

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική

και Κλινική Βιοπληροφορική»

**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ
ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΤΑ
ΦΙΣΤΙΚΙΑ**

**A Systematic Review of interventional studies assesing the use of oral
immunotherapy in peanuts allergy**

Κωνσταντίνα Φέστα AM:00278

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή :

Χρυσούλα Δοξάνη, Ακαδημαϊκός Υπότροφος στην Ιατρική Βιομετρία

Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

Ηλίας Ζιντζαράς, Καθηγητής Βιομετρίας-Βιομαθηματικών

Λάρισα, Φεβρουάριος 2022

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	1
2. Γενικό πρωτόκολλο θεραπείας.....	3
3. Μεθοδολογία συστηματικής ανασκόπησης.....	5
4. Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης.....	7
4.1 Ποιότητα ζωής.....	9
4.2 Βοηθητικές θεραπείες.....	11
5. Συμπεράσματα.....	12
Βιβλιογραφία.....	14

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι παρεμβατικές μέθοδοι ανοσοθεραπείας από το στόμα είναι μια ανερχόμενη, πειραματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των τροφικών αλλεργιών από τα φιστίκια. Ωστόσο, τα οφέλη και οι παρενέργειες της θεραπείας δεν είναι ακόμη πλήρως αποσαφηνισμένα.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τη διερεύνηση των τελευταίων τάσεων που επικρατούν στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με την ανοσολογική θεραπεία από το στόμα για την αντιμετώπιση των τροφικών αλλεργιών από φιστίκια, καθώς επίσης και τη συζήτηση μελλοντικών εφαρμογών της στην κλινική πρακτική.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας της τελευταίας πενταετίας στις βάσεις δεδομένων Pubmed, ScienceDirect, Scopus και Cinahl, με λέξεις κλειδιά: “peanut allergy”, “Oral Immunotherapy” , “Immunotherapy”, “Desinsitization”, “invasive methods”, “Sustained Responsiveness”.

Αποτελέσματα: Οι ανοσολογικές μέθοδοι θεραπείας είναι πολλά υποσχόμενες όσον αφορά την απευαισθητοποίηση των ασθενών στις αλλεργιογόνες ουσίες. Ωστόσο, σημαντικό είναι το γεγονός ότι δεν λείπουν οι σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι μελλοντικές έρευνες πάνω στον τομέα αυτό, θα πρέπει να επικεντρωθούν στην διεύρυνση των ηλικιακών ομάδων στις οποίες εφαρμόζεται η θεραπεία, στην πρόβλεψη των παραγόντων επικινδυνότητας στους ασθενείς, αλλά και στην ανάπτυξη εργαλείων που να αξιολογούν με αξιοπιστία την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Λέξεις κλειδιά: τροφική αλλεργία, φιστίκι, ανοσοθεραπεία από το στόμα, απευαισθητοποίηση

ABSTRACT

Introduction: Interventional methods of oral immunotherapy are an up-and-coming, experimental treatment for peanut food allergies. However, the benefits and side effects of the treatment are not fully understood.

Aim: The purpose of this paper is to systematically review the literature to investigate the latest trends in the scientific community regarding oral immunotherapy for the treatment of food allergies to peanuts, as well as to discuss its future applications in clinical practice.

Method: A systematic review of the literature of the last five years in the databases of Pubmed, ScienceDirect, Scopus and Cinahl was performed, with keywords: "peanut allergy", "Oral Immunotherapy", "Immunotherapy", "Desensitization", "invasive methods", "Sustained Responsiveness ”

Results: Immunological treatments are very promising in terms of desensitizing patients to allergens. However, it is important to note that severe anaphylactic reactions are not absent during treatment. Future research in this area should focus on expanding the age groups to which treatment is applied, on predicting risk factors in patients, but also on developing tools that can reliably assess the effectiveness of treatment.

Keywords: Peanut allergy, oral immunotherapy, desensitization

Εισαγωγή

Οι τροφικές αλλεργίες είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα το οποίο παρουσιάζει αυξητικές τάσεις. Ενδεικτικά, μπορεί να αναφερθεί το γεγονός ότι μόνο στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, περισσότεροι από 6 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν κάποια μορφή τροφικής αλλεργίας. Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν επίσης ότι στις προαναφερθείσες χώρες, το 8% των παιδιών και το 2-3% των ενηλίκων έχουν κάποιου είδους διατροφική αλλεργία (Prescott et al., 2013). Αν και οι αλλεργίες στο γάλα και τα αυγά ξεπερνιούνται μέχρι την σχολική ηλικία (5-10 ετών), οι αλλεργίες στους ξηρούς καρπούς, όπως είναι η αλλεργία στα φιστίκια, διατηρείται εφ' όρου ζωής, στη μεγαλύτερη πλειοψηφία των περιπτώσεων (80-85%). Η τυπική μορφή θεραπείας που ακολουθούν οι ασθενείς είναι η αποφυγή της κατανάλωσης του προϊόντος και η λήψη φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης για την αντιμετώπιση των αλλεργικών αντιδράσεων (αναφυλαξίες) (Sampson et al., 2006). Χωρίς να υπάρχουν άλλες φαρμακευτικές επιλογές, υπάρχει ένα αυξανόμενο ιατρικό, εμπορικό αλλά και συλλογικό ενδιαφέρον, σχετικά με τις θεραπευτικές δυνατότητες που προσφέρουν οι ανοσοθεραπείες από το στόμα για την αντιμετώπιση των θεραπευτικών αλλεργιών (Nwaru et al., 2014).

