



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

**Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

«ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ»

**Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα μη στεροειδή
αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Αλλεργιολογική προσέγγιση
και αξιολόγηση κλινικών δεδομένων**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΦΛΩΡΑ ΣΤΡΙΚΟΥ

(Α.Μ. 225607)

Βιολόγος

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: Καθηγήτρια Αικατερίνη Τυλιγάδα
Τομέας Βασικών Ιατρικών Επιστημών
Εργαστήριο Φαρμακολογίας
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2018



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

«ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ»

**Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα μη στεροειδή
αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Αλλεργιολογική προσέγγιση
και αξιολόγηση κλινικών δεδομένων**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΦΛΩΡΑ ΣΤΡΙΚΟΥ

(Α.Μ. 225607)

Βιολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αικατερίνη Τυλιγάδα, Καθηγήτρια Ιατρικής ΕΚΠΑ

Ουρανία Τσιτσιλώνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιολογίας ΕΚΠΑ

Ιορδάνης Μουρούζης, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής ΕΚΠΑ

ΤΟΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Τομέας Βασικών Ιατρικών Επιστημών

Εργαστήριο Φαρμακολογίας

ΔΙΕΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Κωνσταντίνος Πάντος

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: Καθηγήτρια Αικατερίνη Τυλιγάδα

Τομέας Βασικών Ιατρικών Επιστημών

Εργαστήριο Φαρμακολογίας

ΑΘΗΝΑ 2018

Πρόλογος

Η διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Σεπτέμβριο του 2016 μέχρι τον Μάιο του 2018.

Όταν ξεκίνησα την διπλωματική μου εργασία διευθυντής του Εργαστηρίου Φαρμακολογίας ήταν ο αείμνηστος Καθηγητής Νικόλαος Σιταράς. Παρόλο που τον γνώριζα ελάχιστα, ήταν από τους πρώτους ανθρώπους που με υποδέχθηκαν στο Εργαστήριο και αυτό με τον πιο εγκάρδιο τρόπο. Θεωρώ πως ακόμη και τώρα πρέπει να τον ευχαριστήσω που με δέχθηκε ως μεταπτυχιακή φοιτήτρια και με έκανε να αισθανθώ ως μέλος της ομάδας του. Βεβαίως, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ και στον σημερινό Διευθυντή του Εργαστηρίου Φαρμακολογίας Καθηγητή Κωνσταντίνο Πάντο, ο οποίος μου επέτρεψε να συνεχίσω την πορεία μου στο Εργαστήριο. Επίσης, ευχαριστώ ιδιαίτερος τον Αλλεργιολόγο Δρ. Μιχάλη Μακρή, Διευθυντή ΕΣΥ καθώς και τον Διευθυντή της Β΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Π.Γ.Ν. 'ΑΤΤΙΚΟΝ', ΕΚΠΑ Καθηγητή Δ. Ρηγόπουλο που μου επέτρεψαν να χρησιμοποιήσω το αρχειακό υλικό 'Φαρμακευτικής Αλλεργίας' της Μονάδας Αλλεργιολογίας 'Δ. Καλογερομήτρος' του Π.Γ.Ν. 'ΑΤΤΙΚΟΝ' για τους σκοπούς της μελέτης.

Στην επιβλέπουσα της διπλωματικής μου, Καθηγήτρια Αικατερίνη Τυλιγάδα, θα ήθελα να απευθύνω όχι μία, αλλά πολλές ευχαριστίες. Αρχικά θα ήθελα να την ευχαριστήσω που με εμπιστεύθηκε και με βοήθησε να γνωρίσω το γνωστικό αντικείμενο της επιλογής μου, ενώ με έκανε αμέσως να νοιώθω κομμάτι της επιστημονικής της ομάδας. Από την πρώτη στιγμή εξέφρασε ένα γνήσιο ενδιαφέρον για μένα και την εξέλιξή μου. Αυτό φάνηκε από το φιλικό περιβάλλον που δημιούργησε ήδη από την πρώτη συνάντηση. Μέσω της συναναστροφής μας, πέρα από την καθοδήγησή της για την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας, με βοήθησε να βρω την πορεία που θέλω να ακολουθήσω ως βιολόγος και μου έδωσε τα κατάλληλα εφόδια ώστε να μπορέσω να κινηθώ προς την σωστή κατεύθυνση. Αυτός είναι ίσως και ο κυριότερος λόγος για τον οποίο θα ήθελα να την ευχαριστήσω. Στα πλαίσια της

διπλωματικής εργασίας, σίγουρα θα χρειάστηκε μεγάλη υπομονή από μέρους της, τόσο για την συλλογή των δεδομένων, όσο και για τον χρόνο που χρειάστηκε ώστε να εκπαιδευτώ καταλλήλως. Πάντα όμως, ήταν επιεικής και μου έδειχνε τον τρόπο να ξεπεράσουμε τα τυχόν προβλήματα που δημιουργούνταν.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την Υποψήφια Διδάκτορα του Εργαστηρίου Φαρμακολογίας Μαρία Κακολύρη, η οποία με στήριξε σε όλη την διάρκεια της εργασίας μου και με βοήθησε να προσαρμοστώ σε όλες τις νέες εμπειρίες αυτής της διαδικασίας. Θα ήθελα επίσης να απευθύνω μια ιδιαίτερη ευχαριστία στην Αλλεργιολόγο Δρ. Κατερίνα Χλίβα, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, χωρίς την βοήθεια της οποίας, ένα μεγάλο τμήμα της εργασίας δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί. Ταυτόχρονα, ευχαριστώ τον Βασίλη Ντεληθέο και την Ανδριάννα Καβαλλάρη, οι οποίοι μέσω συζητήσεων με βοήθησαν στη λήψη δύσκολων αποφάσεων. Στους ειδικευόμενους της Μονάδας Αλλεργιολογίας 'Δ. Καλογερομήτρος' του Π.Γ.Ν. 'ΑΤΤΙΚΟΝ', και ειδικότερα στη Λίλιαν και τη Μαρία, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ για τον χρόνο που αφιέρωσαν στην αποσαφήνιση της δομής της βάσης δεδομένων και στην επίλυση πολλών αποριών μου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης όλα τα μέλη της ομάδας 'Ανοσοφαρμακολογίας', διότι μέσω των παρουσιάσεων και συζητήσεών μας, έχω επιμορφωθεί γενικότερα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους δικούς μου ανθρώπους, φίλους και συγγενείς, οι οποίοι πάντα με υποστήριζαν και συνεχίζουν να το κάνουν. Χωρίς αυτούς η διαδικασία αυτή θα ήταν πολύ πιο δύσκολη, και η ενθάρρυνσή τους είναι πάντα αναγκαία.

Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

Όνοματεπώνυμο: Φλώρα Στρίκου
Ημερομηνία/τόπος γέννησης: 27/7/1992, Ερμιόνη Αργολίδος
e-mail: flostrikou@biol.uoa.gr

Εκπαίδευση

2015 Πτυχίο Βιολογίας, ΕΚΠΑ
Διπλωματική εργασία: Ανάπτυξη μη επεμβατικών μεθόδων για τον έλεγχο των θαλασσαιμιών, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
2010 Απολυτήριο, Γενικό Λύκειο Ερμιόνης

Μετεκπαίδευση

2017 EU H2020 COST FA1404 – COREMI Training school 'One health', Ιτέα, Ελλάδα
2017 Εκπαιδευτικό Σεμινάριο 'Εισαγωγή στις Βασικές αρχές της Κλινικής Έρευνας' ΕΟΦ, Αθήνα
2016 Σεμινάριο ΕΚΠΑ 'Χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS'

Αναρτημένες ανακοινώσεις (poster) σε συνέδρια

- Kakolyri M, Strikou F, Chliva K, Makris M, Tiligada E (2018) Retrospective evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced hypersensitivity reactions reported in a tertiary hospital allergy unit in Greece. *18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP 2018)*, 1-6 July 2018, Kyoto, Japan (accepted for poster presentation; *IUPhar* bursary awarded to M Kakolyri)
- Strikou F, Ikonomopoulos L, Floratos A, Chassanidis C, Voskaridou E, Balassopoulou A, Boutou E (2016) A free fetal DNA - Real Time PCR based - approach for prenatal diagnosis of beta globin gene mutations in embryos at risk for Thalassaemia. *European Human Genetics Conference*, Poster P01.070, 21-24 May 2016, Barcelona, Spain.

Υποτροφίες

2017 EU H2020 COST FA1404 – COREMI για συμμετοχή στο Training school

Περιεχόμενα

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
A1. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	8
A1.1. Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας.....	10
A2. ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΑ - ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑ.....	13
A2.1. Διαγνωστικά Μέσα στη Φαρμακευτική Αλλεργία.....	16
A2.2. Άμεσες και Επιβραδυνόμενες DHRs.....	19
A3. ΜΣΑΦ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ.....	20
A3.1. Παρενέργειες των ΜΣΑΦ.....	24
A3.2. Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ.....	25
A3.3 Διαχείριση των Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ.....	27
A4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ ΈΡΕΥΝΑ.....	29
A4.1. Βάσεις Δεδομένων.....	31
A4.2. Δεδομένα Προσωπικού Χαρακτήρα.....	32
A4.2.1. Ανωνυμοποίηση – Κωδικοποίηση Δεδομένων.....	35
A4.2.2. Ποιότητα των Δεδομένων.....	39
A4.2.3. Δομή Βάσεων Δεδομένων.....	41
A5. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	43
A5.1. Περιγραφική Στατιστική.....	45
A5.1.1. Τυχαία και Συστηματικά Σφάλματα.....	45
A5.2. Στατιστική Συμπερασματολογία.....	49
A5.3. Κοινές Στατιστικές Δοκιμασίες στη Βιοϊατρική Έρευνα.....	50
A5.4. Ελλειπείς τιμές.....	52
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	54
B. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	55
B1. ΥΛΙΚΑ.....	55
B1.1. Αρχειακό Υλικό ‘Φαρμακευτικής Αλλεργίας’.....	55
B1.2. Στατιστικό Πακέτο IBM SPSS.....	56
B2. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	56
B2.1. Αξιολόγηση και Επεξεργασία του Αρχειακού Υλικού.....	56
B2.1.1. Χαρακτηριστικά του Αρχειακού Υλικού.....	57
B2.2. ‘Αρχείο Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ’.....	57
B2.2.1. Κανονικοποίηση του Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ.....	57
B2.3. Στατιστική Ανάλυση και Επεξεργασία των Δεδομένων.....	59
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	60
Γ1. ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΑΡΧΕΙΑΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ.....	60
Γ1.1. Συστηματικά Σφάλματα στο Αρχειακό Υλικό.....	60
Γ2. ‘ΑΡΧΕΙΟ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΜΣΑΦ’.....	61
Γ2.1. Κανονικοποίηση ‘Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ’.....	61
Γ3. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΜΣΑΦ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ.....	76
Γ3.1. Φύλο και Ηλικία.....	76

Γ3.2. Χρόνος Προσέλευσης για Κλινική Εξέταση.....	78
Γ3.3. Ιατρικό Ιστορικό	78
Γ4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΜΣΑΦ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ.....	79
Γ4.1. Σημεία και Συμπτώματα	79
Γ4.2. Χαρακτηριστικά της Αντίδρασης	80
Γ5. ΕΝΟΧΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΜΣΑΦ.....	85
Γ6. ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΕΝΟΧΟΠΟΙΟΥΜΕΝΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΜΕ ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	87
Γ6.1. Φύλο, Ηλικία και Χρόνος Προσέλευσης για Κλινική Εξέταση.....	87
Γ6.2. Ιατρικό Ιστορικό	90
Γ7. ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΕΝΟΧΟΠΟΙΟΥΜΕΝΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΜΕ ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	91
Γ7.1. Χρόνος Εκδήλωσης και Διάρκεια των DHR.....	91
Γ7.2. Κλινικές Εκδηλώσεις.....	95
Γ7.3. Τύπος της DHR	98
Γ8. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΕ ΜΣΑΦ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ.....	100
Γ8.1. Εργαστηριακές Εξετάσεις	100
Γ8.2. Δερματικές Δοκιμασίες δια νυγμού (SPTs)	100
Γ8.3. Δοκιμασίες Πρόκλησης	101
Γ8.4. Χαρακτηριστικά των Επιβεβαιωμένων Περιστατικών DHR σε ΜΣΑΦ και Παρακεταμόλη.....	101
Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	105
Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	112
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	120
ABSTRACT	121

Συντμήσεις

AA	Αραχιδονικό οξύ (Arachidonic Acid)
ADR	Ανεπιθύμητη αντίδραση σε φάρμακο (Adverse Drug Reaction)
AERD	Αναπνευστική νόσος που επιδεινώνεται από ασπιρίνη (Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease)
AGEP	Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis)
Akt	Πρωτεϊνική κινάση B (Protein kinase B)
ANOVA	Ανάλυση διακύμανσης (Analysis of Variance)
ASA	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Acetyl Salicylic Acid, ασπιρίνη)
ATC	Anatomical, pharmacological/Therapeutic, Chemical
CD	Σύμπλεγμα Διαφοροποίησης (Cluster of Differentiation)
CDM	Διαχείριση κλινικών δεδομένων (Clinical Data Management)
CI	Διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval)
COX	Κυκλοξυγενάση (Cyclooxygenase)
CV	Συντελεστής μεταβολής ή μεταβλητότητας (Coefficient of Variation)
DHR	Αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακο (Drug Hypersensitivity Reaction)
DPT	Δοκιμασία πρόκλησης (Drug Provocation Test)
DRESS	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
EAACI	Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)
EDA	Διερευνητική ανάλυση δεδομένων (Exploratory Data Analysis)
ENDA	Ευρωπαϊκό δίκτυο φαρμακευτικής αλλεργίας (European Network on Drug Allergy)
EMA	Ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων (European Medicine Agency)
FDA	Οργανισμός ελέγχου φαρμάκων και τροφίμων των Η.Π.Α. (U.S. Food and Drug Administration)
GCP	Ορθή κλινική πρακτική (Good Clinical Practice)
H ₀	Μηδενική υπόθεση (null hypothesis)
H _a	Εναλλακτική υπόθεση (Alternative Hypothesis)
HIPAA	Νόμος Φορητότητας και Ευθύνης της Υγειονομικής Ασφάλισης (Health Insurance Portability and Accountability Act)
HLA	Ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (Human Leukocyte Antigen)
ID	Ενδοδερμική δοκιμασία (IntraDermal test)
Ig	Ανοσοσφαιρίνη (Immunoglobulin)
IP	Πρωτόκολλο διαδικτύου (Internet Protocol)
IP ₃	Τριφωσφορική ινοσιτόλη (Inositol trisPhosphate)
LOCF	Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (Last Observation Carried Forward)
LOX	Λιποξυγενάση (Lipoxygenase)
LR	Λόγος πιθανοφάνειας (Likelihood Ratio)
LT	Λευκοτριένιο (Leukotriene)
MHC	Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex)
NECD	Δερματική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ (NSAID-Exacerbated Cutaneous Disease)
NERD	Αναπνευστική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ (NSAID-Exacerbated Respiratory Disease)

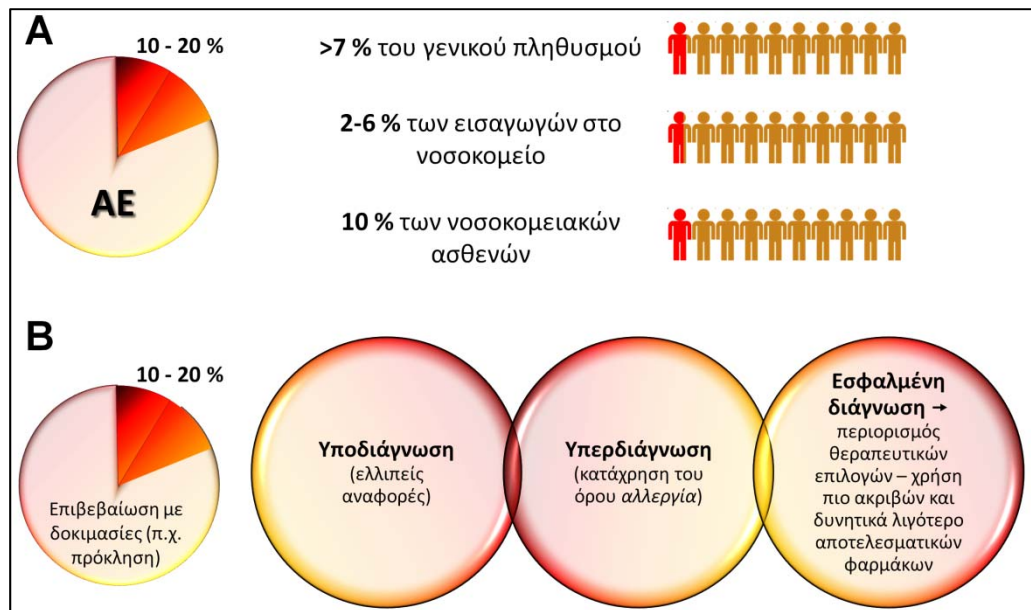
NIH	Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των Η.Π.Α. (National Institutes of Health)
NIUA	Κνίδωση/αγγειοοίδημα που επάγεται από ΜΣΑΦ (NSAID-Induced Urticaria/Angioedema)
P ή p	Πιθανότητα (probability)
PG	Προσταγλανδίνη (ProstaGlandin)
PHI	Προστατευόμενες πληροφορίες υγείας (Protected Health Information)
p-i	Φαρμακολογική αλληλεπίδραση φαρμάκου με ανοσοϋποδοχείς (Pharmacological interaction of drugs with Immune receptors)
PL	Φωσφολιπάση (PhosphoLipase)
PPD	Προστασία προσωπικών δεδομένων (Protection of Personal Data)
PI3K	Κινάσες φωσφατιδυλ-ινοσιτόλης 3 (phosphatidylinositol-3-kinases)
R	Εύρος (Range)
r	Συντελεστής συσχέτισης (correlation coefficient)
RAST	Δοκιμασία ραδιο-ανοσοπροσρόφησης(RadioAllergoSorbent Test)
RR	Σχετικός κίνδυνος (Relative Risk, Risk Ratio)
s	Τυπική απόκλιση πληθυσμού (standard deviation)
SCAR	Severe cutaneous adverse reaction (σοβαρή δερματική αντίδραση)
SD	Τυπική απόκλιση (Standard Deviation)
SEM	Τυπικό σφάλμα μέσου (Standard Error of the Mean)
SJS	Σύνδρομο Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome)
SNIRD	Επιβραδυνόμενη αντίδραση που επάγεται από μεμονωμένο ΜΣΑΦ (Single NSAIDs-induced delayed hypersensitivity reaction)
SNIUAA	Κνίδωση/αγγειοοίδημα ή αναφυλαξία που επάγεται από μεμονωμένο ΜΣΑΦ (Single-NSAID-Induced Urticaria/Angioedema or Anaphylaxis)
SQL	Structured Query Language
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SPT	Δερματική δοκιμασία δια νυγμού (SkinPrickTest)
slgE	Ειδική IgE (specific IgE)
TCR	Υποδοχέας T-κυττάρων(T-cell receptor)
TEN	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (Toxic Epidermal Necrolysis)
Treg	Ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα (RegulatoryT-cell)
TX	Θρομβοξάνη (Thromboxane)
URL	Ενιαίος εντοπιστής πόρων (Uniform Resource Locator)
WAO	Παγκόσμιος οργανισμός αλλεργίας (World Allergy Organization)
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, ΠΟΥ)
ΓΕΣ	Γαστρεντερικό σύστημα
δ	Διάμεσος (median)
ΔΔ	Δερματική Δοκιμασία
ΕΕ	Ευρωπαϊκή Ένωση
ΕΕΔ	Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας
ΕΚΠΑ	Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΕΟΦ	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
ΕΣΥ	Εθνικό Σύστημα Υγείας
μ	Μέση τιμή δείγματος (mean, x):
ΜΟ	Μέσος Όρος
ΜΣΑΦ	Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα
Π.Γ.Ν.	Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO)
σ	Τυπική απόκλιση δείγματος (Standard Deviation, SD)

A. Εισαγωγή

A1. Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις στα Φάρμακα

Οι *ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα φάρμακα* (Adverse Drug Reactions, ADRs) ορίζονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ - World Health Organization, WHO) ως επιβλαβείς, ακούσιες και ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου, οι οποίες εμφανίζονται σε δόσεις που προορίζονται για πρόληψη, διάγνωση ή θεραπεία (Gruchalla, 2003 · Khan and Solensky, 2010 · Fernandez et al., 2014 · Sukasem et al., 2014). Όταν οι ADRs προκαλούν συμπτώματα παρόμοια με αυτά της αλλεργικής αντίδρασης, τότε η κλινική εικόνα που προκύπτει αναφέρεται ως *αντίδραση υπερευαισθησίας στο φάρμακο* (Drug Hypersensitivity Reaction, DHR). Οι αντιδράσεις αυτές αναφέρονται ως *φαρμακευτική αλλεργία* μόνο εφόσον αποδειχθεί συγκεκριμένος υποκείμενος ανοσολογικός μηχανισμός, με τη συμμετοχή ειδικών αντισωμάτων για το φάρμακο ή T λεμφοκυττάρων (Demoly et al., 2014).

Παρόλο που οι ADRs είναι κοινές, η πραγματική συχνότητα τους είναι δύσκολο να προσδιορισθεί λόγω απουσίας αποτελεσματικών μηχανισμών καταγραφής (Gruchalla, 2003). Με βάση διάφορες αξιόπιστες μελέτες, οι ADRs φαίνεται να εμφανίζονται στο 6-10% των ασθενών (Εικόνα 1) (Sukasem et al., 2014), ενώ περίπου 15% των ADRs αποτελούν DHRs (Demoly et al., 2014). Σε μία μετα-ανάλυση αναφέρθηκε ότι 15,1% των νοσηλευομένων ασθενών εμφάνισε ADRs, εκ των οποίων το 6,7% παρουσίασε σοβαρά συμπτώματα (Khan and Solensky, 2010). Στην ίδια έρευνα, το 25% των εξωτερικών ασθενών ανέφεραν συμπτώματα ADRs, με το 13% να εμφανίζει σοβαρές ADRs (Khan and Solensky, 2010).



Εικόνα 1. (Α) Επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στον πληθυσμό. **(Β)** Κύριοι λόγοι για τους οποίους οι επιβεβαιωμένες αλλεργικές αντιδράσεις περιορίζονται στο 10-20% (Demoly et al., 2014).

Με βάση τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά τους, οι ADRs μπορούν να καταταχθούν σε *προβλέψιμες* και *μη προβλέψιμες* αντιδράσεις. Το 80% των ADRs αφορά δόσοεξαρτώμενες *προβλέψιμες αντιδράσεις* ή *αντιδράσεις Τύπου Α*, οι οποίες σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση της ουσίας (Joint Task Force on Practice Parameters, 2010 · Khan and Solensky, 2010 · Sukasem et al., 2014). Οι *μη προβλέψιμες αντιδράσεις* ή *αντιδράσεις Τύπου Β* αποτελούν περίπου το 10-15% των ADRs, δεν σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση της ουσίας και είναι συνήθως ανεξάρτητες της δόσης (Joint Task Force on Practice Parameters, 2010 · Khan and Solensky, 2010 · Sukasem et al., 2014). Αν και οι DHRs ανήκουν στις αντιδράσεις Τύπου Β, κάποιες από αυτές μπορεί να εξαρτώνται από τη δόση, όπως για παράδειγμα ορισμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (Demoly et al., 2014 · Blanca-López et al., 2015). Ως μη-προβλέψιμες αντιδράσεις αναφέρονται οι παρακάτω κατηγορίες (Vervloet and Durham 1998 · Khan and Solensky, 2010):

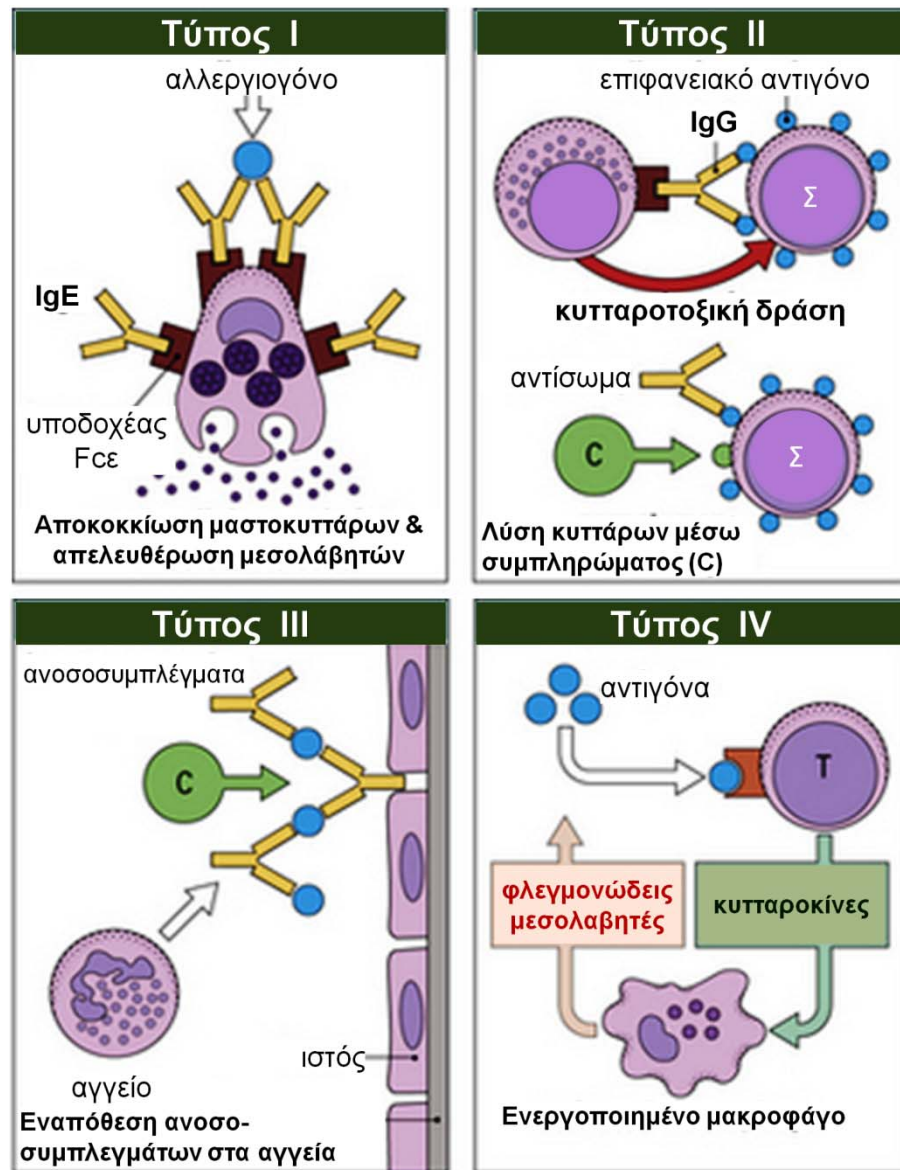
α) *Δυσανεξία* στο φάρμακο (drug intolerance): ανεπιθύμητη δράση που εμφανίζεται σε θεραπευτική ή υποθεραπευτική δόση, χωρίς βλάβη στον μεταβολισμό ή τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου.

- β) *Ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση* στο φάρμακο (drug idiosyncrasy): μη φυσιολογική και απρόβλεπτη δράση, η οποία συνήθως σχετίζεται με γενετική ποικιλοότητα, μεταξύ άλλων, στα γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα μεταβολισμού ή/και τον μοριακό στόχο του φαρμάκου.
- γ) *Φαρμακευτική αλλεργία*: ανεπιθύμητη αντίδραση που μεσολαβείται από ανοσολογικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ανοσοσφαιρίνης (Ig) E.
- δ) *Ψευδοαλλεργική αντίδραση*: αντίδραση χωρίς ανοσολογική εξειδίκευση με κλινικές εκδηλώσεις όμοιες με αυτές της αλλεργικής.

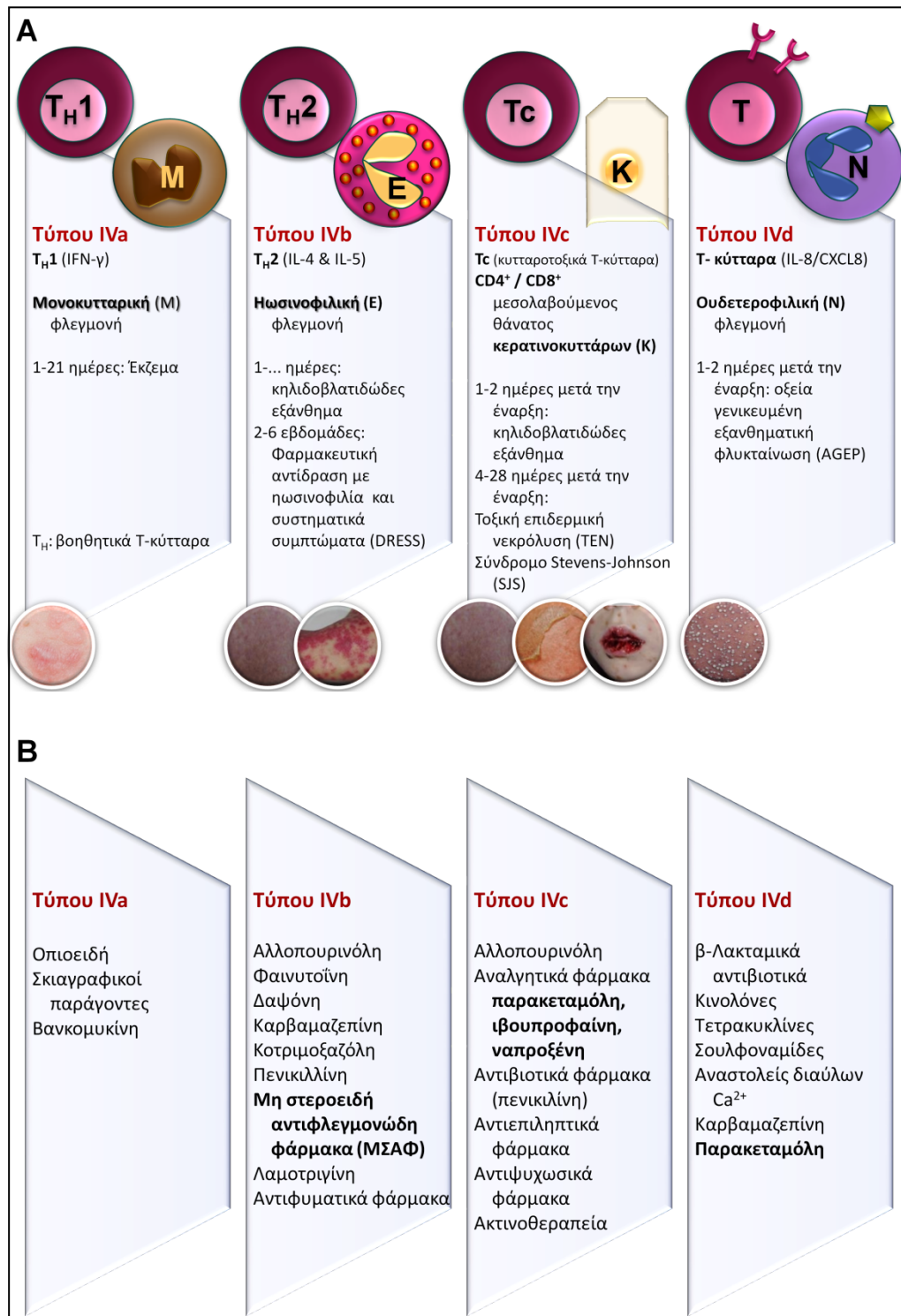
A1.1. Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας

Όλα τα φάρμακα μπορούν δυνητικά να αποτελέσουν αιτία μιας ανοσολογικής απόκρισης. Στην πράξη, όμως, κάποια φάρμακα είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν κλινικά σημαντική ανοσολογική αντίδραση (Gruchalla, 2003). Το πλέον κοινό σύστημα ταξινόμησης των ανοσολογικά μεσολαβούμενων ADRs είναι η κατάταξη των αντιδράσεων υπερευαισθησίας σύμφωνα με τους Gell και Coombs (Εικόνα 2) (Vervloet and Durham, 1998). Στην κατάταξη αυτή, ο *Τύπος I* περιλαμβάνει άμεσες αντιδράσεις που μεσολαβούνται από ειδικές IgE (sIgE) και εκδηλώνονται συνήθως με αναφυλαξία, κνίδωση, αγγειοοίδημα και βρογχόσπασμο. Στον *Τύπο II*, η κυτταροτοξικότητα μεσολαβείται από ειδικές IgG ή IgM και εκδηλώνεται συνήθως με κυτταροπενία και αγγειίτιδα. Ο *Τύπος III* χαρακτηρίζεται από σύνθετες διαδικασίες με τη συμμετοχή ανοσοσυμπλεγμάτων που εκδηλώνονται ως ορονοσία και αγγειίτιδα. Τέλος, ο *Τύπος IV* χαρακτηρίζεται από επιβραδυνόμενες αντιδράσεις όπου εμπλέκονται τα T λεμφοκύτταρα, όπως στην περίπτωση της δερματίτιδας εξ' επαφής. Ο Τύπος IV διαιρείται σε 4 υποκατηγορίες ανάλογα με το είδος των κυττάρων που ενεργοποιούνται και στρατολογούνται, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3 (Joint Task Force on Practice Parameters, 2010 · Khan and Solensky, 2010 · Sukasem et al., 2014). Με βάση τους υποκείμενους μηχανισμούς, τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν οποιοδήποτε τύπο

αντίδρασης, αν και πιο συχνά εμφανίζονται αντιδράσεις Τύπου I και IV (Demoly et al., 2014).



Εικόνα 2. Σχηματική παρουσίαση των 4 τύπων αντιδράσεων υπερευαισθησίας σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση των Gell και Coombs. Στον Τύπο I, το αλλεργιογόνο, κατά την επανέκθεση του οργανισμού σε αυτό, γεφυρώνει δύο μόρια ανοσοσφαιρίνης (Ig) E επί των μαστοκυττάρων και οδηγεί σε αποκοκκίωση. Στον Τύπο II, το ανοσοποιητικό σύστημα αντιδρά έναντι αντιγόνων επί των κυττάρων στόχων (Σ) και οδηγεί σε κυτταροτοξικότητα. Στην αντίδραση υπερευαισθησίας Τύπου III, η καταστροφή των ιστών μεσολαβείται από την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στους ιστούς και φλεγμονή. Στον Τύπο IV, τα ευαισθητοποιημένα T-κύτταρα απελευθερώνουν λεμφοκίνες και προσελκύουν μακροφάγα που απελευθερώνουν φλεγμονώδεις μεσολαβητές (Vervloet and Durham, 1998 · <https://clinicalgate.com/immediate-hypersensitivity-type-i/>).



Εικόνα 3. Υποκατηγορίες αντιδράσεων υπερευαισθησίας Τύπου IV. **(Α)** Παρατίθενται τα κύρια κύτταρα που λαμβάνουν μέρος σε κάθε αντίδραση (επάνω), ο χρόνος εμφάνισης των συμπτωμάτων (μέση) και η ενδεικτική κλινική εικόνα (κάτω). **(Β)** Φάρμακα που προκαλούν διάφορες αντιδράσεις υπερευαισθησίας Τύπου IV (Demoly et al., 2014).

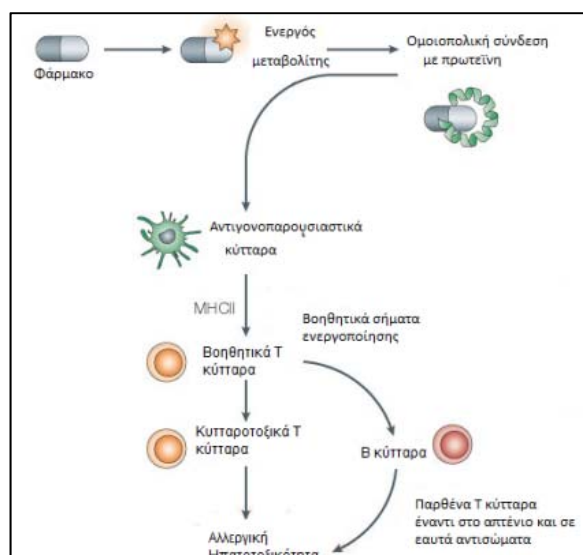
A2. Υπερευαισθησία σε Φάρμακα - Φαρμακευτική Αλλεργία

Η αλλεργία ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Αλλεργίας (World Allergy Organization, WAO) ως "... μία αντίδραση υπερευαισθησίας που διεγείρεται από ανοσολογικούς μηχανισμούς και μεσολαβείται μέσω αντισωμάτων ή ανοσοκυττάρων. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, το υπεύθυνο αντίσωμα είναι η IgE, και οι ασθενείς αναφέρονται ως πάσχοντες από IgE-μεσολαβούμενη αλλεργία." (www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/nomenclature/english.php (06/10/2017)).

Εκτός από τις κλασσικές *Τύπου I* DHRs που μεσολαβούνται από την IgE (Εικόνα 2), έχει προταθεί πλήθος άλλων μοριακών προτύπων που αφορούν τους πιθανούς "εκτός στόχου" υποκείμενους μηχανισμούς στις αλλεργικές, φαρμακολογικές και ψευδοαλλεργικές DHRs, χωρίς ωστόσο να έχουν επιβεβαιωθεί σε κάθε περίπτωση (Kaplowitz, 2005 · Sukasem et al., 2014 · Schrijvers et al., 2015 · Yun et al., 2016 · Duong et al., 2017). Τα επικρατέστερα πρότυπα αφορούν κυρίως την άμεση διέγερση των T κυττάρων και/ή των μαστοκυττάρων.

Μοντέλο απτενίου

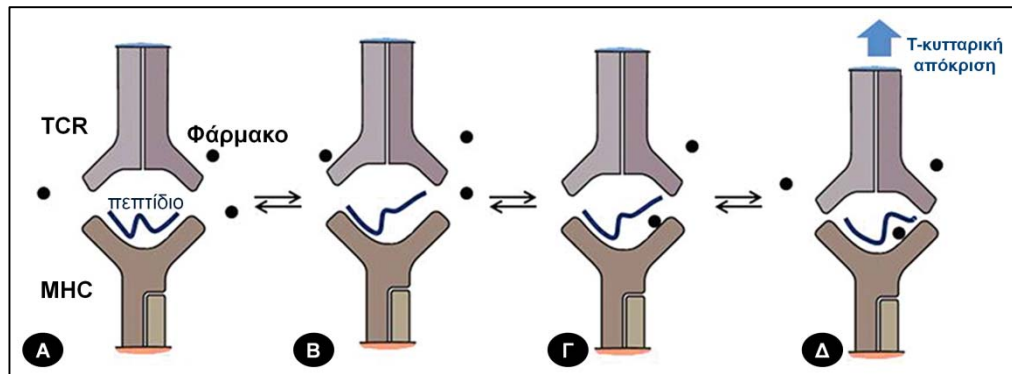
Σύμφωνα με το μοντέλο του απτενίου (Εικόνα 4), ένα μικρό μόριο -το οποίο λόγο του μεγέθους του είναι ανοσολογικά μη ενεργό- συνδέεται με ένα ενδογενές κυρίως μόριο μεγαλύτερης μοριακής μάζας (π.χ. πρωτεΐνη). Το προκύπτον σύμπλοκο μπορεί να γίνει αντιγονικό και να ενεργοποιήσει το ανοσοποιητικό σύστημα (Sukasem et al., 2014). Οι νέοι αυτοί αντιγονικοί καθοριστές διεγείρουν τα T κύτταρα μέσω μηχανισμών που εξαρτώνται από τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (Human Leukocyte Antigen, HLA). Τα απτένια μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν τη φυσική ανοσία μέσω των δενδριτικών κυττάρων και να επάγουν νέα ανοσολογική απόκριση (Sukasem et al., 2014 · Pichler et al., 2015). Μετά από ευαισθητοποίηση, και σε επόμενη έκθεση του ασθενούς στο φάρμακο, τα T κύτταρα μνήμης μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή εντός 24 - 72 ωρών (Sukasem et al., 2014).



Εικόνα 4. Αντίδραση υπερευαισθησίας σύμφωνα με το μοντέλο απτενίου. Κατά τον μεταβολισμό ενός φαρμάκου, οι ενεργοί μεταβολίτες μπορεί να συνδεθούν ομοιοπολικά με μόρια μεγαλύτερης μοριακής μάζας. Τα παραγόμενα σύμπλοκα απτενίου-φαρμάκου διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα με αποτέλεσμα την εμφάνιση αλλεργικής αντίδρασης. MHCII: μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας τάξης II (Karlowitz, 2005).

Φαρμακολογικό Μοντέλο p-i

Το φαρμακολογικό μοντέλο υποστηρίζει την αλληλεπίδραση του φαρμάκου με ανοσοϋποδοχείς (pharmacological interaction with immune receptor, p-i) (Εικόνα 5). Σύμφωνα με αυτό, το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ειδική ανοσολογική απάντηση μέσω απευθείας αλληλεπίδρασης με ανοσολογικούς υποδοχείς από την πρώτη "επαφή" και χωρίς να έχει προηγηθεί ευαισθητοποίηση (Pichler et al., 2015 · Yun et al., 2016). Το μοντέλο p-i αφορά μόρια τα οποία δεν σχηματίζουν ομοιοπολικούς δεσμούς με μόρια μεγαλύτερης μοριακής μάζας, αλλά αλληλεπιδρούν άμεσα με τον υποδοχέα των T κυττάρων (TCR) και/ή με σύμπλοκα πεπτιδίου-μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) (Sukasem et al., 2014 · Yun et al., 2016). Επειδή η θέση πρόσδεσης του φαρμάκου είναι μεταβλητή, έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που υποστηρίζουν το πρότυπο p-i.



