικός βλεννογόνος χαρακτηρίζεται από μεγάλη αγγειοβρίθεια και μεγάλη διαπερατότητα. Αυτό έχει ως συνέπεια τη συχνή και σε μεγάλο βαθμό επαφή του ανοσολογικού συστήματος με πλήθος αντιγόνων τα οποία μπορεί να είναι είτε επιβλαβή, είτε αθώα.² Ο ρόλος των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος τοπικά, είναι η εξασφάλιση της δυνατότητας συνεχούς σύνδεσης με τροφικά αντιγόνα και παρεμπόδιση της εισόδου παθογόνων μικροοργανισμών και παράλληλα η αναγνώριση ουσιών και στοιχείων ως αβλαβή, όπως τα συστατικά της τροφής, ώστε να αποτραπούν ανοσολογικές αντιδράσεις εναντίον τους.³ Η διεργασία αυτή επιτυγχάνεται με την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής,⁴ μέσα από μια ενεργή και συνεχή διαδικασία που περιλαμβάνει σχηματισμό δεσμευτικών αντισωμάτων, ενεργοποίηση ειδικών T-κυτταρικών πληθυσμών με ρυθμιστικό ή κυτταροτοξικό χαρακτήρα, εξάλειψη T-κυτταρικών κλώνων μέσω απόπτωσης, ανοσολογική ανεργία μέσω εξάλειψης, ενεργό αναστολή συνδιεγερτικών μορίων με αποτέλεσμα ατελή ενεργοποίηση και, κυρίως ανάπτυξη ειδικών T-κυτταρικών πληθυσμών που αναστέλλουν επιλεκτικά τη διέγερση και ενεργοποίηση ανοσολογικών μηχανισμών έναντι συγκεκριμένων αντιγόνων ή αλλεργιογόνων. Η συνεχής επαφή του στοματικού βλεννογόνου με νικέλιο μέσω ορθοδοντικών μηχανισμών (τα γνωστά «σιδεράκια») σε νεαρή ηλικία, αποτελεί κλασικό παράδειγμα επαγωγής ανοχής στο νικέλιο μέσω T-κυτταρικής καταστολής, λόγω συνεχούς επαφής.⁵ Η έκφραση ανοσολογικής ανοχής στον στοματικό βλεννογόνο (oral mucosal tolerance) επηρεάζεται από τον τύπο του αντιγόνου, τη δόση και τη συχνότητα χορήγησης, τα συγχωρηγούμενα συστατικά (adjuvants), από το μικροπεριβάλλον και βέβαια καθορίζεται κυρίως από τα επιμέρους χαρακτηριστικά του ανοσολογικού συστήματος του στόματος.

Το ανοσιακό σύστημα στους βλεννογόνους^{6,7} κατανέμεται διάχυτα, σχηματίζοντας ένα εκτεταμένο δίκτυο από υποβλεννογόνο λεμφικό ιστό (Mucosal Associated Lymphoid Tissue, MALT) ο οποίος ανάλογα με την ανατομική θέση ονομάζεται GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue), BALT (Bronchus Associated Lym-

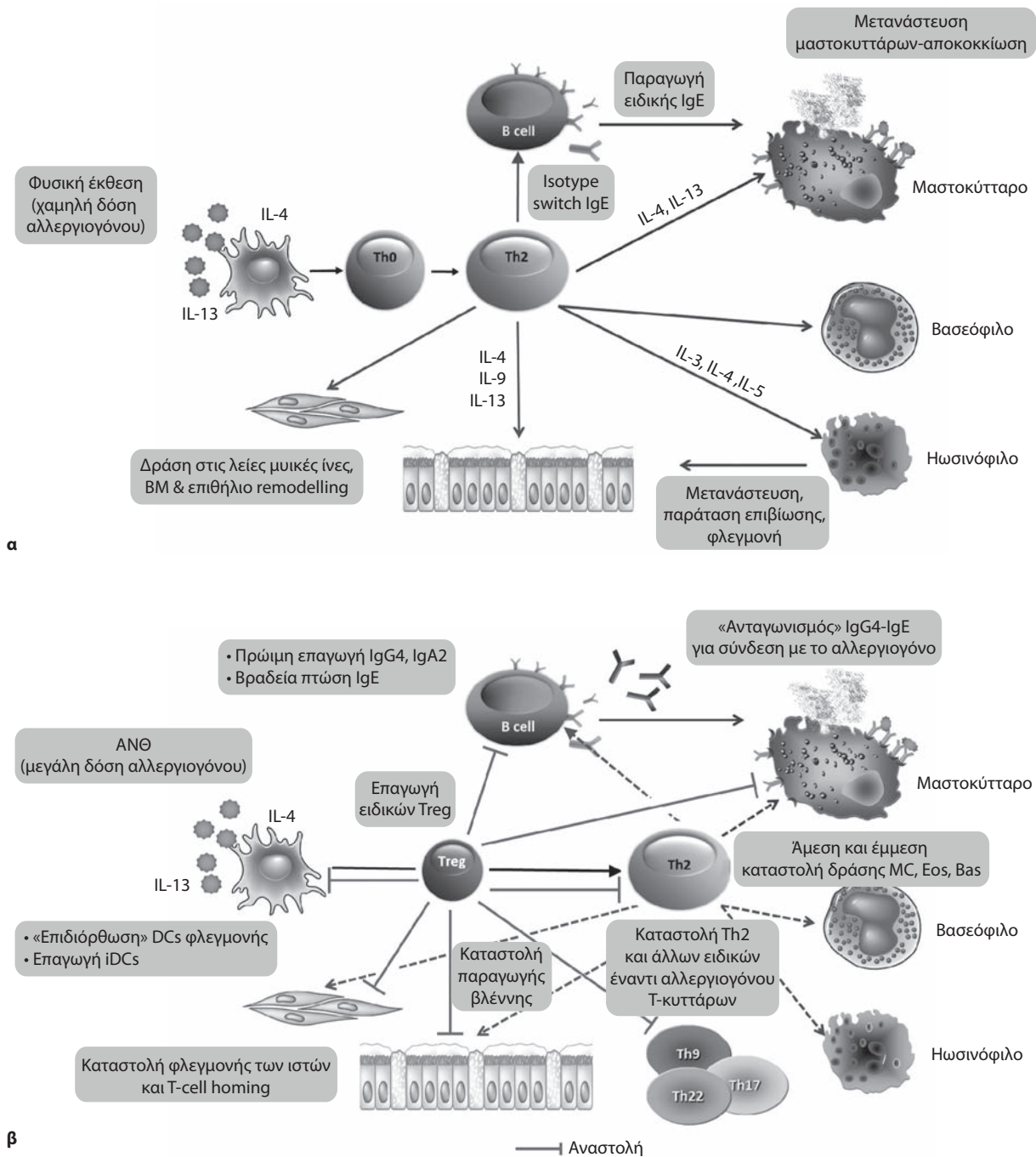
phoid Tissue) και NALT (Nasopharyngeal Associated Lymphoreticular Tissue) το οποίο με τη σειρά του ανήκει στο CONALT⁸ (Cranial-Oral-Nasal-Associated Lymphoid Tissue). Το τελευταίο εντοπίζεται στον ρινοφάρυγγα και στον στοματοφάρυγγα, περιλαμβάνοντας ακόμα τον δακτύλιο του Waldeyer και τραχηλικούς λεμφαδένες και δεν επεκτείνεται στο υπόλοιπο γαστρεντερικό σύστημα. Οι ιδιαιτερότητες και τα επιμέρους χαρακτηριστικά των στοιχείων που συνθέτουν το NALT, είναι αυτά που δίνουν στον βλεννογόνο του στόματος πλεονέκτημα έναντι των αντιγόνων και τον καθιστούν μια ανοσολογικά προνομιούχα περιοχή⁹ και πολύ ελκυστική στην εφαρμογή θεραπειών για απευαισθητοποίηση έναντι αλλεργιογόνων.

Το σύστημα MALT μαζί με τοπικούς και επιχώριους λεμφαδένες, αποτελεί το επαγωγικό σκέλος (inductive sites) στη διαδικασία πρόσληψης του αντιγόνου μέσω εξειδικευμένων κυττάρων M σε λεμφοζίδια (follicle associated epithelium, FAE), τα οποία παρουσιάζουν το αντιγόνο σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) όπως μακροφάγα, B-κύτταρα, λεμφοζιδιακά δενδριτικά κύτταρα κ.ά. Αυτά με τη σειρά τους μεταναστεύουν στους γειτονικούς λεμφοειδείς ιστούς για την περαιτέρω ενεργοποίηση B- και T-κυττάρων.¹⁰ Στη στοματική κοιλότητα όμως, σε αντίθεση με το υπόλοιπο πεπτικό σύστημα, η επαγωγική φάση της πρόσληψης του αντιγόνου γίνεται απευθείας από τα CD11b⁺CD11c⁻ δενδριτικά κύτταρα (DCs) τα οποία κατόπιν μεταναστεύουν στα γειτονικά λεμφοειδή όργανα όπως οι αμυγδαλές, όπου και θα ενεργοποιήσουν T-κύτταρα για την επαγωγή της εκτελεστικής φάσης (effector phase) της ανοσιακής απάντησης.¹¹ Το εκτελεστικό σκέλος εξελίσσεται στη lamina propria, στους τοπικούς εξωκρινείς αδένες και στο επιθήλιο της στοματικής κοιλότητας.

Τα κύτταρα που συμμετέχουν στο ανοσολογικό σύστημα του στόματος είναι δενδριτικά κύτταρα, προφλεγμονώδη κύτταρα και λίγα λεμφοειδή κύτταρα.

Τα δενδριτικά κύτταρα διακρίνονται σε τρεις υποπληθυσμούς με διακριτή κατανομή στον στοματικό βλεννογόνο:

- Τα κύτταρα Langerhans (oral Langerhans cells, oLCs), που βρίσκονται κυρίως στο επιθήλιο και εκφράζουν CD1a και CD207 (ειδικός υποδοχέας λεκτίνης Langerin)



Εικόνα 1. Μηχανισμοί δράσης ανοσοθεραπείας. (α) Η αλλεργική αντίδραση, η εκτροπή προς Th2 φαινότυπο και η επίδραση στους ιστούς. (β) Μηχανισμοί δράσης ανοσοθεραπείας και επαγωγή μακροχρόνιας ανοχής. Αμέσως μετά την πρώτη χορήγηση ανοσοθεραπείας, ξεκινούν ανοσολογικές μεταβολές με πρώιμη μείωση αποκοκκίωσης μαστοκυττάρων και βασεοφίλων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση εκδήλωσης αλλεργικών αντιδράσεων, λόγω πρώιμης απευαισθητοποίησης των σιτευτικών κυττάρων του στοματικού βλεννογόνου, παρά τη χορήγηση αναλογικά «τεράστιων» ποσοτήτων αλλεργιογόνου. Σε δεύτερη φάση εκφράζονται τα ειδικά έναντι αλλεργιογόνου T-ρυθμιστικά κύτταρα (Treg) με κατασταλτική δράση έναντι τόσο των ειδικών έναντι αλλεργιογόνου Th2 κυττάρων, όσο και άλλων δραστικών κυττάρων της αλλεργικής φλεγμονής. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή δράσης των Th2 κυττάρων σε μια σειρά ανοσολογικών διεργασιών όπως η παραγωγή ειδικής IgE, η ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων, η παραγωγή βλέννης από το επιθήλιο, η παράταση επιβίωσης των μαστοκυττάρων, ηωσινοφίλων και βασεοφίλων, ενώ αναστέλλεται η μετανάστευση των Th2 στους ιστούς. Οι ανασταλτικές κυτταροκίνες IL-10 και TGF-β αναστέλλουν άμεσα και έμμεσα τη δράση των B-κυττάρων καθώς και των TH9, TH17 και TH22 λεμφοκυττάρων. Συνεπεία όλων αυτών των μεταβολών υπάρχει μια σχετικά πρώιμη αύξηση της ειδικής έναντι αλλεργιογόνου IgG4, παροδική αύξηση της IgE που ακολουθείται από καθυστερημένη μείωση μετά από αρκετούς μήνες με συνεπακόλουθη μείωση της αναλογίας IgE/IgG4 ειδικών έναντι αλλεργιογόνου. Τέλος, πολύ γρήγορα μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας υπάρχει μείωση της όψιμης αλλεργικής αντίδρασης μετά πρόκληση με αλλεργιογόνο στα όργανα-στόχους όπως το δέρμα, η μύτη και οι πνεύμονες, ενώ μετά από αρκετούς μήνες θα παρατηρηθεί μείωση του αριθμού των μαστοκυττάρων και των ηωσινοφίλων στους ιστούς.

- Τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα (mDCs) στη lamina propria
- Τα πλασμακυτοειδή δενδριτικά κύτταρα (pDCs) τα οποία υπάρχουν στην κυκλοφορία και μεταναστεύουν στους περιφερικούς ιστούς, στην υποβλεννογόνια περιοχή, μόνο σε περίπτωση φλεγμονής.¹²

Τα δενδριτικά κύτταρα ως επαγγελματικά APCs έχουν τη δυνατότητα πρόσληψης αντιγόνου/αλλεργιογόνου μέσω των τριών βασικών μηχανισμών της πινοκύττωσης, της ενδοκύττωσης μέσω υποδοχέα και της φαγοκυττάρωσης.

Και τα τρία είδη των δενδριτικών κυττάρων χαρακτηρίζονται από τη δυνατότητα να επάγουν ανοχή μέσω παραγωγής IL-10 και να εκτρέπουν τη διαφοροποίηση μη-διαφοροποιημένων (naïve) CD4⁺ T-κυττάρων σε φαινότυπο Th1 μέσω παραγωγής IL-12. Η πλειοψηφία των δενδριτικών κυττάρων είναι oLCs, τα οποία κατανέμονται κατά σειρά πυκνότητας στη στοματική κοιλότητα, στα ούλα και λιγότερο στην υπογλώσσια περιοχή. Χαρακτηρίζονται από αυξημένη και συνεχή έκφραση υποδοχέων χαμηλής (FcεRII, CD23) και υψηλής συγγένειας (FcεRI) για την IgE τόσο σε αλλεργικούς όσο και σε μη-αλλεργικούς ασθενείς. Επομένως, εμφανίζουν *in vitro*,¹³ τη δυνατότητα δέσμευσης αλλεργιογόνου μέσω της συνδεδεμένης με τους υποδοχείς τους, IgE. Η γεφύρωση των FcεRI και FcεRII με το σύμπλεγμα IgE-αλλεργιογόνο, στα δενδριτικά κύτταρα προκαλεί αυξημένη παραγωγή και έκκριση IL-10 και TGFβ,¹⁴ όπως και της indoleamine 2,3-dioxygenase¹⁵ (IDO), ενός ισχυρά ανοσοκατασταλτικού ενζύμου που επάγει την αποδόμηση της τρυπτοφάνης και ενδέχεται να παίζει ρόλο στις αλλεργικές παθήσεις μέσω ενεργοποίησης του Toll-Like Receptor 9 (TLR9).¹⁶ Παράλληλα, μέσω διέγερσης του Toll-Like Receptor 4 (TLR4), τα oLCs επάγουν την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων IFNγ και IL-10 από CD4⁺ T-κύτταρα ευνοώντας την εκτροπή προς Th1¹⁷ και την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα Foxp3.¹⁸

Εκτός από την έκφραση υποδοχέων για την IgE, τα oLCs εκφράζουν υποδοχείς χαμηλής (FcγRIIb, CD32b) και υψηλής (FcγRI, CD64) συγγένειας για την IgG.¹⁹ Οι FcγRIIb υποδοχείς, έχουν κατεξοχήν ανασταλτική δράση μέσω επαγωγής ειδικών έναντι αντιγόνου, ρυθμιστικών T-κυττάρων στον ρινικό βλεννογόνο.²⁰ Πρόσφατα, σε υλικά από βιοψίες στόματος αλλερ-

γικών και μη-αλλεργικών ασθενών¹³ μελετήθηκε *ex vivo* η πρόσληψη αλλεργιογόνου σε σχέση με τη δόση και τον χρόνο, από CD1a+oLCs κύτταρα καθώς και η σχέση της με απελευθέρωση IL-10 και TGFβ από T-κύτταρα και CD1a+oLCs κύτταρα. Η πρόσληψη του αλλεργιογόνου από τα oLCs ήταν ταχύτατη (λιγότερο από πέντε λεπτά), με μια δοσοεξαρτώμενη σχέση που οδήγησε σε καθυστέρηση της ωρίμανσής τους και αυξημένη παραγωγή IL-10 και TGFβ. Ένα πολύ σημαντικό συμπέρασμα από τη μελέτη ήταν ότι τα oLCs εμφανίζουν ανώτατο όριο πρόσληψης αλλεργιογόνου που δεν επηρεάζεται από περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης του αλλεργιογόνου και έρχεται σε συμφωνία με τη δοσοεξαρτώμενη αποτελεσματικότητα της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας.^{21,22} Διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ αλλεργικών και μη-αλλεργικών ασθενών και οι ερευνητές υπέθεσαν ότι εκτός των υποδοχέων για την IgE θα πρέπει να υπάρχει και εναλλακτικός δρόμος πρόσληψης του αλλεργιογόνου από τα oLCs, είτε μέσω των υποδοχέων για την IgG, είτε μέσω του υποδοχέα λεκτίνης CD207.²³

Στον στοματικό βλεννογόνο υπάρχουν σε μικρούς αριθμούς προφλεγμονώδη κύτταρα όπως μαστοκύτταρα (MCs) και ηωσινόφιλα (Eos). Κατανέμονται κυρίως υποεπιθηλιακά με τα μαστοκύτταρα να συσσωρεύονται αρκετά κοντά στην επιφάνεια του βλεννογόνου. Στην υπογλώσσια περιοχή, το επιθήλιο είναι πιο λεπτό, ενώ και η αναλογία oLCs/MCs είναι υπέρ των μαστοκυττάρων, γεγονός που εξηγεί εν μέρει και τις τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (όπως οίδημα, κνησμός) που μπορεί να εκδηλωθούν από τη χορήγηση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας. Δεδομένου ότι ένας από τους βασικούς στόχους της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας είναι να γίνει η πρόσληψη του χορηγούμενου αλλεργιογόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα χωρίς την εκδήλωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων, έχει προταθεί η χορήγηση του αλλεργιογόνου να γίνεται στην περιοχή μεταξύ δοντιών και χειλέων,²⁴ στον προθάλαμο (vestibular) της στοματικής κοιλότητας, όπου τα μαστοκύτταρα είναι πολύ λιγότερα σε σχέση με τα oLCs.

Εκτός από τα μαστοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα, άλλα κύτταρα που μπορεί να είναι δυνητικά προφλεγμονώδη, είναι CD4⁺ λεμφοκύτταρα τα οποία μπορεί να έχουν ρυθμιστική ή εκτελεστική λειτουργία, με φαινότυπους Th1, Th2, Th17,²⁵ αλλά και κυττα-

ροτοξικά CD8⁺ T-κύτταρα τα οποία δρουν εναντίον παθογόνων μικροοργανισμών.

Τέλος, οι δράσεις αυτών των κυττάρων είναι σε άμεση σύνδεση και αλληλεπίδραση με το περιβάλλον όπως διαμορφώνεται στη στοματική κοιλότητα, έτσι ώστε να συντονίζεται και να εκφράζεται με τον καλύτερο δυνατό τρόπο η ανοσολογική απάντηση έναντι αντιγόνου είτε με τη μορφή οξείας φλεγμονής (προφλεγμονώδης κατάσταση – προαγωγή της φλεγμονής) είτε με τη μορφή ρύθμισης ή καταστολής, ανάλογα με το είδος του ερεθίσματος. Βασικό ρόλο στη διαμόρφωση κατάλληλου περιβάλλοντος στη στοματική κοιλότητα παίζει η υψηλή συγκέντρωση IgA, τα πρωτεολυτικά πεπτίδια της σιέλου και η παρουσία της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας.

Η IgA είναι βασικός αμυντικός μηχανισμός του συστήματος MALT. Η εκκριτική IgA (sIgA) είναι ο βασικότερος και κυριότερος τύπος ανοσοσφαιρίνης στις βλεννώδεις εκκρίσεις και αποτελεί βασικό παράγοντα για τη επαγωγή και τη διατήρηση ανοσολογικής ανοχής. Βασική της λειτουργία είναι η πολύ πρώιμη σύνδεση με το αντιγόνο με σκοπό την αδρανοποίηση και αφαίρεσή του. Όπως θα συζητηθεί αργότερα, τα επίπεδα στον ορό της ειδικής έναντι αλλεργιογόνου IgA, αυξάνονται στην υπογλώσσια ανοσοθεραπεία, όπως και στην υποδόρια, παρόλο που υπάρχουν αντιφατικά δεδομένα για το κατά πόσο αυτό έχει κλινική σημασία ή όχι.

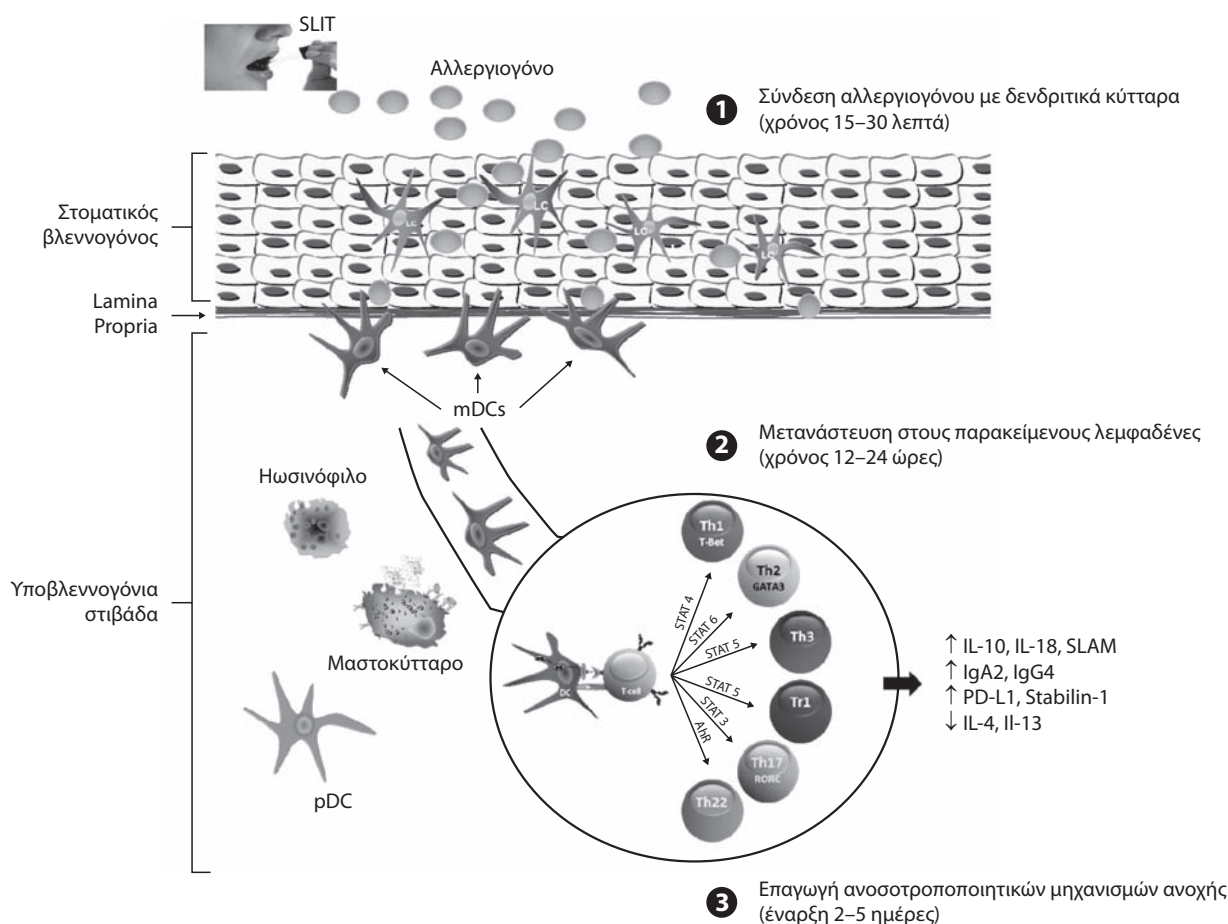
Ο βλεννογόνος του στόματος έχει χρησιμοποιηθεί από πολύ παλιά για τη χορήγηση φαρμάκων με χαμηλό μοριακό βάρος όπως νιτρογλυκερίνη, οπιοειδή αναλγητικά, αδρεναλίνη, σε περιπτώσεις που απαιτείται πολύ γρήγορη αύξηση των επιπέδων του φαρμάκου στην κυκλοφορία και μάλιστα σε 5–10 min.²⁶ Αντίθετα, μεγαλύτερα μόρια όπως πρωτεΐνες, δεν περνούν εύκολα τον φραγμό, με αποτέλεσμα να δεσμεύονται από τα επαγγελματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα της περιοχής σε 15–30 min και να μεταφέρονται στις επόμενες 12–24 ώρες στους επιχώριους λεμφαδένες. Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και στην περίπτωση της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας. Φαρμακοκινητικές μελέτες από την ομάδα του Bagnasco με χρήση σεσημασμένου αλλεργιογόνου Der p 2 και Par j 1,^{27–29} έδειξε ότι αφενός δεν υπάρχει άμεσα συστηματική απορρόφηση του αλλεργιογόνου και αφετέρου ότι το αλλεργιογόνο ανιχνεύεται στον στοματικό βλεννογόνο σε ίχνη, μέχρι και 20 ώρες μετά τη χορήγηση.

Επιγραμματικά τα στάδια απορρόφησης, πρόσληψης και επεξεργασίας του αλλεργιογόνου είναι τα εξής.³⁰

- Το αλλεργιογόνο μένει στην υπογλώσσια περιοχή για 3–4 min τουλάχιστον, ώστε να δοθεί χρόνος να συνδεθεί με τα oLCs σε επίπεδο βλεννογόνου και με τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα/μακροφάγα στο επίπεδο της lamina propria^{18,31,32}
- Τα oLCs και mDCs μεταναστεύουν σε 24–48 ώρες στους επιχώριους και τραχηλικούς λεμφαδένες όπου μετά από επεξεργασία του αντιγόνου, παρουσιάζουν πεπτίδια σε μη-διαφοροποιημένα (naïve) CD4⁺ T-κύτταρα³²
- Διαφοροποίηση CD4⁺ T-κυττάρων προς Th1 και Treg σε διάστημα λίγων ημερών, ανίχνευσή τους στο περιφερικό αίμα και κατόπιν στον στοματικό βλεννογόνο
- Δημιουργία κατάλληλου μικροπεριβάλλοντος για αναστολή ενεργοποίησης και πολλαπλασιασμού Th2 T-κυττάρων
- Υπό την επίδραση των μηχανισμών ανοχής, τα B-κύτταρα εκτρέπονται προς παραγωγή αντισωματικής απάντησης που περιλαμβάνει IgG4 και IgA ανοσοσφαιρίνες ειδικές έναντι αλλεργιογόνου με ανασταλτικές ιδιότητες και σε επόμενο χρόνο αναστολή παραγωγής ειδικής IgE
- Κατασταλτική δράση των CD4⁺ T-κυττάρων επί των προφλεγμονωδών κυττάρων όπως, μαστοκύτταρα, ηωσινόφιλα κ.ά. μέσω δράσης κυτταροκινών είτε μέσω άμεσης σύνδεσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας απευαισθητοποίησης ή ανοσοθεραπείας, προκαλούνται μια σειρά από αλληλένδετες μεταβολές σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, τοπικά όσο και συστηματικά, που καθορίζουν και την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας (εικόνα 2). Οι μηχανισμοί με τους οποίους επέρχονται αυτές οι μεταβολές μπορούν γενικά να ταξινομηθούν σε τέσσερις ομάδες, παρά την ύπαρξη διαφορών στην ανταπόκριση που παρατηρείται σε διαφορετικούς ασθενείς αναλόγως της μορφής ανοσοθεραπείας (χάπια, σταγόνες) και του πρωτοκόλλου χορήγησης. Οι μηχανισμοί αυτοί σχετίζονται με την τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης έναντι αντιγόνου και την ταυτόχρονη επαγωγή ανοχής και εκδηλώνονται:

- Στα προφλεγμονώδη κύτταρα του στοματικού βλεννογόνου



Εικόνα 2. Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία - πρόσληψη αλλεργιογόνου - μηχανισμοί.

1. Κατά τη χορήγηση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας, μεγάλες ποσότητες αλλεργιογόνου συνδέονται μέσα σε λίγα λεπτά με τα επιθηλιακά κύτταρα. Χρειάζονται περίπου 15–30 λεπτά για να διαβούν τον φραγμό του στοματικού βλεννογόνου.

2. Αμέσως μετά, το αλλεργιογόνο δεσμεύεται από επαγγελματικά αντιγόνοπαρουσιαστικά κύτταρα της περιοχής, τα δενδριτικά κύτταρα (κύτταρα Langerhans στον βλεννογόνο, μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα (mDCs) στη lamina propria και πλασμακυτοειδή δενδριτικά κύτταρα (pDCs), υφίσταται επεξεργασία και μεταφέρεται στους επιχώριους λεμφαδένες σε διάστημα 12–24 ωρών μετά τη λήψη. Εκεί τα δενδριτικά κύτταρα αλληλεπιδρούν με βοηθητικά $CD4^+$ T-λεμφοκύτταρα, έχοντας τη δυνατότητα να επάγουν έκφραση διαφόρων παραγόντων όπως forkhead box protein 3 (Foxp3+), T-bet και άλλων, με αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων σε Th1 φαινότυπο, καθώς και σε υποπληθυσμούς ρυθμιστικών Treg λεμφοκυττάρων T_R1 και Th3, με ικανότητα παραγωγής IL-10 και TGFβ αντίστοιχα, ακόμα και σε τοπικό επίπεδο στον στοματικό βλεννογόνο. Τα μαστοκύτταρα και ηωσινόφιλα εντοπίζονται κυρίως στην υποβλεννογόνια στιβάδα. Εμφανίζουν πολύ γρήγορα ανοχή στις μεγάλες ποσότητες του αλλεργιογόνου που χορηγούνται υπογλώσσια, κάτι που φαίνεται από τη χαμηλή συχνότητα των τοπικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

3. Στη συνέχεια οι διαφοροποιημένοι υποπληθυσμοί των λεμφοκυττάρων μεταναστεύουν στο αίμα, σε διάστημα 2–5 ημερών. Καθώς συνεχίζεται η χορήγηση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας εμφανίζονται ανοσολογικές μεταβολές με αύξηση IL-10, IL-18 και έκφρασης σε PBMCs του SLAM (signalling lymphocytic activation molecule) αύξηση των επιπέδων της ειδικής έναντι αλλεργιογόνου IgG4 και μείωση των επιπέδων της IL-4. Ακόμα σε επιτυχημένη ανοσοθεραπεία αυξάνεται πολύ γρήγορα η έκφραση του PD-L1 (programmed cell death ligand) στα B-κύτταρα και πιθανόν να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί έχουν ως αποτέλεσμα την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής και τη βελτίωση της κλινικής εικόνας του αλλεργικού ασθενούς.

- Στην ανοσιακή απάντηση που καθορίζεται με την έκφραση ρυθμιστικών T-κυττάρων και την εκτροπή $CD4^+$ T-κυττάρων προς Th1 και Th17 φαινότυπο
- Στη μεταστροφή της ειδικής αντισωματικής απάντησης με ανίχνευση IgG4 αντισωμάτων ειδικών

έναντι αλλεργιογόνου και τις μεταβολές στην IgE και IgA και, τέλος

- Στις μεταβολές που παρατηρούνται σε επίπεδο ενεργοποίησης προφλεγμονωδών κυττάρων μετά επαφή με αλλεργιογόνο στους ιστούς οργάνων-στόχων.

Η σύνδεση όλων αυτών των μεταβολών με την αποτελεσματικότητα της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας σε μακροχρόνια βάση καθώς και οι παρακλινικές παράμετροι που θα χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό του βαθμού αποτελεσματικότητας είναι ένα πεδίο υπό συνεχή μελέτη και πολλά αντικρουόμενα δεδομένα.

2.2. Επίδραση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στα προφλεγμονώδη κύτταρα

Στην υποδόρια ανοσοθεραπεία, οι αλλαγές στα προφλεγμονώδη κύτταρα εκδηλώνονται πολύ πρώιμα, ακόμα και μετά την πρώτη ένεση, με μείωση της ικανότητας των σιτευτικών κυττάρων για αποκοκκίωση μετά επαφή με αλλεργιογόνο, παρά τις υψηλές τιμές ειδικής IgE.^{33,34}

Στην υπογλώσσια ανοσοθεραπεία υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες πάνω στην επίδραση και τις αλλαγές που υφίσταται ο στοματικός βλεννογόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πολλές μελέτες αναφέρουν μικρούς αριθμούς μαστοκυττάρων και ηωσινοφίλων^{35,36} και υψηλούς αριθμούς T-κυττάρων, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υπογλώσσια ανοσοθεραπεία, ενώ κάποιες άλλες μιλούν για αυξημένους αριθμούς μαστοκυττάρων υποεπιθηλιακά,^{11,24} γεγονός που εξηγεί και τις τοπικές αντιδράσεις που παρατηρούνται κάποιες φορές στην έναρξη της SLIT. Οι τοπικές αυτές ανεπιθύμητες αντιδράσεις συνήθως υποχωρούν μετά από λίγες ημέρες ή εβδομάδες. Το ερώτημα που δεν έχει απαντηθεί όσον αφορά σε αυτές τις αντιδράσεις, είναι αν η ύφεσή τους οφείλεται στην ταχεία απευαισθητοποίηση των μαστοκυττάρων λόγω της θεραπείας, ή στην αδρανοποίηση και εξάντληση των κοκκίων τους με αδυναμία περαιτέρω ενεργοποίησης, λόγω της συνεχούς έκθεσης στο αλλεργιογόνο, σε μεγάλες δόσεις.

Στα κύτταρα του στοματικού βλεννογόνου, η έκφραση του δείκτη Foxp3 (forkhead box protein 3) που είναι χαρακτηριστικός των ενεργοποιημένων CD4⁺ T-κυττάρων με ρυθμιστικές ιδιότητες, φαίνεται να αυξάνεται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε βιοψίες βλεννογόνου υπογλώσσια από ασθενείς σε υπογλώσσια ανοσοθεραπεία σε σχέση με αυτούς που παίρνουν εικονικό φάρμακο.³⁷ Και εδώ όμως παραμένει αδιευκρίνιστη η προέλευση των T-ρυθμιστικών κυττάρων με αυξημένη έκφραση του Foxp3. Η μία θεωρία είναι ότι μπορεί να επάγονται τοπικά μέσα

στον στοματικό βλεννογόνο, κάτω από την επίδραση του μικροπεριβάλλοντος, όπως αυτό έχει διαμορφωθεί λόγω της SLIT. Η άλλη θεωρία είναι ότι μεταναστεύουν από τους περιοχικούς λεμφαδένες μετά την αντιγονοπαρουσίαση από τα oLCs. Ακόμα, αντίθετα από την υποδόρια ανοσοθεραπεία, στην περίπτωση της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας δεν έχουν ανιχνευθεί ρυθμιστικά T-κύτταρα σε άλλους βλεννογόνους όπως στη μύτη ή στους πνεύμονες.