Οι ανοσοθεραπείες από το στόμα προτάθηκαν για πρώτη φορά το 1911 από τους Noon and Friedman, οι οποίοι χρησιμοποίησαν γύρη από φυτά για να αντιμετωπίσουν περιστατικά εμπύρετης αλλεργικής ρινίτιδας. Η θεραπευτική μέθοδος συμπεριλαμβάνει την έκθεση σε αυξανόμενες δόσεις του ασθενή στο αλλεργιογόνο στο οποίο έχει ευαισθησία. Ο βασικός στόχος της ανοσοθεραπείας είναι η μείωση των αλλεργικών αντιδράσεων που προκαλούν ασθένεια. Για τις εισπνεόμενες αλλεργίες, αυτή η μείωση περικλείει λιγότερη ρινική συμφόρηση, μείωση της ρινόρροιας στην αλλεργική ρινοφαρυγγίτιδα, ή λιγότερες απεκκρίσεις στο αναπνευστικό άσθμα (Durham et al., 2016).

Στη βιβλιογραφία, οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές αλλά και οι μετα-αναλύσεις, υποστηρίζουν τη χρήση, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της υπογλώσσιας και της υποδόριας ανοσοθεραπείας για τις αλλεργικές παθολογίες του αναπνευστικού συστήματος (Durham et al., 2016). Αντίθετα, υπάρχουν μελέτες παρατήρησης αλλά και μια έλλειψη από παλαιότερες ελεγχόμενες δοκιμές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε αμφιβολίες για το αν τελικά η ανοσοθεραπεία για τις

τροφικές αλλεργίες είναι μια πρακτική που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική σε επίπεδο ρουτίνας ή αν πρέπει να παραμείνει σε πειραματικό στάδιο προς το παρόν (αν δηλαδή χρειάζεται όλο και περισσότερη έρευνα). Η ανοσοθεραπεία από το στόμα για την αντιμετώπιση της αλλεργίας από τα φιστίκια, αποτελεί αντικείμενο εκτενούς μελέτης, και χρησιμοποιείται σαν υπόδειγμα για την αντιμετώπιση άλλων τροφικών αλλεργιών (Samson et al, 2013, Thyagarjan et al., 2010).

Η αλλεργία στα φιστίκια, επηρεάζει το 2% των παιδιών και το 1% των ενηλίκων σε χώρες με υψηλά εισοδήματα στο γενικό πληθυσμό, και είναι η συχνότερη αιτία για αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλαξίες και θανάτους λόγω της διατροφής (Bock et al., 2007). Η ανοσοθεραπεία για την αντιμετώπιση των αλλεργιών στα φιστίκια, έχει σαν κύριο σκοπό την απευαισθητοποίηση των ασθενών ώστε να μειωθεί το ρίσκο για αλλεργικές αντιδράσεις (12% κάθε έτος), και αναφυλαξιών (7% ανά έτος) (Cherkaoui et al., 2016). Οι συχνά απρόβλεπτες και πιθανώς επικίνδυνες για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις σχετίζονται με σημαντικά επίπεδα άγχους και διαταραχή στην ποιότητα ζωής τόσο στους ασθενείς όσο και στους φροντιστές τους (Kao et al., 2018).

1. Γενικό πρωτόκολλο θεραπείας

Η ανοσολογική θεραπεία από το στόμα για την αντιμετώπιση των τροφικών αλλεργιών που σχετίζονται με τα φιστίκια (Peanut Oral Immunotherapy – POI), θεωρείται ακόμη και σήμερα μια πειραματική θεραπεία. Αν και υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα πρωτόκολλα που ακολουθούνται από τις κλινικές δοκιμές, η διαδικασία απευαισθητοποίησης ακολουθεί μία γενικότερη μεθοδολογία. Οι συμμετέχοντες αρχικά επιλέγονται με βάση το επιβεβαιωμένο ιατρικό ιστορικό σε σχέση με τη συγκεκριμένη διατροφική αλλεργία, αλλά γίνονται και κλινικές εξετάσεις που επιβεβαιώνουν το ιστορικό. Στη συνέχεια, οι ασθενείς που επιλέγονται προκειμένου να συμπεριληφθούν στο δείγμα κάποιας μελέτης, λαμβάνουν από το στόμα μία αρχική δόση ανοσογόνου, η οποία αυξάνεται καθημερινά μέχρι μια μέγιστη τιμή. Η μέγιστη αυτή τιμή, κυμαίνεται από 5-50 mg της πρωτεΐνης, ανάλογα με το ανοσογόνο που χρησιμοποιείται. Η λήψη της μέγιστης τιμής διατηρείται για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (Hofman et al., 2009).