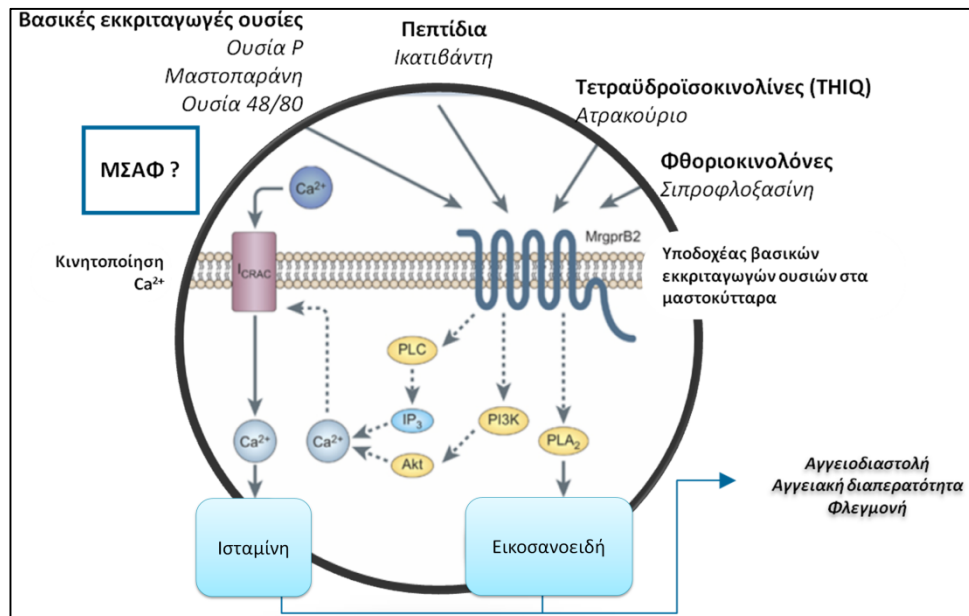
Εικόνα 5. Αντίδραση υπερευαισθησίας σύμφωνα με το μοντέλο της φαρμακολογικής αλληλεπίδρασης του φαρμάκου με ανοσοϋποδοχείς (p-i). **(Α)** Η θέση πρόσδεσης του φαρμάκου βρίσκεται "κρυμμένη" κάτω από το πεπτιδίο και δεν είναι προσιτή στο φάρμακο. **(Β)** Λόγω της ευκαμψίας του συμπλόκου πεπτιδίου-μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC), το πεπτιδίο μπορεί προσωρινά να αποσυνδεθεί μερικώς εκθέτοντας τη θέση πρόσδεσης του φαρμάκου. **(Γ)** Το φάρμακο συνδέεται στο πεπτιδίο. Αυτό το ενδιάμεσο σύμπλοκο πεπτιδίου-φαρμάκου-ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) είναι ασταθές και μπορεί να επανέρθει στην μορφή (Α). **(Δ)** Εάν το νέο σύμπλοκο φαρμάκου-HLA γίνει σταθερό, η νέα διαμόρφωση μπορεί να επάγει απόκριση των Τ κυττάρων μέσω του υποδοχέα των Τ κυττάρων (TCR) (Yun et al., 2016).

Το μοντέλο του "τροποποιημένου ρεπερτορίου πεπτιδίων" (altered peptide repertoire) μπορεί να θεωρηθεί ως μία άτυπη υποκατηγορία του μοντέλου p-i. Αφορά κυρίως την ενδοκυττάρια σύνδεση της αβακαβίρης με το HLA-B*57:01 και την επακόλουθη απόκριση των Τ κυττάρων (Sukasem et al., 2014 · Pichler et al., 2015 · Schrijvers et al., 2015).

Ψευδοαλλεργικές Αντιδράσεις

Οι ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας χαρακτηρίζονται από άμεση αλληλεπίδραση του φαρμάκου με κύτταρα τελεστές, κυρίως μαστοκύτταρα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα και πιθανώς ουδετερόφιλα. Κατά την κυτταρική διέγερση εκλύονται μεσολαβητές της φλεγμονής, όπως η ισταμίνη και τα εικοσανοειδή (Εικόνα 6). Στη διαδικασία αυτή δεν φαίνεται να εμπλέκονται μηχανισμοί επίκτητης ανοσίας. Σύμφωνα με κλινικά δεδομένα, η πιο συχνή αιτία ψευδοαλλεργικής αντίδρασης στα φάρμακα είναι τα ΜΣΑΦ (Vervloet and Durham, 1998 · Blanca-López et al., 2015). Οι DHRs στα ΜΣΑΦ μπορεί να προκληθούν από ανοσολογικές αντιδράσεις, από βιοχημικές διεργασίες που συνδέονται με το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος και την αυξημένη παραγωγή

λευκοτριενίων (LTs) (βλέπε §A4) ή μέσω άλλων μηχανισμών που δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί (Blanca-López et al., 2015 · Pérez-Alzate et al., 2017).



Εικόνα 6. Πιθανός μηχανισμός μη αλλεργικής αντίδρασης υπερευαισθησίας που χαρακτηρίζεται από άμεση αλληλεπίδραση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ) και κατιονικών αμφίφιλων φαρμάκων με τον υποδοχέα βασικών εκκριταγωγών ουσιών (MrgprB2) στη μεμβράνη των μαστοκυττάρων και επακόλουθη απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών. Akt: πρωτεϊνική κινάση B, I_{CRAC}: calcium release-activated channels, IP₃: τριφωσφορική ινοσιτόλη, PI3K: κινάσες φωσφατιδυλ-ινοσοτόλης 3, PL: φωσφολιπάση, (McNeil et al., 2015).

A2.1. Διαγνωστικά Μέσα στη Φαρμακευτική Αλλεργία

Η διάγνωση της φαρμακευτικής αλλεργίας και η διαχείριση των ασθενών είναι πολύπλοκες διαδικασίες (Heinzerling et al., 2013 · Kowalski et al., 2013) που συνήθως πραγματοποιούνται σε εξειδικευμένα κέντρα (Messaad et al., 2004b · Brockow et al., 2013). Επειδή, πολλές διαγνωστικές δοκιμασίες δεν είναι διαθέσιμες για την πλειονότητα των φαρμάκων, το ιστορικό του ασθενούς αποτελεί σημείο εκκίνησης για την αξιολόγηση της φαρμακευτικής αλλεργίας (Messaad et al., 2004a). Στην πρωτοβάθμια φροντίδα, η συνηθέστερη ομάδα ασθενών με ιστορικό φαρμακευτικής αλλεργίας αφορά άτομα που αναφέρουν αλλεργία σε κάποιο αντιβιοτικό φάρμακο, συχνότερα στην

πενικιλίνη (Joint Task Force on Practice Parameters, 2010), αν και υπάρχουν πλέον δεδομένα που θέλουν τα ΜΣΑΦ να είναι η πρώτη αιτία αντιδράσεων υπερευαισθησίας (Kowalski et al., 2013).

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI), σε περίπτωση υποψίας αντίδρασης υπερευαισθησίας σε κάποιο φάρμακο, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει το ίδιο φάρμακο χωρίς αξιολόγηση από ειδικούς γιατρούς, ενώ σε περίπτωση ανάγκης συνταγογραφείται εναλλακτικό φάρμακο. Για την ασφάλεια του ασθενούς, η οδηγία αυτή ακολουθείται και σε περιπτώσεις όπου το ιστορικό είναι ασαφές (Brockow et al., 2013). Ωστόσο, εάν οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες ή απαιτείται συγκεκριμένο φαρμακευτικό σχήμα, ο ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί για περαιτέρω έλεγχο (Demoly et al., 2014).

Για την αξιολόγηση της φαρμακευτικής αλλεργίας χρησιμοποιούνται *in vitro* διαγνωστικές δοκιμασίες, όπως για παράδειγμα, ο προσδιορισμός των επιπέδων sIgE με τεχνικές ραδιο-ανοσοπροσρόφησης (RadioAllergoSorbent Test, RAST), και *in vivo* δοκιμασίες (Εικόνα 7), όπως οι ενδοδερμικές δοκιμασίες (IntraDermal tests, IDs), όπου μία μικρή ποσότητα του ενοχοποιούμενου φαρμάκου εγχέεται κάτω από το δέρμα, οι δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού (Skin Prick Tests, SPTs) και οι δοκιμασίες πρόκλησης (DPT, Drug Provocation Test) (Sanz et al., 2010 · Farooque, 2011 · Koulias et al., 2017).



Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση των δερματικών και ενδοδερμικών δοκιμασιών (Χλίβα, 2015).

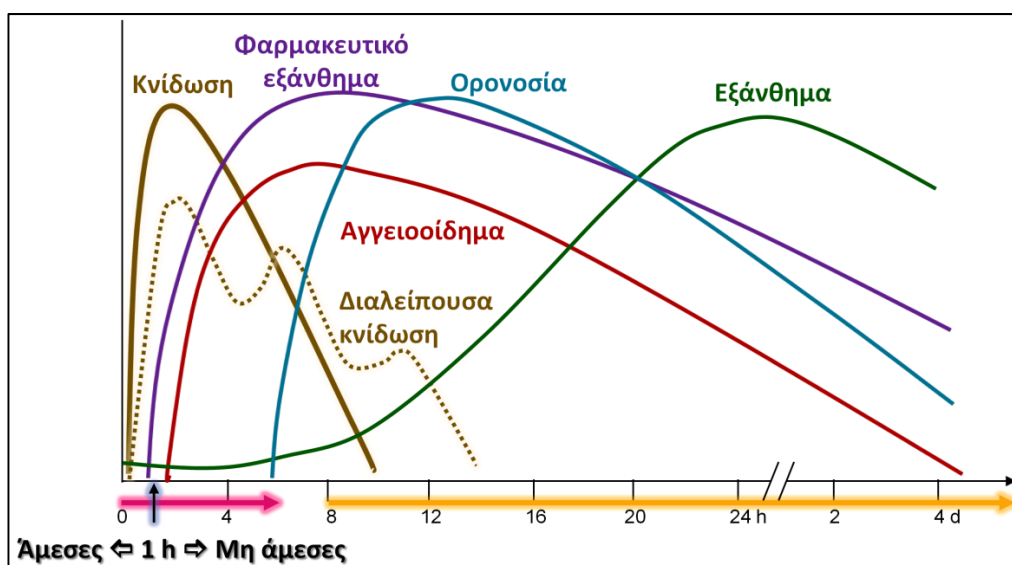
Οι δοκιμασίες RAST είναι ιδιαίτερα χρήσιμες όταν η αντίδραση μεσολαβείται από την IgE (Koulias et al., 2017). Ωστόσο, ένας βασικός περιορισμός στη χρήση των *in vitro* ανοσολογικών δοκιμασιών για τη διάγνωση της φαρμακευτικής αλλεργίας είναι ότι τα περισσότερα φάρμακα είναι μικρά μόρια, χωρίς αντιγονικά χαρακτηριστικά (Brockow et al., 2013). Επιπλέον, η τρυπτάση είναι ένας αποδεκτός, αν και όχι πάντα καθοριστικός δείκτης αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων και μπορεί να είναι χρήσιμος στη διαφορική διάγνωση της αναφυλαξίας (Vervloet and Durham, 1998). Αν και τα επίπεδα της τρυπτάσης στον ορό κορυφώνονται μία ώρα μετά την αντίδραση, μπορούν να ανιχνευθούν αρκετές ώρες αργότερα, σε αντίθεση με τα επίπεδα της ισταμίνης που είναι αυξημένα έως περίπου 30-45 λεπτά μετά την αντίδραση (Vervloet and Durham, 1998 · Sanz et al., 2010).

Σε συνδυασμό με το κλινικό ιστορικό, οι δερματικές δοκιμασίες (ΔΔ) αποτελούν χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση της φαρμακευτικής αλλεργίας (βλέπε §A4). Το αρνητικό αποτέλεσμα της ΔΔ δεν αποκλείει το φάρμακο ως αιτία της αντίδρασης, ιδιαίτερα όταν αυτή δεν μεσολαβείται από την IgE, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση πολλών ΜΣΑΦ (Kowalski et al., 2011 · Kowalski et al., 2013). Οι DPTs πραγματοποιούνται όταν είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση της διάγνωσης μετά από αρνητικές δερματικές και/ή *in vitro* δοκιμασίες, όπως στην περίπτωση της ασπιρίνης και άλλων ΜΣΑΦ (§A3-A4 · Aberer et al., 2003). Επίσης, σύμφωνα με τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού δικτύου για τη φαρμακευτική αλλεργία (European Network on Drug Allergy, ENDA), οι DPTs εφαρμόζονται κατά την αναζήτηση ενός κατάλληλου εναλλακτικού φαρμάκου (Brockow et al., 2013). Παρόλο που οι δερματικές και οι *in vitro* δοκιμασίες είναι βοηθητικά εργαλεία, οι DPTs παραμένουν ο "χρυσός κανόνας" για την διάγνωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα φάρμακα (Koulias et al., 2017).

A2.2. Άμεσες και Επιβραδυνόμενες DHRs

Η φαρμακευτική αλλεργία μπορεί να επηρεάσει πολλά συστήματα και να εκδηλωθεί με διαφορετικά σημεία και συμπτώματα (Khan and Solensky, 2010). Με βάση την κλινική εικόνα, οι DHRs χωρίζονται σε άμεσες και σε μη-άμεσες ή επιβραδυνόμενες, ανάλογα με τον χρόνο έναρξης, αν και διάφοροι άλλοι παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμησή τους (Demoly et al., 2014).

Οι άμεσες DHRs θεωρείται ότι μεσολαβούνται από την IgE και εμφανίζονται 1-6 ώρες μετά την τελευταία λήψη του φαρμάκου (Εικόνα 8). Συνήθως, ξεκινούν εντός μίας ώρας από την πρώτη λήψη του φαρμάκου και εμφανίζονται ως μεμονωμένα συμπτώματα, όπως κνίδωση, αγγειοοίδημα, ρινίτιδα κ.ά. ή ως αναφυλαξία ή αναφυλακτικό σοκ (Demoly et al., 2014). Η ύπαρξη sIgE σε ασθενείς που εμφάνισαν άμεσου τύπου DHR μπορεί να επιβεβαιωθεί τόσο μέσω θετικών (ΔΔ), όσο και με την ανίχνευση sIgE στον ορό. Σημειώνεται πως η αδυναμία ανίχνευσης sIgE δεν αποτελεί παράγοντα αποκλεισμού της DHR (Ποτίκα και συν., 2017).



Εικόνα 8. Διαχωρισμός άμεσου (κόκκινο βέλος) και επιβραδυνόμενου (κίτρινο βέλος) τύπου αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε φάρμακο. Το βέλος δείχνει τον νοητό διαχωρισμό ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης των κύριων συμπτωμάτων. Η κνίδωση και το αγγειοοίδημα αποτελούν συνήθεις εκδηλώσεις του άμεσου τύπου, ενώ το εξάνθημα υποδηλώνει κυρίως επιβραδυνόμενο τύπο αντιδράσεως (Bircher and Scherer, 2010).

Αντίθετα, οι επιβραδυνόμενου τύπου DHRs ξεκινούν οποιαδήποτε στιγμή μετά την πρώτη ώρα από την αρχική λήψη του φαρμάκου (Εικόνα 8). Συνήθως, τα συμπτώματα εμφανίζονται μετά από αρκετές ημέρες θεραπείας και σχετίζονται με επιβραδυνόμενο ανοσολογικό μηχανισμό που μεσολαβείται από T κύτταρα (Εικόνα 2). Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι το κνισμώδες εξάνθημα και η διαλείπουσα κνίδωση (Bircher and Scherer, 2010). Αν και η ταξινόμηση αυτή είναι τεχνητή, παρά τους κάποιους περιορισμούς, είναι πολύ σημαντική στην κλινική πράξη για τον προσδιορισμό της κλινικής εικόνας και του χρονικού πλαισίου της αντίδρασης (Bircher and Scherer, 2010). Πολλοί παράγοντες μπορούν να επιβραδύνουν ή να επιταχύνουν την έναρξη ή την πρόοδο της αντίδρασης, συμπεριλαμβανομένων της οδού χορήγησης του φαρμάκου, των μεταβολιτών του και της ύπαρξης άλλων συγχωρηγούμενων ουσιών (Demoly et al., 2014).

A3. ΜΣΑΦ και Παρακεταμόλη

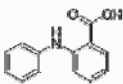
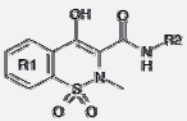
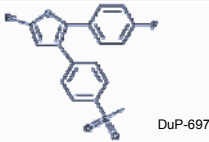
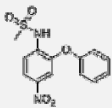
Τα ΜΣΑΦ (NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) αποτελούν μία ποικίλη ομάδα ουσιών που χρησιμοποιούνται ευρέως ως αντιφλεγμονώδη, αναλγητικά ή/και αντιπυρετικά φάρμακα που ταξινομούνται, μεταξύ άλλων, με βάση τα χημικά χαρακτηριστικά τους όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 (Rainsford, 2007 · Conaghan, 2012). Τα ΜΣΑΦ οφείλουν τις θεραπευτικές τους ιδιότητες, αλλά και πολλές από τις παρενέργειες τους στην αναστολή της κυκλοξυγενάσης (COX), του ενζύμου που μεταβολίζει το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλαδίνες (PGs) και θρομβοξάνες (TXs) (Εικόνα 9) (Vane and Botting 1998 · Rainsford, 2007 · Süleyman et al., 2007). Η COX απαντά σε δύο ισομορφές, τη συστατική (constitutive) COX-1 και την επαγόμενη (induced) COX-2 (Vane et al., 1998 · Hinz and Brune, 2002). Αν και οι δύο αυτές ισομορφές έχουν παρόμοια αμινοξική αλληλουχία και καταλυτική ενεργότητα, έχουν διαφορετικές λειτουργίες στον οργανισμό (Vane et al., 1998 · Hinz and Brune, 2002 · Conaghan, 2012).

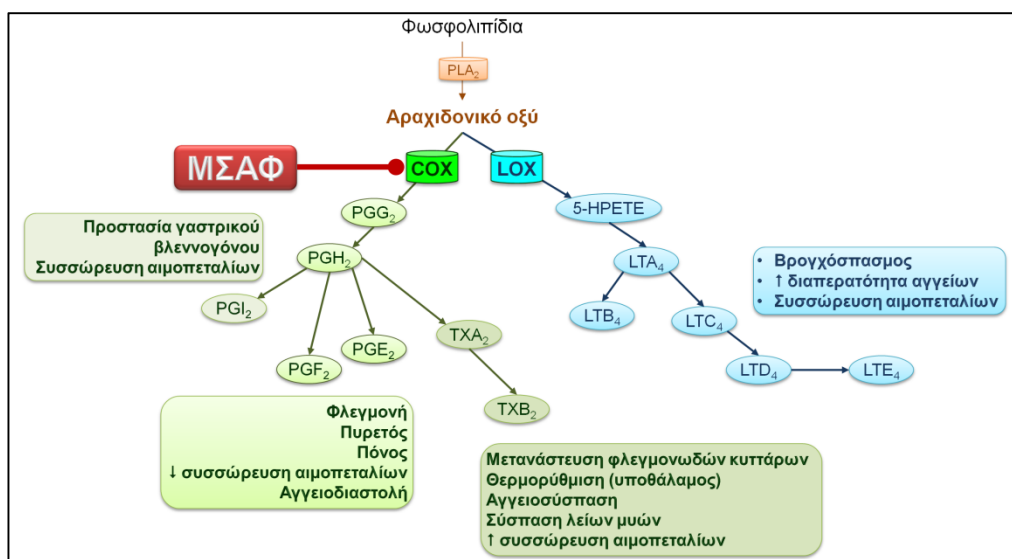
Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την ενζυμική δραστηριότητα της COX (Εικόνα 9) ανταγωνιζόμενα το αραχιδονικό οξύ στο ενεργό κέντρο του ενζύμου

(Vane and Botting 1998 · Hawkey, 2001 · Matucci et al., 2004 Rainsford, 2007). Ιδιαίτερω, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA, ασπιρίνη) μπορεί επίσης να αναστείλει μη αντιστρεπτά την COX μέσω ακετυλίωσης του ενεργού κέντρου του ενζύμου. Η αναστολή της COX μειώνει την παραγωγή των PGs και των TXs, τα οποία, ως ενδογενή μόρια σηματοδότησης, παίζουν κρίσιμο ρόλο στον πόνο, τη φλεγμονή, την αιμόσταση, την προστασία του γαστρικού βλεννογόνου και σε πλήθος άλλων διεργασιών (Εικόνα 9) (Korbecki et al., 2014). Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 αναπτύχθηκαν για να στοχεύσουν τη φλεγμονή και τον πόνο, χωρίς να αναστέλουν τις δράσεις της COX-1 όπως, για παράδειγμα, τη σύνθεση της PGE₂, η οποία συμμετέχει στην αγγειογένεση, τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των κυττάρων (Rainsford, 2007 · Goodman and Grossman, 2014 · Consalvi et al., 2015).

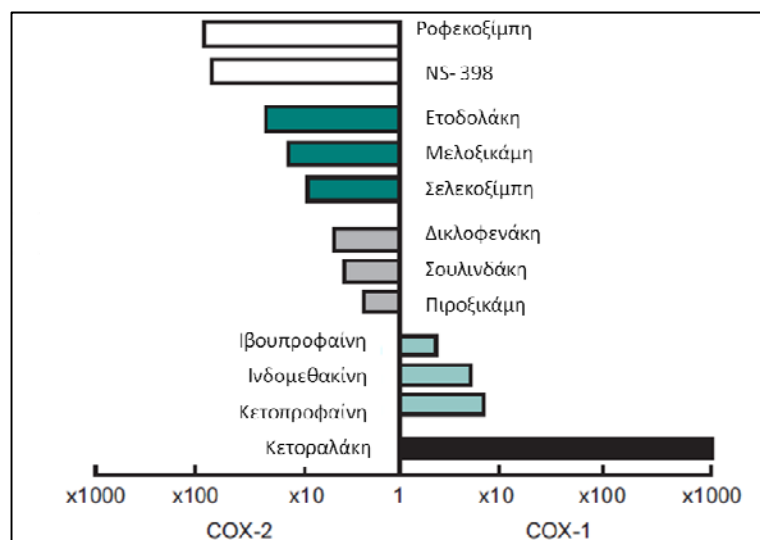
Συγκρίνοντας την εκλεκτικότητα των ΜΣΑΦ για την COX-1 και την COX-2 προκύπτουν τέσσερις κατηγορίες αναστολέων (Εικόνα 10). Η πρώτη αφορά τους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-1, όπως η ασπιρίνη. Η δεύτερη περιλαμβάνει τους μη εκλεκτικούς αναστολείς της COX-1 και της COX-2 (λόγος εκλεκτικότητας COX-1/COX-2: 0.5-3.0). Η τρίτη κατηγορία περιλαμβάνει τους σχετικά εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2, όπως η μελοξικάμη και η νιμεσουλίδη (λόγος εκλεκτικότητας COX-1/COX-2: 10-20) και η τελευταία αφορά τους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2, όπως η ετεροκοξίμπη και η σελεκοξίμπη (Hawkey, 2001 · Rainsford, 2007 · Süleyman et al., 2007). Με βάση την κατάταξη αυτή, είναι σαφές ότι πολλά "κλασικά" ΜΣΑΦ έχουν μεγάλη εκλεκτικότητα για την COX-2 (Εικόνα 10), αν και είχαν αναπτυχθεί πριν την ανακάλυψη του ισοενζύμου.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων σύμφωνα με την χημική τους δομή, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2). Σε κάθε κατηγορία αναφέρονται ενδεικτικά παραδείγματα των κυριότερων εκπροσώπων (Rainsford, 2007 · Conaghan, 2012).

Κατηγορία	Βασική δομή	Ενδεικτικοί εκπρόσωποι
Παράγωγα σαλικυλικού οξέος		Ακετυλοσαλικυλικό οξύ
Παράγωγα οξεικού οξέος		Ασεκλοφενάκη Ασεμετασίνη Δικλοφενάκη Ετοδολάκη Ινδομεθακίνη
Παράγωγα προπιονικού οξέος		Θειαπροφαινικό οξύ Ιβουπροφαίνη Κετοπροφαίνη Ναβουμετόνη Ναπροξένη Φαινοπροφαίνη Φλουρβιπροφαίνη
Παράγωγα ανθρανιλικού οξέος (φαιναμάτες)		Μεφαιναμικό οξύ Τολφαιναμικό οξύ
Οξικάμες		Λορνοξικάμη Μελοξικάμη Πιροξικάμη Τενοξικάμη
Κοξίμπες εκλεκτικοί αναστολείς COX-2	 DuP-697	Ετορικοξίμπη Σελεκοξίμπη
Άλλα	 Νιμεσουλίδη	Αζαπροπαζόνη διϋδρική Διακετυλρεΐνη Νιφλουμικό οξύ Νιμεσουλίδη



Εικόνα 9. Μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος μέσω των ενζύμων κυκλοξυγενάση (COX) και λιποξυγενάση (LOX). Τα προϊόντα περιλαμβάνουν προσταγλανδίνες (PG), θρομβοξάνες (TX) και λευκοτριένια (LT) αντίστοιχα, τα οποία εμπλέκονται σε πληθώρα βιολογικών διεργασιών στον οργανισμό. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και η παρακεταμόλη αναστέλλουν τη δραστηριότητα της COX. 5-HPETE: 5-υδροπεροξυ-εικοσατετραενοϊκό οξύ, PLA₂: φωσφολιπάση A₂ (Vane and Botting 1998 · Vane et al., 1998 · Süleyman et al., 2007).



Εικόνα 10. Σχετική εκλεκτικότητα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για την κυκλοξυγενάση (COX) -1 και -2. NS-398: πειραματικός εκλεκτικός αναστολέας της COX-2 (Hawkey, 2001).

Η παρακεταμόλη (ακεταμινοφαίνη) έχει φάσμα δράσης παρόμοιο με αυτό των ΜΣΑΦ και χρησιμοποιείται ευρέως για τις αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητές της (Graham et al., 2013). Παρά τις ομοιότητες με τα ΜΣΑΦ, ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι πλήρως κατανοητός. Γενικά, είναι αποδεκτό ότι η παρακεταμόλη αναστέλλει την COX-1 και την COX-2 (Εικόνα 9), χωρίς όμως να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της χρόνιας φλεγμονής, όπως στην περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τόσο η παρακεταμόλη, όσο και τα ΜΣΑΦ και οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 έχουν κεντρικές και περιφερειακές δράσεις (Rainsford, 2007 · Graham et al., 2013).

A3.1. Παρενέργειες των ΜΣΑΦ

Οι θεραπευτικές ιδιότητες των ΜΣΑΦ συνοδεύονται από ποικίλες παρενέργειες, όπως αύξηση της αρτηριακής πίεσης, κατακράτηση υγρών, γαστρεντερικές διαταραχές, και ηπατοτοξικότητα (κυρίως με την παρακεταμόλη), οι οποίες συνήθως σχετίζονται με την αναστολή της COX-1 (Εικόνα 9) (Conaghan, 2012). Η ευρεία κατανάλωση των ΜΣΑΦ και της παρακεταμόλης από ασθενείς όλων των ηλικιών δικαιολογεί, εν μέρει, το γεγονός ότι τα φάρμακα αυτά ευθύνονται για τουλάχιστον το 25% όλων των ADRs, συμπεριλαμβανομένων των DHRs (Torres et al., 2014a,b). Κύρια ADR των ΜΣΑΦ είναι οι βλάβες από το γαστρεντερικό σύστημα λόγω αναστολής της σύνθεσης κυτταροπροστατευτικών προστανοειδών (Εικόνα 9), ενώ κυρίως οι αναστολείς της COX-2 έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση παρενεργειών από το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση (Rainsford, 2007 · Süleyman et al., 2007). Επίσης, η αναστολή της COX μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της παραγωγής TXA₂ (Εικόνα 9), με αποτέλεσμα την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και την εμφάνιση αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας. Τέλος, ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της ασπιρίνης με κλινική σημασία είναι η αποτελεσματικότητα χαμηλών δόσεων ASA στη ρύθμιση της ισορροπίας παραγωγής προ-συσσωρευτικών και αντι-συσσωρευτικών TXs στα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων,

αντίστοιχα (Εικόνα 9). Λόγω αυτής της ιδιότητας, το ASA έχει βρει ευρεία εφαρμογή στην πρόληψη θρομβώσεων σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Patrono, 2015).

A3.2. Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη εμφανίζονται στο 0,6-2,5% του γενικού πληθυσμού (Dona et al., 2011), ενώ όταν μελετάται πληθυσμός με υποκείμενη νόσο, όπως η χρόνια κνίδωση ή το άσθμα, το ποσοστό αυτό αγγίζει το 25-30% (Nissen et al., 2015). Ως "παράγοντες κινδύνου" για την ανάπτυξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ (δηλ. κάθε παράγοντας που συνδέεται στατιστικά και η παρουσία του αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της αντίδρασης) αναφέρονται το φύλο (κυρίως οι γυναίκες), η ηλικία, συγχωρηγούμενα φάρμακα και το ιστορικό αναφυλαξίας ή άμεσου τύπου αντίδρασης (Arikoglu et al., 2017). Η κατανάλωση τροφικών αλλεργιογόνων μαζί με ΜΣΑΦ (συνήθως αναστολείς της COX-1) μπορεί να προκαλέσει αναφυλαξία και κνίδωση/αγγειοοίδημα, ενώ ως συμπαράγοντας θεωρείται η σωματική άσκηση (Fujii et al., 2008 · Romano et al., 2012).

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ ποικίλουν σε σοβαρότητα και κλινικές εκδηλώσεις, και μπορεί να είναι αλλεργικές ή μη αλλεργικές, άμεσου ή επιβραδυνόμενου τύπου (Kowalski et al., 2013), ενώ η ετερογένεια των διασταυρούμενων DHRs ή της διασταυρούμενης ανοχής (cross intolerance) μπορεί να οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, στην ετερογένεια της χημικής τους δομής (Πίνακας 2) (Blanca-López et al., 2015). Αλλεργικές DHRs έχουν αναφερθεί σε όλα τα ΜΣΑΦ, ανεξάρτητα από την εκλεκτικότητά τους για την COX-1, ενώ έχει προταθεί ότι, σε ασθενείς με αναφυλαξία ή κνίδωση/αγγειοοίδημα που προκαλείται ΜΣΑΦ, οι αντιδράσεις δεν θα πρέπει να θεωρούνται διασταυρούμενες, εκτός εάν επιβεβαιώνεται ανοχή στο ASA (Pérez-Alzate et al., 2017).

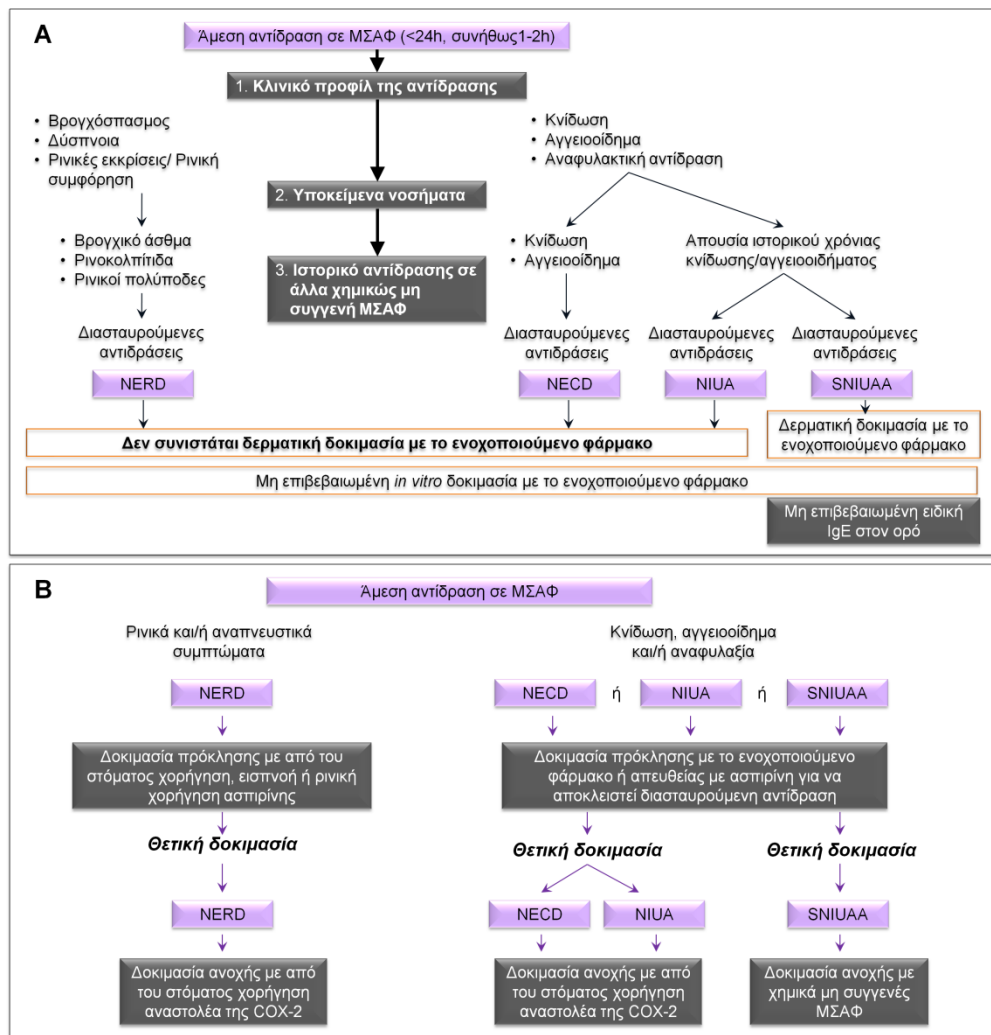
Πίνακας 2. Τύποι αντιδράσεων υπερευαισθησίας (DHRs) στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (Blanca-López et al., 2015).

Άμεσες, μη αλλεργικές DHRs στα ΜΣΑΦ (διασταυρούμενες)
1) Αναπνευστική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ (NERD): Συνύπαρξη υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ και υποκείμενης χρόνιας φλεγμονής του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (άσθμα, ρινίτιδα). Η αντίδραση δεν είναι ανοσολογική, αλλά προκύπτει λόγω αναστολής της COX-1. Εκδηλώνεται με βρογχόσπασμο, δύσπνοια και/ή ρινική συμφόρηση/ρινόρροια. 2) Δερματική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ (NECD): Εκδηλώνεται λόγω αναστολής της COX-1 ως εξάνθημα ή αγγειοοίδημα μετά τη λήψη ΜΣΑΦ σε ασθενείς με χρόνια αυτόματη κνίδωση. 3) Κνίδωση/αγγειοοίδημα επαγόμενα από ΜΣΑΦ (NIUA): Εκδηλώνεται σε ασθενείς χωρίς υποκείμενη δερματική ή αναπνευστική νόσο μετά την λήψη τουλάχιστον δύο χημικώς μη συγγενών ΜΣΑΦ. Ο υποκείμενος μηχανισμός δεν είναι γνωστός.
Αλλεργικές DHRs στα ΜΣΑΦ (μη διασταυρούμενες)
4) Κνίδωση/αγγειοοίδημα ή αναφυλαξία που επάγεται από μεμονωμένο ΜΣΑΦ (SNIUAA): Άμεσου τύπου αντίδραση που εκδηλώνεται μετά τη λήψη ενός ΜΣΑΦ ή πολλών χημικώς συγγενικών παραγόντων. Οι ασθενείς εμφανίζουν ανοχή σε μη συγγενή ΜΣΑΦ. Ο διαχωρισμός από τη διασταυρούμενη αντίδραση είναι σημαντικός στην κλινική πράξη προκειμένου να διότι αντικατασταθεί το ενοχοποιούμενο φάρμακο από χημικώς μη συγγενές ΜΣΑΦ με τις ίδιες αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. 5) Επιβραδυνόμενη αντίδραση που επάγεται από μεμονωμένο ΜΣΑΦ (SNIRD): Τα συμπτώματα εμφανίζονται >24 ώρες μετά την έκθεση του ασθενούς στο ΜΣΑΦ. Στην πρώτη επαφή με το φάρμακο, τα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν αρκετές μέρες έως και εβδομάδες μετά τη λήψη, αλλά μετά από ευαισθητοποίηση τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν πολύ νωρίτερα. Οι συνήθεις εκδηλώσεις είναι δερματικές ή/και συστηματικές. Οι επιβραδυνόμενες αντιδράσεις φαίνεται πως είναι ανοσολογικές και εμπίπτουν στον τύπο IV (Εικόνες 2 & 3)

A3.3 Διαχείριση των Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ

Η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού είναι αναγκαία για την ορθή αξιολόγηση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Συγκεκριμένα, για τη διάγνωση των DHRs στα ΜΣΑΦ απαιτείται, μεταξύ άλλων, η καταγραφή προηγούμενων DHRs σε άλλα ΜΣΑΦ, του ιστορικού ανοχής σε ΜΣΑΦ, καθώς και των υποκείμενων χρόνιων νοσημάτων, ιδιαιτέρως άσθμα, ρινίτιδα, ρινικοί πολύποδες και χρόνια αυτόματη κνίδωση/αγγειοοίδημα. Παρόλα αυτά, το ιστορικό από μόνο του δεν αποτελεί ισχυρή ένδειξη για μια μελλοντική αντίδραση υπερευαισθησίας στο ίδιο φάρμακο (Kowalski et al., 2013). Για τον λόγο αυτό συχνά απαιτείται η διενέργεια *in vitro* και/ή *in vivo* διαγνωστικών δοκιμασιών, καθώς και DPTs (Εικόνα 11) (Farooque, 2011 · Kowalski et al., 2013 · Koulias et al., 2017).

Γενικά, λόγω των πολύπλοκων ανοσολογικών και μη ανοσολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ, δεν είναι διαθέσιμες τυποποιημένες *in vitro* δοκιμασίες που να μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες τις DHRs στα ΜΣΑΦ, ενώ οι SPTs για το ενοχοποιούμενο φάρμακο μπορεί να παρέχουν πληροφορίες μόνο για τον τύπο SNIUAA (Εικόνα 11Α). Από την άλλη, η διενέργεια DPT στα ΜΣΑΦ (Εικόνα 11Β) δικαιολογείται για τρεις λόγους. Ο πρώτος αφορά τη DPT με το ενοχοποιούμενο φάρμακο για την επιβεβαίωση της φαρμακευτικής αλλεργίας. Οι άλλοι δύο αναφέρονται στη DPT με εναλλακτικό φάρμακο, είτε για τον αποκλεισμό μιας διασταυρούμενης αντίδρασης, κυρίως με την ασπιρίνη όταν αυτή δεν είναι το ενοχοποιούμενο φάρμακο, είτε για την ανεύρεση μιας ασφαλούς εναλλακτικής θεραπείας (Kowalski et al., 2013 · Blanca-López et al., 2015 · Pérez-Alzate et al., 2017). Παρά τη διαγνωστική τους αξία, οι DPTs αντενδείκνυνται σε ασθενείς με (α) σοβαρές αντιδράσεις επιβραδυνόμενου τύπου, (β) ιστορικό σοβαρής αναφυλαξίας, (γ) ασταθή χρόνια νοσήματα, όπως η κνίδωση και το άσθμα, (δ) ανεπαρκή πνευμονική λειτουργία, και (ε) άλλες διαταραχές που θα μπορούσαν να επιδεινωθούν από την πρόκληση (Brockow et al., 2013).



Εικόνα 11. (Α) Αλγόριθμος για τη διάγνωση άμεσης αντίδρασης υπερευαισθησίας στα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). **(Β)** Δοκιμασία πρόκλησης σε ασθενείς με ιστορικό άμεσης αντιδράσης σε ΜΣΑΦ. COX: κυκλοοξυγενάση, NECD: δερματική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ, NERD: αναπνευστική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ, NIUA: κνίδωση/αγγειοοίδημα που επάγεται από ΜΣΑΦ, SNIUAA: κνίδωση/αγγειοοίδημα ή αναφυλαξία που επάγονται από μεμονωμένο ΜΣΑΦ (βλέπε Πίνακα 2) (Kowalski et al., 2013).