2.3. Επίδραση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στην ειδική έναντι αλλεργιογόνου T-κυτταρική απάντηση και στην παραγωγή κυτταροκινών

Τα ειδικά έναντι αλλεργιογόνου CD4⁺ T-κύτταρα ανάλογα με το αν η βασική κυτταροκίνη που εκκρίνουν είναι η IFN γ , η IL-4 ή η IL-10, χαρακτηρίζονται αντίστοιχα ως Th1, Th2 και Treg1 (T_R1) κύτταρα. Τόσο οι αλλεργικοί όσο και οι μη-αλλεργικοί εκφράζουν και τις τρεις υποκατηγορίες με τη διαφορά ότι στους μη-αλλεργικούς υπερτερεί ο T_R1 τύπος με αυξημένη έκκριση IL-10, ενώ στους αλλεργικούς υπερτερεί ο Th2 τύπος με υπερέκκριση IL-4, πάντα μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνο.

Οι μεταβολές που εκδηλώνονται στον ανοσοφαινότυπο των ειδικών έναντι αλλεργιογόνου CD4⁺ T-κυττάρων, καθώς και στην παραγωγή κυτταροκινών που ευνοούν τη δημιουργία μικροπεριβάλλοντος για την επαγωγή της ανοχής, παίζουν βασικό ρόλο και καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την αποτελεσματικότητα της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας. Τα δεδομένα που υπάρχουν όμως για την επίδραση της SLIT στον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων, στον τύπο των κυτταροκινών που παράγονται και στην επαγωγή ρυθμιστικών T-κυττάρων σε τοπικό επίπεδο και στην περιφέρεια, ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό, ενώ κάποια από αυτά είναι αντιφατικά. Η διαφοροποίηση αυτή που υπάρχει στη βιβλιογραφία πιθανόν είναι αποτέλεσμα των διαφορετικών αλλεργιογόνων, του αριθμού (μονο- vs πολύ- ευαισθησία) και των δόσεων που χορηγούνται, των διαφορετικών κλινικών παραμέτρων που λαμβάνονται υπ' όψιν, των μορφών των χορηγούμενων εμβολίων και των διαφορετικών πρωτοκόλλων.

Πολλές μελέτες³⁸⁻⁴⁰ δείχνουν την επίδραση της SLIT στα κύτταρα της περιφέρειας (Peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) και μάλιστα με χρονοεξαρτώμενο τρόπο, αν και κάποιες μελέτες αναφέ-

ρουν αρνητικά ευρήματα.^{41,42} Η πιο χαρακτηριστική προέρχεται από την ομάδα του Bohle³⁹ πριν επτά χρόνια όπου μελετάται η επίδραση της SLIT στα PBMCs στις 4 εβδομάδες και στις 52 εβδομάδες. Η *in vitro* ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμός των PBMCs με το αλλεργιογόνο Bet v1, στις τέσσερις και στις πενήντα δύο εβδομάδες ήταν σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με προ θεραπείας. Στις τέσσερις εβδομάδες υπήρχε αύξηση στο mRNA της IL-10, αλλά η μείωση στον πολλαπλασιασμό και ενεργοποίηση των PBMCs μπορούσε να αναστραφεί μέσω αδρανοποίησης της IL-10 ή μέσω εξασθένησης της ενεργοποίησης των ρυθμιστικών CD4⁺CD25⁺ κυττάρων. Στις πενήντα δύο εβδομάδες δεν υπήρχε δυνατότητα αναστροφής με καμία από τις δύο μεθόδους, ενώ ταυτόχρονα υπήρχε αύξηση στο mRNA της IFN γ . Παρόμοια μελέτη⁴⁰ από τους O'Hehir et al για τη μείωση του πολλαπλασιασμού και ενεργοποίησης των T-κυττάρων στην περιφέρεια λόγω SLIT, επίσης έδειξε ότι η μείωση αυτή αναστρεφόταν με αναστολή της TGF β *in vitro* στους έξι μήνες θεραπείας αλλά όχι μετέπειτα, επιβεβαιώνοντας τα προηγούμενα ευρήματα.

Υπάρχουν πολλές μελέτες πάνω στην παραγωγή των κυτταροκινών και το πώς διαφοροποιούνται από την υπογλώσσια ανοσοθεραπεία. Μετά από έναν χρόνο υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας παρατηρείται σε επίπεδο PBMCs, μείωση των κυτταροκινών που χαρακτηρίζουν την Th2 απάντηση, όπως μείωση των επιπέδων IL-5⁴³ σε διάστημα 6–12 μηνών. Παράλληλα υπάρχει αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών Th1 απάντησης όπως IL-18⁴⁴ ή IFN γ ,⁴⁵ έκφραση δεικτών που είναι ενδεικτικοί Th1 φαινότυπου, όπως το signaling lymphocytic activation molecule^{44,46} (SLAM) και ταυτόχρονη αυξημένη απελευθέρωση IL-10 mRNA όπως αναφέρθηκε και προηγούμενα, η οποία μάλιστα εκδηλώνεται πολύ γρήγορα από την έναρξη της θεραπείας, μέσα στις πρώτες τέσσερις εβδομάδες.³⁹

Η αποτελεσματικότητα της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας συνεπάγεται βελτίωση των κλινικών και παρακλινικών δεικτών παρακολούθησης. Η επιτυχία της σχετίζεται άμεσα με τη δημιουργία μικροπεριβάλλοντος ικανού να οδηγήσει στη μείωση της ανοσολογικής απόκρισης των ειδικών έναντι αλλεργιογόνου CD4⁺ Th2 κυττάρων (μέσω μηχανισμών απόπτωσης και/ή ανεργίας) με την παράλλη-

λη επαγωγή ανοσολογικού φαινοτύπου Th1⁴⁵ (ανοσιακή εκτροπή) και την κινητοποίηση ρυθμιστικών μηχανισμών με την επαγωγή CD4⁺ Treg κυττάρων με τη δυνατότητα παραγωγής αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-10³⁹ και έκφρασης περαιτέρω ανασταλτικών σημάτων για την ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των Th2 κυττάρων⁴⁷ (ανοσοκαταστολή). Υπάρχουν διάφοροι τύποι ρυθμιστικών T-κυττάρων που μπορούν να επάγουν και να διατηρήσουν κατάσταση ανοχής έναντι αλλεργιογόνου. Η καταστολή αυτή επιτυγχάνεται με αρνητική ανοσορρύθμιση επί των Th2 κυττάρων είτε τοπικά στους ιστούς με άμεση επαφή κύτταρο με κύτταρο, μέσω έκφρασης PD-1 (programmed cell death ligand-1),⁴⁸ CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) και μέσω δράσης μορίων TGF β συνδεδεμένων μεμβρανικά είτε μέσω παραγωγής τοπικά και περιφερικά, κυτταροκινών με κατασταλτική δράση όπως IL-10, TGF β από T_R1 και Th3 ρυθμιστικά κύτταρα αντίστοιχα.⁴⁹

Η επαγωγή της έκφρασης των T_R1 και των Th3 κατά τη διάρκεια της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες, αν και λίγες αναφέρονται σε ανθρώπους. Και σε παιδιά και σε ενήλικες, η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με ακάρεα, γύρη αγρωστωδών ή δέντρων επάγει την έκφραση είτε CD25⁺ Foxp3⁺ Treg είτε IL10-Foxp3⁺ T_R1. Ακόμα, μελέτες με υπογλώσσια ανοσοθεραπεία κυρίως σε ακάρεα, έδειξαν επαγωγή T-κυττάρων προς παραγωγή TGF β (Th3).^{40,50} Παρόμοιες ανοσολογικές μεταβολές παρατηρούνται και στην υποδόρια ανοσοθεραπεία. Στην περίπτωση της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας όμως, σε κάποιες μελέτες, οι μεταβολές αυτές παρατηρήθηκαν και στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο,⁴⁰ ενώ σε κάποιες άλλες δεν διαπιστώθηκε άμεση συσχέτιση των επιπέδων της έκφρασης του γονιδίου για το Foxp3 με το ποσοστό βελτίωσης ή μη της κλινικής εικόνας⁵¹ παρά το ότι βρέθηκε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα του IL-10 mRNA και TGF β mRNA σε PBMCs. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχουν και μελέτες που δεν κατάφεραν να καταδείξουν επαγωγή T-ρυθμιστικών κυττάρων ή ακόμα και μεταβολές στην απόκριση των T-κυττάρων γενικότερα στην περιφέρεια, κατά τη διάρκεια της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας^{41,42,48,52} κυρίως στους πρώτους μήνες από την έναρξη της ανοσοθεραπείας. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στο ότι η επαγωγή των T-ρυθμιστικών

κυττάρων γίνεται από το επίπεδο του αδιαφοροποίητου T-κυττάρου (Th0), ακόμα και στους αλλεργικούς ασθενείς και ο απαιτούμενος χρόνος για την εκδήλωση ανοχής απαιτεί τουλάχιστον 2–4 μήνες^{21,22,53} σε κυτταρικό επίπεδο. Είναι πάντως ένα κομμάτι του μηχανισμού που δρα η ανοσοθεραπεία το οποίο πρέπει να διερευνηθεί με περισσότερες μελέτες, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και με όσο το δυνατόν παρόμοια πρωτόκολλα κριτηρίων, χορήγησης θεραπείας και παρακολούθησης.

2.4. Επίδραση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στην ειδική έναντι αλλεργιογόνου αντισωματική απάντηση

Η ανοσολογική μεταβολή στον φαινότυπο των ειδικών έναντι αλλεργιογόνου CD4⁺ T-κυττάρων λόγω ανοσοθεραπείας και την αντίστοιχη έκκριση κυτταροκινών, προκαλεί αλλαγές και στην ιστοτυπική μεταστροφή των ανοσοσφαιρινών με άμεση συνέπεια τη μεταβολή της αντισωματικής απάντησης. Οι μεταβολές αυτές φαίνεται τουλάχιστον εν μέρει να αντικατοπτρίζουν τις αντίστοιχες μεταβολές που παρατηρούνται στην υποδόρια ανοσοθεραπεία,⁵⁴ αν και σε μικρότερο βαθμό.

Μετά την έναρξη της SLIT παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της ειδικής έναντι αλλεργιογόνου IgE, η οποία φτάνει στο μέγιστο περίπου δύο μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και επανέρχεται σταδιακά στις αρχικές τιμές περίπου είκοσι μήνες μετά.^{53,55} Παράλληλα αναστέλλεται και η αύξηση που θα έπρεπε να παρατηρηθεί μετά από φυσική έκθεση στο αλλεργιογόνο.^{56–58} Να σημειωθεί ότι η αρχική αύξηση των επιπέδων της ειδικής IgE παρατηρείται στο περιφερικό αίμα και όχι στους ιστούς των οργάνων-στόχων και για αυτό δεν συνοδεύεται από αντίστοιχη επίταση των συμπτωμάτων.

Παράλληλα με τις μεταβολές στην IgE, τα επίπεδα της ειδικής έναντι αλλεργιογόνου IgG4 αυξάνονται σταδιακά από τη 2η εβδομάδα θεραπείας και διατηρούνται μέχρι και δύο χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας.^{58,59} Υπάρχουν αναφορές ότι υπάρχει δοσοεξαρτώμενη αύξηση του λόγου IgG4/IgG, όπως και δοσοεξαρτώμενη κλινική βελτίωση του ασθενούς,^{21,22} σε σχέση με τη χορήγηση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας. Δεν υπάρχει όμως σαφής και άμεση συσχέτιση κλινικής ανταπόκρισης με την αύξηση του λόγου IgG4/IgG.⁶⁰ Η αύξηση της IgG4 θεωρείται ότι

μάλλον αντικατοπτρίζει έναν δείκτη που αυξάνεται λόγω της μεγάλης έκθεσης σε αλλεργιογόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και δρα ανασταλτικά στην αλλεργική φλεγμονή με τρεις δρόμους,^{61,62} (i) αναστέλλει την αλληλεπίδραση IgE-αλλεργιογόνου με αποτέλεσμα μείωση ή αναστολή απελευθέρωσης μεσολαβητών από τα σιτευτικά κύτταρα μετά έκθεση στο αλλεργιογόνο, (ii) αναστολή της ενεργοποίησης του υποδοχέα χαμηλής συγγένειας της IgE CD23, με αποτέλεσμα αναστολής της επαγόμενης μέσω IgE παρουσίασης του αλλεργιογόνου στα T-κύτταρα³⁷ και, (iii) αναστέλλει τον υποδοχέα χαμηλής συγγένειας της IgG, FcγRIIB (CD32) στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, βασεοφίλων και B-κυττάρων με αποτέλεσμα μείωση του επιπέδου ενεργοποίησής τους έναντι του αλλεργιογόνου. Θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν έχουν δείξει όλες οι μελέτες και, ιδιαίτερα μελέτες με υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με ακάρεα οικιακής σκόνης,^{40,42} μεταβολή των επιπέδων της IgG. Επίσης δεν φαίνεται να υπάρχει αντιστοιχία με βελτίωση^{41,42} ή μη^{63,64} της κλινικής εικόνας, ενώ αντίθετα μπορεί να υπήρξαν αντίστοιχες ανοσολογικές μεταβολές με επαγωγή T-ρυθμιστικών κυττάρων και αντίστοιχη παραγωγή κυτταροκινών.³⁷

Μια πολύ σημαντική παρατήρηση είναι η συσχέτιση στη διατήρηση της βελτίωσης της κλινικής εικόνας του ασθενούς ακόμα και μετά το τέλος της ανοσοθεραπείας, με την αυξημένη αναστολή σύνδεσης της ειδικής IgE με τα B-λεμφοκύτταρα που σχετίζεται με την ειδική IgG4. Σε πρόσφατη μελέτη από την ομάδα του Durham, χορηγήθηκε υπογλώσσια ανοσοθεραπεία και εικονικό φάρμακο σε δύο ομάδες ασθενών αντίστοιχα για δύο χρόνια. Με το πέρας της διαιτίας, οι ασθενείς που λάμβαναν κανονική θεραπεία, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες και επί δύο χρόνια έλαβαν υπογλώσσια ανοσοθεραπεία και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Στα τέσσερα χρόνια έγινε σύγκριση της βαθμολογίας συμπτωμάτων και χρήσης φαρμάκων σε σχέση με τα επίπεδα της ειδικής IgG4 και της της ικανότητας του ορού να αναστέλλει την αντιγονοπαρουσίαση αλλεργιογόνου, παρουσία IgE, σε B-λεμφοκύτταρα (IgE-FAB). Η μελέτη έδειξε ότι η ομάδα ασθενών που είχε λάβει ανοσοθεραπεία για δύο ή τέσσερα χρόνια εμφάνισε παρόμοια βελτίωση της κλινικής εικόνας. Τα επίπεδα της ειδικής IgG4 δεν παρουσίασαν καμία συσχέτιση με αυτή τη βελτίωση, αφού στην ομάδα που πήρε ΑΝΘ επί διαιτίας,

μειώθηκαν μέχρι και κατά 80%, σε αντίθεση με την αναστολή της IgE-FAB στον ορό, η οποία παρέμεινε ψηλά στο τέλος της τετραετίας, ακόμα και στα άτομα που έλαβαν θεραπεία μόνο για δύο χρόνια.⁶¹

Οι αντιφατικές αυτές παρατηρήσεις στην αντισωματική ανταπόκριση σε σχέση με την κλινική εικόνα, κατά τη διάρκεια της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας, δημιουργούν ερωτηματικά, τόσο για το αν οι μεταβολές αυτές είναι αποτέλεσμα της ανοσοθεραπείας ή είναι απλώς επιφανόμενο, όσο και το αν εξαρτώνται ή όχι από το είδος του αλλεργιογόνου. Η πληθώρα των μελετών και οι διαφορετικοί τρόποι προσέγγισης θέτουν το θέμα αναθεώρησης των κριτηρίων αποτελεσματικότητας της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας όσον αφορά στην αντισωματική απάντηση σε σχέση με τη βελτίωση της κλινικής εικόνας.

Παράλληλα με την αύξηση IgG, IgG4, την αναστολή της IgE-FAB και την αύξηση Foxp3 τοπικά όπως έχει ήδη αναφερθεί, πολλές πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει σημαντικά αυξημένα επίπεδα ειδικής έναντι αλλεργιογόνου IgA2 στον ορό.³⁷ Σε πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια, χορήγηση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας προκάλεσε μείωση αύξησης T-κυττάρων, μείωση προφλεγμονωδών κυττάρων, πτώση επιπέδων ECP (eosinophil cationic protein), με αύξηση της IgA στον ορό στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και σε ρινικές εκκρίσεις.⁶⁵ Υπάρχει η πιθανότητα η αύξηση της IgA να παίζει ρόλο στην ανοσορρύθμιση που επάγεται λόγω ανοσοθεραπείας, μέσω ανταγωνισμού με την IgE στη σύνδεση με το αλλεργιογόνο,⁶⁶ σε τοπικό κυρίως επίπεδο στον στοματικό βλεννογόνο καθώς και με αύξηση της έκφρασης του TGFβ και της IL-10 στις ρινικές εκκρίσεις. Η θεωρία αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι η IgA είναι η κύρια ανοσοσφαιρίνη στους βλεννογόνους με ενεργό ρόλο στην επαγωγή και διατήρηση της ανοχής που φυσιολογικά υπάρχει σε τοπικό επίπεδο αλλά πρέπει να τεκμηριωθεί με περισσότερες μελέτες.

2.5. Επίδραση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στους ιστούς

Σε αντίθεση με την υποδόρια ανοσοθεραπεία, οι μεταβολές που εκδηλώνονται στους βλεννογόνιους ιστούς είναι εμφανείς τοπικά, στην περιοχή της χορήγησης, στην περιφέρεια και στα όργανα στόχος.

Στην υπογλώσσια ανοσοθεραπεία προκαλούνται μεταβολές στο μικροπεριβάλλον σε επίπεδο κυττα-

ροκινών που παράγονται από τα CD4⁺ T-κύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μειώνεται σημαντικά η συγκέντρωση και η ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών κυττάρων (μαστοκύτταρα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα) στο δέρμα, τη μύτη, τους οφθαλμούς καθώς και στον βλεννογόνο των βρόγχων και του στόματος τόσο μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο, όσο και μετά φυσική έκθεση.⁶⁷⁻⁶⁹ Επιπρόσθετα, μελέτες σε παιδιά με χορήγηση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας με ακάρεα, έχουν δείξει σημαντική επίδραση στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα της περιφέρειας και ιδιαίτερα στα δενδριτικά κύτταρα, με μείωση έκκρισης IL-12, ταυτόχρονη μειωμένη ικανότητα ωρίμασής τους μετά από έναν χρόνο θεραπείας και αυξημένη παραγωγή IL-10, ενδεικτικά επαγωγής φαινοτύπου ανοχής με μειωμένη ικανότητα ενεργοποίησης των T-κυττάρων.⁷⁰

Η επίδραση της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στα δενδριτικά κύτταρα στην περιφέρεια, εκδηλώνεται σε πολλαπλά επίπεδα και έχει αναδειχθεί με μια σειρά μελετών. Μετά από τέσσερις μήνες θεραπείας, τα δενδριτικά κύτταρα της περιφέρειας εκφράζουν υψηλά επίπεδα δεικτών όπως το C1Q (complement component 1) και η stabilin-1⁷¹ (STAB1) που η ενεργοποίησή τους μαζί με δείκτες όπως NXA1, CATC, GILZ, F13A, FKBP5 και TPP1 είναι ενδεικτικοί κατάστασης ανοχής. Το πολύ ενδιαφέρον της μελέτης είναι ότι τα C1Q και STAB1 εκφράζονται μόνο σε ασθενείς που είχαν παράλληλα μεγάλη βελτίωση της κλινικής τους εικόνας. Τέλος, σε άλλη μελέτη⁴⁸ η βελτίωση της κλινικής εικόνας κατά τη διάρκεια της SLIT συνοδεύεται από αντίστοιχη αυξημένη έκφραση του PD-1 (programmed cell death ligand-1), αυξημένη παραγωγή IL-10 και διαταραχή στην έκφραση CD80 και CD86 στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, με αποτέλεσμα ατελή ενεργοποίηση των T-κυττάρων και ανοχή.

Σε πολλές μελέτες φαίνονται τα αποτελέσματα της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας σε διάφορους ιστούς. Μετά από έναν χρόνο θεραπείας με υπογλώσσια ανοσοθεραπεία σε ακάρεα, οι ασθενείς είχαν πολύ λιγότερα ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα στον επιπεφυκότα μετά από πρόκληση, ενώ και η βαθμολογία των συμπτωμάτων ήταν πολύ χαμηλότερη σε σχέση με την ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο.⁷² Από την ίδια ομάδα,⁶⁷ σε δοκιμασία ρινικής πρόκλησης μετά υπογλώσσια ανοσοθεραπεία σε *parietaria*, οι

ασθενείς που έπαιρναν το κανονικό φάρμακο, είχαν πολύ λιγότερα προφλεγμονώδη κύτταρα στις ρινικές εκκρίσεις σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι υπάρχουν και αντικρουόμενα δεδομένα, όπως σε μελέτη του 2005 όπου δεν βρέθηκε διαφορά σε ηωσινόφιλα ρινικών εκκρίσεων μετά δοκιμασία πρόκλησης με αλλεργιογόνο στους 6 και 12 μήνες θεραπείας σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας.⁵⁷

2.6. Μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας

Όπως και με την υποδόρια ανοσοθεραπεία, υπάρχουν πολλές μελέτες που αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας σε βάθος χρόνου. Η εγκαθίδρυση μέσω ανοσοτροποποίησης, μακροχρόνιας ανοχής έναντι του αλλεργιογόνου, που κλινικά εκφράζεται με μείωση ή και εξάλειψη των συμπτωμάτων για μεγάλο διάστημα και μετά τη διακοπή της θεραπείας, αποτελεί και είναι βασικό πλεονέκτημα της SLIT. Βάσει μελετών, η κλινική ύφεση σε επιτυχή υπογλώσσια ανοσοθεραπεία, διατηρείται για τουλάχιστον τρία χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας,⁵⁸ ενώ υπάρχει αναφορά και για ύφεση μέχρι και οκτώ χρόνια μετά.⁷³ Η ύφεση των συμπτωμάτων σε κάποιες αναφορές δεν συνοδευόταν από αυξημένα επίπεδα IgG4⁷⁴ στα τέσσερα χρόνια από τη λήξη της θεραπείας, ενώ σε άλλες μελέτες τα επίπεδα της IgG4 ήταν σε αντιστοιχία με την αδρανοποίηση της δραστηριότητας της IgE στον ορό⁵⁹ και ήταν αυξημένα σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, έναν χρόνο μετά τη λήξη της θεραπείας.

Από τις μέχρι τώρα μελέτες, δεν φαίνεται να υπάρχει κάποιος χρήσιμος δείκτης από τις ανοσολογικές μεταβολές που προκαλούνται από τη χορήγηση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας, που να καθορίζει την αποτελεσματικότητά της σε σχέση με τον χρόνο και να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή κλινική πράξη ως εξέταση ρουτίνας.

Μεταβολές στον φαινότυπο και στη λειτουργία των CD4 T-κυττάρων⁵² όσον αφορά στην έκφραση Th1, Th2, Th17, T_R1, Th3, παρατηρούνται συνήθως μετά τους έξι μήνες θεραπείας, κυρίως όσον αφορά στην επαγωγή T-ρυθμιστικών κυττάρων με αυξημένη έκφραση IL-10 και TGFβ, χωρίς όμως να υπάρχει μια προκαθορισμένη μέθοδος μέτρησης, με αποτέλεσμα να μη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες, ενώ

δεν υπάρχει και σαφής συσχέτιση των επιπέδων των κυτταροκινών αυτών με την κλινική εικόνα.^{40,50,75,76} Από την άλλη μεριά, δεν έχει παρατηρηθεί μεσοπρόθεσμα (μέχρι τρεις μήνες), αλλά και μακροπρόθεσμα (μετά τους έξι μήνες) μείωση ή έστω μεταβολή των ειδικών για το αλλεργιογόνο Th2 κυττάρων,⁷⁷ παρά τη μείωση της ειδικής IgE που παρατηρείται μετά το εξάμηνο, ενώ παραμένει ακόμα άγνωστη η κλινική σημασία αυτής της μείωσης.

Η σχέση ειδικής με ολική IgE,⁷⁸ η σχέση ειδικής IgG4 με IgG1⁷⁹ και η μέτρηση IgA έχουν προταθεί κατά καιρούς ως δείκτες αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας χωρίς να έχει αποδειχθεί επίσης άμεση συσχέτιση με την κλινική εικόνα. Η μόνη σχέση που αναδεικνύεται στις περισσότερες μελέτες είναι η ανασταλτική δράση των IgG4 στην IgE, ακόμα και έναν χρόνο μετά τη λήξη της θεραπείας, παρά τη μείωση των επιπέδων της IgG4 που παρατηρείται.^{61,62}

Μεταξύ όλων των παραμέτρων που έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτες για την αποτελεσματικότητα της SLIT, μόνο η αυξημένη έκφραση των δεικτών όπως το C1Q (complement component 1) και η stabilin-1 (STAB1) στα δενδριτικά κύτταρα της περιφέρειας που η ενεργοποίησή τους είναι ενδεικτική κατάστασης ανοχής φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με καλή κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία.⁷¹

Γενικά, οι ανοσολογικοί μηχανισμοί της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας είναι λιγότερο κατανοητοί σε σχέση με τους μηχανισμούς δράσης της υποδόριας ανοσοθεραπείας και υπάρχουν πολλά αντιφατικά δεδομένα. Τόσο η υπογλώσσια όσο και η υποδόρια ανοσοθεραπεία χαρακτηρίζονται από επαγωγή ανοχής με έκφραση T-ρυθμιστικών κυττάρων, αυξημένη έκφραση IL-10 και TGFβ και μείωση στους ιστούς μαστοκυττάρων και ηωσινοφίλων. Ο ρόλος της μείωσης της IgE και της αύξησης της IgG4 που αναφέρεται σε κάποιες μελέτες, είναι υπό διερεύνηση στην υπογλώσσια ενώ έχει κατοχυρωθεί στην υποδόρια ανοσοθεραπεία. Τέλος στην υποδόρια ανοσοθεραπεία φαίνεται να παίζει βασικό ρόλο η επαγωγή B-ρυθμιστικών κυττάρων και εκδηλώνεται πολύ πρώιμα η απευαισθητοποίηση με μείωση της έντασης των συμπτωμάτων. Αντίθετα, στην υπογλώσσια ανοσοθεραπεία δεν είναι σαφές αν υπάρχει ή όχι επαγωγή ρύθμισης σε επίπεδο B-κυττάρων, ενώ και τα δεδομένα για τον χρόνο ύφεσης των συμπτωμάτων μετά την έναρξη της θεραπείας δεν επαρκούν για ασφαλή συμπεράσματα.

Η ανάπτυξη της στοιχειακής μοριακής διάγνωσης μπορεί πιθανόν να συντελέσει στην καλύτερη αποσαφήνιση των μηχανισμών της ανοσοθεραπείας και να χρησιμεύσει ως πιο ακριβής δείκτης με την ανίχνευση ευαισθησίας σε σχετιζόμενα μείζονα αλλεργιογόνα.^{80,81}

Βιβλιογραφία

- Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001, 183:3770–3783
- Kurashima Y, Goto Y, Kiyono H. Mucosal innate immune cells regulate both gut homeostasis and intestinal inflammation. *Eur J Immunol* 2013, 43:3108–3115
- Allam JP, Duan Y, Winter J, Stojanovski G, Fronhoffs F, Wenghoefer M et al. Tolerogenic T cells, Th1/Th17 cytokines and TLR2/TLR4 expressing dendritic cells predominate the microenvironment within distinct oral mucosal sites. *Allergy* 2011, 66:532–539
- Castro-Sánchez P1, Martín-Villa JM. Gut immune system and oral tolerance. *Br J Nutr* 2013, 109(Suppl 2):3–11
- Van Hoogstraten IMW, Andersen KE, Von Blomberg BME, Boden D, Bruynzeel DP, Burrows D et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin Exp Immunol* 1991, 85:441–445
- Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA. JAK-STAT and intestinal mucosal immunology. *JAKSTAT* 2013, 2:e25530
- Kuper CF. Histopathology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicol Pathol* 2006, 34:609–615
- Csencsits, K.L. Jutila MA, Pascual DW. Mucosal address in expression and binding interactions with naive lymphocytes vary among the cranial, oral, and nasal-associated lymphoid tissues. *Eur J Immunol* 2002, 32:3029–3039
- Novak N, Haberstock J, Bieber T, Allam JP. The immune privilege of the oral mucosa. *Trends Mol Med* 2008, 14:191–198
- Brandtzaeg P, Pabst R. Let's go mucosal: communication on slippery ground. *Trends Immunol* 2004, 25:570–577
- Mascarell L, Lombardi V, Zimmer A, Louise A, Tourdot S, Van Overtvelt L et al. Mapping of the lingual immune system reveals the presence of both regulatory and effector CD41 T-cells. *Clin Exp Allergy* 2009, 39:1910–1919
- Allam JP, Niederhagen B, Bucheler M, Appel T, Betten H, Bieber T et al. Comparative analysis of nasal and oral mucosa dendritic cells. *Allergy* 2006, 61:166–172
- Allam JP, Wurtzen PA, Reinartz M, Winter J, Vrtala S, Chen KW et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose dependent and time dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation and enhances their migratory and TGFβ1 and IL10 producing properties. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:638–645
- Novak N, Bieber T, Katoh N. Engagement of Fc epsilon RI on human monocytes induces the production of IL-10 and prevents their differentiation in dendritic cells. *J Immunol* 2001, 167:797–804
- Harden JL, Egilmez NK. Indoleamine 2,3-dioxygenase and dendritic cell tolerogenicity. *Immunol Invest* 2012, 41:738–764
- Tomoko H, Eyal R. TLR9-Based Immunotherapy for Allergic Disease. *Am J Med* 2006, 119:897
- Allam JP, Peng WM, Appel T, Wenghoefer M, Niederhagen B, Bieber T et al. Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:368–374
- Mascarell L, Lombardi V, Louise A, Saint-Lu N, Chabre H, Moussu H et al. Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating TH1 and regulatory CD4⁺ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:603–609
- Guilliams M, Bruhns P, Saey Y, Hammad H, Lambrecht BN. The function of Fcγ receptors in dendritic cells and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2014, 14:94–108
- Samsom JN, van Berkel LA, van Helvoort JM, Unger WW, Jansen W, Thepen T et al. Fc gamma RIIB regulates nasal and oral tolerance: a role for dendritic cells. *J Immunol* 2005, 174:5279–5287
- Didier A, Mallin HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1338–1345
- Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:802–809
- Larche M. Immune mechanisms of sublingual immunotherapy: are oral Langerhans cells the masters of tolerance? *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:646–647
- Allam JP, Stojanovski G, Friedrichs N, Peng W, Bieber T, Wenzel J et al. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? *Allergy* 2008, 63:720–777
- Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nature Immunol* 2010, 2:21–27
- Rawas Qalaji MM, Simons FE, Simons KJ. Sublingual epinephrine tablets versus intramuscular injection of epinephrine: dose equivalence for potential treatment of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:398–403
- Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P et al. Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100:122–129
- Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, Augeri C, Flamigni G, Borini E et al. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy* 2001, 31:54–60
- Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G, Caputo M, Mistrello G, Falagiani P et al. Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers. *Int Arch Allergy Immunol* 2005, 138:197–202
- Scadding G, Durham S. Mechanisms of sublingual immunotherapy. *J Asthma* 2009, 46:322–334

31. Allam JP, Novak N, Fuchs C, Asen S, Berge S, Appel T et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans cell type with high constitutive FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112:141–148
32. Mascarell L, Saint-Lu N, Moussu H, Zimmer A, Louise A, Lone Y et al. Oral macrophage-like cells play a key role in tolerance induction following sublingual immunotherapy of asthmatic mice. *Mucosal Immunol* 2011, 4: 638–647
33. Wilson DR, Irani AM, Walker SM, Jacobson MR, Mackay IS, Schwartz LB et al. Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. *Clin Exp Allergy* 2001, 31:1705–1713
34. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD41 T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97:1356–1365
35. Marcucci F, Incorvaia C, Sensi L, Di Cara G, Cadario G, Cavaliere A et al. Lack of inflammatory cells in the oral mucosa of subjects undergoing sublingual immunotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008, 21:609–613
36. Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Di Cara G, Moingeon P, Frati F. Oral reactions to sublingual immunotherapy: a bioptic study. *Allergy* 2007, 62:1475–1477
37. Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, Lee DI, Wilson D, Lima MT et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy* 2010, 40:598–606
38. Fenoglio D, Puppo F, Cirillo I, Vizzaccaro A, Ferrera A, Tosca MA et al. Sublingual specific immunotherapy reduces PBMC proliferations. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005, 37:147–151
39. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:707–713
40. O'Hehir RE, Gardner LM, de Leon MP, Hales BJ, Biondo M, Douglass JA et al. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:936–947
41. Rolinck-Werninghaus C, Kopp M, Liebke C, Lange J, Wahn U, Niggemann B. Lack of detectable alterations in immune responses during sublingual immunotherapy in children seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2005, 136:134–141
42. Dehlink E, Eiwegger T, Gerstmayr M, Kampl E, Bohle B, Chen KW et al. Absence of systemic immunologic changes during dose build-up phase and early maintenance period in effective specific sublingual immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy* 2006, 36:32–39
43. Savolainen J, Jacobsen L, Valovirta E. Sublingual immunotherapy in children modulates allergen-induced *in vitro* expression of cytokine mRNA in PBMC. *Allergy* 2006, 61:1184–1190
44. Savolainen J, Nieminen K, Laaksonen K, Laiho T, Jacobsen L, Lahesmaa R et al. Allergen-induced *in vitro* expression of IL-18, SLAM and GATA-3 mRNA in PBMC during sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007, 62:949–953
45. Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R, Liotta F, Maggi L, Frosali F et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy* 2006, 36:261–272
46. Laaksonen K, Junikka M, Lahesmaa R, Terho EO, Savolainen J. *In vitro* allergen induced mRNA expression of signaling lymphocytic activation molecule by PBMC of patients with allergic rhinitis is increased during specific pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112:1171–1177
47. Ciprandi G, De Amici M, Marseglia GL. Serum IL9 levels and sublingual immunotherapy: preliminary report. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011, 25:295–297
48. Piconi S, Trabattoni D, Rainone V, Borgonovo L, Passerini S, Rizzardini G et al. Immunological effects of sublingual immunotherapy: clinical efficacy is associated with modulation of programmed cell death ligand 1, IL-10, and IgG4. *J Immunol* 2010, 185:7723–7730
49. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133:621–631
50. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010, 40:922–932
51. Nieminen K, Valovirta E, Savolainen J. Clinical outcome and IL-17, IL-23, IL-27 and FOXP3 expression in peripheral blood mononuclear cells of pollen allergic children during sublingual immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2010, 21:e174–e184
52. Bonvalet M, Moussu H, Wambre E, Ricarte C, Horiot S, Rimaniol AC et al. Allergen-specific CD4⁺ T-cell responses in peripheral blood do not predict the early onset of clinical efficacy during grass pollen sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2012, 42:1745–1755
53. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:512–518
54. Van Ree R, Van Leeuwen WA, Dieges PH, Van Wijk RG, De Jong N, Brewczynski PZ et al. Measurement of IgE antibodies against purified grass pollen allergens (Lol p 1, 2, 3 and 5) during immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1997, 27:68–74
55. Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002, 32:507–514

56. Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M, Walker S, Durham S. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002, 32:507–514
57. Bahceciler NN, Arikan C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB et al. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol* 2005, 136:287–294
58. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:717–725
59. Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:131–138
60. Baron-Bodo V, Batard T, Nguyen H, Fréreau M, Horiot S, Harwanegg KC et al. Absence of IgE neosensitization in house dust mite allergic patients following sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2012, 42:1510–1518
61. James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN et al. Long term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:509–516
62. Shamji MH, Ljorring C, Francis JN, Calderon MA, Larche M, Kimber I et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2012, 67:217–226
63. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000, 55:842–849
64. Tonnel AB, Scherpereel A, Douay B, Mellin B, Leprince D, Goldstein N et al. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2004, 59:491–497
65. Kildsgaard J, Brimnes J, Jacobi H, Lund K. Sublingual immunotherapy in sensitized mice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 98:366–372
66. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, Wilcock LK, Detry B, Walker SM et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J Immunol* 2007, 178:4658–4666
67. Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S et al. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to Parietaria species: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104:964–968
68. Kaminuma O, Suzuki K, Mori A. Effect of sublingual immunotherapy on antigen induced bronchial and nasal inflammation in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2010, 152:75–78
69. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a 3-year randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:1184–1188
70. Angelini F, Pacciani V, Corrente S, Silenzi R, Di Pede A, Polito A et al. Dendritic cells modification during sublingual immunotherapy in children with allergic symptoms to house dust mites. *World J Pediatr* 2011, 7:24–30
71. Zimmer A, Bouley J, Le Mignon M, Pliquet E, Horiot S, Turfkruger M et al. A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:1020–1030
72. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998, 351:629–632
73. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:969–975
74. Ott H, Sieber J, Brehler R, Fölster-Holst R, Kapp A, Klimek L et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009, 64:1394–1401
75. Fujimura T, Yonekura S, Taniguchi Y, Horiguchi S, Saito A, Yasueda H et al. The induced regulatory T-Cell level, defined as the proportion of IL-10+ Foxp3+ cells among CD25⁺CD4⁺ leukocytes, is a potential therapeutic biomarker for sublingual immunotherapy: a preliminary report. *Int Arch Allergy Immunol* 2010, 153:378–387
76. Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, Taniguchi Y, Saito A, Yasueda H et al. Increase of regulatory T-cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. *Clin Immunol* 2011, 139:65–74
77. Wambre E, DeLong JH, James EA, Lafond RE, Robinson D, Kwok WW. Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4⁺ T-cell outcomes during specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:544–551
78. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:1103–1110, e1101–e1104
79. Gehlhar K, Schlaak M, Becker W, Bufe A. Monitoring allergen immunotherapy of pollen-allergic patients: the ratio of allergen-specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome. *Clin Exp Allergy* 1999, 29:497–506
80. Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, Dondi A, Asero R, Di Rienzo Businco A et al; The Italian Pediatric Allergy Network (I-PAN). The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 134:74–81
81. Asero R. Component-resolved diagnosis-assisted prescription of allergen-specific immunotherapy: a practical guide. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012, 44:183–187

3. Παρέμβαση της Υπογλώσσας Ανοσοθεραπείας στη Φυσική Πορεία της Νόσου

Κ. Πεταλάς

Η ανοσοθεραπεία σχετίζεται με την προοπτική της πλήρους ίασης και όχι απλώς ελέγχου της συμπτωματολογίας της αναπνευστικής αλλεργίας. Οι τέσσερις συνιστώσες αυτής της οριστικής παρέμβασης είναι η εκρίζωση των συμπτωμάτων, η αναχαίτιση της πορείας της αλλεργικής ρινίτιδας σε άσθμα, η μη εμφάνιση νέων ευαισθητοποιήσεων στο μέλλον και η παραμονή της ασυμπτωματικής συμπεριφοράς του ασθενούς και μετά τη διακοπή της ανοσοθεραπείας.

