

**ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΟΣ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

ΚΑΛΛΙΕΡΗ ΜΑΡΙΑ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ

ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Υποψήφια διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Β΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ΑΘΗΝΑ 2023

*Αφιερώνω το σύγγραμμα αυτό στην
Οικογένειά μου και στους Δασκάλους μου*

Περιεχόμενα

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ.....	6
Αρχαίο Κείμενο	6
Απόδοση στα Νέα Ελληνικά.....	7
Χρονοδιάγραμμα Ολοκλήρωσης Διατριβής.....	8
Ευχαριστίες.....	11
Βιογραφικό Σημείωμα	12
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	34
ΑΣΘΜΑ.....	35
1 Ορισμός.....	35
2 Επιδημιολογία	36
3 Αιτιολογία Άσθματος – Παράγοντες Κινδύνου	39
3.1 Γενετικοί παράγοντες	39
3.2 Φύλο	40
3.3 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες	42
4 Παθοφυσιολογία του άσθματος – Φαινότυποι.....	49
5 Διάγνωση του άσθματος.....	57
5.1 Κλινική Συμπτωματολογία	57
5.2 Κλινική Εξέταση	58
5.3 Διακύμανση της απόφραξης των αεραγωγών.....	58
5.4 Άλλες Εξετάσεις	63
5.5 Διαφορική Διάγνωση	67
6 Θεραπεία Άσθματος.....	69
6.1 Φαρμακευτική θεραπεία.....	69
6.2 Μη φαρμακευτικές θεραπείες.....	77
7 Σοβαρό άσθμα.....	79
8 Βιολογικοί παράγοντες στο σοβαρό άσθμα.....	81
8.1 Ομαλιζουμάμπη	81
8.2 Μεπολιζουμάμπη	83
8.3 Ρεσλιζουμάμπη	85
8.4 Μπενραλιζουμάμπη.....	86
8.5 Ντουπιλουμάμπη	88
8.6 Τεζεπιλουμάμπη	90
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	93

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ 1	94
1 Περίληψη	94
2 Εισαγωγή	95
3 Μέθοδοι	97
3.1 Σχεδιασμός μελέτης.....	98
3.2 Πνευμονική Λειτουργία.....	99
3.3 Ατοπικό Προφίλ.....	100
3.4 Παροξύνσεις	100
3.5 Ορισμός των ανταποκριτών και των υπερανταποκριτών στη μεπολιζουμάμπη	100
4 Στατιστική Ανάλυση	101
5 Αποτελέσματα	103
5.1 Παροξύνσεις	106
5.2 Αριθμός ηωσινοφίλων περιφερικού αίματος.....	108
5.3 Τεστ Ελέγχου του Άσθματος (Asthma Control Test - ACT)	108
5.4 Αναπνευστική Λειτουργία	108
5.5 Λήψη από του στόματος κορτικοστεροειδών (OCS).....	110
5.6 Άλλη αντιασθματική αγωγή	112
5.7 Ανταποκριτές και Υπερ-ανταποκριτές στη μεπολιζουμάμπη	113
5.8 Προγνωστικοί Παράγοντες Ανταπόκρισης μετά από 24 μήνες θεραπείας με μεπολιζουμάμπη	118
5.9 Ασφάλεια	121
6 Συζήτηση.....	122
7 Συμπεράσματα.....	127
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ 2	128
1 Περίληψη	128
2 Εισαγωγή	130
3 Μέθοδοι	132
3.1 Σχεδιασμός μελέτης.....	132
3.2 Απάντηση στην Ομαλιζουμάμπη.....	133
3.3 Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής.....	134
3.4 Μέτρηση FeNO	134
3.5 Ατοπία.....	134
3.6 Πρόκληση πτυέλων	135
3.7 Βιοδείκτες στα προκλητά πτύελα	135

3.8	Παρόξυνση άσθματος	136
4	Στατιστική Ανάλυση	136
5	Αποτελέσματα	137
5.1	Διαφορά μεταξύ ανταποκριτών και μη ανταποκριτών στην ομαλιζουμάμπη 138	
5.2	Διαφορές μεταξύ πρώιμων και όψιμων ανταποκριτών στην ομαλιζουμάμπη 141	
5.3	Προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη	141
6	Συζήτηση	145
7	Συμπεράσματα	149
	Βιβλιογραφία	151

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Αρχαίο Κείμενο

«Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἱητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἱστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσιν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ αὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσι τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἱητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι συμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἀ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπήης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρῶντα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχεόντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τὰναντία τουτέων».

Απόδοση στα Νέα Ελληνικά

«Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα».

Χρονοδιάγραμμα Ολοκλήρωσης Διατριβής

- Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης: 18/05/2018
- Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 03/10/2018
- Ημερομηνία υποβολής θέματος: 08/01/2019
- Ημερομηνία κατάθεσης 1ης προόδου: 17/10/2019
- Ημερομηνία κατάθεσης 2ης προόδου: 22/10/2020
- Ημερομηνία κατάθεσης 3ης προόδου: 23/12/2021
- Ημερομηνία κατάθεσης διατριβής/ αίτηση για ορισμό επταμελούς επιτροπής: 30/9/2022
- Ημερομηνία ορισμού επταμελούς επιτροπής: 12/10/2022
- Ημερομηνία ανάπτυξης διατριβής: 09/02/2023

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΑ

Μέλη Τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

Παπίρης Σπυρίδων, Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Β' Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν».

Λουκίδης Στυλιανός, Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν».

Μάναλη Ευφροσύνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν».

Επιβλέπον μέλος:

Λουκίδης Στυλιανός, Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν».

Μέλη Επταμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

Παπίρης Σπυρίδων, Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Β' Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν».

Λουκίδης Στυλιανός, Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν».

Τσαγκάρης Ηρακλής, Καθηγητής Πνευμονολογίας – Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών»

Μπακάκος Πέτρος, Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία».

Μάναλη Ευφροσύνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών».

Ροβίνα Νικολέτα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία».

Παπαϊωάννου Ανδριάννα, Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία».

Ευχαριστίες

Η διδακτορική διατριβή με τίτλο «Φαινοτυπικός Καθορισμός Ασθενών με Άσθμα και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια» εκπονήθηκε στη Β΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» υπό την επίβλεψη των κκ. Σπυρίδωνα Παπίρη, Στυλιανού Λουκίδη και Ευφροσύνης Μάναλη, μελών της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή, Διευθυντή της Β΄ Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής κ. Σπυρίδωνα Παπίρη, τον Καθηγητή κ. Στυλιανό Λουκίδη, καθώς και την Αν. Καθηγήτρια κα Ευφροσύνη Μάναλη, οι οποίοι με στήριξαν και με καθοδήγησαν στα πρώτα βήματα μου στον χώρο της Πνευμονολογίας, πριν ακόμα αποφασίσω να γίνω πνευμονολόγος.

Ιδιαίτερως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Στυλιανό Λουκίδη, καθώς η ολοκλήρωση της παρούσης διδακτορικής διατριβής δεν θα ήταν εφικτή χωρίς τη στήριξη, τη συμπαράσταση, την υπομονή και την ενθάρρυνσή του.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην Επικ. Καθηγήτρια κα Ανδριάννα Παπαϊωάννου για τις πολύτιμες συμβουλές και τη συμπαράσταση που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της παρούσας διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συνεργάτες και συναδέλφους που με βοήθησαν και με στήριξαν όλον αυτό τον καιρό καθώς και όλους τους συμμετέχοντες των μελετών που με την πολύτιμη συνεισφορά τους κατέστη δυνατό αυτό το εγχείρημα.

Βιογραφικό Σημείωμα

Ονοματεπώνυμο: ΚΑΛΛΙΕΡΗ ΜΑΡΙΑ

Ημερομηνία Γέννησης, Τόπος Γέννησης: 22/7/1990, Αθήνα, Ελλάδα

Εθνικότητα: Ελληνική

Email: mkallieri@yahoo.gr

Εκπαίδευση:

- Πτυχίο Ιατρικής (2014), του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με Βαθμό 8.90 (Άριστα)

Αριθμός Άδειας Ασκήσεως Επαγγέλματος: 1762-12/08/2014

Επαγγελματική Εμπειρία

- Επιστημονικός Συνεργάτης στη Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ» (Ιούνιος 2015- Ιούνιος 2018).

Ξένες Γλώσσες:

- Αγγλικά : Certificate of Proficiency in English
- Γαλλικά : Delf B2

Certificates:

- **Good Clinical Practice (GCP) Training:** Online 29/5/2015, 16/12/2015, 25/10/2017, 03/12/2019, 06/05/2021
- **IATA Certificate:** Online 27/10/2017

- **BLS Certificate:** 6/10/2017
- Endobronchial ultrasound (EBUS) training program Part 1 and Part 2

Παρούσα Θέση: Ειδικότητα Πνευμονολογίας – Φυματιολογίας στη Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ» (Ιούνιος 2018 έως και σήμερα).

Δημοσιεύσεις:

1. **Kallieri M** , Papaioannou A , Kostikas K , Bakakos P, Loukides S, **Quantitative computed tomography: what does airway obstruction look-like?**, J Thorac Dis, 2016 Sep;8(9):E1044-E1046.
2. **Kallieri M**, Papaioannou AI, Papathanasiou E, Ntontsi P, Papiris S, Loukides S. **Predictors of response to therapy with omalizumab in patients with severe allergic asthma - a real life study.** Postgrad Med. 2017 Aug;129(6):598-604. doi: 10.1080/00325481.2017.1321945. Epub 2017 Apr 28.
3. Papiris S, Stagaki E, Papadaki G, Kolilekas L, Korbila I, Apollonatos V, **Kallieri M**, Gialafos H, Chatziioannou S, Papaioannou AI, Manali ED, **Mycophenolate Mofetil as an Alternative Treatment in Sarcoidosis**, Pulm Pharmacol Ther. 2019 Oct;58:101840. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101840. Epub 2019 Sep 10.
4. **Kallieri M**, Zervas E, Katsoulis K, Fouka E, Porpodis K, Samitas K, Papaioannou AI, Kipourou M, Gaki E, Vittorakis S, Markatos M, Dimakou K, Ampelioti S, Koukidou S, Makris M, Ntakoula M, Mitrova MH, Glynos K, Antoniou KM, Gaga M, Tzanakis N, Markopoulou K,

- Papakosta D, Bakakos P, Loukides S. **Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma: A 2-Year Follow-Up in Specialized Asthma Clinics in Greece: An Interim Analysis.** *Int Arch Allergy Immunol.* 2020 Jun 22;1-5. doi: 10.1159/000508559.
5. Papiris SA, Manali ED, Papaioannou AI, Georgakopoulos A, Kolilekas L, Pianou NK, Kallergi M, Papaporfyriou A, **Kallieri M**, Apollonatos V, Papadaki G, Malagari K, Kelekis NL, Pneumatikos SG, Chatziioannou S. **Prevalence, Distribution and Clinical Significance of Joints, Muscles and Bones in Sarcoidosis: An 18 F-FDG-PET/CT Study,** *Expert Rev Respir Med.* 2020 Jun 17:1-8. doi: 10.1080/17476348.2020.1775587.
 6. Andriana I Papaioannou, Konstantinos Bartziokas, Georgios Hillas, Evangelia Fouka, Katerina Dimakou, **Maria Kallieri**, Stamatoula Tsirikla, Georgia Papadaki, Evgenia Papathanasiou, Anastasia Papaporfyriou, Vasiliki Apollonatos, Galatea Verykokou, Myrto Mplizou, Despina Papakosta, Effrosyni D Manali, Spyridon Papiris, Stelios Loukides, **Device use errors among patients with asthma and COPD and the role of training: a real-life study,** *Postgrad Med.* 2021 Mar 29;1-6. doi: 10.1080/00325481.2021.1902188
 7. Rizos ED, Antonogiannaki EM, Chatzidakis A, **Kallieri M**, Tsilogianni Z, Manali ED, Economopoulos N, Triantafyllou K, Papiris SA, Polymeros D. **Vedolizumab-induced acute interstitial lung injury in a 39-year-old male with ulcerative colitis.** *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec 1;33(1S Suppl 1):e1057-e1059. doi: 10.1097/MEG.0000000000002197. PMID: 34074983.

8. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, Porsbjerg CM, Al-Ahmad M, Ambrose CS, Dahl Assing K, von Bülow A, Busby J, Cosio BG, FitzGerald JM, Garcia Gil E, Hansen S, aHeaney LG, Hew M, Jackson DJ, **Kallieri M**, Loukides S, Lugogo NL, Papaioannou AI, Larenas-Linnemann D, Moore WC, Perez-de-Llano LA, Rasmussen LM, Schmid JM, Siddiqui S, Alacqua M, Tran TN, Suppli Ulrik C, Upham JW, Wang E, Bulathsinhala L, Carter VA, Chaudhry I, Eleangovan N, Murray RB, Price CA, Price DB. **Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study.** J Asthma Allergy. 2022 Jan 13;15:63-78. doi: 10.2147/JAA.S328653. PMID: 35046670; PMCID: PMC8763264.
9. Porsbjerg CM, Menzies-Gow AN, Tran TN, Murray RB, Unni B, Audrey Ang SL, Alacqua M, Al-Ahmad M, Al-Lehebi R, Altraja A, Belevskiy AS, Björnsdóttir US, Bourdin A, Busby J, Canonica GW, Christoff GC, Cosio BG, Costello RW, FitzGerald JM, Fonseca JA, Hansen S, Heaney LG, Heffler E, Hew M, Iwanaga T, Jackson DJ, Kocks JWH, **Kallieri M**, Bruce Ko HK, Koh MS, Larenas-Linnemann D, Lehtimäki LA, Loukides S, Lugogo N, Maspero J, Papaioannou AI, Perez-de-Llano L, Pitrez PM, Popov TA, Rasmussen LM, Rhee CK, Sadatsafavi M, Schmid J, Siddiqui S, Taillé C, Taube C, Torres-Duque CA, Ulrik C, Upham JW, Wang E, Wechsler ME, Bulathsinhala L, Carter V, Chaudhry I, Eleangovan N, Hosseini N, Rowlands MA, Price DB, van Boven JFM. **Global Variability in Administrative Approval Prescription Criteria for Biologic Therapy in Severe Asthma.** J

- Allergy Clin Immunol Pract. 2022 May;10(5):1202-1216.e23. doi: 10.1016/j.jaip.2021.12.027. Epub 2022 Jan 3. Erratum in: J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jun;10(6):1673. PMID: 34990866.
10. **Kallieri M**, Zervas E, Fouka E, Porpodis K, Mitrova MH, Tzortzaki E, Makris M, Ntakoula M, Papaioannou AI, Lyberopoulos P, Dimakou K, Koukidou S, Ampelioti S, Papaportfyriou A, Katsoulis K, Kipourou M, Rovina N, Antoniou K, Vittorakis S, Bakakos P, Steiropoulos P, Markopoulou K, Avarlis P, Papanikolaou IC, Markatos M, Gaki E, Samitas K, Glynos K, Papiris SA, Papakosta D, Tzanakis N, Gaga M, Kostikas K, Loukides S. **RELlight: A two-year REal-Life study of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asTHma in Greece: Evaluating the multiple components of response.** Allergy. 2022 May 20. doi: 10.1111/all.15382. Epub ahead of print. PMID: 35595723.
 11. Griesse M, Panagiotou P, Manali ED, Stahl M, Schwerk N, Costa V, Douros K, **Kallieri M**, Urbantat RM, von Bernuth H, Kolilekas L, Morais L, Ramos A, Landwehr K, Knoflach K, Gothe F, Reiter K, Papaevangelou V, Kaditis AG, Kanaka-Gantenbein C, Papiris SA. **Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in children.** ERJ Open Res. 2022 Mar 21;8(1):00701-2021. doi: 10.1183/23120541.00701-2021. PMID: 35350279; PMCID: PMC8943280.
 12. Papaioannou AI, Fouka E, Tzanakis N, Antoniou K, Samitas K, Zervas E, Kostikas K, Bartziokas K, Porpodis K, Papakosta D, Tzouvelekis A, Gerogianni I, Kotsiou O, Makris M, Rovina N, Vlachou G, Markatos M,

- Vittorakis S, Katsoulis K, Papanikolaou I, Afthinos A, Katsaounou P, Steiropoulos P, Latsios D, Dimakou K, Sofia K, Hillas G, Tryfon S, **Kallieri M**, Georgopoulou A, Avarlis P, Bakakos P, Markopoulou K, Gaki E, Paspala A, Kyriakaki Z, Gourgoulisanis KI, Papiris S, Loukides S. **SARS-Cov-2 infection in severe asthma patients treated with biologics.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jun 22:S2213-2198(22)00611-0. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.041. Epub ahead of print. PMID: 35752436; PMCID: PMC9222651.
13. Papiris SA, Campo I, Mariani F, **Kallieri M**, Kolilekas L, Papaioannou AI, Gonca Chousein E, Cetinkaya E, Bonella F, Borie R, Kokosi M, Pickworth T, Molina-Molina M, Gasa M, Radzikowska E, Fijolek J, Jouneau S, Gomez E, McCarthy C, Bendstrup E, Piotrowski WJ, Pabary R, Hadchouel A, Coolen-Allou N, Alfaro T, Robalo Cordeiro C, Antonogiannaki EM, Tomos IP, Papakosta D, Kontakiotis T, Panagiotou P, Douros K, Schams A, Lettieri S, Papaevangelou V, Kanaka-Gantenbein C, Karakatsani A, Loukides S, Costabel U, Crestani B, Morgan C, Tazawa R, Bush A, Griesse M, Manali ED. **COVID-19 in patients with pulmonary alveolar proteinosis: a European multicentre study.** ERJ Open Res. 2023 Jan 3;9(1):00199-2022. doi: 10.1183/23120541.00199-2022. PMID: 36601310; PMCID: PMC9271262.
14. Papiris SA, Kannengiesser C, Borie R, Kolilekas L, **Kallieri M**, Apollonatou V, Ba I, Nathan N, Bush A, Griesse M, Dieude P, Crestani B, Manali ED. **Genetics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Clinical Perspective.** Diagnostics (Basel). 2022 Nov 23;12(12):2928. doi:

10.3390/diagnostics12122928. PMID: 36552935; PMCID: PMC9777433.

15. Tomos I, **Kallieri M**, Papaioannou AI, Stagaki E, Raptakis T, Karakatsani A, Korkonikitas P, Manali ED, Karageorgou V, Mplizou M, Vlami K, Loukides S, Papiris S. **Pulmonary hemorrhage in patients receiving anti-platelets- a case series and a suggested therapeutic algorithm.** Respir Med Case Rep. 2022 Nov 24;40:101782. doi: 10.1016/j.rmcr.2022.101782. PMID: 36451898; PMCID: PMC9703373.
16. Angelakis L, Papaioannou AI, Papathanasiou E, Mazioti A, **Kallieri M**, Papatheodorou G, Patentlakakis G, Hillas G, Papiris S, Koulouris N, Loukides S, Bakakos P. **Sestrin 2 levels are associated with emphysematous phenotype of COPD.** PLoS One. 2022 Aug 30;17(8):e0273652. doi: 10.1371/journal.pone.0273652. PMID: 36040980; PMCID: PMC9426901.
17. Porsbjerg CM, Menzies-Gow AN, Tran TN, Murray RB, Unni B, Audrey Ang SL, Alacqua M, Al-Ahmad M, Al-Lehebi R, Altraja A, Belevskiy AS, Björnsdóttir US, Bourdin A, Busby J, Canonica GW, Christoff GC, Cosio BG, Costello RW, FitzGerald JM, Fonseca JA, Hansen S, Heaney LG, Heffler E, Hew M, Iwanaga T, Jackson DJ, Kocks JWH, **Kallieri M**, Bruce Ko HK, Koh MS, Larenas-Linnemann D, Lehtimäki LA, Loukides S, Lugogo N, Maspero J, Papaioannou AI, Perez-de-Llano L, Pitrez PM, Popov TA, Rasmussen LM, Rhee CK, Sadatsafavi M, Schmid J, Siddiqui S, Taillé C, Taube C, Torres-Duque CA, Ulrik C, Upham JW, Wang E, Wechsler ME, Bulathsinhala L, Carter V, Chaudhry I, Eleangovan N, Hosseini N, Rowlands MA, Price DB, van

Boven JFM. **Global Variability in Administrative Approval Prescription Criteria for Biologic Therapy in Severe Asthma.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 May;10(5):1202-1216.e23. doi: 10.1016/j.jaip.2021.12.027. Epub 2022 Jan 3. Erratum in: J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jun;10(6):1673. PMID: 34990866.