A4. Κλινικά Δεδομένα στη Βιοϊατρική Έρευνα

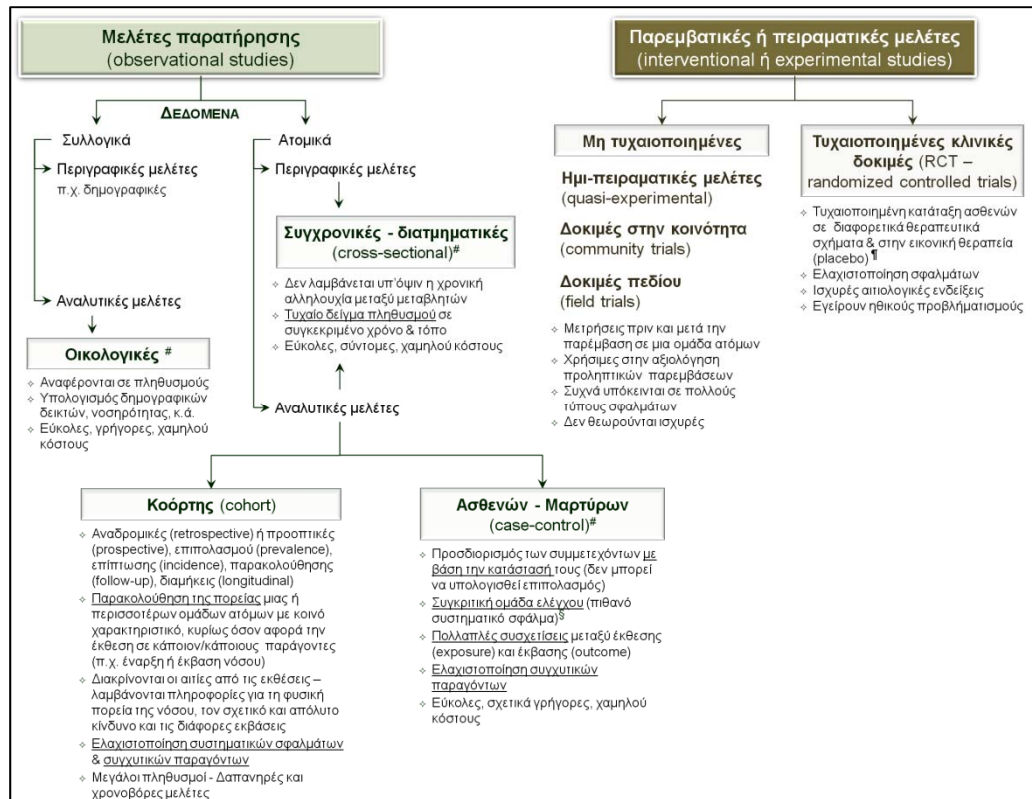
Η βασική, μεταφραστική και κλινική βιοϊατρική έρευνα παράγει νέα γνώση, η οποία βοηθά στην κατανόηση των δομικών και λειτουργικών μηχανισμών που διέπουν τις φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι μελέτες βασίζονται στη συλλογή και επεξεργασία δεδομένων μέσω των οποίων προσεγγίζεται ένα επιστημονικό ερώτημα, η δε ερευνητική υπόθεση που επιβεβαιώνεται ή απορρίπτεται εκφράζεται με τη σχέση μεταξύ δύο ή περισσότερων μεταβλητών (βλέπε §A4.3).

Η πρωτογενής έρευνα κατηγοριοποιείται με βάση διάφορα κριτήρια, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Όσον αφορά την κλινική έρευνα (Εικόνα 12), αυτή συχνά στοχεύει στον προσδιορισμό του "επιπολασμού" (prevalence) ή της "επίπτωσης" (incidence) μιας παθολογικής κατάστασης (π.χ. νόσος, σύμπτωμα), στην αξιολόγηση μιας διαγνωστικής δοκιμασίας ή των παραγόντων που επηρεάζουν ή καθορίζουν την εμφάνιση ή την πορεία μιας νόσου (π.χ. αίτια, παράγοντες κινδύνου, θεραπευτική προσέγγιση, φαρμάκα) (Kohler, 2013). Σημειώνεται ότι ως "επιπολασμός" αναφέρεται η συχνότητα εμφάνισης ενός φαινομένου (π.χ. νοσήματος) στο γενικό πληθυσμό – πιθανότητα ενός ατόμου να διαγνωστεί με μια νόσο– και ορίζεται ως το κλάσμα του αριθμού των ατόμων με ένα κλινικό συμβάν σε έναν πληθυσμό προς τον συνολικό αριθμό των ατόμων στον πληθυσμό αυτόν την ίδια χρονική στιγμή ή περίοδο. "Επίπτωση" είναι η πιθανότητα ενός ατόμου να εμφανίσει μία νόσο και ορίζεται ως το κλάσμα του αριθμού των αρχικά υγιών ατόμων που εμφάνισαν τη νόσο σε μία χρονική περίοδο προς τον συνολικό αριθμό των υγιών ατόμων την ίδια χρονική περίοδο (Kohler, 2013).

Πίνακας 3. Κατηγοριοποίηση μελετών που πραγματοποιούνται στο πλαίσιο της πρωτογενούς βιοϊατρικής έρευνας (Song and Chung, 2010 · Boyko, 2013 · Thiese, 2014 · Caruana et al., 2015 · Sessler and Imrey, 2015).

Κριτήριο ταξινόμησης	Κατηγορία μελέτης – Βασικά χαρακτηριστικά
Χρήση αποτελεσμάτων	Βασική (basic) Εφαρμοσμένη (applied)
Ερευνητικός σκοπός	Περιγραφική (descriptive): <u>περιγραφή πληθυσμού</u> ενός συγκεκριμένου τόπου και χρόνου (π.χ. δημογραφική μελέτη όταν ο σκοπός περιορίζεται στην εκτίμηση του επιπολασμού) Αναλυτική (analytical): ατομικά ή συλλογικά δεδομένα για <u>σύγκριση ομάδων πληθυσμού, διερεύνηση παραγόντων κινδύνου, εντοπισμό αιτιολογικών συσχετίσεων</u> , κ.ά.
Ερευνητικός στόχος	π.χ. πρόληψη, διάγνωση, θεραπεία
Χρονικός χαρακτήρας σχεδιασμού	Αναδρομική (retrospective): χρήση <u>προηγούμενων δεδομένων</u> που έχουν αρχειοθετηθεί, ή αναμνηστική ανάκληση πληροφοριών (recall information) από τους συμμετέχοντες (π.χ. έκθεση σε φάρμακο, έναρξη ή πορεία μιας αντίδρασης, έκβαση μιας νόσου) Προοπτική (prospective): παρακολούθηση των συμμετεχόντων και <u>συλλογή δεδομένων κατά τη διάρκεια εξέλιξης του ερευνητικού πρωτοκόλλου</u> ¹
Χρονική αλληλουχία μεταξύ έκθεσης (exposure) & και νόσου	Συγχρονική – διατμηματική (cross-sectional): Μελέτη τυχαίου δείγματος σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή & χώρο με στόχο τη διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ μεταβλητών (π.χ. ασθενειών, παραγόντων κινδύνου) Διαχρονική – διαμήκης (longitudinal): επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στα ίδια άτομα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (πολλές συγχρονικές μελέτες)
Ρόλος ερευνητή	Μελέτη παρατήρησης (observational): <u>ο ερευνητής παρατηρεί ένα φαινόμενο ή μια νόσο χωρίς να παρεμβαίνει στην εξέλιξη</u> του/της Παραμβατική-πειραματική (interventional-experimental): <u>ο ερευνητής καθορίζει την έκθεση</u> ομάδας ατόμων σε έναν ή περισσότερους παράγοντες και μελετά την επίδραση της έκθεσης αυτής στον πληθυσμό που συμμετέχει στη μελέτη. Αξιολόγηση ερωτημάτων που σχετίζονται με προληπτικές, θεραπευτικές ή διαγνωστικές προσεγγίσεις

¹ Σε σύγκριση με τις αναδρομικές, οι προοπτικές μελέτες είναι ισχυρότερες όσον αφορά τον καθορισμό αιτιολογικών συσχετίσεων [π.χ. μελέτη Framingham (www.framinghamheartstudy.org, 29/12/2017)].



Εικόνα 12. Συνοπτική παρουσίαση των τύπων μελετών που χρησιμοποιούνται στην κλινική έρευνα. #αναδρομικές, κυρίως μελέτες επιπολασμού · §στις μελέτες case-crossover κάθε άτομο ενεργεί ως μάρτυρας του εαυτού του · †Κατά την τυχαιοποίηση, κάθε άτομο έχει την ίδια πιθανότητα να λάβει ένα θεραπευτικό παράγοντα που ερευνάται, εξασφαλίζοντας όμοια σύνθεση ως προς τους διάφορους δυνητικά συγχυτικούς παράγοντες σε κάθε ομάδα για να μην δημιουργούνται πλασματικές διαφορές ή συσχετίσεις (Jepsen et al., 2004 · Song and Chung, 2010 · Boyko, 2013 · Thiese, 2014 · Caruana et al., 2015 · Sessler and Imrey, 2015)

A4.1. Βάσεις Δεδομένων

Τα χαρακτηριστικά των ερευνητικών δεδομένων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έκβαση κάθε μελέτης. Η διαδικασία της συλλογής και της διαχείρισης των δεδομένων, σύμφωνα με πιστοποιημένα πρότυπα, ονομάζεται *διαχείριση κλινικών δεδομένων* (Clinical Data Management, CDM) (Krishnankutty et al., 2012). Σήμερα, παρατηρείται αύξηση του όγκου των κλινικών δεδομένων καθώς και των ερευνητικών ομάδων που τα χρησιμοποιούν. Αυτό αιτιολογείται εάν αναλογισθεί κανείς τις σύγχρονες ραγδαίες εξελίξεις στις υποδομές της πληροφορικής και στην ικανότητα αποθήκευσης, διαχείρισης και κοινωνίας μεγάλου όγκου πληροφορίας (Mittelstadt and Floridi, 2016).

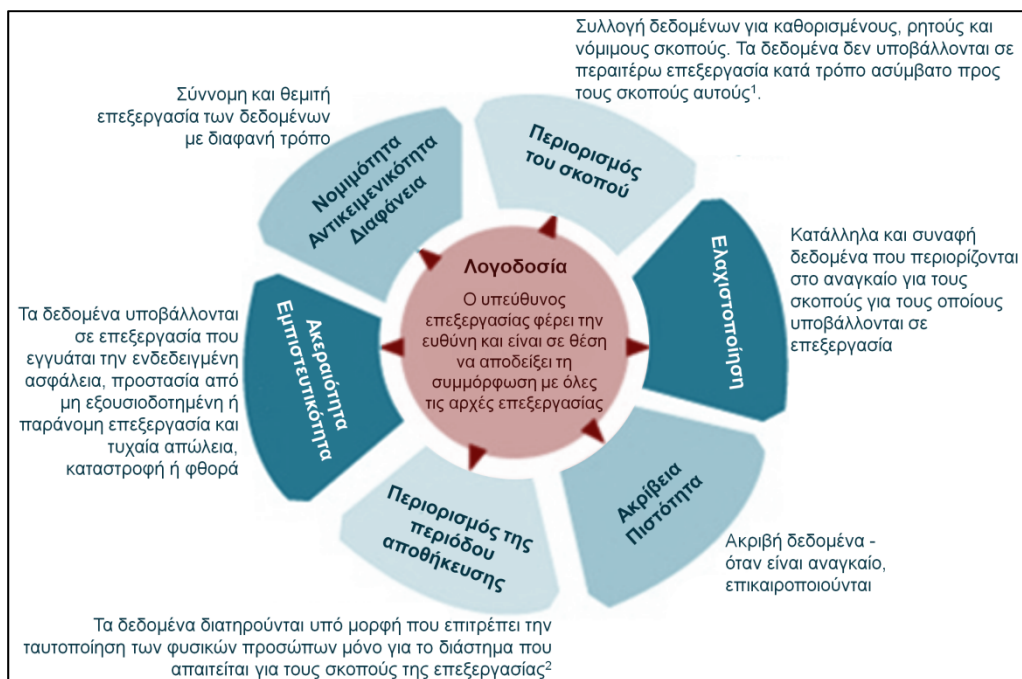
Οι βάσεις δεδομένων που περιέχουν πληροφορίες ασθενών μπορεί να προέρχονται από πολλά κέντρα, και συνεπώς αποτελούν πλούσια πηγή για πολλά ερευνητικά προγράμματα (Holm and Ploug, 2017). Ένα από τα πλεονεκτήματα τους είναι η 'πληρότητα', καθώς κάποιες παρέχουν πληροφορίες που αφορούν σχετικά μεγάλους πληθυσμούς. Παρόλο που η σύσταση και η τήρηση τέτοιων βάσεων είναι επίπονη και δαπανηρή διαδικασία, είναι εφικτή η διενέργεια πλήθους διαφορετικών μελετών, που αφορούν, για παράδειγμα, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά μιας υποομάδας ασθενών, τον προσδιορισμό παραγόντων κινδύνου, την ανάπτυξη διαγνωστικών ή/και προγνωστικών μοντέλων, αλλά και την παρατήρηση σπάνιων κλινικών περιπτώσεων (Holm and Ploug, 2017). Επίσης, οι βάσεις δεδομένων καθιστούν εφικτή τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφόρων ερευνητικών ομάδων και κέντρων με απώτερο σκοπό τη βελτίωση της υγείας και της φροντίδας των ασθενών (Cook and Collins, 2015).

A4.2. Δεδομένα Προσωπικού Χαρακτήρα

Η επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα (προσωπικά δεδομένα), κυρίως αυτών που αφορούν την υγεία, είναι αναπόσπαστο μέρος της ιατρικής έρευνας (Kuchinke et al., 2014). Για τη διατήρηση του ιατρικού απορρήτου των ασθενών ψηφίστηκε το 2003 στις Η.Π.Α. ο αρχικός "Κανονισμός Απορρήτου" (Privacy Rule) του Νόμου Φορητότητας και Ευθύνης της Υγειονομικής Ασφάλισης" (Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA) (Gunn et al., 2004 · Neamatullah et al., 2008 · Regan and Smith, 2009 · www.hhs.gov/hipaa/for-professionals, 24/12/2017). Δέκα χρόνια αργότερα, τον Μάρτιο του 2013, τέθηκε σε ισχύ ο αναθεωρημένος κανονισμός, ο οποίος, αν και προκαλεί ποικίλα σχόλια, περιέχει σημαντικές αλλαγές που αφορούν τις προστατευόμενες πληροφορίες υγείας (Protected Health Information, PHI) για τις ερευνητικές μελέτες και τη χρήση της γενετικής πληροφορίας (78 Fed. Reg. 5566-5702 · Rothstein, 2013).

Στον Ευρωπαϊκό χώρο, ο νέος κανονισμός της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) 679/2016 «για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και για την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών» τέθηκε σε ισχύ στις 24 Μαΐου 2016, με εφαρμογή από τις 25 Μαΐου 2018 (Εικόνα 13). Ο κανονισμός παρέχει περισσότερα δικαιώματα στους πολίτες για καλύτερη ενημέρωση σχετικά με τη χρήση των προσωπικών δεδομένων και ορίζει τις υπευθυνότητες των ατόμων που τα χρησιμοποιούν και τα επεξεργάζονται. Ως "δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα" (personal data) ορίζονται οι πληροφορίες που αφορούν ταυτοποιημένο ή ταυτοποιήσιμο φυσικό πρόσωπο (υποκείμενο των δεδομένων), δηλαδή εκείνο του οποίου η ταυτότητα μπορεί να εξακριβωθεί, άμεσα ή έμμεσα, ιδίως μέσω αναφοράς σε αναγνωριστικό στοιχείο ταυτότητας, όπως όνομα, αναγνωριστικό ταυτότητας, δεδομένα θέσης, ή ένας ή περισσότεροι παράγοντες που προσιδιάζουν στη σωματική, φυσιολογική, γενετική, ψυχολογική, οικονομική, πολιτιστική ή κοινωνική ταυτότητα του ατόμου. Οι αρχές που διέπουν την επεξεργασία των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα παρουσιάζονται στην Εικόνα 13. Το άρθρο 9 παράγραφος 1 του κανονισμού 679/2016 προβλέπει κατ' αρχήν την απαγόρευση της επεξεργασίας των δεδομένων που αποκαλύπτουν, μεταξύ άλλων τη φυλετική ή εθνοτική καταγωγή, καθώς και γενετικά, ή βιομετρικά δεδομένα ή δεδομένα που αφορούν την υγεία φυσικού προσώπου. Η παράγραφος αυτή δύναται να μην εφαρμόζεται, μεταξύ άλλων και υπό προϋποθέσεις, σε διάφορες περιπτώσεις (άρθρο 6, άρθρο 9 παράγραφος 1 · άρθρο 89 παράγραφος 1).

Στην ιατρική έρευνα, τα προσωπικά δεδομένα μπορεί να σχετίζονται με ασθενείς ή άτομα εγγεγραμμένα σε μία κλινική μελέτη, ή με άλλα άτομα που εργάζονται στη ροή της έρευνας, όπως για παράδειγμα ο θεράπων ιατρός, οι ερευνητές, τα μέλη της Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας (ΕΕΔ), καθώς και ο υπεύθυνος και οι συμμετέχοντες στην επεξεργασία των δεδομένων (Kuchinke et al., 2014).



Εικόνα 13. Γενικές αρχές που διέπουν την επεξεργασία των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα σύμφωνα με το άρθρο 5 του νέου Κανονισμού 679/2016 της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Σύμφωνα με τον κανονισμό, ως "επεξεργασία" (processing) νοείται κάθε πράξη ή σειρά πράξεων που πραγματοποιείται με ή χωρίς τη χρήση αυτοματοποιημένων μέσων, σε δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα ή σε σύνολα δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα, όπως η συλλογή, η καταχώριση, η οργάνωση, η διάρθρωση, η αποθήκευση, η προσαρμογή ή η μεταβολή, η ανάκτηση, η αναζήτηση πληροφοριών, η χρήση, η κοινολόγηση με διαβίβαση, η διάδοση ή κάθε άλλη μορφή διάθεσης, η συσχέτιση ή ο συνδυασμός, ο περιορισμός, η διαγραφή ή η καταστροφή. Ο "υπεύθυνος επεξεργασίας" είναι το φυσικό ή νομικό πρόσωπο, η δημόσια αρχή, η υπηρεσία ή άλλος φορέας που, μόνα ή από κοινού με άλλα, καθορίζουν τους σκοπούς και τον τρόπο της επεξεργασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα. Ο "εκτελών την επεξεργασία" είναι το φυσικό ή νομικό πρόσωπο, η δημόσια αρχή, η υπηρεσία ή άλλος φορέας που επεξεργάζεται δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα για λογαριασμό του υπευθύνου της επεξεργασίας. ¹Η περαιτέρω επεξεργασία των δεδομένων για σκοπούς αρχειοθέτησης προς το δημόσιο συμφέρον ή επιστημονικής ή ιστορικής έρευνας ή στατιστικούς σκοπούς δεν θεωρείται ασύμβατη (άρθρο 89 παράγραφος 1). ²αποθήκευση των δεδομένων για μεγαλύτερα διαστήματα, εφόσον θα υποβάλλονται σε επεξεργασία μόνο για σκοπούς αρχειοθέτησης προς το δημόσιο συμφέρον, επιστημονικής ή ιστορικής έρευνας ή για στατιστικούς σκοπούς και εφόσον εφαρμόζονται τα κατάλληλα τεχνικά και οργανωτικά μέτρα (άρθρο 89 παράγραφος 1). Ως "σύστημα αρχειοθέτησης" (filing system) νοείται κάθε διαρθρωμένο σύνολο δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα τα οποία είναι προσβάσιμα με γνώμονα συγκεκριμένα κριτήρια, είτε το σύνολο αυτό είναι συγκεντρωμένο είτε αποκεντρωμένο είτε κατανεμημένο σε λειτουργική ή γεωγραφική βάση.

A4.2.1. Ανωνυμοποίηση – Κωδικοποίηση Δεδομένων

Ο όρος "ανωνυμοποίηση" (anonymisation) αναφέρεται στην επεξεργασία των δεδομένων με σκοπό να αποφευχθεί μη αντιστρεπτά η ταυτοποίηση του ατόμου με το οποίο σχετίζονται, μετά από όποια επεξεργασία των δεδομένων αυτών ή σε συνδυασμό με άλλες πληροφορίες που είναι ή πιθανόν να είναι διαθέσιμες (Πίνακας 4). Αντίθετα, ως "ψευδωνυμοποίηση" (pseudonymisation) ή "κωδικοποίηση" (data coding) δεδομένων αναφέρεται η αφαίρεση ή η αντικατάσταση των άμεσα αναγνωριστικών στοιχείων, όπως το όνομα και η ημερομηνία γέννησης, με ψευδώνυμο ή με μία μοναδική τιμή που δεν επιτρέπει την άμεση αναγνώριση του υποκειμένου των δεδομένων. Ιδιαίτερως όταν πρόκειται για ένα σύνολο εργαστηριακών τιμών ή για γονιδιωματικά δεδομένα μπορεί να υπάρχει ανάγκη κωδικοποίησης ακόμη και των έμμεσα αναγνωρίσιμων δεδομένων (Kuchinke et al., 2014).

Ο Κανονισμός Απορρήτου του HIPAA ορίζει τα δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ένα ερευνητικό πρωτόκολλο χωρίς ειδική έγκριση (Regan and Smith, 2009 · Rothstein, 2013). Μία κατηγορία αφορά το "*περιορισμένο σύνολο δεδομένων*" (limited dataset) όπου κάποια προσωπικά δεδομένα που βοηθούν στη διεξαγωγή της έρευνας μπορούν να διατηρηθούν σε ένα αρχείο (Πίνακας 5) (Gunn et al., 2004 · Regan and Smith, 2009). Παρόλα αυτά, με τη διατήρηση των επιτρεπτών στοιχείων παραμένει ο κίνδυνος εξακρίβωσης της ταυτότητας του ατόμου. Σύμφωνα με τις περισσότερες νομοθεσίες, η χρήση του "*περιορισμένου συνόλου δεδομένων*" επιτρέπεται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς, ή για σκοπούς που εξυπηρετούν τις υπηρεσίες δημόσιας υγείας και υγειονομικής περίθαλψης (Gunn et al., 2004).

Πίνακας 4. Κατηγορίες στοιχείων που εμπίπτουν στον "Νόμο Φορητότητας και Ευθύνης της Υγειονομικής Ασφάλισης" (HIPAA). Αναφέρονται οι 18 ομάδες προσωπικών δεδομένων, οι οποίες πρέπει να κωδικοποιηθούν ή να αφαιρεθούν ώστε τα δεδομένα που προκύπτουν να μην εμπίπτουν στην προστασία προσωπικών δεδομένων (Neamatullah et al., 2008 · Regan and Smith, 2009 · <https://www.law.cornell.edu/cfr/text/45/164.514>, 23/12/2017).

Κατηγορίες δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα	
1.	Όνομα: ολόκληρο το όνομα ή συντομογραφία αυτού
2.	Διεύθυνση: όλες οι γεωγραφικές υποδιαιρέσεις κάτω του κράτους, λως διεύθυνση, πόλη, νομός, ταχυδρομικός κώδικας και ισοδύναμοι γεωγραφικοί κωδικοί, εκτός από τα αρχικά τρία ψηφία των περισσότερων ταχυδρομικών κωδικών
3.	Ημερομηνίες: όλα τα στοιχεία, εκτός του έτους, για τις ημερομηνίες που σχετίζονται άμεσα με ένα άτομο, συμπεριλαμβανομένης της ημερομηνίας γέννησης, εισαγωγής στη μελέτη, θανάτου, κ.ά., καθώς και όλες οι ηλικίες άνω των 89 ετών, με εξαίρεση την ομαδοποίηση σε μία μόνο κατηγορία ηλικίας ≥ 90 ετών
4.	Αριθμοί τηλεφώνου
5.	Αριθμοί φαξ
6.	Διευθύνσεις ηλεκτρονικού ταχυδρομείου
7.	Αριθμοί κοινωνικής ασφάλισης
8.	Κωδικοί ιατρικών αρχείων
9.	Αριθμοί υπηρεσιών υγείας
10.	Αριθμοί λογαριασμών
11.	Αριθμοί πιστοποιητικών/αδειών
12.	Αναγνωριστικά στοιχεία οχήματος, συμπεριλαμβανομένων των αριθμών πινακίδων κυκλοφορίας
13.	Κωδικοί συσκευών και σειριακοί αριθμοί
14.	Ενιαίοι εντοπιστές πόρων (URLs)
15.	Διευθύνσεις πρωτοκόλλου διαδικτύου (IP)
16.	Βιομετρικά στοιχεία, συμπεριλαμβανομένων των δακτυλικών και φωνητικών αποτυπωμάτων
17.	Φωτογραφίες και εικόνες (προσώπο, ουλές, τατουάζ, κ.ά.)
18.	Κάθε άλλος μοναδικός αριθμός αναγνώρισης, χαρακτηριστικό ή κωδικός, εκτός από αυτούς που δεν σχετίζονται με πληροφορίες που αφορούν το άτομο και δεν μπορούν να το προσδιορίσουν

Πίνακας 5. Στοιχεία των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα, τα οποία μπορούν να παραμείνουν ή οφείλουν να απαλειφθούν σε ένα "περιορισμένο σύνολο δεδομένων" (limited dataset), σύμφωνα με τον Κανονισμό Απορρήτου (Gunn et al., 2004 · Regan and Smith, 2009).

Αναγνωριστικά στοιχεία που μπορούν να παραμείνουν	
Στοιχεία που αφορούν την ηλικία Ημερομηνία γεννήσεως ή θανάτου Ταχυδρομικός κώδικας ή γεωγραφικό διαμέρισμα (π.χ. νομός, περιφέρεια) Άλλα αριθμοί, χαρακτηριστικά ή κωδικοί που δεν θεωρούνται άμεσα αναγνωριστικά στοιχεία	
Αναγνωριστικά στοιχεία που οφείλουν να απαλειφθούν	
1. Ονοματεπώνυμο	9. Αριθμός κοινωνικής ασφάλισης
2. Ταχυδρομική διεύθυνση	10. Αριθμοί υπηρεσιών υγείας
3. Αριθμός τηλεφώνου	11. Κωδικοί ιατρικών αρχείων
4. Αριθμός fax	12. Αριθμοί λογαριασμών
5. Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου	13. Αριθμοί πιστοποιητικών και/ή αριθμοί αδειών
6. Ενιαίος εντοπιστής πόρων (URL)	14. Αναγνωριστικά στοιχεία οχήματος
7. Διεύθυνση πρωτοκόλλου διαδικτύου (IP)	15. Βιομετρικά στοιχεία ¹
8. Κωδικοί συσκευών & σειριακοί αριθμοί	16. Φωτογραφίες/εικόνες προσώπου

¹Με βάση τον κανονισμό ΕΕ 679/2016 ως "βιομετρικά δεδομένα" νοούνται τα δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα που προκύπτουν από ειδική τεχνική επεξεργασία συνδεδεμένη με φυσικά, βιολογικά ή συμπεριφορικά χαρακτηριστικά φυσικού προσώπου και τα οποία επιτρέπουν ή επιβεβαιώνουν την αδιαμφισβήτητη ταυτοποίηση του εν λόγω φυσικού προσώπου, όπως εικόνες προσώπου ή δακτυλοσκοπικά δεδομένα

Αντίθετα, η κατηγορία των "ανωνυμοποιημένων δεδομένων" περιλαμβάνει 18 διακριτές ομάδες (Πίνακας 4) και καθίστανται ανώνυμα μέσω επεξεργασίας, κυρίως από έναν επαρκώς εκπαιδευμένο στατιστικολόγο ή άλλο κατάλληλο άτομο, σύμφωνα με τους κατά περίπτωση ισχύοντες κανόνες ανωνυμοποίησης (Gunn et al., 2004 · Neamatullah et al., 2007).

Η εναρμόνιση της κωδικοποίησης κυρίως των βιολογικών δειγμάτων και των σχετικών δεδομένων διευκολύνει τη χρήση τους στην επιστημονική έρευνα. Γενικά, μπορούν να διακριθούν τέσσερις γενικές κατηγορίες αρχειοθέτησης δειγμάτων και δεδομένων: τα αναγνωρίσιμα, τα κωδικοποιημένα, τα ανωνυμοποιημένα και τα ανώνυμα (ICH, 2008 · Kushida et al., 2012 · Deleger et al., 2014 · Kuchinke et al., 2014 · Κανονισμός ΕΕ679/2016).

Τα αναγνωρίσιμα (identified) δείγματα και δεδομένα φέρουν προσωπικά στοιχεία, όπως το όνομα ή ο αριθμός κοινωνικής ασφάλισης του ασθενούς, και δίνουν τη δυνατότητα παρακολούθησης του, καθώς και απαλοιφής δεδομένων ή/και προσθήκης νέων. Η κατηγορία αυτή προσφέρει την ίδια περίπου προστασία προσωπικών δεδομένων με αυτή που προσφέρει το *ιατρικό απόρρητο*, ενώ είναι μάλλον ακατάλληλη για χρήση σε κλινικές μελέτες ανάπτυξης φαρμάκων.

Τα κωδικοποιημένα (coded) δείγματα και δεδομένα μπορεί να είναι *μονής* (single-coded) ή *διπλής* (double-coded) *κωδικοποίησης*. Στη μονή κωδικοποίηση, τα δεδομένα φέρουν τουλάχιστον έναν ειδικό κωδικό, με ένα "κλειδί κωδικοποίησης" και κανένα αναγνωρίσιμο στοιχείο. Στη διπλή κωδικοποίηση, τα δεδομένα φέρουν αρχικά έναν ειδικό κωδικό και κανένα αναγνωρίσιμο στοιχείο, ενώ στη συνέχεια επανακωδικοποιούνται με έναν δεύτερο κωδικό που συνδέεται με τον πρώτο μέσω ενός δεύτερου "κλειδιού κωδικοποίησης". Και στις δύο υποκατηγορίες παρέχεται η δυνατότητα ταυτοποίησης και κλινικής παρακολούθησης του ασθενούς, καθώς και προσθήκης νέων δεδομένων. Η μονή κωδικοποίηση είναι κοινή μέθοδος στην κλινική έρευνα και προσφέρει μια επιπρόσθετη δικλείδα ασφαλείας στους ασθενείς σε σχέση με το ιατρικό απόρρητο. Όσον αφορά τα δεδομένα διπλής κωδικοποίησης, συνήθως ένα διαφορετικό άτομο είναι υπεύθυνο για κάθε "κλειδί κωδικοποίησης" και προσφέρεται μια επιπρόσθετη δικλείδα ασφαλείας στους ασθενείς σε σχέση με την προστασία που παρέχεται από τα δεδομένα μονής κωδικοποίησης. Ανάλογα με το πρότυπο που ακολουθεί κάθε φορέας για την απαλοιφή προσωπικών δεδομένων, τα στοιχεία μπορεί να απαλειφθούν στο σύνολό τους ή να

αντικατασταθούν από σύμβολα ή άλλους κωδικούς (π.χ. κεφαλαία ή πεζά γράμματα, τυχαίοι αριθμοί, κ.ά.) (Deleger et al., 2014). Για την "αποταυτοποίηση" (de-identification) του ατόμου, μπορεί να διατηρηθεί το "κλειδί κωδικοποίησης", έτσι ώστε, μετά από κατάλληλη έγκριση, να είναι δυνατή η αποκωδικοποίηση των δεδομένων.

Τα ανωνυμοποιημένα (anonymized) είναι δείγματα και δεδομένα μονής ή διπλής κωδικοποίησης, όπου η σύνδεση των αναγνωριστικών στοιχείων του ασθενούς με τα "κλειδιά κωδικοποίησης" καταστρέφεται και δεν είναι πλέον δυνατή η αποταυτοποίηση. Ως αποτέλεσμα, η κατηγορία αυτή δεν επιτρέπει την παρακολούθηση του ασθενούς ή την προσθήκη νέων δεδομένων.

Τα ανώνυμα (anonymous) δείγματα και δεδομένα δεν φέρουν κανένα στοιχείο αναγνώρισης από την έναρξη της συλλογής, και κατ' επέκταση δεν δημιουργούνται "κλειδιά κωδικοποίησης", ούτε μπορούν να συνδεθούν αναδρομικά με τον ασθενή. Σε μερικές περιπτώσεις συλλέγονται μόνο περιορισμένα κλινικά δεδομένα, τα οποία μπορούν να συνδεθούν με ανώνυμα δείγματα. Για παράδειγμα, ασθενής με διαβήτη, άνδρας, ηλικία 50-55 ετών, κλπ. Συνεπώς, η κατηγορία αυτή δεν επιτρέπει την παρακολούθηση του ασθενούς ή την προσθήκη νέων δεδομένων.

A4.2.2. Ποιότητα των Δεδομένων

Ένα στοιχείο των βάσεων δεδομένων είναι η ποιότητα των δεδομένων τους (Εικόνα 14). Αν και αποτελεί δύσκολο εγχείρημα και μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων αρχείων, η ποιότητα των δεδομένων και των μεταβλητών που τα χαρακτηρίζουν είναι βασικοί παράγοντες για την αξιολόγηση των συμπερασμάτων που προκύπτουν (Larsen et al., 2009).



Εικόνα 14. Κύρια στοιχεία που καθορίζουν την ποιότητα των δεδομένων. (<http://www.realisedatasystems.com/3-reasons-why-data-quality-should-be-your-top-priority-this-year>).

Αν και σε ένα ποσοστό τα λάθη κατά την συλλογή των δεδομένων είναι αναπόφευκτα, τα συστηματικά λάθη και οι ελλείψεις στην κωδικοποίηση μπορεί να οδηγήσουν σε παραπλανητικά συμπεράσματα (Cook et al., 2015). Η κωδικοποίηση βοηθά στον προσδιορισμό και την ορθή κατηγοριοποίηση των ιατρικών όρων που σχετίζονται με τη μελέτη, προκειμένου τα δεδομένα να είναι ομοιογενή και έγκυρα (Krishnankutty et al., 2012). Έτσι, αποφεύγεται η παράληψη δεδομένων, αλλά και οι πολλαπλές εισαγωγές του ίδιου περιστατικού στη βάση. Για τη διατήρηση της ομοιογένειας εντός μιας βάσης δεδομένων, αλλά και μεταξύ των βάσεων χρησιμοποιούνται λεξικά ιατρικών όρων, κάποια από τα οποία είναι γενικά, όπως το WHO-Drug Dictionary Enhanced, ή εξειδικευμένα, όπως, το WHO-Adverse Reaction Terminology που αναφέρεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων (Krishnankutty et al., 2012).

A4.2.3. Δομή Βάσεων Δεδομένων

Ένας επιπλέον παράγοντας που καθορίζει την αξιοπιστία και τη αξία μιας βάσης δεδομένων είναι οι μεταβλητές που περιέχει. Όσον αφορά τη φαρμακευτική αλλεργία, η ανάδειξη των ορθών παραμέτρων προς ανάλυση είναι δύσκολη και όχι πάντα ευρέως αποδεκτή. Αυτό συμβαίνει, κατά κύριο λόγο, διότι η διάγνωση της φαρμακευτικής αλλεργίας και των ποικίλων αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα φάρμακα είναι δύσκολη (Demoly et al., 1999 · Aberer et al., 2003 · Bircher and Scherer, 2010 · Brockow et al., 2013 · Heinzerling et al., 2013 · Kowalski et al., 2013 · Demoly et al., 2014 · Koulias et al., 2017). Παράγοντες που συνήθως προκαλούν σύγχυση είναι ο χρόνος λήψης του κλινικού ιστορικού μετά την αντίδραση, η έλλειψη τυποποιημένων διαγνωστικών μέσων, και η ανεπαρκής γνώση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, όπως για παράδειγμα στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ (Kowalski et al., 2013 · Blanca-López et al., 2015 · Pérez-Alzate et al., 2017). Η ορθή λήψη και καταγραφή ενός λεπτομερούς κλινικού ιστορικού (Πίνακας 6) αποτελεί σήμερα το σημαντικότερο εργαλείο για την παράκαμψη των εμποδίων αυτών (Joint Task Force on Practice Parameters, 2010 · Khan and Solensky, 2010 · Ποτίκα και συν., 2017).

Πίνακας 6. Προτεινόμενες πληροφορίες που οφείλουν να αναφέρονται στο ιστορικό των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα φάρμακα. Σε περίπτωση πολλαπλών αντιδράσεων απαιτούνται πληροφορίες για κάθε μεμονωμένη αντίδραση (Khan and Solensky, 2010 · Brockow et al., 2015).

Κλινική εκδήλωση
Κλινικές εκδηλώσεις ή/και συστήματα που συμμετέχουν στην αντίδραση (π.χ. δέρμα, αντιδράσεις από το αναπνευστικό, καρδιαγγειακό και γαστρεντερικό σύστημα, ήπαρ, νεφροί)
Ακριβής περιγραφή των κλινικών και μορφολογικών ευρημάτων (ιδιαίτερως εκδηλώσεις από το δέρμα και τους βλεννογόνους) σε συνδυασμό με τη φωτογράφιση των ευρημάτων
Γενικά συμπτώματα (π.χ. πυρετός, κόπωση)
Πορεία της αντίδρασης (έναρξη σε σχέση με τη λήψη του φαρμάκου, διάρκεια και μορφολογικές μεταβολές)
Εργαστηριακά ευρήματα (π.χ. μεταβολές στα στοιχεία του αίματος: ουδετεροφιλία, ηωσινοφιλία, θρομβοκυτταροπενία · ηπατική και νεφρική λειτουργία · επίπεδα τρυπτάσης στον ορό)

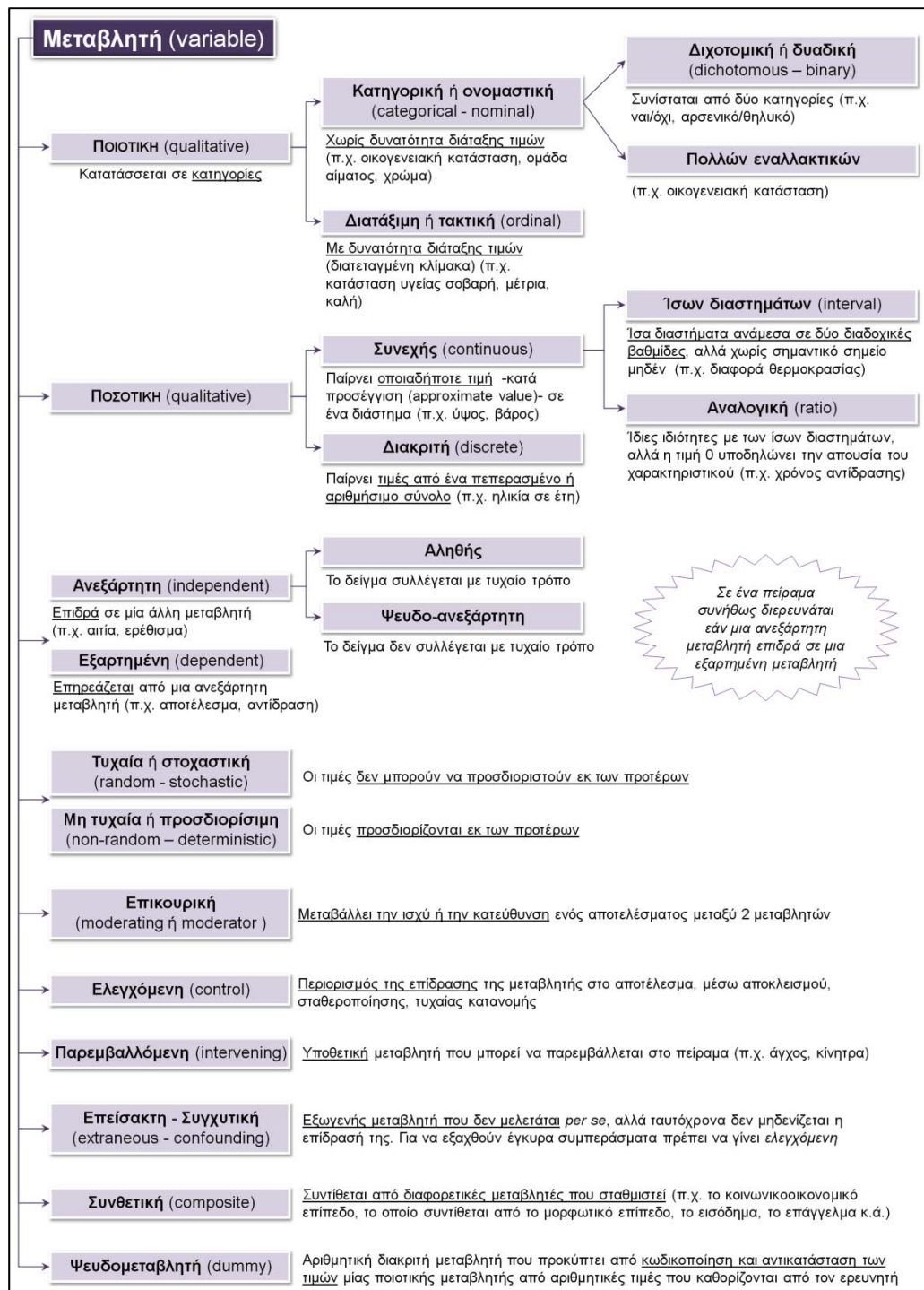
Πρόσθετοι παράγοντες που σχετίζονται με την αντίδραση
Ιστολογικά ευρήματα (ειδικά σε δερματικές εκδηλώσεις) Υποκείμενα νοσήματα κατά τον χρόνο της αντίδρασης (π.χ. λοιμώξεις, χρόνια κνίδωση) Δραστηριότητες του ασθενούς Συμπαράγοντες για αλλεργικές αντιδράσεις (άγχος, πρόσληψη τροφής, κατανάλωση αλκοόλ, έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία)
Φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν & χρόνος λήψης σε σχέση με την αντίδραση
Ένδειξη - Εμπορική ονομασία (ιδανικά με αριθ. παρτίδας, διαθέσιμο δείγμα) - Συστατικά (δραστική ουσία, έκδοχα) - Οδός χορήγησης - Δοσολογικό σχήμα - Διάρκεια χρήσης Ανοχή (σε περίπτωση προηγούμενης ή επαναλαμβανόμενης χρήσης)
Γενικό ιστορικό ασθενούς και κλινικά ευρήματα
Βασικά δεδομένα (φύλο, ηλικία, επάγγελμα) Γνωστές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. λάτεξ) Ατοπική νόσος, τροφική αλλεργία/δυσανεξία Προδιάθεση για ασθένειες (π.χ. βρογχικό άσθμα, ρινοί πολύποδες, χρόνια κνίδωση, μαστοκυττάρωση, ιογενείς λοιμώξεις) Άλλες σχετικές παλαιότερες ή τρέχουσες ασθένειες (π.χ. σωματικές ή ψυχικές διαταραχές) Επιβλαβείς παράγοντες (π.χ. νικοτίνη, αλκοόλ, παράνομα ναρκωτικά) Τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή
Χρονοδιάγραμμα της αντίδρασης
Χρόνος έναρξης (σε σχέση με τη λήψη του φαρμάκου) - Πορεία - Θεραπεία & απόκριση
Διάγνωση και παθοφυσιολογική ταξινόμηση της αντίδρασης
Μορφολογία και συμπτώματα <i>Κνίδωση, άσθμα, αναφυλαξία:</i> συνήθως εντός 1 ώρας, σε σπάνιες περιπτώσεις μέχρι 12 ώρες μετά την έκθεση στο φάρμακο <i>Κηλιδοβλατιδώδες φαρμακευτικό εξάνθημα:</i> 4-14 ημέρες μετά την έναρξη χρήσης του φαρμάκου <i>Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP):</i> 1-12 ημέρες μετά την έναρξη χρήσης του φαρμάκου (κυρίως 1-2 ημέρες με αντιβιοτικά. 7-12 ημέρες με άλλα φάρμακα) <i>Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS)/Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN):</i> 4-28 ημέρες μετά την έναρξη χρήσης του φαρμάκου <i>Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία & συστηματικά συμπτώματα (DRESS):</i> 2-8 εβδομάδες μετά την έναρξη χρήσης του φαρμάκου Χρονική πορεία

A5. Ανάλυση και Επεξεργασία των Δεδομένων

Η βιοστατιστική ασχολείται με την επεξεργασία, ανάλυση και ερμηνεία των δεδομένων που προκύπτουν κυρίως από βιοϊατρικές, βιοεπιστημονικές, επιδημιολογικές, μεταφραστικές ή κλινικές μελέτες, και ως εκ τούτου αποτελεί αναπόσπαστο μέρος των ερευνών αυτών (Overholser and Sowinski, 2007 · Overholser and Sowinski, 2008 · Manja and Lakshminrusimha, 2014). Η βιοστατιστική επιδιώκει να αποσαφηνίσει τις διάφορες πηγές διακύμανσης, να διακρίνει αιτιολογικές σχέσεις, και να εξάγει έγκυρα συμπεράσματα για έναν "πληθυσμό αναφοράς", βασισμένα στα στοιχεία που προκύπτουν από το "δείγμα", δηλαδή το υπό μελέτη αντιπροσωπευτικό υποσύνολο του πληθυσμού αυτού (Overholser and Sowinski, 2007 · Nayak and Hazra, 2011 · Kohler, 2013 · Manja and Lakshminrusimha, 2014).