Δεν υπάρχει σαφής ορισμός σχετικά με την δραστικότητα (efficacy) της θεραπείας, όμως στις περισσότερες μελέτες σαν δραστικότητα της ανοσολογικής θεραπείας θεωρείται η απευαισθητοποίηση. Η απευαισθητοποίηση, ορίζεται ευκολότερα, και είναι η σταδιακή μετατόπιση της ανεκτικότητας ως προς ένα συγκεκριμένο αλλεργιογόνο, μέχρι να δημιουργηθεί από τον οργανισμό αλλεργική αντίδραση. Μπορεί να είναι μια κατάσταση κλινικής ύφεσης, η οποία δημιουργείται μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (Wasserman et al., 2019).

Από την άλλη πλευρά, η αποτελεσματικότητα (effectiveness), περιγράφει την απόδοση της θεραπείας στον πραγματικό κόσμο, εκτός του ελεγχόμενου περιβάλλοντος των κλινικών δοκιμών. Η αποτελεσματικότητα, υπολογίζεται συνήθως μέσω της παρατήρησης της μείωσης της συχνότητας ή της μείωσης της σοβαρότητας των αλλεργικών αντιδράσεων (Soller et al., 2019). Θεωρητικά, η POI, έχει τη δυνατότητα να ανταποκριθεί στις ανάγκες των ασθενών με τροφικές αλλεργίες, αλλά και στις ανάγκες των φροντιστών τους, αυξάνοντας την ποσότητα της πρωτεΐνης που πρέπει να ληφθεί από τον ασθενή πριν δημιουργηθούν αλλεργικές αντιδράσεις. Επομένως, αν και οι ασθενείς συνεχίζουν να έχουν αυστηρούς περιορισμούς στη

δίαιτά τους, αποκτούν μεγαλύτερη ελευθερία κατά τη συμμετοχή τους σε καθημερινές δραστηριότητες, χωρίς να έχουν το φόβο της έκθεσης σε πρωτεΐνη από φιστίκια, όταν έχουν πετύχει ένα βαθμό απευαισθητοποίησης (Wasserman et al., 2019).

Αν και υπάρχουν αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που επικεντρώνονται στη διερεύνηση αυτής της μορφής θεραπείας, για την αντιμετώπιση των διατροφικών αλλεργιών, η τελευταία συστηματική ανασκόπηση που έχει δημοσιευτεί, χρονολογείται το 2012, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα επιστημονικό κενό. Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας την τελευταία πενταετία, προκειμένου να διερευνηθούν οι τελευταίες τάσεις στην επιστημονική κοινότητα που διερευνούν την αποτελεσματικότητα των παρεμβατικών μεθόδων POI.