Βραβεία

- Βραβείο για την προφορική ανακοίνωση «Predictors of response to therapy with omalizumab in patients with severe allergic asthma» (25th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2016)
- Βραβείο για την προφορική ανακοίνωση «Follow-up of patients with severe eosinophilic asthma receiving mepolizumab for one year in specialized asthma clinics in Greece» (28th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2019)
- Βραβείο για την προφορική ανακοίνωση «PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS: THE CHALLENGE OF COVID-19 PNEUMONIA A MULTICENTER COLLABORATIVE STUDY» (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)
- Βραβείο για την προφορική ανακοίνωση «Επίδραση της εμμηνόπαυσης και της ποσότητας του λιπώδους ιστού στη φλεγμονή του άσθματος σε γυναίκες ασθενείς» (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)

- Award for the e-Poster «OCULAR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS» (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)

Ανακοινώσεις σε Συνέδρια

- «Predictors of response to therapy with omalizumab in patients with severe allergic asthma» **Kallieri M**, Papaioannou AI, Ntontsi P, Papathanassiou E, Papiris S, Loukides S, (25th National congress of Thoracic Diseases, Athens, Greece, 2016/ ERS, Millan, Italy, 2017)
- «Χαρακτηριστικά ασθενών που τέθηκαν σε θεραπεία με mepolizumab σε ειδικά ιατρεία άσθματος της Ελλάδος» **Καλλιέρη M**, Παπαιωάννου Α, Ζέρβας Ε, Φούκα Ε, Πορπόδης Κ, Κατσούλης Κ, Λυμπερόπουλος Π, Μακρής Μ, Μαρκάτος Μ, Μπακάκος Π, Σάμιτας Κ, Στειρόπουλος Π, Σολάκης Α, Χειλάς Λ, Παπακώστα Δ, Τζανάκης Ν, Παπίρης Σ, Γκάγκα Α, Λουκίδης Σ (26^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, Ελλάδα, 2017)
- «Παρουσίαση Ενδιαφερόντων Περιστατικών» Μ. Μανιατη, Ε. Μαρκοζάννες, Α. Γόγαλη, Ι. Κορμπίλα, Θ. Καραμπιτσάκος, Ε. Μπούρος, Α. Τραχαλάκη, Α. Μπιμπάκη, Β. Τζίλας, Α. Τζουμβελέκης, Κ. Καγκουρίδης, Γ. Βερυκόκκου, Ε. Παπαθασίου, Μ. Ηλιοπούλου, Ε. Φούκα, Ρ. Τριγγίδου, Α. Χαρίτου, Π. Γκιουλέκα, Ε. Σταγάκη, Γ. Ζαχαρή, Ο. Κώτσιου, Φ. Μπαρδάκα, Φ. Μίχα, Π. Σχοινή, **Καλλιέρη Μ.**, Α. Παπαπορφυρίου, Ν. Ρουσάκης, Ι. Τόμος, Β. Απολλωνάτου, Ζ. Τσιλογιάννη, Γ. Ηροδότου, Μ. Αλευράκης, Γ. Μελέτης, Η. Παπανικολάου, Κ. Λοβέρδος, Χ. Ραμπιάδου, Σ. Κωτούλας, Ε. Μάναλη,

Λ. Κολιλέκας (6^ο Ετήσιο Σεμινάριο «Διάχυτες Πνευμονοπάθειες», Αθήνα, 28-29 Απριλίου 2018)

- «*TERT/TERC* mutations in a Greek cohort of suspected genetic pulmonary fibrosis patients» Effrosyni D. Manali, Caroline Kannengiesser, Lykourgos Kolilekas, Ioanna Korbila, Georgia Papadaki, **Maria Kallieri**, Paschalina Giouleka, Andriana I Papaioannou, Ioannis P. Tomos, Eleni Stagaki , Anastasia Papaporfyriou, Anna Karakatsani, Stylianos Loukides¹, Konstantinos Kagouridis, Vasileios Tzilas, Argyrios Tzouvelekis, Evaggelos Bouros, Katerina Antoniou⁶, Athina Trachalaki, Aikaterini Markopoulou, Zoe Daniil, Evaggelia Fouka, Despoina Papakosta, Areti Xyfteri, Athina Gogali, Athanasios Konstantinidis, Paschalis Steiropoulos, Ilias C. Papanikolaou, Chrysa Bazaka, Aggeliki Charitou, Maria Maniati, Panagiotis Lyberopoulos, Katerina Vlami¹, Thomas Raptakis , Patrick Revy, Mina Gaga, Philippe Dieude, Nadia Nathan, Raphael Borie, Demosthenes Bouros, Bruno Crestani, Spyros Papiris (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)
- «Follow-up of patients with severe eosinophilic asthma receiving mepolizumab for one year in specialized asthma clinics in Greece», **M. Kallieri**, E. Zervas, K. Katsoulis, E. Fouka, K. Porpodis, K. Samitas, A. Papaioannou, M. Kipourou, P. Lymperopoulos, E. Gaki, S. Vittorakis, M. Markatos⁶, K. Dimakou, S. Ampelioti, S. Koukidou, M. Makris, M. Ntakoula, M. H. Mitrova, S. Papiris, N. Tzanakis, D. Papakosta, P. Bakakos, S. Loukides, 28th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2019.

- «ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ: ΑΠΟ ΤΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΤΑ ΔΙΑΜΕΣΑ, ΑΠΟ ΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΑ ΣΠΑΝΙΑ» Σ. Παπίρης, Μ. Μανιάτη, Α. Χαρίτου, Α. Γόγαλη, Α. Κωνσταντινίδης, Ι. Κορμπίλα, Θ. Καραμπιτσάκος, Ε. Μπούρος, Β. Τζίλας, Α. Τζουβελέκης, Λ. Κολιλέκας, Ε. Σταγάκη, Ο. Κώτσιου, Π. Στειρόπουλος, Ε. Βασαρμίδα, Κ. Αντωνογιαννάκη, Σ. Ανευλαβής, Η. Παπανικολάου, Χ. Ραμπιάδου, Ι. Τόμος, Β. Απολλωνάτου, Σ. Αναστασίου, Α. Ξυφτέρη, Σ. Σπυροπούλου, Μ. Σαμίου, Ε. Μάναλη, Στ. Βιζιριαννάκη, Ν. Μπιζύμη, Ε. Μπιμπάκη, Η. Δημέας, Α. Δέρβας, Π. Γκιουλέκα, Γ. Ζαχαρής, Γ. Βερυκόκου, **Μ. Καλλιέρη**, Α. Λεβουνέτς, Α. Φωτιάδης, Λ. Βλάσση, Μ. Μπλίζου, Β. Καραγεώργου, Α. Κρούσκος, Ε. Τσαγκάρη (9ο Ετήσιο Σεμινάριο Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες, Παλαιάς Βουλής, 2-3 Οκτωβρίου 2021)
- «ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ: ΑΠΟ ΤΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΤΑ ΔΙΑΜΕΣΑ, ΑΠΟ ΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΑ ΣΠΑΝΙΑ» Σ. Παπίρης, Μ. Μανιάτη, Α. Χαρίτου, Α. Γόγαλη, Α. Κωνσταντινίδης, Ε. Μπούρος, Β. Τζίλας, Α. Τζουβελέκης, Λ. Κολιλέκας, Ε. Σταγάκη, Ο. Κώτσιου, Π. Στειρόπουλος, Κ. Αντωνογιαννάκη, Σ. Ανευλαβής, Η. Παπανικολάου, Χ. Ραμπιάδου, Ι. Τόμος, Β. Απολλωνάτου, Α. Ξυφτέρη, Σ. Σπυροπούλου, Μ. Σαμίου, Στ. Βιζιριανάκη, Η. Δημέας, Π. Γκιουλέκα, Γ. Βερυκόκου, **Μ. Καλλιέρη**, Α.Λεβουνέτς, Ρ.-Π. Χατζηπέτρου, Γ. Βερυκόκου, Κ. Καγκουρίδης, Α. Κρούσκος (9ο Ετήσιο Σεμινάριο Θεσσαλονίκης Διάχυτες Πνευμονοπάθειες, 11-12 Δεκεμβρίου 2021)

- Sarcoidosis Mimicking Cancer, **Μαρία Καλλιέρη**, (9ο Ετήσιο Σεμινάριο Θεσσαλονίκης Διάχυτες Πνευμονοπάθειες, 11-12 Δεκεμβρίου 2021)
- «COVID-19: THE DAY AFTER» Ελβίρα Μαρκέλα Αντωνογιαννάκη, Κωνσταντίνος Θωμάς, Ιωάννης Γρηγορόπουλος, Ευφροσύνη Μάναλη, Πηνελόπη Καζάκου, Δήμητρα Καββαθά, **Μαρία Καλλιέρη**, Νικόλαος-Αχιλλέας Αρκούδης, Αθανάσιος Τσόχατζης, Σωτηρία Γρηγοροπούλου, Ιωάννης Τόμος, Βάγια Καραγεώργου, Στέφανος Λαμπαδάκης, Μυρτώ Μπλίζου, Αντώνιος Κρούσκος, Μαρία Σφήκα, Θωμάς Ραππάκης, Χρυσάνθη Οικονομοπούλου, Στυλιανός Λουκίδης, Αναστασία Αντωνιάδου, Σπυρίδων Πατίρης
- «ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ 2 ΕΤΩΝ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗΣ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΡOLIZUMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΟ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ» **Μαρία Καλλιέρη**, Ελευθεριος Ζερβας, Ευαγγελια Φουκα, Κωνσταντίνος Πορποδης, Marija Hadji Mitrova, Ελενη Τζωρτζακη, Μιχαηλ Μακρης, Μαρια Ντακουλα, Ανδριανα Πατπαΐωαννου, Παναγιωτης Λυμπεροπουλος, Κατερινα Δημακου, Σοφια Κουκιδου, Σεβαστη Αμπελιωτη, Αναστασια Πατταπορφυριου, Κωνσταντίνος Κατσουλης, Μαρια Κηπουρου, Νικολλετα Ροβινα, Κατερινα Αντωνιου, Στυλιανος Βιττωρακης, Πετρος Μπακακος, Πασχαλης Στειροπουλος, Κατερινα Μαρκοπουλου, Παντελης Αβαρλης, Ηλιας Παπανικολαου, Μιλτιαδης Μαρκατος, Ελενη Γακη, Κωνσταντίνος Σαμιτας, Κωνσταντίνος Γλυνος, Σπυρίδων Πατίρης, Δεσποίνα Παττακωστα, Νικόλαος Τζανακης, Μίνα Γκαγκα, Κωνσταντίνος Κωστικός, Στυλιανος

Λουκιδης (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)

- «COVID-19 IN GREEK IPF PATIENTS: THE SECOND AND THIRD WAVES OF THE PANDEMIC» Spyros Papiris, Ioannis Tomos, Elvira-Markela Antonogiannaki, Katerina Markopoulou, Katerina Antoniou, Argyrios Tzouvelekis, Lykourgos Kolilekas, Andriana Papaioannou, Vasilios Tzilas, Eva Fouka, Despoina Papakosta, Zoe Daniil, Ilias Dimeas, Paschalis Steiropoulos, Athina Gogali, Ilias Papanikolaou, Areti Xyfteri, Aggeliki Haritou, Maria Maniati, Stylianos Loukides, Georgia Kounti, Christina Rampiadou, Theodoros Karampitsakos, Kallitsa Lagoudi, Petros Pouliopoulos, Paschalis Dolios, **Maria Kallieri**, Myrto Blizou, Vaya Karageorgou, Stefanos Lampadakis, Antonis Krouskos, Maria Sfika, Konstantinos Kagouridis Paraskevi Kirgou, Semeli Mastrodimou, Konstantina Symvoulaki, Konstantinos Loverdos, Anastasia Levounets, Lambrini Vlassi, Anna Karakatsani, Demosthenes Bouros, Effrosyni Manali (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)
- «PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS: THE CHALLENGE OF COVID-19 PNEUMONIA A MULTICENTER COLLABORATIVE STUDY» Spyros Papiris, **Maria Kallieri**, Lykourgos Kolilekas, Andriana Papaioannou, Ilaria Campo, Francesca Mariani, Efsun Gonca Chousein, Erdogan Cetinkaya, Francesco Bonella, Raphael Borie, Maria Kokosi, Thomas Pickworth, Maria Molina-Molina, Mercè Gasa, Elżbieta Radzikowska, Justyna Fijolek, Stéphane Jouneau, Emmanuel Gomez, Cormack McCarthy, Elisabeth Bendstrup, Wojciech Piotrowski,

Rishi Pabary, Alice Hadchouel, Nathalie Coolen-Allou, Alfaro Tiago, Carlos Robalo Cordeiro, Elvira-Markela Antonogiannaki, Ioannis Tomos, Despoina Papakosta, Theodoros Kontakiotis, Panagiota Panagiotou, Konstantinos Douros, Andrea Schams, Ulrich Costabel⁵, Bruno Crestani, Cliff Morgan, Andrew Bush, Matthias Griesse, Effrosyni Manali (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)

- «ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΝΤΙ-ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ-ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΣΕΙΡΑΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ» Ανδριάννα Παπαϊωάννου, Ιωάννης Τόμος, **Μαρία Καλλιέρη**, Ελένη Σταγάκη, Παναγιώτης Κορκονικήτας, Βάγια Καραγεώργου, Μυρτώ Μπλιζου, Θωμάς Ραπτάκης, Κατερίνα Βλάμη, Ευφροσύνη Μάναλη, Στέλιος Λουκίδης, Σπύρος Παπίρης (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)

Posters

1. «**Αλλάζοντας Βιολογική Θεραπεία Από Ομαλιζουμάμπη Σε Μεπολιζουμάμπη - Διετή Παρακολούθηση**» Μυρτώ Μπλιζου, **Μαρία Καλλιέρη**, Μαρία Σφήκα, Παπαϊωάννου Ανδριάννα, Σπυρίδων Παπίρης, Στυλιανός Λουκίδης (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)
2. «**Επίδραση Της Εμμηνόπαυσης Και Της Ποσότητας Του Λιπιδους Ιστού Στη Φλεγμονή Του Άσθματος Σε Γυναίκες Ασθενείς**» Ανδριάννα Παπαϊωάννου, Αναστασία Παπαπορφυρίου,

Μαρία Καλλιέρη, Πασχαλίνα Γκιουλέκα, Γεωργία Παπαδάκη, Άρης Σπάθης, Πέτρος Μπακάκος, Σπύρος Παπίρης, Στέλιος Λουκίδης (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)

3. **«Εξωπνευμονική Φυματίωση: Περιγραφή Περιστατικού Με Κλινική Εικόνα Συμβατή Με Lupus Vulgaris»** Μαρία Σφήκα, Στεφανος Λαμπαδακης, Ιωαννης Τομος, Θωμας Ραπτακης, Μυρτω Μπλίζου, Βαγια Καραγεωργου, Αντωνιος Κρουσκος, **Μαρία Καλλιερη**, Francheska Strakosha, Μαρινα Μουστακα-Χριστοδουλου, Καλλιιοπη-Θεωνη Βανδωρου, Παυλος Σιωζος, Αννα Καρακατσανη, Σπυριδων Παπιρης (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)
4. **«Ασθενής Με Αιμόπτυση Και Αληθή Πολυκυτταραιμία»** Βάγια Καραγεώργου, Αντώνιος Κρούσκος, Μυρτώ Μπλίζου, Στέφανος Λαμπαδάκης, Μαρία Σφήκα, **Μαρία Καλλιέρη**, Θωμάς Θωμόπουλος, Σωτήριος Παπαγεωργίου, Ελβίρα- Μαρκέλα Αντωνογιαννάκη, Θωμάς Ραπτάκης, Αικατερίνη Βλάμη, Στυλιανός Λουκίδης, Σπυρίδων Παπίρης
5. **«Ocular Manifestations In Patients With Sarcoidosis»** Georgios Koutsocheras, Galateia Verykokou, Effrosyni D Manali, Andriana I Papaioannou, Alexandros Rouvas, Angeliki Androu, Vasiliki Apollonaton, **Maria Kallieri**, Ioannis Tomos, Aggeliki Lazaratou, Alexandros Georgakopoulos, Sofia Chatziioannou, Ilias Georgalas, Panagiotis Theodossiadis, Spyros A Papiris (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)

6. «Nintedanib In Scleroderma Related Fibrotic Ild: Real Word Preliminary Data On Tolerability And Safety In Greeks»

Spyros Papiris, Petros Sfikakis, Vassiliki-Kalliopi Bournia, Stylianos Panopoulos, Theofanis Karageorgas, Sofia Flouda, Christos Koutsianas, Lykourgos Kolilekas, Vasilios Tzilas, Andriana Papaioannou, Paschalis Steiropoulos, Paschalis Dolios, Ioannis Tomos, Elvira-Markela Antonogiannaki, **Maria Kallieri**, Anastasia Levounets, Pelagia Katsimbri, Dimitrios Vassilopoulos, Demosthenes Bouros, Dimitrios Boumpas, Effrosyni Manali (30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021)

7. «RELlight: A two-year REal-Life study of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asTHma in Greece: evaluating the multiple components of response»

Maria Kallieri, Eleftherios Zervas, Evangelia Fouka, Konstantinos Porpodis, Marija Hadji Mitrova, Eleni Tzortzaki, Michael Makris, Maria Ntakoula, Andriana I. Papaioannou, Panagiotis Lyberopoulos, Katerina Dimakou, Sofia Koukidou, Sevasti Ampelioti, Anastasia Papaporfyriou, Konstantinos Katsoulis, Maria Kipourou, Nikoletta Rovina, Katerina Antoniou, Stylianos Vittorakis, Petros Bakakos, Paschalis Steiropoulos, Katerina Markopoulou, Panteleimon Avarlis, Ilias C. Papanikolaou, Miltiadis Markatos, Eleni Gaki, Konstantinos Samitas, Konstantinos Glynos, Spyros A. Papiris, Despoina Papakosta, Nikolaos Tzanakis, Mina Gaga, Konstantinos Kostikas, Stelios Loukides (ERS Congress, Barcelona 4-6 September 2022)

Εμπειρία σε Διεθνείς Πολυκεντρικές Κλινικές Μελέτες:

1. **200862 (2015 phase III, Sub-Investigator, completed)** «A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control. »
2. **CTT116853 (2015 phase III, Sub-Investigator, completed)** «A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. »
3. **MEA117106 (2015 phase III, Sub-Investigator, completed)** «Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients»
4. **QVA149A2318 (2015 phase III, Sub-Investigator, completed)** «A 52-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double dummy, parallel-group, active controlled study to compare the effect of QVA149 (indacaterol maleate / glycopyrronium bromide) with salmeterol/fluticasone on the rate of exacerbations in subjects with moderate to very severe COPD»

5. **201956 (2016, phase III, Sub-Investigator, completed)** «A Long-term Access Program for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study»
6. **QVM149B2302 (2016 phase III, Sub-Investigator, completed)** «A multicenter, randomized, 52 week, double blind, parallel-group, active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with QMF149 in patients with asthma »
7. **CQAW039A2314 (2016 phase III, Sub-Investigator, completed)** «A 52- week, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of QAW039 when added to existing asthma therapy in patients with uncontrolled severe asthma. »
8. **2014-BUDFOR-EL-47 (2016 phase III, Sub-Investigator, completed)**
«Αξιολόγηση της επίδρασης του εισπνεόμενου συνδυασμού βουδεσονίδης-φορμοτερόλης (Pulmoton® Elpenhaler®) στο εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (FeNO) ασθενών με βρογχικό άσθμα»
9. **IMPALA (2016, phase II/III, Sub-Investigator, completed)** «A randomized, double blind, placebo controlled multicenter clinical trial of inhaled Molgramostim in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Patients. »
10. **AIOLOS (2017, Sub-Investigator, completed)** «Prulifloxacin Effectiveness in Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis, a Post Marketing Non –Interventional Study.»