Η αναπνευστική αλλεργία αποτελεί μέρος της κλινικής έκφρασης μιας εξελικτικής διαδικασίας, της αλλεργικής παρέλασης – "allergic march" που ακολουθεί την τροφική αλλεργία και την ατοπική δερματίτιδα σε παιδική ηλικία.¹ Η δυναμική και όχι στατική έκφραση της αλλεργίας είναι πολύ πιθανή και στα πλαίσια της αλλεργικής ρινίτιδας και άσθματος ως προς την ένταση, τη διάρκεια και τη συχνότητα των συμπτωμάτων. Στην κλινική πράξη είναι σύνθετος φαινόμενο ένας ασθενής να εμφανίζει μια εποχική αλλεργική ρινίτιδα και με την πάροδο των ετών να τη μετεξελίξει σε ολοετή, όπως επίσης και να εμφανίζει συμμετοχή από το κατώτερο αναπνευστικό με την εικόνα χρόνιας φλεγμονής, δηλαδή άσθματος. Είναι τόσο άρρηκτα δεμένες πλέον οι δύο έννοιες που πλέον στη σύγχρονη ιατρική ορολογία συχνά μιλάμε για «σύνδρομο ενιαίων αεραγωγών» (one airway-one disease) εννοώντας πως η αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα αποτελούν εκφράσεις του ίδιου συνδρόμου σε διαφορετικές περιοχές.²

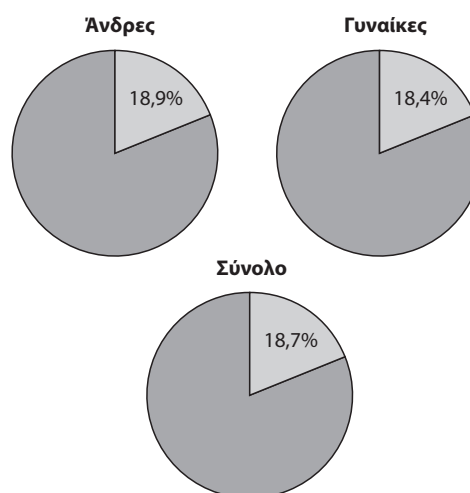
Οι περισσότερες προοπτικές μελέτες που αφορούν στην εξέλιξη της αλλεργικής ρινίτιδας σε άσθμα καταλήγουν στο γεγονός πως η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα εμφάνισης άσθματος. Η ηλικία και το φύλο φαίνεται να παίζουν ρόλο χωρίς όμως να είναι απόλυτα ξεκάθαρη αυτή η σχέση. Με την πάροδο της ηλικίας τα συμπτώματα φαίνεται να είναι ηπιότερα.³⁻⁵ Μερικές μελέτες δείχνουν αυξημένα ποσοστά σε νεαρούς ενήλικες.⁶⁻¹² Η εικόνα της αλλεργικής ρινίτιδας στον ελλαδικό χώρο φαίνεται από τον έλεγχο δείγματος 1439 ενηλίκων ασθενών

από όλα τα μέρη της Ελλάδας που διενεργήθηκε στο Αλλεργιολογικό Τμήμα του 251 Γενικού Νοσοκομείου της Αεροπορίας (Γρηγορέας, Βούρδας, Πεταλάς) όπου όπως φαίνεται το φύλο δεν παίζει κάποιον ρόλο (εικόνα 1) αλλά ηλικιακά ενώ υπάρχει φθίνουσα πορεία αυτή δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική (εικόνα 2).

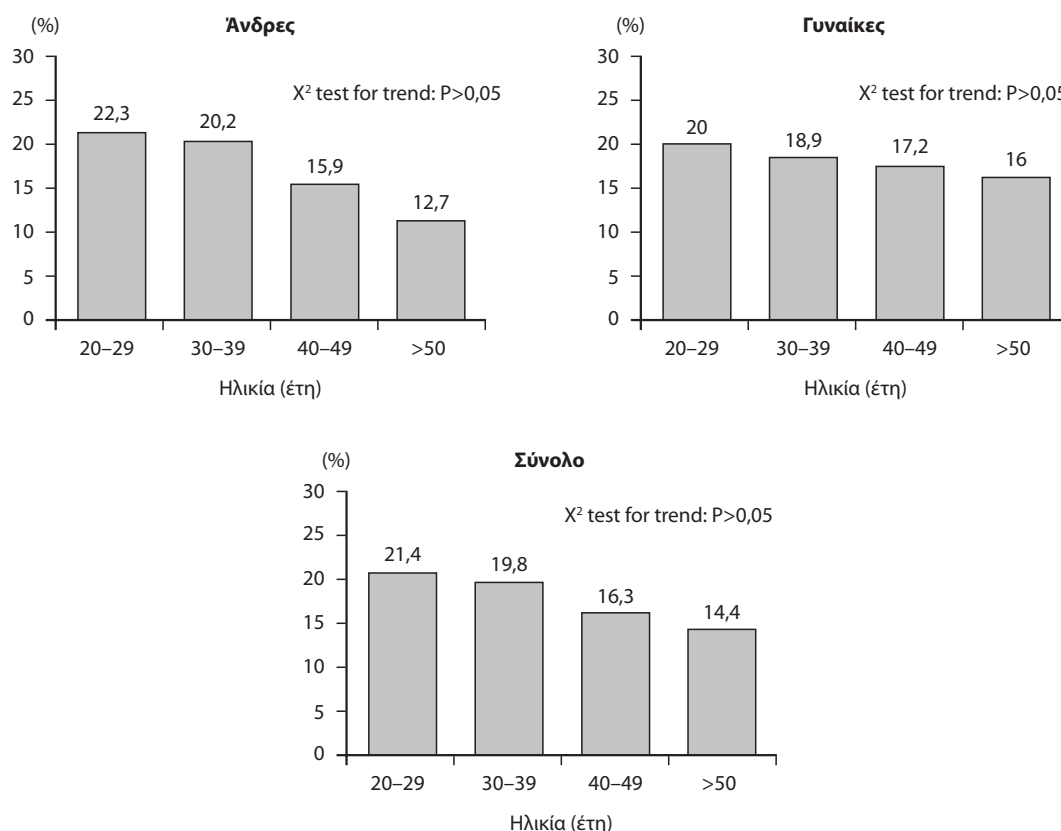
Κάποιες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τα ποσοστά επίπτωσης και αυτοπεριορισμού στον ίδιο γενικό πληθυσμό. Μια μελέτη από τη Δανία έχει δείξει ότι η υποχώρηση των συμπτωμάτων και της IgE ευαισθητοποίησης ήταν σπάνια.¹³ Σε μια σουηδική μελέτη υπήρξε αύξηση του ποσοστού της αλλεργικής ρινίτιδας από 12,4% το 1992 σε 15% το 2000.¹⁴ Η επίπτωση της ρινίτιδας ήταν 4,8% ενώ το 23,1% ανέφεραν υποχώρηση των συμπτωμάτων. Σε αντίστοιχες μελέτες φάνηκε ότι η αλλεργική ρινίτιδα εμφανίζεται μετά το δεύτερο έτος της ηλικίας¹⁵ γεγονός που καταδεικνύει ότι ανεξαρτήτως της προδιάθεσης χρειάζεται η έκθεση σε τουλάχιστον δύο περιόδους ώστε ο ασθενής να ευαισθητοποιηθεί.

3.1. Πρόληψη εμφάνισης άσθματος

Το 2004 δημοσιεύθηκε η πρώτη μελέτη, τυχαioποιημένη αλλά ανοικτή, σχετικά με την αναχαίτιση της φυσικής πορείας της αλλεργικής ρινίτιδας προς άσθμα.¹⁶ Η ομάδα μελέτης περιελάμβανε 54 παιδιά ηλικίας 5–14 ετών με ευαισθητοποίηση σε αγρωστώδη και λήψη συμβατικής αγωγής και η ομάδα ε-



Εικόνα 1. Επιπολασμός αλλεργικής ρινίτιδας σε άνδρες και γυναίκες, στον ελλαδικό χώρο.



Εικόνα 2. Επιπολασμός αλλεργικής ρινίτιδας σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, σε άνδρες και γυναίκες, στον ελληνικό χώρο.

λέγχου 59 παιδιά μόνο με συμβατική αγωγή. Από τα 113 παιδιά σε τρία χρόνια επανελέγχθηκαν σε 99. Η ανάπτυξη άσθματος ήταν σχεδόν τετραπλάσια στην ομάδα ελέγχου.

Την ίδια χρονιά μια evidence based Ib μελέτη σχετικά με εμφάνιση βρογχικής υπεραπαντητικότητας εντός εποχής σε 30 παιδιά με μονοευασθησία σε παριετάρια, έδειξε ότι η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία μπορούσε να την αναστείλει με κριτήριο την αντίστοιχη δοκιμασία με μεταχολίνη.¹⁷

Μια ανοικτή μελέτη συμπεριέλαβε 216 παιδιά και εφήβους, 5-17 ετών με αλλεργική ρινίτιδα με ή χωρίς διαλείπον άσθμα. Παρακολούθηθηκαν για 3 έτη αφού τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες υπό ανοσοθεραπεία με και χωρίς φαρμακευτική αγωγή.¹⁸ Μόλις το 1,5% των ασθενών υπό ανοσοθεραπεία εμφάνισε επίμονο άσθμα στατιστικά σημαντική διαφορά προφανώς σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό (30%) της ομάδας ελέγχου. Σε μια επίσης ανοικτή μελέτη 52 ασθενών ευαισθητοποιημένων στη σημύδα υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην απαιτούμενη,

για πρόκληση βρογχικής υπεραπαντητικότητας, δόση μεταχολίνης. Μάλιστα η δόση αυτή προσέγγισε τη φυσιολογική μετά από πέντε περιόδους.

3.2. Πρόληψη νέων ευαισθητοποιήσεων

Στην προαναφερθείσα μελέτη¹⁸ στους ασθενείς υπό ανοσοθεραπεία στο τρίτο έτος παρακολούθησης οι νέες ευαισθητοποιήσεις αφορούσαν σε 23/66 από την ομάδα ελέγχου ενώ μόνο σε 4/133 ασθενείς από την ομάδα μελέτης. Η εκτίμηση νέων ευαισθητοποιήσεων συγκρίθηκε σε δύο ομάδες 319 ασθενών υπό υπογλώσσια ανοσοθεραπεία και συμβατική φαρμακευτική αγωγή και 192 μόνο με αγωγή μετά από τρία έτη. Η διαφορά ήταν στατιστικά ισχυρά σημαντική υπέρ των ασθενών υπό ανοσοθεραπεία (5,9% νέες ευαισθητοποιήσεις έναντι 38%).¹⁹ Υπάρχει ανάγκη διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με ειδικό φάρμακο μελετών για να εδραιωθεί η άποψη της παρέμβασης της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στη φυσική πορεία της νόσου ως προς την πρόληψη νέων ευαισθητοποιήσεων.

3.3. Διατήρηση απευαισθητοποίησης και μετά τη διακοπή της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας

Η πιο σημαντική παράμετρος που πιστοποιεί την παρέμβαση της ανοσοθεραπείας στη φυσική πορεία είναι η παραμονή του αποτελέσματος μετά τη διακοπή της. Η πιο σημαντική μελέτη που υπάρχει αυτή τη στιγμή στη βιβλιογραφία είναι evidence based Ib της ομάδας του S.R. Durham η οποία κατέδειξε ότι τα σκορ συμπτωμάτων και συμβατικής αγωγής παραμένουν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Χρησιμοποιείται επίσης στην εν λόγω μελέτη μια παράμετρος που αφορά σε ημέρες σοβαρών συμπτωμάτων όπου και υπάρχει 49–63% διαφορά μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων.²⁰

Προοπτική ανοικτή μελέτη παιδιατρικού πληθυσμού με αναπνευστική αλλεργία λόγω ευαισθητοποίησης σε ακάρεα οικιακής σκόνης και μέσον όρο ηλικίας 8,5 έτη συνέκρινε ομάδα μελέτης 35 ατόμων υπό υπογλώσσια ανοσοθεραπεία για 5 έτη και φαρμακευτική αγωγή και ομάδα ελέγχου 25 ατόμων μόνο με φαρμακευτική αγωγή.²¹ Τέσσερα-πέντε έτη μετά τη διακοπή της ανοσοθεραπείας υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Ασθενείς ευαισθητοποιημένοι στα ακάρεα οικιακής σκόνης παρακολούθηθηκαν μετά τη διακοπή της ανοσοθεραπείας με αποτέλεσμα να αποδειχθεί ότι η 4ετής χορήγησή της προκαλεί τον καλύτερο συνδυασμό κλινικής αποτελεσματικότητας και μακροχρόνιας επίδρασης.²² Σε αναδρομική μελέτη τονίσθηκε η ανάγκη χορήγησης ανοσοθεραπείας επί 4 έτη σε σχέση με μικρότερης διάρκειας πρωτόκολλα και μάλιστα παρατηρήθηκε διατήρηση της αποτελεσματικότητας 7–8 έτη μετά.²³

Σε προοπτική μελέτη διάρκειας 6 ετών αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας 3 έτη μετά τη διακοπή της σε δύο ομάδες που έλαβαν εμβόλια για 2 και 3 έτη. Το αποτέλεσμα παρέμενε με βάση τα σκορ συμπτωμάτων αλλά και τη ρινική υπεραντιδραστικότητα παρέμενε με καλύτερη εικόνα της τριετούς ομάδας.²⁴

3.4. Επίλογος

Είναι απαραίτητη η διενέργεια περισσότερων μελετών επιπέδου Ib, διπλών, τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένων μελετών

(DBPC-RCTs) ώστε τα δεδομένα να αποδεικνύουν την παρέμβαση της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στη φυσική πορεία της νόσου, προς το παρόν η βιβλιογραφία προσφέρει ισχυρές ενδείξεις. Αυτό θα είναι πολύ σημαντικό αφού θα υπογραμμίσει τον πραγματικά θεραπευτικό ρόλο της, γεγονός μοναδικό αφού όπως είναι γνωστό στην Ιατρική τα προτεινόμενα σχήματα αντιμετώπισης χρόνιων παθολογικών νοσημάτων ελέγχουν και δεν θεραπεύουν οριστικά.

Βιβλιογραφία

1. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005, 5:17–21
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ et al Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy* 2008, 63(Suppl 86):8–160
3. Butland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts (see comments). *BMJ* 1997, 315:717–721
4. Turkeltaub PC, Gergen PJ. Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980 (NHANES II). *Ann Allergy* 1991, 67:147–154
5. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994, 94:895–901
6. Eaton KK. The incidence of allergy – has it changed? *Clin Allergy* 1982, 12:107–110
7. Fleming DM, Crombie DL. Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales. *Br Med J Clin Res Ed* 1987, 294:279–283
8. Hagy GW, Settipane GA. Risk factors for developing asthma and allergic rhinitis. A 7-year follow-up study of college students. *J Allergy Clin Immunol* 1976, 58:330–336
9. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994, 15:21–25
10. Linna O, Kokkonen J, Lukin M. A 10-year prognosis for childhood allergic rhinitis. *Acta Paediatr* 1992, 81:100–102
11. Danielsson J, Jessen M. The natural course of allergic rhinitis during 12 years of follow-up. *Allergy* 1997, 52:331–334
12. Viner AS, Jackman N. Retrospective survey of 1271 patients diagnosed as perennial rhinitis. *Clin Allergy* 1976, 6:251–259
13. Bodtger U, Linneberg A. Remission of allergic rhinitis: an 8-year observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:1384–1388
14. Nihlen U, Greiff L, Montnemery P, Lofdahl CG, Johannisson A, Persson C et al. Incidence and remission of self-reported allergic rhinitis symptoms in adults. *Allergy* 2006, 61:1299–1304
15. Linblad J, Farr R. The incidence of positive intradermal reactions and the demonstration of skin sensitizing antibody to extracts of ragweed and dust in humans without history of rhinitis or asthma. *J Allergy* 1961, 32:392

16. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E et al. Co-seasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:851–857
17. Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, Caminiti L, Parmiani S, Barberio G. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyper responsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial. *Allergy* 2004, 59:883–887
18. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 101:206–211
19. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004, 59:1205–1210
20. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012, 129(3):717–725
21. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003, 33:206–210
22. Marogna M, Spadolini I, Massolo A et al. Long lasting effect according to the duration of SLIT: a 15-year prospective study (abstract) XXVI EAACI Meeting, Goteborg, 2007:276
23. Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyper reactivity: a long-term (13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol* 2007, 142:70–78
24. Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope* 2007, 117:965–969

4. Αποτελεσματικότητα Υπογλώσσιας Ανοσοθεραπείας

Κ. Κανάκη

Η εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας βασίζεται κυρίως στην αξιολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων και στη χρήση φαρμακευτικής αγωγής με τη βοήθεια καταγραφής των δεδομένων σε ημερήσιες κάρτες κατά τη διάρκεια της εποχής γυρεοφορίας. Τα συμπτώματα (ρινικά και οφθαλμικά και σπανιότερα του κατωτέρου αναπνευστικού) βαθμολογούνται ανάλογα με τη βαρύτητα και αθροίζονται σε ειδικές κλίμακες (scores). Αντίστοιχη καταγραφή πραγματοποιείται και στη χρήση φαρμακευτικής αγωγής (αντι-ισταμινικά δισκία, ρινικά spray, οφθαλμικές σταγόνες).¹

Το καλύτερο μοντέλο κλινικής μελέτης που συνοδεύεται και με τη μεγαλύτερη αξιοπιστία είναι αυτό της διπλής τυφλής συγκρινόμενης με εικονικό φάρμακο. Παράλληλα όπως προτείνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WAO),² μια ιδανική κλινική μελέτη αποτελεσματικότητας θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Ασθενείς με μονοευαισθησία (κάτι που είναι εξαιρετικά δύσκολο για τον ελλαδικό χώρο όπου οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν πολλαπλές ευαισθητοποιήσεις)
- Εκτίμηση συμπτωμάτων και χρήσης φαρμακευτικής αγωγής σε μια περίοδο ανθοφορίας αναφοράς
- Καταμέτρηση των επιπέδων γυρεοφορίας κατά τις χρονικές περιόδους που πραγματοποιούνται οι μελέτες
- Επαρκές δείγμα ασθενών
- Ικανοποιητικό και αξιόπιστο σύστημα αξιολόγησης βαρύτητας συμπτωμάτων/χρήσης φαρμακευτικής αγωγής, και τέλος
- Ικανοποιητική διάρκεια της μελέτης και δόσης του αλλεργιογόνου.

Το 2009 εκδόθηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας οι θέσεις ομοφωνίας για την Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία (SLIT) στα πλαίσια των οποίων εκτιμήθηκε και η αποτελεσματικότητά της, βασιζόμενη στις εξήντα (60) διπλές τυφλές συγκρινόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (DBPC-RCTs) που είχαν διενεργηθεί μέχρι τότε. Έκτοτε και άλλες μελέτες προστέθηκαν, μάλιστα το 2013 δημοσιεύθηκε στο JAMA μια ανασκόπηση που συμπεριελάμβανε εξήντα τρεις (63) μελέτες, δεν συνοδεύθηκε όμως από μετα-ανάλυση λόγω της μεγάλης ετερογένειας που σύμφωνα με τους συγγραφείς χαρακτήριζε τις μελέτες.

Από το 1986, λοιπόν, που διενεργήθηκε η πρώτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μέχρι το 2009 που δημοσιεύθηκαν οι θέσεις ομοφωνίας, 60 μελέτες (DBPC-RCTs) εξέτασαν μεταξύ άλλων και την αποτελεσματικότητα της Υπογλώσσιας Ανοσοθεραπείας. Από αυτές 26 αφορούσαν σε ασθενείς με ευαισθητοποίηση στα αγρωστώδη που ακολούθησαν ανοσοθεραπεία με το αντίστοιχο εκχύλισμα, 15 με ευαισθητοποίηση στα ακάρεα της οικιακής σκόνης, 5 στην παριετάρια, 3 στο επιθήλιο της γάτας και οι υπόλοιπες 11 σε άλλα αεροαλλεργιογόνα. Η διάρκεια των μελετών κυμάνθηκε από 4 μήνες έως 4 έτη ενώ η πλειοψηφία τους αφορούσε σε ασθενείς

νείς με ρινίτιδα, ή ρινίτιδα και άσθμα. Μόνο 6 μελέτες σχεδιάστηκαν για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα στα συμπτώματα του άσθματος³⁻⁹ και μία για την αποτελεσματικότητα στα συμπτώματα της αλλεργικής επιπεφυκίτιδας.¹⁰ Η δόση συντήρησης που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες παρουσίαζε ένα εύρος από 5 έως 375 φορές υψηλότερο της αντίστοιχης που χρησιμοποιείται στην υποδόρια ανοσοθεραπεία με τεράστια διακύμανση από μελέτη σε μελέτη τόσο στη μέγιστη όσο και στη συνολική δόση.

Στην πλειοψηφία των κλινικών μελετών, ως μέθοδος αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκε η καταγραφή του αθροίσματος των συμπτωμάτων βαθμολογημένων από τους ασθενείς ανάλογα με τη βαρύτητα με μία κλίμακα από το μηδέν έως το τρία (0 έως 3), σε συνδυασμό με την καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής και της δοσολογίας αυτής. Σε μικρό αριθμό μελετών χρησιμοποιήθηκαν άλλες μέθοδοι αξιολόγησης όπως ειδικές αναλογικές κλίμακες, και καταγραφή ημερών ελευθέρων συμπτωμάτων ή ημερών που δεν χρησιμοποιήθηκαν ανακουφιστικά φάρμακα. Μεγάλη ανομοιομορφία υπήρξε επίσης ως προς τον αριθμό των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στις μελέτες με μόνο 18 από αυτές να συμπεριλαμβάνουν ασθενείς περισσότερους από 100,^{6,11-23} ενώ 20 μελέτες συμπεριελάμβαναν μόνο παιδιατρικό πληθυσμό.

Η πλειονότητα των μελετών παρουσίασε θετικά αποτελέσματα σε μία τουλάχιστον ή περισσότερες από τις υπό μελέτη παραμέτρους. Παρά ταύτα, 4 εμφάνισαν τελείως αρνητικά αποτελέσματα (η μία αφορούσε ανοσοθεραπεία σε αγρωστώδη, η δεύτερη σε γάτα, η τρίτη σε ακάρεα και η τελευταία σε κέδρο)^{17,24-26} ενώ 8 παρουσίασαν αμφίβολη αποτελεσματικότητα.^{8,11,13,19,27-30}

Οι μελέτες με τον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών που διενεργήθηκαν τα τελευταία χρόνια χρησιμοποίησαν υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με δισκία αγρωστωδών. Σ' αυτές τις μελέτες όπου η αποτελεσματικότητα καθορίστηκε από την ελάττωση των συμπτωμάτων σε ημερήσιες κάρτες και την κατανάλωση συμπτωματικής φαρμακευτικής αγωγής υπήρξε βελτίωση που κυμάνθηκε από 16% έως 46%.^{15,16,18,21-23,31}

Στις παραπάνω μελέτες διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση της αποτελεσματικότητας της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας με τη δόση συντήρησης η οποία για τα αγρωστώδη φάνηκε να είναι τα 600 μg μείζονος αλλεργιογόνου.

Η πλειοψηφία των μελετών σχεδιάστηκε με σκοπό την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της SLIT στα συμπτώματα της ρινοεπιπεφυκίτιδας ενώ η αποτελεσματικότητα στο άσθμα αποτελούσε δευτερεύον αποτέλεσμα. Μόνο οκτώ σχεδιάστηκαν για να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα στο άσθμα^{3-9,15} και η πλειοψηφία τους ανέδειξε σημαντική βελτίωση όσον αφορά στα συμπτώματα των ασθενών και την αναγκαιότητα για τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής.

Μόνο σε δύο μελέτες εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα σε πολλαπλά μη διασταυρούμενα αλλεργιογόνα.^{32,33} Η πρώτη αφορούσε σε αγρωστώδη και ελιά και ανέδειξε αποτελεσματικότητα στη ρινίτιδα, ενώ η δεύτερη σύγκρινε την αποτελεσματικότητα της SLIT μόνο σε αγρωστώδη έναντι της ομάδας που χρησιμοποιήθηκε εκχύλισμα αγρωστωδών και εννέα επιπλέον γύρεων και βρέθηκε πως η θεραπεία με ένα μόνο αλλεργιογόνο είχε μεγαλύτερη επίδραση στις ανοσολογικές παραμέτρους που εκτιμήθηκαν σε σύγκριση με τη θεραπεία σε πολλαπλά αλλεργιογόνα. Λόγω των χαμηλών επιπέδων γυρεοφορίας δεν διαπιστώθηκε κλινικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες και στην ομάδα ελέγχου (placebo group).

4.1. Μετα-αναλύσεις

Η πρώτη μετα-ανάλυση ως προς την αποτελεσματικότητα της SLIT για την αλλεργική ρινίτιδα, συμπεριελάμβανε 22 μελέτες και 979 ασθενείς μέχρι τον Σεπτέμβριο του 2002. Κατάληξε πως η SLIT ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (placebo).³⁴

Μετα-ανάλυση για την αποτελεσματικότητα στο άσθμα διενεργήθηκε αργότερα λόγω του μικρού αριθμού μελετών, και περιελάμβανε 25 μελέτες και 100 ασθενείς ενήλικες και παιδιά.³⁵ Αυτή ανέδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα της SLIT (συμπτώματα+λήψη φαρμάκων, πνευμονική λειτουργία, γενική βελτίωση) αλλά όχι στα συμπτώματα του άσθματος μεμονωμένα. Άλλη μία μετα-ανάλυση σε 10 μελέτες με παιδιά, έδειξε επίσης σημαντική βελτίωση όσον αφορά στην ελάττωση των συμπτωμάτων και της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής.³⁶

Αν και όλες οι μελέτες χαρακτηρίζονταν από υψηλή ποιότητα μεθοδολογίας, υπήρξε πολύ μεγάλη ετερογένεια ανάμεσά τους ($I^2 > 80\%$), λόγω της ετερογένειας στον σχεδιασμό των μελετών, τη διάρκειά τους, τα κριτήρια εισόδου και τις παραμέτρους που εκτιμή-

θηκαν. Μία μετα-ανάλυση σε παιδιατρικό πληθυσμό για τα συμπτώματα του άσθματος (9 μελέτες/441 ασθενείς) ανέδειξε αποτελεσματικότητα τόσο όσον αφορά στα συμπτώματα του άσθματος όσο και στη χρήση φαρμακευτικής αγωγής.³⁷ Και σε αυτήν την περίπτωση η ετερογένεια των μελετών ήταν πολύ υψηλή ($I^2 > 90\%$).

4.2. Προβληματισμοί

- Οι διαθέσιμες μετα-αναλύσεις περιλαμβάνουν μελέτες με πολύ μεγάλη ετερογένεια τόσο όσον αφορά στον σχεδιασμό των μελετών όσο και στη διάρκειά τους, τα κριτήρια εισόδου και τις παραμέτρους που εκτιμήθηκαν. Συχνά επίσης το δείγμα δεν θεωρείται ικανοποιητικό, υπάρχουν διαφορές στη συλλογή των δεδομένων ή υπάρχει υποστήριξη από συγκεκριμένη εταιρεία.³⁸ Έτσι τελικά οι μετα-αναλύσεις φαίνεται να προσφέρουν μόνο ενδεικτικά στοιχεία
- Η ιδανική δόση συντήρησης θα πρέπει να καθοριστεί και για τα υπόλοιπα αλλεργιογόνα όπως και στα αγρωστώδη, λαμβάνοντας όμως υπ' όψιν την ποικιλομορφία ισχύος των εκχυλισμάτων ανάλογα με την κατασκευάστρια εταιρεία³⁹
- Τα μέχρι τώρα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της SLIT στο άσθμα είναι αντικρουόμενα. Είναι απαραίτητο να διενεργηθούν και άλλες καλά σχεδιασμένες μελέτες με το κατάλληλο δείγμα και με εκτίμηση των συμπτωμάτων σε συνθήκες φυσικής έκθεσης. Επίσης, πέρα από την εκτίμηση των συμπτωμάτων και της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής στην περίπτωση εκτίμησης του άσθματος, καλό θα ήταν να συμπεριληφθούν και αντικειμενικές παράμετροι αξιολόγησης όπως η FEV1 και η PEF
- Δεδομένα από μελέτες που αφορούν SLIT με μείγμα αλλεργιογόνων σπανίζουν, κατά συνέπεια περισσότερες καλά σχεδιασμένες μελέτες απαιτούνται μιας και οι πολλαπλές ευαισθητοποιήσεις είναι πια πολύ συχνό φαινόμενο ειδικά στην πατρίδα μας
- Ορισμένες μελέτες των ΗΠΑ δεν κατάφεραν να αναδείξουν τα επιθυμητά αποτελέσματα και έτσι η έγκριση από το FDA εκκρεμεί.⁴⁰ Πιθανοί λόγοι γι' αυτό, σύμφωνα με την εκτίμηση του ΠΟΥ μπορεί να είναι η μη καλή επιλογή ασθενών και η χαμηλή γυρεοφορία κατά την περίοδο αξιολόγησης, γεγονός που οδηγεί επίσης στην αναγκαιότητα για περαιτέρω καλά σχεδιασμένες μελέτες.⁴¹

Βιβλιογραφία

1. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2011, 66:740–752
2. Canonica GW, Bousquet PJ, Cox LS, Durham SR, Nelson HS, Passalacqua G et al. Sub-lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009, 64(Suppl 91):1–59
3. Bousquet J, Scheinmann P, Guinnee MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaet J, Tonnel AB. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house dust mites: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 1999, 54:249–260
4. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunological effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mite: a double-blind study. *Allergy* 2000, 55:842–849
5. Pajno G, Vita D, Parmiani S, Caminiti D, La Grutta S, Barberio G. Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to Parietaria pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy* 2003, 33:1641–1647
6. Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med* 2006, 100:1374–1383
7. Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006, 17:408–415
8. Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combebas A, Andre C. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol* 2007, 18:47–57
9. Stelmach I, Kaczmarek-Wozniak J, Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Jerzynska J. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clin Exp Allergy* 2009, 39:401–408
10. Mortemousque B, Bertel F, De Casamayor J, Verin P, Colin J. House-dust mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial conjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2003, 33:464–469
11. Clavel R, Bousquet J, Andre C. Clinical efficacy of sublingual swallow immunotherapy: a double-blind placebo-controlled trial of a standardized five grass pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998, 53:493–498
12. Pradalier A, Basset D, Claudel A, Couturier P, Wessel F, Galvain S. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five grass pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999, 54:819–828
13. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004, 59:498–504

14. Smith H, White P, Annila I, Poole J, Andre C, Frew A. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:831–837
15. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006, 61:185–190
16. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass-allergen tablets: a randomised controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:802–809
17. Roder E, Berger MY, Hop WC, Bernsen RM, de Groot H, Gerth van Wijk R. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:892–898
18. Didier A, Mallin HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1338–1345
19. de Blay F, Barnig C, Kanny G, Purohit A, Leynadier F, Tunon de Lara JM. Sublingual-swallow immunotherapy with standardized 3-grass pollen extract: a double-blind, placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 99:453–461
20. Pfaar A, Klimek L. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a high-dose sublingual grass pollen preparation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 100:256–263
21. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halcken S, Montagut A, De Beaumont O. Efficacy and safety of 5 grass pollen sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:160–166
22. Ott H, Sieber J, Brehler R, Fölster-Holst R, Kapp A, Klimek L. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009, 64:179–186
23. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig F, Klimek L. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:167–173
24. Nelson H, Oppenheimer J, Vatsia GA, Buchmeier A. A double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 92:229–236
25. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, André C. House dust mite sublingual swallow immunotherapy in perennial rhinitis: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2000, 55:369–375
26. Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol Int* 2008, 57:265–275
27. Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extracts in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997, 8:21–27
28. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, André C. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with a standardized olive tree pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive tree pollen sensitization. *Allergy* 1998, 53:662–671
29. Lima MT, Wilson D, Pitkin L. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002, 32:507–514
30. Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC, Lange J, Kopp MV. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy* 2004, 59:1285–1293
31. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:434–440
32. Moreno-Ancillo A, Moreno C, Ojeda P, Domínguez C, Barasona MJ, García-Cubillana A. Efficacy and quality of life with once-daily sublingual immunotherapy with grasses plus olive pollen extract without up-dosing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007, 17:399–405
33. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson H. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:150–156
34. Wilson DR, Torres L, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Allergy* 2005, 60:3–8
35. Calamita Z, Saconato H, Bronhara Pelà A, Nagib Atallah A. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma. Systematic review of randomized clinical trials. *Allergy* 2006, 61:1162–1172
36. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in children. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 97:141–148
37. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008, 133:599–609
38. Nieto A, Mazon A, Pamies R, Bruno M, Navarro M, Montanes A. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: an evaluation of meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:157–161
39. Sander I, Fleischer C, Meurer U, Bruning T, Raulf-Heimsoth M. Allergen content of grass pollen preparations for skin prick testing and sublingual immunotherapy. *Allergy* 2009, 64:1486–1492
40. Esch RE, Bush RK, Skoner D, Gentile D, McLaughlin A, Fasano MB. Parallel randomized double-blind placebo-controlled dose response phase IIB trial in adults for short ragweed sublingual oral immunotherapy (abstract) *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:S127
41. Casale TB, Canonica GW, Bousquet J, Cox L, Lockey RF, Nelson H. Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy (SLIT) clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:665–670

5. Επιλογή Ασθενούς

Κ. Πίτσιος

Απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη SLIT (και ανοσοθεραπείας γενικότερα) με εκχύλισμα εισπνεόμενου αλλεργιογόνου, αποτελεί η κλινική εικόνα αναπνευστικής αλλεργίας με αποδεδειγμένη ύπαρξη IgE-μεσολαβούμενου αλλεργικού μηχανισμού.¹⁻³ Αν δεν έχει καταδειχθεί θετικός κλινικο-εργαστηριακός έλεγχος, με θετικές δερματικές δοκιμασίες και επιβεβαίωσή τους με ειδική IgE στον ορό του ασθενούς, τότε δεν μπορεί να προταθεί ανοσοθεραπεία.