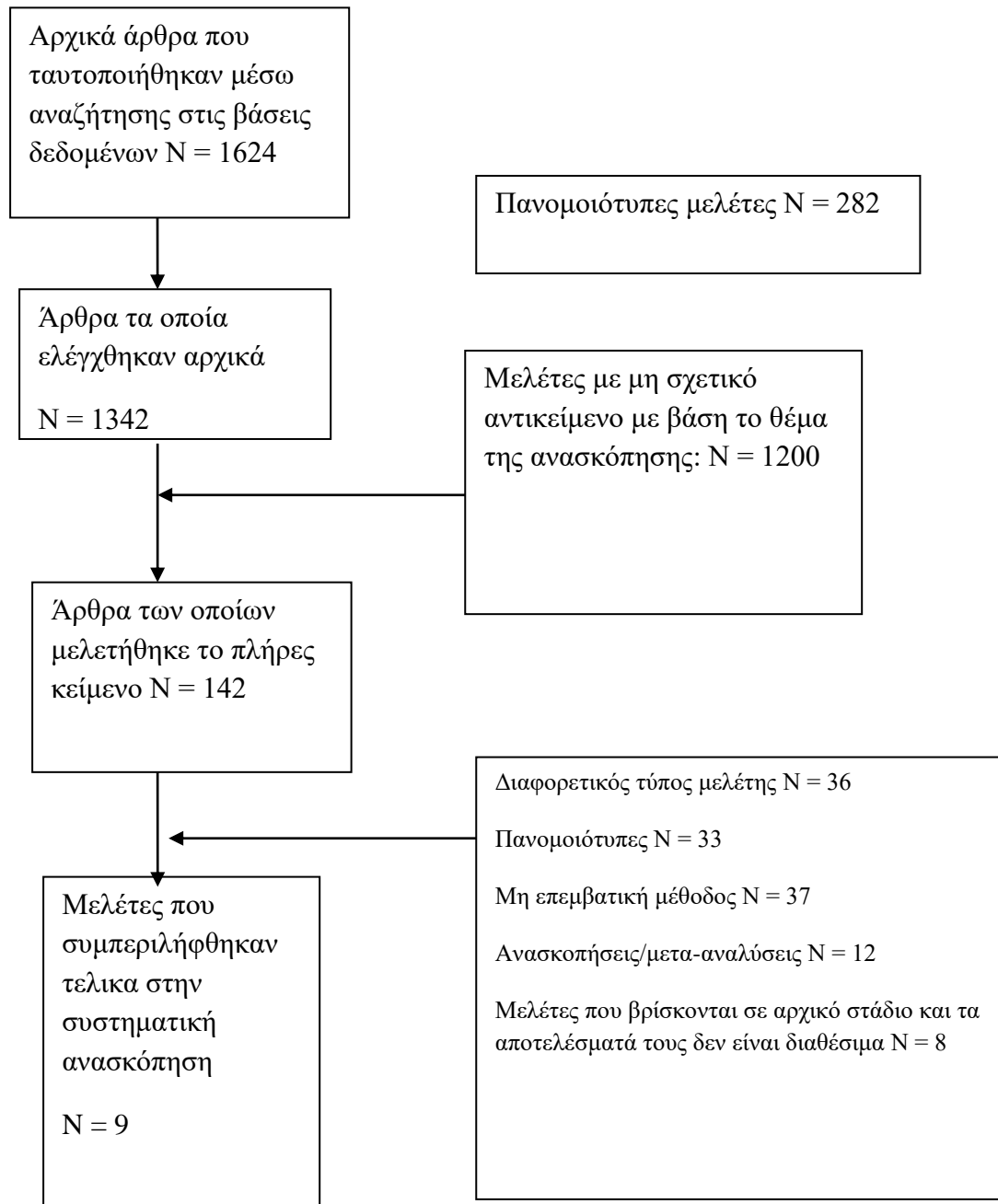
2. Μεθοδολογία συστηματικής ανασκόπησης

Για τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στην παρούσα πτυχιακή πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις διαδικτυακές βάσεις δεδομένων Pubmed, ScienceDirect, Scopus και Cinahl. Χρησιμοποιήθηκε ο ακόλουθος αλγόριθμος αναζήτησης: “peanut allergy” AND “Oral Immunotherapy” OR “Immunotherapy” OR “Desinsitization” OR “invasive methods” OR “Sustained Responsiveness”.

Τα κριτήρια ένταξης των μελετών ήταν μελέτες οι οποίες έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία πέντε έτη, η γλώσσα δημοσίευσης (Αγγλικά), και μελέτες οι οποίες αφορούν ανθρώπινο πληθυσμό, είναι τυχαία ελεγχόμενες δοκιμές και αναφέρονται σε θεραπευτική παρεμβατική μέθοδο που στηρίζεται στην ανοσολογική θεραπεία από το στόμα . Οι έρευνες οι οποίες συμπεριλήφθηκαν μπορούσαν να είναι οποιασδήποτε μεθοδολογίας (τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, μελέτες κοόρτης, μελέτες σειράς περιστατικών καθώς και μελέτες ελέγχου περιπτώσεων). . Οι μελέτες έπρεπε επίσης να έχουν μετρήσεις των μέτρων έκβασης πριν και μετά την προτεινόμενη παρέμβαση, ενώ έπρεπε να έχουν και αριθμητικά δεδομένα που επέτρεπαν τη στατιστική ανάλυση. Το περιβάλλον στο οποίο έγινε η διεξαγωγή της μελέτης συμπεριλάμβανε νοσοκομεία, εξωνοσοκομειακό περιβάλλον, ερευνητικά εργαστήρια, το σπίτι του ασθενή ή την κοινότητα.

Οι μελέτες οι οποίες αναφέρονται σε ζωικά μοντέλα ή έχουν δημοσιευτεί σε γλώσσα διαφορετική από αυτή της Αγγλικής ή έχουν δημοσιευτεί σε χρονικό ορίζοντα παλαιότερο από αυτό της πενταετίας δεν συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Επιπλέον, αποκλείστηκαν οι συστηματικές ανασκοπήσεις, οι μετα-αναλύσεις, οι διδακτορικές διατριβές, οι μελέτες σχολιασμού και οι επιδημιολογικές μελέτες.

Η διαδικασία της αναζήτησης και της εκτίμησης των άρθρων που βρέθηκαν από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων βιβλιογραφίας απεικονίζεται στο διάγραμμα τύπου PRISMA (Διάγραμμα 1). Τα αποτελέσματα περιλήφθηκαν σε ένα σύνολο 9 άρθρων, και τα ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης καταγράφονται στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων.



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής τύπου PRISMA, στο οποίο φαίνεται η διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης

3. Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης

Στη μελέτη των Vickery et al., σε δείγμα από 496 συμμετέχοντες, ηλικίας 4-17 ετών χορηγήθηκε σε μορφή χαπιού κλιμακούμενη δόση πρωτεϊνών φιστικιού που έφτανε τα 300 mg ημερησίως, και διατηρήθηκε για 24 εβδομάδες. Η μελέτη περιείχε και δείγμα ελέγχου στους οποίους χορηγήθηκε placebo, και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 67,2% των συμμετεχόντων μπορούσαν να ανεχτούν μια δόση 600 mg πρωτεΐνης φιστικιού μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, σε σύγκριση με αντίστοιχο ποσοστό που έφτανε το 4% στον ομάδα ελέγχου. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας δεν υπολογίστηκε στους ενήλικες συμμετέχοντες πάνω από 18 ετών, λόγω αποχώρησης μεγάλου ποσοστού αυτών, από την κλινική δοκιμή (Vickery et al., 2017).