11. RE-COVERY DVT/PE (2017, Sub-Investigator, completed)

«Characterization of patients following acute venous thromboembolism (VTE) and assessment of safety and effectiveness of dabigatran etexilate (DE) in the treatment and secondary prevention of acute deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in comparison to vitamin K antagonist (VKA) in routine clinical practice – RE-COVERY.»

12. MA29957 (2017, phase IIb, Sub-Investigator, completed)

«A phase IIb, Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and intermediate or high probability of group 3 pulmonary hypertension.»

13. ML39259 (2017, Sub-Investigator, completed)

«A multicenter, post-marketing, non-interventional, observational study to evaluate quality of life in patients in Greece with Idiopathic Pulmonary Fibrosis under treatment with Pirfenidone- The Pneumon study.»

14. INDULGE-IPF (2018, phase IV, Sub-Investigator, ongoing)

«Ερευνώντας την Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση στην Ελλάδα.»

15. IMPALA extension (2019, Sub-Investigator, completed)

An open label-non controlled, multicenter clinical trial of inhaled Molgramostim in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients, Savara ApS

16. GLPG1690-CL- 203 (2019, Sub-Investigator, completed)

Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, 52-week, Phase IIb Study to Assess Efficacy and Safety of GLPG1690 on

Top of Pirfenidone or Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (ISABELA study) pirfenidone ή nintedanib GALAPAGOS

17. **EFC15805 (NOTUS)** A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation

18. **WA42293** A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial To Evaluate The Efficacy And Safety Of PRM-151 In Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis

19. **WA42294** A Phase III Open-Label Extension Study To Evaluate Long-Term Safety And Efficacy Of PRM-151 In Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)

Συμμετοχή σε Συνέδρια:

1. 24th National congress of Thoracic Diseases, Athens, Greece (2015)
2. 4^ο Ετήσιο Σεμινάριο Διάχυτων Διάμεσων Πνευμονοπαθειών, Αθήνα, (2016)
3. 25th National congress of Thoracic Diseases, Athens, Greece (2016)
4. 26th National congress of Thoracic Diseases, Athens, Greece (2017)
5. 6^ο Ετήσιο Σεμινάριο «Διάχυτες Πνευμονοπάθειες», Αθήνα, (28-29 Απριλίου 2018)

6. 27th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2018
7. International Conference on Sarcoidosis & Interstitial Lung Diseases (WASOG 2018), June 07-09 in Crete, Greece
8. 7^ο Ετήσιο Σεμινάριο «Διάχυτες Πνευμονοπάθειες», Αθήνα, (2019)
9. ERS Congress 2019, Madrid, Spain (2019)
10. 28th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2019
11. ERS Virtual Congress 2020, 7-9 September 2020
12. Virtual school on Interstitial lung diseases, 3-4 November 2020
13. What's New in Respiratory Medicine, Ioannina 2021
14. ERS Virtual Congress 2021, 5-8 September 2021
15. 9^ο Ετήσιο Σεμινάριο Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες, Παλαιάς Βουλής, 2-3 Οκτωβρίου 2021
16. Virtual COPD Course, London 14-15 October 2021
17. Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο Ημέρες Πνευμονολογίας, 14-17 Οκτωβρίου 2021, Βόλος
18. 7^ο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης - Ημέρες Άσθματος 2021, Μετέωρα 29-31 Οκτωβρίου 2021
19. COPD Course, 14-15 October 2021

- 20.Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο Ημέρες Πνευμονολογίας, 14-17 Οκτωβρίου 2021, Βόλος
- 21.9^ο Ετήσιο Σεμινάριο Διάχυτες Πνευμονοπάθειες, 11-12 Δεκεμβρίου 2021, Θεσσαλονίκη
- 22.30th Annual Congress of the Hellenic Respiratory Society in Athens, Greece, 2021
- 23.8ο Σεμινάριο Ημέρες ΧΑΠ 2022, ΠΟΡΤΑΡΙΑ 06-08 Μαΐου 2022
- 24.10ο Ετήσιο Σεμινάριο Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες, Παλαιάς Βουλής, 2022
- 25.5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, ΕΝΘΕ | 12-14 Μαΐου 2022, Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη
- 26.Αναπνευστική Ανεπάρκεια Από Την ΠΦΥ Έως Την Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, 23-26 Ιουνίου 2022 Σύρος

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΣΘΜΑ

1 Ορισμός

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της GINA (Global Initiative for Asthma) (1) του 2022, το βρογχικό άσθμα είναι μια ετερογενής νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και παρουσιάζεται σαν διάφορα συμπτώματα εκ του αναπνευστικού, όπως είναι ο βήχας, το συσφικτικό αίσθημα στο στήθος, ο συριγμός και η δύσπνοια. Τα συμπτώματα αυτά έχουν διακύμανση στον χρόνο και στην ένταση, ενώ μπορεί να συνοδεύονται και από μεταβαλλόμενο περιορισμό στη ροή του εκπνεόμενου αέρα (1). Η διακύμανση αυτή μπορεί να προκαλείται από διάφορους εκλυτικούς παράγοντες όπως είναι η άσκηση, οι αλλαγές στον καιρό ή ακόμα και η έκθεση σε αλλεργιογόνα ή ιογενείς λοιμώξεις. Η παγίδευση αέρα σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη.

Η συμπτωματολογία του άσθματος και ο περιορισμός της ροής του εκπνεόμενου αέρα μπορούν να υποχωρήσουν αυτόματα ή μετά από τη χορήγηση αντιασθματικής αγωγής, ενώ μπορεί να έχουν περιοδικότητα μέσα στο έτος. Από την άλλη πλευρά όμως, οι ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν οξεία επιδείνωση της συμπτωματολογίας (παρόξυνση) κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικές για την ζωή καταστάσεις (1).

2 Επιδημιολογία

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το άσθμα προσβάλλει περίπου 262 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, ενώ ευθύνεται για περίπου 455.000 θανάτους. Το 2019 στην Ευρώπη σχεδόν το 6% του πληθυσμού έπασχε από άσθμα (αύξηση περίπου κατά +0,3% από το 2014). Η επίπτωση του άσθματος φαίνεται να αυξάνεται στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα, ενώ στις πιο αναπτυγμένες χώρες φαίνεται να έχει φτάσει σε ένα πλατό (2).

Στην Ελλάδα τα επιδημιολογικά δεδομένα για το άσθμα είναι περιορισμένα. Σύμφωνα με τη πρώτη πανελλαδικά επιδημιολογική μελέτη για το άσθμα που πραγματοποιήθηκε από την Ομάδα Άσθματος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, το 8.6% του γενικού πληθυσμού στην Ελλάδα πάσχει από άσθμα, ενώ η συχνότητα του άσθματος αυξάνεται με την ηλικία, με 3,79% σε ηλικίες 0-9 έτη και 11,76% σε ηλικίες >70. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην πιθανή υποδιάγνωση στη παιδική ηλικία και στη πιθανή υπερδιάγνωση σε μεγαλύτερες ηλικίες (3).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής έχουν εκπονηθεί διάφορες καταγραφές με πιο πρόσφατη από το Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Ασθενειών (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) με συνολική επίπτωση το 2020 στο 7,8%, στα παιδιά (<18 ετών) 5,8% και στους ενήλικες 8,4% (≥18 ετών) (4). Το 2019 1.835.901 άνθρωποι επισκέφτηκαν τα επείγοντα περιστατικά στις ΗΠΑ για συμβάματα σχετικά με το άσθμα και 169.300 άτομα νοσηλεύτηκαν (4).

Υπάρχουν διάφορες δυσκολίες στον προσδιορισμό του επιπολασμού του άσθματος, και αυτό γιατί οι διάφορες μελέτες χρησιμοποιούν διάφορους ορισμούς και κριτήρια για τη διάγνωση του άσθματος. Στην Ευρώπη η European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) ήταν η πρώτη μελέτη που προσπάθησε να καταγράψει τη γεωγραφική ποικιλοότητα στο άσθμα και την αλλεργία σε ενήλικες χρησιμοποιώντας τις ίδιες μεθόδους και τον ίδιο ορισμό. Η πρώτη καταγραφή ξεκίνησε το 1990, όπου σαν ορισμός του άσθματος χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε ερωτήσεις συμβατές με άσθμα, τη χρήση φαρμάκων για το άσθμα και την ύπαρξη αλλεργιών, ενώ ακολουθήθηκε από 2 ακόμη στάδια με την ECRHS II από το 1998-2002, όπου περιελάμβανε κλινικές εξετάσεις και καλή λήψη ιστορικού και την ECRHS III από το 2008 έως και σήμερα, η οποία περιλαμβάνει 29 κέντρα από 14 χώρες (κυρίως στην Ευρώπη, αλλά και σε χώρες εκτός Ευρώπης) με στόχο, μεταξύ άλλων, την περιγραφή της μεταβολής των συμπτωμάτων του άσθματος, την πρόγνωση της νόσου, την ύπαρξη ατοπίας καθώς και τη μεταβολή της αναπνευστικής λειτουργίας στο χρόνο (5, 6). Η μελέτη ECRHS έδειξε ότι υπάρχουν μεγάλες γεωγραφικές διαφορές στην Ευρώπη, με τις Αγγλόφωνες χώρες να έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό στα αναπνευστικά συμπτώματα, το άσθμα, την βρογχική υπεραντιδραστικότητα και την ατοπία σε σχέση με τις χώρες της Μεσογείου και της Ανατολικής Ευρώπης (5).

Ανάλογη μελέτη είναι και η ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) που στόχο είχε την καταγραφή του επιπολασμού του άσθματος, της ρινοεπιπεφυκίτιδας και του εκζέματος στα παιδιά σε σχέση με διάφορες γεωγραφικές και κλιματικές συνθήκες. Η μελέτη αυτή εκπονήθηκε σε

πάνω από 100 χώρες με 2 εκατομμύρια παιδιά από το 1991 έως το 2003 και έδειξε ότι το παιδικό άσθμα με επιπολασμό περίπου 13% είναι μία αρκετά διαδεδομένη νόσος σε πολλές χώρες υψηλού και χαμηλού εισοδήματος. Ιδιαίτερα όμως παρατηρήθηκε αυξανόμενος επιπολασμός κυρίως σε αστικές περιοχές, που αποδόθηκε κυρίως στην ευκολότερη πρόσβαση σε διαγνωστικές εξετάσεις και έτσι στην ευκολότερη διάγνωση ακόμα και του ήπιου άσθματος (7, 8).

3 Αιτιολογία Άσθματος – Παράγοντες Κινδύνου

Η αιτιολογία του άσθματος δεν είναι γνωστή, όμως θεωρείται ότι διάφοροι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της νόσου.

3.1 Γενετικοί παράγοντες

Είναι γνωστό ότι το άσθμα έχει γενετικό υπόβαθρο όπως έχει αποδειχθεί από διάφορες μελέτες, με την κληρονομικότητα του άσθματος να κυμαίνεται από 35% έως 95%, ενώ παιδιά ασθματικών γονιών έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν άσθμα, ιδιαίτερα αν η μητέρα πάσχει από άσθμα (9). Όμως η κληρονομικότητα του άσθματος δεν μπορεί να αποδοθεί σε ένα μόνο γονίδιο αλλά σε πολλαπλά γονίδια, ενώ σημαντικό ρόλο παίζει και η επίδραση διάφορων περιβαλλοντικών παραγόντων στο γονιδίωμα.

Η πρώτη προσπάθεια ανεύρεσης συσχέτισης ανάμεσα σε συγκεκριμένα γονίδια και τη ύπαρξης βρογχικού άσθματος ξεκίνησε με την αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος. Η «The Collaborative Study on the Genetics of Asthma» (CSGA), είναι η πρώτη μελέτη που προσπάθησε να συσχετίσει την ετερογένεια του άσθματος και την υπόθεση ότι διαφορετικά γονίδια ρυθμίζουν τα χαρακτηριστικά του άσθματος σε άτομα διαφορετικών εθνικοτήτων (10) με αποτέλεσμα να ταυτοποιηθούν 6 γονίδια: τα 5p15 και 17p11.1—q 11.2 σε Αφροαμερικάνους, τα 11p15 και 19q 13 σε Καυκάσιους, και τα 2q33 και 21q21 σε Ισπανόφωνους.

Η μελέτη GABRIEL είναι μία από τις μεγαλύτερες μελέτες γονοτύπησης του άσθματος. Γονοτυπήθηκαν 1035 ασθενείς με άσθμα και 16110 μάρτυρες και ταυτοποιήθηκαν γονίδια που συσχετίζονταν με το άσθμα στα χρωμοσώματα:

2 [IL1RL1 (Interleukin 1 Receptor Like 1) /IL18R1 (Interleukin 18 Receptor 1)], 6 [HLA-DQ (Human Leukocyte Antigen-DQ)], 9 [IL33], 15 [SMAD3], 17 [ORMDL3 (Orosomucoid like 3)/ GSDMB (Gasdermin B)] και 22 [IL2RB (Interleukin-2 receptor subunit beta)] (11).

Η Κοινοπραξία EVE (EVE Consortium) αναγνώρισε ένα γονιδιακό τόπο που συσχετίστηκε με προδιάθεση για το άσθμα στο γονίδιο *PYHIN1*, στο χρωμόσωμα 1q23, που ήταν μοναδικό σε άτομα αφρικανικής καταγωγής, με το *rs1102000* να είναι ο πιο ισχυρός δείκτης που συσχετιζόταν με το άσθμα, ανακαλύπτοντας έτσι ένα κληρονομούμενο γονίδιο, που συμβάλει στην κατανόηση της πολύπλοκης παθογένειας του άσθματος (12).

3.2 Φύλο

Το άσθμα είναι μία ετερογενής νόσος που η σοβαρότητα και η εκδήλωση είναι διαφορετική ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Στη παιδική ηλικία το άσθμα είναι συχνότερο στα αγόρια ενώ στην ενήλικη ζωή στις γυναίκες, γεγονός που δείχνει ότι οι φυλετικές ορμόνες παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της νόσου (13), και έτσι στους άρρενες η σοβαρότητα του άσθματος βελτιώνεται με την εφηβεία ενώ στα κορίτσια χειροτερεύει (14). Τα αγόρια κατά την παιδική ηλικία έχουν υψηλότερα επίπεδα Ανοσοσφαιρίνης E (IgE), ενώ κατά την προεφηβική ηλικία παρουσιάζουν υψηλές τιμές θειικής δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA-S) σε σχέση με την όψιμη εφηβεία, γεγονός που είχε θετική συσχέτιση με τον βίαια εκπνεόμενο όγκο σε ένα δευτερόλεπτο (FEV₁), ενώ στα κορίτσια είχε αρνητική συσχέτιση (15). Οι υποδοχείς των ανδρογόνων εκφράζονται στους λείους μύες των βρόγχων, με τη τεστοστερόνη να προκαλεί μυοχάλαση και βρογχοδιαστολή, γεγονός που

υποδεικνύει μία ευεγερτική δράση των ανδρογόνων στον τόνο των λείων μυών των βρόγχων, ενώ η DHEA-S αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυών και των ινοβλαστών των βρόγχων, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα ανδρογόνα μπορεί να αποτρέψουν την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών που παρατηρείται στο σοβαρό άσθμα (15). Έχει παρατηρηθεί ότι η πτώση της τεστοστερόνης στους άνδρες ηλικίας άνω των 45 ετών σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα άσθματος, ενώ στην National Health and Nutrition Examination Survey που περιελάμβανε 7584 ασθενείς 6-80 ετών, βρέθηκε ότι για άνδρες και γυναίκες μεγαλύτερες των 12 ετών, υψηλές τιμές τεστοστερόνης ορού σχετίζονται με μειωμένη συχνότητα άσθματος με δοσοεξαρτώμενη σχέση και με υψηλότερες τιμές FEV_1 (13). Σε μία άλλη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο με 256219 συμμετέχοντες 40-69 ετών υψηλότερα επίπεδα ελεύθερης τεστοστερόνης στο αίμα σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με λιγότερα συμπτώματα, λιγότερες νοσηλείες σχετιζόμενες με άσθμα στις γυναίκες, και μειωμένο FEV_1 και βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC) στους άνδρες (16).

Οι γυναίκες παρουσιάζουν λιγότερο ατοπικό άσθμα, που δεν ανταποκρίνεται στα κορτικοστεροειδή, ενώ οι άνδρες άσθμα που σχετίζεται με ρινικούς πολύποδες και περιβαλλοντικές εκθέσεις σε καπνό τσιγάρου ή άλλα ερεθιστικά αέρια (13).

Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη παρουσιάζουν διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του εμμηνορρησιακού κύκλου και φτάνουν στη μέγιστη τιμή κατά την όψιμη ωοθυλακική και μέση ωχρινική φάση, μία φάση κατά την οποία έχει παρατηρηθεί μειωμένο FEV_1 και FVC, αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και αύξηση της χρήσης υγειονομικής περίθαλψης για

συμβάματα σχετιζόμενα με το άσθμα, ενώ πρώιμες μελέτες έδειξαν ότι 20-40% των γυναικών με άσθμα έχουν περισσότερα συμπτώματα κατά την προ- και περι- εμμηνορρησιακή περίοδο (13, 17, 18).

3.3 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

3.3.1 Επαγγελματικό άσθμα

Το επαγγελματικό άσθμα είναι το άσθμα που προκαλείται από εκθέσεις στη εργασία (occupational asthma - OA) είτε το άσθμα που επιδεινώνεται από εκθέσεις στη εργασία (work-exacerbated asthma - WEA) (19). Είναι μία συχνή νόσος η οποία μπορεί να προληφθεί και προκαλεί περιορισμούς στην εργασία και στις καθημερινές δραστηριότητες με δυσμενή κοινωνικοοικονομικά αποτελέσματα. Το OA χαρακτηρίζεται από συμπτώματα του άσθματος και αναστρεψιμότητα της απόφραξης των αεραγωγών ή βρογχική υπεραντιδραστικότητα που προκαλείται από έκθεση σε ουσίες που υπάρχουν στην εργασία. Περίπου το 90% των περιπτώσεων προκαλείται από ευαισθητοποίηση και χαρακτηρίζεται από έναρξη των συμπτωμάτων μετά από μία λανθάνουσα περίοδο, που μπορεί να είναι μήνες ή και χρόνια μετά την έκθεση (20, 21). Οι ουσίες είτε έχουν μεγάλο μοριακό βάρος (>5kDa), είναι συνήθως πρωτεΐνες και ενεργοποιούν ένα ανοσοποιητικό μηχανισμό μέσω της IgE, είτε έχουν μικρό μοριακό βάρος, αλλά ο μηχανισμός δράσης τους δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί (22). Το υπόλοιπο 5-18% των περιπτώσεων αφορά επαγγελματικό άσθμα χωρίς λανθάνουσα περίοδο και προκαλείται είτε ύστερα από μία έκθεση είτε από πολλαπλές εκθέσεις μεγάλων ποσοτήτων μίας ερεθιστικής ουσίας. Το WEA ορίζεται σαν προϋπάρχον άσθμα το οποίο επιβαρύνεται από εκθέσεις στην εργασία. Την ύπαρξη επαγγελματικού

άσθματος πρέπει να την υποπτευτούμε σε ασθενείς που αναπτύσσουν άσθμα ή επιδεινώνουν το προϋπάρχον άσθμα μετά την έναρξη εργασίας.