Η επεξεργασία των ερευνητικών δεδομένων γίνεται με την "περιγραφική στατιστική" (descriptive statistics) και την "επαγωγική στατιστική" (inferential statistics) ή "στατιστική συμπερασματολογία" (statistical inference) (Overholser and Sowinski, 2007 · Overholser and Sowinski, 2008). Η επιλογή της δοκιμασίας γίνεται κυρίως με βάση τη φύση και την κατανομή των δεδομένων (π.χ. αριθμητικά ή ονομαστικά, ποσοτικά ή ποιοτικά, διακριτικά ή συνεχή), και τις "μεταβλητές" (Εικόνα 15) που δείχνουν τα επιμέρους χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού (Τριχόπουλος και συν. 2001 · Manja and Lakshminrusimha, 2014 · Πετρίδης, 2015).

Στη συνέχεια παρατίθενται τα βασικά στοιχεία που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων που προκύπτουν από την βιοϊατρική έρευνα, με ιδιαίτερη έμφαση στις *αναδρομικές μελέτες παρατήρησης* (Πίνακας 3, Εικόνα 12), καθώς τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν στην παρούσα εργασία εμπίπτουν σε αυτήν την κατηγορία.



Εικόνα 15. Διαγραμματική παρουσίαση τύπων μεταβλητών που απαντούν στη βιοϊατρική έρευνα. Κάθε μεταβλητή πρέπει να εξαντλεί όλες τις πιθανές τιμές/απαντήσεις (εξαντλητική, exhaustive), ενώ κανένα άτομο της μελέτης δεν μπορεί να έχει ταυτόχρονα δύο τιμές σε μία μεταβλητή (αμοιβαίως αποκλειόμενες, mutually exclusive) (Τριχόπουλος και συν., 2001 · Manja and Lakshminrusimha, 2014).

A5.1. Περιγραφική Στατιστική

Εξέχουσα θέση στη στατιστική έχει η "κανονική κατανομή" (normal distribution) και οι κατανομές που μπορούν να προσεγγισθούν από αυτήν. Η κανονική κατανομή εκφράζεται με μια ομαλή καμπύλη συχνοτήτων (f) που προκύπτει από τις τιμές x_i μιας μεταβλητής, έχει κωδωνοειδή μορφή, είναι συμμετρική, οι "ουρές" της πλησιάζουν τον οριζόντιο άξονα ασυμπτωτικά και η "κορυφή" (mode) της ταυτίζεται με τη "μέση τιμή" (mean) και τη "διάμεσο" (median) (Manja and Lakshminrusimha, 2014 · Φουσκάκης, 2017a,b).

Οι παράμετροι (parameters) είναι τα αριθμητικά περιγραφικά μέτρα που αφορούν έναν πληθυσμό, ενώ τα στατιστικά (statistics) αφορούν ένα δείγμα. Επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις, οι παράμετροι ενός πληθυσμού N (μέση τιμή μ , τυπική απόκλιση σ) δεν είναι γνωστές, για την εκτίμηση τους χρησιμοποιούνται τα στατιστικά (μέση τιμή $\bar{x}$, τυπική απόκλιση s) που εξάγονται από το αντιπροσωπευτικό δείγμα n που μελετάται (Overholser and Sowinski, 2007 · Overholser and Sowinski, 2008 · Kohler, 2013).

A5.1.1. Τυχαία και Συστηματικά Σφάλματα

Σε πολλά φαινόμενα και πειράματα, τα τυχαία σφάλματα (Πίνακας 7) ακολουθούν σχεδόν κανονική κατανομή. Σύμφωνα με το *Κεντρικό Οριακό Θεώρημα* (Central Limit Theorem), οι τιμές διαφόρων μεταβλητών είναι αποτέλεσμα επίδρασης πολλών ανεξάρτητων θετικών ή/και αρνητικών παραγόντων, οι οποίοι, αθροιστικά, διαμορφώνουν το τελικό αποτέλεσμα (Kwak and Kim, 2017). Μία "αυθεντική" (accurate) μέτρηση χαρακτηρίζεται από απουσία τυχαίου (random error) και συστηματικού σφάλματος (systematic error) ή μεροληψίας (bias), ενώ μια "έγκυρη" (valid) μέτρηση χαρακτηρίζεται από απουσία συστηματικού σφάλματος.

Το τυχαίο σφάλμα οφείλεται στη διακύμανση της μεθόδου ή της δειγματοληψίας, μπορεί να εκτιμηθεί, μειώνεται όσο αυξάνεται το δείγμα αλλά δεν μηδενίζεται, ενώ όταν είναι μεγάλο μπορεί να διαστρεβλώσει τα αποτελέσματα (Manja and Lakshminrusimha, 2014). Η εκτίμηση των

τυχαίων σφαλμάτων είναι συνάρτηση της φύσης κάθε μεταβλητής. Για τις ποσοτικές μεταβλητές, τα τυχαία σφάλματα μπορούν να εκτιμηθούν με την "τυπική απόκλιση" σ ή s (standard deviation, SD) και τον "συντελεστή μεταβλητότητας" (coefficient of variation, CV) και εκφράζονται με το "τυπικό σφάλμα μέσου" (standard error of the mean, SEM), το "95% διάστημα εμπιστοσύνης" (confidence interval, CI) και τις "τιμές p " (Manja and Lakshminrusimha, 2014 · Λύτρας, 2015 · Φουσκάκης, 2017a,b).

Το συστηματικό σφάλμα (Πίνακας 7) σχετίζεται με την αξιοπιστία μιας μέτρησης ή ενός δείγματος, δεν επηρεάζεται από το μέγεθος του δείγματος, και δεν μπορεί να διορθωθεί κατά την ανάλυση, αλλά μπορεί να περιοριστεί μέσω σύγκρισης των τιμών με διαφορετικές μεθόδους (Adebiyi, 2010 · Chavalarias and Ioannidis, 2010 · Manja and Lakshminrusimha, 2014 · Λύτρας, 2015 · Maltenfort, 2015). Τα συστηματικά σφάλματα εκτιμώνται με βάση την πραγματική τιμή της μετρούμενης μεταβλητής που προκύπτει από μια αποδεκτή μέθοδο αναφοράς ("χρυσός κανόνας", gold standard). Για τις ποσοτικές μεταβλητές, τα συστηματικά σφάλματα υπολογίζονται μέσω της απόστασης της μέσης τιμής επανειλημμένων μετρήσεων από την πραγματική τιμή, της προτυπωμένης μεροληψίας (standardized bias), και διαφόρων άλλων δεικτών (Adebiyi, 2010 · Chavalarias and Ioannidis, 2010). Για τις ποιοτικές μεταβλητές, η ευαισθησία, η ειδικότητα και οι λόγοι πιθανοφάνειας (βλέπε παρακάτω) χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των συστηματικών σφαλμάτων (Whiting et al., 2015 · Kent and Hancock, 2016). Όσον αφορά τις έρευνες παρατήρησης (Εικόνα 12), τα περιθώρια για συστηματικά σφάλματα είναι μεγαλύτερα στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων σε σχέση με τις μελέτες κοόρτης (Λύτρας, 2015).

Πίνακας 7. Ενδεικτικοί τύποι συστηματικών σφαλμάτων που απαντούν συχνά στη βιοϊατρική έρευνα¹ (Adebisi, 2010 · Manja and Lakshminrusimha, 2014 · Λύτρας 2015 · Maltenfort, 2015 · www.aua.gr/gpapadopoulos/files/normal010-2.pdf, 28/12/2017)

Τύπος συστηματικού σφάλματος	Βασικά χαρακτηριστικά
Ανάλυσης (analysis bias)	- Όταν η ανάλυση επιδιώκει να υποστηρίξει συγκεκριμένη υπόθεση (π.χ. αλλαγή του ορίου σημαντικότητας) - Διαφορικές τιμές (π.χ. η τιμή $P = 0.055$ μπορεί να θεωρηθεί μη σημαντική ή οριακά σημαντική)
Ανίχνευσης περιπτώσεων (case detection bias)	Εσφαλμένα κριτήρια διάγνωσης ή διαλογής (screening)
Απουσίας ισχύος (lack of power bias)	Ακατάλληλο μέγεθος δείγματος (π.χ. ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα σε μια μελέτη όπου το δείγμα είναι μικρό)
Αυτοπεριορισμού ή βελτίωσης (self-improvement effect)	Η βελτίωση με την πάροδο του χρόνου αυτοπεριοριζόμενων ή διαλειπουσών καταστάσεων ανεξάρτητα από την παρέμβαση μπορεί να αποδοθεί μερικώς ή πλήρως χωρίς λόγο στην παρέμβαση (π.χ. αρθρίτιδα, άσθμα)
Διάγνωσης (diagnostic bias)	Η διάγνωση είναι πιθανότερη στους εκτεθειμένους σε σχέση με τους μη εκτεθειμένους - Η γνώση ότι μια έκθεση σχετίζεται με τη συχνότητα του νοσήματος επηρεάζει τη διαγνωστική προσέγγιση και το αποτέλεσμα
Διαφορικής επιβεβαίωσης (differential verification bias)	Χρήση >1 δοκιμασίες αναφοράς στη μελέτη
Εννοιών (concept bias)	Έλλειψη σαφήνειας στις έννοιες που χρησιμοποιούνται στην έρευνα → δίνεται η δυνατότητα στους ερευνητές να χρησιμοποιούν υποκειμενική ερμηνεία
Επανεξέτασης (repeat testing bias)	Οι ασθενείς θυμούνται προηγούμενες ερωτήσεις και αποφεύγουν προηγούμενα λάθη
Επίδραση Hawthorne (Hawthorne effect)	Αλλαγή της συμπεριφοράς και/ή της απόκρισης ενός υποκειμένου μελέτης όταν γνωρίζει ότι διερευνάται
Επιλογής (selection bias)	Ο μελετώμενος πληθυσμός (ασθενείς/μάρτυρες) δεν είναι αντιπροσωπευτικός του πληθυσμού προέλευσης - Μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με <i>τυχαιοποίηση</i> (randomization)
Ερμηνείας (interpretation bias)	Σκόπιμη ή ακούσια ερμηνεία των αποτελεσμάτων υπέρ συγκεκριμένης υπόθεσης, αγνοώντας αντίθετα στοιχεία
Καταγραφής (recording bias)	- Αδυναμία αποκρυπτογράφησης του ιατρικού ιστορικού και καταχώρηση λανθασμένων δεδομένων (π.χ. λόγω δυσανάγνωστης γραφής) - Απροσεξία του ερευνητή στην καταγραφή
Μερικής επιβεβαίωσης (partial verification bias)	Στη δοκιμασία αναφοράς υποβλήθηκαν μόνο ορισμένα άτομα από τον πληθυσμό της μελέτης

Οδηγιών (instruction bias)	Ασαφείς ή ανύπαρκτες οδηγίες προς τους ερευνητές
Ορισμού (definition bias)	Μη οριοθετημένοι ορισμοί με περιθώρια αμφιβολίας (π.χ. διάγνωση μιας νόσου χωρίς τη χρήση μεθόδων αναφοράς)
Παρουσίασης (presentation bias)	Η κλίμακα σε ένα γράφημα μπορεί να επιλεγεί για να απεικονίσει μια μικρή αλλαγή που μοιάζει με μεγάλη ή αντίστροφα
Πληροφορίας (information bias) ✓ Ανάκλησης (recall bias) ✓ Ερευνητή (interviewer bias) ✓ Δυσταξινόμηση (misclassification) ✓ Υπεκφυγής (prevarication bias)	Λάθη στον τρόπο μέτρησης της έκθεσης στον υπό μελέτη παράγοντα και/ή της έκβασης Οι ασθενείς ανακαλούν την έκθεση καλύτερα από τους μάρτυρες Ο τρόπος που ρωτά ο ερευνητής επηρεάζει τις απαντήσεις Τοποθέτηση ενός ατόμου σε λανθασμένη κατηγορία (κατηγορική μεταβλητή) Οι συμμετέχοντες δεν απαντούν ειλικρινά
Συγχυτικό (confounding)	Οι συγχυτικοί παράγοντες ² δεν λαμβάνονται υπ' όψιν - Το συστηματικό σφάλμα μπορεί να διορθωθεί μερικώς στην ανάλυση – οδηγεί σε υπολειπόμενη σύγχυση (residual confounding)
Σχεδιασμού (design bias)	Η ομάδα των ασθενών και των μαρτύρων (ελέγχου) δεν ταιριάζουν Οι <i>συγχυτικοί παράγοντες</i> (confounding factors) ² δεν καταγράφονται ορθά κατά την ανάλυση
Ταυτόχρονης φαρμακευτικής αγωγής (concomitant medication) Συννοσηρότητα (concurrent disease)	Η απόκριση των υπό μελέτη ασθενών μπορεί να διαφέρει λόγω άλλης μη σχετιζόμενης υποκείμενης κατάστασης ή (συγ)χορηγούμενων φαρμάκων
Εξειδίκευσης (specialist bias)	Όταν η μελέτη γίνεται σε ειδικό κέντρο σχετικών παθήσεων, τα περιστατικά δεν είναι αντιπροσωπευτικά
Χειρισμού ακραίων τιμών (handling outliers bias)	Διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων ανάλογα με τον ορισμό των ακραίων τιμών μιας μελέτης και τη συμμετοχή τους στην ανάλυση των δεδομένων
Χρονικής ανοχής (lead-time bias)	Εντοπισμός περιπτώσεων σε διαφορετικό στάδιο της νόσου

¹Ιδιαίτερως στην κλινική έρευνα έχουν περιγραφεί >50 τύποι συστηματικών σφαλμάτων. Οποιοδήποτε σφάλμα στο σχεδιασμό ή στην πραγματοποίηση μιας μελέτης οδηγεί σε λανθασμένη εκτίμηση της διαγνωστικής ακρίβειας

²Σχετίζεται με την έκθεση χωρίς να είναι συνέπεια της, και με την έκβαση ανεξάρτητα από την έκθεση. Ελέγχεται (α) κατά το σχεδιασμό της έρευνας με τον *περιορισμό της μελέτης σε μια υποομάδα* (stratum), την *επιλογή ασθενών και ομάδας ελέγχου με ίδια χαρακτηριστικά* (matching), *τυχαιοποίηση* του δείγματος, και (β) κατά την ανάλυση των δεδομένων με *ανάλυση κατά στρώματα* (stratification) ή με *πολυπαραγοντικά μοντέλα* (regression modelling)

Στους τομείς της επιστήμης και της μηχανικής, τα συστήματα των μετρήσεων χαρακτηρίζονται από "πιστότητα" (accuracy) και "ακρίβεια" (precision), με βάση τα τυχαία και συστηματικά σφάλματα που εμπεριέχουν (Λύτρας, 2015). Στη στατιστική προτιμάται η χρήση των όρων "συστηματικό σφάλμα" ή "μεροληψία" και "μεταβλητότητα" (variability), αντίστοιχα. Κάθε (κλινικο)εργαστηριακή μέθοδος εμπεριέχει ένα ποσοστό τυχαίου ή/και συστηματικού σφάλματος που οφείλεται, αντίστοιχα, σε στατιστική διακύμανση ή στην ίδια τη μέθοδο (Πίνακας 7). Επομένως, κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορεί να προκύψουν "ψευδώς θετικές" (false positive) ή "ψευδώς αρνητικές" (false negative) δοκιμασίες. Η "ευαισθησία" (sensitivity) και η "ειδικότητα" (specificity) περιγράφουν την αξιοπιστία μιας διαγνωστικής δοκιμασίας (εργαστηριακή, σύμπτωμα, σημείο, κ.ά.) (Kent and Hancock, 2016). Η ευαισθησία και η ειδικότητα σχετίζονται μεταξύ τους μέσω των "λόγων πιθανοφάνειας" (Likelihood Ratio, LR) που εκφράζουν τον λόγο της πιθανότητας ενός αποτελέσματος σε ασθενείς με την υπό μελέτη νόσο προς την πιθανότητα του ίδιου αποτελέσματος σε ασθενείς χωρίς τη νόσο (Kent and Hancock, 2016).

A5.2. Στατιστική Συμπερασματολογία

Η εξαγωγή συμπερασμάτων για τις παραμέτρους ενός άγνωστου πληθυσμού μπορεί να γίνει μέσω εκτιμήσεων (estimation) ή ελέγχου υποθέσεων (hypothesis testing) (Overholser and Sowinski, 2007). Ένα κοινό πρόβλημα στη βιοϊατρική έρευνα είναι η παρερμηνεία του όρου "στατιστική σημαντικότητα" (statistical significance) ως "κλινική σπουδαιότητα" (clinical importance). Η σύγχυση αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι, κατά την ερμηνεία των ερευνητικών αποτελεσμάτων, πολλές φορές, εξισώνεται η "σημαντικότητα" (significance) με την "σπουδαιότητα" (importance), η οποία στη στατιστική είναι πιο περιορισμένη (Hayat, 2010 · Ranganathan et al., 2015b).

Η "κλινική σημασία" (clinical significance) αναφέρεται στο μέγεθος της επίδρασης των αποτελεσμάτων μιας κλινικής έρευνας στη ιατρική πρακτική (Hayat, 2010 · Ranganathan et al., 2015b). Από την άλλη, τα

κριτήρια στατιστικής σημαντικότητας ποσοτικοποιούν την "πιθανότητα" (probability) τα αποτελέσματα μιας μελέτης να οφείλονται σε τυχαίους παράγοντες παρά στην πραγματική επίδραση μιας μεταβλητής. Η πιθανότητα αυτή συχνά εκφράζεται με την τιμή P , η οποία, στις βιοϊατρικές επιστήμες, για να θεωρηθεί στατιστικά σημαντική έχει καθοριστεί συμβατικά σε 0.05 ή 5% (Ranganathan et al., 2015a). Συνεπώς, "στατιστικά σημαντικό" (statistically significant), $P < 0,05$, είναι το αποτέλεσμα του οποίου η πιθανότητα να οφείλεται στην τύχη είναι $<5\%$, ενώ "στατιστικά μη σημαντικό" (statistically non significant,) είναι το αποτέλεσμα που προκύπτει από τυχαίους παράγοντες. Άλλα επίπεδα σημαντικότητας είναι τα $P < 0,01$ και $P < 0.001$ που υποδηλώνουν ότι η πιθανότητα του αποτελέσματος να οφείλεται στην τύχη είναι $<1\%$ και 1% , αντίστοιχα (Ranganathan et al., 2015a).

Ο στόχος της στατιστικής επεξεργασίας είναι ο έλεγχος μιας υπόθεσης για να διαπιστωθεί εάν μπορεί να γίνει αποδεκτή ή πρέπει να απορριφθεί (Manja and Lakshminrusimha, 2014 · Pernet, 2015). Μπορούν να διατυπωθούν δύο υποθέσεις: η "μηδενική" (null hypothesis, H_0) και η "εναλλακτική ή πειραματική" (alternative hypothesis, H_1 ή H_a) (Manja and Lakshminrusimha, 2014 · Pernet, 2015). Στην περίπτωση που η H_0 απορρίπτεται ενώ είναι σωστή προκύπτει σφάλμα Τύπου I (α , ψευδώς θετικό ή σφάλμα απόρριψης), ενώ όταν η H_0 λανθασμένη αλλά γίνεται δεκτή προκύπτει σφάλμα Τύπου II (β , ψευδώς αρνητικό ή σφάλμα αποδοχής) (Manja and Lakshminrusimha, 2014).

A5.3. Κοινές Στατιστικές Δοκιμασίες στη Βιοϊατρική Έρευνα

Πολλές παραμετρικές (parametric) στατιστικές μέθοδοι ελέγχου υποθέσεων βασίζονται στην υπόθεση κανονικότητας, όπου η μεταβλητότητα των δεδομένων ακολουθεί κανονική, ή παρόμοια, κατανομή. Έτσι, για τη μέση τιμή μ ενός πληθυσμού θεωρείται ότι ο δειγματικός μέσος $\bar{x}$ κατανέμεται κανονικά. Στην πράξη, όμως, τα δείγματα συχνά είναι μικρά και τα δεδομένα κατανέμονται μη κανονικά (Γαλάνης, 2009 · McHugh, 2013 · Maltenfort, 2015). Οι "μη

παραμετρικές" (non-parametric) τεχνικές αποτελούν εναλλακτικές μεθόδους που δεν απαιτούν συγκεκριμένες υποθέσεις για την μορφή του πληθυσμού από τον οποίο προέρχονται τα δεδομένα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για μικρά όσο και για μεγάλα δείγματα, ανεξάρτητα από την κατανομή των δεδομένων (Γαλάνης, 2009 · Nayak and Hazra, 2011 · McHugh, 2013 · Manja and Lakshminrusimha, 2014)

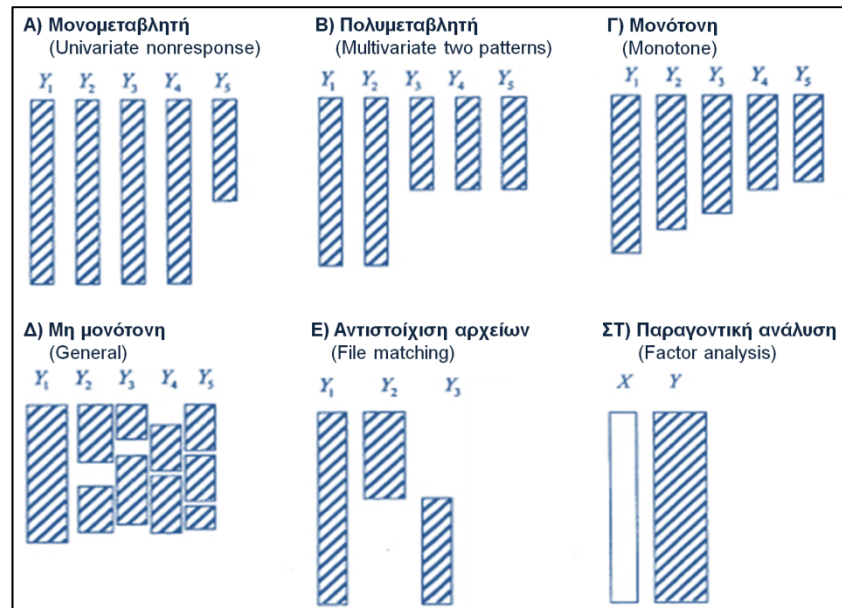
Όταν οι μεταβλητές που αφορούν τον πληθυσμό ενδιαφέροντος ακολουθούν κανονική κατανομή, ή σχεδόν κανονική, η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιείται με παραμετρικές μεθόδους (Εικόνα 16), και τα δεδομένα παρουσιάζονται συνήθως ως "μέση τιμή $\pm$ SD" ή "μέση τιμή $\pm$ SEM" και "αριθμός παρατηρήσεων". Όταν η κατανομή δεν είναι κανονική ή όλες οι μεταβλητές είναι ποιοτικές ή οι ομάδες δεν έχουν ίσο μέγεθος (για τη δοκιμασία χ^2 οι ομάδες μπορεί να έχουν ίσα ή άνισα μεγέθη) χρησιμοποιούνται μη παραμετρικές δοκιμασίες (Εικόνα 16) και τα δεδομένα παρουσιάζονται συνήθως με τη διάμεσο και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR) (Γαλάνης, 2009 · McHugh, 2013 · Manja and Lakshminrusimha, 2014).

Μεταβλητή			
Μη παραμετρικές δοκιμασίες	[	Κατηγορική ή ονομαστική	] Παραμετρικές δοκιμασίες
		Διατάξιμη ή τακτική	
		Ασύμμετρη κατανομή	
		[	]
		Ίσων διαστημάτων	Κανονική κατανομή
		Αναλογική	
Εξαρτημένη μεταβλητή			
Ανεξάρτητη μεταβλητή	Διχοτομική	Συνεχής	
		Κανονική κατανομή	Μη κανονική κατανομή
Διχοτομική	χ^2 (1 τιμές) Fisher's exact test (↓ τιμές)	t test (2 ομάδες) ANOVA (>2 ομάδες)	Μη παραμετρικές δοκιμασίες Wilcoxon rank sum test//Mann-Whitney U Kruskal-Wallis test
Συνεχής	t test ANOVA	Συντελεστής συσχέτισης (r) Pearson	Συντελεστής συσχέτισης (r) Spearman's rank

Εικόνα 16. Επιλογή απλών στατιστικών δοκιμών με βάση τον τύπο της μεταβλητής. Ο συντελεστής συσχέτισης (correlation coefficient) r κυμαίνεται μεταξύ -1 και +1 και εκφράζει τον βαθμό που σχετίζονται δύο τυχαίες μεταβλητές, υπό την προϋπόθεση ότι η σχέση είναι γραμμική, χωρίς να υποδηλώνει αιτιώδη συνάφεια. ANOVA: analysis of variance (Γαλάνης, 2009 · Nayak and Hazra, 2011 · McHugh, 2013 · Manja and Lakshminrusimha, 2014).

A5.4. Ελλιπείς τιμές

Τα ελλιπή δεδομένα αποτελούν μέρος όλων σχεδόν των ερευνών, και μπορούν να μεταβάλουν το μέγεθος του δείγματος, αποδυναμώνοντας τελικά την στατιστική ισχύ της ανάλυσης (Wassertheil-Smoller and Kim, 2010). Επίσης, οδηγούν στην εμφάνιση συστηματικών σφαλμάτων που μπορεί να επηρεάσουν τα μέτρα θέσης και διασποράς της κατανομής των δεδομένων, και, συνεπώς τις στατιστικές δοκιμασίες με τέτοιο τρόπο ώστε η εξαγωγή συμπερασμάτων να είναι "μεροληπτική" (biased estimate) (Παπαδάκη, 2009). Η έλλειψη τιμών μπορεί να είναι εντελώς τυχαία (missing completely at random), τυχαία (missing at random) ή μη τυχαία (missing not at random) (Little and Rubin, 2002). Ιδιαίτερως, στην πρώτη περίπτωση, η έλλειψη των στοιχείων μπορεί να οφείλεται σε τυχαία γεγονότα, όπως η απώλεια τους, η λανθασμένη καταχώρηση τους, η απόσυρση κάποιων συμμετεχόντων από τη μελέτη, κυρίως σε μακροχρόνιες έρευνες (Σταμούλη, 2015). Στις βάσεις κλινικών δεδομένων, οι περισσότερες ελλιπείς παρατηρήσεις είναι τυχαίες (Εικόνα 17), δεν έχουν κάποια συγκεκριμένη μορφή και μπορεί να αφορούν ένα ή περισσότερα σημεία μίας ή περισσότερων μεταβλητών (Little et al., 2012). Η διαχείριση των ελλιπών δεδομένων γίνεται με διάφορες μεθόδους, συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης των ελλιπών τιμών, όπου κάθε στοιχείο που λείπει αντικαθίσταται με μία τιμή που προκύπτει από τις διαθέσιμες πληροφορίες ή της παράλειψης των περιπτώσεων οι οποίες περιέχουν ελλιπή δεδομένα (Παπαδάκη, 2009 · Wassertheil-Smoller and Kim, 2010 · Σταμούλη, 2015).



Εικόνα 17. Ενδεικτικές μορφές ελλিপών τιμών που παρατηρούνται σε μια συλλογή δεδομένων. Οι στήλες (Y , X) αντιστοιχούν στις μεταβλητές. Οι πλάγιες γραμμές αφορούν περιστατικά με διαθέσιμα δεδομένα, ενώ το λευκό τμήμα αφορά περιστατικά με ελλιπή δεδομένα. Η πιο συχνή μορφή στις βάσεις δεδομένων είναι η μορφή Δ, στην οποία η κατανομή των ελλείψεων είναι τυχαία (Little and Rubin, 2002 · Σταμούλη, 2015 · Μπρούρου, 2016).

Σκοπός της Εργασίας

Σκοπός της εργασίας ήταν:

- Η εξοικίωση με τις αρχές διαχείρισης των βάσεων ατομικών ιατρικών δεδομένων.
- Η αναδρομική επεξεργασία και η αξιολόγηση δεδομένων που αφορούσαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ και παρακεταμόλη, με βάση το ατομικό ιστορικό ενηλίκων ασθενών και το ιστορικό της αντίδρασης.

Σημειώνεται ότι, σύμφωνα με τις ισχύουσες διεθνείς ομοφωνίες και κατευθυντήριες γραμμές, η διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη βασίζεται κυρίως στο ατομικό ιστορικό, λόγω έλλειψης τυποποιημένων διαγνωστικών δοκιμασιών (§Α3.3, Brockow et al., 2013 · Demoly et al., 2014 · Koulidas et al., 2017).

- Η εξόρυξη αξιόπιστων πληροφοριών για την ανάδειξη των χαρακτηριστικών
 - του ατομικού ιστορικού ασθενών που ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ και/ή παρακεταμόλη
 - της αντίδρασης υπερευαισθησίας, και
 - των ενοχοποιούμενων φαρμάκωνκαι των συσχετίσεων μεταξύ τους.

B. Υλικά και Μέθοδοι

B1. Υλικά

B1.1. Αρχειακό Υλικό 'Φαρμακευτικής Αλλεργίας'

Η μελέτη βασίστηκε στην αναδρομική αξιολόγηση του αρχειακού υλικού 'Φαρμακευτικής Αλλεργίας' της Μονάδας Αλλεργιολογίας 'Δημήτριος Καλογερομήτρος' της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο (Π.Γ.Ν.) 'ΑΤΤΙΚΟΝ', ΕΚΠΑ, υπό την καθοδήγηση, εποπτεία και ευθύνη ειδικού Αλλεργιολόγου, Διευθυντή του Εθνικού Συστήματος Υγείας (ΕΣΥ). Το αρχειακό υλικό παρελήφθη σε ηλεκτρονική μορφή, αποθηκευμένο σε USB memory stick με κωδικό πρόσβασης (password), ως ένα ενιαίο αρχείο του προγράμματος IBM SPSS v.24 (IBM Analytics, U.S.A).

Η συλλογή και η καταγραφή των δεδομένων έγινε από κλινικούς ιατρούς, ειδικούς Αλλεργιολόγους και ειδικευόμενους Αλλεργιολογίας, που υπηρετούσαν στην Μονάδα Αλλεργιολογίας 'Δημήτριος Καλογερομήτρος', στα πλαίσια της καθημερινής κλινικής πρακτικής, με βάση τους ισχύοντες κώδικες ηθικής και δεοντολογίας και τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές που αφορούσαν τη διαγνωστική και θεραπευτική προσπάθεια των ασθενών με φαρμακευτική αλλεργία (§A2-A3 · Aberer et al., 2013 · Brockow et al., 2013 · Kowalski et al., 2013 · Demoly et al., 2014 · Blanca-López et al., 2015 · Pérez-Alzate et al., 2017). Το αρχείο περιελάμβανε περιορισμένο σύνολο δεδομένων (Πίνακας 5 · Gunn et al., 2004 · Regan and Smith, 2009) μονής κωδικοποίησης (§A4.2 · Deleger et al., 2014 · Kuchinke et al., 2014 · Κανονισμός ΕΕ679/2016) από ασθενείς με αναφερόμενη αντίδραση υπερευαισθησίας μετά τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής που είχαν προσέλθει και εξεταστεί στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία της Μονάδας Αλλεργιολογίας 'Δημήτριος Καλογερομήτρος' από τον Σεπτέμβριο του 2007 έως τον Σεπτέμβριο του 2016. Τα κλινικά ιστορικά των ασθενών αυτών τηρούνταν στην Μονάδα Αλλεργιολογίας 'Δημήτριος Καλογερομήτρος'.

B1.2. Στατιστικό Πακέτο IBM SPSS

Το στατιστικό πακέτο IBM SPSS (IBM Analytics, U.S.A) διατέθηκε από το Υπολογιστικό Κέντρο του ΕΚΠΑ με χορήγηση άδειας χρήσης για τις εκδόσεις 23 και 24. Το πρόγραμμα εγκαταστάθηκε σε ηλεκτρονικούς υπολογιστές με λειτουργικό σύστημα Microsoft Windows[®] 7 ή 10, 64 bits, σύμφωνα με τις οδηγίες που διατίθενται στην ηλεκτρονική σελίδα του Υπολογιστικού Κέντρου του ΕΚΠΑ (<http://www.cc.uoa.gr/techniki-ypostiri3h/egkatastash-paketwn-logismikoy/spss.html>, 1/9/2016). Το πακέτο IBM SPSS αποτελεί μια υπολογιστική πλατφόρμα με δυνατότητα προχωρημένης στατιστικής ανάλυσης, ενώ παράλληλα είναι σε θέση να επεξεργάζεται μεγάλους όγκους δεδομένων (<https://www.ibm.com/analytics/data-science/predictive-analytics/spss-statistical-software>, 15/4/2018).

B2. Μέθοδοι

B2.1. Αξιολόγηση και Επεξεργασία του Αρχειακού Υλικού

Η αξιολόγηση και η επεξεργασία του αρχειακού υλικού έγιναν για σκοπούς επιστημονικής έρευνας, σε ηλεκτρονική μορφή στο ίδιο αρχείο στο οποίο παραδόθηκε, χωρίς δημιουργία αντιγράφου. Η πρόσβαση στα δεδομένα ήταν εφικτή μέσω κωδικού και μόνο για τα μέλη που εκτέλεσαν την επεξεργασία και την επίβλεψη αυτής (Εικόνα 13). Το τελικό υλικό αποθηκεύθηκε στο ίδιο USB memory stick με νέο κωδικό πρόσβασης και αρχειοθετήθηκε στο Εργαστήριο Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ.

Λόγω μη διαθέσιμου πρωτοκόλλου και γραπτών οδηγιών για τη συλλογή, καταχώριση, οργάνωση, διάρθρωση και αποθήκευση των στοιχείων του αρχειακού υλικού, κατά την έναρξη και καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, η κατανόηση των διαδικασιών αυτών, καθώς και της δομής του υλικού και της ερμηνείας των δεδομένων βασίστηκε εξ' ολοκλήρου στις παρεχόμενες σχετικές πληροφορίες και διευκρινίσεις από τους κλινικούς ιατρούς/αλλεργιολόγους που υπέδειξε ο υπεύθυνος του αρχειακού υλικού.

B2.1.1. Χαρακτηριστικά του Αρχειακού Υλικού

Η μελέτη των χαρακτηριστικών και η κατηγοριοποίηση των μεταβλητών και των εγγραφών του αρχειακού υλικού έγινε επιλέγοντας *Variable View* και *Data View* στο IBM SPSS, αντίστοιχα. Μεταξύ των χαρακτηριστικών που διερευνήθηκαν ήταν ο ορισμός και η περιγραφή των μεταβλητών στα διαθέσιμα πεδία, η καταχώρηση του τύπου κάθε μεταβλητής σύμφωνα με την Εικόνα 15 (π.χ. ποιοτική, ποσοτική, κατηγορική, διχοτομική, διατάξιμη, συνεχής, διακριτή, κλπ), η κωδικοποίηση και ο κωδικός των τιμών, καθώς και οι ελλιπείς τιμές. Η ανίχνευση, ο εντοπισμός και η εκτίμηση των συστηματικών σφαλμάτων έγινε σύμφωνα με την ταξινόμηση που αναφέρεται στον Πίνακα 7.

B2.2. ‘Αρχείο Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ’

Επιλέχθηκαν μόνο οι εγγραφές που αφορούσαν ασθενείς με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ένα ΜΣΑΦ ή στην παρακεταμόλη, οι οποίες διατηρήθηκαν στην αρχική μορφή στο πρόγραμμα IBM SPSS. Αυτά τα δεδομένα απετέλεσαν ένα υποσύνολο του αρχειακού υλικού ‘Φαρμακευτικής Αλλεργίας’ (βλέπε §B1.1, Πίνακας 5) που ορίστηκε ως ‘Αρχείο Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ’.

Από τα στοιχεία που προέκυψαν από το ατομικό ιστορικό και τις διαγνωστικές δοκιμασίες επιλέχθηκαν από ειδικό Αλλεργιολόγο τα περιστατικά για τα οποία επιβεβαιώθηκε η αναφερόμενη αντίδραση. Τα σχετικά δεδομένα απετέλεσαν ένα υποσύνολο του ‘Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ’ που ορίστηκε ως ‘Επιβεβαιωμένα Περιστατικά DHR σε ΜΣΑΦ’.

B2.2.1. Κανονικοποίηση του Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ

Η εργασία ήταν μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης (Πίνακας 3). Συνεπώς, δεν ήταν δυνατή η συλλογή επιπλέον δεδομένων πέραν αυτών που περιελάμβανε το αρχειακό υλικό. Η αρχική προσέγγιση για την κανονικοποίηση του ‘Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα

ΜΣΑΦ' ήταν η μετατροπή του σε πρώτη κανονική μορφή με την απαλοιφή των διπλών εγγραφών και τη διατήρηση των μεταβλητών που απαντούσαν σε ένα μόνο ερώτημα. Κατόπιν, διαγράφηκαν οι πλεονάζουσες μεταβλητές, δηλαδή όσες περιείχαν ≤ 1 εγγραφή. Επίσης, διαγράφηκαν οι εγγραφές που αφορούσαν ασθενείς ≤ 18 ετών κατά την προσέλευση τους στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία της Μονάδας Αλλεργιολογίας 'Δημήτριος Καλογερομήτρος' (§B1.1), καθώς και αυτές για τις οποίες δεν υπήρχαν δεδομένα για την ηλικία του ασθενούς.