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη από την προηγούμενη συμμετείχε δείγμα 62 ατόμων με προβλήματα τροφικών αλλεργιών της συγκεκριμένης κατηγορίας, ηλικίας 3-17 ετών, δοκιμάστηκε η αποτελεσματικότητα POI χαμηλής δόσης. Η μεγιστοποίηση της δοσολογίας έγινε σε διάστημα 14 μηνών και ακολουθήθηκε διατήρηση της για επιπλέον διάστημα 16 μηνών (125-250 mg πρωτεΐνης φιστικιού). Η ομάδα παρέμβασης μετά το πέρας της θεραπείας μπορούσε να ανεχτεί δόση 300 mg, χωρίς σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, σε ποσοστό 74,2%, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου που το αντίστοιχο ποσοστό ήταν περίπου 16,1%. Η μελέτη δείχνει ότι ακόμη και η χορήγηση μικρότερης δόσης σε σχέση με την δόση των Vickery et al., μπορεί να προκαλέσει επαρκή ανοσοαπόκριση (Palisade Group, 2018).

Στη μελέτη από τους Wasserman et al., το δείγμα συμμετεχόντων επικεντρώθηκε σε νεότερο πληθυσμό ασθενών με μέσο όρο ηλικίας 9-36 μηνών (270 άτομα). Στους ασθενείς δόθηκε κλιμακούμενη δοσολογία πρωτεΐνης από το στόμα η οποία κυμαινόταν από 300 – 3000 mg/ημέρα, με το μέτρο έκβασης να υπολογίζεται 4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Το 78% των συμμετεχόντων έδειξε μείωση στο IgE, που εξειδικεύεται στην αναγνώριση της πρωτεΐνης, με ήπια συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης στο 85% των συμμετεχόντων και μέτριας έντασης συμπτώματα στο υπόλοιπο 15% (Wasserman et al., 2019).

Αντίστοιχα, οι Chong et al., σε 271 ασθενείς, ηλικίας 9-71 μηνών, χορήγησαν κλιμακούμενες δόσεις πρωτεΐνης φιστικιού μέχρι τελική δόση 300 mg, σε περίοδο 16-22 εβδομάδων, με το 67,85 των συμμετεχόντων να ανταποκρίνονται στη θεραπεία, χωρίς να παρουσιάζουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι σε ένα ποσοστό 2,23% των ασθενών, παρατηρήθηκαν σοβαρές αντιδράσεις, στις οποίες χρειάστηκε η χορήγηση επινεφρίνης. Τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης, δείχνουν ότι αν και η POI είναι ανεκτή από το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών, μπορεί να είναι η αιτία πρόκλησης σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, ακόμη και σε μικρό ποσοστό ασθενών (Chong et al., 2019).

Ωστόσο, άλλες μελέτες επέλεξαν να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα διαφορετικών προσεγγίσεων, με σκοπό να προσφέρουν απευαισθητοποίηση στο αλλεργιογόνο. Οι Fauquert et al., σε 30 έφηβους με διαγνωσμένη αλλεργία στα φιστίκια, χορήγησαν κλειστού τύπου κάψουλες με πρωτεΐνη φιστικιού. Οι κάψουλες αυτού του τύπου έχουν το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό ότι προσπερνούν το άνω πεπτικό σύστημα και η πέψη τους γίνεται στο κατώτερο πεπτικό. Οι συμμετέχοντες καταλάωναν από το στόμα τις κάψουλες με δοσολογία πρωτεΐνης από 2 – 400 mg, για 24 εβδομάδες, με την δοσολογία να αυξάνεται κάθε 2 εβδομάδες μέχρι να φτάσει τα 400 mg. Η ομάδα ελέγχου καταλάωνε κάψουλες με placebo. Το 81% τη πειραματικής ομάδας ανέπτυξε ανεκτικότητα σε 400 mg πρωτεΐνης, σε σχέση με μόλις 10% του αντίστοιχου ποσοστού της ομάδας ελέγχου (Fauquert et al., 2018).