Υπάρχουν διάφορα διαγνωστικά κριτήρια (19) μεταξύ των οποίων και τα ακόλουθα

A) διάγνωση άσθματος

B) έναρξη ή επιδείνωση των συμπτωμάτων μετά την έναρξη της εργασίας

Γ) συσχέτιση ανάμεσα στην εργασία και τα συμπτώματα του άσθματος

Άλλα κριτήρια είναι τα εξής:

1) έκθεση σε ουσίες που είναι γνωστό ότι προκαλούν άσθμα

2) έκθεση σε ουσίες που είναι γνωστό ότι προκαλούν παρόξυνση άσθματος

3) πτώση του FEV₁, της PEF ή και των δύο ή υπεραντιδραστικότητα μετά την εργασία

4) θετική ανταπόκριση σε ειδική δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης

5) έναρξη συμπτωμάτων άσθματος μετά από έκθεση σε ερεθιστικές ουσίες

Η διάγνωση επαγγελματικού άσθματος γίνεται αν ισχύουν τα Α, Β, Γ, 3, 4 ή 5, ενώ η διάγνωση πιθανού επαγγελματικού άσθματος γίνεται αν ισχύουν τα Α, Β, Γ και 1. Η διάγνωση του άσθματος που επιδεινώνεται κατά την εργασία γίνεται αν ισχύουν τα Α,Β,Γ και αν υπάρχει διάγνωση άσθματος πριν την έναρξη εργασίας ή αν υπάρχει διάγνωση άσθματος μετά την έναρξη εργασίας μαζί με τα κριτήρια 2 και 3 και αύξηση της συχνότητας ή/και τη βαρύτητας των

παροξύνσεων, μαζί με αποκλεισμό της ύπαρξης επαγγελματικού άσθματος (19).

3.3.2 Ατμοσφαιρική ρύπανση

Η αστικοποίηση και η ατμοσφαιρική ρύπανση έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση παροξύνσεων του άσθματος. Οι ρύποι που έχουν ενοχοποιηθεί είναι το όζον, το διοξείδιο του θείου, το οξείδιο του αζώτου και σωματιδιακοί ρύποι, ουσίες που προέρχονται κυρίως από τα καυσαέρια των οχημάτων και από τις μηχανές εσωτερικής καύσης που χρησιμοποιούν ορυκτά καύσιμα (23).

Ένας μηχανισμός δράσης που έχει προταθεί είναι το οξειδωτικό stress το οποίο προκαλεί αναδιαμόρφωση του βρογχικού επιθηλίου, και αυξημένη ευαισθησία στα αλλεργιογόνα. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση προκαλεί μείωση στην αναπνευστική λειτουργία, αυξημένη χρήση κατ' επείγουσα θεραπείας, αυξημένη συχνότητα επίσκεψης στα επείγοντα περιστατικά και περισσότερες νοσηλείες λόγω παρόξυνσης άσθματος (24).

3.3.3 Αλλεργιογόνα

Η σημασία των αλλεργιογόνων, και ιδιαίτερα των εισπνεόμενων αλλεργιογόνων, στο άσθμα είναι αντικείμενο διερεύνησης για πάνω από 25 έτη. Τα αλλεργιογόνα αποτελούν μία αιτία επιδείνωσης των συμπτωμάτων του άσθματος και μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη νοσηρότητα. Παιδιά με πρώιμη ανάπτυξη ευαισθητοποίηση στο αγελαδινό γάλα, σε πρωτεΐνες αυγού κότας ή σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα έχουν αυξημένο κίνδυνο για

μετέπειτα ανάπτυξη άσθματος έτσι μία πρώιμη διάγνωση πιθανώς μπορεί να προλάβει την ανάπτυξη άσθματος (25).

Η ευαισθησία σε κάποιο αλλεργιογόνο ορίζεται σαν θετική IgE ειδική για το αλλεργιογόνο στον ορό, με τιμή sIgE>0,35KU/L, ή θετική ενδοεπιδερμική δοκιμασία νυγμού (skin prick test) με μέση διάμετρο πομφού $\geq 3\text{mm}$ (26). Παρόλο που αυτά τα αλλεργικά τεστ έχουν μεγάλη ευαισθησία, από μόνα τους δεν υποδηλώνουν ασθένεια, έτσι πολλοί ασθενείς μπορεί να είναι ευαισθητοποιημένοι σε αλλεργιογόνα αλλά μπορεί κλινικά να μην εκδηλώνουν άσθμα, ενώ και ασθματικοί θετικοί σε αλλεργιογόνα μπορεί να μην εκδηλώνουν συμπτώματα μετά την έκθεση σε αυτά. Έτσι ένα θετικό αλλεργικό τεστ δεν πρέπει να αξιολογείται χωρίς να υπάρχουν και τα ανάλογα συμπτώματα. Τα επίπεδα της IgE και η διάμετρος του πομφού είναι ένας καλύτερος προβλεπτικός δείκτης της έναρξης, της παρουσίας, της διάρκειας και της σοβαρότητας του παιδικού άσθματος αλλά και του άσθματος των ενηλίκων (27-29). Έτσι στην αξιολόγηση του άσθματος είναι σημαντικό να εκτιμηθούν τόσο το μέγεθος του πομφού όσο και τα επίπεδα της IgE και όχι μόνο αν η δοκιμασία είναι θετική η αρνητική.

3.3.3 Λοιμώξεις

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (Respiratory Syncytial Virus - RSV) ευθύνεται για το 70%-80% των περιπτώσεων βρογχιολίτιδας στα παιδιά κάτω του ενός έτους, ενώ το ένα τρίτο των παιδιών με λοίμωξη από RSV έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος, ιδιαίτερα αν έχουν ατοπικούς γονείς (30). Μελέτες έχουν δείξει ασθενείς που έχουν ιστορικό βρογχιολίτιδας, ανεξαρτήτου αιτιολογίας, έχουν αυξημένο ποσοστό εμφάνισης συριγμού που

κυμαίνεται από 75% τα πρώτα δύο έτη ζωής και 25%-43% μεταξύ των 4 και 6 ετών (31).

3.3.4 Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι μία από τις αιτίες μεγάλης νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως και ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πάνω από 4000 συστατικά, πολλά από τα οποία είναι καρκινογόνα ή ερεθιστικά (32). Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης και κατά την παιδική ηλικία αυξάνει το κίνδυνο παιδικού άσθματος και της εμφάνισης συριγμού στα παιδιά, ειδικά η νικοτίνη μπορεί να προκαλέσει μείωση στην μέγιστη εκπνευστική ροή και μείωση στην ενδοτικότητα των πνευμόνων (33, 34), ενώ ακόμα και το παθητικό κάπνισμα κατά την παιδική ηλικία μπορεί να επιβαρύνει τη συμπτωματολογία του άσθματος (35).

Παρά τους γνωστούς κινδύνους του καπνίσματος ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών, ανάλογα με τη χώρα, συνεχίζουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης. Το ποσοστό αυτό μπορεί να κυμαίνεται από 5% σε χώρες όπως η Σουηδία και η Αυστρία, έως 40% σε χώρες όπως η Ελλάδα (36, 37).

Μελέτες έχουν δείξει ότι νεογνά που έχουν *in utero* έκθεση σε καπνό, ακόμα και 7 εβδομάδες πριν τη γέννα, έχουν επηρεασμένες λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού αμέσως μετά τη γέννα, χωρίς να έχουν εκτεθεί ιδιαίτερα μετά τη γέννα (38, 39), ενώ οι αλλαγές αυτές εμμένουν και σε μεγαλύτερη ηλικία, ακόμα και μετά τα 20 έτη ζωής (40, 41).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ακόμα και το κάπνισμα από τον πατέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην

ανάπτυξη των πνευμόνων του εμβρύου και οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παιδικού άσθματος, ενώ η διακοπή του μειώνει τον κίνδυνο αυτό ακόμα και αν οι μητέρες συνεχίζουν να καπνίζουν (42).

Δεν εμφανίζουν όμως όλα τα παιδιά που έχουν εκτεθεί *in utero* στο καπνό, αναπνευστικά προβλήματα. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στην ευαισθησία του γονιδιώματος της μητέρας και του εμβρύου σε επιγενετικούς παράγοντες. Τα CYP1A1 και GSTT1 είναι ένζυμα που σχετίζονται με το μεταβολισμό και την αποτοξίνωση τοξικών μεταβολιτών του καπνού του τσιγάρου και δομικοί πολυμορφισμοί στο γονίδιο της τρανσφεράσης της γλουταθειόνης αυξάνει το κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος και την ευαισθησία του εμβρύου στο κάπνισμα της μητέρας (33, 43).

Στους ενήλικες το κάπνισμα αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση άσθματος. Μελέτες έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης άσθματος ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους νυν και στους πρώην καπνιστές σε σχέση με τους ασθενείς που δεν κάπνισαν ποτέ, ενώ οι καπνιστές είτε νυν είτε πρώην είχαν σημαντικά μειωμένο FEV₁ (44, 45), ενώ ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς που είχαν και αλλεργική ρινίτιδα (46).

3.3.5 Βιταμίνη D

Υπάρχουν πολλές μελέτες που προτείνουν ότι η έλλειψη βιταμίνης D μπορεί να παίζει ρόλο στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του άσθματος, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι η βιταμίνη D και η ενεργοποίηση του υποδοχέα της βιταμίνης D έχει ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες επιδρώντας στα δένδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα, τα T και B λεμφοκύτταρα, ενώ μπορεί να παίζει ρόλο στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών προκαλώντας αλλαγές στα

επιθηλιακά κύτταρα και τα κυψελιδικά μακροφάγα. Σε μοντέλα ζώων η έλλειψη βιταμίνης D είχε σαν αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών, αυξημένη ηωσινοφιλία στο βρογχικό έκπλυμα, μειωμένα Τ λεμφοκύτταρα, αυξημένη έκφραση του NF-ΚB και αυξημένες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (2, 47). Μελέτες έχουν δείξει μία συσχέτιση ανάμεσα στην έλλειψη βιταμίνης D και φτωχού έλεγχου του άσθματος με επίπεδα στον ορό $<20\text{ng/mL}$ να σχετίζονται με αυξημένο αριθμό παροξύνσεων, όμως μελέτες σε ανθρώπους σχετικά με την συσχέτιση ανάμεσα στην έλλειψη βιταμίνης D και του κινδύνου ανάπτυξης άσθματος έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Παρεμβατικές μελέτες σε παιδιά, εγκύους, και ενήλικες έδειξαν λίγο ή καθόλου όφελος από της χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στα συμπτώματα, στην έναρξη ή την πρόοδο του άσθματος (47).

4 Παθοφυσιολογία του άσθματος – Φαινότυποι

Η ανοσοπαθολογία του άσθματος περιλαμβάνει την ενεργοποίηση τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσίας που προκαλούν χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε οίδημα, υπερέκκριση βλέννης και αναδιαμόρφωση των αεραγωγών. Η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών προκαλείται από υποεπιθηλιακή ίνωση, πάχυνση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, υπερπλασία των βλεννοπαραγωγών αδένων και νεοαγγειογένεση, ενώ χαρακτηρίζεται από μετανάστευση ηωσινόφιλων, μαστοκυττάρων και βοηθητικών T λεμφοκυττάρων μέσα στο τοίχωμα των αεραγωγών (9). Ένα από τα σημαντικότερα κύτταρα που συμμετέχουν στην ενορχήστρωση της φλεγμονής στο άσθμα είναι τα ηωσινόφιλα, κοκκιοκύτταρα τα οποία προέρχονται από τον μυελό των οστών, ενώ μπορεί να είναι αυξημένα τόσο στο αλλεργικό όσο και στο μη αλλεργικό άσθμα (48).

Οι Woodruff και συνεργάτες κατέταξαν το άσθμα σε 2 υποκατηγορίες, με βάση τη φλεγμονή στους αεραγωγούς, σε T2 υψηλό και T2 χαμηλό άσθμα (49). Το T2 υψηλό άσθμα χαρακτηρίζεται από αυξημένη T2 φλεγμονή στους αεραγωγούς είτε πρόκειται για αλλεργικό άσθμα πρώιμης έναρξης, είτε για μη αλλεργικό ηωσινοφιλικό άσθμα όψιμης έναρξης, ενώ το T2 χαμηλό άσθμα χαρακτηρίζεται από αυξημένη διήθηση των αεραγωγών από ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα και πρόκειται συνήθως για σοβαρό άσθμα ανθιστάμενο στα στεροειδή (49, 50).

Με βάση τα φλεγμονώδη κύτταρα στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων ασθματικών ασθενών το άσθμα μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε τέσσερις φαινότυπους: το ηωσινοφιλικό, το ουδετεροφιλικό, το μικτό και το

ακοκυτταρικό άσθμα, στον Πίνακα 1 φαίνονται τα ποσοστά των κυττάρων στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων με βάση αυτούς τους φαινότυπους (51).

Πίνακας 1 Φαινότυποι Άσθματος με βάση τα κύτταρα στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων (51)

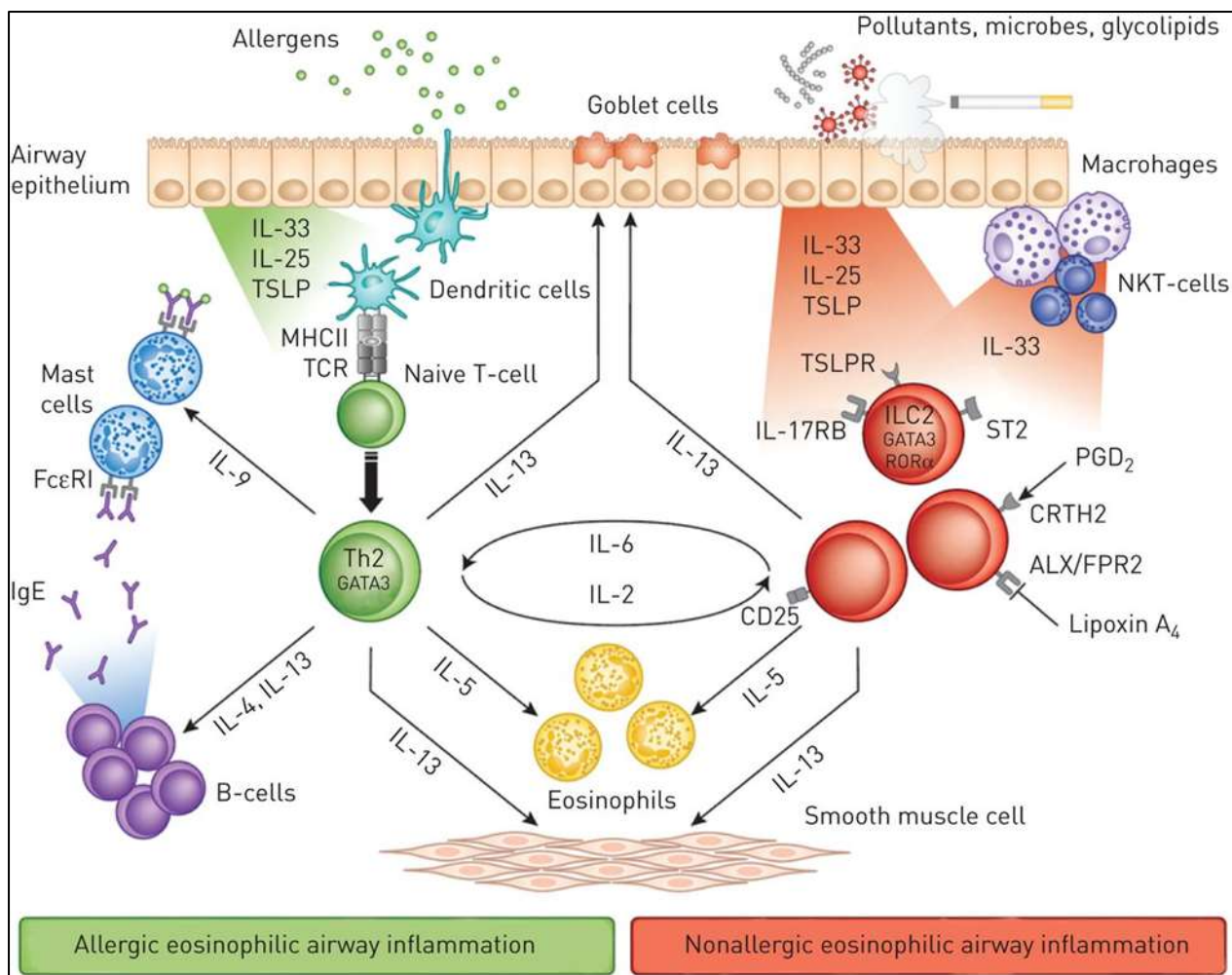
Φαινότυπος Άσθματος	Ηωσινοφιλικό		Μη Ηωσινοφιλικό	
	Ηωσινοφιλικό	Μικτό	Ουδετεροφιλικό	Ακοκυτταρικό
Ηωσινόφιλα Πτυέλων*	>3%	>3%	<3%	<3%
Ουδετερόφιλα Πτυέλων*	<61% ή <64%	>61% ή >64%	>61% ή >64%	<61% ή <64%

*Κοινά αποδεκτά όρια

Σε ασθενείς με αλλεργικό άσθμα τα αλλεργιογόνα προκαλούν μία διπλή αντίδραση: την πρώιμη φάση που περιλαμβάνει την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και μία όψιμη φάση στην οποία παρατηρείται διήθηση των αεραγωγών από φλεγμονώδη κύτταρα. Πιο αναλυτικά, τα δενδριτικά κύτταρα παρουσιάζουν τα αλλεργιόνα στα CD4+ T λεμφοκύτταρα, τα οποία στη συνέχεια διαφοροποιούνται σε T- βοηθητικά 2 λεμφοκύτταρα (T2) που παράγουν ιντερλευκίνες 4, 5, 9, 13 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) (48, 49). Οι κυτοκίνες αυτές διεγείρουν τα B λεμφοκύτταρα τα οποία παράγουν IgE η οποία δεσμεύεται στο τμήμα Fc του υποδοχέα υψηλής συγγένειας (FcεRI) στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων και του χαμηλής συγγένειας (FcεRII) υποδοχέα στην επιφάνεια των B λεμφοκυττάρων, οδηγώντας στην ενεργοποίηση του αλλεργικού καταρράκτη και στην εμφάνιση συμπτωμάτων. Επιπλέον, η IL-5 δρα στον μυελό των οστών αυξάνοντας την

παραγωγή, την ωρίμανση, την επιβίωση, την χημειοταξία και την ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων, τα οποία με την σειρά τους παράγουν μία σειρά από κυτταροτοξικές ουσίες όπως η μείζονα βασική πρωτεΐνη, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη, την ηωσινοφιλική υπεροξειδάση και άλλες κυτταροκίνες που προκαλούν οίδημα, βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, υπερπαραγωγή βλέννης και υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών (50, 51). Η IL-13 προκαλεί αύξηση της παραγωγής βλέννης, υποεπιθηλιακή ίνωση στους αεραγωγούς, παραγωγή εοταξίνης και αυξάνει την αντιδραστικότητα των αεραγωγών ανεξάρτητα από την IL-5 (52, 53).