Απαραίτητο κριτήριο για την έναρξη ανοσοθεραπείας αποτελεί επίσης η ύπαρξη ατομικού ιστορικού συμβατού με τα ευρήματα του αλλεργιολογικού ελέγχου και η εποχική κατανομή των αλλεργικών συμπτωμάτων να συμπίπτει με τη γυρεοφορία του φυτού που θετικοποιήθηκε κατά τον αλλεργιολογικό έλεγχο. Αντίστοιχα για ολοετή συμπτώματα θα πρέπει να έχει καταδειχθεί ολοετές αλλεργιογόνο. Μια θετική δερματική δοκιμασία ή η ανεύρεση θετικής ειδικής IgE (>0,35 kU/L), δεν σημαίνουν απαραίτητα αλλεργία.

Μπορούμε λοιπόν να πούμε πως ένδειξη για ανοσοθεραπεία έχει ο ασθενής με ευαισθησία (θετικές δερματικές δοκιμασίες και ειδική IgE) που είναι συμβατή με την κλινική του εικόνα και φυσικά η SLIT προτείνεται για το συγκεκριμένο αλλεργιογόνο. Οι μονοευαίσθητοι ασθενείς θεωρούνται ιδανικοί για SLIT, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία,¹ αλλά αυτό βασιίζεται στο ότι οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει με μονοευαίσθητους ασθενείς και όχι σε συγκριτικές μελέτες μονοευαίσθητων με πολυευαίσθητους ασθενείς. Άλλωστε η πλειοψηφία των ασθενών με αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα είναι πολυευαίσθητοι, οπότε δεν πρέπει να αποκλείονται από τη SLIT.^{4,5}

Η SLIT έχει τις ίδιες ενδείξεις με την υποδόρια ανοσοθεραπεία (SCIT), αλλά λόγω του πιο πρακτικού τρόπου χορήγησης αποτελεί ιδανική ανοσοθεραπεία για τα παιδιά και για ασθενείς που δεν θέλουν τις ενέσεις. Ακόμη είναι η ιδανική λύση για ασθενείς που η τακτική επίσκεψη στον αλλεργιολόγο για τις ενέσεις ανοσοθεραπείας είναι δυσχερής, λόγω απόστασης ή άλλων λόγων.

Αν και προς το παρόν δεν είναι σαφώς καθορισμένες οι αντενδείξεις για τη SLIT και στα έντυπα οδηγιών αναγράφονται οι ίδιες με τη SCIT, σύντομα θα κυ-

κλοφορήσουν σχετικές οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Ακαδημία. Οι μόνες απόλυτες αντενδείξεις για SLIT είναι το σοβαρού βαθμού αρρυθμιστο άσθμα, οι νεοπλασίες, η έναρξη κατά την εγκυμοσύνη και το τελικό στάδιο της HIV λοίμωξης (AIDS).^{3,6-23} Αντένδειξη θεωρείται και η ύπαρξη ενεργού αυτοάνοσου νοσήματος, αν και δεν υπάρχουν ενδείξεις επίδρασης της ανοσοθεραπείας στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα.

Σχετικά με το άσθμα, που προφανώς είναι μια από τις ενδείξεις για την έναρξη SLIT, αναφέρεται πως η SLIT θα μπορούσε να αποτελέσει ασφαλή εναλλακτική για το μέτριο-σοβαρό άσθμα, δηλώνοντας έμμεσα την περίπτωση των ασθενών με φαρμακευτικά ελεγχόμενο άσθμα.⁵

Σχετικές αντενδείξεις για έναρξη SLIT, αποτελούν το μερικώς ελεγχόμενο άσθμα, η λήψη β-αδρενεργικών αποκλειστών και των αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης και η ηλικία κάτω των δύο ετών. Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, η μεταμόσχευση και η λήψη ανοσοκατασταλτικών θεωρούνται αντενδείξεις λόγω της επίδρασής τους στην αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας. Σχετική αντένδειξη ακόμη θεωρείται η SLIT σε ασθενείς με αυτοάνοσο νόσημα σε καταστολή.

Δεν θεωρούνται πλέον ως αντένδειξη οι α-MEA, ενώ η SLIT αποτελεί ιδανική εναλλακτική για ασθενείς με σαρκοειδωση, αφού οι ενέσεις τούς προκαλούν σαρκοειδικό κοκκίωμα. Όσον αφορά στις χρόνιες λοιμώξεις, όπως η ηπατίτιδα, δεν υπάρχουν αναφορές οπότε η έναρξη SLIT αποτελεί εξατομικευμένη απόφαση.

Πολύ σημαντική είναι η καλή συμμόρφωση του ασθενούς με τις οδηγίες. Για τον λόγο αυτόν η SLIT δεν μπορεί να αυτοχορηγείται από παιδιά και άτομα με ψυχιατρικές διαταραχές. Επίσης όσον αφορά σε ασθενείς που αμελούν να λάβουν τις δόσεις τους είναι αμφίβολο το κατά πόσο θα ωφεληθούν από τη θεραπεία, οπότε θα πρέπει να γίνονται οι σχετικές συστάσεις όταν συνταγογραφείται η επόμενη δόση ή θα πρέπει να διακόπτεται.

Βιβλιογραφία

1. Canonica GW, chair. Sublingual Immunotherapy. World Allergy Organization Position Paper 2009. *WAO J* 2009, 2:233-281
2. Canonica GW et al. WAO Position Paper on Sublingual immunotherapy. *Allergy* 2009, 66(Suppl 82):1-45
3. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127: S1-S55

4. Acqistapace F, Agostinis F, Castella V et al. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in intermittent and persistent allergic rhinitis in children: an observational case-control study on 171 patients. The EFESO-children multicenter trial. *Ped Allergy Immunol* 2009, 20: 660–664
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008, 122: S8–S160
6. Malling HJ, Weeke B. EAACI Immunotherapy position paper. *Allergy* 1993, 48(Suppl 14):9–35
7. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC et al. BSACI GUIDELINES Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Experiment Allergy* 2011, 41:1177–1200
8. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Experiment Allergy* 2011, 41:1201–1220
9. Moote W, Kim H. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011, 7(Suppl 1):S5
10. Weiner JM Allergen injection immunotherapy. *Med J Austr* 2006, 21, 185:234
11. Alvarez-Cuesta E, Beristain A. Conduite pratique de l'immunothérapie Practical management of immunotherapy *Revue Franç Allergol et d'Immunol Clin* 2003, 43:301–309
12. Guardia Martínez P, Moreno Aguilar C, Tabar Purroy AI (eds) Comité de Inmunoterapia de la SEAIC, 2010 *Inmunoterapia con alérgenos SEAIC-2010*
13. Guardia Martínez DP, Corral Aliseda VD, Rufino Lozano PD, Dra Dña Jiménez Romero T, Ponce González JD, Dña Ma Isabel Seño Lucas et al. Recomendaciones para el manejo práctico de la inmunoterapia. *Servicio Andaluz de Salud*, 2010
14. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell, J, del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada A et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia. *Revista Alergia Mexico* 2011, 58:3–51
15. Kimihiro Okubo, Yuichi Kurono, Shigeharu Fujieda, Satoshi Ogino, Eiichi Uchio, Hiroshi Odajima et al. *Jap Guideline Allerg Rhinit Intern* 2011, 60:171–189
16. Lomme guide i praktisk allergen-spezifisk immunterapi Baseret på EAACI Immunotherapy Interest Group Standards for Practical Allergen-Specific Immunotherapy. Danish Society for Allergology (DSA), 2005
17. Praktisk veileder I allergivaksinasjon 2. utgave 2011 Norsk kvalitetssikringsdokument for Hyposensibilisering – Allergen-spesifikk immunterapi – Allergivaksinasjon Norsk Forening for Allergologi og Immunpatologi. Norwegian Society of Allergology and Immunopathology (NSAI), 2011
18. Errigo E, Arsieni A, Campi P, Cirillo A, Passaleva A, Pastorello E et al. Linee guida sull'immunoterapia specifica delle allergopatie respiratorie. Commissione SIAIC sulla immunoterapia specifica. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2003, 13(Suppl 1): 1–24
19. Arbetsgrupp, Arvidsson M, Odeback P, Eriksson M, Hammarlund A, Nilsson A, Sundler L et al. *Allergenspecifik immunterapi Rekommendationer för läkare och sjuksköterskor Revidering av tidigare rekommendationer från år 2000; Sammanställda på uppdrag av Svenska Föreningen för Allergologi. Arbetet har finansierats av Svenska Föreningen För Allergologi. Swedish Association For Allergology, 2009*
20. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006, 61(Suppl 82):1–20
21. Bousquet J, Lockett R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 102: 558–562
22. Saranz RJ, Lozano A, Cáceres ME, Roque GA, Máspero JF, Bozzola CM et al. Allergen immunotherapy for prevention and treatment of respiratory allergy in childhood. *Arch Argent Pediatr* 2010, 108:258–265
23. Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C, Eigenmann P, Friedrichs F, Fuchs T et al. Specific immunotherapy (hyposensitization) for IgE-mediated allergic diseases. Leitlinien der DGAKI, des ADA, der GPA, der ÖGAI und der SGAI. *Worm Allergo J* 2009, 18:508–508

6. Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία σε Παιδιά

Μ. Εργαζάκης

- Η Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία (ΥΑ) σε γύρη αγρωστών είναι αποτελεσματική στην εποχική αλλεργική ρινίτιδα σε παιδιά ≥5 ετών
- Η Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία σε γύρη αγρωστών είναι πιθανώς αποτελεσματική στην εποχική αλλεργική ρινίτιδα σε παιδιά ≥4 έως <5 ετών
- Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία σε αγρωστώδη ή ακάρεα οικιακής σκόνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αλλεργική ρινίτιδα σε παιδιά με άσθμα
- Προ-εποχική Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία με γύρη αγρωστών στα παιδιά μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με συνεχόμενη ανοσοθεραπεία
- Η Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία δεν προτείνεται ως μονοθεραπεία για θεραπεία του άσθματος
- Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία στα ακάρεα της οικιακής σκόνης είναι αποτελεσματική σε παιδιά με άσθμα και αλλεργική ρινίτιδα.
- Περισσότερες μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες απαιτούνται, κυρίως με Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία στα ακάρεα της οικιακής σκόνης σε παιδιά.¹

Η πρώτη μελέτη για υπογλώσσια ανοσοθεραπεία στα παιδιά δημοσιεύθηκε το 1990.² Από τότε πολλές μελέτες έχουν δημοσιευθεί δείχνοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της στα παιδιά με αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα και κάποιες σποραδικές εργασίες για παιδιά με άλλες αλλεργικές παθήσεις.

6.1. Ρινίτιδα

Η δημοσίευση του Tari² ήταν η πρώτη που έδειξε την αποτελεσματικότητα της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στη μείωση των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας και σημαντική ελάττωση της ρινικής απόφραξης σε μέτρηση με ρινομετρία. Από τότε αρκετές μελέτες ακολούθησαν. Υπέρ της αποτελεσματικότητας της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας είναι μία πρόσφατη μετα-ανάλυση από 10 τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο DBPC-RCT (που πληρούσαν τα κριτήρια από 70 συνολικά μελέτες που εξετάστηκαν) που βρήκε σημαντική βελτίωση και μείωση στη χρήση φαρμάκων, σε εκείνα τα παιδιά που πήραν τυποποιημένο εκχύλισμα αλλεργιογόνου σε σύγκριση με αυτά που έλαβαν εικονικό φάρμακο, παρότι η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν μεγάλη και οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν διαφορετικές.³

Κατά της δραστηριότητας της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας, ωστόσο είναι άλλη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αναφέρει ότι δεν υπήρχε καμία ένδειξη αποτελέσματος της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στη ρινίτιδα στον παιδιατρικό πληθυσμό, με ανάλυση μελετών όμως που είχαν δημοσιευθεί μέχρι το 2005, όταν ο σχεδιασμός της κάθε μελέτης και η δοσολογία δεν ήταν ακόμα καλά καθορισμένες.^{4,5}

Η πρώτη απόδειξη της δράσης της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στα παιδιά προήλθε από μια μελέτη 18 μηνών με 2 διαφορετικές δόσεις σε 88 παιδιά που είχαν εποχική αλλεργική ρινίτιδα σε γύρη δέντρων, η οποία είχε επιβεβαιωθεί με δερματικές δοκιμασίες νυγμού, ειδική IgE ορού, και οφθαλμική πρόκληση με αλλεργιογόνο. Δεκαοκτώ μήνες με χορήγηση υπογλώσσιου εκχυλίσματος γύρης δέντρων, έδειξε δοσοεξαρτώμενο όφελος σε ότι αφορά στη σημαντική μείωση των συμπτωμάτων και της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής.⁶

Δύο κατάλληλα σχεδιασμένες και ισχυρά τεκμηριωμένες DBPC-RCT (διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο) μελέτες έχουν δημοσιευθεί, που δείχνουν μια σαφή αποτελεσματική δράση της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας με χρήση υπογλώσσιου δισκίου αλλεργιογόνου στην παιδική ηλικία.

Η πρώτη δείχνει στατιστικά σημαντική μείωση στα ρινικά συμπτώματα (28%) και στη φαρμακευτική αγωγή (64%) κατά την εποχή της γυρεοφορίας σε 114

παιδιά που πήραν υπογλώσσια δισκία με αλλεργιογόνο αγρωστωδών (15 μg Phl p 5) σε σύγκριση με τα 120 παιδιά στην ομάδα που πήρε εικονικό φάρμακο.⁷

Η δεύτερη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα υπογλώσσινων δισκίων με μείγμα 5 αγρωστωδών (25 μg 5 αλλεργιογόνων αγρωστωδών) που χορηγήθηκαν πριν και κατά την εποχή της γυρεοφορίας σε 227 παιδιά με εποχική αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα. Η ομάδα που έλαβε τα υπογλώσσια δισκία με τα 5-αγρωστώδη είχε σημαντική βελτίωση τόσο στη μείωση των συμπτωμάτων όσο και στη χρήση φαρμακευτικής αγωγής.⁸

Όλες αυτές οι μελέτες που έγιναν από ειδικούς, δείχνουν σαφώς την αποτελεσματικότητα της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στη μείωση των αλλεργικών συμπτωμάτων και τη σημαντική μείωση της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της εποχής γυρεοφορίας σε παιδιά με ρινίτιδα.

Αντίθετα, μελέτη υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας που έγινε στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας δεν έδειξε καθόλου διαφορές στα συμπτώματα, στη μείωση της φαρμακευτικής αγωγής, και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής (QoL) μεταξύ της ομάδας που πήρε το ενεργό φάρμακο και αυτής που πήρε το εικονικό.⁹

Οι έρευνες αυτές καταδεικνύουν ότι η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία είναι αποτελεσματική για τη διαχείριση της ρινίτιδας σε παιδιά που επιλέγονται και παρακολουθούνται από ειδικούς. Τα αλλεργιογόνα που έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία, σε υπογλώσσια ανοσοθεραπεία, σε παιδιατρικό πληθυσμό για την αλλεργική ρινίτιδα είναι γύρη από *Phleum pratense*, μείγμα 5-αγρωστωδών, περδικάκι, σημύδα και ακάρεια οικιακής σκόνης. Ελληνική μελέτη με SLIT σε γύρη της ελιάς έδειξε βελτίωση μόνο στα συμπτώματα¹⁰ και μία μελέτη με αγρωστώδη ήταν αρνητική.¹¹

Πρόσφατη ανασκόπηση των κλινικών δοκιμών με υπογλώσσια ανοσοθεραπεία στις Ηνωμένες Πολιτείες¹² τόνισε τη σημαντική αξία 2 νέων μελετών σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε εκχύλισμα γύρης αγρωστωδών.^{13,14}

6.2. Άσθμα

Η μελέτη του Tari εξέτασε και τη δράση της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας στα παιδιά με άσθμα. Η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία βελτίωσε τόσο την ειδική όσο και τη μη ειδική βρογχική υπεραντιδραστικότητα.²

Μία ιταλική μελέτη διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της υπογλώσσας ανοσοθεραπείας σε ακάρεα μετά από 2 έτη θεραπείας. Υπήρξε σημαντική μείωση των συμπτωμάτων του άσθματος ($P=0,0001$) και στη χρήση φαρμάκων ($P=0,0001$), στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου ($N=12$) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου-placebo ($N=12$). Η οπτική αναλογική κλίμακα (visual analogue score) βελτιώθηκε στα συνολικά συμπτώματα του άσθματος στην ομάδα με SLIT ($P=0,0001$), αλλά όχι στην ομάδα με placebo.¹⁵

Επιπλέον μελέτες έχουν δημοσιευθεί και δείχνουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της υπογλώσσας ανοσοθεραπείας σε παιδιά με άσθμα και ευαισθητοποίηση στα ακάρεα της οικιακής σκόνης.^{16,17} Ενώ εργασία σε 97 ευαισθητοποιημένα σε ακάρεα παιδιά με άσθμα από την Ταϊβάν έδειξε ότι η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία ήταν αποτελεσματική όχι μόνο στη βελτίωση συμπτωμάτων, αλλά και των πνευμονικών δοκιμασιών.¹⁸

Αντίθετα, δύο άλλες μελέτες διπλές τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, με υπογλώσσια ανοσοθεραπεία στα ακάρεα σε παιδιά ήταν αρνητικές.^{19,20}

Σε παιδιά ευαίσθητα στη γύρη ελιάς βελτιώθηκε η βαθμολογία στην κλίμακα δύσπνοιας, αλλά όχι το σκορ στη φαρμακευτική αγωγή.¹⁰ Μετα-ανάλυση όλων των μελετών διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένων (DBPC-RCT) της υπογλώσσας ανοσοθεραπείας σε παιδιά με άσθμα έδειξε σημαντική μείωση τόσο σε συμπτώματα ($P=0,02$) όσο και τη χρήση φαρμάκων ($P=0,007$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, όλες αυτές οι μελέτες ήταν μικρές σε μέγεθος (συνολικός αριθμός ασθενών 441) και η δύναμη του αποτελέσματος ήταν, στην καλύτερη περίπτωση μέτρια.²¹

Μία από τις πρόσφατες μεγάλες μελέτες για υπογλώσσια ανοσοθεραπεία αξιολόγησε τη δράση των δισκίων αγρωστωδών για το άσθμα σε παιδιά και εφήβους 5 έως 16 ετών. Τα συμπτώματα του άσθματος (βήχας, συριγμός, δύσπνοια και τα συμπτώματα μετά από άσκηση) μειώθηκαν σημαντικά, ενώ η χρήση τής κατ' επείγουσα φαρμακευτικής αγωγής μειώθηκε, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά.⁷

Παρόμοια καλά αποτελέσματα για άσθμα από αγρωστώδη είχε και δεύτερη μελέτη τόσο σε ασφάλεια όσο και αποτελεσματικότητα.²²

Δεν υπάρχει σαφής συναίνεση ως προς τη χρήση της υπογλώσσας ανοσοθεραπείας σε αλλεργικά παιδιά με συμπτώματα άσθματος, ειδικά σε εκείνα με αλλεργία σε γύρεις και ταυτόχρονη αλλεργική ρινίτιδα.^{23,24} Οι γύρεις αλλεργιογόνων που έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στον παιδιατρικό πληθυσμό για το αλλεργικό άσθμα με υπογλώσσια ανοσοθεραπεία είναι η γύρη από αγρωστώδη και σημύδα ενώ εκχύλισμα γύρης από παριετάρια δεν έδειξε αποτελεσματικότητα.²⁵

Επιπλέον, καμία από τις μελέτες δεν αναφέρει αντικειμενικές παραμέτρους διάγνωσης του άσθματος, και η σαφής διάγνωση του άσθματος από γύρεις σε αυτούς τους ασθενείς είναι αμφισβητήσιμη.

Οι μελέτες με υπογλώσσια ανοσοθεραπεία σε ασθματικούς ασθενείς γενικά επιτρέπουν τη χρήση αγωγής συντήρησης ή και κατ' επείγουσα αγωγής και έτσι η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία δεν πρέπει να προταθεί ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του άσθματος.

6.3. Υποδόρια έναντι υπογλώσσας ανοσοθεραπείας σε αναπνευστική αλλεργία

Δημοσίευση ισχυρά τεκμηριωμένη παρά των μικρό αριθμό ασθενών (RDBPC double-blind double-dummy) σύγκρινε υποδόρια και υπογλώσσια ανοσοθεραπεία σε ακάρεα. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι και οι δύο θεραπείες είναι αποτελεσματικές, η υποδόρια όμως περισσότερο από την υπογλώσσια. Και οι δύο θεραπείες βελτίωσαν τα συμπτώματα της ρινίτιδας και του άσθματος και το σκορ φαρμακευτικής αγωγής, αλλά οι αλλαγές ήταν στατιστικά σημαντικές, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, μόνο στην ομάδα υποδόριας ανοσοθεραπείας. Επίσης, η απάντηση σε ρινική πρόκληση με ακάρεα βελτιώθηκε και στις δύο ομάδες, αλλά η βρογχική πρόκληση με ακάρεα βελτιώθηκε μόνο στην ομάδα υποδόριας ανοσοθεραπείας, συνοδευόμενη και από τη μείωση των, μετά την πρόκληση, ηωσινοφίλων στο βρογχοψελιδικό έκπλυμα. Παρόμοιες ανοσολογικές μεταβολές (μείωση της ειδικής-IgE για ακάρεα, και άνοδος IL-10) παρατηρήθηκαν και σε υποδόρια και σε ενέσιμη ανοσοθεραπεία, με την εξαίρεση της στατιστικά σημαντικής αύξησης της IgG4 για τα ακάρεα, μόνο στην ομάδα με ενέσιμη ανοσοθεραπεία.²⁶

Αντίστοιχη μελέτη με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών αλλά μικρότερης ισχύος σύγκρινε υπογλώσσια έναντι υποδόριας μόνο φαρμακοθεραπείας. Δεν βρήκε

καμία διαφορά μεταξύ υποδόριας και της υπογλώσσιας σε οποιαδήποτε από τις πολλές παραμέτρους που εξετάστηκαν.¹⁷

6.4. Τροφική αλλεργία

Κλινικές μελέτες με υπογλώσσια ανοσοθεραπεία, σε μικρό αριθμό παιδιών με τροφική αλλεργία, έδειξαν ότι είναι ικανή να προκαλέσει απευαισθητοποίηση αλλά χρειάζονται μακροχρόνιες μελέτες για το αν μπορεί να δημιουργήσει και ανοχή.²⁷

Η από του στόματος απευαισθητοποίηση (oral induce tolerance) έδειξε να υπερτερεί σε σχέση με την υπογλώσσια ανοσοθεραπεία, σε παιδιά με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα, στη δημιουργία απευαισθητοποίησης αλλά το αποτέλεσμα χάθηκε μία βδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας.²⁸

6.5. Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία

σε άλλες αλλεργικές καταστάσεις σε παιδιά

Μελέτη σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα και ευαισθητοποίηση στα ακάρεα έδωσε θετικά αποτελέσματα.²⁹

Εργασία τυχαioποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (DBPC-RCT) έδειξε αποτελεσματικότητα σε παιδιά με δερματικά και αναπνευστικά συμπτώματα που προκαλούνται από φυσικό λάστιχο (latex). Στον πρώτο χρόνο, ανοσοθεραπεία σε λατέξ μείωσε τη βαθμολογία των συμπτωμάτων και εμπόδισε αντιδράσεις που επάγονται από φρούτα με διασταυρούμενη αλλεργία.³⁰

Όλες αυτές οι εργασίες έχουν ανοίξει μια λεωφόρο για να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας σε αλλεργικά παιδιά που πάσχουν από αλλεργίες διαφορετικές από τα παραδοσιακά εποχικά ή ολοετή αεροαλλεργιογόνα.

Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιωθούν περαιτέρω κλινικές ενδείξεις.

6.6. Ασφάλεια στα παιδιά

Η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία εισήχθη με στόχο να μειωθούν οι παρενέργειες και να αυξηθεί η ασφάλεια. Δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των παιδιών και ενηλίκων³¹ και η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως αυτοπεριοριζόμενες) είναι τοπικές αντιδράσεις στον βλεννογόνο του στόματος (φαγούρα και οίδημα) και του γαστρεντερικού συστήματος. Μόλις λίγες περιπτώσεις θεωρήθηκαν μέτριες/σοβαρές και απαιτήθηκε ιατρική παρέμβαση. Χρειάζεται όμως να αποκτηθεί μεγαλύτερη εμπειρία σε σχέση με τη χρήση πολλών έναντι ενός αλλεργιογόνων. Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με ένα μόνο αλλεργιογόνο είναι η πιο κοινή πρακτική στην Ευρώπη σε αντίθεση με τις ΗΠΑ, τη Λατινική Αμερική και κάποια άλλα μέρη του κόσμου που χρησιμοποιούνται κυρίως πολλαπλά αλλεργιογόνα.

Υπάρχουν μελέτες, που η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με πολλαπλά αεροαλλεργιογόνα αναφέρθηκε να είναι τόσο ασφαλής όσο και με ένα μόνο αλλεργιογόνο.^{32,33}

6.7. Ερωτηματικά που πρέπει να απαντηθούν

Μια σειρά από θέματα που αφορούν στη χρήση υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας σε παιδιά πρέπει να επιλυθούν:

1. Δοσολογία

- Ποια είναι η βέλτιστη δόση των αλλεργιογόνων εκτός της γύρης από αγρωστώδη στα παιδιά;
- Ποια είναι η βιοδιαθεσιμότητα των σταγόνων και των δισκίων στα παιδιά, και πώς αυτό θα επηρεάσει τη βέλτιστη δόση;
- Διατηρείται η αποτελεσματικότητα με πολλαπλά μη διασταυρούμενης αντίδρασης αλλεργιογόνα;
- Ποια είναι η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας για να διατηρηθούν μακροχρόνια αποτελέσματα;

2. Ενδείξεις

- Πόσο αποτελεσματική είναι σε παιδιά που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακοθεραπεία;
- Ποια είναι η μακροχρόνια αποτελεσματικότητά της;
- Μπορεί να είναι πρόληψη των αναπνευστικών αλλεργιών στα παιδιά που έχουν μόνο έκζεμα, ή πρόληψη του επίμονου άσθματος σε παιδιά που έχουν μόνο ρινίτιδα;
- Μπορεί να χρησιμοποιείται σε παιδιά <4 ετών;

3. Άλλα αλλεργιογόνα

- Ποια είναι η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και βέλτιστη δοσολογία για την αλλεργία σε φυσικό λάστιχο (Latex);

- Ποια είναι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας έναντι της από του στόματος ανοσοθεραπείας για τις τροφικές αλλεργίες, π.χ στο γάλα, φιστίκι, ή φουντούκι;

Βιβλιογραφία

1. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014, 7:6
2. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990, 18:277–284
3. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 97: 141–148
4. Roder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008, 19:197–207
5. Larenas-Linnemann D. Sublingual immunotherapy in children: more optimism today. *Pediatr Allergy Immunol* 2009, 20:399–400
6. Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy* 2006, 61:1177–1183
7. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:167–173
8. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:160–166
9. Roder E, Berger MY, Hop WC, Bernsen RM, de Groot H, Gerth van Wijk R. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:892–898
10. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T et al. Doubleblind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998, 53:662–672
11. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004, 59:498–504
12. Park D, Daher N, Blaiss MS. Adult and pediatric clinical trials of sublingual immunotherapy in the USA. *Expert Rev Clin Immunol* 2012, 8:557–564
13. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP: Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:64–71, e61–64
14. Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, Adelt T, Sandner B, Trebas-Pietras E et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130:886–893, e885
15. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000, 55:842–849
16. Bahceciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001, 32:49–55
17. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010, 40:922–932
18. Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multicenter, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med* 2006, 100:1374–1383
19. Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (Dpt) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997, 8:21–27
20. Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combebias A, Andre C. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol* 2007, 18:47–57
21. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008, 133:599–609
22. Stelmach I, Kaczmarek-Wozniak J, Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Jerzynska J. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clin Exp Allergy* 2009, 39:401–408
23. Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Gomez M, Zernotti ME, Canonica GW. New perspectives in the treatment of allergic rhinitis and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007, 7:201–206
24. Cox L. Sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis and asthma: efficacy, safety, and practical considerations. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007, 7:410–420
25. Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G. Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to Parietaria pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy* 2003, 33:1641–1647

26. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012, 157:288–298
27. Kim EH, Bird JA, Kulis M, Laubach S, Pons L, Shreffler W et al Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:640–646, e641
28. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:448–455, e441–445
29. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:164–170
30. Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, Azzari C, Novembre E et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2006, 22:1515–1522
31. Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Canonica GW. The safety of allergen specific sublingual immunotherapy. *Curr Drug Saf* 2007, 2:117
32. Agostinis F, Foglia C, Landi M, Cottini M, Lombardi C et al. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children. *Allergy* 2008, 63:1637–1639
33. Swamy RS, Reshamwala N, Hunter T et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130:215e224.e7

7. Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία σε Πολυαλλεργικό Ασθενή

N. Κουτσοστάθης

7.1. Εισαγωγή

Σε μελέτη του γενικού πληθυσμού στην Ευρωπαϊκή Ένωση συμμετείχαν 11.355 άτομα με μέση ηλικία τα 34 έτη και ελέγχθηκαν με 9 δερματικά τεστ, 4 ειδικές IgE στον ορό και δύο τοπικά αλλεργιογόνα ανάλογα με την περιοχή. Ανάλογα με το κέντρο και τη μέθοδο βρέθηκε το 32,2–41,8% να είναι ευαισθητοποιημένοι, 16,2–19,6% μονοευαισθητοποιημένοι και 12,8–25,3% πολυευαισθητοποιημένοι.¹ Δηλαδή ένα μεγάλο κομμάτι του πληθυσμού είναι ευαισθητοποιημένοι και οι πιο πολλοί από αυτούς είναι πολυευαισθητοποιημένοι. Η πολυευαισθησία αυξάνει ακόμη περισσότερο στους ασθενείς που επισκέπτονται τους αλλεργιολόγους όπως π.χ. στη Γαλλία το 62% από 4227 ασθενείς σε 264 ιατρούς ήταν πολυευαισθητοποιημένοι.² Έτσι

λοιπόν είναι περισσότερες οι φορές που ένας αλλεργιολόγος θα συναντήσει έναν πολυευαισθητοποιημένο ασθενή με αλλεργική ρινίτιδα ή/και άσθμα και θα πρέπει να σκεφθεί τόσο αν η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία (sublingual immunotherapy, SLIT) είναι αποτελεσματική, όσο και την επιλογή των αλλεργιογόνων της SLIT.

Αν και δεν γίνεται σαφής διαχωρισμός, μια χρήσιμη διάκριση αφορά στον πολυαλλεργικό ασθενή, ο οποίος είναι ο πολυευαισθητοποιημένος ασθενής για τη νόσο του οποίου παίζουν κλινικά σημαντικά ρόλο περισσότερα από ένα αλλεργιογόνα.

7.2. Είναι αποτελεσματική η SLIT

με ένα μόνο αλλεργιογόνο

σε έναν πολυευαισθητοποιημένο όπως είναι

σε έναν μονοευαισθητοποιημένο ασθενή;

Δεδομένου ότι μικρό μόνο ποσοστό των αλλεργικών ασθενών είναι μονοευαισθητοποιημένοι, οι ως τώρα περισσότερες κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας θα έχουν πραγματοποιηθεί σε πολυευαισθητοποιημένους συμμετέχοντες (εκτός βέβαια και αν η μονοευαισθησία αποτελεί κριτήριο ένταξης μιας μελέτης). Οι περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν τεστ ευαισθητοποίησης με εκχυλίσματα αλλεργιογόνων κατά την ένταξη των ασθενών. Οι Malling et al³ εκτέλεσαν μια post hoc ανάλυση μιας πρόσφατης πολυεθνικής διπλής τυφλής ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο (double-blind, placebo-controlled, DBPC) κλινικής δοκιμής, καλής ισχύος, με υπογλώσσιο δισκίο με 5 γύρεις γρασιδιού σε 628 ενήλικες με μέτρια-σοβαρή ρινοεπιπεφυκίτιδα.⁴ Διέκριναν τρεις ομάδες: ομάδα placebo, και ανάλογα με το προφίλ ευαισθητοποιήσεων μονοευαισθητοποιημένοι και πολυευαισθητοποιημένοι. Το μέσο σκορ συμπτωμάτων ρινοεπιπεφυκίτιδας ανάμεσα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και στις δύο ομάδες θεραπείας δεν διέφερε σημαντικά ανάλογα με το προφίλ ευαισθητοποίησης. Οι Malling et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το καθεστώς ευαισθητοποίησης δεν ήταν μια σημαντική αρχική συν-μεταβλητή και ότι «η σχέση κινδύνου-οφέλους επικυρώνει τη χρήση του 300 IR (πέντε γύρεις γρασιδιού) σε δισκία στην κλινική πράξη σε αυτές τις υποομάδες ασθενών, ανεξάρτητα από το προφίλ ευαισθητοποίησης». Ωστόσο, η εν λόγω μελέτη χρησιμοποίησε έναν στενό ορισμό της πολυευαισθησίας/

πολυαλλεργίας. Δηλαδή συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ασθενείς ευαίσθητοι και σε άλλα αλλεργιογόνα εκτός του γρασιδιού μόνον όμως εάν τα εν λόγω αλλεργιογόνα δεν συνεισέφεραν σε συμπτώματα κατά την εποχή γυρεοφορίας του γρασιδιού. Ως εκ τούτου μια κοινή κλινική κατάσταση, δηλαδή πάνω από μία εποχικές αλλεργίες ή ταυτόχρονη αλλεργία σε ένα ή περισσότερα ολοετή αλλεργιογόνα, όπως σε τρίχωμα ζώων ή ακάρεα, δεν ελήφθη υπ' όψιν σε αυτή τη μελέτη.