Οι Tang et al., χρησιμοποίησαν το προβιοτικό ένζυμο *Lactobacillus rhamnosus*, σε συνδυασμό με POI, σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με διάρκεια 18 μηνών σε 62 παιδιά ηλικίας 1-10 ετών. Το πρωτόκολλο περιλάμβανε μια εισαγωγική δόση και στη συνέχεια αυξανόμενες δόσεις μέχρι τη λήψη 2 gr πρωτεΐνης. Στη δοκιμή ευαισθητοποίησης χρησιμοποιήθηκαν 4 gr πρωτεΐνης και η απευαισθητοποίηση ήταν επιτυχημένη στο 81% της πειραματικής ομάδας σε σύγκριση με 3,6% της ομάδας ελέγχου. Επιπλέον, μόλις 1 σοβαρή επιπλοκή παρουσιάστηκε στα παιδιά της πειραματικής ομάδας, σε αντίθεση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου, στα οποία παρουσιάστηκαν επιπλοκές σε ποσοστό 45,2%. Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν αξιολογήθηκε το αποτέλεσμα του προβιοτικού, επομένως δεν είναι εύκολο να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής αυτής θεραπείας (Tang et al., 2016). Σε μια επακόλουθη μελέτη, η αξιολόγηση της απευαισθητοποίησης των

ασθενών της μελέτης των Tang et al., μετά από 4 χρόνια, φάνηκε ότι το 58% των ασθενών της πειραματικής ομάδας διατήρησαν την απευαισθητοποίηση σε σύγκριση με το 17% της ομάδας ελέγχου. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι η συγκεκριμένη μέθοδος απευαισθητοποίησης είναι αποτελεσματική, ωστόσο χρειάζονται και άλλες μελέτες για την γενίκευση των συμπερασμάτων (Dun et al., 2018).

4.1 Ποιότητα ζωής

Ένα εξίσου σημαντικό μέτρο έκβασης που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των ανοσολογικών παρεμβάσεων απευαισθητοποίησης, είναι η ποιότητα ζωής. Το συγκεκριμένο μέτρο έκβασης αναφέρεται συνήθως σαν δευτερεύουσα μετρούμενη παράμετρος, και διερευνάται μέσω ερωτηματολογίων αυτό-αναφοράς. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι έχει αναπτυχθεί ένα ειδικό εργαλείο που χρησιμοποιείται για το σκοπό αυτό, και αναφέρεται από πολλούς ερευνητές, το Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ-PF). Στη μελέτη των Tang et al., η ποιότητα ζωής διερευνήθηκε πριν την παρέμβαση και 3 μήνες μετά την παρέμβαση και τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής των συμμετεχόντων της πειραματικής ομάδας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Tang et al., 2016).

Στη μελέτη των Blumchen et al., αξιολογήθηκε η ποιότητα ζωής τόσο των γονέων όσο και των παιδιών με αλλεργία στα φιστίκια, μετά από παρέμβαση με ανοσολογική θεραπεία απευαισθητοποίησης. Και στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο FAQLQ-PF, πριν τη προτεινόμενη μέθοδο θεραπείας αλλά και 4 εβδομάδες μετά. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στα πεδία «ρίσκο μετά από τυχαία έκθεση» και «συναισθηματική επίδραση» στα παιδιά. Αντίστοιχα, στις μητέρες βελτιώθηκε το πεδίο «κοινωνικοί και διατροφικοί περιορισμοί» (Blumchen et al., 2019).

Από τα παραπάνω, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι υπάρχουν ενδείξεις ότι οι παρεμβατικές μέθοδοι ανοσολογικής θεραπείας από το στόμα, μπορούν να βελτιώσουν ορισμένες πτυχές της ποιότητας ζωής τόσο των ασθενών όσο και των φροντιστών τους. Ωστόσο, το συγκεκριμένο μέτρο έκβασης είναι πολύπλοκο και μπορεί να μετρηθεί με μεγαλύτερη ευκολία στους φροντιστές παρά στους ασθενείς,

ενώ διαφέρει ανάλογα με τη χρονική περίοδο. Θα πρέπει επίσης να συνυπολογιστούν οι θετικές επιδράσεις της πρόσβασης σε ειδικούς και της καθοδηγούμενης έκθεσης σε αλλεργιογόνα, παράγοντες που επηρεάζονται από την συμμετοχή των ασθενών σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

3.2 Βοηθητικές θεραπείες.

Η ανοσολογική θεραπεία με σκοπό την απευαισθητοποίηση είναι πειραματική θεραπεία, η οποία δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική ευρέως. Στους ασθενείς που λαμβάνουν τη θεραπεία αυτή, πρέπει να αναμένεται ότι θα συμβούν αλλεργικές αντιδράσεις, κάτι το οποίο είναι πολύ πιθανό να προκαλέσει επιπλέον στρες αλλά και διακοπή της συμμετοχής τους στις μελέτες. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητη η διερεύνηση εναλλακτικών μεθόδων που μπορούν να βελτιώσουν την εμπειρία του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για παράδειγμα, οι Wasserman et al., προτείνουν την εκπαίδευση των φροντιστών των παιδιών, σε σχέση με την αντιμετώπιση των πιθανών αλλεργικών αντιδράσεων, καθώς επίσης και τη συμβουλευτική προσέγγιση, στην οποία οι γονείς καλούνται να θεωρήσουν τις αλλεργικές αντιδράσεις σαν σημάδια απευαισθητοποίησης (Wasserman et al., 2019).