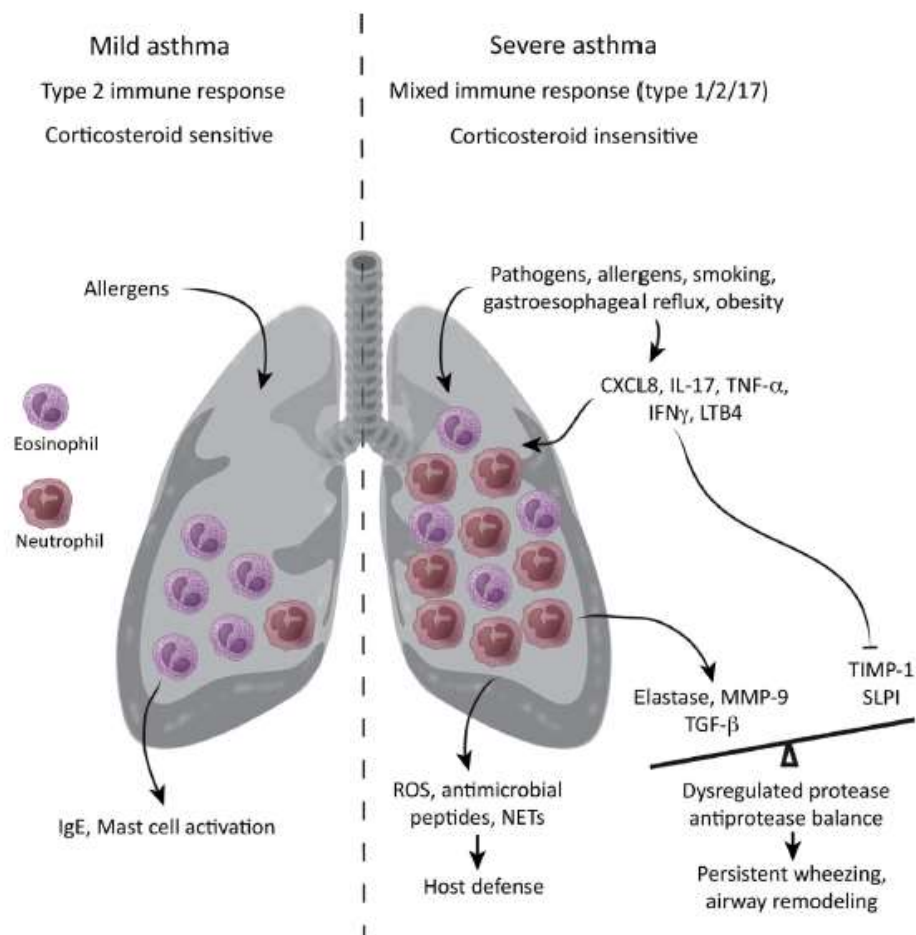
Στο μη αλλεργικό ηωσινοφιλικό άσθμα, ατμοσφαιρικοί ρύποι, μικρόβια γλυκοπεπτίδια και ο καπνός του τσιγάρου δρα στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών τα οποία παράγουν κυτταροκίνες, μεταξύ άλλων IL-25, IL-33, θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη (thymic stromal lymphopoietin – TSLP), τα οποία συνδέονται με τους υποδοχείς IL-17RB, ST2 και TSLPR των έμφυτων λεμφοειδών κυττάρων (innate lymphoid cells - ILCs) και τα ενεργοποιούν. Τα ενεργοποιημένα ILCs με τη σειρά τους παράγουν υψηλές συγκεντρώσεις IL-5 και IL-13 που προκαλούν ηωσινοφιλία, υπερπαραγωγή βλέννης και υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών (52). Στην Εικόνα 1 φαίνεται μία σχηματική αναπαράσταση των μοριακών μονοπατιών της ηωσινοφιλικής φλεγμονής (52).



Εικόνα 1 Μοριακά μονοπάτια της ηωσινοφιλικής φλεγμονής (De Groot J.C. et al ERJ, 2015)

Στους ασθενείς με T2 χαμηλό άσθμα έχει παρατηρηθεί αυξημένη T1/IFN γ και T1/IL-17 φλεγμονή που έχει συσχετιστεί με σοβαρό άσθμα ανθιστάμενο στα κορτικοστεροειδή και με ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών. Παθογόνα, ο καπνός του τσιγάρου και διάφορες συννοσηρότητες προκαλούν αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών CXCL8, IL-17, tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon (IFN)- γ και leukotriene LTB₄, οι οποίες προάγουν την διήθηση των αεραγωγών από ουδετερόφιλα, τα οποία μερικές φορές μπορεί να παράγουν και τα ίδια CXCL8 προκαλώντας έτσι μια θετική ανατροφοδότηση. Ενώ οι μεσολαβητές που απελευθερώνονται από ουδετερόφιλα, όπως οι δραστικές μορφές του οξυγόνου (reactive oxygen species - ROS) και οι πρωτεάσες βοηθούν στην άμυνα του ξενιστή,

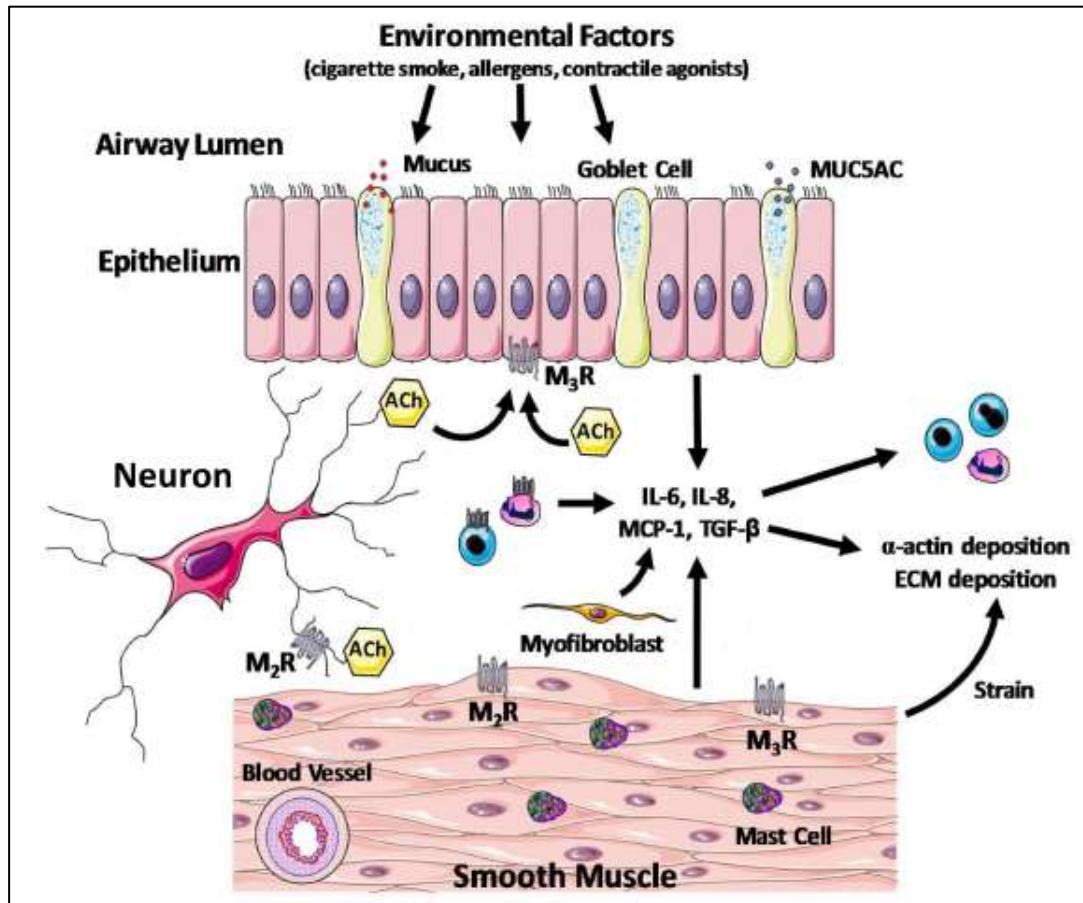
καταστρέφοντας παθογόνους μικροοργανισμούς, ορισμένες από αυτές τις πρωτεάσες, όπως η ελαστάση και η neutrophil-generated matrix metalloprotease – 9 (MMP-9) προκαλούν μείωση των επιπέδων της tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) και του secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) προκαλώντας έτσι μία ανισορροπία στις πρωτεάσες και τις αντιπρωτεάσες που μπορεί να οδηγήσει σε βρογχόσπασμο, ενώ παράγουν TGF- β που προάγει την αναδιαμόρφωση των αεραγωγών (50, 53, 54) Εικόνα 2.



Εικόνα 2 Σχηματική απεικόνιση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής στο ήπιο άσθμα και της ουδετεροφιλικής και ηωσινοφιλικής φλεγμονής στο σοβαρό άσθμα (Ray et al, Trends in Immunology, 2017)

Στο ακοκυτταρικό άσθμα έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους προκαλείται βρογχόσπασμος χωρίς να υπάρχει φλεγμονή των αεραγωγών από μοντέλα ζώων, ένα γεγονός που περιγράφεται σαν «αποσύνδεση» της απόφραξης των αεραγωγών από τη φλεγμονή (51, 55).

Μεταγαγγλιακοί, παρασυμπαθητικοί χολινεργικοί νευρώνες ελέγχουν τα απαγωγά νεύρα των αεραγωγών τα οποία προκαλούν συστολή των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος και αλλαγές στη ρύθμιση τους μπορεί να προκαλέσουν βρογχόσπασμο. Ένα πειραματικό μοντέλο σε ποντίκια έδειξε ότι χορηγώντας νευρικό αυξητικό παράγοντα (NGF) μπορεί να προκληθεί βρογχική υπεραντιδραστικότητα χωρίς να υπάρχει φλεγμονή στους αεραγωγούς (56). Σε μία μελέτη όπου λήφθηκαν ενδοβρογχικές βιοψίες, οι ασθματικοί είχαν μεγαλύτερη πυκνότητα χολινεργικών νευρώνων σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Αυτό μπορεί να προκληθεί από μεγαλύτερη έκφραση της κινάσης B του υποδοχέα της τροπομοουσύνης, η οποία είναι ανεξάρτητη από το επίπεδο των ηωσινοφίλων (57).



Εικόνα 3 Ένα μοντέλο της παθοφυσιολογίας του αεροκυτταρικού άσθματος. MUC5AC: Mucin 5AC Oligomeric Mucus/Gel-Forming; Ach: Acetylcholine; M2R: Muscarinic Receptor 2; M3R: Muscarinic Receptor 3; IL: Interleukin; MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein 1; TGFβ: Transforming growth factor beta; ECM: extracellular matrix. (Omar T et al Allergy Clin Immunol. 2019)

Σύμφωνα με έναν άλλο μηχανισμό που έχει προταθεί, μελέτες έχουν ταυτοποιήσει το χρωμόσωμα 17q21 σαν μία θέση που μπορεί να σχετίζεται με το άσθμα, μέσα σε αυτή τη θέση ένας πολυμορφισμός που σχετίζεται με την υπερέκφραση του oromucoid-like 3 (ORMDL3) μπορεί να συνδέεται με το άσθμα. Το ORMDL3 αναστέλλει ένα μονοπάτι που εμποδίζει την σύνθεση σφιγγολιπιδίων και ποντίκια που έχουν τροποποιηθεί γενετικά να υπερεκφράζουν αυτό το γονίδιο έχουν λιγότερα σφιγγολιπίδια στον ορό, αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και αναδιαμόρφωση των αεραγωγών, χωρίς να υπάρχει φλεγμονή (55, 58).

Στην Εικόνα 3 φαίνονται συνοπτικά διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί πίσω από τη παθοφυσιολογία του ακοκυτταρικού άσθματος. Πιο συγκεκριμένα μία πλειονότητα από ερεθίσματα όπως ο καπνός του τσιγάρου και αλλεργιογόνα δρουν στα επιθηλιακά κύτταρα, στους μυοϊνοβλάστες, στα λεία μυϊκά κύτταρα και τα μαστοκύτταρα των αεραγωγών, προκαλώντας έκκριση διάφορων μεσολαβητών και τελικά βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Συνήθως οι ασθενείς με ακοκυτταρικό άσθμα δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (51).

5 Διάγνωση του άσθματος

Η διάγνωση του άσθματος σε έναν ασθενή που δεν λαμβάνει θεραπεία συντήρησης στηρίζεται σε ένα συνδυασμό συμβατής κλινικής συμπτωματολογίας και της μεταβαλλόμενης απόφραξης των αεραγωγών.

5.1 Κλινική Συμπτωματολογία

Η κλινική συμπτωματολογία του άσθματος χαρακτηρίζεται από δύσπνοια, συριγμό, βήχα και το αίσθημα σύσφιξης στο στήθος, ενώ ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό είναι η περιοδικότητα των συμπτωμάτων, δηλαδή τα συμπτώματα μπορεί να εμφανίζονται την άνοιξη ή τους χειμερινούς μήνες και να υποχωρούν το καλοκαίρι. Άλλο ένα χαρακτηριστικό είναι ότι τα συμπτώματα μπορεί να εμφανίζονται μετά από έκθεση σε διάφορους παράγοντες, όπως μετά από εισπνοή ερεθιστικών ουσιών, όπως αλλεργιογόνα, ατμοσφαιρικοί ρύποι, ο καπνός του τσιγάρου, έντονες οσμές, μετά από ιογενείς λοιμώξεις, ή ακόμα και μετά από έντονο γέλιο (1). Συχνά μπορεί να παρατηρηθεί επιδείνωση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ο μηχανισμός πίσω από το νυχτερινό άσθμα σχετίζεται με τον κirkάδιο ρυθμό, τη προφλεγμονώδη δράση της μελατονίνης και την αύξηση των φλεγμονώδων διεργασιών κατά τη διάρκεια της νύχτας (76).

Στην οξεία παρόξυνση άσθματος τα κύρια συμπτώματα του άσθματος είναι η οξεία έναρξη δύσπνοιας, ο βήχας, ο συριγμός, συσφικτικό αίσθημα στο στήθος, ταχύπνοια, ταχυκαρδία και πιθανώς χρήση επικουρικών μυών (1).

5.2 Κλινική Εξέταση

Η κλινική εξέταση ασθενών με άσθμα μπορεί να μην παρουσιάζει ιδιαίτερα ευρήματα ή μπορεί να παρατηρηθεί εκπνευστικός συριγμός, που όμως μπορεί να υπάρχει μόνο κατά την έντονη εκπνοή. Από την εξέταση του ανώτερου αναπνευστικού μπορεί να συνυπάρχουν ρινικοί πολύποδες και αλλεργική ρινίτιδα.

Στην οξεία παρόξυνση κατά την ακρόαση του θώρακα υπάρχουν συνήθως μουσικοί ρόγχοι, ενώ αν υπάρχει πολύ σοβαρή απόφραξη μπορεί να μην υπάρχει αναπνευστικό ψιθύρισμα, δηλαδή σιγή κατά την ακρόαση (σιωπηλός πνεύμονας), ο ασθενής να μην έχει την δυνατότητα να μιλήσει, μία κατάσταση που μπορεί να είναι απειλητική για την ζωή και να οδηγήσει σε status asthmaticus, δηλαδή σε σοβαρή παρόξυνση άσθματος που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με επαναλαμβανόμενες δόσεις β-αγωνιστών (77, 78).

5.3 Διακύμανση της απόφραξης των αεραγωγών

Η διακύμανση στη απόφραξη των αεραγωγών τεκμηριώνεται με καταγεγραμμένη μείωση του FEV_1 παράλληλα με μείωση του λόγου FEV_1/FVC κάτω από το επίπεδο του φυσιολογικού, σε συνδυασμό με σημαντική μεταβλητότητα στην αναπνευστική λειτουργία. Η μεταβλητότητα αυτή μπορεί να επιβεβαιωθεί με διάφορους τρόπους(1). Η ευαισθησία και η ειδικότητα των διάφορων δοκιμασιών εξαρτάται από το πόσο σοβαρό είναι το άσθμα, από το αν ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία κατά τη διάρκεια της διάγνωσης, καθώς η λήψη αντιασθματικής αγωγής μειώνει την ευαισθησία

των δοκιμασιών, αλλά και από τη γενικότερη κλινική κατάσταση του ασθενούς (59). Κάποια παραδείγματα δοκιμασιών είναι (1):

- Το θετικό τεστ αναστρεψιμότητας, όπου ο ασθενής παρουσιάζει αύξηση του FEV_1 κατά $>12\%$ και $>200\text{ml}$ κατά απόλυτη τιμή, 10-15min μετά τη λήψη 200-400mcg εισπνεόμενης σαλβουταμόλης
- Η μεταβλητότητα της μέγιστης εκπνευστικής ταχύτητας ροής (PEF) κατά $>10\%$ σε ένα διάστημα δύο εβδομάδων
- Αύξηση του FEV_1 κατά $>12\%$ και $>200\text{ml}$ κατά απόλυτη τιμή μετά από λήψη 4 εβδομάδων αντιασθματικής αγωγής
- Θετική δοκιμασία άσκησης, δηλαδή πτώση του $FEV_1 >10\%$ και 200ml μετά από άσκηση
- Θετικό τεστ πρόκλησης, πτώση δηλαδή του $FEV_1 \geq 20\%$ μετά από λήψη μεταχολίνης ή $\geq 15\%$ με μετά από εισπνοή υπέρτονου ορού, μαννιτόλης ή μετά από υπεραερισμό
- Σημαντική διακύμανση στην αναπνευστική λειτουργία μεταξύ των επισκέψεων στο ιατρείο είτε όταν υπάρχει παρακολούθηση στο σπίτι για τουλάχιστον 1-2 εβδομάδες, διακύμανση στον $FEV_1 >12\%$ και $>200\text{ml}$, χωρίς να υπάρχει λοίμωξη του αναπνευστικού

Πρέπει να σημειωθεί όμως, ότι παρόλο που η μεταβλητότητα της αναπνευστικής λειτουργίας και η κλινική συμπτωματολογία είναι σημαντικά για τη διάγνωση του άσθματος, η ύπαρξη τους δεν είναι κατά αποκλειστικότητα μόνο στο άσθμα, αλλά πρέπει να ερμηνεύεται μέσα σε ένα συμβατό κλινικό πλαίσιο. Για παράδειγμα, κατά τις λοιμώξεις του αναπνευστικού μπορεί να

υπάρχει μείωση στον FEV_1 και δύσπνοια, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι ο ασθενής πάσχει από άσθμα.

5.3.1 Λειτουργικός Έλεγχος της Αναπνοής

Η σπιρομέτρηση χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της απόφραξης των αεραγωγών. Πρόκειται για μία δοκιμασία που μετρά πως ένας ασθενής εισπνέει ή εκπνέει όγκο αέρα σε συνάρτηση με τον χρόνο. Το προσωπικό που πραγματοποιεί την σπιρομέτρηση πρέπει να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο, ενώ απαραίτητη είναι η συνεργασία μεταξύ του ασθενούς και τεχνικού.

Σημαντικοί παράμετροι της σπιρομέτρησης για τη διάγνωση του άσθματος είναι η βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (Forced Vital Capacity – FVC), ο βίαια εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in 1 second – FEV_1), που είναι ο εκπνεόμενος όγκος το πρώτο δευτερόλεπτο της μανούβρας της FVC (60). Η απόφραξη στην σπιρομέτρηση εκτιμάται από τον λόγο FEV_1/FVC , το φυσιολογικό όριο του οποίου είναι μεγαλύτερο από 0.75 ή 0.80, και στα παιδιά μεγαλύτερο του 0.90, ενώ μία τιμή μικρότερη δηλώνει απόφραξη. Το άσθμα χαρακτηρίζεται από μεταβαλλόμενη απόφραξη, γι αυτό μπορεί ο λόγος FEV_1/FVC να είναι και φυσιολογικός (1, 59, 60).

Όταν επιβεβαιωθεί η απόφραξη στην σπιρομέτρηση, πρέπει να ακολουθήσει έλεγχος αναστρεψιμότητας. Ο έλεγχος της αναστρεψιμότητας μπορεί να γίνει είτε εκτιμώντας τον FEV_1 είτε τη μέγιστη εκπνευστική ταχύτητα ροής (Peak expiratory flow – PEF).