Τα αποτελέσματα μιας παρόμοιας post hoc ανάλυσης του πρώτου έτους μιας τριετούς DBPC μελέτης,⁵ με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της SLIT με μία άπαξ ημερήσια ταμπλέτα με *Phleum pratense*, αναφέρθηκαν από τους Emminger et al.⁶ Συγκεκριμένα 568 ενήλικες ασθενείς με ρινοεπιπεφυκίτιδα σε γύρη γρασιδιού ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες ευαισθητοποίησης: μονοευαισθητοποιημένοι σε γύρη γρασιδιού, πολυευαισθητοποιημένοι στη γύρη γρασιδιού και τη γύρη δένδρων (και πιθανώς άλλα αλλεργιογόνα), και πολυευαισθητοποιημένοι στη γύρη γρασιδιού και τουλάχιστον ένα άλλο αλλεργιογόνο (αλλά όχι γύρη δένδρων). Ένας στενός ορισμός της πολυευαισθησίας/πολυαλλεργίας πάλι εφαρμόστηκε, δηλαδή ασθενείς με συγχυτικές αλλεργίες την περίοδο της γυρεοφορίας του γρασιδιού δεν συμπεριλήφθηκαν. Συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, όλες οι 3 ομάδες ευαισθητοποίησης είχαν σημαντικά χαμηλότερα ημερήσια συμπτώματα και σκορ φαρμάκων. Ως εκ τούτου, η SLIT με ένα αλλεργιογόνο και πάλι βρέθηκε να είναι κλινικά αποτελεσματική σε αμφοτέρους μονοευαισθητοποιημένους και πολυευαισθητοποιημένους ασθενείς.

Οι Ciprandi et al⁷⁻⁹ έχουν δημοσιεύσει αρκετές μελέτες σχετικά με τη χρήση της SLIT με ένα κυρίως αλλεργιογόνο σε πολυευαισθητοποιημένους ενήλικες και παιδιά. Σε μια προοπτική ανοικτή μελέτη παρατήρησης σε πολυευαισθητοποιημένους ενηλίκους ασθενείς με επιβεβαιωμένα αλλεργική ρινίτιδα ή/και άσθμα οι 165 έλαβαν SLIT με ένα αλλεργιογόνο και οι 65 έλαβαν SLIT με μείγμα 2 αλλεργιογόνων.⁷ Ο μέσος όρος δερματικών ευαισθητοποιήσεων ανά ασθενή ήταν 3,65 με το πιο συνηθισμένο αλλεργιογόνο να είναι το γρασίδι (81,6%), η *Parietaria* (48,4%), και είδη ακάρεων (46,7%). Η σημαντική μείωση των συμπτωμάτων και της φαρ-

μακευτικής αγωγής συνολικά στον πληθυσμό της μελέτης και η έλλειψη συστηματικών αντιδράσεων μετά από έναν χρόνο θεραπείας και στις δύο ομάδες, ώθησε τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι η SLIT με ένα αλλεργιογόνο (χορηγήθηκε σε 71% του ασθενούς) ήταν ασφαλής και αποτελεσματική στους πολυευαισθητοποιημένους ασθενείς. Τα αποτελέσματα στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με ένα και δύο αλλεργιογόνα δεν αναφέρθηκαν ξεχωριστά. Σε παρόμοια ομάδα 167 πολυευαισθητοποιημένων ασθενών που έλαβαν SLIT θεραπεία κατά κύριο λόγο με εκχύλισμα ενός αλλεργιογόνου (γρασίδι ή ακάρεα) ανέφεραν ότι το μέσο σκορ στο ερωτηματολόγιο της ποιότητας ζωής για τη ρινοεπιπεφυκίτιδα βελτιώθηκε από 3,96 κατά την έναρξη σε 2,89 μετά από έναν χρόνο ανοσοθεραπείας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (μείωση κατά 1 μονάδα του σκορ θεωρείται κλινικά σημαντική). Σε παρόμοια ανοικτή μελέτη σε 134 ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα σε ακάρεα το σκορ ρινικών συμπτωμάτων βελτιώθηκε και στις δύο ομάδες μετά ένα έτος θεραπείας και δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ μονοευαισθητοποιημένων και πολυευαισθητοποιημένων.¹⁰

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι πρόσφατες, καλά σχεδιασμένες και καλής ισχύος κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η SLIT με μόνο το εκχύλισμα γρασιδιού ήταν το ίδιο αποτελεσματική σε μονοευαισθητοποιημένους και πολυευαισθητοποιημένους ασθενείς, με τη σημείωση ότι οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν άλλο αλλεργιογόνο που να συνεισφέρει κλινικά εντός της εποχής του γρασιδιού.¹¹

7.3. Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με περισσότερα του ενός αλλεργιογόνου σε πολυευαισθητοποιημένο ασθενή

7.3.1. Μείγματα αλλεργιογόνων. Αν και οι μελέτες της ανοσοθεραπείας αναφέρονται σε εκχύλισμα με ένα μόνο αλλεργιογόνο αυτό είναι μια απλούστευση. Δεν υπάρχει μονοθεραπεία. Κάθε φυσικό εκχύλισμα περιέχει πολλές πρωτεΐνες-αλλεργιογόνα που δεν έχουν διασταυρούμενη αντιδραστικότητα. Ως παράδειγμα το εκχύλισμα από γύρη αρτεμισίας περιείχε 42 ξεχωριστά αντιγόνα που ανιχνεύθηκαν με διασταυρούμενη ανοσοηλεκτροφόρηση με αντιγόνο κουνελιού (crossed immunoelectrophoresis, CIE).¹² Στον ορό από 29 ασθενείς αλλεργικούς σε γύρη αρτεμισίας βρέθηκε ότι τα 10 από τα 42 ήταν αλλερ-

γιογόνα (ένα μείζον, πέντε ενδιάμεσα και τέσσερα ελάσσονα). Παρόμοια αποτελέσματα έχουμε και σε μελέτες που αφορούν στην αλλεργία στη γάτα.¹³ Ακόμη και οι επιμέρους αλλεργιογόνες πρωτεΐνες στα εκχυλίσματα δεν συνιστούν μονοθεραπεία, αφού κάθε τέτοια πρωτεΐνη εκφράζει συνήθως διαφόρους B- και T-επίτοπους.¹⁴ Ως εκ τούτου, η ανοσοθεραπεία με εκχυλίσματα από φυσικά αλλεργιογόνα είναι στην ουσία πολλαπλών αλλεργιογόνων ή τουλάχιστον πολλαπλών επιτόπων.

Ποιες λοιπόν είναι οι διαφορές μεταξύ της ανοσοθεραπείας με ένα και με πολλά αλλεργιογόνα; Έχει προταθεί ότι η ανοσοθεραπεία με πολλά αλλεργιογόνα μπορεί να έχει τα εξής μειονεκτήματα: (α) τα πρόσθετα εκχυλίσματα να προκαλέσουν αραίωση όλων των εκχυλισμάτων και έτσι δεν χορηγείται μία αποτελεσματική θεραπευτική δόση, (β) ότι μπορεί μέσω ενζυμικής πρωτεολυτικής δράσης (πρωτεάσες) να υπάρχουν επιβλαβή αποτελέσματα του ενός εκχυλίσματος πάνω στο άλλο στο μείγμα και, (γ) στην υπογλώσσια χορήγηση συγκεκριμένα να υπάρχει περιορισμένη ικανότητα απορρόφησης του υπογλώσσίου βλεννογόνου, έτσι ώστε τα πολλά εκχυλίσματα να ανταγωνίζονται για την απορρόφησή τους.

α. Αραίωση σε δόσεις μη αποτελεσματικές

Σε μελέτες στις ΗΠΑ στο μείγμα αλλεργιογόνων που παρασκευάζεται από τους αλλεργιολόγους έχει φανεί ότι, αν υπάρχει η απαιτούμενη δόση του μείζονος αλλεργιογόνου, δεν παίζει ρόλο αν στο υπόλοιπο του διαλύματος προστεθεί και άλλο εκχύλισμα ή διαλύτης.¹⁵ Κάτι που σημαίνει ότι η ανοσοθεραπεία με περισσότερα του ενός αλλεργιογόνων στο ίδιο διάλυμα μπορεί να είναι αποτελεσματική, εφόσον χορηγείται η ελάχιστη θεραπευτική δόση. Στην Ελλάδα και γενικότερα στην Ευρώπη γίνεται συνήθως ανάμειξη δύο ή τριών αλλεργιογόνων λόγω του κινδύνου αραίωσης σε μη αποτελεσματικές δόσεις.

β. Πρωτεόλυση τους ενός εκχυλίσματος από το άλλο και επιλογή των αλλεργιογόνων

Ένα εκχύλισμα που περιέχει πρωτεάσες μπορεί να υποβαθμίσει άλλο σε μείγμα πολλών αλλεργιογόνων.^{16,17} Αυτή η δραστηριότητα έχει βρεθεί σε όλα τα εκχυλίσματα των μυκήτων.¹⁷ Δραστηριότητα πρωτεάσης έχει επίσης αναφερθεί σε εκχυλίσματα κατσαρίδας, αλλά δεν φαίνεται να υπάρχει σε εκχυλίσματα α-

κάρων οικιακής σκόνης στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα οποία παρασκευάζονται από πλυμένα σώματα ακάρεων, αντί από μέσο καλλιέργειας μυκήτων, το οποίο είναι πλούσιο σε σφαιρίδια κοπράνων που περιέχουν ισχυρές πρωτεάσες, όπως συμβαίνει στην Ευρώπη.¹⁸ Ως αποτέλεσμα, στις ΗΠΑ συνιστάται ότι η γύρη, τρίχωμα ζώων και εκχυλίσματα ακάρεων οικιακής μπορούν να αναμιχθούν, αλλά μύκητες και εκχυλίσματα κατσαρίδας θα πρέπει να τοποθετηθούν σε ένα ξεχωριστό φιαλίδιο.^{17,18} Για την Ευρώπη είναι πολύ πιθανό τα ακάρεα της οικιακής σκόνης να περιέχουν πρωτεάσες και θα πρέπει και αυτά να τοποθετηθούν σε ξεχωριστό φιαλίδιο.

γ. Μειωμένη απορροφητική ικανότητα του υπογλώσσίου βλεννογόνου

Όταν ένα εκχύλισμα αλλεργιογόνου εγχέεται υποδορίως, μπορεί να υπάρχει ανοσολογικός ανταγωνισμός μεταξύ των συστατικών του, αλλά το ποσό που εισέρχεται στο σώμα εξαρτάται αποκλειστικά από τη συγκέντρωση και την ποσότητα του αλλεργιογόνου εκχυλίσματος. Ο υπογλώσσιος βλεννογόνος, αντιθέτως, είναι περιορισμένη σε έκταση και δεν είναι μια απορροφητική επιφάνεια συνήθως. Ως εκ τούτου δεν είναι απίθανο να θεωρηθεί ότι υπάρχει ένα όριο ως προς το πόση πρωτεΐνη μπορεί να απορροφηθεί από τον υπογλώσσιο βλεννογόνο σε μια δεδομένη χρονική περίοδο. Αυτή η πιθανότητα ίσως υποστηρίζεται και από τη σχετική απουσία μιας δοσοεξαρτώμενης σχέσης της SLIT τόσο σε θέματα αποτελεσματικότητας, όσο και ανεπιθύμητων αντιδράσεων.¹⁹ Οι Bordignon και Burastero²⁰ χορήγησαν υπογλωσσίως χαμηλή δόση αλλεργιογόνου (το ένα πέμπτο της συνήθους SLIT δόσης), είτε μία (1-3), δύο (2-3) ή τρεις φορές (3-3) την ημέρα τον πρώτο χρόνο σε 64 ασθενείς με εποχική αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα σε γρασίδι ή σε γύρη σημύδας. Τον δεύτερο χρόνο όλοι έλαβαν από μία σταγόνα τρεις φορές ημερησίως και συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου, που ήταν ομάδα χωρίς θεραπεία. Η χορηγούμενη συνολική μηνιαία δόση SLIT αντιστοιχούσε σε 0,56, 0,37 και 0,18 φορές αντίστοιχα της αντίστοιχης μηνιαίας SCIT. Η δερματική αντιδραστικότητα μειώθηκε στην ομάδα 3-3 στο πρώτο έτος και σε όλες τις ομάδες στο δεύτερο έτος. Η χρήση φαρμάκων μειώθηκε κατά το πρώτο έτος της θεραπείας στις 3-3 και 2-3 ομάδες και στο δεύτερο έτος σε όλες τις ομάδες. Οι συγγραφείς συ-

μπέραναν ότι ο αριθμός των ημερήσιων χορηγήσεων φαίνεται να συσχετίζεται με την αποτελεσματικότητα της SLIT υποδηλώνοντας ότι οι πολλαπλές ημερήσιες δόσεις μπορεί να παρέχουν σημαντικότερο ρόλο στη συνολική απορρόφηση του αλλεργιογόνου μέσω του στοματικού βλεννογόνου συγκριτικά με τη συγκέντρωση ή την αθροιστική ποσότητα του αλλεργιογόνου. Δυστυχώς η συνολική ποσότητα του αλλεργιογόνου δεν ήταν η ίδια και στις τρεις ομάδες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους, έτσι ώστε η μελέτη αυτή απλώς να υποδηλώνει ότι υπάρχει μια περιορισμένη απορροφητική ικανότητα του υπογλώσσου βλεννογόνου.

7.4. Είναι αποτελεσματική η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με περισσότερα από ένα αλλεργιογόνα σε πολυαλλεργικό ασθενή;

Υπάρχουν ελάχιστες μελέτες αποτελεσματικότητας για τη SLIT με πολλαπλά αλλεργιογόνα. Προκειμένου να εξεταστεί αν η αποτελεσματικότητα της SLIT με ένα μόνο αλλεργιογόνο μειώνεται όταν συνδυάζεται με άλλα εκχυλίσματα αλλεργιογόνων, οι Amar et al²¹ τυχαιοποίησαν 54 ασθενείς σε μία από τις τρεις ακόλουθες θεραπείες 10-μηνών: (α) με εικονικό φάρμακο, (β) με ένα μόνο αλλεργιογόνο SLIT (τυποποιημένο εκχύλισμα γρασιδιού timothy χορηγούμενο σε σταγόνες: 19 μg του Phl p 5 ημερησίως) και (γ) με πολλά αλλεργιογόνα SLIT (η ίδια δόση του εκχυλίσματος timothy συν 9 επιπλέον εκχυλίσματα γύρης). Οι ασθενείς σημείωσαν τα συμπτώματά τους και τη λήψη φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εποχής γυρεοφορίας σε γρασίδι το 2008 στο Denver του Colorado. Οι συγγραφείς αναφέρονται στους ασθενείς ως κυρίως πολυευαισθητοποιημένους σύμφωνα με τα αποτελέσματα των δερματικών δοκιμασιών. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα συμπτώματα ή στη φαρμακευτική αγωγή έναντι του εικονικού φαρμάκου και στις δύο ομάδες θεραπείας της SLIT. Οι ερευνητές απέδωσαν το εύρημα αυτό στην πολύ χαμηλή γυρεοφορία στο γρασίδι τη χρονιά εκείνη και στο μικρό μέγεθος του δείγματος. Ωστόσο, σημαντικές αλλαγές υπήρξαν σε διάφορες ανοσολογικές παραμέτρους στο τέλος της θεραπείας. Συγκεκριμένα η ομάδα με τα πολλά αλλεργιογόνα είχε μικρότερη αύξηση IgG4 και της INF-γ συγκριτικά με την ομάδα SLIT με ένα αλλεργιογόνο και αυτό οδήγησε τους Amar et al να προτείνουν ότι η συγχορήγηση πολλαπλών

αλλεργιογόνων παρέμβαινε με την αποτελεσματικότητα της SLIT θεραπείας με timothy.

Μια άλλη μελέτη ανοικτή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη διάρκειας 4 ετών σε 48 ασθενείς με ρινοεπιπεφυκίτιδα και ήπιο άσθμα σε σημύδα και σε γρασίδι έδειξε ότι η θεραπεία με SLIT σε δύο εποχικές ευαισθησίες με τα αντίστοιχα αλλεργιογόνα ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη θεραπεία της κάθε εποχικής αλλεργίας με το αντίστοιχο ένα αλλεργιογόνο μέσω SLIT.²² Συγκεκριμένα οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες: (α) SLIT με εκχύλισμα σημύδας, (β) SLIT με γρασίδι, (γ) SLIT με σημύδα και γρασίδι, και (δ) μόνο φάρμακο. Στους ασθενείς με θεραπεία σε σημύδα και γρασίδι, τα εκχυλίσματα δεν αναμείχθηκαν σε ένα φιαλίδιο αλλά λαμβάνονταν υπογλωσσώς ταυτόχρονα. Οι ασθενείς που έλαβαν SLIT σε γρασίδι μόνο, γύρη σημύδας μόνο, ή και τα δύο παρουσίασαν σημαντική κλινική βελτίωση στις αντίστοιχες εποχές των αλλεργιογόνων που έκαναν θεραπεία συγκριτικά με τις αρχικές τιμές τους και με την ομάδα με μόνο φαρμακευτική αγωγή.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς που λάμβαναν SLIT μόνο σε γρασίδι ή μόνο σε σημύδα παρουσίασαν βελτίωση κατά τη διάρκεια της γυρεοφορίας και του άλλου αλλεργιογόνου, στο οποίο δεν έκαναν SLIT και η οποία παρατήρηση παρέμεινε ανεξήγητη. Επίσης στην εποχή του γρασιδιού καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στο σκορ ή στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γρασίδι και σημύδα (διπλή) έναντι της μονής με γρασίδι, ενώ και οι δύο ομάδες ήταν σαφώς καλύτερες συγκριτικά με την ομάδα της SLIT με σημύδα μόνο. Το αντίθετο ακριβώς συνέβη κατά τη διάρκεια της γυρεοφορίας της σημύδας. Δηλαδή η ταυτόχρονη διπλή υπογλώσσια δεν μείωσε την αποτελεσματικότητά της συγκρινόμενη με τη μόνη υπογλώσσια με κάθε ένα από τα αλλεργιογόνα.

7.5. Υπάρχει διαφορά στην ασφάλεια της υπογλώσσιας με ένα και της υπογλώσσιας με περισσότερα του ενός αλλεργιογόνα;

Σχετικά με την ασφάλεια δύο μελέτες ειδικά σχεδιασμένες να συγκρίνουν την ασφάλεια της SLIT ενός αλλεργιογόνου έναντι πολλών σε παιδιά και ενήλικες δεν βρήκαν διαφορές στη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων.^{23,24}

Συγκεκριμένα οι Agostinis et al²³ θέλησαν να διαπιστώσουν αν η SLIT με πολλά αλλεργιογόνα αυξάνει τον κίνδυνο παρενεργειών. Από 433 παιδιά (ηλικίας 3–18 ετών), τα 179 έλαβαν από την ίδια εταιρεία σκεύασμα με ένα εκχύλισμα (γρασιδί ή σημύδα ή Parietaria) και τα 254 έλαβαν ένα μείγμα από γύρεις γρασιδιού/δένδρων/αγριόχορτων. Κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης, που κυμάνθηκε από 6 έως 24 μήνες, το 42,5% της ομάδας SLIT με ένα αλλεργιογόνο είχε σημειώσει μια ανεπιθύμητη αντίδραση στα ημερήσια ημερολόγιά τους σε σύγκριση με το 40,3% της ομάδας της SLIT με πολλαπλά αλλεργιογόνα. Οι συγγραφείς δεν παρατήρησαν κάποιες σημαντικές διαφορές προφίλ ασφάλειας μεταξύ των ομάδων.

Το ίδιο αποτέλεσμα υπήρξε και σε μελέτες που είχαν ως στόχο τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των δύο.^{7–21} Συμπερασματικά η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με περισσότερα από ένα αλλεργιογόνα δεν έχει μεγαλύτερο κίνδυνο από την υπογλώσσια με ένα αλλεργιογόνο.

7.6. Συμπεράσματα

Η πλειοψηφία των αλλεργικών ασθενών με ρινίτιδα ή και άσθμα είναι πολυευαισθητοποιημένοι, γεγονός που θέτει το ερώτημα της επιλογής των αλλεργιογόνων και της αποτελεσματικότητας της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας. Απαραίτητη προϋπόθεση για την κλινική αποτελεσματικότητα είναι η αποφυγή σημαντικής αραίωσης του τελικού διαλύματος με πολλά αλλεργιογόνα με αποτέλεσμα τη χορήγηση δόσης κατώτερης της ελάχιστης θεραπευτικής και η αποφυγή επιλογής ασύμβατων αλλεργιογόνων λόγω πρωτεολυτικής δράσης.²⁵ Η ασφάλεια δεν διαφέρει στην υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με ένα ή πολλά αλλεργιογόνα.²⁶

Σε κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας με υπογλώσσια ανοσοθεραπεία με γύρη γρασιδιού φάνηκε ότι οι πολυευαισθητοποιημένοι ασθενείς ωφελήθηκαν τουλάχιστον το ίδιο από την ανοσοθεραπεία όσο και οι μονοευαισθητοποιημένοι ασθενείς.¹¹ Αν και από έναν αριθμό μελετών φαίνεται ότι η υποδόρια ανοσοθεραπεία με περισσότερα τους ενός αλλεργιογόνα είναι αποτελεσματική, για την υπογλώσσια ανοσοθεραπεία υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες που να μπορούν να μας οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα.²⁷ Φαίνεται πάντως ότι η παρουσία πολλα-

πλών ευαισθητοποιήσεων δεν αποτελεί έναν περιοριστικό παράγοντα για τη χρήση της υπογλώσσιας ανοσοθεραπείας, όταν αυτή γίνεται με κλινικά σημαντικά αλλεργιογόνα.²⁸

Βιβλιογραφία

1. Bousquet PJ, Castelli C, Daures JP, Heinrich J, Hooper R, Sunyer J et al. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). *Ann Epidemiol* 2010, 20:797–803
2. Didier A, Chartier A, Demonet G. Specific sublingual immunotherapy: for which profiles of patients in practice? Midterm analysis of ODISSE observatory of the indication and management of respiratory allergies (rhinitis and/or conjunctivitis and/or allergic asthma) by specific sublingual immunotherapy. *Rev Fr Allergol* 2010, 50:426–433
3. Malling HJ, Montagut A, Melac M, Patriarca G, Panzner P, Seberova E et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2009, 39:387–393
4. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1338–1345
5. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:802–809
6. Emminger W, Durham SR, Riis B, Maloney J, Nolte H. The efficacy of single grass allergen-immunotherapy-tablet treatment in mono- and multi-sensitized allergic rhinitis patients: findings from a post hoc analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123(Suppl):S75
7. Ciprandi G, Cadario G, Di Gioacchino M, Gangemi S, Minelli M, Ridolo E et al. Sublingual immunotherapy in polysensitized allergic patients with rhinitis and/or asthma: allergist choices and treatment efficacy. *J Biol Regul Homeost Agents* 2009, 23:165–171
8. Ciprandi G, Cadario G, Valle C, Ridolo E, Verini M, Di Gioacchino M et al. Sublingual immunotherapy in polysensitized patients: effect on quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010, 20:274–279
9. Ciprandi G, Incorvaia C, Puccinelli P, Scurati S, Masieri S, Frati F. The POLISMAIL lesson: sublingual immunotherapy may be prescribed also in polysensitized patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010, 23:637–640
10. Lee JE, Choi YS, Kim MS, Han DH, Rhee CS, Lee CH et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with house dust mite extract in polyallergen sensitized patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011, 107:79–84
11. Calderón M, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strat-

egies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:929–923

12. Ipsen H, Formgren H, Lowenstein H, Ingemann L. Immunological and biological characterization of a mugwort (*Artemisia vulgaris*) pollen extract. *Allergy* 1985, 40:289–294
13. Lowenstein H, Lind P, Weeke B. Identification and clinical significance of allergenic molecules of cat origin. Part of the DAS 76 Study. *Allergy* 1985, 40:430–441
14. Counsell CM, Bond JF, Ohman JL Jr et al. Definition of the human T-cell epitopes of Fel d 1, the major allergen of the domestic cat. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98:884–894
15. Nelson HS. Allergen immunotherapy: where is it now? *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:769–777
16. Nelson HS, Ikle D, Buchmeier A. Studies of allergen extract stability: the effects of dilution and mixing. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98:382–388
17. Grier TJ, LeFevre DM, Duncan EA, Esch RE. Stability of standardized grass, dust mite, cat and short ragweed allergens after mixing with mold or cockroach extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 99:151–160
18. Esch ER. Allergy immunotherapy: what can and cannot be mixed? *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:659–660
19. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H et al. AAAAI/ACAAI Task Force Report: sublingual immunotherapy – a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:1021–1035
20. Bordignon V, Burastero SE. Multiple daily administrations of low-dose sublingual immunotherapy in allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy* 2006, 97:158–163
21. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *Allergy Clin Immunol* 2009, 124:150–156
22. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Zanon P, Berra D, Chiodini E et al. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 98:274–280
23. Agostinis F, Foglia C, Landi M, Cottini M, Lombardi C, Canonica GW et al. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children. *Allergy* 2008, 63:1637–1639
24. Lombardi C, Gargioni S, Cottini M, Canonica GW, Passalacqua G. The safety of sublingual immunotherapy with one or more allergens in adults. *Allergy* 2008, 63:375–376
25. Nelson HS. Specific immunotherapy with allergen mixes: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009, 9:549–553
26. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014, 28:7
27. Nelson H. Multi-allergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:763–769
28. Passalacqua G. The use of single versus multiple antigens in specific allergen immunotherapy for allergic rhinitis: review of the evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014, 14:20–24

8. Ασφάλεια Υπογλώσσας Ανοσοθεραπείας

Κ. Πίτσιος

Η ασφάλεια της υπογλώσσας ανοσοθεραπείας είναι ένα από τα βασικά της πλεονεκτήματα σε σχέση με την υποδόρια, που αντιθέτως μπορεί να προκαλέσει απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις αλλά και θάνατο.^{1,2} Η ασφάλειά της έχει καταδειχθεί μέσα από μεγάλης έκτασης τυχαioποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες και από μετα-αναλύσεις.³

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη λήψη υπογλώσσας ανοσοθεραπείας, είτε πρόκειται για σταγόνες είτε για χάπια, είναι τοπικές και δεν οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας.⁴ Βέβαια θα μπορούσε να τεθεί το ερώτημα, αν το προφίλ ασφάλειας αντικατοπτρίζει μια περιορισμένη αποτελεσματικότητα ή ακόμη και μια αμελή λήψη των δόσεων από ασθενείς με κακή συμμόρφωση. Την απάντηση δίνουν συγκριτικές μελέτες που καταλήγουν στο ότι η υπογλώσσα δεν διαφέρει σημαντικά σε αποτελεσματικότητα από την υποδόρια,⁵ ενώ η συμμόρφωση με τη SLIT φαίνεται να είναι ακόμη καλύτερη από ό,τι με την υποδόρια.^{6,7}

Σε μια ανασκόπηση σχετικά με τη SLIT συμπεριλήφθηκαν 66 δημοσιεύσεις, με πληροφορίες σχετικά με την ασφάλειά της.⁴ Οι δημοσιεύσεις αφορούσαν συνολικά σε 4378 ασθενείς και κατ' επέκταση, σε περίπου 1.181.00 δόσεις. Οι συγγραφείς της ανασκόπησης ανέφεραν πως οι τοπικές αντιδράσεις, στον στοματικό βλεννογόνο, εκδηλώθηκαν στο 40–75% των ασθενών, κυρίως κατά τη φάση έναρξης και αύξησης της δόσης και δεν οδήγησαν τους θεράποντες σε μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας.

Στην ίδια ανασκόπηση αναφέρεται πως η συχνότητα εκδήλωσης σοβαρής ανεπιθύμητης αντίδρασης, λόγω της SLIT είναι μία για κάθε 384 έτη θεραπείας (δηλαδή αν προσθέσουμε τα έτη που το σύνολο των ασθενών έχουν λάβει SLIT σε κάθε 384 αντιστοιχεί ένα επεισόδιο).⁴ Συνολικά έχουν περιγραφεί έντεκα αναφυλακτικές αντιδράσεις με τα σχετικά συμπτώματα να είναι κρίση άσθματος, κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς έμετο), οίδημα σταφυλής και κνίδωση. Ακολουθεί σύντομη αναφορά στα περιστατικά αυτά στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Περιστατικά αναφυλαξίας από SLIT.

Ασθενής	Συμπτώματα	Αλλεργιογόνο	Στάδιο
Θήλυ, 36 ετών ⁸	Κνίδωση, άσθμα	Latex	Έναρξη
Θήλυ, 31 ετών ⁹	Κνίδωση, δύσπνοια, ζάλη	Μείγμα γύρεων	Έναρξη
Θήλυ, 11 ετών ^{10,11}	ΑΟ, κοιλιακό άλγος, πυρετό	Μείγμα γύρεων	Συντήρηση
Θήλυ, 16 ετών ¹²	Συστηματική αναφυλαξία	Ακάρεα	Συντήρηση
Άρρεν, 11 ετών ¹³	Κνίδωση, ΑΟ, κρίση άσθματος	Ακάρεα	Συντήρηση
Θήλυ, 27 ετών ¹³	Κρίση άσθματος, ζάλη	Ακάρεα	Έναρξη
Θήλυ, 7 ετών ¹³	Κρίση άσθματος, ζάλη	Ακάρεα	Συντήρηση
Άρρεν, 13 ετών ¹⁴	Κνίδωση, ΑΟ	Γρασίδι	Έναρξη
Θήλυ, 27 ετών ¹⁴	Κνησμό, συριγμό, πτώση ΑΠ	Γρασίδι	Έναρξη
Δύο εργαζόμενοι στην υγεία ¹⁵	Κνησμό, ρινοεπιπεφυκίτιδα, κρίση άσθματος, πτώση ΑΠ	Latex	Έναρξη

Ενδιαφέρον έχει πως σε ένα από τα περιστατικά, ασθενούς που βρισκόταν κατά το 3ο έτος SLIT με εκχύλισμα ακάρεων, μετά από διακοπή της θεραπείας για τρεις εβδομάδες η ασθενής έλαβε εξαπλάσια δόση από αυτήν της συντήρησης.¹² Η δεκαεξάχρονη ασθενής εκδήλωσε άμεσα (5 min) γενικευμένο κνησμό, ερυθρότητα προσώπου, γενικευμένη κνίδωση, δύσπνοια με συριγμό, στηθάγχη, τρόμο και τελικά έχασε τις αισθήσεις της. Το περιστατικό αυτό αποτελεί ενδεικτικό των κινδύνων που ενδέχεται να εκδηλωθούν αν δεν τηρούνται οι οδηγίες του αλλεργιολόγου.

Ένα ερώτημα που μας απασχολεί είναι το κατά πόσο θα μπορεί να αντικατασταθεί η υποδόρια από την υπογλώσσια ανοσοθεραπεία, σε περιπτώσεις που ο ασθενής εκδηλώνει μέτριου-σοβαρού βαθμού αντιδράσεις. Πράγματι μπορεί να αποτελέσει μια ασφαλή εναλλακτική λύση, αλλά θα πρέπει και πάλι να είμαστε προσεκτικοί και η έναρξη να γίνεται στο Αλλεργιολογικό Ιατρείο. Ο ασθενής που εκδήλωσε αντίδραση κατά την υποδόρια, μπορεί να εκδηλώσει αντίδραση και κατά την υπογλώσσια ανοσοθεραπεία.

Στη διαπίστωση αυτή οδηγούν τα δύο περιστατικά ασθενών που έχουν περιγράψει οι de Groot και Bijl.¹⁴ Το πρώτο αφορά σε δεκατριάχρονο αγόρι που μετά από μεγάλες τοπικές αντιδράσεις αλλά και δύο επεισόδια γενικευμένης κνίδωσης από

υποδόρια ανοσοθεραπεία με μείγμα γρασιδιού/σημύδας, ξεκίνησε SLIT με χάπια. Ο ασθενής εκδήλωσε ερεθισμό και οίδημα στοματοφάρυγγα, μαζί με αγγειοοίδημα βλεφάρων και γενικευμένη κνίδωση, 15 min μετά τη λήψη του πρώτου χαπιού γύρης γρασιδιού.¹⁴ Το δεύτερο αφορά σε γυναίκα 27 ετών που είχε, από το στάδιο έναρξης, διακόψει υποδόρια ανοσοθεραπεία με μείγμα γύρης δένδρων και γρασιδιού, λόγω επιδείνωσης άσθματος και επεισοδίων με αίσθημα απώλειας αισθήσεων. Άμεσα μετά τη λήψη του πρώτου χαπιού γρασιδιού εκδήλωσε γενικευμένο κνησμό, ναυτία, συριγμό, πτώση αρτηριακής πίεσης και αίσθημα απώλειας αισθήσεων.¹⁴

Στα περισσότερα από τα περιστατικά αναφυλαξίας από SLIT υπήρξαν παράμετροι που θα μπορούσαν να έχουν προβλεφθεί, προλαμβάνοντας το πρόβλημα: κάποια από τα εκχυλίσματα δεν ήταν καλά τυποποιημένα, κάποιοι ασθενείς είχαν ακολουθήσει ταχέα πρωτόκολλα έναρξης, υπήρχε το περιστατικό της υπερδοσολογίας και βέβαια τα περιστατικά ιστορικού αντιδράσεων στην υποδόρια.

Συμπερασματικά η SLIT αποτελεί σαφώς μια ασφαλή μέθοδο ανοσοθεραπείας, αλλά πάντα θα πρέπει να υπάρχουν σαφείς οδηγίες προς τους ασθενείς για τη λήψη της, να χρησιμοποιούνται καλά τυποποιημένα εκχυλίσματα και η έναρξη να γίνεται στο ιατρείο.

Βιβλιογραφία

- Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K et al. Surveillance of systemic reaction to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010, 104:530–535
- Bernstein DI, Wanner M, Borish L et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113:1129–2001
- Radulovic S, Wilson D, Calderon M et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011, 66:740–752
- Cox LS, Larenas-Linnemann D, Nolte H et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:1021–1035
- Calderon M, Simons FER, Malling HJ et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012, 67:302–311
- Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E et al. Patient's compliance with allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence* 2008, 2:247–251
- Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K et al. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin* 2011, 27:855–861
- Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006, 61:1236–1237
- Dunsky EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006, 61:1235
- Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007, 62: 567–568
- André C, Fadel R. Anaphylaxis caused by allergen sublingual immunotherapy? *Allergy* 2007, 62:1220–1221
- Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy* 2008, 63:374
- Rodriguez-Pérez N, Amriz-Moreno M de J, Canonica GW, Penagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 101:304–310
- de Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* 2009, 64:963–964
- Buyukozturk S, Gelincik A, Ozseker F et al. Latex sublingual immunotherapy: can its safety be predicted? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010, 104:339–342

9. Υπογλώσσια (SLIT) Ανοσοθεραπεία: Σύγκριση με Υποδόρια Ανοσοθεραπεία (SCIT)

N. Κουτσοστάθης

9.1. Μελέτες σύγκρισης – Κλινικοί και ανοσολογικοί δείκτες

Αν και υπάρχουν επιδημιολογικά έγκυρες μελέτες και μετα-αναλύσεις, οι οποίες υποστηρίζουν την κλινική αποτελεσματικότητα τόσο της υποδόριας (SCIT) όσο και της υπογλώσσιας (SLIT) ανοσοθεραπείας, υπάρχουν λίγες μελέτες για την απευθείας σύγκριση των δύο θεραπειών.