Προκειμένου να εξασφαλισθεί η συμβατότητα των δεδομένων, όπου ήταν απαραίτητο και εφικτό, οριοθετήθηκαν, συμπληρώθηκαν και επανακωδικοποιήθηκαν οι μεταβλητές, ενώ περιορίστηκαν όποια αντιφατικά στοιχεία εντός και μεταξύ τόσο των μεταβλητών όσο και των εγγραφών (Krishnankutty et al., 2012 · Deleger et al., 2014). Ιδιαίτερως, εξαλείφθηκαν οι αναντιστοιχίες μεταξύ του ορισμού και της κατηγορίας κάθε μεταβλητής και οριοθετήθηκαν οι κωδικοί των τιμών (Εικόνες 14, 15). Προσδιορίστηκαν οι ποιοτικές μεταβλητές, όπως το φύλο ή το είδος του ενοχοποιούμενου φαρμάκου, και κατατάχθηκαν περαιτέρω σε διχοτομικές ή κατηγορικές, αντίστοιχα (Εικόνα 15). Στην περίπτωση των ποσοτικών μεταβλητών, αυτές που μπορούσαν να λάβουν ένα συνεχές φάσμα τιμών ταξινομήθηκαν ως συνεχείς (π.χ. ο χρόνος που μεσολάβησε μεταξύ της τελευταίας λήψης του φαρμάκου και της εμφάνισης των συμπτωμάτων), ενώ όσες μπορούσαν να λάβουν συγκεκριμένο εύρος τιμών κατατάχθηκαν ως διακριτές (π.χ. η ηλικία των ασθενών σε έτη) (Εικόνα 15). Σε μία προσπάθεια περιορισμού των συστηματικών σφαλμάτων που εντοπίστηκαν (βλέπε §A5.1.1), η οργάνωση των διαθέσιμων δεδομένων και η ορολογία προσαρμόστηκαν σύμφωνα με τις ισχύουσες αξιόπιστες πηγές και αναφορές που αφορούσαν τα ΜΣΑΦ, τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας και τις DHRs γενικότερα. Αυτές αφορούσαν κυρίως τις σχέσεις μεταξύ των στοιχείων του ατομικού ιστορικού, των διαγνωστικών δοκιμασιών και των αποτελεσμάτων αυτών (§A2-A4 · Πίνακας 6 · Brockow et al., 2013 · Demoly et al., 2014), καθώς την κατάταξη και ομαδοποίηση των

φαρμάκων σύμφωνα με την ταξινόμηση στο σύστημα ATC/DDD του WHO (Πίνακας 1).

B2.3. Στατιστική Ανάλυση και Επεξεργασία των Δεδομένων

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα IBM SPSS v.24. Ο έλεγχος κανονικότητας έγινε με γραφικά και/ή στατιστικά (δοκιμασία Shapiro-Wilk) κριτήρια. Η περιγραφική ανάλυση έγινε με τη χρήση εκατοστιαίων ποσοστών και συχνοτήτων για τις κατηγορικές μεταβλητές, και μέσης τιμής $\pm$ SD ή/και διάμεσης τιμής και εύρους για τις συνεχείς μεταβλητές. Ο υπολογισμός της συνάφειας μεταξύ 2 αριθμητικών μεταβλητών έγινε μέσω του δείκτη συνάφειας Pearson r , όταν τα δεδομένα ήταν αριθμητικά με ευθύγραμμη συνάφεια και ισοδιαστημική κλίμακα μέτρησης. Στην περίπτωση που δεν πληρούνταν οι προϋποθέσεις αυτές, η συνάφεια υπολογίστηκε με τον μη παραμετρικό δείκτη συνάφειας Spearman ρ (ρ). Η σύγκριση 2 ή >2 ομάδων έγινε με τις μη παραμετρικές δοκιμασίες Mann–Whitney U test και Kruskal-Wallis test, αντίστοιχα. Για τον έλεγχο υποθέσεων μεταξύ 2 ποιοτικών μεταβλητών ή μιας ποιοτικής και μιας ποσοτικής μεταβλητής χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Pearson χ^2 . Στον πίνακα συνάφειας όπου το ποσοστό των κελιών με αναμενόμενες συχνότητες <5 ήταν >20%, και όπου οι αναμενόμενες συχνότητες ήταν <1 χρησιμοποιήθηκε το Likelihood Ratio (§A5.3 · McHugh, 2013). Η συσχέτιση 2 διχοτομικών μεταβλητών (2x2) ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Fisher's exact. Η ισχύς της σχέσης μεταξύ των μεταβλητών προσδιορίστηκε με τους δείκτες Phi (2x2) και Cramer's V (>2 κατηγορίες σε μία μεταβλητή). Αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $P < 0,05$ σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις.

Γ. Αποτελέσματα

Ερώτημα 1: Ποιά είναι η δομή του αρχειακού υλικού; Ποια είναι τα χαρακτηριστικά του και οι περιορισμοί στη μορφή του;

Γ1. Δομή του Αρχειακού Υλικού

Τα δεδομένα ήταν καταχωρημένα στο πεδίο *Data Editor* του IBM SPSS, και κατανεμημένα σε 35 μεταβλητές (Πίνακας 8) και 1704 εγγραφές. Από αυτές, 459 (27,0%) αφορούσαν άνδρες και 1244 (73,0%) γυναίκες ασθενείς με DHRs (διάμεση τιμή ηλικίας: 48 έτη, εύρος: 89 έτη). Κάθε ασθενής είχε λάβει 1 έως 6 διαφορετικά φάρμακα. Οι 173 ενοχοποιούμενες δραστικές ουσίες που αναφέρονταν στο αρχειακό υλικό είχαν καταγραφεί σε 11 κατηγορίες, χωρίς όλες να είναι οι ταξινομημένες σε κάποια κατηγορία (ελλιπείς τιμές: 807). Συγκεκριμένα, τα ενοχοποιούμενα φάρμακα είχαν ομαδοποιηθεί ως ακολούθως (η συχνότητα αναφέρεται στην παρένθεση): ημισυνθετικές πενικιλίνες (400), κεφαλοσπορίνες (281), σαλικυλικό οξύ (54), φαιναμάτες (46), ενολικό οξύ (36), πενικιλίνη (31), προπιονικό οξύ (24), κοξίμπες (13), καρβασεφέμες (5), οξικό οξύ (5), καρβαπενέμες (2).

Εκτός από τα στοιχεία του ατομικού ιστορικού, το αρχείο περιελάμβανε δεδομένα που αφορούσαν τις διαγνωστικές δοκιμασίες, όπου αυτές είχαν πραγματοποιηθεί. Αυτές ήταν, ανάλογα με το ενοχοποιούμενο φάρμακο, *in vitro* (προσδιορισμός επιπέδων sIgE και/ή τρυπτάσης) και/ή *in vivo* (IDs, SPTs και/ή DPTs, βλέπε §A2.1) δοκιμασίες στο ενοχοποιούμενο φάρμακο ή/και σε εναλλακτικό(ά) φάρμακο(α).

Γ1.1. Συστηματικά Σφάλματα στο Αρχειακό Υλικό

Το σύνολο των συστηματικών σφαλμάτων που αναγνωρίστηκαν σε επίπεδο δομής και μορφολογίας του υλικού παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Ιδιαίτερως αναφέρονται τα συστηματικά σφάλματα εξειδίκευσης και οδηγιών που αφορούσαν το υλικό στο σύνολό του. Επίσης, η μη καταγραφή πιθανών συγχυτικών ή/και αιτιολογικών παραγόντων (§A4.2.3), όπως συγχωρηγούμενα φάρμακα με αυτό που

ενοχοποιήθηκε για τις DHRs και η πιθανή συννοσηρότητα (Πίνακας 6 · Khan and Solensky, 2010 · Brockow et al., 2015), περιόρισε τα επιστημονικά ερωτήματα που θα μπορούσαν να τεθούν. Τέλος, τα συστηματικά σφάλματα διαφορικής και μερικής επιβεβαίωσης ήταν αναπόφευκτα λόγω της κλινικής πρακτικής που ακολουθήθηκε, σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες και κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση των DHRs (§A3.3, Brockow et al., 2013 · Demoly et al., 2014 · Koulias et al., 2017).

Ερώτημα 2: Ποια είναι η δομή και μορφή του Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ; Ποιοι είναι οι περιορισμοί στην κανονικοποίησή του;

Γ2. ‘Αρχείο Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ’

Από το αρχικό αρχειακό υλικό, οι 112 εγγραφές αφορούσαν ασθενείς οι οποίοι ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ένα ΜΣΑΦ. Οι μεταβλητές που διαγράφηκαν λόγω απουσίας εγγραφών ήταν οι *singleornot*, *reactionnumber*, *offending*, *invivo20*, *invitro* (Πίνακας 8).

Γ2.1. Κανονικοποίηση ‘Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ’

Στην προσπάθεια κανονικοποίησης (§B2.2.1) του ‘Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ’, από τα σφάλματα που εντοπίστηκαν στο αρχικό αρχειακό υλικό (Πίνακας 9) διορθώθηκαν πλήρως ή μερικώς αυτά που αναφέρονται στον Πίνακα 10. Μετά την επανακωδικοποίηση των ασθενών, η αντιστοιχία των μεταβλητών στο αρχικό αρχειακό υλικό και στο νέο αρχείο παρουσιάζεται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 11. Τα χαρακτηριστικά του ‘Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ’ παρουσιάζονται στον Πίνακα 12. Επειδή η μελέτη ήταν αναδρομική και βασίστηκε σε υπάρχον αρχειακό υλικό, το νέο αρχείο ήταν μερικώς κανονικοποιημένο. Τα συστηματικά σφάλματα που εντοπίστηκαν σε αυτό αναφέρονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 8. Οι μεταβλητές όπως εμφανίζονταν στο αρχειακό υλικό. Ο αύξων αριθμός (A/A), και τα λοιπά χαρακτηριστικά κάθε μεταβλητής παρουσιάζονται μετά από τη μελέτη του αρχείου και την περιγραφή από τα μέλη που κατέγραφαν τα περιστατικά. Η κατηγορία κάθε μεταβλητής και τα σχόλια προέκυψαν από την επεξεργασία του αρχειακού υλικού (§A5).

A/A	Ονομασία	Ορισμός/Περιγραφή	Κωδικοί τιμών	Κατηγορία	Σχόλια
1	name	Κωδικός ασθενούς	χ/δ	Πτ - Κ	
2	singleornot	Αντίδραση μετά από χορήγηση ενός ή περισσότερων συγχωρηγούμενων φαρμάκων	Απλή ή πολλαπλή αντίδραση	Πτ - Κ - Δ	
3	reactionnumber	Αύξων αριθμός ληφθέντος φαρμάκου, σύμφωνα με την σειρά καταγραφής κατά την κλινική εξέταση	1°, 2°, 3° κλπ	Πτ - Κ	Σχετίζεται με τις μεταβλητές 4-5, 7-10, 12-20 και 25-34
4	age1	Ηλικία ασθενούς κατά την κλινική εξέταση	Έτη	Πο - Δι	Ελλιπή δεδομένα που θα μπορούσαν να συμπληρωθούν σύμφωνα με τη σχέση: $age1 = age2 + timereaction$
5	age2	Ηλικία ασθενούς κατά την αντίδραση	Έτη	Πο - Δι	
6	sex	Φύλο ασθενούς	Άρρεν, Θήλυ	Πτ - Κ - Δ	
7	reaction	Τύπος αντίδρασης	Άμεση, Επιβραδυνόμενη	Πτ - Κ - Δ	
8	timereaction	Χρονικό διάστημα μεταξύ εμφάνισης συμπτωμάτων & κλινικής εξέτασης	Μήνες	Πο - Σ	Εκφράζεται με δύο δεκαδικά ψηφία
9	severity	Κλινική εκδήλωση των συμπτωμάτων	- Κνίδωση-αγγειοοίδημα - Αναφυλαξία - Σοβαρή αναφυλαξία - Απειλητική για τη ζωή αναφυλαξία - Κηλιτοβλατιδώδες εξάνθημα - Σύνδρομο υπερευαισθησίας - Πομφολυγώδες εξάνθημα - Γαστρεντερικά συμπτώματα - Συμπτώματα από το αναπνευστικό - Συμπτώματα που δεν υποδηλώνουν φαρμακευτική αλλεργία - Άλλα δερματικά συμπτώματα - Καρδιαγγειακά συμπτώματα	Πτ - Κ	Καταγραφή των συμπτωμάτων και της σοβαρότητάς αυτών στην ίδια μεταβλητή

Πίνακας 8 συνέχεια...

10	duration	Διάρκεια των συμπτωμάτων	Ημέρες	Πο - Σ	Εκφράζεται με δύο δεκαδικά ψηφία
11	offending	Ενοχοποιούμενο φάρμακο	- β-λακταμικά - ΜΣΑΦ - Μακρολίδια - Κινολόνες - Σουλφοναμίδια - Αντιεπιλεπτικά - Άλλα - Διάφορα φάρμακα - Αντιβιοτικά + ΜΣΑΦ - Γενικά αναισθητικά - Τοπικά αναισθητικά - Άγνωστο φάρμακο	Πτ - Κ	Δεν προσδιορίζεται η κατηγοριοποίηση σύμφωνα με την οποία γίνεται αναφορά στα φάρμακα Σύγχυση στην κατηγοριοποίηση: π.χ. άλλα & διάφορα φάρμακα
12	meantime	Χρονικό διάστημα μεταξύ της λήψης του φαρμάκου και της εμφάνισης των συμπτωμάτων	Ώρες	Πο - Σ	Ίδια με τη μεταβλητή 13
13	minmeantime	Χρονικό διάστημα μεταξύ της λήψης του φαρμάκου και της εμφάνισης των συμπτωμάτων, εάν αυτό είναι μικρότερο της 1 ώρας	Λεπτά	Πο - Σ	Ίδια με τη μεταβλητή 12
14	specificdrug1	Ομάδα ενοχοποιούμενου φαρμάκου	- Πενικιλίνη - Ημισυνθετικές πενικιλίνες - Κεφαλοσπορίνες - Μονοβακτάμες - Καρβαπενέμες - Καρβασεφέμες - Σαλυκυλικό οξύ - Προπιονικό οξύ - Ενολικό οξύ - Φαιναμάτες - Ακετικό οξύ - Κοξίμπες	Πτ - Κ	Αναφέρεται ως μεταβλητή που λαμβάνει τιμές σε κλίμακα (scale) Δεν προσδιορίζεται η κατηγοριοποίηση σύμφωνα με την οποία γίνεται αναφορά στην ομάδα των φαρμάκων
15	specificdrug2	Όνομα φαρμάκου	χ/δ	Πτ - Κ	Αναφέρεται ως αλφαριθμητική (string) μεταβλητή

Πίνακας 8 συνέχεια...

16	treatmentday	Ημέρα της φαρμακευτικής αγωγής κατά την οποία εμφανίστηκαν συμπτώματα	χ/δ	Πο - Σ	
17	timereaction2	Χρόνος που μεσολάβησε από την εμφάνιση των συμπτωμάτων έως την <i>in-vivo</i> ή <i>in-vitro</i> δοκιμασία	Μήνες	Πο - Σ	
18	invivo	Δερματικές δοκιμασίες (ID, SPT)	Δεν πραγματοποιήθηκαν, Θετικά, Αρνητικά	Πτ - Κ	Καταγραφή της δοκιμασίας και του αποτελέσματος αυτής στην ίδια μεταβλητή
19	invivo20	<i>In-vivo</i> δοκιμασία για κεφαλοσπορίνες	Δεν πραγματοποιήθηκε, Θετικό, Αρνητικό	Πτ - Κ	Καταγραφή της δοκιμασίας και του αποτελέσματος αυτής στην ίδια μεταβλητή Αναφέρεται ως μεταβλητή που λαμβάνει τιμές σε κλίμακα (scale)
20	invitro	<i>In-vitro</i> δοκιμασία για την ανίχνευση IgE	Δεν πραγματοποιήθηκε, Θετικό, Αρνητικό	Πτ - Κ	
21	tryptase	Ανίχνευση επιπέδων τρυπτάσης στο αίμα ασθενών	μg/L	Πο - Σ	
22	atopy	Ατοπική ευαισθητοποίηση	Θετικό SPT, αρνητικό ιστορικό ή/και αρνητικά SPT, ύποπτο ιστορικό που δεν διερευνήθηκε	Πτ - Κ	
23	chrurticaria	Ιστορικό χρόνιας κνίδωσης	Ναι, Όχι	Πτ - Κ - Δ	Αναφέρεται ως μεταβλητή που λαμβάνει τιμές σε κλίμακα (scale)
24	familiarhistory	Υπαρξη οικογενειακού ιστορικού αλλεργίας	Ναι, Όχι		
25	provocation	DPT στο ενοχοποιούμενο φάρμακο	Δεν πραγματοποιήθηκε, Θετική, Αρνητική	Πτ - Κ	Αναφέρεται ως μεταβλητή που λαμβάνει τιμές σε κλίμακα (scale)
26	altprovocat1	DPT στο 1 ^ο εναλλακτικό φάρμακο	Δεν πραγματοποιήθηκε, Θετική, Αρνητική	Πτ - Κ	Αναφέρεται ως μεταβλητή που λαμβάνει τιμές σε κλίμακα (scale)
27	alternative1	Όνομα 1 ^{ου} εναλλακτικού φαρμάκου	χ/δ	Πτ - Κ	Αναφέρεται ως αλφαριθμητική (string) μεταβλητή

Πίνακας 8 συνέχεια...

28	altprovocat2	DPT σε 2 ^ο εναλλακτικό φάρμακο	Δεν πραγματοποιήθηκε, Θετική, Αρνητική	Πτ - Κ	Αναφέρεται ως μεταβλητή που λαμβάνει τιμές σε κλίμακα (scale)
29	alternative2	Όνομα 2 ^{ου} εναλλακτικού φαρμάκου	χ/δ		Αναφέρεται ως αλφαριθμητική (string) μεταβλητή
30	altprovocat3	DPT σε 3 ^ο εναλλακτικό φάρμακο	χ/δ	Πτ - Κ	Αναφέρεται ως μεταβλητή που λαμβάνει τιμές σε κλίμακα (scale)
31	alternative3	Όνομα 3 ^{ου} εναλλακτικού φαρμάκου	χ/δ	Πτ - Κ	Αναφέρεται ως αλφαριθμητική (string) μεταβλητή
32	apelefttherwshXwrisProklisi	Απελευθέρωση φαρμάκου χωρίς DPT	Ναι, Όχι	Πτ - Κ - Δ	Αναφέρεται ως μεταβλητή που λαμβάνει τιμές σε κλίμακα (scale)
33	apagoreusiXwrisProklisi	Απαγόρευση του φαρμάκου χωρίς DPT	Ναι, Όχι	Πτ - Κ - Δ	Αναφέρεται ως μεταβλητή που λαμβάνει τιμές σε κλίμακα (scale)
34	comments	Σχόλια	χ/δ	Πτ - Κ	Αναφέρεται ως αλφαριθμητική (string) μεταβλητή
35	WHO	Όνομα του ιατρού που πραγματοποίησε την εγγραφή στο υλικό	χ/δ	Πτ - Κ	Αναφέρεται ως αλφαριθμητική (string) μεταβλητή

Δ: διχοτομική μεταβλητή, Δι: διακριτή μεταβλητή, DPT: δοκιμασία πρόκλησης, ID: ενδοδερμική δοκιμασία (IntraDermal test), Κ: κατηγορική μεταβλητή, ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα, Πο: ποσοτική μεταβλητή, Πτ: ποιοτική μεταβλητή, Σ: συνεχής μεταβλητή, SPT: δερματική δοκιμασία δια νυγμού (Skin Prick Test), χ/δ: χωρίς δυνατότητα διάταξης

Πίνακας 9. Συστηματικά σφάλματα που εντοπίστηκαν στο αρχικό αρχειακό υλικό. Παρουσιάζονται οι κωδικοί των μεταβλητών (όπως στον Πίνακα 8) στις οποίες εντοπίστηκαν συστηματικά σφάλματα, καθώς και ο τύπος και η αιτιολόγηση για αυτά.

Μεταβλητή	Αιτιολόγηση
<i>Σφάλμα εξειδίκευσης</i>	
	Καταγραφή δεδομένων σε εξειδικευμένο κέντρο φαρμακευτικής αλλεργίας, χωρίς δυνατότητα επιλογής αντιπροσωπευτικού δείγματος του γενικού πληθυσμού
<i>Σφάλματα οδηγιών</i>	
	Ελλιπείς ή ασαφείς οδηγίες για την καταγραφή των δεδομένων
	Ελλιπής οριοθέτηση των τιμών και των χαρακτηριστικών των χρησιμοποιούμενων όρων
	Ασαφή επιστημονικά ερωτήματα/υποθέσεις
<i>Επίδραση Hawthorne</i>	
singleornot timereaction severity duration meantime minmeantime treatmentday chrurticaria familiarhistory	Αλλαγή της συμπεριφοράς και/ή της απόκρισης του ασθενούς όταν γνωρίζει ότι διερευνάται
<i>Σφάλματα σχεδιασμού</i>	
Απουσία μεταβλητών	Ελλείψεις σε ημερομηνίες (π.χ. γέννησης, αντίδρασης, κλινικής αξιολόγησης, δοκιμασιών) → αδυναμία εντοπισμού και διόρθωσης τυχόν λανθασμένων δεδομένων, π.χ. age1, age2, timereaction Απουσία καταγραφής συγχυτικών παραγόντων, όπως συγχωρηγούμενα φάρμακα, συννοσηρότητα, επάγγελμα, τόπος κατοικίας, επανεξέταση κ.ά.
sex reaction severity atopy churticaria familiarhistory altprovocat3 alternative3	Καταγραφή τιμών που δεν αντιστοιχούσαν σε κωδικό της εγγραφής και/ή αναφορά σε >1 κωδικούς για κάθε εγγραφή
name	Ανεπαρκής κωδικοποίηση των ασθενών
familiarhistory	Δεν καταγράφεται το αλλεργιογόνο στο θετικό ιστορικό αλλεργίας
age1 age2 specificdrug2	Ο κωδικός δεν αποδίδει ικανοποιητικά τα χαρακτηριστικά της μεταβλητής

Σφάλματα ορισμού	
offending specificdrug1 specificdrug2 alternative1 alternative2 alternative3	Μη οριοθετημένοι ορισμοί της ονομασίας και των κατηγοριών/ομάδων των φαρμάκων. Οι τιμές 'άλλα', 'διάφορα φάρμακα', 'άγνωστα' έχουν συγγενείς έννοιες, η δε χρήση τους ενδέχεται να διαφέρει μεταξύ των ατόμων που καταγράφουν τα δεδομένα και των χρόνων εγγραφής
provocation altprovocat1 altprovocat2 altprovocat3	Αναφορά σε >1 χαρακτηριστικό για κάθε εγγραφή, όπως η ανάγκη διενέργειας της δοκιμασίας, η πραγματοποίησή της ή όχι και το αποτέλεσμα της
specificdrug1 provocation alternative1 alternative2 alternative3 invivo20 churticaria apelefttherwshXwrisProklisi apagoreusiXwrisProklisi	Λανθασμένη καταχώρηση ως μεταβλητή που λαμβάνει τιμές σε κλίμακα (scale)
specificdrug2 WHO	Λανθασμένη καταχώρηση ως αλφαριθμητική (string) μεταβλητή
Σφάλματα εννοιών	
specificdrug2	Έλλειψη σαφήνειας στην ονομασία/κατηγορία του φαρμάκου π.χ. αναφορά του ίδιου φαρμάκου ως ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ΜΣΑΦ ή ποικίλα φάρμακα
meantime minmeantime	Επανάληψη μεταβλητής με καταγραφή δεδομένων σε διαφορετική μονάδα μέτρησης
Σφάλματα διαφορικής επιβεβαίωσης	
atopy	Χρήση διαφορετικών διαγνωστικών δοκιμασιών ¹
Σφάλματα μερικής επιβεβαίωσης	
invivo invivo20 invitro provocation altprovocat1 altprovocat2 altprovocat3	Στη δοκιμασία αναφοράς υποβλήθηκαν μόνο ορισμένα άτομα από τον πληθυσμό της μελέτης ¹

¹ σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για τη διάγνωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα φάρμακα (§Α3.3, Brockow et al., 2013), ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

Πίνακας 10. Συστηματικά σφάλματα που διορθώθηκαν πλήρως ή μερικώς στο νέο 'Αρχείο Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ'.

Σφάλμα/Μεταβλητή	Μεταβολή
<i>Σφάλματα σχεδιασμού</i>	
name	Νέα κωδικοποίηση των ασθενών με τη χρήση αύξοντων αριθμών (πλήρης)
age1 age2	Μετονομασία των κωδικών και διόρθωση των στοιχείων μετά από διασταύρωση των δεδομένων στις μεταβλητές age1, age2, timereaction (μερική)
<i>Σφάλματα ορισμού</i>	
specificdrug1 specificdrug2 alternative1 alternative2 alternative3	Καταχώρηση των φαρμάκων σύμφωνα με την ταξινόμηση στο σύστημα ATC/DDD του WHO (πλήρης)
provocation altprovocat1 altprovocat2 altprovocat3	Για κάθε μία από τις αρχικές μεταβλητές, τα δεδομένα μεταφέρθηκαν σε 2 νέες μεταβλητές, όπου καταγράφηκε (1) εάν διενεργήθηκε DPT, και (2) το αποτέλεσμα αυτής (θετικό – αρνητικό), αντιστοίχως (μερική)
specificdrug1 specificdrug2 provocation alternative1 alternative2 alternative3 churticaria apelefttherwshXwrisProklisi apagoreusiXwrisProklisi	Καταχώρηση ως ονομαστική (nominal) μεταβλητή (πλήρης)
WHO	Καταχώρηση ως ονομαστική (nominal) μεταβλητή (πλήρης)
<i>Σφάλματα εννοιών</i>	
meantime minmeantime	Συγχώνευση των μεταβλητών και ενιαία καταγραφή των δεδομένων χρησιμοποιώντας ως μονάδα μέτρησης τα λεπτά (min) (πλήρης)

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα, WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

Πίνακας 11. Συγκριτικός συγκεντρωτικός πίνακας των μεταβλητών του αρχικού αρχειακού υλικού και του νέου 'Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ'. Στα σχόλια αναφέρονται οι μεταβολές που πραγματοποιήθηκαν ώστε από τις πρώτες να προκύψουν οι δεύτερες.

Μεταβλητές στο αρχειακό υλικό	Μεταβλητές στο νέο αρχείο	Σχόλια
name	ID_num	Αλλαγή κωδικοποίησης ασθενών
singleornot	-	Αφαιρέθηκε ¹
reactionnumber	-	Αφαιρέθηκε ¹
reaction	Reaction	Διατήρηση μεταβλητής
meantime	Interval_time	Δημιουργία συνδυαστικής μεταβλητής και καταχώρηση δεδομένων σε λεπτά
minmeantime		
treatmentday	Treatmentday	Διατήρηση μεταβλητής
severity	Symptoms	Κανονικοποίηση των τιμών
chrurticaria	Chrurticaria	Διατήρηση μεταβλητής
duration	Duration	Διατήρηση μεταβλητής
offending		Αφαιρέθηκε ¹
invivo	SPTs	Διαχωρισμός διενέργειας δοκιμασίας και αποτελέσματος
	SPTs_result	
age1	Clinical_age	Συμπλήρωση ελλιπών δεδομένων (Reaction_age σε συνδυασμό με Timereaction: Clinical age = Reaction age + Timereaction)
age2	Reaction_age	Συμπλήρωση ελλιπών δεδομένων (Clinical_age σε συνδυασμό με Timereaction: Reaction age = Clinical age-Timereaction)
timereaction	Timereaction	Συμπλήρωση ελλιπών δεδομένων (Clinical_age σε συνδυασμό με Reaction_age)
sex	Gender	Διατήρηση μεταβλητής
specificdrug1	New_Class	Διόρθωση ομάδων φαρμάκων
specificdrug2	New_INN	Διόρθωση ονομασίας φαρμάκων
timereaction2	Timereaction2	Διατήρηση μεταβλητής
invivo20	-	Αφαιρέθηκε ¹
invitro	-	Αφαιρέθηκε ¹
tryptase	Tryptase	Διατήρηση μεταβλητής
atopy	Atopy	Αλλαγή κωδικοποίησης
familiarhistory	Familyhistory	Διατήρηση μεταβλητής

Πίνακας 11 συνέχεια...

provocation	Provocation_combinations	Δημιουργία συνδυαστικής μεταβλητής ώστε να περιλαμβάνονται όλες οι περιπτώσεις διενέργειας δοκιμασίας προκλήσης
altprovocat1		
altprovocat2		
altprovocat3		
-	Provocation_off_result	Δημιουργία μεταβλητής (αποτέλεσμα DPT στο ενοχοποιούμενο φάρμακο)
-	Provocation_1st_result	Δημιουργία μεταβλητής (αποτέλεσμα DPT στο 1 ^ο εναλλακτικό φάρμακο)
-	Provocation_2nd_result	Δημιουργία μεταβλητής (αποτέλεσμα DPT στο 2 ^ο εναλλακτικό φάρμακο)
-	Provocation_3rd_result	Δημιουργία μεταβλητής (αποτέλεσμα DPT στο 3 ^ο εναλλακτικό φάρμακο)
alternative1	INN_1st_alternative	Διόρθωση ονομασίας φαρμάκων
alternative2	INN_2nd_alternative	Διόρθωση ονομασίας φαρμάκων
alternative3	INN_3rd_alternative	Διόρθωση ονομασίας φαρμάκων
ApeleftherwshX wrisProklisi	Comments	Δημιουργία συνδυαστικής μεταβλητής
ApagoreusiXwris Proklisi		
comments		
WHO	Registrar	Αλλαγή κωδικοποίησης

Άπουσία εγγραφών λόγω επιλογής μόνο των περιπτώσεων αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ένα ΜΣΑΦ, DPT: δοκιμασία πρόκλησης, ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα,

Πίνακας 12. Περιγραφή των 31 μεταβλητών του 'Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ' (βλέπε §Α5).

A/A	Ονομασία	Ορισμός/Περιγραφή	Κωδικοί τιμών	Κατηγορία	Σχόλια
1	ID_num	Κωδικός ασθενούς	χ/δ	Πτ - Κ	
2	Reaction	Τύπος αντίδρασης	Άμεση, Επιβραδυνόμενη	Πτ - Κ - Δ	
3	Interval_time	Χρονικό διάστημα μεταξύ της λήψης του φαρμάκου και της εμφάνισης των συμπτωμάτων	Λεπτά	Πο - Σ	
4	Treatmentday	Ημέρα της φαρμακευτικής αγωγής κατά την οποία εμφανίστηκαν συμπτώματα	χ/δ	Πο - Σ	
5	Symptoms	Συμπτώματα της αντίδρασης υπερευαισθησίας	- Συμπτώματα που δεν υποδηλώνουν αλλεργία - Κηλιτοβλατιδώδες εξάνθημα - Κνίδωση-αγγειοοίδημα - Άλλα δερματικά συμπτώματα - Αναφυλαξία - Σοβαρή αναφυλαξία - Απειλητική για τη ζωή αναφυλαξία	Πτ - Κ	
6	Churticaria	Ιστορικό χρόνιας κνίδωσης	Ναι, Όχι	Πτ - Κ - Δ	
7	Duration	Διάρκεια των συμπτωμάτων	Ημέρες	Πο - Σ	
8	SPTs	Δερματικές δοκιμασίες	Πραγματοποιήθηκαν, Δεν πραγματοποιήθηκαν	Πτ - Κ - Δ	Στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ, οι δοκιμασίες που ενδείκνυνται είναι οι SPTs
9	SPTs_result	Αποτέλεσμα των δερματικών δοκιμασιών	Θετικό, αρνητικό	Πτ - Κ	
10	Clinical_age	Ηλικία ασθενούς κατά την κλινική εξέταση	Έτη	Πο - Δι	Αφαιρέθηκαν 3 εγγραφές με ελλιπή δεδομένα ώστε να επιλεχθούν μόνο οι εγγραφές που αφορούσαν ενήλικες ασθενείς
11	Reaction_age	Ηλικία ασθενούς κατά την αντίδραση	Έτη	Πο - Δι	

Πίνακας 12 συνέχεια...

12	Gender	Φύλο ασθενούς	Θήλυ, Άρρεν	Πτ - Κ - Δ	
13	Timereaction	Χρονικό διάστημα μεταξύ της αντίδρασης και της κλινικής αξιολόγησης	Μήνες	Πο - Σ	
14	New_Class	Ομάδα ενοχοποιούμενου φαρμάκου	- Ανιλίδες - Παράγωγα σαλικυλικού οξέος - Παράγωγα προπιονικού οξέος - Παράγωγα οξεικού οξέος - Κοξίμπες - Οξικάμες - Παράγωγα ανθρανυλικού οξέος - Άλλα ΜΣΑΦ	Πτ – Κ	Ταξινόμηση σύμφωνα με το σύστημα ATC/DDD του WHO
15	New_INN	Ονομασία ενοχοποιούμενου φαρμάκου	- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ - Ασεκλοφενάκη - Δεξιβουπροφαίνη - Δικλοφενάκη - Ετορικοξίμπη - Ιβουπροφαίνη - Ινδομεθακίνη - Κετοπροφαίνη - Λορνοξικάμη - Μελοξικάμη - Μεφαιναμικό οξύ - Ναπροξένη - Νιφλουμικό οξύ - Παρακεταμόλη - Παρεκοξίμπη - Πιροξικάμη - Σελεκοξίμπη - Τενοξικάμη	Πτ – Κ	Κοινόχρηστη ονομασία του φαρμάκου σύμφωνα με τον WHO

Πίνακας 12 συνέχεια...

18	Timereaction2	Χρονικό διάστημα μεταξύ της αντίδρασης και της διενέργειας των δερματικών δοκιμασιών	Μήνες	Πο - Σ	
19	Tryptase	Επίπεδα τρυπτάσης στο αίμα	μg/L	Πο - Σ	
20	Atopy	Ιστορικό ατοπίας	Θετικό SPT, αρνητικό SPT ή ιστορικό, ύποπτο ιστορικό που δεν διερευνήθηκε	Πτ - Κ	Ως ατοπικός θεωρείται ο ασθενής που εμφανίζει θετικές δερματικές δοκιμασίες σε οποιοδήποτε αντιγόνο (Bochenek, et al., 1996)
21	Familyhistory	Οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας	Ναι, Όχι		Θετικό ιστορικό έχει ο ασθενής, όταν μέλος της οικογένειάς του εμφανίζει αλλεργία σε οποιοδήποτε αντιγόνο
22	DPT_combinations	DPTs	DPT στο ενοχοποιούμενο, 1 ^ο εναλλακτικό, ενοχοποιούμενο & 1 ^ο εναλλακτικό, ενοχοποιούμενο & 1 ^ο & 2 ^ο εναλλακτικό, 1 ^ο & 2 ^ο εναλλακτικό, 1 ^ο , 2 ^ο & 3 ^ο εναλλακτικό φάρμακο, ή δεν έγινε πρόκληση	Πτ - Κ	Συνδυαστική μεταβλητή που προέκυψε από τα δεδομένα για κάθε ασθενή όλων των μεταβλητών που αφορούσαν DPTs
23	Provocation_off_result	Αποτέλεσμα της DPT στο ενοχοποιούμενο φάρμακο	Θετικό, Αρνητικό	Πτ - Κ - Δ	
24	Provocation_1st_result	Αποτέλεσμα της DPT στο 1 ^ο εναλλακτικό φάρμακο	Θετικό, Αρνητικό	Πτ - Κ - Δ	
25	Provocation_2nd_result	Αποτέλεσμα της DPT στο 2 ^ο εναλλακτικό φάρμακο	Θετικό, Αρνητικό	Πτ - Κ - Δ	
26	Provocation_3rd_result	Αποτέλεσμα της DPT στο 3 ^ο εναλλακτικό φάρμακο	Θετικό, Αρνητικό	Πτ - Κ - Δ	

-
-
-

Πίνακας 12 συνέχεια...

27	INN_1st_alternative	Ονομασία φαρμάκου που δοκιμάστηκε ως 1 ^ο εναλλακτικό στη DPT	- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ - Σελεκοξίμπη - Δικλοφενάκη - Νιμεσουλίδη - Παρακεταμόλη - Ιβουπροφαίνη - Πιροξικάμη	Πτ - Κ	Κοινόχρηστη ονομασία του φαρμάκου σύμφωνα με τον WHO
28	INN_2nd_alternative	Ονομασία φαρμάκου που δοκιμάστηκε ως 2 ^ο εναλλακτικό στη DPT	- Ακετυλοσαλικυλικό οξύ - Σελεκοξίμπη - Δικλοφενάκη - Παρεκοξίμπη - Πιροξικάμη	Πτ - Κ	Κοινόχρηστη ονομασία του φαρμάκου σύμφωνα με τον WHO
29	INN_3rd_alternative	Ονομασία φαρμάκου που δοκιμάστηκε ως 3 ^ο εναλλακτικό στη DPT	- Νιμεσουλίδη	Πτ - Κ	Κοινόχρηστη ονομασία του φαρμάκου σύμφωνα με τον WHO
30	Comments	Σχόλια	χ/δ	Πτ - Κ	Συνδυαστική μεταβλητή που προέκυψε από τα δεδομένα των μεταβλητών του αρχικού υλικού: comments, apeleftherwshXwrisProklisi apagoreusiXwrisProklisi
31	Registar	Υπεύθυνος καταχώρησης της εγγραφής στο αρχικό αρχειακό υλικό	1, 2, 3	Πτ - Κ	

A/A: αύξων αριθμός, Δ: διχοτομική μεταβλητή, Δι: διακριτή μεταβλητή, DPT: δοκιμασία πρόκλησης, Κ: κατηγορική μεταβλητή, ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα, NECD: δερματική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ, NERD: αναπνευστική νόσος που επιδεινώνεται από ΜΣΑΦ, ΝΙUA: κνίδωση/αγγειοοίδημα επαγόμενα από ΜΣΑΦ, Πσ: ποσοτική μεταβλητή, Πτ: ποιοτική μεταβλητή, Σ: συνεχής μεταβλητή, SNIUAA: κνίδωση/αγγειοοίδημα ή αναφυλαξία που επάγεται από μεμονωμένο ΜΣΑΦ, SPT: δερματική δοκιμασία δια νυγμού (Skin Prick Test), WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, χ/δ: χωρίς δυνατότητα διάταξης

Πίνακας 13. Συστηματικά σφάλματα που παρέμειναν ή προέκυψαν μετά την κανονικοποίηση του νέου 'Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ' (συγκριτικά με αυτά που εντοπίστηκαν στο αρχικό αρχειακό υλικό όπως αναφέρονται στον Πίνακα 9). Οι μεταβλητές αναφέρονται σύμφωνα με την κωδικοποίησή τους στο νέο αρχείο.