Μια άλλη προσέγγιση, που αφορά τις βοηθητικές μεθόδους ως προς την ανοσολογική θεραπεία, είναι η βελτίωση των παρενεργειών μέσω χορήγησης κατάλληλων φαρμάκων. Ένα τέτοιο σκεύασμα, το οποίο μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με την πρωτεΐνη φιστικιού, είναι το omalizumab. Το omalizumab, χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με την ανοσολογική θεραπεία από το στόμα στη μελέτη των Wasserman et al., και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αυξάνει την ανεκτικότητα στην λήψη πρωτεΐνης κατά 79% (Wasserman et al., 2018).

4. Συμπεράσματα

Από την ανάλυση των 9 μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι, οι ανοσολογικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται σήμερα για την αντιμετώπιση της τροφικής αλλεργίας από τα φιστίκια, έχουν τη δυνατότητα να επιτύχουν την στόχο της απευαισθητοποίησης στους αλλεργιογόνους παράγοντες (πρωτεΐνη φιστικιού). Ωστόσο, αυτό το αποτέλεσμα δεν μεταφράζεται στην υιοθέτηση της θεραπείας στην γενικευμένη κλινική πρακτική. Ο λόγος είναι ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας, υπάρχει μικρό ποσοστό των ασθενών που εκδηλώνουν σοβαρά αναφυλακτικά επεισόδια (επιβάλλεται η χρήση αδρεναλίνης). Ωστόσο, το γεγονός αυτό δεν αποτελεί τη βάση για την απόρριψη της θεραπευτικής αυτής παρέμβασης για την αντιμετώπιση των τροφικών αλλεργιών. Αντίθετα, φαίνεται ότι οι προτεινόμενες μεθοδολογίες έχουν πετύχει την αποτελεσματικότητα όσον αφορά την απευαισθητοποίηση, ωστόσο δεν έχουν φτάσει σε ικανοποιητικό επίπεδο κλινικής δραστηριότητας.

Επιπλέον, φαίνεται ότι το επίπεδο απευαισθητοποίησης κυμαίνεται, και δεν είναι πλήρες, ενώ εξαρτάται από τη μέγιστη δόση της πρωτεΐνης που λαμβάνεται κατά το τελικό στάδιο της θεραπείας. Σε μερικές περιπτώσεις, έχουν ανιχνευτεί παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την εμφάνιση των αναφυλακτικών αντιδράσεων. Οι παράγοντες οι οποίοι αναφέρονται είναι ο πυρετός, οι μολύνσεις, η έμμηνος ρήση, η άσκηση ή η μυϊκή εξάντληση, οι αλλαγές στη σωματική θερμοκρασία, η λήψη της θεραπείας με άδειο στομάχι, και η μη προσήλωση στη θεραπεία (Wasserman et al., 2018, Wasserman et al., 2019, Vickery et al, 2017, Tang et al., 2016). Ωστόσο, πολλές είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις οι οποίες συνέβησαν χωρίς να έχει αναγνωριστεί η αιτιολογία.

Ωστόσο, υπάρχουν ακόμη πολλά ερωτήματα τα οποία χρειάζεται να απαντηθούν σε σχέση με τις κλινικές μελέτες των παρεμβατικών μεθόδων ανοσολογικής θεραπείας από το στόμα. Για παράδειγμα, σημαντική παράμετρος η οποία δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί είναι η βέλτιστη δοσολογία και η διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να επιτευχθεί η πλήρης ανοσοποίηση. Επιπλέον, σημαντική θα ήταν η αναγνώριση βιοδεικτών, οι οποίοι θα μπορούνε να εκτιμήσουν τα βαθμό επικινδυνότητας της εφαρμογής της θεραπείας στους ασθενείς. Μια σημαντική παρατήρηση είναι επίσης ότι η μεγαλύτερη πλειοψηφία των μελετών συμπεριλάμβανε δείγματα παιδιατρικών

ασθενών, επομένως οι μελέτες σε ενήλικο πληθυσμό θα μπορούσαν να επιτρέψουν την γενίκευση σε θεραπείας σε μεγαλύτερο ηλικιακό εύρος στο γενικό πληθυσμό. Μια άλλη παράμετρος που πρέπει να διερευνηθεί είναι πως η θεραπεία αυτή μπορεί να συγκριθεί σε σχέση με άλλες θεραπευτικές μεθόδους απευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα, ενώ ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο παίζει και η ανάπτυξη εξειδικευμένων εργαλείων εκτίμησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (κλινικές δοκιμασίες, ερωτηματολόγια αυτό-αξιολόγησης).

Συνολικά, μπορούμε να πούμε ότι οι παρεμβατικές μέθοδοι ανοσολογικής θεραπείας από το στόμα για την αντιμετώπιση των τροφικών αλλεργιών από πρωτεΐνες φιστικιών, είναι πολλά υποσχόμενες ως προς της επίτευξη απευαισθητοποίησης. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμη πολλοί παράγοντες που πρέπει να βελτιωθούν, προκειμένου να εφαρμοστούν εκτεταμένα στην κλινική πρακτική.