Γενικά το θέμα του σχεδιασμού των μελετών σύγκρισης SCIT & SLIT με σωστή επιλογή πληθυσμών, μεθόδων και έκβασης παραμένει ανοιχτό και παρουσιάζει τεχνικές δυσκολίες. Οποιαδήποτε αξιόπιστη σύγκριση μεταξύ των δύο, προϋποθέτει σχεδιασμό τυχαιοποιημένης διπλής τυφλής ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο και ομοίωμα (randomized placebo controlled double-blind double-dummy study DBDD-RPC).

α. Διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες με placebo και ομοίωμα (DBDD- RPC)

Μια τέτοια μελέτη ήταν των Yukselen et al.¹ Αφορούσε 30 παιδιά σε 3 ομάδες (SCIT vs SLIT vs placebo για 12 μήνες) με ρινίτιδα και άσθμα σε ακάρεα. Αν και ήταν σχετικά μειωμένης ισχύος, καθώς συγκρίθηκαν 3 ομάδες των 10 ατόμων, φάνηκαν οι παρακάτω τάσεις: και η SCIT και η SLIT μείωσαν τα συμπτώματα ρινίτιδας και άσθματος και τη χρήση των φαρμάκων, αλλά μόνο στη SCIT ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Η ρινική πρόκληση με ακάρεα βελτιώθηκε και στις δύο θεραπείες. Αλλά μόνο στη SCIT βελτιώθηκε η βρογχική πρόκληση και μειώθηκαν τα ηωσινόφιλα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα μετά την πρόκληση. Υπήρξαν παρόμοιες ανοσολογικές μεταβολές και στις δύο θεραπείες όπως μείωση ειδικής IgE και αύξηση IL-10 συγκριτικά με placebo, αλλά μόνο στη SCIT τα ειδικά IgG4 αντισώματα αυξήθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Συνολικά σε αυτή τη μελέτη φάνηκε ότι η SCIT είχε καλύτερα αποτελέσματα.

Παρόμοια DBDD εμπειριστατωμένη μελέτη των Khinchi et al² σε 71 συνολικά ενηλίκους ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα σε σημύδα (21 SCIT vs 18 SLIT vs 19 Placebo) έδειξε ότι σε 12 μήνες η σοβαρότητα

της νόσου μειώθηκε στο 1/3 των συμπτωμάτων της ομάδας με placebo με τη SLIT και στο 1/2 με τη SCIT, χωρίς όμως η διαφορά αυτή να φτάνει σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα στις δύο ομάδες θεραπείας. Στην ομάδα της SCIT όμως υπήρξαν 6 αναφυλακτικές αντιδράσεις βαθμού 3 και 4 και καμία στη SLIT, εγείροντας το θέμα της διαφοράς στην ασφάλεια.

Η τελευταία DBDD των Quirino et al³ αφορούσε 20 ενήλικες αλλεργικούς ασθενείς σε γρασίδι (10 SCIT vs 10 SLIT), χωρίς τη χρήση ομάδας placebo. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι οι δύο θεραπείες δεν διέφεραν στην κλινική αποτελεσματικότητα (συμπτώματα και χρήση φαρμάκων), αλλά όμως μόνο στην ομάδα της SCIT μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά η αντιδραστικότητα του δέρματος και η ειδική IgG και IgG4 στον ορό.

β. Ανοιχτές τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες με φαρμακοθεραπεία ή placebo (open randomized controlled)

Σε ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη των Eifan et al⁴ σε παιδιά αλλεργικά με ρινίτιδα/άσθμα μονοευαισθητοποιημένα σε ακάρεα είχαμε σύγκριση 16 SCIT vs 16 SLIT vs 16 μόνο με φαρμακοθεραπεία για έναν χρόνο. Οι δύο οδοί χορήγησης δεν διέφεραν μεταξύ τους συγκριτικά στα κλινικά αποτελέσματα, όμως και οι δύο υπερέχουν της φαρμακοθεραπείας. Η ρινική πρόκληση βελτιώθηκε και η ειδική IgE στον ορό μειώθηκε και στις δύο μορφές ανοσοθεραπείας και όχι στην ομάδα της φαρμακοθεραπείας. Υπήρξαν 2 συστηματικές αντιδράσεις στη SCIT και καμία στη SLIT.

Στη μελέτη των Keles et al⁵ 51 παιδιά με άσθμα αλλεργικά σε ακάρεα τυχαιοποιήθηκαν για διάρκεια 18 μηνών σε SLIT, SCIT και SCIT (έναρξη)+SLIT (συντήρηση) και φαρμακοθεραπεία μόνο. Ο συνδυασμός των SCIT+SLIT και της SCIT μείωσε τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και ασθματικών κρίσεων από τον 4ο μήνα, ενώ αυτό συνέβη τον 12ο μήνα στη SLIT. Η ρινική πρόκληση βελτιώθηκε σε όλες τις ομάδες ανοσοθεραπείας από τον 4ο μήνα. Στο τέλος της θεραπείας η IL-10 και η TGF- β ήταν αυξημένες σε όλες τις ομάδες ανοσοθεραπείας, αλλά μόνο στη SCIT και στη SLIT+SCIT ήταν αυξημένα τα επίπεδα της ειδικής IgG4.

Στη μελέτη των Mungan et al⁶ 36 ενήλικες ασθενείς με ρινίτιδα και άσθμα λόγω ακάρεων τυχαιοποιήθηκαν σε SLIT με αλλεργιογόνο vs SCIT με αλλεργιογόνο vs SLIT με placebo. Μετά από έναν χρόνο τα

συμπτώματα άσθματος, ρινίτιδας και το δερματικό τεστ σε άκαρι μειώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στη SCIT, ενώ στη SLIT μειώθηκαν μόνο τα συμπτώματα της ρινίτιδας. Και δύο θεραπείες αύξησαν τα ειδικά IgG4.

γ. Ανοιχτές τυχαιοποιημένες μη ελεγχόμενες (open randomized)

Υπάρχουν και ανοιχτές μελέτες για το συγκεκριμένο θέμα, που θεωρούνται όμως μικρότερης στατιστικής ισχύος. Στη μελέτη των Bernardis et al⁷ σε δωδεκάμηνη ανοσοθεραπεία σε 23 συνολικά άτομα με αλλεργία στην *Alternaria* φάνηκε κλινική βελτίωση και ελαττωμένη χρήση φαρμάκων και βελτίωση της ρινικής πρόκλησης και στις δύο θεραπείες με τη SLIT όμως να υπερερεί. Αντίθετα η ειδική IgE και IgG μειώθηκε μόνο στη SCIT.

Σε μελέτη των Piazza et al⁸ σε 57 άτομα με ρινίτιδα σε ακάρεα συγκρίθηκαν 17 SCIT, 14 SLIT και 12 με ρινική ανοσοθεραπεία. Μελετήθηκαν μόνο ανοσολογικές μεταβολές και υπήρξε σε στατιστικό σημαντικό βαθμό αύξηση της ειδικής IgG4 και μείωση της ειδικής IgE μόνο στη SCIT.

Σε άλλη ανοιχτή μελέτη των Mauro et al⁹ συγκρίθηκαν SCIT και SLIT σε 47 ασθενείς με αλλεργία στη σημύδα και δεν φάνηκε διαφορά στο σκορ των εποχικών συμπτωμάτων, αν και η ειδική IgG4 αυξήθηκε μόνο στη SCIT.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των Dretzke et al¹⁰ με σκοπό τις διαφορές της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας SLIT και SCIT στην εποχική αλλεργική ρινίτιδα με άμεση και έμμεση σύγκριση οι συγγραφείς κατέληξαν ότι με τα τωρινά στοιχεία δεν μπορεί να αποδειχθεί η υπεροχή της μίας ή της άλλης μορφής θεραπείας στην εποχική αλλεργική ρινίτιδα.

Όσον αφορά στην ασφάλεια, σε όλες τις παραπάνω μελέτες άμεσης σύγκρισης SLIT και SCIT δεν υπήρξαν συστηματικές αντιδράσεις στη SLIT σε αντίθεση με τη SCIT. Πλέον γνωρίζουμε ότι η SLIT υπερέχει όσον αφορά στην ασφάλεια και τις συστηματικές αντιδράσεις, αν και έχουν περιγραφεί ελάχιστες περιπτώσεις αναφυλαξίας και στη SLIT.^{11,12} Αντίθετα στη SCIT είναι αρκετά πιο συχνές στο 1–34% σε ποσοστό ασθενών και 0,2–0,3% ανά ένεση ανάλογα της μελέτης, ασθενών, διάγνωσης και σχήματος, με κάποιες από αυτές να είναι σοβαρές αν και τα ποσοστά έχουν βελτιωθεί

τα τελευταία έτη.¹³ Από τα παραπάνω είναι ξεκάθαρη η υπεροχή της SLIT στην ασφάλεια των ασθενών.

9.2. Μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και μεταβολή της φυσικής πορείας της νόσου

Δεν υπάρχουν μελέτες απευθείας σύγκρισης SLIT και SCIT όσον αφορά στη μακροχρόνια αποτελεσματικότητά τους μετά τη διακοπή. Μόνο έμμεσα στοιχεία μπορούν εξαχθούν, μελετώντας την κάθε μία ξεχωριστά.

Γνωρίζουμε ότι η υποδόρια ανοσοθεραπεία μετά τη διακοπή της συνεχίζει να εμφανίζει θεραπευτικά αποτελέσματα, να μειώνει την πιθανότητα άσθματος και την παρουσία νέων ευαισθητοποιήσεων.^{14,15} Όσον αφορά στη SLIT σε διπλή τυφλή μελέτη ελεγχόμενη και τυχαιοποιημένη σε 257 άτομα με μέτρια-σοβαρή αλλεργική ρινίτιδα σε γρασίδι φάνηκε ότι μετά από τρία έτη θεραπείας, τα καλά κλινικά αποτελέσματα συνεχίζονταν και τον 1ο και 2ο χρόνο διακοπής της θεραπείας στην ομάδα με την ενεργό θεραπεία.^{16,17} Σε αυτή τη μελέτη φάνηκε επίσης ότι στα 2 έτη μετά τη διακοπή της SLIT, στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία τα επίπεδα της ειδικής IgG4 και της δεσμευτικής ικανότητας του όρου για τα ειδικά IgE ήταν σε στατιστικά σημαντικά βαθμό αυξημένα συγκριτικά με την ομάδα placebo.

Σε μια πρόσφατη, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη μερικώς μελέτη¹⁸ αξιολογήθηκε προοπτικά η μακροπρόθεσμη δράση της υπογλώσσιας θεραπείας σε έναν πληθυσμό ενηλίκων ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας (3, 4 ή 5 έτη) σε σύγκριση με φαρμακοθεραπεία μόνο. Στη SLIT με διάρκεια 3 ετών η κλινική αποτελεσματικότητα μπορούσε να αποδειχθεί έως και τα 5 χρόνια μετά τη διακοπή της ανοσοθεραπείας συγκριτικά με τους μάρτυρες. Ενώ μετά από 4 και 5 έτη θεραπείας υπήρχε αποτελεσματικότητα και στα 7 έτη μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, οι μικροί αριθμοί ασθενών και η εν μέρει τυχαιοποιημένη σχεδίαση είναι περιορισμοί στην ερμηνεία και αξιοπιστία των αποτελεσμάτων αυτών.

9.3. Συμπεράσματα

Η ανοσοθεραπεία με αλλεργιογόνο χορηγούμενη τόσο με την υπογλώσσια όσο και την υποδόρια οδό είναι κλινικώς αποτελεσματική στη θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας και του άσθματος με ελαφρές διαφορές στον χρόνο της έναρξης της κλινικής αποτε-

λεσματικότητας, στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος και τις ανοσολογικές αντιδράσεις.

Η SCIT προσφέρει μια πρωιμότερη κλινική ανταπόκριση και ταχύτερη επαγωγή των ρυθμιστικών κυτταροκίνων που διεγείρουν την παραγωγή αντισωμάτων IgG4, αλλά το κλινικό όφελος και η επαγωγή της ανοχής είναι συγκρίσιμη και στις δύο μορφές μετά από ένα έτος θεραπείας. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της SLIT είναι το προφίλ ασφαλείας της.

Φαίνεται ότι και η SLIT επάγει μακροχρόνιες κλινικές και ανοσολογικές αλλαγές μετά τη διακοπή της, αλλά παραμένει άγνωστη η ύπαρξη ή μη διαφοράς με τη SCIT σχετικά με το θέμα αυτό. Μελλοντικές τυφλές μελέτες με απευθείας σύγκριση σε μεγαλύτερους πληθυσμούς και σωστή μεθοδολογία πρέπει να γίνουν, ώστε να διερευνηθεί η κλινική αποτελεσματικότητα σε ρινίτιδα και άσθμα καθώς και η μακροπρόθεσμη εμμονή της αποτελεσματικότητας και της ανοσολογικής ανοχής.

Βιβλιογραφία

1. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:288–298
2. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59:45–53
3. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:1253–1261
4. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:922–932
5. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Izgi AG, Tevetoglu A, Akkoc T et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:808–815
6. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:485–490
7. Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P et al. Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6:55–62

8. Piazza I, Bizzaro N. Humoral response to subcutaneous, oral, and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Ann Allergy* 1993, 71:461–469
9. Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola G, Frati F, Moingeon P et al. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011, 156: 416–422
10. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131:1361–1366
11. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014, 28:7
12. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006
13. Cox L, Nelson H, Lockey R et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:S1–S55
14. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow up on the PAT study. *Allergy* 2007, 62:943–948
15. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006, 61:198–201
16. Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125:131–138
17. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129:717–725
18. Marogna M, Spadolini I, Massolo A et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126:969–975

10. Ομοφωνίες και Συστάσεις για τη SLIT

Δ. Βούρδας

Πολλές Θέσεις Ομοφωνιών και Κατευθυντήριες Οδηγίες για την ανοσοθεραπεία έχουν ακολουθήσει από τότε που ο WHO διοργάνωσε την πρώτη συνάντηση και εξέδωσε την πρώτη αναφορά,¹ όπως οι πρώτες Κατευθυντήριες Οδηγίες της ΕΑΑCI για την ανοσοθεραπεία² και η Θέση Ομοφωνίας του WHO.³ Σε όλα τα παραπάνω κείμενα, η SLIT, δεν αναγνωρι-

ζόταν ως αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία των αλλεργικών νοσημάτων. Το 1998, η Θέση Ομοφωνίας της ΕΑΑCI για τις τοπικές μορφές ανοσοθεραπείας,⁴ προτείνει τη SLIT ως πιθανόν αποτελεσματική θεραπεία, αλλά εκφράζει επιφυλάξεις για την ασφάλειά της. Μόνο 4 κλινικές δοκιμές πληρούσαν τα κριτήρια για είσοδο στο παραπάνω κείμενο. Οι πρώτες Κατευθυντήριες Οδηγίες της ARIA,⁵ περιλαμβάνουν 12 αξιόπιστες κλινικές δοκιμές και προτείνουν τη χρήση της SLIT σε παιδιά και ενήλικες. Όμως, ακόμα και σήμερα, σε κάποιες χώρες, όπως στις ΗΠΑ, η παραπάνω θεραπευτική μέθοδος είναι σημείο τριβής και ακόμα δεν έχει την έγκριση του FDA.⁶ Στην αναθεώρηση της ARIA του 2008, οι Passalacqua και Durham περιλαμβάνουν 23 νέες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Trials, RCTs),^{7,8} ενώ τα τελευταία έτη έχουν δημοσιευθεί άρθρα που διευκρινίζουν τον μηχανισμό δράσης της⁹ και κατοχυρώνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της.¹⁰

10.1. Ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών:

*Από την ιατρική των αποδείξεων
στην άποψη του ασθενούς*

Μια Θέση Ομοφωνίας είναι «ένα έγγραφο που αντιπροσωπεύει τη συλλογική γνώμη της ομάδας εμπειρογνομόνων που συγκαλείται». Οι απόψεις που εκφράζονται στη θέση δεν αντανakλούν επίσημη αξιολόγηση αποδεικτικών στοιχείων και δεν έχουν αναπτυχθεί σύμφωνα με τη διεργασία που εφαρμόζεται για τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής. Πρόωρες Κατευθυντήριες Οδηγίες πηγάζουν κυρίως από τέτοιες μη συστηματικές απόψεις ειδικών, βασιζόμενες στα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών και «μηχανιστικών απόψεων».¹¹ Οι όροι "recommendation - σύσταση", "evidence-base - στηριγμένα σε αποδείξεις" και "guidelines - κατευθυντήριες οδηγίες", δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο των Θέσεων Ομοφωνιών.

Η ανάπτυξη αντιθέτως, των κλινικών Κατευθυντήριων Οδηγιών με βάση αποδείξεις (evidence based clinical guidelines), ακολουθεί διαφανείς διαδικασίες.¹² Η Ιατρική Βασιζόμενη σε Αποδείξεις (Evidence-based medicine, EBM), είναι ένα πολύ βασικό εργαλείο στη δημιουργία των Κατευθυντήριων Οδηγιών. Είναι η δυνατότητα να εντοπιστούν, να εκτιμηθούν κριτικά (για την εγκυρότητα και τη χρησιμότητα) και να ενσωμα-

τωθούν τα δεδομένα που λαμβάνονται από τα καλύτερα διαθέσιμα στοιχεία (ιδανικά, στοιχεία διπλών-τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, DBPC-RCTs), με σκοπό να καθορισθεί η κλινική βάση της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της θεραπείας.^{13,14} Η Ιατρική Βασιζόμενη σε Αποδείξεις προσπαθεί να παρέχει λογικά, διαφανή και εφαρμοστέα πλαίσια, με τα οποία θα μπορούν να αξιολογείται η ποιότητα και η καταλληλότητα των κλινικών μελετών, κατά τρόπο αμερόληπτο.¹⁵ Οι Συστηματικές Ανασκοπήσεις συμβάλουν στην επίλυση της αβεβαιότητας όταν οι αρχικές έρευνες, οι ανασκοπήσεις και οι συντάκτες, διαφωνούν.¹⁶

Η αποτελεσματικότητα της SLIT, έχει εκτιμηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (RCTs). Πάνω από 50 SLIT RCTs έχουν διεξαχθεί. Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις έχουν ολοκληρωθεί.^{10,17-20} Τα αποτελέσματά τους όμως, είναι δύσκολο να ερμηνευθούν για πολλούς λόγους (πίνακας 1).

Αν και υπάρχει μια διαρκώς αυξανόμενη συμφωνία από τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Κλινικής Πράξης και για το τι αποτελεί «στοιχείο υψηλής ποιότητας», είναι επίσης σαφές ότι τα «υψηλής ποιότητας στοιχεία» των DBPC-RCTs, στηρίζονται συχνά σε επιλεγμένους ασθενείς. Κατά συνέπεια μπορεί να υπολείπονται από τα στοιχεία που αντιπροσωπεύει ο γενικός πληθυσμός.²¹ Όμως, οι RCTs προσφέρουν την πιο μεθοδολογική προσέγγιση για την κατοχύρωση της αιτίας και του αποτελέσματος και έτσι παρέχουν υψηλής ποιότητας στοιχεία. Ένας αριθμός προσεγγίσεων έχουν χρησιμοποιηθεί για να βαθμολογήσουν την ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων και το εύρος αποτελεσματικότητας των συστάσεων.^{22,23} Ο μεγάλος αριθμός των συστημάτων αξιολόγησης της ποιότητας των αποδείξεων και των παρεχομένων προτάσεων, προκαλεί σύγχυση²⁴ και όλες οι προηγούμενες προσεγγίσεις για τα επίπεδα ταξινόμησης των αποδεικτικών στοιχείων και την αξιοπιστία των συστάσεων παρουσιάζουν σημαντικές ελλείψεις.^{11,22}

Προς το παρόν, η αναγνώριση, η ερμηνεία και η αναφορά των επιβλαβών επιπτώσεων είναι ελλιπής στις RCTs.^{25,26} Έτσι, υπάρχει μεγαλύτερη ανάγκη εξασφάλισης επαρκών και ποιοτικών στοιχείων για τις ανεπιθύμητες ενέργειες.²⁴ Επαρκείς αποδείξεις απαιτούνται σε όλο το φάσμα του κύκλου ζωής μιας θεραπευτικής προσέγγισης, από το στάδιο πριν την

Πίνακας 1. Προβλήματα μελετών και μετα-αναλύσεων που αφορούν στη SLIT.

1. Ο αριθμός των συμμετεχόντων σε μια μελέτη, θα πρέπει να καθορίζεται επακριβώς στο πρωτόκολλο, λαμβάνοντας υπ' όψιν το μέγεθος του αναμενόμενου αποτελέσματος και τα ποσοστά εγκατάλειψης. Η δε ανάλυση θα πρέπει να γίνει σύμφωνα με την αρχική πρόθεση της θεραπείας
2. Οι περισσότερες RCTs που έγιναν πριν το 2005, ήταν μικρής ισχύος και θα μπορούσαν να θεωρηθούν αποδεικτικές της ιδέας μελέτες
3. Τα σκευάσματα δεν θα πρέπει να συγκρίνονται μεταξύ των διαφόρων κατασκευαστών και το αναφερόμενο, στη συσκευασία, περιεχόμενο, μπορεί να μην είναι ακριβώς τα μg του κυρίως αλλεργιογόνου
4. Τα πρόσθετα διαφέρουν και υπάρχουν μεγάλες φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ σταγόνων και ταμπλετών ή μεταξύ ταμπλετών μεταξύ τους. Κατάλληλες αναλύσεις της διαφοράς είναι απαραίτητες.
5. Τα περιεχόμενα αλλεργιογόνα μπορεί να διαφέρουν για την ίδια ένδειξη. Μερικοί κατασκευαστές χρησιμοποιούν μόνο ένα αλλεργιογόνο, ενώ άλλοι μείγματα από λίγες βασικές γύρεις αγρωστωδών.
6. Οι πρώτες ύλες, η προετοιμασία και η τυποποίηση των αλλεργιογόνων, διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των κατασκευαστών.
7. Έχει μελετηθεί αριθμός τυποποιημένων αλλεργιογόνων και αλλεργειδών.
8. Το πρόγραμμα διενέργειας του εμβολιασμού διαφέρει μεταξύ των κατασκευαστών, όπως και η τελική δόση συντήρησης, η εβδομαδιαία δόση, η συνολική αθροιστική δόση και η προεποχική και ολοετής χορήγηση.
9. Τα πρωτογενή και τα δευτερογενή αποτελέσματα, διαφέρουν μεταξύ των μελετών.
10. Έμφαση θα πρέπει να δίνεται στις μελέτες που γίνονται μετά την επίσημη κυκλοφορία του προϊόντος και τα δημοσιευμένα δεδομένα θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά.

εμπορική κυκλοφορία έως και μετά από αυτήν. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου πρέπει να αξιολογούνται σε πραγματικές συνθήκες, όπου τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν από αυτά των κλινικών δοκιμών που έχουν διενεργηθεί πριν την κυκλοφορία του. Τέτοιες κανονιστικές πρωτοβουλίες περιλαμβάνουν τη διαρκή αναζήτηση δεδομένων, εποπτεία των άμεσων ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξάρτητη και διεπιστημονική

αξιολόγησή τους και τέλος επίσημες μελέτες φαρμακοεπιδημιολογίας.

10.2. Κατευθυντήριες οδηγίες και ομοφωνίες στην υπογλώσσια ανοσοθεραπεία

Οι πρώτες Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Ανοσοθεραπεία ήταν βασισμένες στις γνώμες ειδικών (opinion-based). Κατόπιν, οι περισσότερες Κατευθυντήριες Οδηγίες και Ομοφωνίες συντάχτηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Shekelle²⁷ (πίνακας 1). Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες ARIA, ήταν οι πρώτες που χρησιμοποίησαν «στηριγμένη σε αποδείξεις - evidence based» μέθοδο.^{5,8} Καλά σχεδιασμένες DBPC-RCTs, έχουν διεξαχθεί και στην Υποδόρια²⁸ και στην Υπογλώσσια Ανοσοθεραπεία,²⁹⁻³¹ σε ασθενείς που πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα που προκαλείται από γύρεις. Στον επιλεγόμενο πληθυσμό, αυτές επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της Ανοσοθεραπείας (Evidence A).²⁷ Στα παιδιά, μια συστηματική ανασκόπηση προτείνει ως μη αποτελεσματική τη SLIT,¹⁹ αλλά μια μεγάλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με αλλεργία στη γύρη σημύδας³² και δύο πολύ καλά σχεδιασμένες DBPC-RCTs σε αλλεργία στα αγρωστώδη,^{33,34} κατέδειξαν πειστικά κλινικά αποτελέσματα. Περισσότερες όμως μελέτες απαιτούνται για να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα της SLIT και σε άλλα αλλεργιογόνα και τη SLIT στο άσθμα.³⁵ Η μεθοδολογία των τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών είναι κριτική^{36,37} και μόνο μελέτες με καλό προγενέστερο σχεδιασμό, θα πρέπει να διενεργούνται.^{38,39} Πρακτικές παράμετροι για την ανοσοθεραπεία έχουν δημοσιευθεί και από την EAACI^{40,41} και από την/το AAAAI/ACAAI.⁴²

Η SLIT είναι ασφαλέστερη από τη SCIT, αν και σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις.⁴³⁻⁴⁵ Η SLIT διενεργείται στο σπίτι και ο ασθενής θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένος στην αναγνώριση και στην αντιμετώπιση πιθανής ανεπιθύμητης αντίδρασης. Είναι επίσης σημαντικό η περαιτέρω μελέτη του χρόνου εμφάνισης των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την ανοσοθεραπεία.⁴⁶ Η ασφάλεια της SLIT σε παιδιά προσχολικής ηλικίας χρειάζεται περισσότερη προσοχή και μελέτη πριν τη μαζική της χρήση.⁴⁷ Μετά την κυκλοφορία των προϊόντων, απαιτούνται μελέτες επιτήρησης για να συγκριθεί η ασφάλεια των διαφόρων μορφών ανοσοθεραπείας.

Το κόστος της θεραπείας είναι σημείο κλειδί στη θεραπευτική απόφαση. Θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν τα βραχυπρόθεσμα αλλά και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, όπως και η προστατευτική δράση της ανοσοθεραπείας, που είναι δύσκολο όμως να εκτιμηθεί.⁴⁸ Ορισμένες μεγάλες μελέτες οι οποίες αξιολογούν τα αποτελέσματα μετά τη διακοπή της ανοσοθεραπείας, αναμένεται σύντομα να ανακοινωθούν. Η SLIT προτάθηκε ως οικονομικά αποδοτική,⁴⁹⁻⁵¹ αλλά αυτές οι αναλύσεις αναφέρουν πολύ υψηλό ετήσιο κόστος και υπάρχουν κάποιες ανησυχίες.⁵² Επιπλέον, μπορεί να υπάρχουν κάποιες παρεξηγήσεις σχετικά με τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας. Πολλές μελέτες τώρα χρησιμοποιούν την ποιότητα ζωής, προκειμένου να γίνουν χρηματο-οικονομικές προσεγγίσεις.⁵³ Είναι συνήθως αποδεκτό ότι για σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή ασθένειες το ICER (στοιχειώδη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας) έχει ως κατώτατο όριο τα 50.000 € ετησίως. Αυτή είναι η περίπτωση για το Omalizumab στο σοβαρό άσθμα ή πολλά βιολογικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου ή νευροεκφυλιστικών ασθενειών.⁵⁴ Έτσι, ορισμένοι συγγραφείς έχουν προτείνει ότι ένα παρόμοιο όριο ICER μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανοσοθεραπεία.⁵⁴ Όμως, η πλειοψηφία των ασθενών με αλλεργικά νοσήματα, εμφανίζουν ήπιες ή μέτριες μορφές και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν σε σχέση με τα προστατευτικά αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας, χρησιμοποιώντας μοντέλα, όπως αυτό του Markov.^{48,54}

Ένα από τα υπόλοιπα προβλήματα είναι η επιλογή των ασθενών για ανοσοθεραπεία. Οι RCTs δεν αντιπροσωπεύουν τις τρέχουσες προτάσεις^{5,8} (πίνακας 2).

Για την αλλεργική ρινίτιδα, η ανοσοθεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με μακρά διάρκεια συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια του έτους και/ή τα φάρμακα δεν επιτυγχάνουν απόλυτο έλεγχο του νοσήματος και/ή έχουν παρενέργειες από τη χρήση των φαρμάκων και/ή δεν επιθυμούν τη χρήση φαρμάκων.^{5,8} Όμως, τα παραπάνω χαρακτηριστικά των ασθενών δεν περιλαμβάνονται στις δημοσιευμένες RCTs. Μία μόνο μελέτη προσεγγίζει αυτές τις παραμέτρους και δείχνει ότι η SLIT μειώνει τη χρήση των φαρμάκων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία και επιτυγχάνουν τον έλεγχο της νόσου τους.⁵⁵

Πίνακας 2. Κατευθύνσεις για την Έναρξη Ανοσοθεραπείας. (Ενημερωμένο από τη Θέση Ομοφωνίας της WHO για τα εμβόλια για τις Αλλεργικές Παθήσεις).

1. Παρουσία εγκατεστημένης νόσου που διαμεσολαβείται από την IgE:
 - Παρουσία θετικής δερματικής δοκιμασίας ή θετικής IgE ορού για το/τα αλλεργιογόνο/α τα σχετιζόμενα με το ιστορικό και τα κλινικά συμπτώματα
2. Τεκμηρίωση ότι η ανευρεθείσα ευαισθησία συμμετέχει στα συμπτώματα:
 - Η έκθεση στο υπεύθυνο αλλεργιογόνο σχετίζεται με την εμφάνιση συμπτωμάτων
 - Εάν απαιτείται, διενεργείται πρόκληση με αλλεργιογόνο (προαιρετικό).
3. Σοβαρότητα και διάρκεια των συμπτωμάτων:
 - Υποκειμενικά συμπτώματα για αλλεργική ρινίτιδα: οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν επαρκή διάρκεια και σοβαρότητα
 - Για το άσθμα το ερωτηματολόγιο ελέγχου δεν θα πρέπει να να δείχνουν μη ελεγχόμενη νόσο
 - Σχετικές παράμετροι όπως απουσίες στο σχολείο ή την εργασία
 - Σε ασθματικούς, πνευμονική λειτουργία (βασικό). Αποκλείονται οι έχοντες σοβαρό βρ. άσθμα
 - Καταγραφή της πνευμονικής λειτουργίας
4. Διαθεσιμότητα τυποποιημένων ή υψηλής ποιότητας, σκευασμάτων:
 - Η Ειδική Ανοσοθεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται από ειδικούς
 - Η SCIT θα πρέπει να διενεργείται από ιατρούς εκπαιδευμένους στην αντιμετώπιση συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων
 - Η SLIT διενεργείται στο σπίτι και οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι των πιθανών κινδύνων και εκπαιδευμένοι στον έλεγχο τυχόν παρενεργειών
 - Οι ασθενείς με πολλαπλές ευαισθησίες δεν επωφελούνται από την ανοσοθεραπεία όσο οι ασθενείς με μονοευαισθησίες. Απαιτούνται περισσότερα δεδομένα
 - Ασθενείς με μη παρουσία αλλεργίας, δεν επωφελούνται από την ειδική ανοσοθεραπεία
 - Είναι σημαντικό, για λόγους ασφαλείας, οι ασθματικοί ασθενείς να είναι ασυμπτωματικοί τη στιγμή της έναρξης, διότι θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες συμβαίνουν συχνότερα σε ασθματικούς ασθενείς με σοβαρή επιβάρυνση της πνευμονικής τους λειτουργίας
 - Σε ασθματικούς ο FEV1 μετά από φαρμακευτική θεραπεία, θα πρέπει να ανέλθει τουλάχιστον στο 70% του προβλεπόμενου και για λόγους αποτελεσματικότητας και για λόγους ασφαλείας

Η ηλικία των ασθενών είναι ακόμα σημείο συζήτησης. Νέες κατάλληλα σχεδιασμένες DBPC-RCTs, έχουν δείξει ότι η SLIT είναι αποτελεσματική σε παιδιά σχολικής ηλικίας.^{34,35,56} Όμως, σε παιδιά προσχολικής ηλικίας δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες. Έτσι, από τις Ομοφωνίες προτείνεται η έναρξη ανοσοθεραπείας μετά την ηλικία των 5 ετών.³ Σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, η ασφάλεια θα πρέπει να αξιολογείται στη φάση Ι, πριν τη διενέργεια μεγάλων RCTs. Επιπλέον, η διάγνωση της αλλεργίας σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή.⁵⁷

10.3. Ανάγκες που δεν έχουν ακόμα εκπληρωθεί

1. Ασθενείς με χρόνια σοβαρή νόσο των ανώτερων αεραγωγών, θα πρέπει να ελέγχονται με τη χρήση θαλάμου μελετών, με τον οποίο θα αποδεικνύεται ότι η SLIT μπορεί να προσθέσει στο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιπρόσθετα με την τρέχουσα θεραπεία, σε αυτούς που δεν ελέγχονται επαρκώς παρά τη χρήση ενδορρινικών στεροειδών και από του στόματος H1-αντιισταμινικών.
2. Εάν η παραπάνω μελέτη δείξει ότι αυτοί οι ασθενείς βελτιώνονται με τη SLIT, θα πρέπει να διενεργηθεί επιπρόσθετα RCT.
3. Μελέτες θα πρέπει να γίνουν για το αλλεργικό βρ. άσθμα. Για την πιστοποίηση του άσθματος θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αντικειμενικές μετρήσεις (FEV1, PEF), ενώ ο όρος «εποχικό βρ. άσθμα» χρειάζεται καλύτερο χαρακτηρισμό.
4. Θα πρέπει να αρχίσουν μελέτες για την πρόληψη.
5. Μετά την ανάλυση των μελετών με τα ακάρεα της οικιακής σκόνης, χρειάζονται νέες μελέτες με βελτιωμένα ή διαφορετικά αποτελέσματα.