Σφάλμα/Μεταβλητή	Περιγραφή σφάλματος
<i>Συστηματικά σφάλματα που δεν κατέστη δυνατόν να διορθωθούν αναδρομικά</i>	
<i>Σφάλμα εξειδίκευσης</i>	
	Το υλικό ήταν αρχειακό και προερχόταν από εξειδικευμένο κέντρο φαρμακευτικής αλλεργίας χωρίς δυνατότητα προσθήκης νέων δεδομένων
<i>Επίδραση Hawthorne</i>	
Timereaction Symptoms Duration Interval_time Treatmentday Churticaria Familyhistory	Το υλικό ήταν αρχειακό και η απόκριση των ασθενών δεν ήταν δυνατόν να μεταβληθεί αναδρομικά
<i>Σφάλματα σχεδιασμού</i>	
Απουσία μεταβλητών	Δεν ήταν διαθέσιμα δεδομένα που αφορούσαν την ημερομηνία γέννησης, αντίδρασης, κλινικής αξιολόγησης ή/και διεξαγωγής των ΔΔ, ούτε πληροφορίες για συγχρηγούμενα φάρμακα, συννοσηρότητα, κ.ά.
<i>Σφάλματα διαφορικής επιβεβαίωσης</i>	
Atopy	Τα απαιτούμενα δεδομένα για την διάκριση των διαγνωστικών δοκιμασιών δεν ήταν διαθέσιμα ¹
<i>Συστηματικά σφάλματα που διορθώθηκαν μερικώς</i>	
<i>Σφάλματα οδηγιών</i>	
	Οριοθετήθηκαν οι τιμές και τα χαρακτηριστικά τους όπου ήταν εφικτό, ώστε να τεθούν σαφή επιστημονικά ερωτήματα
<i>Σφάλματα σχεδιασμού</i>	
Gender Reaction Symptoms Atopy Churticaria Familyhistory Provocation_combinations	Διορθώθηκαν και/ή προστέθηκαν τιμές/μεταβλητές όπου ήταν διαθέσιμα τα απαιτούμενα δεδομένα
<i>Σφάλματα καταγραφής</i>	
Reaction_age	Διορθώθηκαν οι εγγραφές όπου ήταν διαθέσιμα σχετικά δεδομένα. Παρέμειναν 22 εγγραφές με ελλιπή δεδομένα

Σφάλματα μερικής επιβεβαίωσης	
Provocation_combinations SPTs	Δεν ήταν δυνατή αναδρομικά η διάκριση των περιστατικών στα οποία δεν έγιναν ΔΔ ή DPTs από αυτά που δεν είχαν αντίστοιχη ένδειξη Η δημιουργία μεταβλητών για την καταγραφή του αποτελέσματος των δοκιμασιών διόρθωσε μερικώς το σφάλμα, εστιάζοντας μόνο στις περιπτώσεις όπου έγιναν ΔΔ ή DPTs

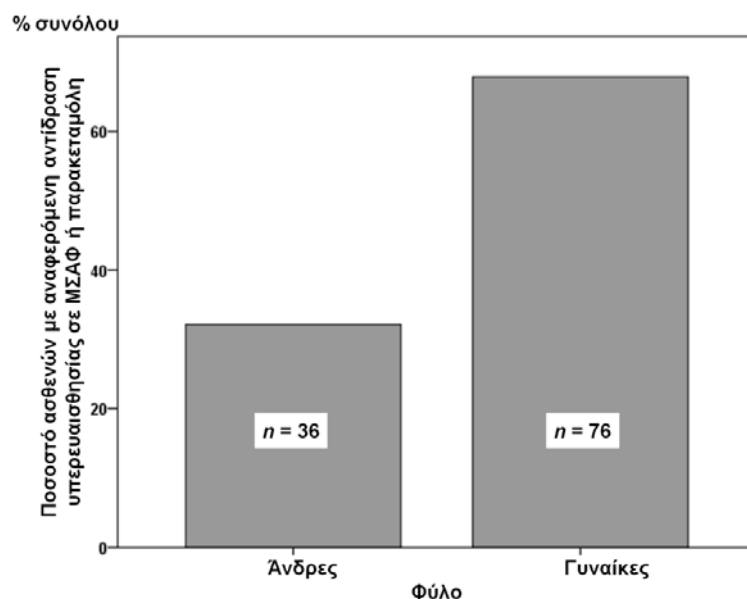
¹ σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για τη διάγνωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα φάρμακα (§A3.3, Brockow et al., 2013), ΔΔ: δερματική δοκιμασία, DPT: δοκιμασίες πρόκλησης, ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

Ερώτημα 3: Ποια είναι τα χαρακτηριστικά του δείγματος των ασθενών με αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη;

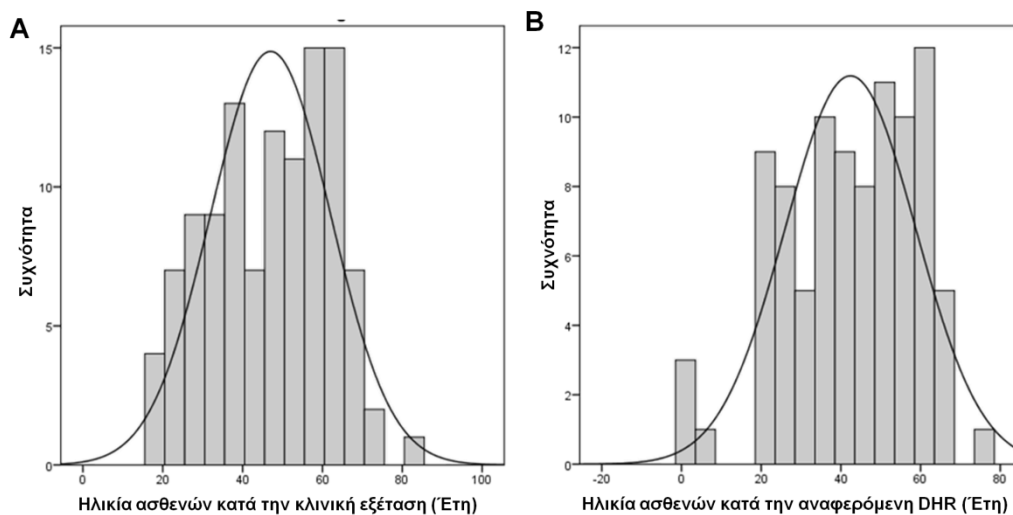
Γ3. Χαρακτηριστικά Ασθενών με Αναφερόμενες Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και την Παρακεταμόλη

Γ3.1. Φύλο και Ηλικία

Μετά την εξαίρεση των ανήλικων (<18 έτη) ασθενών ($n = 2$), καθώς και 3 ασθενών που δεν είχε καταγραφεί η ηλικία, συμπεριλήφθηκαν στο νέο αρχείο 112 ασθενείς. Από αυτούς, 76 (67,9%) ήταν γυναίκες και 36 (32,1%) άνδρες (Εικόνα 18). Κατά την κλινική αξιολόγηση, το εύρος της ηλικίας των ασθενών ακολουθούσε αρνητικά ασύμμετρη κατανομή (Εικόνα 19Α) και ήταν 18-83 έτη με διάμεση τιμή 49,0 έτη. Κατά την αναφερόμενη αντίδραση υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ ή παρακεταμόλη, το εύρος της ηλικίας των ασθενών ήταν 1-78 έτη, η διάμεση τιμή 42,4 έτη (20 ελλιπείς τιμές · 17,9%) και η κατανομή αρνητικά ασύμμετρη (Εικόνα 19Β) (βλέπε §A5.1).



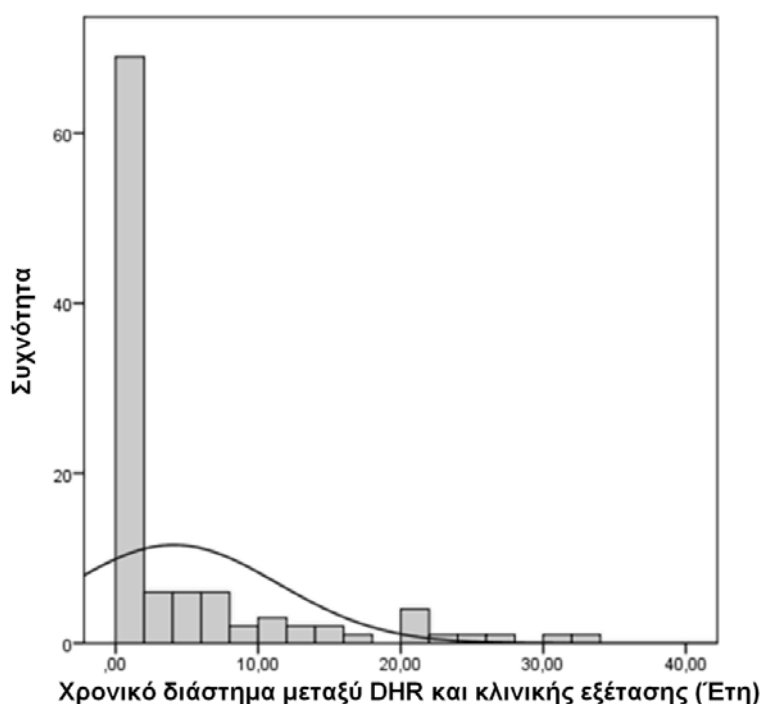
Εικόνα 18. Κατανομή των ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή παρακεταμόλη σύμφωνα με το φύλο (συνολικός αριθμός ασθενών $n = 112$).



Εικόνα 19. Κατανομή της ηλικίας των ασθενών με αναφερόμενη αντίδραση υπερευαισθησίας (DHR) σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή παρακεταμόλη κατά **(Α)** την κλινική αξιολόγηση ($S_{sk} = -0,178 \cdot n = 112 \cdot P < 0,01$ · δοκιμασία Shapiro-Wilk) και **(Β)** την εκδήλωση της αντίδρασης ($S_{sk} = -0,434 \cdot n = 92 \cdot P < 0,05$ · δοκιμασία Shapiro-Wilk).

Γ3.2. Χρόνος Προσέλευσης για Κλινική Εξέταση

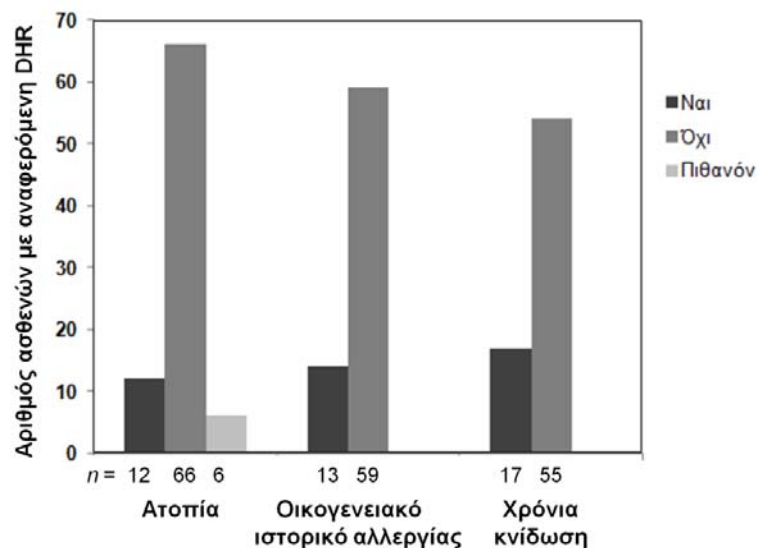
Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της DHR και της κλινικής εξέτασης ακολούθησε θετικά ασύμμετρη κατανομή (Εικόνα 20) με διάμεση τιμή 3 μήνες και εύρος 32 έτη (6 ελλιπείς τιμές · 5,4%). Άμεση προσέλευση παρατηρήθηκε στο 20,8% των ασθενών, ενώ το 52,8% και το 64,2% του συνόλου προσήλθε προς κλινική αξιολόγηση εντός 3 μηνών και 1 έτους από την αναφερόμενη DHR, αντίστοιχα (Εικόνα 20).



Εικόνα 20. Χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της αντίδρασης υπερευαισθησίας (DHR) σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή παρακεταμόλη και της κλινικής εξέτασης του ασθενούς ($S_{sk} = 2,160 \cdot n = 106 \cdot P < 0,001$ · δοκιμασία Shapiro-Wilk).

Γ3.3. Ιατρικό Ιστορικό

Οι ελλιπείς τιμές που αφορούσαν την ύπαρξη ή μη ιστορικού ατοπίας, χρόνιας κνίδωσης και/ή οικογενειακού ιστορικού αλλεργίας αποτελούσαν το 25,0%, 35,7% και 35,7% του συνόλου, αντίστοιχα. Η επεξεργασία των διαθέσιμων δεδομένων έδειξε ότι το 23,6%, 18,1% και 23,6% των ασθενών ανέφεραν ιστορικό ατοπίας, οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας ή χρόνιας κνίδωσης αντίστοιχα (Εικόνα 21). Από αυτούς, 4 ασθενείς ανέφεραν ιστορικό χρόνιας κνίδωσης και ατοπίας, ενώ 1 ασθενής ανέφερε χρόνια κνίδωση και οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας.



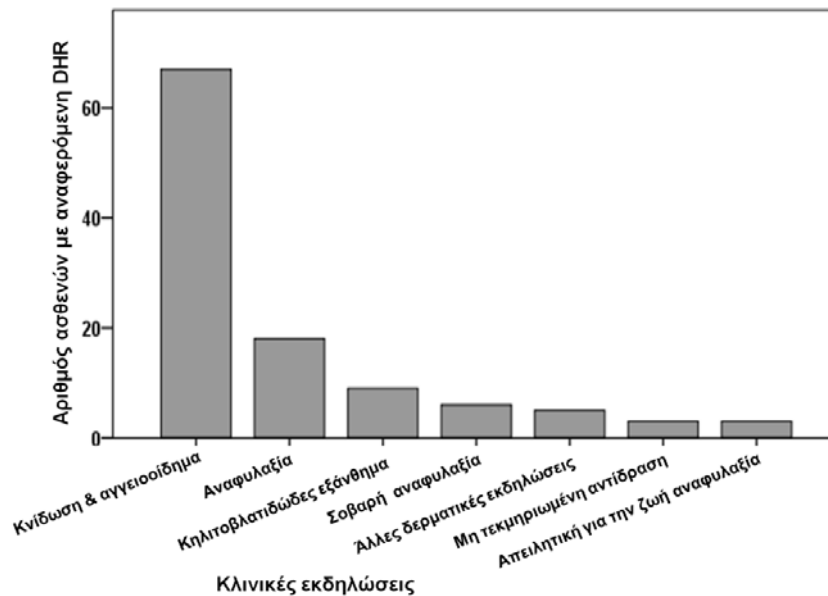
Εικόνα 21. Ιατρικό ιστορικό των ασθενών με αναφερόμενη αντίδραση υπερευαισθησίας (DHR) σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή παρακεταμόλη.

Ερώτημα 4: Ποια είναι τα χαρακτηριστικά των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη;

Γ4. Κλινική Εκδήλωση των Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ και Παρακεταμόλη

Γ4.1. Σημεία και Συμπτώματα

Στην πλειονότητά τους, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ ή παρακεταμόλη εκδηλώθηκαν από το δέρμα σε 81 ασθενείς (72,9% του συνόλου). Είκοσι επτά (24,3%) περιπτώσεις αφορούσαν αναφυλακτικές αντιδράσεις, 3 από τις οποίες (2,7% του συνόλου) διαγνώστηκαν ως απειλητικές για τη ζωή (Εικόνα 22). Σε 3 (2,7%) περιπτώσεις, η αναφερόμενη DHR δεν τεκμηριώθηκε από το κλινικό ιστορικό (Εικόνα 22). Οι πιο συχνές εκδηλώσεις ήταν κνίδωση & αγγειοοίδημα (68 ασθενείς · 61,3%) και αναφυλαξία (18 ασθενείς · 16,2%) (Εικόνα 23).



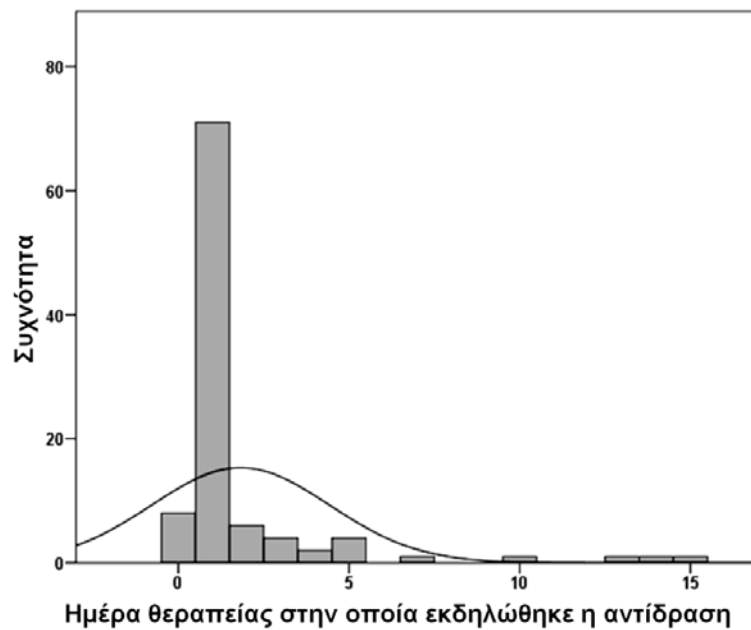
Εικόνα 22. Κλινικές εκδηλώσεις κατά τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας (DHR) σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή παρακεταμόλη ($n = 111$).

Γ4.2. Χαρακτηριστικά της Αντίδρασης

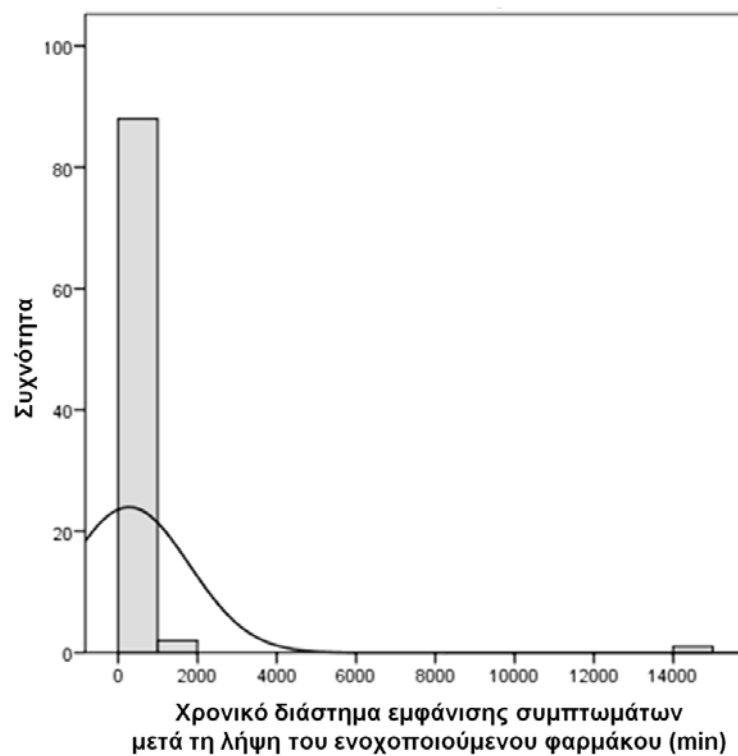
Τα συμπτώματα εκδηλώθηκαν κατά την πρώτη ημέρα λήψης ΜΣΑΦ ή παρακεταμόλης σε 78 ασθενείς (78,8%, $n = 99$) (Εικόνα 23).

Το χρονικό διάστημα εμφάνισης των συμπτωμάτων μετά τη λήψη του ενοχοποιούμενου φαρμάκου είχε εύρος από 1 λεπτό έως 10 ημέρες και διάμεση τιμή 30 λεπτά (51,6%, $n = 91$). Το 68,1% των ασθενών εμφάνισαν συμπτώματα εντός 1 ώρας, το 96,7% εντός 12 ωρών και το 98,9% εντός 24 ωρών από τη λήψη του φαρμάκου (Εικόνα 24). Πέντε ασθενείς ανέφεραν εκδήλωση της αντίδρασης πέραν των 10 ημερών μετά τη λήψη του φαρμάκου.

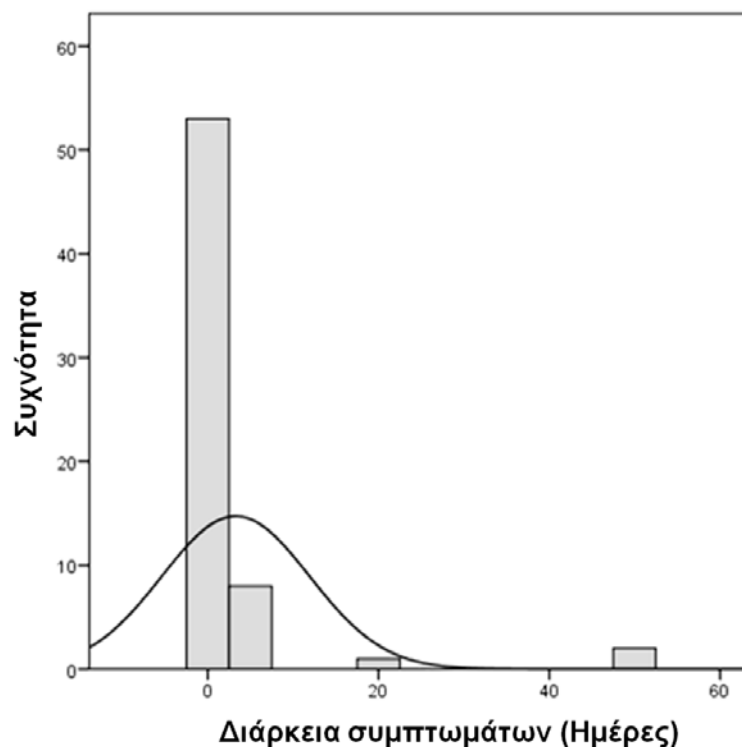
Η διάρκεια των συμπτωμάτων ήταν $3,3 \pm 8,7$ ($n = 64$) ημέρες με διάμεση τιμή 1 ημέρα (69,7% του συνόλου των ασθενών) και εύρος 0-49 ημέρες (Εικόνα 25).



Εικόνα 23. Ημέρα θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή παρακεταμόλη κατά την οποία εκδηλώθηκε αντίδραση υπερευαισθησίας (DHR). Η κατανομή ήταν θετικά ασύμμετρη ($S_{sk} = 3,630 \cdot n = 99 \cdot P < 0,001$ · δοκιμασία Shapiro-Wilk) με μέσο όρο $\pm$ σταθερή απόκλιση $1,8 \pm 2,6$ ημέρες, διάμεση τιμή 1 ημέρα και εύρος 0-15 ημέρες.



Εικόνα 24. Χρόνος εκδήλωσης της αντίδρασης μετά τη λήψη μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ή παρακεταμόλης. Η κατανομή ήταν θετικά ασύμμετρη ($S_{sk} = 9,234 \cdot n = 91 \cdot P < 0,001$ · δοκιμασία Shapiro-Wilk).



Εικόνα 25. Διάρκεια των συμπτωμάτων που εκδηλώθηκαν κατά την αντίδραση υπερευαισθησίας μετά τη λήψη μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ή παρακεταμόλης. Η κατανομή ήταν θετικά ασύμμετρη ($S_{sk} = 4,792 \cdot n = 64 \cdot P < 0,001$ · δοκιμασία Shapiro-Wilk).

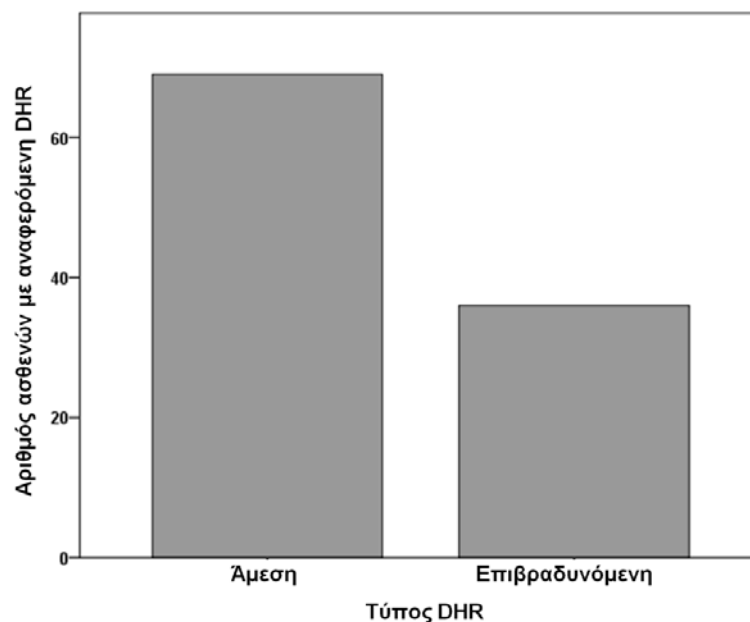
Ο χρόνος εκδήλωσης της αντίδρασης μετά τη λήψη του φαρμάκου δεν εμφάνισε σημαντική συσχέτιση ούτε με τη διάρκεια των συμπτωμάτων (Spearman's $\rho = 0,244 \cdot n = 55 \cdot P > 0,05$), ούτε με την ηλικία του ασθενούς κατά την αντίδραση (Spearman's $\rho = 0,206 \cdot n = 75 \cdot P > 0,05$) ή την κλινική εξέταση (Spearman's $\rho = 0,052 \cdot n = 91 \cdot P > 0,6$). Επίσης, δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ημέρας της θεραπείας στην οποία εκδηλώθηκαν τα συμπτώματα και της ηλικίας του ασθενούς κατά την αντίδραση (Spearman's $\rho = 0,112 \cdot n = 84 \cdot P > 0,3$) ή την κλινική εξέταση (Spearman's $\rho = -0,066 \cdot n = 99 \cdot P > 0,5$).

Αντίθετα, η ημέρα της θεραπείας συσχετίστηκε σημαντικά τόσο με τον χρόνο εκδήλωσης της αντίδρασης μετά τη λήψη του φαρμάκου (Spearman's $\rho = 0,447 \cdot n = 83 \cdot P < 0,001$), όσο και με τη διάρκεια των συμπτωμάτων (Spearman's $\rho = 0,409 \cdot n = 57 \cdot P < 0,01$).

Συνολικά, από τα διαθέσιμα δεδομένα προέκυψε ότι 68 περιπτώσεις (66,0%) αφορούσαν άμεσου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας και 35 (34,0%) επιβραδυνόμενου τύπου (Εικόνα 26). Ο τύπος της

αντίδρασης ήταν ανεξάρτητος από το φύλο του ασθενούς ($P > 0,5 \cdot n = 68 \cdot \text{Fisher's Exact Test}$). Όπως ήταν αναμενόμενο (§A2.2 · Demoly et al., 2014), τα συμπτώματα, ο χρόνος εμφάνισής τους τόσο κατά τη διάρκεια της αγωγής όσο και μετά τη λήψη του φαρμάκου, καθώς και η διάρκειά τους διέφεραν ανάλογα με τον τύπο της αντίδρασης ($P < 0,01 \cdot \text{Mann-Whitney U test}$).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η διαφορετική κατανομή του τύπου της αντίδρασης στους ασθενείς με ιστορικό χρόνιας κνίδωσης ($\text{Mann-Whitney U test} \cdot P < 0,05$). Όπως έδειξε το κριτήριο χ^2 , η συσχέτιση μεταξύ του τύπου της αντίδρασης και του ιστορικού χρόνιας κνίδωσης ήταν στατιστικά σημαντική ($\text{Fisher's Exact Test} \cdot P < 0,05 \cdot n = 65$). Η συνάφεια μεταξύ των δύο μεταβλητών ήταν μετρίως ισχυρή ($\text{Phi} = 0,290 \cdot P < 0,05$).



Εικόνα 26. Κατανομή των ασθενών σύμφωνα με τον τύπο της αντίδρασης υπερευαισθησίας (DHR) σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή παρακεταμόλη, όπως προσδιορίστηκε από το κλινικό ιστορικό (συνολικός αριθμός περιστατικών $n = 103$).

Ειδικότερα, το ποσοστό των ασθενών με ιστορικό χρόνιας κνίδωσης που εμφάνισαν άμεσου τύπου DHRs ήταν 85,7%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τις επιβραδυνόμενου τύπου DHRs ήταν 14,3% (Πίνακας 14, Εικόνα 27).

Πίνακας 14. Διερεύνηση με τη διαδικασία χ^2 της σχέσης μεταξύ του ιστορικού της χρόνιας κνίδωσης (CU) και του τύπου της αντίδρασης.

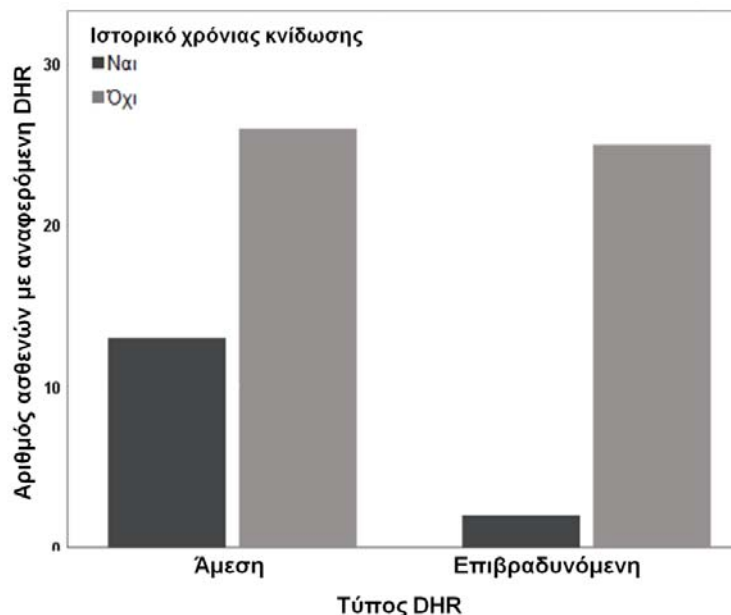
ΤΥΠΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ		CU		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Άμεση	Παρατηρούμενες συχνότητες	12	26	38
	Αναμενόμενες συχνότητες	8,2	29,8	38,0
	Ποσοστό εντός της αντίδρασης	31,6%	68,4%	100,0%
	Ποσοστό εντός της CU	85,7%	51,0%	58,5%
Επιβραδυνόμενη	Παρατηρούμενες συχνότητες	2	25	27
	Αναμενόμενες συχνότητες	5,8	21,2	27,0
	Ποσοστό εντός της αντίδρασης	7,4%	92,6%	100,0%
	Ποσοστό εντός της CU	14,3%	49,0%	41,5%
Σύνολο	Παρατηρούμενες συχνότητες	14	51	65
	Αναμενόμενες συχνότητες	14,0	51,0	65,0
	Ποσοστό εντός της αντίδρασης	21,5%	78,5%	100,0%
	Ποσοστό εντός της CU	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,457 ^a	1	,019		
Continuity Correction ^b	4,121	1	,042		
Likelihood Ratio	6,074	1	,014		
Fisher's Exact Test				,030	,018
Linear-by-Linear Association	5,373	1	,020		
N of Valid Cases	65				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,82.

b. Computed only for a 2x2 table



Εικόνα 27. Κατανομή των ασθενών με ή χωρίς ιστορικό χρόνιας κνίδωσης σύμφωνα με τον τύπο της αντίδρασης υπερευαισθησίας (DHR) σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή παρακεταμόλη (συνολικός αριθμός περιστατικών $n = 65$).

Οι ασθενείς χωρίς ιστορικό χρόνιας κνίδωσης εμφάνισαν άμεσου ή επιβραδυνόμενου τύπου DHRs σε ποσοστό 51,0% και 49,0%, αντίστοιχα (Εικόνα 27).

Αντίθετα, ο τύπος της αντίδρασης δεν συσχετίστηκε ούτε με το ιστορικό ατοπίας (Likelihood Ratio = 0,770 · df = 2 · $P > 0,6$), ούτε με το οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας ($P > 0,1$ · $n = 65$ · Fisher's Exact Test). Επίσης, η κλινική εκδήλωση της DHR (Εικόνα 22) δεν διέφερε ανάλογα με το ιστορικό χρόνιας κνίδωσης (Likelihood Ratio = 8,993 · df = 5 · $P > 0,1$) ή ατοπίας (Likelihood Ratio = 10,385 · df = 5 · $P > 0,5$), ούτε με το οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας (Likelihood Ratio = 5,213 · df = 6 · $P > 0,5$).

Ερώτημα 5: Ποιες είναι οι φαρμακολογικώς δραστικές ουσίες που ενοχοποιούνται κατά τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας;

Γ5. Ενοχοποιούμενα ΜΣΑΦ

Η συχνότητα εκδήλωσης DHRs κατά τη λήψη ΜΣΑΦ ή παρακεταμόλης παρουσιάζεται στον Πίνακα 14. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, το μεφαιναμικό οξύ και η δικλοφενάκη αναφέρονταν ως 1^ο, 2^ο και 3^ο πιο συχνά ενοχοποιούμενο φάρμακο, αντίστοιχα, και αποτελούσαν συνολικά το αναφερόμενο αίτιο στο 63,4% των υπό μελέτη DHRs (Πίνακας 15).

Πίνακας 15. Συχνότητα εκδήλωσης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα 18 ενοχοποιούμενα φάρμακα. Τα φάρμακα αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία (INN), τον κωδικό και την κατάταξη σε 8 ομάδες σύμφωνα με την ταξινόμηση στο σύστημα ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Πίνακας 1 · §B2.2.1).

Ομάδα Κοινόχρηστη ονομασία [Κωδικός ATC]	Συχνότητα (αρ. ασθενών)	Ποσοστό επί του συνόλου
Αναλγητικά – αντιπυρετικά		
Ανιλίδες	10	8,9%
• Παρακεταμόλη [N02BE01]	10	8,9%
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα		
Παράγωγα σαλικυλικού οξέος	30	26,8%
• Ακετυλοσαλικυλικό οξύ [N02BA01]	30	26,8
Παράγωγα οξεικού οξέος	20	17,9%
• Ινδομεθακίνη [M01AB01]	1	0,9
• Δικλοφενάκη [M01AB05]	18	16,1
• Ασεκλοφενάκη [M01AB16]	1	0,9
Οξικάμες	9	8,0%
• Πιροξικάμη [M01AC01]	2	1,8%
• Τενοξικάμη [M01AC02]	1	0,9%
• Λορνοξικάμη [M01AC05]	4	3,6%
• Μελοξικάμη [M01AC06]	2	1,8%
Παράγωγα προπιονικού οξέος	12	10,7%
• Ιβουπροφαίνη [M01AE01]	6	5,4%
• Ναπροξένη [M01AE02]	4	3,6%
• Κετοπροφαίνη [M01AE03]	1	0,9%
• Δεξιβουπροφαίνη [M01AE14]	1	0,9%
Παράγωγα ανθρανυλικού οξέος (φαιναμάτες)	23	20,5%
• Μεφαιναμικό οξύ [M01AG01]	23	20,5%
Κοξίμπες	7	6,3%
• Σελεκοξίμπη [M01AH01]	1	0,9%
• Παρεκοξίμπη [M01AH04]	1	0,9%
• Ετορικοξίμπη [M01AH05]	5	4,4%
Άλλα ΜΣΑΦ	1	0,9%
• Νιφλουμικό οξύ [M01AX02]	1	0,9%

Ερώτημα 6: Σχετίζονται οι ιδιότητες των ενοχοποιούμενων φαρμάκων με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς;

Γ6. Σχέση του Ενοχοποιούμενου Φαρμάκου με τα Χαρακτηριστικά του Ασθενούς

Γ6.1. Φύλο, Ηλικία και Χρόνος Προσέλευσης για Κλινική Εξέταση

Με βάση το κριτήριο χ^2 , βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ομάδας του ενοχοποιούμενου φαρμάκου και του φύλου του ασθενούς (Likelihood Ratio = 29,978 · df = 7 · $P < 0,001$). Η συνάφεια μεταξύ των δύο μεταβλητών ήταν ισχυρή (Cramer's $V = 0,469$ · $P < 0,01$). Ειδικότερα, οι άνδρες ασθενείς ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας κυρίως στα παράγωγα του σαλικυλικού (47,2%) και του οξεικού (19,4%) οξέος, ενώ οι γυναίκες ασθενείς ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας κυρίως στις φαιναμάτες (28,9%) και λιγότερο συχνά στα παράγωγα του σαλικυλικού (17,1%) και του οξεικού (17,1%) οξέος (Πίνακας 16).

Επίσης, όπως έδειξε το κριτήριο χ^2 , η συσχέτιση μεταξύ του ενοχοποιούμενου φαρμάκου και του φύλου του ασθενούς ήταν στατιστικά σημαντική (Likelihood Ratio = 30,720 · df = 17 · $P < 0,01$) (Πίνακας 17). Η συνάφεια μεταξύ των δύο μεταβλητών ήταν ισχυρή (Cramer's $V = 0,518$ · $P < 0,05$). Ειδικότερα, οι άνδρες ασθενείς ανέφεραν αντιδράσεις υπερευαισθησίας κυρίως στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ (47,2%) και λιγότερο συχνά στη δικλοφενάκη (19,4%), την ιβουπροφαίνη (11,1%) και την παρακεταμόλη (11,1%) (Πίνακας 17, Εικόνα 28). Αντίθετα, στις γυναίκες οι συχνότερες αναφερόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας ήταν στο μεφαιναμικό οξύ (28,9%), ακολουθούμενες από τις αντιδράσεις στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ (17,1%) και τη δικλοφενάκη (14,5%) (Πίνακας 17, Εικόνα 28).

Πίνακας 16. Διερεύνηση με τη διαδικασία χ^2 της σχέσης μεταξύ ομάδας φαρμάκου και φύλου του ασθενούς. Οι ομάδες των φαρμάκων αναφέρονται σύμφωνα με την ταξινόμηση στο σύστημα ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (§B2.2.1).

ΟΜΑΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ		ΦΥΛΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ		Σύνολο
		Άνδρες	Γυναίκες	
Ανιλίδες	Παρατηρούμενες συχνότητες	4	6	10
	Αναμενόμενες συχνότητες	3,2	6,8	10,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας	40,0%	60,0%	100,0%
	Ποσοστό εντός του φύλου	11,1%	7,9%	8,9%
Παράγωγα σαλικυλικού οξέος	Παρατηρούμενες συχνότητες	17	13	30
	Αναμενόμενες συχνότητες	9,6	20,4	30,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας	56,7%	43,3%	100,0%
	Ποσοστό εντός του φύλου	47,2%	17,1%	26,8%
Παράγωγα οξεικού οξέος	Παρατηρούμενες συχνότητες	7	13	20
	Αναμενόμενες συχνότητες	6,4	13,6	20,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας	35,0%	65,0%	100,0%
	Ποσοστό εντός του φύλου	19,4%	17,1%	17,9%
Παράγωγα προπιονικού οξέος	Παρατηρούμενες συχνότητες	5	7	12
	Αναμενόμενες συχνότητες	3,9	8,1	12,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας	41,7%	58,3%	100,0%
	Ποσοστό εντός του φύλου	13,9%	9,2%	10,7%
Οξικάμες	Παρατηρούμενες συχνότητες	0	9	9
	Αναμενόμενες συχνότητες	2,9	6,1	9,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας	0,0%	100,0%	100,0%
	Ποσοστό εντός του φύλου	0,0%	11,8%	8,0%
Φαιναμάτες	Παρατηρούμενες συχνότητες	1	22	23
	Αναμενόμενες συχνότητες	7,4	15,6	23,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας	4,3%	95,7%	100,0%
	Ποσοστό εντός του φύλου	2,8%	28,9%	20,5%
Κοξίμπες	Παρατηρούμενες συχνότητες	1	6	7
	Αναμενόμενες συχνότητες	2,3	4,8	7,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας	14,3%	85,7%	100,0%
	Ποσοστό εντός του φύλου	2,8%	7,9%	6,3%
Άλλα ΜΣΑΦ	Παρατηρούμενες συχνότητες	1	0	1
	Αναμενόμενες συχνότητες	,3	,7	1,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας	100,0%	0,0%	100,0%
	Ποσοστό εντός του φύλου	2,8%	0,0%	0,9%
Σύνολο	Παρατηρούμενες συχνότητες	36	76	112
	Αναμενόμενες συχνότητες	36,0	76,0	112,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας	32,1%	67,9%	100,0%
	Ποσοστό εντός του φύλου	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	24,673 ^a	7	,001
Likelihood Ratio	29,978	7	,000
Linear-by-Linear Association	16,207	1	,000
N of Valid Cases	112		

a. 7 cells (43,8%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,32.

Πίνακας 17. Διερεύνηση διαδικασία χ^2 της σχέσης μεταξύ φαρμακολογικώς δραστηκής ουσίας (Φάρμακο) και φύλου του ασθενούς. Τα φάρμακα αναφέρονται σύμφωνα με την ταξινόμηση στο σύστημα ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (§B2.2.1).

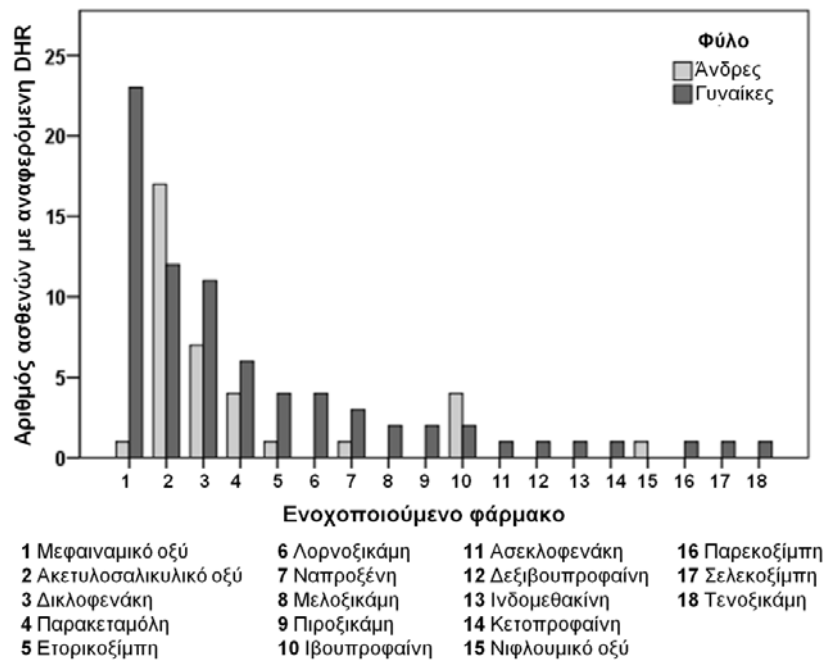
ΦΑΡΜΑΚΟ	ΦΥΛΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ							
	Παρατηρούμενες συχνότητες		Αναμενόμενες συχνότητες		Ποσοστό εντός του φύλου (%)		Ποσοστό εντός του φαρμάκου (%)	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	17	13	9,6	20,4	47,2	17,1	58,7	43,3
Ασεκλοφενάκη	0	1	0,3	0,7	0,0	1,3	0,0	100
Δεξιβουπροφαίνη	0	1	0,3	0,7	0,0	1,3	0,0	100
Δικλοφενάκη	7	11	5,8	12,2	19,4	14,5	38,9	61,1
Ετορικοξίμπη	1	4	1,6	3,4	2,8	5,3	20,0	80,0
Ιβουπροφαίνη	4	2	1,9	4,1	11,1	2,6	66,7	33,3
Ινδομεθακίνη	0	1	0,3	0,7	0	1,3	0,0	100
Κετοπροφαίνη	0	1	0,3	0,7	0	1,3	0,0	100
Λορνοξικάμη	0	4	1,3	2,7	0	5,3	0,0	100
Μελοξικάμη	0	2	0,6	1,4	0	2,6	0,0	100
Μεφαιναμικό οξύ	1	22	7,4	15,6	2,8	28,9	4,3	95,7
Ναπροξένη	1	3	1,3	2,7	2,8	3,9	25,0	75,0
Νιφλουμικό οξύ	1	0	0,3	0,7	2,8	0	100	0
Παρακεταμόλη	4	6	3,2	6,8	11,1	7,9	40,0	60,0
Παρεκοξίμπη	0	1	0,3	0,7	0	1,3	0	100
Πιροξικάμη	0	2	0,6	1,4	0	2,6	0	100
Σελεκοξίμπη	0	1	0,3	0,7	0	1,3	0	100
Τενοξικάμη	0	1	0,3	0,7	0	1,3	0	100
Σύνολο	36	76	36,0	76,0	100	100	32,1	67,9

♂: άνδρες, ♀: γυναίκες

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	30,004 ^a	17	,026
Likelihood Ratio	36,720	17	,004
Linear-by-Linear Association	11,268	1	,001
N of Valid Cases	112		

a. 29 cells (80,6%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,32.