Βιβλιογραφία

Blumchen, K., Trendelenburg, V., Ahrens, F., Gruebl, A., Hamelmann, E., Hansen, G., Heinzmann, A., Nemat, K., Holzhauser, T., Roeder, M. and Rosenfeld, L., 2019. Efficacy, safety, and quality of life in a multicenter, randomized, placebo-controlled trial of low-dose peanut oral immunotherapy in children with peanut allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(2), pp.479-491.

Bock, S.A., Muñoz-Furlong, A. and Sampson, H.A., 2007. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(4), p.1016.

Cherkaoui, S., Ben-Shoshan, M., Alizadehfar, R., Asai, Y., Chan, E., Cheuk, S., Shand, G., St-Pierre, Y., Harada, L., Allen, M. and Clarke, A., 2016. Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy. *Clinical and translational allergy*, 5(1), p.16.

Chong, K.W. and Turner, P.J., 2019. Food allergy desensitisation: a hard nut to crack?. *Archives of disease in childhood*, 104(11), pp.1021-1022.

Dunn Galvin, A., McMahon, S., Ponsonby, A.L., Hsiao, K.C., Tang, M.L.K., PPOIT Study Team, Burks, W., Donath, S., Orsini, F., Tey, D. and Robinson, M., 2018. The longitudinal impact of probiotic and peanut oral immunotherapy on health-related quality of life. *Allergy*, 73(3), pp.560-568.

Durham, S.R. and Penagos, M., 2016. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(2), pp.339-349.

Fauquert, J.L., Michaud, E., Pereira, B., Bernard, L., Gourdon-Dubois, N., Rouzair, P.O., Rochette, E., Merlin, E., Evrard, B., PITA Group and Allali, S., 2018. Peanut gastrointestinal delivery oral immunotherapy in adolescents: results of the build-up phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PITA study). *Clinical & Experimental Allergy*, 48(7), pp.862-874.

Hofmann, A.M., Scurlock, A.M., Jones, S.M., Palmer, K.P., Lokhnygina, Y., Steele, P.H., Kamilaris, J. and Burks, A.W., 2009. Safety of a peanut oral immunotherapy

protocol in children with peanut allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*, 124(2), pp.286-291.

Kao, L.M., Greenhawt, M.J., Warren, C.M., Siracusa, M., Smith, B.M. and Gupta, R.S., 2018. Parental and parent-perceived child interest in clinical trials for food allergen immunotherapy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 120(3), pp.331-333.

Nwaru, B.I., Hickstein, L., Panesar, S.S., Roberts, G., Muraro, A., Sheikh, A. and EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group, 2014. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 69(8), pp.992-1007.

PALISADE Group of Clinical Investigators, 2018. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *New England Journal of Medicine*, 379(21), pp.1991-2001.

Prescott, S.L., Pawankar, R., Allen, K.J., Campbell, D.E., Sinn, J.K., Fiocchi, A., Ebisawa, M., Sampson, H.A., Beyer, K. and Lee, B.W., 2013. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organization Journal*, 6(1), pp.1-12.

Sampson, H.A., Muñoz-Furlong, A., Campbell, R.L., Adkinson Jr, N.F., Bock, S.A., Branum, A., Brown, S.G., Camargo Jr, C.A., Cydulka, R., Galli, S.J. and Gidudu, J., 2006. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(2), pp.391-397.

Sampson, H.A., 2013. Peanut oral immunotherapy: is it ready for clinical practice?. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 1(1), pp.15-21.

Soller, L., Abrams, E.M., Carr, S., Kapur, S., Rex, G.A., Leo, S., Lidman, P.G., Yeung, J., Vander Leek, T.K., McHenry, M. and Wong, T., 2019. First real-world safety analysis of preschool peanut oral immunotherapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(8), pp.2759-2767.

Tang, M.L., Ponsonby, A.L., Orsini, F., Tey, D., Robinson, M., Su, E.L., Licciardi, P., Burks, W. and Donath, S., 2016. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(3), pp.737-744.

Thyagarajan, A., Varshney, P., Jones, S.M., Sicherer, S., Wood, R., Vickery, B.P., Sampson, H. and Burks, A.W., 2010. Peanut oral immunotherapy is not ready for clinical use. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(1), pp.31-32.

Vickery, B.P., Berglund, J.P., Burk, C.M., Fine, J.P., Kim, E.H., Kim, J.I., Keet, C.A., Kulis, M., Orgel, K.G., Guo, R. and Steele, P.H., 2017. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(1), pp.173-181.

Wasserman, R.L., Hague, A.R., Pence, D.M., Sugerman, R.W., Silvers, S.K., Rolen, J.G. and Herbert, M., 2019. Real-world experience with peanut oral immunotherapy: lessons learned from 270 patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(2), pp.418-426.

Wasserman, R.L., Jones, D.H. and Windom, H.H., 2018. Oral immunotherapy for food allergy: the FAST perspective. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 121(3), pp.272-275.

Υπέθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.