Βιβλιογραφία

1. Current status of allergen immunotherapy. Shortened version of a World Health Organisation/International Union of Immunological Societies Working Group Report. *Lancet* 1989, 1:259–261
2. Malling H. Immunotherapy. Position paper of the EAACI. *Allergy* 1988,43(Suppl 6):9–33
3. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, 81:401–405
4. Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Bjorksten BM, Bousquet J, Caillot D et al. Local immunotherapy. *Allergy* 1998, 53:933–944

5. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108 (Suppl 5):S147–S334
6. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:1021–1035
7. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:881–891
8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008, 63(Suppl 86):8–160
9. Novak N, Bieber T, Allm JP. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011, 66:733–739
10. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of Sublingual Immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011, 66:740–752
11. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'Byrne P et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy* 2007, 62:102–112
12. Bousquet J, Bieber T, Fokkens W, Humbert M, Kowalski ML, Niggemann B et al. Consensus statements, evidence based medicine and guidelines in allergic diseases. *Allergy* 2008, 63:1–4
13. Sackett DL, Rosenberg WM. The need for evidence-based medicine. *J R Soc Med* 1995, 88:620–624
14. Elstein AS, Schwarz A. Clinical problem solving and diagnostic decision making: selective review of the cognitive literature. *BMJ* 2002, 324:729–732
15. Barton S. Which clinical studies provide the best evidence? The best RCT still trumps the best observational study. *BMJ* 2000, 321:255–256
16. Petticrew M, Wilson P, Wright K, Song F. Quality of Cochrane reviews. Quality of Cochrane reviews is better than that of Cochrane reviews. *BMJ* 2002, 324:545
17. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebocontrolled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 9:141–148
18. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008, 133:599–609
19. Roder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008, 19:197–207
20. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006, 61:1162–1172
21. Herland K, Akselsen JP, Skjonsberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD or a larger “real life” population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med* 2005, 99:11–19
22. Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005, 5:25
23. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174:605–614
24. Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schunemann H. *An emerging consensus on grading recommendations*. Available at: <http://www.evidence-basedmedicine.com> 2005, Module 37. Topic 2011:189
25. Cuervo LG, Clarke M. Balancing benefits and harms in health care. *BMJ* 2003, 327:65–66
26. Ernst E, Pittler MH. Assessment of therapeutic safety in systematic reviews: literature review. *BMJ* 2001, 323:546
27. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999, 318:593–596
28. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:319–325
29. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:434–440
30. Durham SR, Riis B. Grass allergen tablet immunotherapy relieves individual seasonal eye and nasal symptoms, including nasal blockage. *Allergy* 2007, 62:954–957
31. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:802–809
32. Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy* 2006, 61:1177–1183
33. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:160–166
34. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L et al. Safety and efficacy in children of an SQ standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:167–173
35. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006, 61:185–190
36. Bousquet PJ, Demoly P, Passalacqua G, Canonica GW, Bousquet J. Immunotherapy: clinical trials - optimal trial and clinical outcomes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007, 7:561–566
37. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy

- for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007, 62:317–324
38. Committee for medicinal products for human use (CPMP). Guideline on allergen products: production and quality issues. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. London, 20 November 2008
 39. Bousquet P, Delgado L. WAO Methodology of sublingual immunotherapy trials. *Allergy* 2009
 40. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006, 61(Suppl 82):1–20
 41. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica WG, Durham S, Malling HJ, Passalacqua G et al. Reply to the letter by Dr Fleming Madsen (EAACI_Standards for practical allergen-specific immunotherapy_). *Allergy* 2008, 63:939–940
 42. Linda Cox, Harold Nelson, and Richard Lockey. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:S3–S49
 43. Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy* 2008, 63:374
 44. Lombardi C, Gargioni S, Cottini M, Canonica GW, Passalacqua G. The safety of sublingual immunotherapy with one or more allergens in adults. *Allergy* 2008;63:375–376
 45. Cox L. Safety of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2009, 64(Suppl 91):1–59
 46. Caubet JC, Eigenmann PA. Late side-effects during systemic immunotherapy in children. *Allergy* 2008;63:1561–1562
 47. Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, Pezzuto F, Incorvaia C, Sensi L et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005, 95:254–258
 48. Omnes LF, Bousquet J, Scheinmann P, Neukirch F, Jasso-Mosqueda G, Chicoye A et al. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France. *Allergy Immunol (Paris)* 2007, 39:148–156
 49. Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths UK, Poulsen PB. Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis - a Northern European perspective. *Clin Exp Allergy* 2007, 37:772–779
 50. Canonica GW, Poulsen PB, Vestenbaek U. Cost-effectiveness of GRAZAX((R)) for prevention of grass pollen induced rhinoconjunctivitis in Southern Europe. *Respir Med* 2007, 101:1885–1894
 51. Nasser S, Vestenbaek U, Beriot-Mathiot A, Poulsen PB. Cost-effectiveness of specific immunotherapy with Grazax in allergic rhinitis co-existing with asthma. *Allergy* 2008, 63:1624–1629
 52. BMJ Publishing Group Ltd. Grazax for hay fever? *Drug Ther Bull* 2008, 46:9–10
 53. Sculpher M. The use of quality-adjusted life-years in cost-effectiveness studies. *Allergy* 2006;61:527–530
 54. Bruggenjurgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and

allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 101: 316–324

55. Clavel R, Bousquet J, Andre C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998, 53:493–498
56. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Klimek L, Stephan V et al. Phase III trial with grass allergen tablet for sublingual immunotherapy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:S127
57. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008, 63:5–34

11. Το Μέλλον της SLIT στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας

Οι αλλεργικές παθήσεις αυξάνουν παγκόσμια. Επηρεάζουν πολλά όργανα και συστήματα, ενώ επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των πασχόντων και των οικογενειών τους. Σήμερα οι αλλεργικές παθήσεις δεν τυγχάνουν της βέλτιστης αντιμετώπισης, ενώ πολλές φορές δεν είναι εύκολη η πρόσβαση στον ειδικό αλλεργιολόγο.^{1,2}

Είναι πολύ σημαντικό για τους Επαγγελματίες Υγείας (ΕΥ), να μπορούν να αναγνωρίζουν την πιθανότητα ύπαρξης αλλεργικού νοσήματος και να μπορούν να το διαφοροδιαγνώσουν από μη αλλεργικές καταστάσεις, όπως η ευαισθησία ή η δυσανεξία, καταστάσεις όπου η χρήση αντιαλλεργικών φαρμάκων και θεραπειών, έχει πολύ μικρό αποτέλεσμα. Παρόλ' αυτά κυρίως τα H1-αντιισταμινικά αλλά και άλλοι παράγοντες μπορεί να χρησιμοποιούνται σε καταστάσεις που μιμούνται τις αλλεργίες (π.χ. όταν φαρμακολογικοί, νευρογενείς, ορμονικοί ή άλλοι παράγοντες αποκοκκίζουν απευθείας το μαστοκύτταρο). Πολλά αλλεργικά νοσήματα μπορούν να αντιμετωπισθούν με τη συνετή χρήση φαρμάκων, αλλά, για κάποια άλλα, ιδιαίτερα εκεί όπου τα φάρμακα έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα, η Ανοσοθεραπεία προσφέρει πολύ καλές προοπτικές.

11.1. Υπόβαθρο

Παγκόσμια, ιδίως τα τελευταία 50 έτη, οι αλλεργικές παθήσεις έχουν αυξηθεί δραματικά και έχουν πάρει τη μορφή επιδημίας, όπως καταδεικνύεται με σαφήνεια από μακροχρόνιες μελέτες πληθυσμών,³ με συνοδό αύξηση των νοσοκομειακών εισαγωγών για τις σοβαρές περιπτώσεις.⁴ Πολλοί ασθενείς συμ-

βουλεύονται τα πρωτοβάθμια συστήματα υγείας για ποικιλία συμπτωμάτων και προβλημάτων, τα οποία μπορεί να οφείλονται ή όχι σε αλλεργικές καταστάσεις, με περισσότερο συχνά τη ρινίτιδα, το βρ. άσθμα και το έκζεμα. Η αλλεργία είναι μία σειρά σημείων και συμπτωμάτων τα οποία οφείλονται στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, η οποία με τη σειρά της, προκαλείται από τη γεφύρωση δύο διαδοχικών μορίων IgE της επιφάνειάς τους από κάποιο αλλεργιογόνο. Ο όρος «αλλεργία», χρησιμοποιείται, χωρίς πολλή σκέψη τόσο από ασθενείς, όσο και από ΕΥ, με τους πρώτους να αποδίδουν σωρεία συμπτωμάτων απότοκα αλλεργίας, αλλά μετά την προσεκτική λήψη ιστορικού, τελικά να διαψεύδονται.⁵ Οι περισσότεροι αλλεργικοί ασθενείς ζητούν συμβουλή από τα πρωτοβάθμια συστήματα υγείας.⁶

Ομοίως «χαλαρή» χρήση του όρου αλλεργία από ΕΥ, δημιουργεί περαιτέρω άγχος και παρεξηγήσεις (π.χ. τα υδαρή και γεμάτα δάκρυα μάτια μετά από κοπή κρεμμυδιών ή η διάρροια από αντιβιοτικά). Είναι προφανές, ότι έχουμε καθήκον προς τους ασθενείς μας, να κάνουμε σωστή διάγνωση, παίρνοντας ένα σωστό ιστορικό και κάνοντας τις σωστές εξετάσεις.⁷ Πιθανή αποτυχία, θα κάνει πολλούς ασθενείς να αναζητήσουν λύση σε εναλλακτικές μορφές θεραπείας, γεγονός που θα δημιουργήσει τελικά μεγαλύτερα προβλήματα.

11.2. Ανάγκη για εκπαίδευση

Σε πολλές ιατρικές σχολές, τα αλλεργικά νοσήματα, δεν τυγχάνουν της ανάλογης προσοχής, ακόμα και εάν περιλαμβάνεται στα εκπαιδευτικά προγράμματα σπουδών. Το γεγονός αυτό επιδεινώνεται παραπέρα, όταν δεν υπάρχουν επαρκή προγράμματα μετεκπαίδευσης στους ΕΥ.^{8,9} Μια περισσότερη προσέγγιση του προβλήματος δεν είναι αντικείμενο του παρόντος, αλλά έχει αναφερθεί λεπτομερώς αλλού.¹⁰ Είναι πλέον επιτακτική η ανάγκη να δίνονται σαφή εκπαιδευτικά μηνύματα στο ευρύ κοινό σχετικά με το τι είναι ή όχι αλλεργία και ποιες είναι οι υπάρχουσες αποτελεσματικές θεραπείες.

11.3. Χειρισμός αποφυγής αλλεργιογόνων

Αυτός αφορά ποικιλία στρατηγικών και μεθόδων, που έχουν ως σκοπό την αποφυγή των υπεύθυνων αλλεργιογόνων. Αυτό βέβαια, δεν είναι πάντα εφικτό, όπως π.χ. συμβαίνει με τα «πανταχού παρόντα»

ακάρεα της οικιακής σκόνης,¹¹ αλλά για άλλα αλλεργιογόνα είναι η μόνη, προς το παρόν τουλάχιστον, μέθοδος αντιμετώπισης (π.χ. τροφικά αλλεργιογόνα). Πολλές αλλεργικές παθήσεις μπορούν να αντιμετωπισθούν με τη συνετή χρήση φαρμακευτικής αγωγής, ενώ για κάποιες από αυτές (π.χ. ρινίτιδα και άσθμα), υπάρχουν σαφείς θεραπευτικές ομοφωνίες: ARIA,¹² GINA,¹³ IPCRG.¹⁴

Θεραπεία διάσωσης είναι ανάγκη να χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες αλλεργικές καταστάσεις (π.χ. αδρεναλίνη σε οξεία αναφυλαξία ή κορτικοστεροειδή από το στόμα σε μια ασθματική κρίση). Ομοίως, φάρμακα όπως τα ενδορρινικά στεροειδή και τα αντι-ισταμινικά, παρέχουν επαρκή έλεγχο πολλών αλλεργικών παθήσεων, όπως η αλλεργική ρινίτιδα και η κνίδωση.

11.4. Ανοσοθεραπεία

Πριν από τα μέσα της δεκαετίας του 1980, είχαν λάβει Υποδόρια Ανοσοθεραπεία (SCIT), με βάση τις δερματικές δοκιμασίες που αυτοί έκαναν πριν την έναρξη της χορήγησης του εκχυλίσματος των υπεύθυνων αλλεργιογόνων. Πολλοί από αυτούς ωφελήθηκαν από την παραπάνω θεραπεία, αν και τους χορηγήθηκε με τυχαίο τρόπο και χωρίς συστηματική αξιολόγηση, με αποτέλεσμα έναν αριθμό θανάτων, που οδήγησε στην εγκατάλειψη της μεθόδου στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, σε συνδυασμό με την απώλεια της εμπιστοσύνης στη συγκεκριμένη θεραπεία, ιδιαίτερα στο Ηνωμένο Βασίλειο.¹⁵ Ωστόσο, η χρήση της ανοσοθεραπείας στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας και η χρήση των εκχυλισμάτων αλλεργιογόνων για τη διάγνωση των αλλεργικών παθήσεων, είναι πλέον πολύ καλά τεκμηριωμένη.¹⁶⁻²⁰

Σχετικά πρόσφατα, και η Υποδόρια (SCIT) αλλά και η Υπογλώσσια (SLIT) Ανοσοθεραπεία, έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία των αλλεργικών νοσημάτων.²¹⁻²⁸

Για το εγγύς μέλλον, ορισμένες μορφές ανοσοθεραπείας (π.χ. ανοσοθεραπεία σε Υμενόπτερα), θα πρέπει να συνεχίζουν να χορηγούνται σε ειδικά κέντρα, λόγω του σχετικού κινδύνου αναφυλαξίας. Από την άλλη μεριά η SLIT προσφέρει μια αποτελεσματική,^{29,30} ασφαλή³¹⁻³⁴ και εύκολη στη χρήση μορφή θεραπείας, η οποία μπορεί να χορηγείται και στο σπίτι του ασθενούς.³⁵⁻³⁸ Θανατηφόρα αναφυλαξία δεν έχει ακόμα αναφερθεί, παρόλο που οι τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνηθισμένες. Επειδή οι ασθενείς

λαμβάνουν τα σκευάσματα στο σπίτι τους, απαιτείται μόνο η χορήγηση της πρώτης δόσης να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση. Επίσης, η θεραπεία αυτή έχει πολύ καλή σχέση κόστους-αποτελέσματος για τον θεραπευόμενο.³⁹⁻⁴² Σήμερα διατίθεται ένα ευρύ φάσμα αλλεργιογόνων για τη διενέργεια SLIT.⁴³⁻⁵⁰

Η σημερινή πρόκληση είναι να αναγνωρισθούν ποιοι είναι οι ιδανικοί υποψήφιοι για τη χορήγηση SLIT, ποια είναι τα απαραίτητα βήματα για τη στρατολόγησή τους, τι ευρήματα πρέπει να υπάρχουν που να κατοχυρώνουν τη χρήση της παραπάνω θεραπευτικής μεθόδου και τι μηχανισμοί θα πρέπει να διατεθούν για να εξασφαλιστεί η αποδοτικότητα, η αποτελεσματικότητα, η καλή σχέση κόστους-αποτελέσματος και η ασφάλεια της νέας αυτής θεραπείας. Βέβαια, η τελική απόφαση για τη χορήγηση Ανοσοθεραπείας, είτε SCIT, είτε SLIT, είναι αποκλειστική ευθύνη του ειδικού Αλλεργιολόγου. Είναι πρόκληση για το Σύστημα Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, να εκπαιδεύσει κατάλληλα τους Γενικούς Ιατρούς, έτσι ώστε αυτοί να μπορέσουν να αναγνωρίζουν σωστά τα συμπτώματα και τα σημεία της αλλεργικής νόσου και να παραπέμπουν κατάλληλα τους αλλεργικούς ασθενείς για ειδικές θεραπείες ή για Ανοσοθεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000, 16:802-807
2. Ryan D, Grant-Casey J, Scadding G, Pereira S, Pinnock H, Sheikh A. Management of allergic rhinitis in UK primary care: baseline audit. *Prim Care Respir J* 2005, 14:204-209
3. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992, 304:873-875
4. Gupta R, Sheikh A, Strachan D, Anderson HR. Increasing hospital admissions for systemic allergic disorders in England: analysis of national admissions data. *BMJ* 2003, 327:1142-1143
5. Haubrich WS. *Medical Meanings: A Glossary of Word Origins* (Book). Published by ACP Press, 2004:10
6. van Weel C. General practitioners - central role in management of asthma and allergic rhinitis. *Allergy* 2008, 63:1005-1007
7. Ryan D, van Weel C, Bousquet J, Toskala E, Ahlstedt S, Palkonen S et al. Primary care: the cornerstone of diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy* 2008, 63:981-989
8. Shehata Y, Ross M, Sheikh A. Undergraduate allergy teaching in a UK medical school: comparison of the described and delivered curriculum. *Prim Care Respir J* 2007, 16:16-21
9. Baptist AP, Baldwin JL. Physician attitudes, opinions, and referral patterns: comparisons of those who have and have not taken an allergy/immunology rotation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004, 9:227-231
10. Potter PC, Warner JO, Pawankar R, Kaliner MA, Del Giacco S, Rosenwasser L et al. Recommendations for competency in allergy training for undergraduates qualifying as medical practitioners: a position paper of the World Allergy Organization. *World Allergy Org J* 2009, 2:50-154
11. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998, 317:1105-1110 (Discussion 1110)
12. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008, 63 (Suppl 86):8-160
13. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008, 31:143-178
14. Price D, Bond C, Bouchard J, Costa R, Keenan J, Levy ML et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim Care Respir J* 2006, 15:58-70
15. CSM update: desensitising vaccines. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986, 293:948
16. Kramer J, Crocetti S. JHQ 132 - allergy immunotherapy in the primary care setting. *J Healthc Qual*. Available at : http://www.nahq.org/journal/ce/article.html?article_id=162. Accessed 13-11-2008
17. Craig T, Sawyer AM, Fornadley JA. Use of immunotherapy in a primary care office. *Am Fam Physician* 15 Apr 1998. Available at : <http://www.aafp.org/afp/980415ap/craig.html>. Accessed 13-11-2008
18. Platts-Mills T, Leung DYM, Schatz M. The role of allergens in asthma. *Am Fam Physician* 2007, 76:675-680
19. James TL, Lockey RF, Bernstein L, Portnoy JM, Nicklas RA. Allergen immunotherapy - a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 90:2-28
20. Niggemann B, Nilsson M, Friedrichs F. Paediatric allergy diagnosis in primary care is improved by *in vitro* allergen-specific IgE testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2008, 19:325-331
21. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD001936. DOI: 10.1002/14651858.CD001936.pub2
22. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernández-Jávora L, Alvarez-Cuesta E, on behalf of the SEAIC. Immunotherapy safety: a prospective multi-centre monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2004, 34: 527-531
23. Smith H, White P, Annala I, Poole J, Andre C, Frew A. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:831-837
24. Brit Med J Group. Grazax for hay fever? *Drug Ther Bull* 2008, 46:9-10

25. Markert UR. Local immunotherapy in allergy: prospects for the future. *Chem Immunol Allergy* 2003, 82:127–135
26. Halken S, Lau S, Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008, 19(Suppl 19):60–70
27. Pfaar O, Klimek L. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a high-dose sublingual grass pollen preparation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 100:256–263
28. van Wijk RG. Sublingual immunotherapy in children. *Expert Opin Biol Ther* 2008, 8:291–298
29. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006, 61:1162–1172
30. Saporta D, McDaniel AB. Efficacy comparison of multiple-antigen subcutaneous injection immunotherapy and multiple-antigen sublingual immunotherapy. *Ear Nose Throat J* 2007, 86:493–497
31. Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Canonica GW. The safety of allergen specific sublingual immunotherapy. *Curr Drug Saf* 2007, 2:117–123
32. Rodríguez-Pérez N, Ambríz-Moreno Mde J, Canonica GW, Penagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 101:304–310
33. Esch RE, Bush RK, Peden D, Lockey RF. Sublingual-oral administration of standardized allergenic extracts: phase 1 safety and dosing results. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 100:475–481
34. Esch RE. Sublingual immunotherapy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008, 16:260–264
35. de Bot CM, Moed H, Berger MY, Roder E, de Groot H, de Jongste JC et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy in children with house dust mite allergy in primary care: study design and recruitment. *BMC Fam Pract* 2008, 9:59
36. Stokes JR, Casale TB. Allergy immunotherapy for primary care physicians. *Am J Med* 2006, 119:820–823
37. Charron M, Kramer J, Crocetti S. Allergy immunotherapy in the primary care setting: integrating national practice standards to promote safe delivery. *J Nurs Care Qual* 2006, 21:187–193
38. Kramer J, Crocetti S. Allergy immunotherapy in the primary care setting. *J Health Qual* 2003, 25:8–1 (quiz 13–14)
39. Canonica GW, Poulsen PB, Vestenbaek U. Cost-effectiveness of GRAZAX for prevention of grass pollen induced rhinoconjunctivitis in Southern Europe. *Respir Med* 2007, 101:1885–1894
40. Brüggengjürgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, 101:316–324
41. Weber RW. Allergic rhinitis. *Prim Care* 2008, 35:1–10
42. Berto P, Frati F, Incorvaia C, Cadario G, Contiguglia R, Di Gioacchino M et al. Comparison of costs of sublingual immunotherapy and drug treatment in grass-pollen induced allergy: results from the SIMAP database study. *Curr Med Res Opin* 2008, 24:261–266
43. Mösges R, Brüning H, Hessler HJ, Götz G, Knaussmann HG. Sublingual immunotherapy in pollen-induced seasonal rhinitis and conjunctivitis: a randomized controlled trial. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007, 16:143–148
44. Antúñez C, Mayorga C, Corzo JL, Jurado A, Torres MJ. Two year follow-up of immunological response in mite-allergic children treated with sublingual immunotherapy. Comparison with subcutaneous administration. *Pediatr Allergy Immunol* 2008, 19:210–218
45. Nuhoglu Y, Ozumut SS, Ozdemir C, Ozdemir M, Nuhoglu C, Erguven M. Sublingual immunotherapy to house dust mite in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma: a retrospective analysis of clinical course over a 3-year follow-up period. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007, 17:375–378
46. Cadario G, Galluccio AG, Pezza M, Appino A, Milani M, Pecora S et al. Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mites sensitivity: a prospective pilot study. *Curr Med Res Opin* 2007, 23:2503–2506
47. Ozdemir C, Yazi D, Gocmen I, Yesil O, Aydogan M, Semic-Jusufagic A et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007, 18:508–515
48. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:164–170
49. Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyper reactivity: a long-term (13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol* 2007, 142:70–78
50. Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006, 17:408–415

Αντι-IgE θεραπεία (Omalizumab) Μήπως ήρθε η ώρα για χρήση και στο μη αλλεργικό/ μη ατοπικό (ενδογενές) άσθμα;

Χρ. Γρηγορέας, Κ. Πεταλάς,
Δ. Παπαθανασίου, Δ. Βούρδας

Αλλεργιολογικό Τμήμα,
251 Γενικό Νοσοκομείο (251 ΓΝΑ), Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Όπως είναι γνωστό η ανοσοσφαιρίνη E (IgE) διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια του άσθματος. Με τον όρο μη αλλεργικό/μη ατοπικό άσθμα, που αποδίδεται μάλλον καλύτερα ως (ενδογενές) άσθμα, έχει περιγραφεί μια κατηγορία της νόσου στην οποία δεν είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί ως υπεύθυνος αιτιολογικός παράγοντας, ένα ή περισσότερα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος (αεροαλλεργιογόνα). Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν ορισμένες διαφορές μεταξύ του αλλεργικού και του (ενδογενούς) άσθματος οι ομοιότητες είναι ιδιαίτερα σημαντικές ανάμεσα στις δύο αυτές κλινικές οντότητες συμπεριλαμβανομένης της ηωσινοφιλίας των αεραγωγών και της αυξημένης έκφρασης των Th2 κυτταροκινών (IL-4, IL-5 και IL-13) καθώς και των υποδοχέων υψηλής συγγένειας για την IgE (FcεRI). Η αντι-IgE θεραπεία έχει ως εκπρόσωπο το Omalizumab (Xolair®), το οποίο αποτελεί ένα ανασυνδυασμένο, εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με το Fc τμήμα της IgE με αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων της κυκλοφορούσας IgE. Επίσης η χορήγηση του Omalizumab σχετίζεται με την ελάττωση της έκφρασης των FcεRI στα κύτταρα της αλλεργικής φλεγμονής και τη μείωση της απελευθέρωσης μεσολαβητών από αυτά μετά από την έκθεση στο αλλεργιογόνο. Το Omalizumab έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικό για χορή-

Anti-IgE therapy (Omalizumab) Is it time for use in the non-allergic/ non atopic (intrinsic) asthma?

Chr. Grigoreas, K. Petalas,
D. Paphanasiou, D. Vourdas

Allergy Department,
251 General Air Force Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT Immunoglobulin E (IgE) is considered to play a key role in the pathogenesis of asthma. It has long been recognised that there is a subgroup of patients with asthma in whom no environmental cause for asthma (allergens) can be identified. So, asthma has been separated into two pathogenic variants, termed allergic/atopic and nonallergic/non-atopic or better (intrinsic) asthma, distinguished by the presence or absence of clinical allergy and/or *in vivo* and *in vitro* IgE response to specific aeroallergens. Although there are some differences between allergic and (intrinsic) asthma, there are also striking similarities in airway pathology between the two groups, including airway eosinophilia and enhanced expression of Th2-type cytokines (IL-4, IL-5 and IL-13) and FcεRI. Of note, patients with (intrinsic) asthma can display elevated concentrations of total IgE in serum. Omalizumab, a humanized monoclonal antibody that binds circulating IgE antibody, is a treatment option for patients with severe allergic asthma whose asthma is poorly controlled with ICS and inhaled LABA bronchodilators. Omalizumab reduces IgE mediated airway inflammation and its effect on airway remodeling is under investigation. In well designed clinical trials and in the real-world setting, add-on omalizumab significantly reduced the asthma exacerbation rate,

Χρ. Γρηγορέας
Π. Κανελλοπούλου 3 (Λεωφ. Κατεχάκη),
115 25 Αθήνα
e-mail: chrgrigoreas@gmail.com

Chr. Grigoreas
3 P. Kanelloupolou street (Katechaki Ave),
GR-115 25 Athens, Greece
e-mail: chrgrigoreas@gmail.com

γηση ως θεραπεία προσθήκης σε παιδιά >6 ετών, εφήβους και ενήλικες με σοβαρό, επίμονο αλλεργικό άσθμα που παραμένει ανεπαρκώς ελεγχόμενο παρά την κατάλληλη αντιασθματική φαρμακευτική αγωγή. Σε ελεγχόμενες μελέτες και μελέτες παρατήρησης "real world" η προσθήκη του Omalizumab μειώνει σημαντικά τους ασθματικούς παροξυσμούς, την ανάγκη για ICS, τις μη προγραμματισμένες επισκέψεις σε Ιατρούς και Νοσοκομεία, βελτιώνει τον έλεγχο του άσθματος και των συμπτωμάτων καθώς και την ποιότητα ζωής που συσχετίζεται με τη νόσο. Απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για να καθορισθεί ο κατάλληλος χρόνος που πρέπει να διαρκεί η αντι-IgE θεραπεία. Στην κλινική πράξη η απόφαση για τη συνέχιση ή μη της χορήγησης Omalizumab λαμβάνεται από τον θεράποντα ιατρό μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας αφού συνεκτιμηθούν διάφορες παράμετροι κυρίως κλινικού χαρακτήρα. Το Omalizumab έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ένα ιδιαίτερα ασφαλές βιολογικό παράγοντα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι σοβαρές. Πρόσφατα, έχουμε στη διάθεσή μας αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα που συνηγορούν στο γεγονός ότι το Omalizumab μπορεί να είναι αποτελεσματικό για χορήγηση και σε ασθενείς με (ενδογενές) άσθμα στους οποίους μειώνει τον ασθματικούς παροξυσμούς και τα συμπτώματα ενώ βελτιώνει τον έλεγχο της νόσου. Η ερμηνεία της κλινικής επίδρασης του Omalizumab σε ασθενείς με (ενδογενές) άσθμα μπορεί να στηριχθεί σε 2 υποθέσεις εργασίας. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι απαιτούνται περισσότερες καλά σχεδιασμένες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για να τεκμηριωθεί καλύτερα η επίδραση του Omalizumab σε ασθενείς με (ενδογενές) άσθμα. Τα μέχρι τώρα υπάρχοντα δεδομένα αφήνουν πολλές ελπίδες ότι στα επόμενα χρόνια μπορεί το Omalizumab να αποτελέσει μια θεραπευτική επιλογή και για τους ασθενείς με σοβαρό-επίμονο (ενδογενές) άσθμα.

reduced the need for inhaled corticosteroids, improved asthma control and symptoms and asthma-related quality of life. The efficacy of Omalizumab was demonstrated in adults, adolescents and children. More data are needed to determine the optimal duration of treatment and currently the duration is at the discretion of the treating physician. Omalizumab was generally well tolerated in clinical trials. Recent molecular and clinical evidence suggests that Omalizumab might be effective in patients with (intrinsic) asthma showing a reduction in exacerbation rates and an improvement in symptoms scores. There are currently two hypotheses that might explain the clinical effects of Omalizumab in (intrinsic) asthma. Larger, well-controlled clinical trials with Omalizumab are urgently warranted in this patients group.

1. Εισαγωγή

Παρά το γεγονός ότι σχεδόν στο 50% των ασθενών με σοβαρό άσθμα δεν είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί ως υπεύθυνος κάποιος αλλεργικός παράγοντας, ο ρόλος της ανοσοσφαιρίνης E (IgE) είναι στενά συνδεδεμένος με το άσθμα, ανεξάρτητα από την ατοπική προδιάθεση των ασθματικών ασθενών. Όπως είναι γνωστό, η αντι-IgE θεραπεία, με εκπρόσωπο το Omalizumab (Xolair®), έχει αποδειχθεί ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και ωφέλιμη για μια

κατηγορία ασθενών που χαρακτηρίζονται από σοβαρό, επίμονο αλλεργικό άσθμα.¹⁻⁷

Πρόσφατα έχουμε στη διάθεσή μας ορισμένα αξιολογικά βιβλιογραφικά δεδομένα τα οποία ενισχύουν την άποψη ότι το Omalizumab μπορεί να αποτελέσει με επιτυχία μια θεραπευτική επιλογή και στο λεγόμενο μη αλλεργικό/μη ατοπικό άσθμα (ενδογενές) άσθμα.⁸ Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως στόχο την παρουσίαση-ανάλυση των παραπάνω βιβλιογραφικών αναφορών και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων τόσο όσον

αφορά στην κλινική επίπτωση όσο και τους μηχανισμούς δράσης οι οποίοι πιθανόν να εμπλέκονται.

2. Ο ρόλος της IgE στο άσθμα

Η συσχέτιση ανάμεσα στα υψηλά επίπεδα της ολικής IgE ορού και της έκφρασης του άσθματος, ανεξάρτητα από την παρουσία ατοπίας/ειδικής αλλεργίας, είναι γνωστή και στενή.⁹⁻¹¹ Η παραγωγή της IgE καθορίζεται από μια σύνθετη διαδικασία αλληλοεπίδρασης ανάμεσα στα συστήματα της επίκτητης και της φυσικής ανοσίας. Η ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, των βασεοφίλων και των Τ-βοηθητικών τύπου 2 κυττάρων (Th2) έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή, κυτταροκινών, κυρίως των IL-4 και IL-13, οι οποίες συντονίζουν και ενισχύουν τη διαδικασία εξέλιξης της φλεγμονής. Ως επακόλουθο των παραπάνω, τα Β-κύτταρα προάγουν τη μετεξέλιξή τους και τη δυνατότητα να παράγουν ειδικά IgE αντισώματα για το αλλεργιογόνο.

Τα κυκλοφορούντα ελεύθερα μόρια της IgE συνδέονται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, βασεοφίλων, μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων διαμέσου των υποδοχέων υψηλής και χαμηλής συγγένειας (FcεRI και FcεRII, αντίστοιχα). Στη συνέχεια τα αλλεργιογόνα συνδέονται στην ευμετάβλητη περιοχή των ήδη δεσμευμένων μορίων της IgE, με αποτέλεσμα να προκαλείται η ενεργοποίηση των κυττάρων και η παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως Th2 τύπου κυτταροκίνες, χημειοκίνες, προσταγλανδίνη D₂, λευκοτριένιο C₄ και TNF-α. Η διαδικασία αυτή ενισχύει τη χημειοταξία και άλλων ηωσινοφίλων, βασεοφίλων και Th2 κυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής (αεραγωγοί) γεγονός που έχει ως συνέπεια την ενίσχυση της φλεγμονής του βλεννογόνου και την παρουσία βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, την απόφραξη των αεραγωγών με περιορισμό της ροής του αέρα και την εκδήλωση των συμπτωμάτων του άσθματος.¹²

3. Αλλεργικό και μη αλλεργικό (ενδογενές) άσθμα

Πριν από σχεδόν 100 χρόνια (το 1918),¹³ αλλά και αργότερα,¹⁴ ο Francis M. Rackemann περιέγραψε με τον όρο (ενδογενές) άσθμα μια κατηγορία ασθενών στους οποίους δεν ήταν δυνατόν να αναγνωρισθεί ως υπεύθυνος αιτιολογικός παράγοντας ένα ή πε-

ρισσότερα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος. Τα επόμενα χρόνια, καθώς και μετά την ανακάλυψη-αναγνώριση της IgE, για την περιγραφή των παραπάνω ασθενών χρησιμοποιήθηκαν άλλοι όροι όπως «μη ατοπικό άσθμα», «μη αλλεργικό άσθμα» ή ακόμη και «λοιμώδες άσθμα». Όμως, σύμφωνα με ορισμένους τουλάχιστον συγγραφείς, οι όροι αυτοί χαρακτηρίζονται ως μάλλον ατυχείς αφού δεν αποδίδουν ικανοποιητικά την προέλευση του άσθματος στους εν λόγω ασθενείς (είτε εξ ορισμού αποκλείουν την υποκείμενη αλλεργία, είτε προτείνουν ως αιτιολογικό παράγοντα τις λοιμώξεις). Έτσι, ο παλιός όρος (ενδογενές) άσθμα (intrinsic asthma) μπορεί να είναι ο πλέον κατάλληλος για να περιγράψει αυτόν τον φαινότυπο των ασθματικών ασθενών στους οποίους απουσιάζουν οι *in vivo* (δερματικές δοκιμασίες νυγμού) ή/και *in vitro* (RAST κ.λπ.) αποδείξεις για συμμετοχή της IgE-διαμεσολαβούμενης αλλεργίας σε κοινά εισπνεόμενα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος.^{8,15}

Οι Pearce et al,¹⁶ σε μια ενδιαφέρουσα ανασκόπηση επιδημιολογικών μελετών διαπίστωσαν ότι, τα περιστατικά του άσθματος που μπορεί να αποδοθούν στην ατοπία κυμαίνονται από 25–63% στα παιδιά (μέσος όρος 38%) και από 8–55% στους ενήλικες (μέσος όρος 37%). Οι Arbes et al¹⁷ διαπίστωσαν ότι στις ΗΠΑ περίπου το 50% των περιστατικών του άσθματος (άτομα ηλικίας 6–59 ετών) μπορεί να αποδοθεί στην ατοπία. Αξιοσημείωτο είναι και το ποσοστό των μη αλλεργικών ασθενών οι οποίοι εμπίπτουν στον φαινότυπο του σοβαρού άσθματος.¹⁸⁻²⁰ Σύμφωνα με τα παραπάνω δεν είναι δυνατόν να αγνοηθεί ένας σημαντικός αριθμός ασθματικών ασθενών στους οποίους η νόσος δεν μπορεί να αποδοθεί σε αλλεργικούς παράγοντες και χαρακτηρίζεται ως (ενδογενής) φαινότυπος.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν ορισμένες διαφορές μεταξύ αλλεργικού και (ενδογενούς) άσθματος,²¹ οι ομοιότητες είναι ιδιαίτερα σημαντικές ανάμεσα στις δύο αυτές κλινικές οντότητες, συμπεριλαμβανομένης της παθολογίας των αεραγωγών, σύμφωνα με τις βρογχικές βιοψίες (ηωσινοφιλία των αεραγωγών και αυξημένη έκφραση των Th2 κυτταροκινών, όπως IL-4, IL-5, IL-13, καθώς και των υποδοχέων FcεRI).²²⁻²⁷ Αξιοσημείωτο είναι ότι οι ασθενείς με (ενδογενές) άσθμα συνήθως παρουσιάζουν αυξημένες τιμές ολικής IgE ορού. Επίσης, η

τοπική παραγωγή IgE φαίνεται ότι μπορεί να συσχετίζεται με τη φλεγμονή, την αναπνευστική λειτουργία και την κλινική έκβαση του άσθματος.²⁸⁻³⁰ Τέλος, πρόσφατα αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένες συγκεντρώσεις ειδικών IgE αντισωμάτων για το αλλεργιογόνο (άκαρι) στους αεραγωγούς (τοπική παραγωγή), παρά το γεγονός ότι οι δερματικές δοκιμασίες νυγμού (Skin Prick Tests, SPT) και η ανίχνευση ειδικών IgE αντισωμάτων στον ορό, είναι αρνητικά.³¹

4. Το Omalizumab στο αλλεργικό άσθμα

Το Omalizumab (Xolair®) είναι ένα ανασυνδυασμένο, εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντισώμα το οποίο «στοχεύει» στη δέσμευση της κυκλοφορούσας ελεύθερης IgE και αποτρέπει τη σύνδεση-αλληλοεπίδραση της IgE στους FcεRI με αποτέλεσμα τη διακοπή της εξέλιξης του αλλεργικού «καταρράκτη». Το Omalizumab ελαττώνει την αλλεργική φλεγμονή των αεραγωγών διαμέσου μείωσης της έκφρασης των FcεRI στα φλεγμονώδη κύτταρα καθώς και του αριθμού των ηωσινοφίλων στις αεροφόρους οδούς.^{32,33} Η επίδραση της μακροπρόθεσμης θεραπείας με Omalizumab στην αναδόμηση (remodeling) των αεραγωγών, παρά το γεγονός ότι είναι πολύ πιθανή, ευρίσκεται υπό διερεύνηση.^{34,35}

Το Omalizumab έχει εγκριθεί για χορήγηση στις ΗΠΑ, στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης καθώς και σε άλλες χώρες για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων >12 ετών, με σοβαρό επίμονο αλλεργικό άσθμα, στους οποίους τα συμπτώματα ελέγχονται ανεπαρκώς παρά τη χρήση εισπνεόμενων στεροειδών (Inhaled Corticosteroids, ICS) ενώ επιπλέον για την Ευρώπη οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν και εισπνεόμενους B₂ διεγέρτες παρατεταμένης δράσης (Long-Acting B₂-agonists, LABA). Επίσης, στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης η ένδειξη περιλαμβάνει και παιδιά 6-12 ετών στα οποία το Omalizumab χορηγείται ως θεραπεία προσθήκης για το άσθμα που δεν ελέγχεται επαρκώς σε ασθενείς με σοβαρή, επίμονη αλλεργική νόσο. Τόσο οι εθνικές όσο και οι διεθνείς οδηγίες συστήνουν το Omalizumab για χρήση σε ασθενείς με σοβαρό αλλεργικό άσθμα το οποίο δεν ανταποκρίνεται επαρκώς παρά την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.¹⁻⁷

Η αποτελεσματικότητα του Omalizumab στη θεραπεία των ασθενών με αλλεργικό άσθμα έχει αποδειχθεί σε πολλές καλά σχεδιασμένες (ελεγχόμενες) κλινικές μελέτες καθώς και σε μελέτες παρατήρησης ασθενών υπό συνθήκες καθημερινής κλινικής πράξης (real life).³⁶⁻⁴² Η ευνοϊκή επίδραση στο άσθμα που προκύπτει με την προσθήκη του Omalizumab στην απαραίτητη αντιασθματική αγωγή, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, φαίνονται στον πίνακα 1. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα κριτήρια για την επιλογή των ασθματικών ασθενών με σοβαρό, επίμονο αλλεργικό άσθμα οι οποίοι θεωρείται ότι εκπληρώνουν τις προϋποθέσεις για τη χορήγηση Omalizumab.¹⁻⁷

Η δόση (mg) του Omalizumab και η συχνότητα χορήγησης, καθορίζονται από τη μέτρηση των επιπέδων της ολικής IgE ορού (IU/mL), πριν από την έναρξη της θεραπείας και το σωματικό βάρος του ασθενούς (kg). Σύμφωνα με τα παραπάνω, υπάρχουν στη διάθεση του θεράποντος ιατρού πίνακες υπολογισμού της δόσης του Omalizumab, το οποίο χορηγείται υποδορίως, κάθε 2 ή κάθε 4 εβδομάδες.