Εικόνα 28. Κατανομή των ανδρών και γυναικών ασθενών σύμφωνα με το ενοχοποιούμενο φάρμακο για την εκδήλωση της αντίδρασης υπερευαισθησίας (DHR) (συνολικός αριθμός περιστατικών $n = 112$). Τα φάρμακα αναφέρονται σύμφωνα με την ταξινόμηση στο σύστημα ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (§B2.2.1).

Γ6.2. Ιατρικό Ιστορικό

Όσον αφορά το ιατρικό ιστορικό των ασθενών, το κριτήριο χ^2 δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας κνίδωσης και της ομάδας των φαρμάκων (Likelihood Ratio = 11,752 · df = 6 · $P > 0,05$) ή του κάθε ενοχοποιούμενου φαρμάκου (Likelihood Ratio = 16,349 · df = 16 · $P > 0,4$), ούτε μεταξύ του οικογενειακού ιστορικού αλλεργίας και της ομάδας των φαρμάκων (Likelihood Ratio = 10,195 · df = 7 · $P > 0,1$) ή του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά (Likelihood Ratio = 18,183 · df = 16 · $P > 0,3$). Επίσης, το ιστορικό ατοπίας του ασθενούς δεν σχετιζόταν με την DHR για κάθε ομάδα φαρμάκων (Likelihood Ratio = 20,755 · df = 14 · $P > 0,1$) ούτε με το ενοχοποιούμενο φάρμακο (Likelihood Ratio = 37,615 · df = 30 · $P > 0,1$).

Η ηλικία του ασθενούς κατά την εκδήλωση της DHR (Likelihood Ratio = 211,896 · df = 264 · $P > 0,9$) ή την κλινική εξέταση (Likelihood Ratio = 259,824 · df = 350 · $P > 0,9$) δεν σχετιζόταν με την ομάδα του

ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Η ηλικία του ασθενούς δεν σχετιζόταν ούτε με το ενοχοποιούμενο φάρμακο κατά την εκδήλωση της DHR (Likelihood Ratio = 254,750 · df = 572 · $P > 0,9$) ή την κλινική εξέταση (Likelihood Ratio = 333,936 · df = 850 · $P > 0,9$).

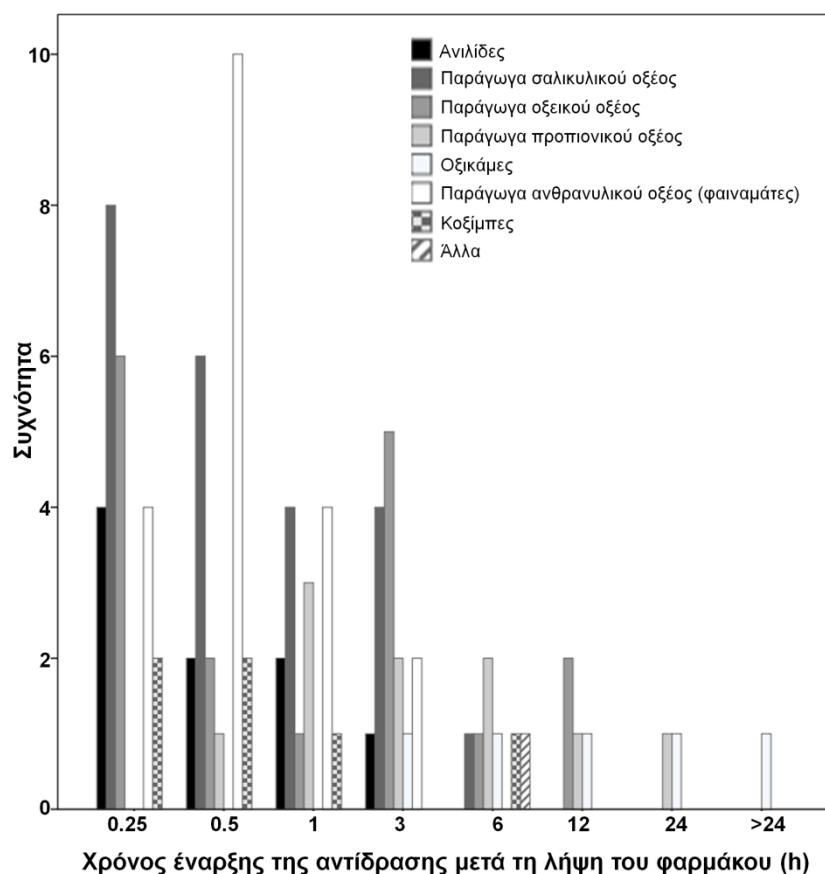
Επίσης, το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της DHR και της προσέλευσης του ασθενούς για κλινική εξέταση δεν σχετιζόταν ούτε με την ομάδα του ενοχοποιούμενου φαρμάκου (Likelihood Ratio = 145,710 · df = 217 · $P > 0,9$) ούτε με το ενοχοποιούμενο φάρμακο (Likelihood Ratio = 206,076 · df = 527 · $P > 0,9$).

Ερώτημα 7: *Σχετίζονται οι ιδιότητες των ενοχοποιούμενων φαρμάκων με τα χαρακτηριστικά της αντίδρασης όπως αυτά αναφέρονται στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς;*

Γ7. Σχέση του Ενοχοποιούμενου Φαρμάκου με τα Χαρακτηριστικά της Αντίδρασης με Βάση το Ατομικό Ιστορικό

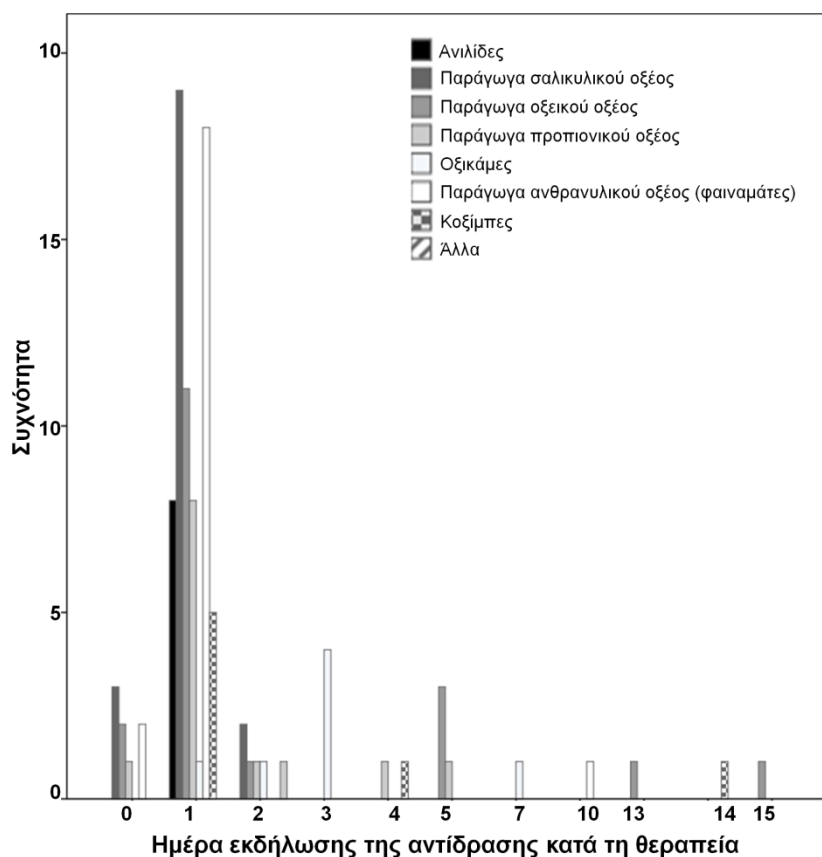
Γ7.1. Χρόνος Εκδήλωσης και Διάρκεια των DHR

Ο χρόνος εκδήλωσης της αντίδρασης μετά τη λήψη του φαρμάκου (Εικόνα 29) εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με τη φαρμακευτική ομάδα ($\chi^2 = 23,773 \cdot df = 7 \cdot P < 0,01 \cdot$ Kruskal–Wallis test) και με το ενοχοποιούμενο φάρμακο ($\chi^2 = 29,279 \cdot df = 14 \cdot P < 0,05 \cdot$ Kruskal–Wallis test). Επίσης, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της ημέρας της θεραπείας (Εικόνα 30) στην οποία εκδηλώθηκαν τα συμπτώματα με τη φαρμακευτική ομάδα ($\chi^2 = 22,088 \cdot df = 7 \cdot P < 0,01 \cdot$ Kruskal–Wallis test) και με το ενοχοποιούμενο φάρμακο ($\chi^2 = 37,947 \cdot df = 16 \cdot P < 0,01 \cdot$ Kruskal–Wallis test). Αντίθετα, η διάρκεια των συμπτωμάτων δεν σχετιζόταν ούτε με τη φαρμακευτική ομάδα ($\chi^2 = 5,492 \cdot df = 7 \cdot P > 0,4 \cdot$ Kruskal–Wallis test) ούτε με το ενοχοποιούμενο φάρμακο ($\chi^2 = 11,368 \cdot df = 12 \cdot P > 0,4 \cdot$ Kruskal–Wallis test).



Εικόνα 29. Χρόνος έναρξης των αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά τη λήψη του φαρμάκου για κάθε ομάδα φαρμάκων. Οι ομάδες των φαρμάκων αναφέρονται σύμφωνα με την ταξινόμηση στο σύστημα ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (§B2.2.1), (Likelihood Ratio = 79,543 · df = 70 · $P < 0,001$ · δοκιμασία χ^2), (Cramer's V = 0,444 · $P < 0,001$).

Όπως έδειξε το κριτήριο χ^2 , οι DHRs στην παρακεταμόλη εκδηλώθηκαν στο σύνολό τους (100%) κατά την 1^η ημέρα της θεραπείας, εντός 90 min από τη λήψη του φαρμάκου (Εικόνες 29, 30). Τα συμπτώματα εμφανίστηκαν 5, 15, 30, 60 και 90 min μετά τη λήψη του φαρμάκου στο 11,1%, 33,3%, 22,2%, 22,2% και 11,1% των ασθενών, αντίστοιχα.



Εικόνα 30. Ημέρα θεραπείας κατά την οποία εκδηλώθηκε η αντίδραση υπερευαισθησίας για κάθε ομάδα φαρμάκων. Οι ομάδες των φαρμάκων αναφέρονται σύμφωνα με την ταξινόμηση στο σύστημα ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (§B2.2.1), (Likelihood Ratio = 62,436 · df = 49 · $P < 0,01$ · δοκιμασία χ^2), (Cramer's V = 0,348 · $P < 0,01$).

Οι DHRs στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ εκδηλώθηκαν κατά την 1^η και 2^η ημέρα της θεραπείας σε ποσοστό 91,7% και 8,3%, αντίστοιχα (Εικόνα 30). Στο 82,7% των ασθενών η αντίδραση εμφανίστηκε εντός 90 min από τη λήψη του φαρμάκου (Εικόνα 29). Πιο αναλυτικά, τα συμπτώματα εκδηλώθηκαν 5, 15, 30, 60 και 90 min μετά τη λήψη του φαρμάκου στο 8,7%, 30,4%, 21,7%, 17,4%, 4,3% των ασθενών, αντίστοιχα. Τρεις ασθενείς (13,0%) ανέφεραν DHR στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ 3 h μετά τη λήψη, ενώ ένας ασθενής (4,3%) 6 h μετά τη λήψη του φαρμάκου.

Οι DHRs στα παράγωγα του οξεικού οξέος εμφανίστηκαν εντός μίας ημέρας από την έναρξη της θεραπείας σε ποσοστό 68,4% (Εικόνα 30). Ο χρόνος έναρξης της αντίδρασης μετά τη λήψη του φαρμάκου κυμάνθηκε από 5 min έως 12 h, ενώ 47,1 % των DHRs στα παράγωγα

του οξεικού οξέος εμφανίστηκαν ενός 30 min από τη λήψη του φαρμάκου (Εικόνα 29). Ιδιαίτερως για τη δικλοφενάκη που αφορούσε το 90% των DHRs στα παράγωγα του οξεικού οξέος, αναφέρθηκαν 3 περιπτώσεις εκδήλωσης της αντίδρασης κατά την 5^η ημέρα (17,6% των DHRs στη δικλοφενάκη), μία κατά τη 2^η ημέρα (5,9% των DHRs στη δικλοφενάκη), και δύο μετά τη 10^η ημέρα (11,8% των DHRs στη δικλοφενάκη) από την έναρξη της θεραπείας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελεί το εύρημα ότι 60,0% των DHRs στη δικλοφενάκη εκδηλώθηκαν ενός 15 min, ενώ στο 40,0% των περιπτώσεων η αντίδραση εμφανίστηκε μόλις 5 min μετά τη λήψη του φαρμάκου.

Το 75,0% των DHRs στα παράγωγα του προπιονικού οξέος εκδηλώθηκαν εντός μίας ημέρας από την έναρξη της θεραπείας (Εικόνα 30), συμπεριλαμβανομένων των DHRs στην ιβουπροφαίνη (50% των DHRs της ομάδας), η πλειονότητα των οποίων εκδηλώθηκε 1 - 6 h μετά τη λήψη του φαρμάκου (Εικόνα 29). Για τη ναπροξένη (33,3% των DHRs της ομάδας), οι DHRs εκδηλώθηκαν 3 - 24 h μετά τη λήψη του φαρμάκου, ενώ 2 περιπτώσεις αναφέρθηκαν κατά τη 4^η και 5^η (50% των DHRs στη ναπροξένη) ημέρα θεραπείας. Μία περίπτωση DHR στη δεξιβουπροφαίνη εμφανίστηκε 12 h μετά τη λήψη του φαρμάκου κατά τη 2^η ημέρα θεραπείας.

Οι DHRs στις οξικάμες εμφανίστηκαν κατά τη 3^η ημέρα θεραπείας σε ποσοστό 57% (Εικόνα 30). Γενικά, 80% των DHRs στις οξικάμες εκδηλώθηκε μετά τις 6 h από τη λήψη του φαρμάκου (Εικόνα 32). Από τις 4 συνολικά DHRs στη λορνοξικάμη (44,4% της ομάδας), οι 2 εκδηλώθηκαν την 1^η και την 2^η ημέρα (50% των DHRs στη λορνοξικάμη). Δύο αναφερόμενες DHR στη μελοξικάμη εκδηλώθηκαν 12 h και 18 h μετά τη λήψη του φαρμάκου, κατά την 3^η και 7^η ημέρα της θεραπείας, αντίστοιχα.

Το σύνολο των DHRs στις φαιναμάτες αφορούσε αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο μεφαιναμικό οξύ (100% της ομάδας). Στην πλειονότητα τους, αυτές οι DHRs εκδηλώθηκαν εντός μίας ημέρας από την έναρξη της θεραπείας (95,2%), ενώ αναφέρθηκε μία μόνο περίπτωση κατά τη 10^η ημέρα (4,8%) (Εικόνα 30). Ο χρόνος έναρξης

των DHRs στο μεφαιναμικό οξύ κυμάνθηκε από 5 min έως 2 h μετά τη λήψη του φαρμάκου, με το 77,9% να εκδηλώνεται εντός 30 min (Εικόνα 29).

Όσον αφορά τις κοξίμπες, η εκδήλωση των αναφερόμενων DHRs παρουσιάστηκε κυρίως κατά την 1^η ημέρα της θεραπείας (71,4%) και εντός 1 h (83,4%) από τη λήψη του φαρμάκου (Εικόνες 29, 30). Στην πλειονότητα τους το ενοχοποιούμενο φάρμακο ήταν η ετορικοξίμπη (71,4% της ομάδας), για την οποία αναφέρθηκε και μία περίπτωση DHR κατά τη 4^η ημέρα της θεραπείας. Η μόνη αναφερόμενη DHR στην παρεκοξίμπη εκδηλώθηκε 1 h μετά τη λήψη κατά την 14^η ημέρα της θεραπείας, ενώ μία DHR στη σελεκοξίμπη εκδηλώθηκε ενός 30 min από τη λήψη κατά την 1^η ημέρα της θεραπείας.

Τέλος, μία DHR στο νιφλουμικό οξύ εκδηλώθηκε 6 h μετά τη λήψη κατά τη 2^η ημέρα της θεραπείας (Εικόνες 29, 30).

Γ7.2. Κλινικές Εκδηλώσεις

Το κριτήριο χ^2 έδειξε ότι οι κλινικές εκδηλώσεις των DHRs διέφεραν ανάλογα με την ομάδα των ενοχοποιούμενων φαρμάκων (Likelihood Ratio = 67,260 · df = 42 · $P < 0,01$), αλλά δεν σχετίζονταν με κάθε φάρμακο ξεχωριστά (Likelihood Ratio = 93,569 · df = 102 · $P > 0,7$).

Συγκεκριμένα, 61,3% των DHRs εκδηλώθηκαν με κνίδωση και αγγειοοίδημα, ενώ 3 (2,7%) περιπτώσεις αφορούσαν απειλητική για τη ζωή αναφυλακτικές αντιδράσεις (2 στη δικλοφενάκη και 1 στο μεφαιναμικό οξύ (Πίνακας 18).

Στην πλειονότητά τους, οι DHRs στην παρακεταμόλη (90,0%), τις κοξίμπες (85,7%), τα παράγωγα του προπιονικού οξέος (75,0%), το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (72,4%) και τα παράγωγα του οξεικού οξέος (55,0%) εκδηλώθηκαν με κνίδωση και αγγειοοίδημα (Πίνακας 18, Εικόνα 31). Το 34,8% και το 17,4% των DHRs στο μεφαιναμικό οξύ εκδηλώθηκαν με αναφυλαξία ή σοβαρή αναφυλαξία, αντίστοιχα, και 55,6% των DHRs στις οξικάμες με κηλιτοβλατιδώδες εξάνθημα (Πίνακας 18, Εικόνα 31).

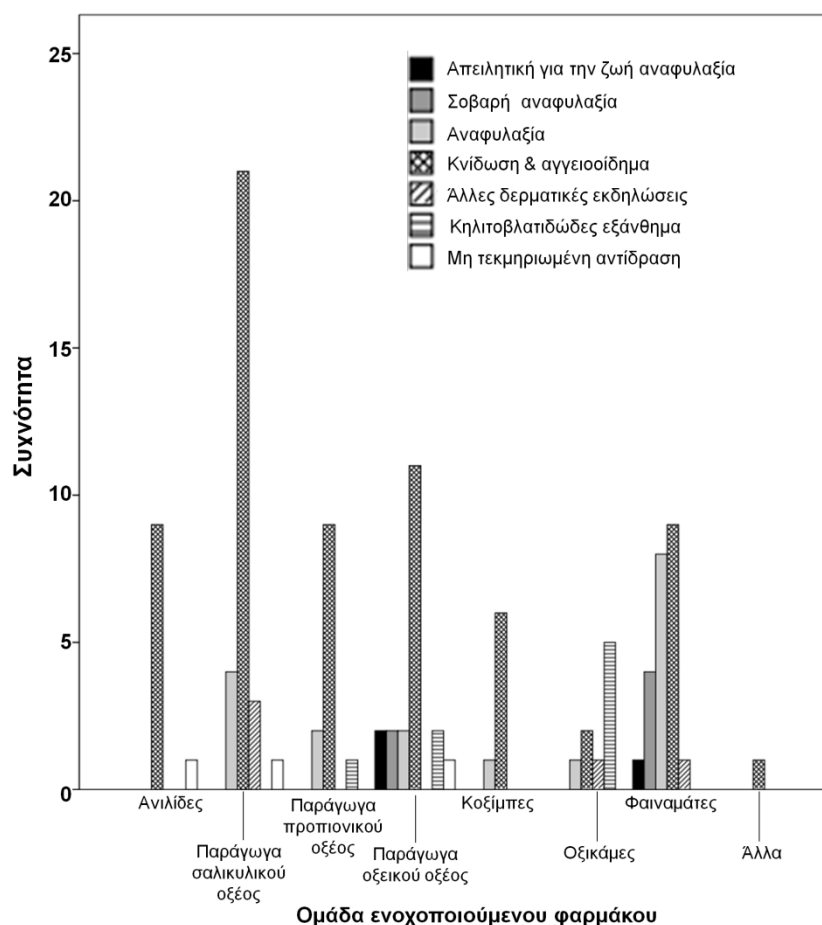
Πίνακας 18. Διερεύνηση με τη διαδικασία χ^2 της σχέσης μεταξύ συμπτωμάτων της αντίδρασης και ομάδας του ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Οι ομάδες των φαρμάκων αναφέρονται σύμφωνα με την ταξινόμηση στο σύστημα ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (§B2.2.1).

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ		ΟΜΑΔΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ								
		Ανιλίδες	Παράγωγα σαλικυλικού οξέος	Παράγωγα προπιονικού οξέος	Παράγωγα οξεικού οξέος	Κοξίμπες	Οξικάμες	Παράγωγα ανθρανυλικού οξέος	Άλλα	Σύνολο
Απειλητική για την ζωή αναφυλαξία	Παρατηρούμενες συχνότητες	0	0	0	2	0	0	1	0	3
	Αναμενόμενες συχνότητες	0,3	0,8	0,3	0,5	0,2	0,2	0,6	0,0	3,0
	Ποσοστό εντός των συμπτωμάτων (%)	0,0	0,0	0,0	66,7	0,0	0,0	33,3	0,0	100,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας (%)	0,0	0,0	0,0	9,5	0,0	0,0	4,3	0,0	2,7
Σοβαρή αναφυλαξία	Παρατηρούμενες συχνότητες	0	0	0	2	0	0	4	0	6
	Αναμενόμενες συχνότητες	0,5	1,6	0,6	1,1	0,4	0,5	1,2	0,1	6,0
	Ποσοστό εντός των συμπτωμάτων (%)	0,0	0,0	0,0	33,3	0,0	0,0	66,7	0,0	100,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας (%)	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	17,4	0,0	5,4
Αναφυλαξία	Παρατηρούμενες συχνότητες	0	4	2	2	1	1	8	0	18
	Αναμενόμενες συχνότητες	1,6	4,7	1,9	3,2	1,1	1,5	3,7	0,2	18,0
	Ποσοστό εντός των συμπτωμάτων (%)	0,0	22,2	11,1	11,1	5,6	5,6	44,4	0,0	100,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας (%)	0,0	13,8	16,7	10,0	14,3	11,1	34,8	0,0	16,2
Άλλα συμπτώματα από το δέρμα	Παρατηρούμενες συχνότητες	0	3	0	0	0	1	1	0	5
	Αναμενόμενες συχνότητες	0,5	1,3	0,5	0,9	0,3	0,4	1,0	0,0	5,0
	Ποσοστό εντός των συμπτωμάτων (%)	0,0	60,0	0,0	0,0	0,0	20,0	20,0	0,0	100,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας (%)	0,0	10,3	0,0	0,0	0,0	11,1	4,3	0,0	4,5
Κνίδωση - αγγειοοίδημα	Παρατηρούμενες συχνότητες	9	21	9	11	6	2	9	1	68
	Αναμενόμενες συχνότητες	6,1	17,8	7,4	12,3	4,3	5,5	14,1	0,6	68,0
	Ποσοστό εντός των συμπτωμάτων (%)	13,4	28,4	13,4	17,9	9,0	3,0	13,4	1,5	100,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας (%)	90,0	72,4	75,0	55,0	85,7	22,2	39,1	100,0	61,3
Κηλιτοβλατιδώδες εξάνθημα	Παρατηρούμενες συχνότητες	0	0	1	2	0	5	0	0	8
	Αναμενόμενες συχνότητες	0,7	2,1	0,9	1,4	0,5	0,6	0,0	0,0	8,0
	Ποσοστό εντός των συμπτωμάτων (%)	0,0	0,0	12,5	25,0	0,0	62,5	0,0	0,0	100,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας (%)	0,0	0,0	8,3	10,0	0,0	55,6	0,0	0,0	7,2
Μη τεκμηριωμένη αντίδραση	Παρατηρούμενες συχνότητες	1	1	0	1	0	0	0	0	3
	Αναμενόμενες συχνότητες	0,3	0,8	0,3	0,5	0,2	0,2	0,6	0,0	3,0
	Ποσοστό εντός των συμπτωμάτων (%)	33,3	33,3	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
	Ποσοστό εντός της ομάδας (%)	10,0	3,4	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,7

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	75,056 ^a	42	,001
Likelihood Ratio	67,260	42	,008
Linear-by-Linear Association	9,231	1	,002
N of Valid Cases	111		

a. 50 cells (89,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,03.



Εικόνα 31. Κλινική εκδήλωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας για κάθε ομάδα φαρμάκων. Οι ομάδες των φαρμάκων αναφέρονται σύμφωνα με την ταξινόμηση στο σύστημα ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (§B2.2.1).

Γ7.3. Τύπος της DHR

Το κριτήριο χ^2 έδειξε ότι ο τύπος της αντίδρασης, όπως διαγνώστηκε από το ιστορικό του ασθενούς, διέφερε ανάλογα με την ομάδα στην οποία ταξινομείται το ενοχοποιούμενο φάρμακο (Likelihood Ratio = 27,798 · df = 7 · $P < 0,001$). Η σχέση αυτή ήταν ισχυρή (Cramer's V = 0,505 · $P < 0,001$) (Πίνακας 19, Εικόνα 32).

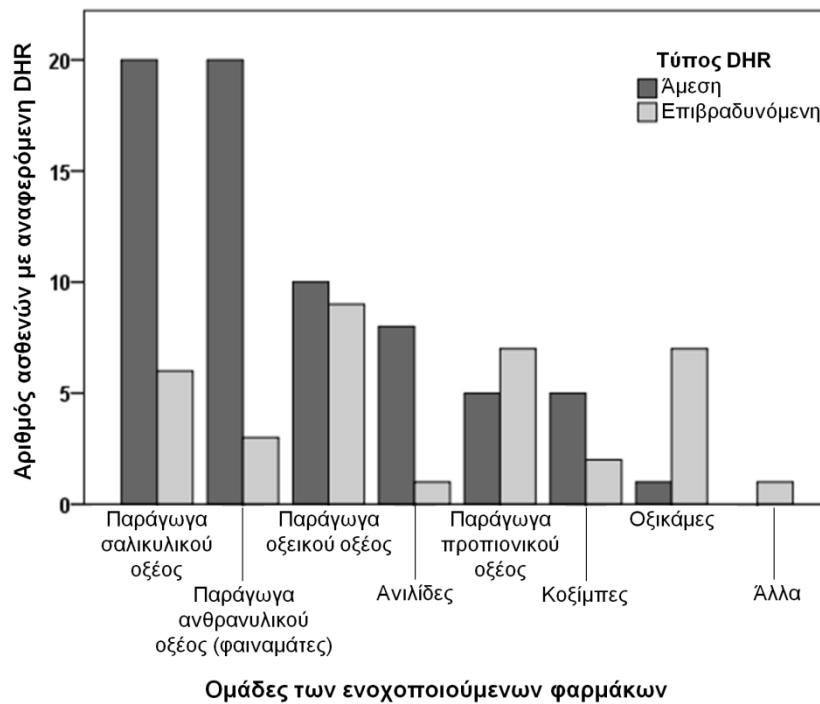
Πίνακας 19. Διερεύνηση με τη διαδικασία χ^2 της σχέσης μεταξύ του τύπου της αντίδρασης και της ομάδας του ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Οι ομάδες των φαρμάκων αναφέρονται σύμφωνα με την ταξινόμηση στο σύστημα ATC/DDD του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (§B2.2.1)

ΟΜΑΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ		ΤΥΠΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ	
		Άμεση	Επιβραδυνόμενη
Ανιλίδες	Παρατηρούμενες συχνότητες	8	1
	Αναμενόμενες συχνότητες	5,9	3,1
	Ποσοστό εντός του τύπου	11,8%	2,9%
	Ποσοστό εντός των ομάδων	88,9%	11,1%
Παράγωγα σαλικυλικού οξέος	Παρατηρούμενες συχνότητες	19	6
	Αναμενόμενες συχνότητες	16,5	8,5
	Ποσοστό εντός του τύπου	27,9%	17,1%
	Ποσοστό εντός των ομάδων	76,0%	24,0%
Παράγωγα προπιονικού οξέος	Παρατηρούμενες συχνότητες	5	7
	Αναμενόμενες συχνότητες	7,9	4,1
	Ποσοστό εντός του τύπου	7,4%	20,0%
	Ποσοστό εντός των ομάδων	41,7%	58,3%
Παράγωγα οξεικού οξέος	Παρατηρούμενες συχνότητες	10	9
	Αναμενόμενες συχνότητες	12,5	6,5
	Ποσοστό εντός του τύπου	14,7%	25,7%
	Ποσοστό εντός των ομάδων	52,6%	47,4%
Κοξίμπες	Παρατηρούμενες συχνότητες	5	2
	Αναμενόμενες συχνότητες	4,6	2,4
	Ποσοστό εντός του τύπου	7,4%	5,7%
	Ποσοστό εντός των ομάδων	71,4%	28,6%
Οξικάμες	Παρατηρούμενες συχνότητες	1	7
	Αναμενόμενες συχνότητες	5,3	2,7
	Ποσοστό εντός του τύπου	1,5%	20,0%
	Ποσοστό εντός των ομάδων	12,5%	87,5%
Παράγωγα ανθρανυλικού οξέος (φαιναμάτες)	Παρατηρούμενες συχνότητες	20	2
	Αναμενόμενες συχνότητες	14,5	7,5
	Ποσοστό εντός του τύπου	29,4%	5,7%
	Ποσοστό εντός των ομάδων	90,9%	9,1%
Άλλα ΜΣΑΦ	Παρατηρούμενες συχνότητες	0	1
	Αναμενόμενες συχνότητες	0,7	0,3
	Ποσοστό εντός του τύπου	0,0%	2,9%
	Ποσοστό εντός των ομάδων	0,0%	100,0%
Σύνολο	Παρατηρούμενες συχνότητες	68	35
	Αναμενόμενες συχνότητες	68,0	35,0
	Ποσοστό εντός του τύπου	100,0%	100,0%
	Ποσοστό εντός των ομάδων	66,0%	34,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	26,222 ^a	7	,000
Likelihood Ratio	27,798	7	,000
Linear-by-Linear Association	,069	1	,793
N of Valid Cases	103		

a. 7 cells (43,8%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,34.



Εικόνα 32. Κατανομή των ασθενών με άμεσου και επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας (DHR) σύμφωνα με την ομάδα στην οποία ταξινομείται το ενοχοποιούμενο φάρμακο (συνολικός αριθμός περιστατικών $n = 103$).

Όσον αφορά τη δραστική ουσία, η εκδήλωση της αναφερόμενης DHR διέφερε ως προς τον τύπο της (Likelihood Ratio = 41,872 · df = 16 · $P < 0,01$), η δε σχέση των δύο αυτών μεταβλητών ήταν ισχυρή (Cramer's $V = 0,596$, $P < 0,01$).

Συγκεκριμένα, οι αναφερόμενες αντιδράσεις στην παρακεταμόλη (88,9%), το μεφαιναμικό οξύ (90,9%), το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (76,0%), την ιβουπροφαίνη (66,7%) και την ετορικοξίμπη (60,0%) ήταν κυρίως άμεσου τύπου DHRs, ενώ 87,5% των ασθενών που ανέφεραν αντίδραση υπερευαισθησίας στις οξικάμες εκδήλωσαν επιβραδυνόμενου τύπου DHR (Πίνακας 19, Εικόνα 32).

Ερώτημα 8: Ποια είναι η διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών για την επιβεβαίωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ενοχοποιούμενα φάρμακα;

Ερώτημα 9: Ποια είναι τα χαρακτηριστικά των επιβεβαιωμένων περιστατικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη;

Γ8. Διαγνωστική Προσπέλαση των Ασθενών με Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ και Παρακεταμόλη

Γ8.1. Εργαστηριακές Εξετάσεις

Η διαγνωστική δοκιμασία που αφορούσε τα επίπεδα της τρυπτάσης στο αίμα δεν αξιολογήθηκε λόγω του μικρού αριθμού του δείγματος ($n = 7$).

Γ8.2. Δερματικές Δοκιμασίες δια νυγμού (SPTs)

Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ (§Α3.2, Kowalski et al., 2011 · Brockow et al., 2013 · Kowalski et al., 2013 · Blanca-López et al., 2015 · Demoly et al., 2014) διενεργήθηκαν SPTs σε 16 περιπτώσεις που αντιστοιχούσαν στο 14,3% των ασθενών που ανέφεραν DHRs. Το αποτέλεσμα των SPTs ήταν θετικό μόνο σε 2 περιπτώσεις.

Γ8.3. Δοκιμασίες Πρόκλησης

Τα αποτελέσματα των DPTs που διενεργήθηκαν σε 16 ασθενείς σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες και κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ (§Α3.2, Kowalski et al., 2011 · Brockow et al., 2013 · Kowalski et al., 2013 · Demoly et al., 2014 · Blanca-López et al., 2015) παρουσιάζονται στον Πίνακα 20.

Πίνακας 20. Δοκιμασίες πρόκλησης (DPT) που διενεργήθηκαν μετά τη λήψη του ιστορικού στους ασθενείς με αναφερόμενη αντίδραση υπερευαισθησίας σε ΜΣΑΦ ή παρακεταμόλη.

Φάρμακο στο οποίο διενεργήθηκε DPT	Συχνότητα DPT		Θετικό αποτέλεσμα DPT	
	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου	Αριθμός δοκιμασιών	%
Ενοχοποιούμενο	10	8,9%		
Ενοχοποιούμενο & 1 εναλλακτικό	3	2,7%		
Ενοχοποιούμενο & 2 εναλλακτικά	2	1,8%		
1 εναλλακτικό	24	21,4%	1	4,2%
2 εναλλακτικά	12	10,7%	2	16,7%
3 εναλλακτικά	1	0,9%		
Σύνολο	52	46,4%		

Γ8.4. Χαρακτηριστικά των Επιβεβαιωμένων Περιστατικών DHR σε ΜΣΑΦ και Παρακεταμόλη

Τελική διάγνωση ήταν διαθέσιμη για 82 ασθενείς (73,2%). Η αναφερόμενη αντίδραση δεν επιβεβαιώθηκε σε 24 ασθενείς (21,4%), ενώ 25 περιπτώσεις ήταν ασαφείς (22,3%). Η αναφερόμενη αντίδραση σε ΜΣΑΦ ή παρακεταμόλη επιβεβαιώθηκε σε 33 (29,5%) περιπτώσεις που αναφέρονται ως 'Επιβεβαιωμένα Περιστατικά DHR σε ΜΣΑΦ'.

Τα κύρια συγκριτικά αποτελέσματα της επεξεργασίας των δεδομένων του 'Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ' και των 'Επιβεβαιωμένων Περιστατικών DHR σε ΜΣΑΦ' παρουσιάζονται στον Πίνακα 21.

Πίνακας 21. Συγκριτικά αποτελέσματα της επεξεργασίας του 'Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ' και των 'Επιβεβαιωμένων Περιστατικών DHR σε ΜΣΑΦ'.

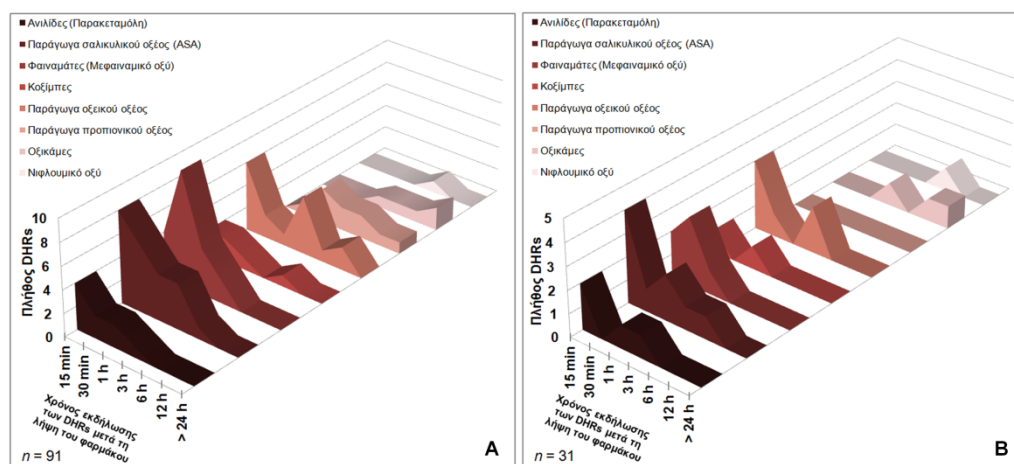
	Αρχείο Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ	Επιβεβαιωμένα Περιστατικά DHR σε ΜΣΑΦ
Χαρακτηριστικά των ασθενών		
Αριθμός ασθενών [#]	112	82
Γυναίκες: Άνδρες [#]	76:36 • 67,9%:32,1%	23:10 • 69,7%: 30,3%
Ηλικία ασθενών κατά την κλινική αξιολόγηση*	Διάμεσος: 49,0 έτη Εύρος: 65 έτη	Διάμεσος: 46,3 έτη Εύρος: 63 έτη
Ηλικία ασθενών κατά την αναφερόμενη DHR*	Διάμεσος: 42,4 έτη Εύρος: 77 έτη	Διάμεσος: 43,5 έτη Εύρος: 77 έτη
Χρονικό διάστημα μεταξύ της DHR και της κλινικής εξέτασης*	Διάμεσος: 3,0 μήνες Εύρος: 32 έτη	Διάμεσος: 2,1 μήνες Εύρος: 27 έτη
Ιστορικό χρόνιας κνίδωσης*	23,6%	10,0%
Ιστορικό ατοπίας*	23,6%	8,0%
Οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας*	18,1%	13,6%
Χαρακτηριστικά της DHR		
Κλινική εκδήλωση [#]	Από το δέρμα: 72,9% Αναφυλαξία: 24,3% Απειλητική για τη ζωή: 2,7%	Από το δέρμα: 69,7% Αναφυλαξία: 30,3% Απειλητική για τη ζωή: 6,1%
Εκδήλωση κατά την 1 ^η ημέρα θεραπείας*	78,8%	72,7%
Χρονικό διάστημα εκδήλωσης της DHR μετά τη λήψη του φαρμάκου* • Εκδήλωση εντός 1 h • Συσχέτιση χρόνου εκδήλωσης & ημέρας θεραπείας	Διάμεσος: 30 min Εύρος: 1 min -10 ημέρες 68,1% Spearman's <i>rho</i> <i>P</i> < 0,001 (<i>n</i> = 83)	Διάμεσος: 30 min Εύρος: 2 min - 18 h 71,0% Spearman's <i>rho</i> <i>P</i> < 0,01 (<i>n</i> = 30)
Διάρκεια συμπτωμάτων*	Διάμεσος: 1 ημέρα Εύρος: 49 ημέρες	Διάμεσος: 1 ημέρα Εύρος: 49 ημέρες
Τύπος DHR* • Συσχέτιση με το ιστορικό χρόνιας κνίδωσης	Άμεση: 66% Mann–Whitney U test <i>P</i> < 0,05 (<i>n</i> = 65) Άμεση: 85,7%	Άμεση: 76,7% Mann–Whitney U test <i>P</i> > 0,4 (<i>n</i> = 20)
Χαρακτηριστικά του φαρμάκου		
Αριθμός ενοχοποιούμενων/ υπεύθυνων φαρμάκων [#] Συχνότητα	18 (8 ομάδες) 1. ASA (26,8%) 2. Μεφαιναμικό οξύ (20,5%) 3. Δικλοφενάκη (16,1%) 4. Παρακεταμόλη (8,9%)	10 (7 ομάδες) 1. ASA (30,3%) 2. Μεφαιναμικό οξύ (18,2%) Δικλοφενάκη (18,2%) 4. Παρακεταμόλη (12,1%)
Συσχέτιση μεταξύ φαρμάκου και φύλου ασθενούς*	χ^2 , Likelihood Ratio = 30,720 · df = 17 · <i>P</i> < 0,01 1. Μεφαιναμικό οξύ (28,9%) 2. ASA (17,1%) 3. Δικλοφενάκη (14,5%) 4. Παρακεταμόλη (7,9%) ♀ ♂ 1. ASA (47,2%) 2. Δικλοφενάκη (19,4%) 3. Ιβουπροφαίνη (11,1%) Παρακεταμόλη (11,1%)	χ^2 , Likelihood Ratio = 15,451 · df = 9 · <i>P</i> = 0,079 1. ASA (30,4%) 2. Μεφαιναμικό οξύ (26,1%) 3. Δικλοφενάκη (13,0%) 4. Μελοξικάμη (8,7%) 1. ASA (30,0%) Δικλοφενάκη (30,0%) Παρακεταμόλη (30,0%) 4. Νιφλουμικό οξύ (10,0%)

Πίνακας 21 συνέχεια...