5.3.2 Μέγιστη Εκπνευστική Ταχύτητα Ροής (PEF)

Η μέτρηση της PEF είναι μία απλή και χαμηλού κόστους διαδικασία, ο ασθενής εκπαιδεύεται στη χρήση ενός φορητού ροόμετρου (peak-flow meter) από τον ιατρό, στη συνέχεια κάνει μετρήσεις πρωί και βράδυ στο σπίτι για μία έως δύο εβδομάδες. Οι μετρήσεις καταγράφονται από τον ασθενή και ο ιατρός στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης υπολογίζει την τιμή της μέσης ημερήσιας μεταβλητότητας, που υπολογίζεται ως εξής: υψηλότερη PEF της ημέρας μείον τη χαμηλότερη PEF της ημέρας, διαιρούμενη με το μέσο PEF για την ημέρα και στη συνέχεια υπολογίζεται ο μέσος όρος κάθε ημέρα κατά τη διάρκεια μιας ή δύο εβδομάδων. Μία μεταβλητότητα της PEF μεγαλύτερη του 10% είναι ενδεικτική απόφραξης των αεραγωγών στους ενήλικες και μεγαλύτερη του 13% στα παιδιά (1, 59-62). Σημαντικό είναι η καταγραφή να γίνεται με το ίδιο ροόμετρο, καθώς οι μετρήσεις με διαφορετικά ροόμετρα μπορεί να διαφέρουν έως και 20% (60).

5.3.3 Διακύμανση της Αναπνευστικής Λειτουργίας μεταξύ των επισκέψεων

Η καταγραφή της μεταβολής του FEV_1 μεταξύ των επισκέψεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του άσθματος, και μία μεταβολή του $FEV_1 > 12\%$ και $> 200\text{ml}$ κατά απόλυτη τιμή, όταν ο ασθενής δεν έχει λοίμωξη αναπνευστικού είναι ενδεικτική για την παρουσία άσθματος.

5.3.4 Δοκιμασία Αναστρεψιμότητας

Στη δοκιμασία αναστρεψιμότητας πραγματοποιείται σπιρομέτρηση πριν και μετά από 10-15 λεπτά μετά τη χορήγηση βρογχοδιαστολής, δηλαδή 200-400mcg εισπνεόμενης σαλβουταμόλης ή αλβουτερόλης. Η δοκιμασία είναι θετική και συμβατή με άσθμα όταν παρατηρηθεί αύξηση του $FEV_1 > 12\%$ και

200ml κατά απόλυτη τιμή. Για τον περιορισμό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ο ασθενής δεν πρέπει να έχει λάβει πριν τη δοκιμασία, βραχείας δράσης β-αγωνιστές ή αντιχολινεργικά φάρμακα για τουλάχιστον 4 ώρες. Οι μακράς δράσης β-αγωνιστές, όπως είναι η σαλμετερόλη ή φορμοτερόλη, τα λευκοτριένια και οι βραδείας αποδέσμευσης β-αγωνιστές πρέπει να διακοπούν για τουλάχιστον 12 ώρες, ενώ ο ασθενής δεν πρέπει να έχει καπνίσει για τουλάχιστον 1 ώρα και για όσο διαρκεί η δοκιμασία (1, 59, 60).

5.3.5 Σπιρομέτρηση μετά τη λήψη αντιασθματικής αγωγής

Η βελτίωση του FEV₁ >12% και >200ml ή της PEF>20% μετά από τη λήψη 4 εβδομάδων αντιασθματικής αγωγής μπορεί να υποστηρίξει την διάγνωση του άσθματος.

5.3.6 Βρογχική Πρόκληση

Αν οι παραπάνω μέθοδοι δεν επιβεβαιώσουν την ύπαρξη άσθματος, μπορεί ο ασθενής να υποβληθεί σε δοκιμασία πρόκλησης. Η δοκιμασία πρόκλησης μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους.

5.3.6.1 Μη φαρμακευτική βρογχική πρόκληση

Υπάρχουν διάφορες μη φαρμακευτικές δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης, όπως είναι η δοκιμασία πρόκλησης με άσκηση. Στη μέθοδο αυτή πραγματοποιείται σπιρομέτρηση πριν και μετά από άσκηση. Θετική είναι η δοκιμασία όταν παρατηρηθεί πτώση στο FEV₁ τουλάχιστον 10% και 200ml.

Μία άλλη παρόμοια δοκιμασία είναι ο υπεραερισμός με ξηρό ισοκαπνικό αέρα, μία δοκιμασία που χρησιμοποιείται κυρίως σε αθλητές υψηλών επιδόσεων και είναι θετική όταν παρατηρηθεί πτώση στον FEV_1 (63).

5.3.6.2 Φαρμακευτική βρογχική πρόκληση

Η δοκιμασία αυτή πραγματοποιείται μόνο σε ενήλικες γιατί μπορεί να προκληθεί σοβαρός βρογχόσπασμος. Ο ασθενής εισπνέει σταδιακά αυξανόμενες δόσεις μεταχολίνης ή ισταμίνης και στη συνέχεια πραγματοποιεί μία μανούβρα απλής σπιρομέτρησης. Θετική είναι η δοκιμασία όταν παρατηρηθεί πτώση του $FEV_1 \geq 20\%$.

Οι δοκιμασίες πρόκλησης είναι μετρίως ευαίσθητες για την διάγνωση του άσθματος αλλά έχουν χαμηλή ειδικότητα. Για παράδειγμα, η δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη μπορεί να είναι θετική σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και κυστική ίνωση, έτσι ένα αρνητικό αποτέλεσμα μπορεί να αποκλείσει την ύπαρξη άσθματος, αλλά ένα θετικό τεστ πρέπει να ερμηνευτεί πάντα λαμβάνοντας υπόψη και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά (1, 64-66).

5.4 Άλλες Εξετάσεις

5.4.1 Μονοξείδιο του Αζώτου (FeNO)

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό του άσθματος είναι η φλεγμονή των αεραγωγών. Η αξιολόγηση του είδους της φλεγμονής (ηωσινοφιλική ή ουδετεροφιλική) είναι σημαντική για τον καλύτερο χαρακτηρισμό των ασθενών με άσθμα, μία παρεμβατική μέθοδος μέτρησης είναι η μέτρηση φλεγμονωδών κυττάρων στα προκλητά πτύελα (67, 68). Μία άλλη απλή, μη παρεμβατική και

γρήγορη μέθοδος αξιολόγησης της φλεγμονής των αεραγωγών, είναι η μέτρηση του μονοξειδίου του αζώτου στον εκπνεόμενο αέρα. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι ένα αέριο το οποίο παράγεται στους αεραγωγούς και παραγωγή του αυξάνεται όταν υπάρχει T2 φλεγμονή. Έχουν παρατηρηθεί υψηλές τιμές NO σε ασθενείς με άσθμα οι οποίες μειώνονται μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Παρόλα αυτά οι υψηλές τιμές FeNO μπορούν να ανευρεθούν και σε άλλες καταστάσεις όπως σε ασθενείς με ατοπία, ηωσινοφιλική βρογχίτιδα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε παρόξυνση, λοιμώξεις του αναπνευστικού και ρινίτιδα (69-71), ενώ είναι μειωμένο σε καπνιστές ενώ μπορεί να είναι είτε μειωμένο είτε αυξημένο σε ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού (72). Έτσι το FeNO δεν χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του άσθματος, αλλά περισσότερο στην παρακολούθηση του ελέγχου του άσθματος, στη θεραπεία και στον χαρακτηρισμό αν πρόκειται για άσθμα με T2 φλεγμονή (73). Μελέτες έχουν δείξει ότι σε μη καπνιστές με άσθμα, τιμές FeNO >50 parts per billion (ppb) σχετίζονται με καλύτερη βραχυπρόθεσμη ανταπόκριση στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, χωρίς όμως να έχει ερευνηθεί η επίπτωση μακροπρόθεσμα στις παροξύνσεις (74).

5.4.2 Αλλεργικά Τεστ

Η παρουσία ατοπίας σε έναν ασθενή με συμπτώματα εκ του αναπνευστικού μπορεί να ενισχύει την πιθανότητα της διάγνωσης άσθματος, όμως δεν είναι μία κατάσταση ειδική για το άσθμα, ούτε όλοι οι ασθενείς με άσθμα παρουσιάζουν ατοπία. Η παρουσία ατοπίας μπορεί να επιβεβαιωθεί με διάφορες μεθόδους. Μία από αυτές είναι η δερματική δοκιμασία νυγμού (skin

prick test) σε κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, μία απλή, φθηνή και εύκολη μέθοδος, η οποία όταν πραγματοποιηθεί από εξειδικευμένο προσωπικό και με τυποποιημένες μεθόδους έχει μεγάλη ευαισθησία. Μία άλλη μέθοδος επιβεβαίωσης της ατοπίας είναι η μέτρηση των επιπέδων των ειδικών ανοσοσφαιρινών E (sIgE) στον ορό. Η μέτρηση αυτή είναι πιο αξιόπιστη από τις δερματικές δοκιμασίες, αλλά είναι πιο ακριβή, προτιμάται κυρίως σε ασθενείς που είναι μη συνεργάσιμοι, έχουν κάποια δερματική νόσο ή έχουν κάποιο επεισόδιο αναφυλαξίας στο ιστορικό τους (1, 75). Πάντα όμως τα θετικά αποτελέσματα πρέπει να αξιολογούνται σε ένα γενικότερο πλαίσιο, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η εκδήλωση συμβατών συμπτωμάτων παρουσιάζεται μετά από την έκθεση στο αλλεργιογόνο, και έτσι να επιβεβαιωθεί η εμφάνιση αλλεργικής αντίδρασης.

5.4.3 Ακτινολογικός Έλεγχος

Ο ακτινολογικός έλεγχος με τη διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος πραγματοποιείται συνήθως για τον αποκλεισμό ύπαρξης άλλων νοσημάτων, καθώς είναι συνήθως φυσιολογική σε ασθενείς με άσθμα σε σταθερή κατάσταση.

Σε σοβαρές παροξύνσεις άσθματος μπορεί να παρατηρηθεί υπερδιάταση των πνευμόνων με επιπέδωση του ημιδιαφράγματος αμφοτερόπλευρα και αύξηση των μεσοπλεύριων διαστημάτων λόγω παγίδευσης αέρα.

Σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα ή σε ασθενείς με άτυπα συμπτώματα σημαντική είναι η διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακος υψηλής ευκρίνειας (high resolution chest tomography – HRCT) ή/και αξονική τομογραφία παραρρίνιων κόλπων. Με τη διενέργεια HRCT μπορούν να

αποκλειστούν άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως είναι οι βρογχιεκτασίες, η παρουσία εμφυσήματος, η διάμεση πνευμονοπάθεια, ή ακόμα και η ύπαρξη νεοπλασίας, ενώ στο σοβαρό άσθμα μπορεί να παρατηρηθεί εικόνα μωσαϊκού που είναι το αποτέλεσμα παγίδευσης αέρα ή πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών. Με την αξονική τομογραφία των παρραρινίων μπορεί να απεικονιστεί πάχυνση των βλεννογόνων και ύπαρξη ρινικών πολυπόδων που μπορεί να επιδεινώνουν τη συμπτωματολογία του άσθματος και να χρήζουν ειδικής αγωγής (76).

5.4.4 Αιματολογικές εξετάσεις

Οι εργαστηριακές εξετάσεις σε ασθενείς με άσθμα είναι συνήθως φυσιολογικές, και χρησιμοποιούνται για τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων ή για την αξιολόγηση διάφορων παραμέτρων για την έναρξη ειδικής αγωγής όπως είναι τα επίπεδα των ηωσινοφίλων στην γενική αίματος και τα επίπεδα της ολικής IgE στον ορό.

5.4.5 Αέρια Αίματος

Η ανάλυση αερίων αίματος είναι χρήσιμη σε ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση άσθματος. Η μερική πίεση του αρτηριακού οξυγόνου μειώνεται όσο αυξάνεται η βαρύτητα της παρόξυνσης, ενώ η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ενώ αρχικά μπορεί να μειωθεί λόγω υπεραερισμού, όσο ο ασθενής επιδεινώνεται μπορεί να παρατηρηθεί κόπωση των αναπνευστικών μυών και τελικά υπερκαπνία, η οποία μαζί με την κλινική εικόνα του ασθενούς, δηλαδή αν υπάρχει δυσκολία στην ομιλία ή σιωπηλός πνεύμονας μπορεί να οδηγήσουν τον ασθενή στη διασωλήνωση (77).

5.5 Διαφορική Διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση του άσθματος γίνεται με παθήσεις έχουν ανάλογη κλινική εικόνα, αλλά είναι διαφορετική ανάλογα με την ηλικία. Στο Πίνακα 2 παρουσιάζεται η διαφορική διάγνωση του άσθματος ανάλογα με την ηλικία (1).

Πίνακας 2 Διαφορική διάγνωση άσθματος σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά 6-11 ετών (GINA 2022)

Ηλικία	Συμπτώματα	Νόσος
6-11 ετών	Πταρμός, ρινική συμφόρηση, καθαρισμός του λαιμού	Σύνδρομο χρόνιου βήχα ανώτερου αναπνευστικού (οπισθορινική καταρροή)
	Ξαφνική έναρξη συμπτωμάτων, ετερόπλευρος συριγμός	Εισπνοή ξένου σώματος
	Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, παραγωγικός βήχας	Βρογχιεκτασίες
	Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, παραγωγικός βήχας, παραρρινοκολπίτιδα	Πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών
	Προκάρδιο φύσημα	Συγγενής καρδιακή νόσος
	Πρωρότητα, εκ γενετής συμπτωματολογία	Βρογχοπνευμονική δυσπλασία
	Εκσεσημασμένος βήχας και παραγωγή βλέννης, συμπτωματολογία γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης	Κυστική ίνωση
12-39 ετών	Πταρμός, ρινική συμφόρηση, καθαρισμός του λαιμού	Σύνδρομο χρόνιου βήχα ανώτερου αναπνευστικού (οπισθορινική καταρροή)
	Δύσπνοια, εισπνευστικός συριγμός (stridor)	Μεταβαλλόμενη απόφραξη λάρυγγα
	Ζάλη, παραισθησία	Υπεραερισμός, δυσλειτουργική αναπνοή
	Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, παραγωγικός βήχας	Βρογχιεκτασίες
	Έντονος βήχας και παραγωγή	Κυστική ίνωση

	βλέννης	
	Προκάρδιο φύσημα	Συγγενής καρδιακή νόσος
	Δύσπνοια, οικογενειακό ιστορικό εμφυσήματος σε νεαρή ηλικία	Έλλειψη Α ₁ αντιθρυψίνης
	Ξαφνική έναρξη συμπτωμάτων	Εισπνοή ξένου σώματος
40+ ετών	Δύσπνοια, εισπνευστικός συριγμός (stridor)	Μεταβαλλόμενη απόφραξη λάρυγγα
	Ζάλη, παραισθησία	Υπεραερισμός, δυσλειτουργική αναπνοή
	Παραγωγικός βήχας, δύσπνοια στη κόπωση, κάπνισμα ή έκθεση σε ερεθιστικά αέρια	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
	Παραγωγικός βήχας, επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις	Βρογχεκτασίες
	Δύσπνοια στη κόπωση, νυχτερινή συμπτωματολογία, οιδήματα σφυρών	Καρδιακή Ανεπάρκεια
	Λήψη θεραπείας με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου (ΜΕΑ)	Βήχας σχετιζόμενος με τη φαρμακευτική αγωγή
	Δύσπνοια στη κόπωση, μη παραγωγικός βήχας, πληκτροδακτυλία	Παρεγχυματική νόσος του πνεύμονα
	Ξαφνική έναρξη δύσπνοιας, θωρακικό άλγος	Πνευμονική Εμβολή
	Δύσπνοια μη ανταποκρινόμενη στα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα	Κεντρική απόφραξη αεραγωγών
Όλες οι ηλικίες	Χρόνιος βήχας, αιμόπτυση, δύσπνοια, ή/και πυρετός, κόπωση, (νυχτερινοί) ιδρώτες, ανορεξία, απώλεια βάρους	Φυματίωση

6 Θεραπεία Άσθματος

Η θεραπεία του άσθματος στους ενήλικες, αλλά και στα παιδιά και τους εφήβους, έχει σαν στόχο τον καλό έλεγχο των συμπτωμάτων, τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης παρόξυνσης, την ελαχιστοποίηση της θνησιμότητας από το άσθμα, της μόνιμης απόφραξης των αεραγωγών καθώς και των παρενεργειών από τη αντιασθματική θεραπεία.

Ένα σημαντικό σημείο της σωστής αντιμετώπισης του άσθματος είναι η σχέση ανάμεσα στον ασθενή και τον ιατρό. Ο ιατρός πρέπει να έχει αναπτυγμένες σωστές ικανότητες επικοινωνίας, να ενθαρρύνει τον ασθενή να κάνει ερωτήσεις, να είναι φιλικός απέναντι του, να του επιτρέπει να εκφράζει ελεύθερα τους στόχους του, τις ανησυχίες και τις πεποιθήσεις του, να είναι υπομονετικός, να δίνει κατανοητές οδηγίες και να ζητά από τον ασθενή να τις επαναλάβει ώστε να είναι σίγουρος ότι τις έχει καταλάβει.

Η θεραπεία του άσθματος είναι ένας συνεχής κύκλος ελέγχου, θεραπείας και εκτίμησης της απάντησης του ασθενούς μέσα από τον έλεγχο των συμπτωμάτων, την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης παροξύνσεων ή παρενεργειών καθώς και των προτιμήσεων του ασθενούς. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να αξιολογεί τον κάθε ασθενή τακτικά και προσαρμόζει την θεραπευτική του τεχνική ώστε να του ταιριάζει καλύτερα.

6.1 Φαρμακευτική θεραπεία

Η θεραπεία με εισπνεόμενους β₂ αγωνιστές θεωρούνταν πρώτης γραμμής θεραπεία για το άσθμα για τουλάχιστον 50 έτη, καθώς το άσθμα θεωρούνταν μία νόσος που το κύριο χαρακτηριστικό της ήταν ο βρογχόσπασμος όχι η φλεγμονή των αεραγωγών, ενώ προκαλούσαν άμεση ανακούφιση από τα

συμπτώματα και είχαν χαμηλό κόστος. Μελέτες όμως έδειξαν ότι η τακτική χρήση βραχείας δράσης β2 διεγερτών (short acting b2 agonists - SABA), ακόμα και για μία έως δύο εβδομάδες, σχετίζεται με αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα, μειωμένη δράση των βρογχοδιασταλτικών, αυξημένη αλλεργική αντίδραση, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε ένα φαύλο κύκλο κατάχρησης των SABA που σχετίζεται με αυξημένο αριθμό παροξύνσεων και αυξημένη θνητότητα (78-80).

Έτσι, σύμφωνα με τις νέες οδηγίες της GINA (1) του 2022 για τη θεραπεία του άσθματος, δεν συστήνεται η λήψη μόνο SABA, αλλά όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν σαν θεραπεία συντήρησης μία αγωγή που να περιλαμβάνει εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (inhaled corticosteroids – ICS), το οποίο μπορεί να χορηγείται είτε σαν καθημερινή θεραπεία, είτε, στο ήπιο άσθμα, σαν κατ' επείγηση θεραπεία για την ανακούφιση των συμπτωμάτων μαζί με εισπνεόμενη φορμοτερόλη, έναν ισχυρό β2 διεγέρτη που δρα τόσο βραχέως, όσο και σαν μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικό φάρμακο.

Η χρήση κατ' επείγηση χαμηλής δόσης ICS - φορμοτερόλης στο ήπιο άσθμα σύμφωνα με τη μελέτη SYGMA 1 σχετίστηκε με μείωση των παροξύνσεων κατά 60 με 64% (81).

Αναλυτικά υπάρχουν τρεις κατηγορίες αντιασθματικής αγωγής, η θεραπεία ελέγχου ή ρυθμιστική αγωγή, η κατ' επείγηση αγωγή ή ανακουφιστική αγωγή και οι επιπρόσθετες θεραπείες για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα.

- Ρυθμιστική αγωγή: περιλαμβάνει εισπνεόμενα φάρμακα τα οποία περιέχουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, και η χρήση τους έχει σαν στόχο τη μείωση της φλεγμονής των αεραγωγών, τον έλεγχο των

συμπτωμάτων και τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης παροξύνσεων και της πτώσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με ήπιο άσθμα, μπορεί να χορηγηθεί θεραπεία με κατ' επίκληση χαμηλή δόση ICS και φομοτερόλη, όταν χρειάζεται, δηλαδή όταν εμφανίζουν συμπτώματα ή πριν την άσκηση. Η δόση πρέπει να βελτιστοποιείται ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος παρενεργειών καθώς και η ανάγκη χρήσης κορτικοστεροειδών από του στόματος (oral corticosteroids – OCS).