Περισσότεροι από τα 2/3 των ασθματικών ασθενών ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη χορήγηση του Omalizumab.³ Προς το παρόν δεν έχουμε στη διάθεσή μας αρκετούς κλινικούς ή ανοσολογικούς δείκτες οι οποίοι μπορεί να προβλέψουν την αντα-

Πίνακας 1. Επίδραση του Omalizumab στο σοβαρό-επίμονο αλλεργικό άσθμα.

1. Ελάττωση των ασθματικών παροξυσμών
2. Ελάττωση της δόσης ή και διακοπή των ICS που απαιτούνται για τον έλεγχο του άσθματος
3. Ελάττωση της δόσης ή της συχνότητας χορήγησης των στεροειδών από το στόμα που απαιτούνται για τον έλεγχο του άσθματος
4. Ελάττωση των συμπτωμάτων του άσθματος (ημερήσια και νυκτερινά)
5. Ελάττωση της χορήγησης αντιασθματικών φαρμάκων διάσωσης π.χ. εισπνεόμενοι B₂-διεγέρτες βραχείας δράσης και στεροειδή από το στόμα
6. Βελτίωση της ποιότητας ζωής
7. Ελάττωση των μη προγραμματισμένων επισκέψεων σε Ιατρούς και στα Τμήματα Επείγοντων Περιστατικών (ΤΕΠ) των Νοσοκομείων-Κέντρων Υγείας λόγω επιδείνωσης του άσθματος ή ασθματικού παροξυσμού
8. Ελάττωση των εισαγωγών στα Νοσοκομεία
9. Βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας

Πίνακας 2. Κριτήρια για την επιλογή των ασθενιακών ασθενών, οι οποίοι θεωρούνται ότι εκπληρώνουν τις προϋποθέσεις για χορήγηση αντι-IgE θεραπείας (Omalizumab).

1. **Σοβαρό-επίμονο άσθμα** (πρέπει να διαθέτει 1 μείζον και τουλάχιστον 2 ελάσσονα κριτήρια)
 - α. Μείζονα κριτήρια: Υψηλές δόσεις ICS, θεραπεία με στεροειδή από το στόμα άνω του 50% του χρόνου
 - β. Ελάσσονα κριτήρια: Καθημερινή χρήση LABA ή αντιλευκοτριενικών ή θεοφυλλίνης, μόνιμη απόφραξη των αεραγωγών ($FEV_1 < 80\%$ αναμενόμενου/διακύμανση $PEF > 20\%$), χορήγηση στεροειδών από το στόμα (ώσεις) > 3 φορές τον προηγούμενο χρόνο, παρ' ολίγον θανατηφόρα επιδείνωση του άσθματος (ασθματικός παροξυσμός) τον προηγούμενο χρόνο, καθημερινά συμπτώματα με χρήση ανακουφιστικής αγωγής (αγωγή διάσωσης), ασθματικοί παροξυσμοί που οδηγούν τον ασθενή > 1 επισκέψεις σε Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών, σημαντική επιδείνωση στην προσπάθεια μείωσης των στεροειδών $> 25\%$
2. **Ηλικία:** Ενήλικες και έφηβοι > 12 ετών, παιδιά 6–12 ετών
3. **Επίπεδα ολικής IgE ορού**
 - Ενήλικες και έφηβοι > 12 ετών ≥ 30 –1500 IU/mL
 - Παιδιά 6–12 ετών ≥ 30 –1300 IU/mL
4. **Βάρος σώματος:** 20–150 kg
5. **Αλλεργιολογικός έλεγχος:** Μία ή περισσότερες θετικές δερματικές δοκιμασίες νυγμού (skin prick tests) ή/και *in vitro* αντιδραστικότητα (ανίχνευση ειδικών IgE αντισωμάτων ορού, RAST κ.λπ.) σε ολοετή (perennial) αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος (αεροαλλεργιογόνα)

πόκριση στο Omalizumab.^{1–7} Πρόσφατα, οι Hanania et al⁴³ διαπίστωσαν ότι η θεραπεία ασθενιακών ασθενών με Omalizumab ήταν περισσότερο αποτελεσματική σε όσους οι βιολογικοί δείκτες της Th2 φλεγμονής ήταν υψηλοί (ηωσινόφιλα περιφερικού αίματος, εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, περιουστίνη ορού). Στην κλινική πράξη συστήνεται ότι η απόφαση για τη συνέχιση ή μη της χορήγησης Omalizumab πρέπει να λαμβάνεται μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας αφού συνεκτιμηθούν από τον θεράποντα ιατρό μια σειρά από παράγοντες (συμπτώματα, παροξυσμοί, χρήση φαρμάκων διάσωσης, ποιότητα ζωής, αναπνευστική λειτουργία κ.λπ.). Στους ασθματικούς ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίνονται επαρκώς στη χορήγηση Omalizumab η διάρκεια της θεραπείας είναι μακροπρόθεσμη. Παρά το γεγονός ότι η παραγωγή της IgE έχει την τάση να ελαττώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για να κα-

θορισθεί ο κατάλληλος χρόνος που πρέπει να χορηγείται η αντι-IgE θεραπεία.^{1–7}

Γενικά το Omalizumab έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί έναν ιδιαίτερα ασφαλές βιολογικό παράγοντα σύμφωνα με τα δεδομένα από τη χορήγηση του επί σειρά ετών σε έναν πολύ μεγάλο αριθμό ασθματικών ασθενών.^{44,45} Οι περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι ήπιες-μέτριες όσον αφορά στη σοβαρότητα και η επίπτωση δεν είναι σημαντικά διαφορετική ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών που λαμβάνουν το Omalizumab ως θεραπεία προσθήκης ή την απαραίτητη αντιασθματική αγωγή και επιπλέον placebo. Οι περισσότεροι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συσχετίζονται με το Omalizumab είναι οι τοπικές στο σημείο της ένεσης (πόνος, οίδημα, ερύθημα, κνησμός). Άλλες συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνουν τη ρινοφαρυγγίτιδα, τον πονοκέφαλο και τη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού.^{44,45} Η πρόκληση αναφυλακτικών αντιδράσεων που οφείλονται στη χορήγηση του Omalizumab είναι εξαιρετικά σπάνιες (0,14–0,2%) και όταν συμβούν αντιμετωπίζονται εύκολα με τη χορήγηση αδρεναλίνης.^{3,46} Το συνολικά διαπιστωμένο ποσοστό επίπτωσης κακοήθειας στο κλινικό πρόγραμμα του Omalizumab είναι παρόμοιο με το αντίστοιχο που αφορά στον γενικό πληθυσμό. Έτσι, η σχέση ανάμεσα στη θεραπεία με Omalizumab και κακοήθειας (καρκίνος) δεν είναι καθόλου πιθανή.⁴⁷ Προκαταρκτικά δεδομένα από μια μελέτη 5 ετών που αφορά στην ασφάλεια του Omalizumab αναφέρουν μια πιθανότητα για αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης συμβαμάτων από το καρδιαγγειακό,⁴⁸ γεγονός όμως που δεν έχει επιβεβαιωθεί από καμία άλλη μελέτη.^{1–7,36–42}

Παρά το σχετικά υψηλό κόστος του Omalizumab, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας μπορεί να αποβεί υπέρ της αντι-IgE θεραπείας, εφόσον η χρήση του περιορίζεται σε ασθματικούς ασθενείς που εκδηλώνουν περισσότερο σοβαρή νόσο (συχνοί παροξυσμοί, επισκέψεις στα τμήματα επειγόντων, εισαγωγές στα νοσοκομεία).⁴⁹ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυνατότητα χορήγησης του Omalizumab για την αντιμετώπιση και άλλων αλλεργικών νοσημάτων, όπως ήδη έχει γίνει με εξαιρετικά ευνοϊκά αποτελέσματα στη χρόνια αυθόρμητη «ιδιοπαθή» κνίδωση και στην αλλεργική ρινίτιδα.^{50–54} Έτσι, είναι λογικό το ενδιαφέρον αυτό

να αφορά μεταξύ των άλλων και το σοβαρό μη αλλεργικό/μη ατοπικό (ενδογενές) άσθμα.

5. Το Omalizumab στο (ενδογενές) άσθμα

Σχετικά πρόσφατα η θεώρηση ότι η αντι-IgE θεραπεία (Omalizumab) μπορεί να είναι ωφέλιμη για χορήγηση σε ασθενείς με (ενδογενές) άσθμα ενισχύεται από τα αποτελέσματα που αφορούν όχι μόνο περιγραφή περιστατικών⁵⁵⁻⁵⁷ αλλά και κλινικές μελέτες.⁵⁸⁻⁶¹ Οι van den Berge et al⁵⁵ περιέγραψαν μια ενήλικη ασθενή (ηλικίας 60 ετών με (ενδογενές) άσθμα, αρνητικό αλλεργιολογικό έλεγχο (SPT, RAST) και υψηλά επίπεδα ολικής IgE ορού (491 IU/mL), στην οποία χορηγήθηκε Omalizumab. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η ασθενής παρουσίασε εξαιρετική βελτίωση των συμπτωμάτων, δραματική μείωση των ασθματικών παροξυσμών και των εισαγωγών στα νοσοκομεία. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι τα συμπτώματα του άσθματος επανήλθαν έναν μήνα μετά τη διακοπή του Omalizumab για να βελτιωθούν πάλι με την εκ νέου χορήγηση.⁵⁵ Το ενδιαφέρον από το παραπάνω άρθρο προκάλεσε τη συγγραφή ενός Editorial για τη δυναμική του Omalizumab όσον αφορά στη χορήγηση του στο άσθμα.⁶² Οι Menzella et al⁵⁶ περιέγραψαν έναν ενήλικα ασθενή (ηλικίας 52 ετών) με σοβαρό (ενδογενές) άσθμα στον οποίο χορηγήθηκε Omalizumab με αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στον έλεγχο της νόσου (μείωση παροξυσμών και εισαγωγών στα νοσοκομεία, βελτίωση των συμπτωμάτων, της αναπνευστικής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής).

Οι Grimaldi-Bensouda et al⁵⁸ πραγματοποίησαν μια μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών (μελέτη της καθημερινής κλινικής πράξης, "real life") που είχαν μη ελεγχόμενο σοβαρό άσθμα και στους οποίους χορηγήθηκε Omalizumab. Από αυτούς οι 60 (16% του συνόλου των ασθενών) εκτιμήθηκε ότι δεν παρουσίαζαν κάποια ειδική αλλεργία ή είχαν μη επιβεβαιούμενη αλλεργία. Σύμφωνα με τους συγγραφείς διαπιστώθηκε μια σαφής ελάττωση των εισαγωγών στα νοσοκομεία και των επισκέψεων στα τμήματα επειγόντων περιστατικών στην ομάδα των ασθενών που χορηγήθηκε Omalizumab (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 0,40 συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους δεν χορηγήθηκε Omalizumab). Το ενδιαφέρον είναι ότι δεν υπήρξαν δεδομένα ότι η ευνοϊκή αυτή επίδραση

ήταν λιγότερο εμφανής στους ασθενείς χωρίς αλλεργία ή χωρίς επιβεβαιωμένη αλλεργία.⁵⁸

Οι Gevaert et al⁵⁹ σε μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη εξέτασαν την επίδραση του Omalizumab σε ασθενείς με ρινικούς πολύποδες και συνυπάρχον άσθμα. Σε 15 ασθενείς χορηγήθηκε Omalizumab (από αυτούς οι 8 χαρακτηρίστηκαν ως μη αλλεργικοί σύμφωνα με τα αποτελέσματα των SRT) και σε 8 ασθενείς χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (Placebo). Οι μεταβολές της βαθμολογίας των κλινικών συμπτωμάτων, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Omalizumab δεν παρουσίασαν διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με αλλεργικό και μη αλλεργικό (ενδογενές) άσθμα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η βελτίωση της βαθμολογίας στα ερωτηματολόγια για την ποιότητα ζωής του άσθματος ήταν υψηλότερο στους ασθενείς με (ενδογενές) άσθμα συγκριτικά με τους αλλεργικούς ασθματικούς ασθενείς.⁵⁹

Οι De Llano et al⁶⁰ μελέτησαν 29 ασθενείς με (ενδογενές) σοβαρό άσθμα και 266 ασθενείς με σοβαρό αλλεργικό άσθμα στους οποίους χορηγήθηκε για 2 έτη Omalizumab. Η αντι-IgE θεραπεία βελτίωσε σημαντικά τον έλεγχο του άσθματος, ελάττωσε τον αριθμό των ασθματικών παροξυσμών και βελτίωσε την αναπνευστική λειτουργία. Τα αποτελέσματα δεν είχαν σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες ασθενών [(ενδογενές) άσθμα vs αλλεργικό άσθμα]. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το Omalizumab μπορεί να είναι αποτελεσματικό για την αντιμετώπιση του μη ατοπικού/μη αλλεργικού (ενδογενούς) άσθματος.⁶⁰

Η πρώτη τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη μελέτη ειδικά σχεδιασμένη για να διερευνήσει την επίδραση του Omalizumab σε ασθενείς με (ενδογενές) άσθμα πραγματοποιήθηκε από τους Garcia et al⁶¹ στη Γαλλία. Στη μελέτη αυτή, σε 20 ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο (ενδογενές) άσθμα και τουλάχιστον 2 ασθματικού παροξυσμού/έτος χορηγήθηκε Omalizumab, ενώ σε 21 ασθματικούς ασθενείς χορηγήθηκε placebo, για 16 εβδομάδες. Η απουσία ατοπικής προδιάθεσης/αλλεργίας διαπιστώθηκε σε όλους τους ασθενείς με τα αρνητικά αποτελέσματα των SPT και των ειδικών IgE αντισωμάτων ορού έναντι κοινών αλλεργιογόνων του περιβάλλοντος. Τα επίπεδα της ολικής IgE ορού ήταν 30-700 IU/mL, ενώ το 60% των ασθενών είχε επίπεδα IgE >100 IU/mL.⁶¹

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ελάττωση των ασθματικών παροξυσμών και σημαντική βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας στους ασθενείς που χορηγήθηκε Omalizumab συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε placebo.⁶¹ Επίσης, διαπίστωσαν ότι η έκφραση των FcεRI στα πλασμακυτοειδή δένδριτικά κύτταρα (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) του αίματος, ελαττώθηκε σημαντικά (56%) στους ασθενείς που χορηγήθηκε Omalizumab συγκριτικά με μια μη σημαντική μεταβολή (4%) στην ομάδα που χορηγήθηκε placebo. Οι συγγραφείς κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα: (1) Το Omalizumab μειώνει την έκφραση των FcεRI σε ασθενείς με σοβαρό (ενδογενές) άσθμα, όπως συμβαίνει και στο σοβαρό αλλεργικό άσθμα, (2) το Omalizumab φαίνεται ότι μπορεί να αποτελέσει μια θεραπευτική επιλογή στο σοβαρό (ενδογενές) άσθμα και (3) απαιτούνται και άλλες μελέτες για να διερευνηθεί πληρέστερα η κλινική αποτελεσματικότητα του Omalizumab σε αυτόν τον φαινότυπο του άσθματος.⁶¹

Οι Lommatzsch et al⁸ υποστηρίζουν ότι πλέον έχουμε στη διάθεσή μας δεδομένα τα οποία δεν είναι δυνατόν να αγνοηθούν και ενισχύουν την άποψη ότι το Omalizumab μπορεί να αποτελέσει μια θεραπευτική επιλογή στο σοβαρό (ενδογενές) άσθμα. Ένα ενδιαφέρον ερώτημα είναι με ποιον τρόπο μπορεί να ερμηνευθούν τα μέχρι τώρα κλινικά ευρήματα διότι είναι γεγονός ότι ευρίσκονται τουλάχιστον εν μέρει σε αντίθεση με την επικρατούσα άποψη για τον ρόλο της IgE και της αλλεργίας στο άσθμα.³² Σύμφωνα με τους παραπάνω συγγραφείς⁸ μπορεί να διατυπωθούν 2 υποθέσεις για την ερμηνεία της κλινικής επίδρασης του Omalizumab σε ασθενείς με (ενδογενές) άσθμα. Στην πρώτη υπόθεση λαμβάνεται υπόψη ότι οι ασθενείς με (ενδογενές) άσθμα μπορεί να παρουσιάζουν ένα είδος τοπικής αλλεργίας (local allergy) με αυξημένες συγκεντρώσεις ειδικών IgE αντισωμάτων για το αλλεργιογόνο στους αεραγωγούς και απουσία συστηματικής αλλεργίας η οποία ανιχνεύεται με SPT και RAST. Στην περίπτωση αυτή η αντι-IgE θεραπεία ελαττώνει την αλλεργική φλεγμονή σε τοπικό επίπεδο (αεραγωγοί) με αποτέλεσμα ελάττωση της σοβαρότητας της νόσου και των ασθματικών παροξυσμών.⁸

Στη δεύτερη υπόθεση λαμβάνεται υπόψη ότι τα pDCs των ασθενών με (ενδογενές) άσθμα χαρακτηρίζονται από ένα είδος ανοσολογικής ανισορ-

ροπίας. Έτσι, η αυξημένη έκφραση και σύνδεση των FcεRI με την IgE στην επιφάνεια των pDCs καταστέλλει τη δραστηριότητα αυτών των κυττάρων έναντι των ιών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ότι οι ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να πυροδοτούν και να ενεργοποιούν το (ενδογενές) άσθμα. Η αντι-IgE θεραπεία ελαττώνει τη συγκέντρωση της IgE ορού και την έκφραση των FcεRI στα pDCs με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της αντι-ιικής δράσης αυτών των κυττάρων που έχει ως συνέπεια τη μείωση της δραστηριότητας της νόσου και των ασθματικών παροξυσμών.⁸

6. Συμπεράσματα

Εδώ και αρκετά χρόνια η αντι-IgE θεραπεία (Omalizumab) έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μια ιδιαίτερα αποτελεσματική, αλλά και ασφαλή, θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρό-επίμονο αλλεργικό άσθμα. Πρόσφατα έχουμε στη διάθεσή μας ορισμένες μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν ότι το Omalizumab είναι το ίδιο αποτελεσματικό για χορήγηση και σε ασθενείς με (ενδογενές) άσθμα. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με (ενδογενές) άσθμα συνήθως εκδηλώνουν περισσότερο σοβαρή και ανθεκτική στη θεραπεία νόσο, συγκριτικά με τους αλλεργικούς ασθματικούς ασθενείς. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι απαιτούνται περισσότερες καλά σχεδιασμένες μελέτες, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για να τεκμηριωθεί καλύτερα η επίδραση του Omalizumab σε ασθενείς με (ενδογενές) άσθμα. Τα μέχρι τώρα υπάρχοντα δεδομένα αφήνουν πολλές ελπίδες ότι στα επόμενα χρόνια μπορεί το Omalizumab να αποτελέσει μια θεραπευτική επιλογή και για τους ασθενείς με σοβαρό-επίμονο μη αλλεργικό/μη ατοπικό (ενδογενές) άσθμα.

Βιβλιογραφία

1. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006, 354:2689–2695
2. Mc Nicholl DM, Heaney LG. Omalizumab: The evidence for its place in the treatment of allergic asthma. *Core Evidenc* 2008, 3:55–66
3. Holgate S, Buhl R, Bousquet J et al. The use of Omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience up-date. *Resper Med* 2009, 103:1098–1113

4. Stokes JR, Casale TB. Anti-IgE therapy. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW et al (eds) *Allergy. Principles and practice*. Mosby, Elsevier, 2009:1679–1689
5. Tan R, Corren J. Omalizumab in the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med* 2011, 5:747–756
6. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: Clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insight: Circ Respir Pulm Med* 2012, 6:27–40
7. Mc Keage K. Omalizumab: A review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs* 2013, 73:1197–1212
8. Lommatzsch M, Korn S, Buhl R et al. Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax* 2014, 69:94–96
9. Burrows B, Martinez FD, Halonen M et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989, 320:271–277
10. Sunyer J, Antó JM, Castellsagué et al. The spanish group of the European Study of asthma. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. *Eur Resper J* 1996, 9:1880–1884
11. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur Resper J* 2000, 16:609–614
12. Platts-Mills T. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:1–5
13. Rackemann FM. A clinical study of one hundred and fifty cases of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1918, 12:517–552
14. Rackemann FM. A working classification of asthma. *Am J Med* 1947, 3:601–606
15. Virchow JC. Intrinsic asthma. In: Busse WW, Holgate ST (eds) *Asthma and Rhinitis*. Blackwell Science, Oxford, 2000:1355–1378
16. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999, 54:268–272
17. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Vaughn B et al. Asthma case attributable to atopy: Results from the 3rd National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1139–1145
18. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:149–160
19. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multi-centre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Resper J* 2003, 22:470–477
20. Dolan CM, Fraher KE, Bleeker ER et al. TENOR Study Group. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009, 92:32–39
21. Walker C, Bode E, Boer L et al. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146:109–115
22. Humbert M, Menz G, Ying S et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999, 20:528–533
23. Humbert M, Durham SR, Ying S et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against (intrinsic) asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154:1947–1504
24. Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L et al. High-affinity IgE receptor (FcεRI) - bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 156:1931–1937
25. Humbert M, Durham SR, Kimmitt P et al. Elevated expression of messenger ribonucleic acid encoding IL-13 in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99:657–665
26. Ying S, Humbert M, Barkans J et al. Expression of IL-4 and IL-5 mRNA and protein product by CD4⁺ and CD8⁺ T-Cells, eosinophils and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1997, 158:3539–3544
27. Turato G, Barbato A, Baraldo S et al. Nonatopic children with multi trigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178:476–482
28. Ying S, Humbert M, Meng Q et al. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107:686–692
29. Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:213–218
30. Balzar S, Strand M, Rhodes D, Wenzel SE. IgE expression pattern in Lung: relation to systemic IgE and asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:855–862
31. Mouthuy J, Detry B, Sohy C et al. Presence in sputum of functional dust mite-specific IgE antibodies in intrinsic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184:206–214
32. Holgate S, Casale T, Wenzel S et al. The anti-inflammatory effects of Omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:459–465
33. Holgate S, Smith N, Massanari M et al. Effects of Omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy* 2009, 64:1728–1736
34. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody on airway wall thickening in Asthma. *Respiration* 2012, 35:315–322
35. Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy* 2011, 66:1142–1151
36. Walker S, Monteil M, Phelan K et al. *Anti-IgE for chronic asthma in adults and children*. Cochrane Database of Systemic Review, 2006

37. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez J. Efficacy and safety of subcutaneous Omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma. *Chest* 2011, 139:28–35
38. Lanier B, Bridges T, Kulus M et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124:1210–1216
39. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M, in behalf of the Study G. Efficacy and safety of Omalizumab in an Asian population with moderate –to– severe persistent asthma. *Respirology* 2009, 14:1156–1165
40. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy. *Ann Intern Med* 2011, 154:573–582
41. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of Omalizumab in asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma* 2012, 49:144–152
42. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ et al. Randomized trial of Omalizumab (Anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011, 364:1005–1015
43. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K et al. Exploring the effects of Omalizumab in allergic asthma. An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 187:804–811
44. Corren J, Casale TB, Lanier B et al. Safety and tolerability of Omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009, 39:788–797
45. Tan RA, Corren J. Safety of Omalizumab in asthma. *Expert Opin Drug Saf* 2011, 10:463–471
46. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, asthma and immunology joint task force report on Omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:1373–1377
48. Aidan AI, James EF, Abdelkaeder R et al. Baseline characteristics of patients enrolled in EXCELS: a cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009, 103:212–219
49. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of Omalizumab in adults and adolescents with moderate –to– severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:265–269
50. Casale TB, Strokes J. Anti-IgE therapy: Clinical utility beyond asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:770–771
51. Lang DM. A critical appraisal of Omalizumab as a therapeutic option for chronic refractory urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014, 112:276–279
52. Babu KS, Polosa R, Morjaria JB. Anti-IgE-emerging opportunities for Omalizumab. *Expert Opin Biol Ther* 2013, 13:765–777
53. Γρηγορέας Χ, Βούρδας Δ, Πεταλάς Κ. Αντι-IgE θεραπεία (Omalizumab): Για το άσθμα και όχι μόνο. *Ελλην Αλλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2009, 2:38–48
54. Γρηγορέας Χ, Βούρδας Δ, Πεταλάς Κ. Αντι-IgE θεραπεία (Omalizumab): Μπορεί να αποτελέσει τη λύση στο πρόβλημα της αντιμετώπισης των ασθενών με χρόνια κνίδωση; *Ελλην Αλλεργιολ Κλιν Ανοσολ* 2013, 6:18–32
55. Van den Berge M, Paun RG, de Monchy JG et al. Beneficial effects of treatment with anti-IgE antibodies (Omalizumab) in a patient with severe asthma and negative skin-prick test results. *Chest* 2011, 139:190–193
56. Menzella F, Piro R, Facciolo N et al. Long-term benefits of Omalizumab in a patient with severe non-allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011, 7:9–12
57. Sugino Y, Sanda R, Takagi Y et al. A case of severe asthma responsive to Omalizumab treatment despite a low serum IgE level and lack of sensitized allergens. *Arerugi* 2010, 59:1572–1579
58. Grimaldi-Bensoula L, Zureik M, Aubier M et al. Does Omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbation? *Chest* 2013, 143:398–405
59. Gevaert P, Calus L, van Zele T et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131:110–116
60. Del Lano LP, Del Carmen Vennera M, Alvarez FJ et al. Effects of Omalizumab in non-atopic asthma: Results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma* 2013, 50:296–301
61. Garcia G, Magnan A, Chiron R et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of Omalizumab in patients with severe, difficult –to– control, nonatopic asthma. *Chest* 2013, 144:411–419
62. Bhat KD, Calhoun WJ. Omalizumab in asthma. Is the therapeutic window too small? (Editorial) *Chest* 2011, 139:8–10

Το περιοδικό θα δέχεται για δημοσίευση άρθρα που αφορούν σε Επιδημιολογία, Αιτιολογία, Διάγνωση κλινική και εργαστηριακή, Θεραπεία και Πρόληψη των αλλεργιολογικών νοσημάτων (υπερευαισθησίας) και σχετικών νοσημάτων, όπως αυτοάνοσα ή ανοσολογικές ανεπάρκειες πρωτοπαθείς ή επίκτητες. Οι μελέτες μπορεί να περιλαμβάνουν βασική και εφαρμοσμένη κλινική και εργαστηριακή Αλλεργιολογία και Κλινική Ανοσολογία. Άρθρα που αφορούν σε αποτελέσματα φαρμακευτικών μελετών θα προτιμώνται όταν περιλαμβάνουν και παθογενετικούς μηχανισμούς ή παρουσιάζουν αποτελέσματα νέων φαρμακευτικών ουσιών. Ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις θα γίνονται αποδεκτές, κυρίως εάν επικεντρώνονται σε θέματα σύγχρονου ενδιαφέροντος και είναι τεκμηριωμένες, όπως και επιστολές προς τη Σύntαξη με κρίσεις και σχόλια για τις εργασίες και τα λοιπά άρθρα που δημοσιεύονται στο περιοδικό. Άρθρα ανασκοπήσεως θα δημοσιεύονται μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής. Οι δημοσιευμένες εργασίες αποτελούν πνευματική συνιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού και δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευση χωρίς τη γραπτή άδεια της Συντακτικής Επιτροπής.

Οι εργασίες θα πρέπει να στέλνονται σε ηλεκτρονική μορφή στην Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (e-mail: info@allergy.org.gr) και στον Υπεύθυνο ύλης (e-mail: pitsios@yahoo.com).

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

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

1. **Περίληψη** (περίπου 150 λέξεις).
2. **Εισαγωγή** (περιγραφή του σκεπτικού για την εκπόνηση της μελέτης).

3. **Ασθενείς ή Υλικό και Μέθοδος** (θα πρέπει να περιλαμβάνονται επαρκείς πληροφορίες που να είναι δυνατή η αναπαραγωγή της πειραματικής εργασίας).

4. **Αποτελέσματα** (θα πρέπει να περιγράφουν επακριβώς και οι πίνακες ή τα σχήματα να συμπληρώνουν την περιγραφή χωρίς να επαναλαμβάνονται τα ευρήματα άλλων μελετών).

5. **Συζήτηση** (κυρίως αναφορά στη σημασία των αποτελεσμάτων και σύγκριση με ευρήματα άλλων μελετών).

6. **Ευχαριστίες**. Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, τα οποία έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.

7. **Αγγλική Περίληψη** (περίπου 150 λέξεις).

8. **Βιβλιογραφία**.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και «προσωπικές επικοινωνίες» δεν χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφική παραπομπή. Άρθρα, που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν βιβλιογραφικά. Στην τελευταία περίπτωση μετά τη συντο-

μογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη «υπό δημοσίευση».

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

Εικόνες: Τα σχήματα και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, κατάλληλα για την άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφουν με μολύβι τον αριθμό της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και τους συγγραφείς. Τοποθετούνται σε φάκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό, που αντιστοιχεί στην εικόνα, σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων συμβουλευτείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπό τους δεν πρέπει να ξεχωρίζει. Στην αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς. Στέλνονται και σε ηλεκτρονική μορφή σε 300 dpi ανάλυση.

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

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

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

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

Hellenic Allergology & Clinical Immunology 2014
Series B' • 7(1–2):69–70

Ελληνική Αλλεργιολογία & Κλινική Ανοσολογία 2014
Περίοδος Β' • 7(1–2):69–70

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

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

Case reports refer to new or very rare cases, with proven results.

Reviews are detailed surveys on current points of view.

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

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

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

Articles published in HACI are owned by the journal and are not allowed to be republished without the written consent of the Editor in Chief. Manuscripts must be sent at the Hellenic Society of Allergology & Clinical Immunology (e-mail: info@allergy.org.gr) and to the Associate Editor (e-mail: pitsios@yahoo.com).

Please send your manuscript using the following instructions.

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

Abstracts are limited to 200 words. The abstracts of the reviews must be descriptive, mentioning all chapters contained and the main conclusions. Abstracts of

original papers should be structured under the following captions: Aim, Material (or Patients) and Methods, Results and Conclusions.

Text of original papers should contain the following chapters:

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

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

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

All articles are peer-reviewed and, if needed, they are subjected to minor changes performed by the Editorial Board.

Acknowledgements may be addressed to persons who have contributed substantially.

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

should be included in the reference section. References should be limited to those necessary. Reviews may have up to 100, original up to 50 and current issues/case reports up to 10 references.

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

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

Unpublished material as well as personal communications should not be used as references, whereas ar-

ticles accepted for publication but not yet published may be included with the indication "in press".

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

Figures: They can be sent as an attachment when articles are sent by e-mail; a 300dpi or better definition analysis is absolutely necessary. If mailed by post any figures professionally drawn in china ink, photographs or figures prepared using computer software and high-resolution printer must be the original ones to facilitate immediate photographic reproduction and printing. Indicate by pencil on the back the number of the figure, its top and the running title of the article. The legends of the figures must be in separate pages and numbered with the order that they are cited in the text. If patients' photos are used make sure that identities cannot be recognized or include a written consent of the patient that allows the photo to be published.

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

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

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