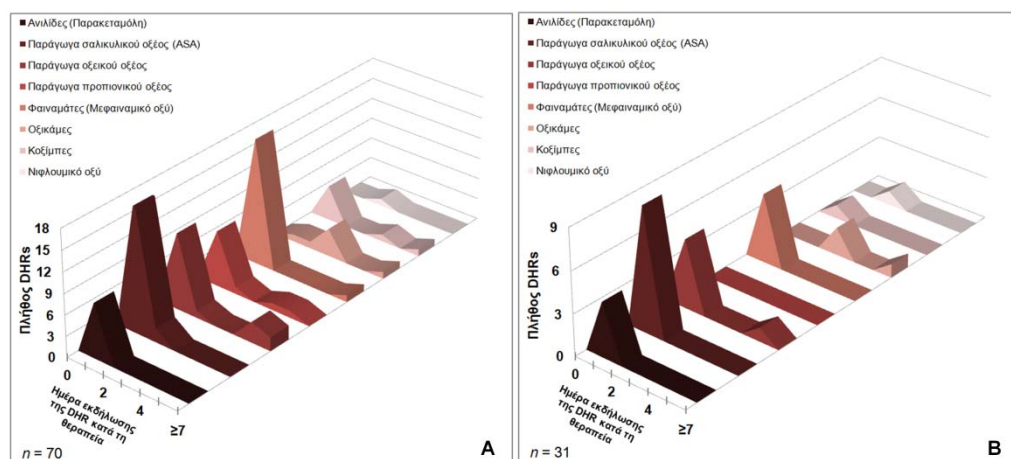
Συσχέτιση μεταξύ ομάδας φαρμάκου και χρόνου εκδήλωσης της DHR μετά τη λήψη του φαρμάκου*	Kruskal–Wallis test $\chi^2 = 29,279 \cdot df = 14 \cdot P < 0,05$	Kruskal–Wallis test $\chi^2 = 11,615 \cdot df = 8 \cdot P > 0,1$
Συσχέτιση μεταξύ ομάδας φαρμάκου και ημέρας εκδήλωσης της DHR κατά τη θεραπεία*	Kruskal–Wallis test $\chi^2 = 37,947 \cdot df = 16 \cdot P < 0,01$	Kruskal–Wallis test $\chi^2 = 25,412 \cdot df = 9 \cdot P < 0,01$
Συσχέτιση μεταξύ ομάδας φαρμάκου και διάρκειας των συμπτωμάτων*	Kruskal–Wallis test $\chi^2 = 5,492 \cdot df = 7 \cdot P > 0,4$	Kruskal–Wallis test $\chi^2 = 9,772 \cdot df = 57 \cdot P > 0,08$

†: $n = 1$, *: δεδομένα επί των διαθέσιμων στοιχείων, #: δεδομένα επί του συνόλου των ασθενών στο αρχείο ή στη συλλογή δεδομένων, ASA: ακετυλοσαλικυλικό οξύ, DHR: αντίδραση υπερευαισθησίας, ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

Η κατανομή των DHRs με βάση τον χρόνο εκδήλωσης της αντίδρασης μετά τη λήψη του φαρμάκου (Πίνακας 21) ήταν συγκρίσιμη στο 'Αρχείο Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ' και στα 'Επιβεβαιωμένα Περιστατικά DHR σε ΜΣΑΦ' (Εικόνα 33). Επίσης, η κατανομή των DHRs με βάση την ημέρα εκδήλωσης της αντίδρασης κατά τη θεραπεία, ήταν συγκρίσιμη στο 'Αρχείο Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ' και στα 'Επιβεβαιωμένα Περιστατικά DHR σε ΜΣΑΦ' (Εικόνα 34).



Εικόνα 33. Κατανομή των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (DHRs) σύμφωνα με τον χρόνο εκδήλωσης τους μετά τη λήψη του φαρμάκου για κάθε ομάδα στην οποία ταξινομείται το ενοχοποιούμενο/υπεύθυνο φάρμακο. Τα δεδομένα προέκυψαν από την επεξεργασία (Α) του 'Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ' και (Β) των 'Επιβεβαιωμένων Περιστατικών DHR σε ΜΣΑΦ'. (n : συνολικός αριθμός περιστατικών).



Εικόνα 34. Κατανομή των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (DHRs) σύμφωνα με την ημέρα της θεραπείας κατά την οποία εκδηλώθηκε η αντίδραση για κάθε ομάδα στην οποία ταξινομείται το ενοχοποιούμενο/υπεύθυνο φάρμακο. Τα δεδομένα προέκυψαν από την επεξεργασία **(Α)** του 'Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ' και **(Β)** των 'Επιβεβαιωμένων Περιστατικών DHR σε ΜΣΑΦ'. (n : συνολικός αριθμός περιστατικών).

Δ. Συμπεράσματα – Συζήτηση

Σκοπός της εργασίας ήταν η αξιολόγηση ενός αρχειακού υλικού 'Φαρμακευτικής Αλλεργίας', το οποίο βασιζόταν στα στοιχεία του ατομικού ιστορικού ασθενών που ανέφεραν DHRs, καθώς και στα αποτελέσματα των διαθέσιμων διαγνωστικών εξετάσεων (§A2.1 · Brockow et al., 2013). Η έρευνα χαρακτηρίζεται ως αναλυτική αναδρομική μελέτη παρατήρησης (Πίνακας 3 · Εικόνα 12 · Song and Chung, 2010 · Boyko, 2013 · Thiese, 2014 · Sessler and Imrey, 2015). Το ερευνητικό εργαλείο για τη διεξαγωγή και ολοκλήρωσή της ήταν δεδομένα που είχαν καταγραφεί από το 2007 έως το 2016, χωρίς παρέμβαση στη πορεία της αντίδρασης.

Κύριο στόχο της εργασίας απετέλεσε η προσπάθεια ανάδειξης συσχετίσεων μεταξύ των χαρακτηριστικών (α) των ασθενών με αναφερόμενες DHRs σε ΜΣΑΦ ή την παρακεταμόλη, (β) της αντίδρασης υπερευαισθησίας, και (3) του ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Η επιλογή των ΜΣΑΦ και της παρακεταμόλης βασίστηκε στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης DHRs στα φάρμακα αυτά, αρκετά από τα οποία είναι μη συνταγογραφούμενα σε πολλές χώρες, καθώς και στη μέχρι τώρα ανεπαρκή κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών των DHRs στα ΜΣΑΦ (Dona et al., 2011 · Kowalski et al., 2013 · Bianca-Lopez et al., 2017 · Pérez-Alzate et al., 2017).

Η χρήση βάσεων ή/και συλλογών δεδομένων για τη διεξαγωγή έρευνας διευκολύνεται ιδιαιτέρως από την εξέλιξη της τεχνολογίας και εμφανίζει μεγάλη άνθιση τα τελευταία χρόνια (Mittlestand and Floridi, 2016 · Holm and Ploug, 2017). Η δημιουργία και επεξεργασία τέτοιων βάσεων είναι δύσκολο εγχείρημα καθώς συμπυκνώνουν μεγάλο όγκο πληροφοριών. Όμως, η ορθή δομή και η κατάλληλη επεξεργασία μπορεί να αποτελέσει εξαιρετική πηγή γνώσεων για την ανάπτυξη προγνωστικών προτύπων, τον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου και τη διερεύνηση παθοβιολογικών διεργασιών (Cook and Collins, 2015 · Mittlestand and Floridi, 2016 · Holm and Ploug, 2017).

Όσον αφορά τις DHRs, αυτές εκδηλώνονται σε σχετικά μικρό ποσοστό του γενικού πληθυσμού (Dona et al., 2011 · Demoly et al., 2014 · Nissen et al., 2015). Ως αποτέλεσμα, για την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων απαιτείται συλλογή δεδομένων από μεγάλο αριθμό ασθενών. Παρά τους περιορισμούς, η στοχευμένη καταγραφή περιστατικών DHRs στα ΜΣΑΦ μειώνει σημαντικά τον απαιτούμενο όγκο των δεδομένων προς διερεύνηση και επιτρέπει την εξαγωγή αρχικών συμπερασμάτων, τα οποία δίνουν τη δυνατότητα σχεδιασμού μεγαλύτερων αξιόπιστων μελετών (Sessler and Imrey, 2015 · Holm and Ploug, 2017).

Το αρχειακό υλικό 'Φαρμακευτικής Αλλεργίας' ήταν αποθηκευμένο στο πρόγραμμα IBM SPSS, αν και δεν θεωρείται ως το ιδανικότερο μέσο καταγραφής ιατρικών δεδομένων. Ένα καταλληλότερο πρόγραμμα θα μπορούσε να βασίζεται στη γλώσσα SQL (Structured Query Language) η οποία, μεταξύ άλλων, επιτρέπει τη χρήση διάφορων επιπέδων ασφάλειας για την διαχείριση κλινικών δεδομένων (Dolezel, 2015). Παρόλα αυτά, το πρόγραμμα IBM SPSS διατηρήθηκε για την αποθήκευση και επεξεργασία του μερικώς κανονικοποιημένου 'Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ', κυρίως λόγω της σχετικής ευκολίας στη χρήση, της υπολογιστικής ικανότητάς του ως πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης δεδομένων, και της ευρείας και αποδεκτής εφαρμογής του στον επιστημονικό χώρο (Ali and Bhaskar, 2016).

Στο αρχικό αρχείο 'Φαρμακευτικής Αλλεργίας' είχαν συμπεριληφθεί δεδομένα που αφορούσαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε 173 φαρμακευτικές ουσίες και ήταν καταγεγραμμένα σε 35 μεταβλητές (Πίνακας 8) και 1704 εγγραφές. Το 80% των DHRs αφορούσε β-λακταμικά αντιβιοτικά, τα οποία αναφέρονται συχνά ως αιτία DHRs που εξαρτώνται από την IgE ή συμμετέχουν T-κύτταρα (Εικόνες 2, 3) (Torres et al., 2014b). Το 20% αφορούσε τις εξίσου συχνές DHRs σε ΜΣΑΦ (§Γ1 · Kowalski et al., 2013). Οι εγγραφές αυτές απετέλεσαν το 'Αρχείο Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ' (§Γ2), σύμφωνα με τους στόχους της μελέτης. Σε αυτό, συμπεριλήφθηκαν δεδομένα του ατομικού ιστορικού 112 ενηλίκων -κατά την προσέλευση και κλινική

αξιολόγηση- ασθενών με αναφερόμενη DHR σε ένα μόνο ΜΣΑΦ ή στην παρακεταμόλη, τα χαρακτηριστικά της αντίδρασης και τα στοιχεία των διαγνωστικών δοκιμασιών, όπου αυτά ήταν διαθέσιμα. Σημειώνεται ότι, για τη μελέτη των DHRs απαιτείται ο διαχωρισμός των δεδομένων που αναφέρονται σε παιδιά και ενήλικες, αφού η φυσιολογία και η φαρμακοκινητική, όπως ο μεταβολισμός των φαρμάκων, διαφέρουν μεταξύ των ομάδων αυτών (Bavdekar, 2013). Τα δεδομένα καταχωρήθηκαν τελικά σε 31 μεταβλητές (Πίνακας 12).

Η κανονικοποίηση του 'Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαίσθησίας στα ΜΣΑΦ' επιτεύχθηκε μερικώς (§B2.2.1, Γ2.1) μετά την απαλοιφή των διπλών εγγραφών και την επιδιόρθωση, όπου ήταν εφικτό, των συστηματικών σφαλμάτων που είχαν εντοπισθεί στο αρχειακό υλικό 'Φαρμακευτικής Αλλεργίας' (Εικόνα 14 · Πίνακες 8, 9). Τα δεδομένα που διορθώθηκαν στο σύνολό τους ήταν η κωδικοποίηση των ασθενών (§A4.2.1 · Εικόνα 13 · Deleger et al., 2014), η καταχώρηση των φαρμάκων σύμφωνα με την ταξινόμηση στο σύστημα ATC/DDD του WHO (www.whocc.no/atc_ddd_index/ · Πίνακας 1 · Rainsford, 2007 · Conaghan, 2012), και ο ορισμός, η οριοθέτηση και η κατηγορία των μεταβλητών, συμπεριλαμβανομένων των ιατρικών όρων (Πίνακες 10, 11), ώστε τα δεδομένα να είναι ομοιογενή και έγκυρα (Πίνακες 10, 11 · Τριχόπουλος και συν., 2001 · Krishnankutty et al., 2012 · Manja and Lakshminrusimha, 2014).

Λόγω της αναδρομικής επεξεργασίας των στοιχείων δεν κατέστη δυνατή η αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων οδηγιών, σχεδιασμού, εξειδίκευσης, διαφορικής και/ή μερικής επιβεβαίωσης καθώς και η επίδραση Hawthorne (Πίνακες 7, 9, 13 · Adebisi, 2010 · Manja and Lakshminrusimha, 2014 · Λύτρας 2015 · Maltenfort, 2015). Ιδιαίτερως, το σφάλμα οδηγιών (Πίνακας 7) που αφορά το πρωτοκόλλο και τις σαφείς γραπτές οδηγίες για τη συλλογή και καταγραφή των δεδομένων είναι βασικό μέρος κάθε ερευνητικής εργασίας. Στο πρωτόκολλο ορίζεται ο απώτερος σκοπός της συλλογής δεδομένων, η στατιστική ανάλυση που συνήθως ακολουθεί, καθώς και ο τρόπος με τον οποίο συλλέγονται και καταγράφονται τα δεδομένα (Huser et al., 2015).

Σημαντικός περιορισμός ήταν και η απουσία μεταβλητών για την καταγραφή ημερομηνιών (π.χ. γέννησης, αντίδρασης, κλινικής αξιολόγησης, δοκιμασιών), συγχυτικών παραγόντων, όπως, για παράδειγμα, συγχωρηγούμενα φάρμακα, συννοσηρότητα, επανεξέταση κ.ά (Πίνακες 6, 7, 9, 13 · Khan and Solensky, 2010 · Brockow et al., 2015). Επίσης, τα σφάλματα διαφορικής και/ή μερικής επιβεβαίωσης καθώς και η επίδραση Hawthorne (Πίνακες 7, 9, 13) δεν ήταν δυνατόν να αποφευχθούν, αφού, για τη διάγνωση των DHRs, είχαν ακολουθηθεί οι ισχύουσες οδηγίες για την ορθή κλινική πρακτική (§A3.3 · Brockow et al., 2013), οι δε ασθενείς γνώριζαν ότι διερευνώνται (§B1.1). Τέλος, η συλλογή των δεδομένων έγινε σε εξειδικευμένο κέντρο φαρμακευτικής αλλεργίας (σφάλμα εξειδίκευσης), χωρίς δυνατότητα επιλογής αντιπροσωπευτικού δείγματος του γενικού πληθυσμού (§A2.1, B.1.1 · Heinzerling et al., 2013 · Kowalski et al., 2013).

Αν και ο εύρος των τιμών ήταν μεγάλο για αρκετές μεταβλητές (Εικόνα 21), από την ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων του 'Αρχείου Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ' προέκυψαν τα παρακάτω κύρια συμπεράσματα:

- Το ιστορικό του ασθενούς και της αντίδρασης απετέλεσε το βασικό διαγνωστικό εργαλείο για τις υπό μελέτη DHRs. Οι *in vivo* διαγνωστικές δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν σε μικρό ποσοστό ασθενών με αναφερόμενες DHRs στα ΜΣΑΦ ή την παρακεταμόλη (Εικόνα 11, Πίνακας 20 · Kowalski et al., 2013 · Demoly et al., 2014 · Sousa-Pinto et al., 2017).
- Περίπου το 64% των ασθενών προσήλθε για κλινική εξέταση εντός 3 μηνών από την εκδήλωση της DHR (Εικόνα 20).
- Από τα 18 ενοχοποιούμενα φάρμακα, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, το μεφαιναμικό οξύ, η δικλοφενάκη και η παρακεταμόλη αναφέρθηκαν κατά σειρά συχνότητας ως αιτία πρόκλησης της αντίδρασης (Πίνακας 15).

- Η πλειονότητα των DHRs αναφέρθηκε από γυναίκες ασθενείς (Εικόνα 18), γεγονός που υποστηρίζεται από τις βιβλιογραφικές αναφορές συμπεριλαμβανομένης μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης που αφορά τις DHRs γενικότερα (Arikoglu et al., 2017 · Sousa-Pinto et al., 2017). Οι γυναίκες ανέφεραν αντιδράσεις κυρίως στο μεφαιναμικό οξύ, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και τη δικλοφενάκη. Αντίθετα, περίπου το ήμισυ των ανδρών ανέφεραν DHRs στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Πίνακας 17, Εικόνα 28).

Αν και στο αρχείο δεν είχε καταγραφεί η αιτιολογία λήψης του ενοχοποιούμενου φαρμάκου, οι διαφυλικές διαφορές στη συχνότητα αναφοράς των ενοχοποιούμενων φαρμάκων για την πρόκληση DHR μπορεί να οφείλονται σε διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στις προτιμήσεις, στη συμμόρφωση στην αναλγητική/αντιφλεγμονώδη θεραπεία, και/ή στην (παθο)φυσιολογία (Orotowsky et al., 2007 · Packard and Hilleman, 2016). Για παράδειγμα, το μεφαιναμικό οξύ, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και η δικλοφενάκη λαμβάνονται συχνά από τον γυναικείο πληθυσμό για την αντιμετώπιση της δυσμηνόρροιας (Livshits and Seidman, 2010 · Marjoribanks et al., 2015).

- Οι DHRs στα ΜΣΑΦ ή την παρακεταμόλη εκδηλώθηκαν κυρίως κατά την πρώτη ημέρα (~79%) λήψης της φαρμακευτικής αγωγής (Εικόνα 23). Οι περισσότεροι ασθενείς (~68%) ανέφεραν εμφάνιση των συμπτωμάτων εντός 1 ώρας από τη λήψη του ενοχοποιούμενου φαρμάκου (Εικόνα 24), και διάρκεια, στις περισσότερες περιπτώσεις (~70%) έως 24 ώρες (Εικόνα 25). Οι DHRs εκδηλώθηκαν κυρίως από το δέρμα (~73%) ή ως αναφυλακτικές αντιδράσεις (~24%) (Εικόνα 22).

Παρότι τα παραπάνω χαρακτηριστικά παραπέμπουν σε αντιδράσεις υπερευαισθησίας *Τύπου I* που μεσολαβούνται από IgE (Εικόνα 2), τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν τις DHRs στα ΜΣΑΦ ή την παρακεταμόλη δεν επαρκούν για την κατανόηση των υποκείμενων παθοβιολογικών διεργασιών (Fujii et al., 2008 · Dona et al., 2011 · Romano et al., 2012 · Kowalski et al., 2013 · Blanca-López et al., 2015 · Nissen et al., 2015). Παρόλα αυτά, στην

πλειονότητά τους (66%) τα περιστατικά χαρακτηρίστηκαν ως άμεσου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Εικόνα 26), σύμφωνα με την ταξινόμηση των DHRs με βάση την κλινική εικόνα (Εικόνα 8 · Bircher and Scherer, 2010 · Khan and Solensky, 2010 · Demoly et al., 2014).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι οι ασθενείς με ιστορικό χρόνιας κνίδωσης εμφάνισαν κυρίως άμεσου τύπου DHRs (86%) (Πίνακας 14, Εικόνα 27). Το αποτέλεσμα αυτό ήταν σύμφωνο με τις υπάρχουσες σχετικές αναφορές (Nissen et al., 2015). Είναι αποδεκτό ότι πλήθος παραγόντων μπορούν να συμβάλουν ή να επηρεάσουν την έναρξη ή/και την πρόοδο της DHR, όπως για παράδειγμα η οδός χορήγησης του φαρμάκου, το δοσολογικό σχήμα, η συγχορήγηση άλλων ουσιών, η φύση των αλλεργιογόνων στην περίπτωση ατοπίας ή οικογενειακού ιστορικού αλλεργίας κ.ά. (Demoly et al., 2014 · Arikoglu et al., 2017). Συνεπώς, μια πληρέστερη καταγραφή του ατομικού ιστορικού των ασθενών, των χαρακτηριστικών της αντίδρασης αλλά και των ενοχοποιούμενων φαρμάκων (Πίνακας 6), θα έδινε τη δυνατότητα πιο αξιόπιστης και εκτενούς αξιολόγησης παραγόντων που πιθανώς εμπλέκονται στις υπό μελέτη DHRs (Khan and Solensky, 2010 · Brockow et al., 2015).

- Οι DHRs στην παρακεταμόλη, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τα παράγωγα του προπιονικού και του οξεικού οξέος και τις κοζίμπες εκδηλώθηκαν κυρίως με κνίδωση και αγγειοοίδημα, ~35% των DHRs στο μεφαιναμικό οξύ εκδηλώθηκαν με αναφυλακτική αντίδραση, και ~56% των DHRs στις οξικάμες εμφανίστηκαν με κηλιτοβλατιδώδες εξάνθημα (Πίνακας 18 · Εικόνα 31).
- Μετά τη λήψη παρακεταμόλης, μεφαιναμικού οξέος, ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ιβουπροφαίνης και ετορικοξίμπης αναφέρθηκαν κυρίως άμεσου τύπου DHRs, ενώ οι DHRs στις οξικάμες εκδηλώθηκαν ως επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις (Πίνακας 19 · Εικόνες 32-34).
- Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελεί η διαπίστωση ότι τα στοιχεία που προέκυψαν από την επεξεργασία των δεδομένων του 'Αρχείου

Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ' ήταν σε μεγάλο βαθμό συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα στοιχεία που αφορούσαν τα 'Επιβεβαιωμένα Περιστατικά DHR σε ΜΣΑΦ' (Πίνακας 21 · Εικόνες 33, 34), παρά τη διαφορά στο μέγεθος του δείγματος.

ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Τα σχόλια και τα αποτελέσματα της εργασίας αποτελούν τη βάση για την πλήρη αξιοποίηση των διαθέσιμων πληροφοριών και τον σχεδιασμό πιο ολοκληρωμένων και εκτενών μελετών που στοχεύουν στην αξιόπιστη διερεύνηση των μηχανισμών που διέπουν τις DHRs στα ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη.

E. Βιβλιογραφία

Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. for ENDA, the EAACI interest group on drug hypersensitivity (2003) European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 58(9):854-863.

Adebiyi AO. (2010) Bias: a review of current understanding. *Afr J Med Med Sci* 39:241-248.

Ali Z, Bhaskar SB. (2016) Basic statistical tools in research and data analysis. *Indian J Anaesth* 60(9):662-669.

Arikoglu T, Aslan G, Yildirim DD, Batmaz SB, Kuyucu S. (2017) Discrepancies in the diagnosis and classification of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity reactions in children. *Allergol Int* 66(3):418-424.

Bavdekar SB. (2013) Pediatric clinical trials. *Perspect Clin Res* 4(1):89-99.

Bircher AJ, Scherer K. (2010) Delayed Cutaneous Manifestations of Drug Hypersensitivity. *Med Clin North Am* 94(4):711-725.

Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, Doña I, Torres-Jaén MJ, Canto G, Padilla-España L, Kidon M, Perkins JR, Blanca M. (2015) Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: Cross-intolerance reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 25:259-269.

Boyko EJ. (2013) Observational research – opportunities and limitations. *J Diabetes Complications* 27:642-648.

Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Lange L, Pfützner W, Mockenhaupt M, Ott H, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Sitter H, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Wurpts G, Zuberbier T, Merk HF. (2015) Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergol J Int* 24:94-105.

Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A, Terreehorst I, The ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group (2013) Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 68(6):702-712.

Caruana EJ, Roman M, Hernández-Sánchez J, Solli P. (2015) Longitudinal studies. *J Thorac Dis* 7:E537-E540.

Chavalarias D, Ioannidis JP. (2010) Science mapping analysis characterizes 235 biases in biomedical research. *J Clin Epidemiol* 63:1205-1215.

Conaghan PG (2012) A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 32(6):1491-1502.

Consalvi S, Biava M, Poce G. (2015) COX inhibitors: a patent review (2011 - 2014). *Expert Opin Ther Pat* 25:1357-1371.

Cook JA, Collins GS (2015) The rise of big clinical databases. *Br J Surgery* 102(2):93-101.

Deleger L, Lingren T, Ni Y, Kaiser M, Stoutenborough L, Marsolo K, Kouril M, Molnar K, Solti I. (2014) Preparing an annotated gold standard corpus to share with extramural investigators for de-identification research. *J Biomed Inform* 50:173-183.

Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park H-S, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY-H. (2014) International Consensus on drug allergy. *Allergy* 69(4):420-437.

Demoly P, Kropf R, Pichler WJ, Bircher A. (1999) Drug Hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 54(9):999-1003.

Dolezel D. (2015) How to use relational databases. Data retrieval with structured query language. *J AHIMA* 86:22-27.

Dona I, Blanca-López N, Jagemann LR, Torres MJ, Rondón C, Campo P, Gomez AI, Fernández J, Laguna JJ, Rosado A, Blanca M, Canto G. (2011) Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 66(11):1428-1433.

Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. (2017) Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 390:1996-2011.

Farooque S. (2011) Diagnosis and management of suspected drug allergies. *Prescriber* 22(8): 38-43.

Fernandez TD, Mayorga C, Guéant JL, Blanca M, Cornejo-García JA. (2013) Contribution of pharmacogenetics and transcriptomics to the understanding of the hypersensitivity drug reactions. *Allergy* 69(2): 150-158.

Fujii H, Kambe N, Fujisawa A, Kohno K, Morita E, Miyachi Y. (2008) Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy. *Allergol Int* 57:97-98.

Goodman JR, Grossman D. (2014) Aspirin and other NSAIDs as chemoprevention agents in melanoma. *Cancer Prev Res* 7(6): 557-564.

Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. (2013) The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 21:201-232.

Gruchalla SR. (2003) 10. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 111(2): 548-559.

Gunn PP, Fremont AM, Bottrell MM, Shugarman LR, Galegher J, Bikson T. (2004) The health insurance portability and accountability act privacy rule a practical guide for researchers. *Med Care* 42(4):321–327.

Hawkey CJ (2001) COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15(5): 801-820.

Hayat MJ. (2010) Understanding statistical significance. *Nurs Res* 59:219-223.

Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Bom AT, Wöhrl S, Maibach H, Lockey R. (2013) The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy* 3(1):3..

Hinz B, Brune K. (2002) Cyclooxygenase-2 – 10 years later. *J Pharmacol Exp Ther* 300:367-375.

Holm S, Ploug T. (2017) Big data and health research-The governance challenges in a mixed data economy. *J Bioeth Inq* 14(4):515-525.

Huser V, Sastry C, Breymaier M, Idriss A, Cimino JJ. (2015) Standardizing data exchange for clinical research protocols and case report forms: An assessment of the suitability of the Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) Operational Data Model (ODM). *J Biomed Inform* 57:88-99.

Jepsen P, Johnsen SP, Gillman MW, Sørensen HT. (2004) Interpretation of observational studies. *Heart* 90(8):956–960.

Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. (2010) Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 105:259-273.

Kaplowitz N. (2005) Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Natures Review Drug Discovery* 4:489-499.

Kent P, Hancock MJ. (2016) Interpretation of dichotomous outcomes: sensitivity, specificity, likelihood ratios, and pre-test and post-test probability. *J Physiother* 62:231-233.

Khan DA, Solensky R. (2010) Drug Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 125:126-137.

Kohler F. (2013) Statistiques et essais cliniques. ALN Editions, Nancy, France

Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. (2014) Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol* 61:639-649.

Koulias C, Aggelides X, Chliva C, Makris M. (2017) In vivo diagnostic procedures for IgE-mediated allergic disorders. In E. Tiligada and M. Ennis (Eds.) *Histamine receptors as drug targets, Methods in Pharmacology and Toxicology*. New York, USA, Springer Science+Business Media LLC: Chapter 15, pp. 433-472.

Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wohrl S, Makowska J. (2013) Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 68(10):1219–1232.

Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. (2011) Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 66(7): 818–829.

Krishnankutty B, Bellary S, Kumar NBR, Moodahadu LS. (2012) Data management in clinical research: An overview. *Indian J Pharmacol* 44(2):168-172.

Kuchinke W, Ohmann C, Verheij RA, van Veen EB, Arvanitis TN, Taweel A, Delaney BC. (2014) A standardised graphic method for describing data privacy frameworks in primary care research using a flexible zone model. *Int J Med Inform* 83:941-957.

Kushida CA, Nichols DA, Jadrnicek R, Miller R, Walsh JK, Griffin K. (2012) Strategies for de-identification and anonymization of electronic health record data for use in multicenter research studies. *Medical Care* 50(7):82-101.

Kwak SG, Kim JH (2017) Central limit theorem: the cornerstone of modern statistics. *Korean J Anesthesiol* 70:144-156.

Larsen IK, Småstuen M, Johannesen TB, Langmark F, Parkinc DM, Bray F, Møller B. (2009) Data quality at the Cancer Registry of Norway: An overview of comparability, completeness, validity and timeliness. *European Journal of Cancer*, 45(7):1218-1231.

Little JR, Rubin BD. (2002) Statistical analysis with missing data, 2nd edition. Wiley Interscience, New Jersey.

Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, Dickersin K, Emerson SS, Farrar JT, Frangakis C, Hogan JW, Molenberghs G, Murphy SA, Neaton JD, Rotnitzky A, Scharfstein D, Shih WJ, Siegel JP, Stern H. (2012) The prevention and treatment of missing data in clinical trials. *New Engl J Med* 367 (14):1355-1360.

Livshits A, Seidman DS. (2010) Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in gynecology. *Pharmaceuticals (Basel)* 3(7):2082-2089.

Maltenfort MG. (2015) Understanding a normal distribution of data. *J Spinal Disord Tech* 28:377-678.

Manja V, Lakshminrusimha S. (2014) Principles of use of biostatistics in research. *Neoreviews* 15:e133-e150.

Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. (2015) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* (7):CD001751.

Matucci A, Parronchi P, Vultaggio A, Rossi O, Brugnolo F, Maggi E, Romagnani S. (2004) Partial safety of the new COX-2 inhibitor rofecoxib in NSAIDs high sensitive patients. *Allergy* 59(10):1133–1134.

McHugh ML. (2013) The Chi-square test of independence. *Biochem Med* 23(2):143-149.

McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Undem BJ, Kulka M, Dong X. (2015) Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 519(7542):237-241.

Messaad D, Outtas O, Demoly P. (2004a) Hypersensibilité aux insulines. *Presse Med* 33(9):631-638.

Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. (2004b) Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 140(12):1001-1006.

Mittelstadt BD, Floridi L. (2016) The ethics of big data: current and foreseeable issues in biomedical contexts. *Sci Eng Ethics* 22:303-341. doi: 10.1007/s11948-015-9652-2.

Nayak BK, Hazra A. (2011) How to choose the right statistical test?. *Indian J Ophthalmol* 59(2):85-86.

Neamatullah I, Douglass MM, Lehman LH, Reisner A, Villarroel M, Long WJ, Szolovits P, Moody GB, Mark RG, Clifford GD. (2008) Automated

de-identification of free-text medical records. BMC Med Inform Decis Mak 8:32.

Nissen CV, Bindslén-Jensen C, Mortz CG. (2015) Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification of a Danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines. Clinical and Translational Allergy 5:10.

Opatowsky AR, McWilliams JM, Cannon CP. (2007) Gender differences in aspirin use among adults with coronary heart disease in the United States. J Gen Intern Med 22:55-61.

Overholser BR, Sowinski KM. (2008) Biostatistics primer: part 2. Nutr Clin Pract 23:76-84.

Overholser BR, Sowinski KM. (2007) Biostatistics primer: part I. Nutr Clin Pract 22:629-635.

Packard KA, Hilleman DE (2016) Adherence to therapies for secondary prevention of cardiovascular disease: a focus on aspirin. Cardiovasc Ther 34:415-422.

Patrono C. (2015) The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. J Am Coll Cardiol 66(1):74-85.

Pérez-Alzate D, Cornejo-García JA, Pérez-Sánchez N, Andreu I, García-Moral A, Agúndez JA, Bartra J, Doña I, Torres MJ, Blanca M, Blanca-López N, Canto G. (2017) Immediate reactions to more than 1 nsaid must not be considered cross-hypersensitivity unless tolerance to asa is verified. J Investig Allergol Clin Immunol 27:32-39.

Pernet C. (2015) Null hypothesis significance testing: a short tutorial. Version 3. F1000Res 4:621.

Pichler JW, Adam J, Watkins S, Wüillemin N, Yun J, Yerly D. (2015) Drug hypersensitivity: How drugs stimulate T cells via pharmacological interaction with immune receptors. Int Arch Allergy Immunol 168(1):13-24.

Rainsford KD (2007) Anti-inflammatory drugs in the 21st century. Subcell Biochem 42:3-27.

Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M. (2015a) Common pitfalls in statistical analysis: "P" values, statistical significance and confidence intervals. Perspect Clin Res 6:116-117.

Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M. (2015b) Common pitfalls in statistical analysis: Clinical versus statistical significance. (2015) Perspect Clin Res 6:169-170.

Regan J, Smith L. (2009) HIPAA impacting patient medical information. Tenn Med 102:41-42.

Romano A, Scala E, Rumi G, Gaeta F, Caruso C, Alonzi C, Maggioletti M, Ferrara R, Palazzo P, Palmieri V, Zeppilli P, Mari A. (2012)

Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 42:1643-1653.

Rothstein MA. (2013) HIPAA Privacy Rule 2.0. *J Law Med Ethics* 41:525-528.

Sanz ML, Gamboa PM, García-Figueroa BE, Ferrer M. (2010) *In vitro* diagnosis of anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy* 95:125-140.

Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, Demoly P. (2015) Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clin Transl Allergy* 5:31.

Sessler DI, Imrey PB. (2015) Clinical research methodology 2: Observational clinical research. *Anesth Analg* 121:1043-1051.

Song JW, Chung KC. (2010) Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg* 126:2234-2242.

Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER (2017) Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol* 119:362-373.e2.

Sukasem C, Puangpetch A, Medhasi S, Tassaneeyakul W. (2014) Pharmacogenomics of drug-induced hypersensitivity reactions: challenges, opportunities and clinical implementation. *Asian Pac J Allergy Immunol* 32(2):111-123.

Süleyman H, Demircan B, Karagoz Y. (2007) Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep* 59(3):247-258.

Thiese MS. (2014) Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Med (Zagreb)* 24:199-210.

Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. (2014a) Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 34:507-524, vii-viii.

Torres MJ, Mayorga C, Blanca-López N, Blanca M (2014b) Hypersensitivity reactions to beta-lactams. *EXS* 104:165-184.

Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. (1998) Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 38:97-120.

Vane JR, Botting RM. (1998) Mechanism of action of antiinflammatory drugs. *Int J Tissue React* 20:3-15.

Vervloet D, Durham S. (1998) Adverse reactions to drugs. *Br Med J* 316:1511-1514.

Wassertheil-Smoller S, Kim MY. (2010) Statistical Analysis of Clinical Trials. *Sem Nucl Med* 40(5):357-363.

Whiting PF, Davenport C, Jameson C, Burke M, Sterne JA, Hyde C, Ben-Shlomo Y. (2015) How well do health professionals interpret diagnostic information? A systematic review. *BMJ Open* 5:e008155.

Yun J, Cai F, Lee FJ, Pichler WJ. (2016) T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance. Asia Pac Allergy 6(2):77-89.

Γαλάνης Π. (2009) Στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης δεδομένων. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 26:699-711.

Λύτρας Θ. (2015) Το συστηματικό σφάλμα (bias) στην επιδημιολογική έρευνα. <http://eclass.uth.gr/eclass/modules/document/file.php/DIB199/Lecture%209.pdf>, 27/12/2017

Μπρούρου Δ. (2016) Στατιστική ανάλυση δεδομένων με ακραίες και ελλιπούς τιμές. Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία, Διατμηματικό Π.Μ.Σ. «Μαθηματικά των υπολογιστών και των αποφάσεων», Τμήματα Μαθηματικών και Μηχανικών Η/Υ & Πληροφορικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Παπαδάκη Κ.Σ. (2009) Αξιολόγηση Στατιστικών Μεθοδολογιών για την Διαχείριση Δεδομένων με Ελλιπή Στοιχεία. Μεταπτυχιακή Διατριβή, Τμήμα Μηχανικών Παραγωγής και Διοίκησης, Πολυτεχνείο Κρήτης.

Πετρίδης Δ. (2015) Ανάλυση πολυμεταβλητών τεχνικών, εφαρμογές περιπτώσεων. Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Ποτίκα Μ, Μακρής Μ, Κοντογιωργάκη Ι, Σάνδηλος Χ, Αγγελίδης Ξ, Κουλίας Χ, Χλίβα Κ, Τυλιγάδα Κ, Ρηγόπουλος Δ. (2017) Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ιωδιούχα ραδιοσκιαγραφικά, Αλλεργιολογική προσπέλαση και δεδομένα επαναχορήγησης. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 34:104-112.

Σταμούλη Ι (2015) Αντιμετώπιση ελλিপών τιμών σε προβλήματα εξόρυξης δεδομένων. Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία, Π.Μ.Σ. «Μαθηματικά και σύγχρονες εφαρμογές», Τμήμα Μαθηματικών, Πανεπιστήμιο Πατρών

Τριχόπουλος Δ, Τζώνου Α, Κατσουγιάννη Κ. (2001) Βιοστατιστική. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα.

Φουσκάκης Δ. (2017a) Εισαγωγή στη στατιστική – Επιδημιολογικές μελέτες. www.math.ntua.gr/~fouskakis/EPIPSI/02.pdf, 27.12.2017

Φουσκάκης Δ. (2017b) Περιγραφική στατιστική – Επιδημιολογικές μελέτες. www.math.ntua.gr/~fouskakis/EPIPSI/03.pdf, 27.12.2017

Χλίβα Α. (2015) Καταγραφή και παρακολούθηση της ευαισθητοποίησης και της αλλεργίας στο δηλητήριο της μέλισσας σε πληθυσμό ελλήνων μελισσοκόμων. Διδακτορική διατριβή, Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ.

Περίληψη

Σκοπός αυτής της αναλυτικής αναδρομικής μελέτης παρατήρησης ήταν η αξιολόγηση ενός αρχειακού υλικού 'Φαρμακευτικής Αλλεργίας' που περιείχε στοιχεία αναφερόμενων αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε φάρμακα (DHRs), οι οποίες είχαν καταγραφεί κατά τα έτη 2007-2016 στη Μονάδα Αλλεργιολογίας τριτοβάθμιου νοσοκομείου των Αθηνών. Κύριος στόχος της εργασίας ήταν η ανάδειξη συσχετίσεων μεταξύ του ατομικού ιστορικού ασθενών με DHRs σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή την παρακεταμόλη, των χαρακτηριστικών της αντίδρασης και του ενοχοποιούμενου φαρμάκου. Η ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το πρόγραμμα IBM SPSS σε ένα μερικώς κανονικοποιημένο υποσύνολο του αρχικού υλικού που περιελάμβανε δεδομένα από 112 ενήλικες ασθενείς και ορίστηκε ως 'Αρχείο Αντιδράσεων Υπερευαισθησίας στα ΜΣΑΦ'. Λόγω της αναδρομικής επεξεργασίας των στοιχείων δεν κατέστη δυνατή η αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων οδηγιών, σχεδιασμού, εξειδίκευσης, διαφορικής και/ή μερικής επιβεβαίωσης καθώς και η επίδραση Hawthorne. Από τα 18 ενοχοποιούμενα φάρμακα, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, το μεφαιναμικό οξύ, η δικλοφενάκη και η παρακεταμόλη αναφερόταν πιο συχνά ως αιτία των DHRs, η πλειονότητα των οποίων αναφέρθηκε από γυναίκες. Οι DHRs εκδηλώθηκαν κυρίως από το δέρμα ή ως αναφυλακτικές αντιδράσεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα συμπτώματα εμφανίστηκαν κατά την πρώτη ημέρα της φαρμακευτικής αγωγής, εντός 1 ώρας από τη λήψη του φαρμάκου και είχαν διάρκεια έως 24 ώρες. Κυρίως άμεσου τύπου DHRs αναφέρθηκαν μετά τη λήψη παρακεταμόλης, μεφαιναμικού οξέος, ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ιβουπροφαίνης και ετορικοξίμπης, ενώ οι DHRs στις οξικάμες εκδηλώθηκαν κυρίως ως επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις. Τα αποτελέσματα της εργασίας αποτελούν τη βάση για τον σχεδιασμό πιο ολοκληρωμένων και εκτενών μελετών που στοχεύουν στην αξιόπιστη διερεύνηση των μηχανισμών που διέπουν τις DHRs στα ΜΣΑΦ και την παρακεταμόλη.

Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs):
Allergological Approach and Clinical Data Assessment

Master Thesis

FLORA STRIKOU - (No 225607) - Biologist

SUPERVISOR: Professor Ekaterini Tiligada
Department of Basic Medical Sciences -
Laboratory of Pharmacology - Medical School NKUA

ATHENS 2018

ABSTRACT

The aim of this analytical, retrospective, observational study was to evaluate a 'Drug Allergy' archive of reported drug hypersensitivity reactions (DHRs) that were recorded between 2007-2016 in the Allergy Unit of a tertiary Hospital in Athens, Greece. The main objective was to identify the association(s) between the characteristics of the patients with DHRs to NSAIDs or paracetamol, the hypersensitivity reaction and the culprit drug. Data analysis and processing was performed using IBM SPSS. The partially normalized subset of the 'Drug Allergy' archive consisted of data derived from 112 adult patients and was referred to as 'NSAID Hypersensitivity Reaction Record'. Due to the retrospective data processing, it was not feasible to avoid instruction, design, specialist and differential/partial verification bias, as well as the Hawthorne effect. Among the 18 culprit drugs, acetylsalicylic acid, mefenamic acid, diclofenac and paracetamol were the most commonly reported cause of the DHRs, the majority of which were reported by female patients. DHRs manifestations included mainly cutaneous signs and anaphylactic reactions. In most cases, the symptoms occurred on the first day of treatment, within 1 hour of drug intake, and lasted up to 24 hours. Mostly immediate DHRs were reported for paracetamol, mephenamic acid, acetylsalicylic acid, ibuprofen and etoricoxib, while DHRs to oxicams were predominantly delayed hypersensitivity reactions. The outcome of this work provides the basis for the design of more comprehensive and extensive studies aimed at the investigation of the mechanisms governing DHRs to NSAIDs and paracetamol.