- Ανακουφιστική αγωγή: Η ανακουφιστική αγωγή χορηγείται σε όλους τους ασθενείς σαν κατ' επίκληση αγωγή για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων της παρόξυνσης, ή μετά από απλή επιδείνωση των συμπτωμάτων, ή για την πρόληψη βρογχόσπασμου μετά από άσκηση. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν ICS-φομοτερόλη ή SABA, αν σαν θεραπεία συντήρησης χρησιμοποιείται διαφορετική αγωγή (82). Η υπερβολική χρήση SABA, όπως θεωρείται η χρήση πάνω από 3 συσκευών χωρητικότητας 200 δόσεων το έτος, αυξάνει τον κίνδυνο παροξύνσεων, έτσι σημαντική είναι η μείωση της χρήσης των SABA (1).
- Επιπρόσθετη θεραπεία για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα, δηλαδή για τους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτωματολογία ή έχουν παροξύνσεις άσθματος παρά τη βέλτιστη αγωγή με υψηλές δόσεις ICS/LABA, πρέπει να εκτιμούνται για την έναρξη ειδικής θεραπείας, για παράδειγμα βιολογικών παραγόντων, ή για τη θεραπεία τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (1).

Σύμφωνα με τις νέες οδηγίες της GINA του 2022 για ενήλικες και εφήβους (1), υπάρχουν δύο μονοπάτια για τη θεραπεία ασθενών που έχει επιβεβαιωθεί η διάγνωση του άσθματος:

- Στο **πρώτο μονοπάτι**, η ανακουφιστική αγωγή που χορηγείται είναι κατ' επίλυση χαμηλή δόση ICS-φορμοτερόλης (ονομάζεται και 'anti-inflammatory reliever – AIR), που είναι και το μονοπάτι που συστήνεται περισσότερο από τη GINA καθώς μειώνει τον κίνδυνο των σοβαρών παροξύνσεων σε σύγκριση με τη χρήση SABA, με παρόμοια ανακούφιση συμπτωμάτων.
 - Στα **βήματα 1 και 2**, περιλαμβάνονται ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα για λιγότερες από 4-5 ημέρες την εβδομάδα, και χορηγείται κατ' επίκληση χαμηλή δόση ICS-φορμοτερόλη.
 - Στο **βήμα 3**, οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας ή παρουσιάζουν νυχτερινές αφυπνίσεις λόγω των συμπτωμάτων του άσθματος τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα. Στους ασθενείς αυτούς χορηγείται χαμηλή δόση συντήρησης με ICS-φορμοτερόλη.
 - Στο **βήμα 4**, περιλαμβάνει τους ασθενείς που παρουσιάζουν καθημερινή συμπτωματολογία ή νυχτερινές αφυπνίσεις τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα ή και περισσότερο, καθώς και χαμηλή αναπνευστική λειτουργία, και σαν θεραπεία συντήρησης χορηγείται μέτρια δόση ICS – φορμοτερόλης.
 - Στο **βήμα 5** περιλαμβάνει τους ασθενείς που δεν ελέγχονται με τη θεραπεία του σταδίου 4. Στους ασθενείς αυτούς χορηγείται

επιπρόσθετη θεραπεία με μακράς δράσης μουςκαρινικούς αγωνιστές, ενώ καλό θα ήταν οι ασθενείς αυτοί να παραπέμπονται σε ειδικά κέντρα για τον προσδιορισμό του φαινότυπου. Μπορεί να χορηγηθούν επίσης και υψηλές δόσεις ICS-φορμοτερόλης ή ακόμα και βιολογικοί παράγοντες.

- Στο **δεύτερο μονοπάτι**, σαν θεραπεία συντήρησης χορηγείται ICS και σαν κατ' επίκληση θεραπεία χορηγείται ξεχωριστά βραχείας δράσης β2 αγωνιστής με διαφορετική συσκευή. Πριν ξεκινήσει ένας ασθενής θεραπεία με βάση το δεύτερο μονοπάτι, σημαντικό είναι να γίνει εκτίμηση του για το αν θα συμμορφωθεί στη καθημερινή χρήση θεραπείας συντήρησης.
 - Στο **βήμα 1** περιλαμβάνει τους ασθενείς με συμπτώματα λιγότερο από δύο φορές το μήνα και σαν οδηγία δίνεται η λήψη ICS κάθε φορά που ο ασθενής λαμβάνει SABA.
 - Στο **βήμα 2**, περιλαμβάνει τους ασθενείς με συμπτώματα δύο φορές το μήνα ή περισσότερο, αλλά λιγότερο από δύο φορές την εβδομάδα, οι ασθενείς συστήνεται να λάβουν χαμηλή δόση συντήρησης ICS και έναν μακράς δράσης β2 διεγέρτη (LABA).
 - Στο **βήμα 3**, οι ασθενείς έχουν συμπτώματα τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας ή παρουσιάζουν νυχτερινές αφυπνίσεις μία φορά την εβδομάδα ή περισσότερο, ενώ λαμβάνουν χαμηλή δόση συντήρησης ICS-LABA.
 - Στο **βήμα 4** περιλαμβάνονται οι ασθενείς με καθημερινή συμπτωματολογία ή νυχτερινές αφυπνίσεις τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα και χαμηλή αναπνευστική λειτουργία. Στους

ασθενείς αυτούς χορηγούνται μέτριες ή υψηλές δόσεις ICS-LABA.

- ο Στο **βήμα 5**, περιλαμβάνονται οι ασθενείς που έχουν συμπτωματολογία παρά τη λήψη θεραπείας σταδίου 4. Στη θεραπεία των ασθενών αυτών προστίθεται LAMA, ενώ οι ασθενείς αυτοί μπορούν να παραπεμφθούν σε κέντρο αναφοράς για καλύτερη φαινοτύπηση ώστε να λάβουν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.

Και στα δύο μονοπάτια στο στάδιο 4 μπορούν να χορηγηθούν μικρά σχήματα με από του στόματος των κορτικοστεροειδών.

Στην Εικόνα 4 φαίνεται σχηματικά η στρατηγική αντιμετώπισης του άσθματος σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της GINA του 2022 (1). Σύμφωνα με τις οδηγίες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής μπορεί να αλλάζει βήμα μέσα στο ίδιο μονοπάτι, χρησιμοποιώντας την ίδια ανακουφιστική αγωγή ή να αλλάξει μονοπάτι, ανάλογα με τις ανάγκες και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Στο πίνακα 3 παρουσιάζονται οι χαμηλές, μέτριες και υψηλές δόσεις των εισπνεόμενων στεροειδών.

Κάτω από τα βήματα υπάρχουν επιπλέον θεραπευτικές επιλογές που είτε έχουν περιορισμένες ενδείξεις είτε έχουν μικρότερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε σύγκριση με τις θεραπείες στα μονοπάτια ένα και δύο.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται στη σωστή τεχνική λήψης εισπνεόμενων φαρμάκων ώστε αυτά να είναι αποτελεσματικά, ενώ σημαντική είναι και η εκπαίδευση στην αυτοαξιολόγηση, έτσι ο ασθενής να μπορεί να εκτιμήσει τα συμπτώματά του, ή μέσω της μέτρησης της PEF να αξιολογεί τον

Ενήλικες & έφηβοι

12+ ετών

Εξατομικευμένη διαχείριση άσθματος:
Αξιολόγηση, Προσαρμογή, Αναθεώρηση για τις
ατομικές ανάγκες του ασθενούς

ΑΓΩΓΗ ΕΛΕΓΧΟΥ και

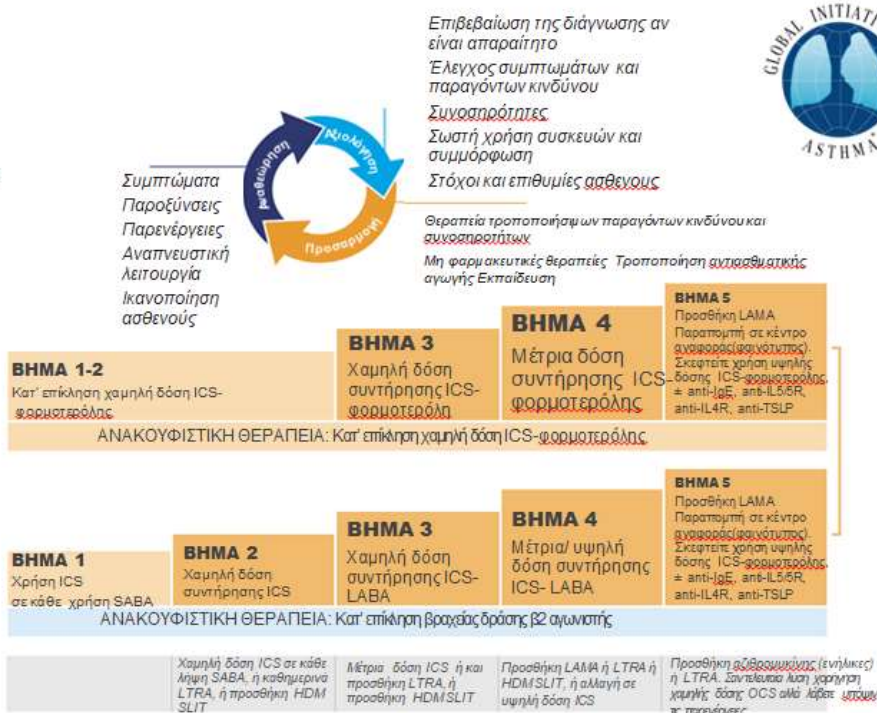
ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

(Μονοπάτι 1). Χρήση ICS-
φορμοστερόλης σαν ανακουφιστική
θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο
παροξύνσεων σε σχέση με τη χρήση
SABA

ΑΓΩΓΗ ΕΛΕΓΧΟΥ και

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ (Μονοπάτι 2). Πριν
χρησιμοποιήσουμε το μονοπάτι με το
SABA πρέπει να εκτιμήσουμε αν ο
ασθενής μπορεί να συμμορφωθεί με τη
λήψη καθημερινής θεραπείας ελέγχου



Εικόνα 4 Στρατηγική αντιμετώπισης του άσθματος, HDM: house dust mite-ακάρια σκόνης, LABA: long acting beta2 agonist- μακράς δράσης β2 αγωνιστές, LAMA: long acting muscarinic antagonist – μακράς δράσης μουσκαρινικοί ανταγωνιστές, LTRA: leukotriene receptor antagonist – μακράς δράσης ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων, OCS: oral corticosteroids – από του στόματος κορτικοστεροειδή, SABA: short acting beta 2 agonist – βραχείας δράσης β2 αγωνιστές, SLIT: sublingual immunotherapy – υπογλώσσια ανοσοθεραπεία (προσαρμοσμένο από GINA 2022)

έλεγχου του άσθματος του και με παροχή ενός γραπτού πλάνου ελέγχου να μπορεί να ελέγχει τα συμπτώματα και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος παροξύνσεων.

Όταν έχει επιτευχθεί καλός έλεγχος των συμπτωμάτων του άσθματος για τουλάχιστον 2 με 3 μήνες, ο θεράπων ιατρός μπορεί να εκτιμήσει την πιθανότητα ελάττωσης της αντασθματικής αγωγής στη ελάχιστη αγωγή που μπορεί να ελέγξει τόσο τα συμπτώματα όσο τις παροξύνσεις. Έτσι κάθε ασθενής πρέπει να εκτιμάται ατομικά.

Αν ο ασθενής συνεχίζει να έχει συμπτώματα ή ακόμα και παροξύνσεις μετά από δύο έως τρεις μήνες αγωγής πριν την αναβάθμιση πρέπει να εκτιμηθεί αν

χρησιμοποιεί εσφαλμένα τα εισπνεόμενα φάρμακα, αν δεν συμμορφώνεται με την αγωγή, αν εκτίθεται σε διάφορους παράγοντες στην εργασία ή στο σπίτι, όπως αλλεργιογόνα, καπνό τσιγάρου ή σε ατμοσφαιρική ρύπανση, αν λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή με φάρμακα όπως β-αποκλειστές ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αν έχει συνοσηρότητες που μπορεί να συμβάλουν στον κακό έλεγχο των συμπτωμάτων ή αν η διάγνωση του άσθματος είναι σωστή (1).

Πίνακας 3 Χαμηλές, μέτριες και υψηλές δόσεις εισπνεόμενων στεροειδών, DPI: dry powder inhaler- ξηρή σκόνη, HFA: hydrofluoroalkane propellant – προωθητικό υδροφθοροαλκανίου, ICS: inhaled corticosteroid - εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές, LABA: long acting beta2 agonist - μακράς δράσης β2 αγωνιστής, LAMA: long acting muscarinic antagonist- μακράς δράσης μουσκαρινικός ανταγωνιστής, pMDI: pressurized metered dose inhaler- συσκευή εισπνοής υπό πίεση (προσαρμοσμένο από GINA 2022)

Εισπνεόμενα στεροειδή	Ενήλικες και έφηβοι (12 ετών και άνω)		
	Χαμηλή δόση	Μέτρια δόση	Υψηλή δόση
Beclomethasone dipropionate (pMDI, standard particle, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Beclomethasone dipropionate (DPI ή pMDI, extrafine particle, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI, ή pMDI, standard particle, HFA)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (pMDI, extrafine particle, HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100		200
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (pMDI, extrafine particle, HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate (DPI)	Εξαρτάται από τη συσκευή DPI		

Mometasone furoate (pMDI, standard particle, HFA)	200-400	>400
---	---------	------

Οι ασθενείς με άσθμα πρέπει να εκτιμούνται τακτικά από το θεράποντα ιατρό ώστε να ελέγχονται πιθανοί παράγοντες κινδύνου, ο έλεγχος των συμπτωμάτων και οι παροξύνσεις. Συνήθως, η ανταπόκριση είναι εμφανής μετά από 3 έως 4 μήνες αλλά σε σοβαρό άσθμα καθώς και σε ασθενείς που δεν λάμβαναν τη κατάλληλη θεραπεία, η ανταπόκριση μπορεί να γίνει ορατή αργότερα. Ιδανικά ο ασθενής πρέπει να εκτιμηθεί 1-3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και έπειτα κάθε 3-12 μήνες, ενώ μετά από παρόξυνση μέσα σε μία εβδομάδα (1).

6.2 Μη φαρμακευτικές θεραπείες

Εκτός από τη φαρμακευτική θεραπεία υπάρχουν και μη φαρμακευτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Από τις πιο σημαντικές μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις είναι η διακοπή του καπνίσματος αλλά και η αποφυγή έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα. Το παθητικό κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο παροξύνσεων και μειώνει τον έλεγχο των συμπτωμάτων, ενώ το ενεργό κάπνισμα προκαλεί αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας, κακό έλεγχο του άσθματος και μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (1).

Σε ασθενείς με αλλεργικό άσθμα και αλλεργία σε ένα συγκεκριμένο αλλεργιογόνο, υπάρχουν μελέτες που έδειξαν ότι η λήψη ανοσοθεραπείας ειδική για το αλλεργιογόνο, είτε υποδόρια είτε υπογλώσσια, βοήθησε στον

καλύτερο έλεγχο του άσθματος (83, 84). Οι περισσότερες μελέτες αφορούσαν τα ακάρεα της σκόνης και το γρασίδι. Κατά τη χορήγηση υποδόριας ανοσοθεραπείας ο κίνδυνος ανεπιθύμητων παρενεργειών είναι 0,5%, ενώ οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες αλλά μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή (84).

Άλλες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις είναι η αποφυγή εκθέσεων σε αλλεργιογόνα και άλλες ερεθιστικές ουσίες στην εργασία ή στο σπίτι, σε ατμοσφαιρική ρύπανση, η αποφυγή φαρμάκων, όπως η ασπιρίνη ή τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα καθώς και η χρήση μη εκλεκτικών β αποκλειστών, όπως είναι καρδιολογικά φάρμακα ή οφθαλμικές σταγόνες εάν έχει παρατηρηθεί ευαισθησία σε αυτές τις ουσίες (85, 86).

7 Σοβαρό άσθμα

Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της GINA (1) σαν σοβαρό άσθμα ορίζεται το μη ελεγχόμενο άσθμα που δεν ελέγχεται παρά τη λήψη βέλτιστης θεραπείας με υψηλές δόσεις συνδυασμού εισπνεόμενων στεροειδών και μακράς δράσης β2 διεγερτών (ICS/LABA), ή το άσθμα που χρειάζεται υψηλές δόσεις ICS/LABA ώστε να μην απορυθμιστεί.

Το μη ελεγχόμενο άσθμα (87) χαρακτηρίζεται από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

- Κακό έλεγχο συμπτωμάτων, δηλαδή όταν τα ερωτηματολόγια Asthma Control Questionnaire – ACQ είναι $\geq 1,5$ και Asthma Control Test – ACT είναι < 20
- Συχνές σοβαρές παροξύνσεις, τουλάχιστον δύο, που χρήζουν την λήψη σχημάτων από του στόματος κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 3 ημέρες το περασμένο έτος
- Τουλάχιστον μία σοβαρή παρόξυνση που απαιτήθηκε νοσηλεία σε απλή κλίνη νοσοκομείου ή μονάδα εντατικής θεραπείας ή μηχανικό αερισμό το περασμένο έτος
- $FEV_1 < 80\%$ μετά από αποχή από βραχείας και μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά φάρμακα σύμφωνα με το χρόνο ημίσειας ζωής του κάθε φαρμάκου, όταν ο λόγος FEV_1/FVC είναι μικρότερος του φυσιολογικού
- Ελεγχόμενο άσθμα που χειροτερεύει όταν μειωθούν οι υψηλές δόσεις ICS ή από τα από του στόματος κορτικοστεροειδή ή όταν διακοπεί ο βιολογικός παράγοντας

Κατά την αξιολόγηση του σοβαρού άσθματος είναι σημαντικό να διαχωριστεί από το αρρυθμιστο άσθμα, που είναι πιο συχνό. Το αρρυθμιστο άσθμα μπορεί να οφείλεται σε κακή τεχνική κατά τη λήψη των εισπνεόμενων φαρμάκων, σε κακή συμμόρφωση, σε λανθασμένη διάγνωση, σε ύπαρξη συννοσηρότητας η οποία επιδεινώνει τα συμπτώματα του άσθματος, όπως είναι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και η παχυσαρκία, ή σε επαναλαμβανόμενη έκθεση σε αλλεργιογόνα ή ερεθιστικές ουσίες κατά την εργασία ή στο σπίτι (1).

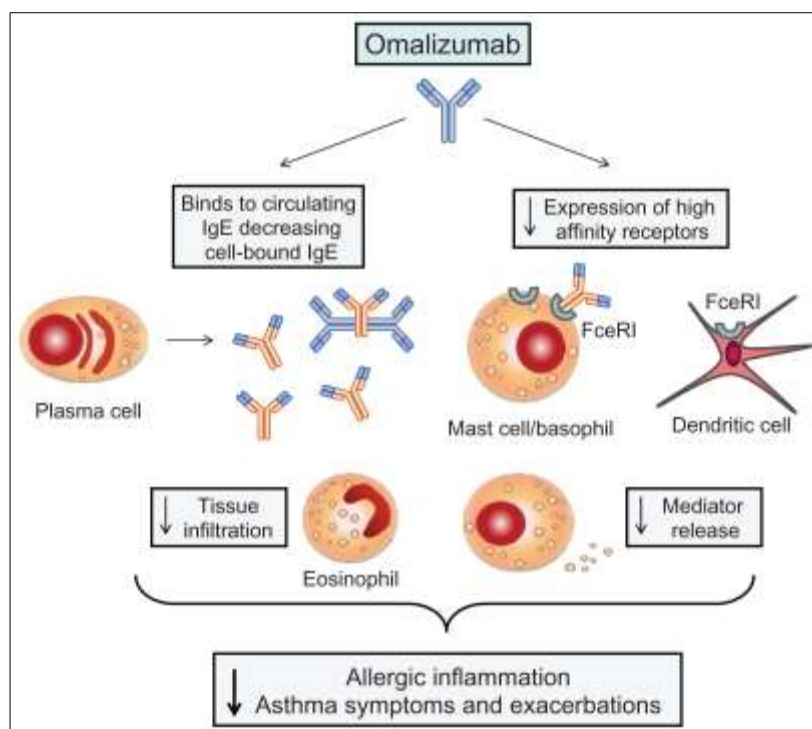
Ο προσδιορισμός των ασθενών με σοβαρό άσθμα είναι πολύ σημαντικός καθώς οι ασθενείς αυτοί μπορεί να επωφεληθούν από επιπρόσθετη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, ενώ ένας ασθενής για να χαρακτηριστεί σαν ασθενής με σοβαρό άσθμα πρέπει να λαμβάνει θεραπεία ελέγχου για τουλάχιστον 2 με 3 μήνες.

8 Βιολογικοί παράγοντες στο σοβαρό άσθμα

Η ανάπτυξη των βιολογικών παραγόντων σχετίζεται με την ανάγκη για την εξατομικευμένη θεραπεία του σοβαρού άσθματος με βάση τους ειδικούς φαινότυπους της νόσου. Έως σήμερα υπάρχουν έξι βιολογικοί παράγοντες εγκεκριμένοι για τη θεραπεία του άσθματος.

8.1 Ομαλιζουμάμπη

Η ομαλιζουμάμπη ήταν ο πρώτος βιολογικός παράγοντας που εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (US Food and Drug Administration - FDA) για τη θεραπεία του σοβαρού άσθματος το 2003 και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA) το 2005. Πρόκειται για ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα με μεγάλο μοριακό βάρος (150.000 Daltons) (88) που είναι σχεδιασμένο ώστε να συνδέεται και να απενεργοποιεί την ελεύθερη IgE σχηματίζοντας ανοσοσυμπλέγματα, μειώνοντας έτσι την κυκλοφορούσα IgE και εμποδίζοντας την σύνδεση της με τους υψηλής συγγένειας υποδοχείς (FcεRI) στην επιφάνεια των δένδριτικών κυττάρων, των μαστοκυττάρων, των βασεόφιλων και των ηωσινόφιλων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της εξαρτώμενης από την IgE αντιγονοπαρουσίαση, την αναστολή της αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων, την μείωση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής και την μείωση της παραγωγής του υποδοχέα FcεRI, με συνέπεια την μείωση της αλλεργικής φλεγμονής και των συμπτωμάτων του άσθματος, Εικόνα 5 (89). Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του σοβαρού ανθιστάμενου στη θεραπεία αλλεργικού άσθματος και στη θεραπεία της χρόνιας αυθόρμητης κνίδωσης (74, 89)



Εικόνα 5 Ο μηχανισμός δράσης της ομαλιζουμάμπης. Η ομαλιζουμάμπη συνδέεται με την IgE, σχηματίζοντας ανοσοσυμπλέγματα, μειώνοντας έτσι την κυκλοφορούσα IgE και εμποδίζοντας την συνδεση της με τους υψηλής συγγένειας υποδοχείς (FcεRI) στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων, των μαστοκυττάρων, των βασεόφιλων και των ηωσινοφίλων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της εξαρτώμενης από την IgE αντιγονοπαρουσίαση, την αναστολή της αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων, την παρεμπόδιση της ηωσινοφιλικής φλεγμονής και την μείωση της παραγωγής του υποδοχέα FcεRI. Αυτά έχουν σαν συνέπεια την μείωση της αλλεργικής φλεγμονής και των συμπτωμάτων του άσθματος (Pelaia G et al, J Asthma Allergy. 2011;4:49-59.)

Ενδείκνυται σαν επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρό αλλεργικό άσθμα, 12 ετών και άνω, που έχουν θετική δερματική δοκιμασία ή in vitro αντιδραστικότητα σε ένα ολοετές αλλεργιογόνο, μειωμένη αναπνευστική λειτουργία με $FEV_1 < 80\% \text{pred}$, καθώς και συχνή ημερήσια συμπτωματολογία ή νυχτερινές αφυπνίσεις και πολλαπλές σοβαρές παροξύνσεις παρά την λήψη βέλτιστης αγωγής με ICS/LABA. Σε παιδιά ηλικίας 6 έως <12 ετών ενδείκνυται σαν επιπρόσθετη θεραπεία σε παιδιά με σοβαρό αλλεργικό άσθμα μη ελεγχόμενο με τη βέλτιστη θεραπεία με ICS/LABA και θετική δερματική δοκιμασία ή σε in vitro αντιδραστικότητα σε ένα ολοετές αλλεργιογόνο. Η

δοσολογία και η συχνότητα χορήγησης εξαρτάται από τα επίπεδα της IgE στον ορό και από το βάρος του ασθενούς (90).

Στην τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη φάσης III των Busse και συνεργατών (91) 525 ασθενείς με σοβαρό αλλεργικό άσθμα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδορίως ομαλιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν ομαλιζουμάμπη παρουσίασαν μείωση του αριθμού των παροξύνσεων, μείωση της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, και βελτίωση των συμπτωμάτων του άσθματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

8.2 Μεπολιζουμάμπη

Η μεπολιζουμάμπη είναι ένα είναι ένα τάξης IgG1/k εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, προερχόμενο από τα ποντίκια, με υψηλό μοριακό βάρος (149000 Daltons) που στοχεύει την ιντερλευκίνη 5 (IL-5), και εμποδίζει την σύνδεσή της με τον ειδικό υποδοχέα IL-5Rα επιφάνεια των ηωσινοφίλων, με αποτέλεσμα την εκλεκτική αναστολή της ηωσινοφιλικής φλεγμονής, εμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση στο μυελό των οστών, τη χημειοταξία, την ενεργοποίηση και την επιβίωση των ηωσινοφίλων (92) (Εικόνα 6).

Ενδείκνυται σαν επιπρόσθετη θεραπεία συντήρησης για τη θεραπεία σοβαρού ηωσινοφιλικού άσθματος σε ασθενής ηλικίας 6 ετών και άνω, σαν επιπρόσθετη θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς (≥ 18 ετών) με χρόνια παραρρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες, στην θεραπεία ενήλικων ασθενών με ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και σαν θεραπεία

ασθενών ≥ 12 ετών με υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο για ≥ 6 μήνες όταν δεν υπάρχει μη αιματολογική δευτεροπαθής αιτία (93).

Η πρώτη έγκριση από τον FDA ήταν στις 4 Νοεμβρίου του 2015 (94) και χορηγείται υποδορίως μία φορά ανά τέσσερις εβδομάδες. Συχνότερες παρενέργειες είναι αλλεργικές αντιδράσεις, κεφαλαλγία, άλγος στην πλάτη, αντιδράσεις στο σημείο της χορήγησης και κόπωση (93).

Η πρώτη μεγάλη πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεπολιζουμάμπης ήταν η DREAM (Mepolizumab for severe eosinophilic asthma) (95) στην οποία συμπεριλήφθηκαν 621 ασθενείς ηλικίας 12-74 ετών με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες (1:1:1:1) να λάβουν τρεις διαφορετικές δόσεις (75mg, 250mg ή 750mg) ή εικονικό φάρμακο. Η μελέτη αυτή έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση των παροξύνσεων κατά 48% (95% CI 31–61%, $p < 0.0001$) στους ασθενείς που έλαβαν 75mg, κατά 39% (CI 19–54%, $p = 0.0005$) στους ασθενείς που λάμβαναν 250mg και κατά 52% (CI 36–64%, $p < 0.0001$) στην τελευταία ομάδα των 750mg, χωρίς την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στη μελέτη MENSA (96), μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 576 ασθενείς με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα κατατάχθηκαν σε 3 ομάδες, και έλαβαν 75mg ενδοφλέβια ή 100mg υποδορίως μεπολιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο για 32 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων κατά 47% (CI 29–61%, $p < 0.001$) στους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια μεπολιζουμάμπη και 53% (CI 37–65%, $p < 0.001$) στους ασθενείς που έλαβαν υποδορίως, σε σύγκριση με τους

ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση στον FEV₁ κατά 100ml στο πρώτο γκρουπ ($p=0.02$) και 98ml στο δεύτερο γκρουπ ($p=0.03$). Παράλληλα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση των ερωτηματολογίων Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) κατά 6,4 και 7 μονάδες στην ενδοφλέβια χορήγηση και στην υποδόρια αντίστοιχα ($p<0.001$) (ελάχιστη κλινικά σημαντική αλλαγή 4 μονάδες) και στο 5-item Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) 0,42 και 0,44 μονάδες αντίστοιχα ($p<0.001$) (ελάχιστη κλινικά σημαντική αλλαγή 0,5 μονάδες). Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη MUSCA (97), μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3b, 551 ασθενείς έλαβαν 100mg μεπολιζουμάμπη υποδορίως ή εικονικό φάρμακο με αναλογία 1:1 για 24 εβδομάδες και παρατηρήθηκε βελτίωση του SGRQ και προφίλ ασφαλείας παρόμοιο με το εικονικό φάρμακο.

8.3 Ρεσλιζουμάμπη

Η Ρεσλιζουμάμπη είναι ένα τάξης IgG4/k εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που βασίζεται σε ένα IgG2a αντίσωμα, παράγεται σε κύτταρα μυελώματος ποντικίου και χορηγείται ενδοφλεβίως ανά τέσσερις εβδομάδες σε δοσολογία ανάλογα με το σωματικό βάρος (98, 99). Έχει εγκριθεί από τον FDA (100) και τον EMA (101) το 2016 για τη θεραπεία του σοβαρού άσθματος σε ενήλικες ασθενείς με ηωσινοφιλικό φαινότυπο με βάση δεδομένα από πέντε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες. Δρα με μηχανισμό παρόμοιο με την μεπολιζουμάμπη, στοχεύοντας άμεσα τη κυκλοφορούσα IL-

5, εμποδίζοντας έτσι την σύνδεσή της με τον υποδοχέα IL-5Ra (102) (Εικόνα 6).

Σε τρεις μεγάλες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης III η ρεσλιζουμάμπη σχετίστηκε με κλινικά σημαντική μείωση ($p < 0.0001$) του αριθμού των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα, του αριθμού των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων και της δόσης των από του στόματος κορτικοστεροειδών σαν θεραπεία συντήρησης, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (103-105).

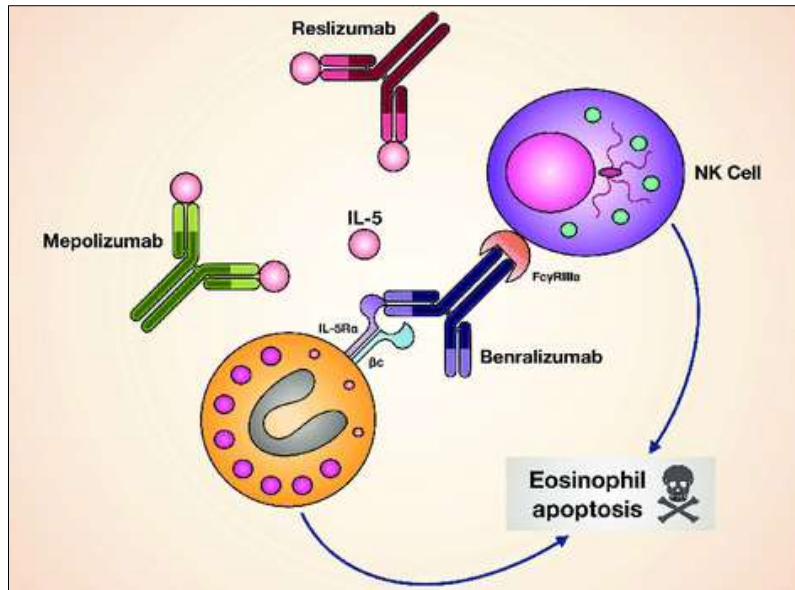
8.4 Μπενραλιζουμάμπη

Η μπενραλιζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο αφουκοζυλιωμένο IG_{1κ} μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με την ειδική α-υποομάδα του υποδοχέα της IL-5 (IL-5Ra). Μέσω της σταθερής Fc περιοχής της συνδέεται με τον υποδοχέα FcγRIIIa στην επιφάνεια των φυσικών φονικών κυττάρων, η ενεργοποίηση του οποίου προκαλεί την απελευθέρωση προαποπτωτικών πρωτεϊνών granzyme B και perforin, οι οποίες προκαλούν απόπτωση των ηωσινοφίλων (106) (Εικόνα 6). Επιπλέον, η αφουκοζιλίωση της μπενραλιζουμάμπης αυξάνει την συνδεσιμότητα της με τα φυσικά φονικά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα, προκαλώντας έτσι αυξημένη εξαρτώμενη από κύτταρα κυτταροτοξικότητα και απόπτωση των ηωσινοφίλων χωρίς την αποκοκκίωση τους (107). Η μπενραλιζουμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία του σοβαρού ηωσινοφιλικού άσθματος σε ασθενείς ≥ 12 ετών, με ≥ 300 cells/ μ L ηωσινόφιλα στο περιφερικό αίμα, ενώ χορηγούνται 30mg άπαξ υποδορίως αρχικά ανά 4 βδομάδες και μετά από 3 δόσεις ανά 8 εβδομάδες (108). Έλαβε πρώτη έγκριση από τον FDA το 2017 και από τον EMA το 2018.

Οι μελέτες SIROCCO (109) και CALIMA (110), φάσης III, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, εκτίμησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μπενραλιζουμάμπης στη θεραπεία του σοβαρού άσθματος. Οι δύο μελέτες, που περιελάμβαναν ασθενείς με σοβαρό άσθμα και $\geq 300 \text{ cell}/\mu\text{l}$ ηωσινόφιλα στο περιφερικό αίμα, είχαν σαν πρωταρχικό στόχο τον ετήσιο αριθμό παροξύνσεων και δευτερεύοντες στόχους τον FEV_1 προβρογχοδιαστολής και τα ερωτηματολόγια Asthma Control Questionnaire (ACQ-6) και Asthma Life Questionnaire (AQLQ).

Στη μελέτη SIROCCO (109) 1205 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 και έλαβαν 30mg μπενραλιζουμάμπη υποδορίως ή ενδοφλέβια ή εικονικό φάρμακο για 48 εβδομάδες. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και τα δύο σχήματα είχαν στατιστικά σημαντική μείωση του ετήσιου αριθμού των παροξύνσεων και βελτίωση του FEV_1 .

Στη μελέτη CALIMA (110) 1306 ασθενείς με σοβαρό άσθμα τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν 30mg μπενραλιζουμάμπη υποδορίως ανά 4 εβδομάδες ή 8 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο. Η μπενραλιζουμάμπη μείωσε στατιστικά σημαντικά τον αριθμό των παροξύνσεων για τους ασθενείς που είχαν $\geq 300 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ηωσινόφιλα στο περιφερικό αίμα.



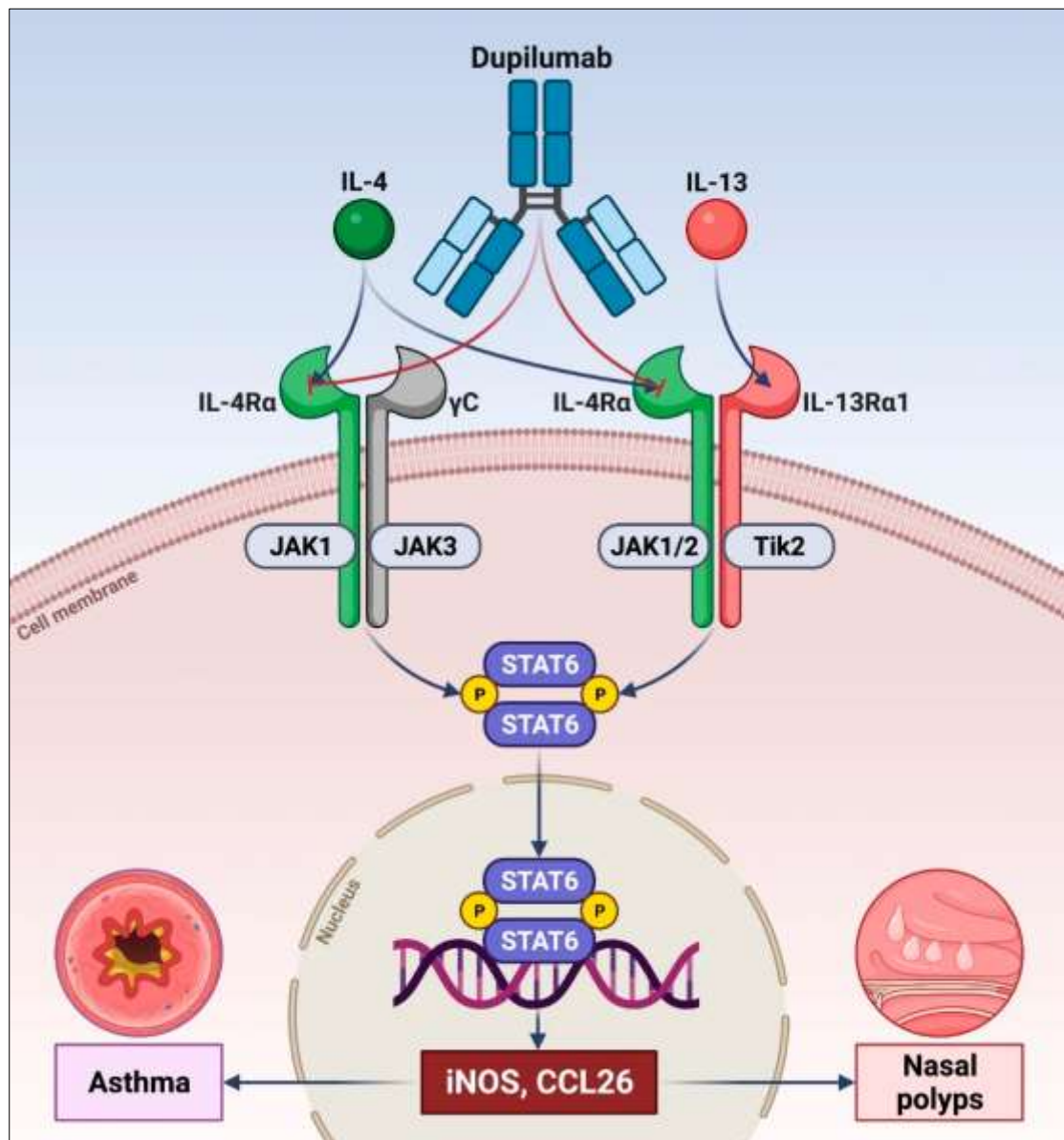
Εικόνα 6 Η δράση των βιολογικών παραγόντων που στοχεύουν την IL-5 ή τον υποδοχέα της σε κυτταρικό επίπεδο, NK cell: φυσικό φονικό κύτταρο, IL-5Rα: υποομάδα α του υποδοχέα της IL-5 (Pelaia C et al, Front Physiol. 2019 Dec 17;10:1514.)

8.5 Ντουπιλουμάμπη

Η ντουπιλουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα, δρα σαν ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 4 και έχει έγκριση σαν επιπρόσθετη θεραπεία για το σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα ή για το κορτικοεξαρτώμενο άσθμα. Έλαβε έγκριση από το FDA (111) για τη θεραπεία του άσθματος το 2018. Άλλες ενδείξεις χορήγησης είναι η μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα και μη επαρκώς ελεγχόμενη παραρρινικολπίτιδα με ρινικούς πολύποδες.

Η ντουπιλουμάμπη συνδέεται με την IL-4Rα υποομάδα του συμπλέγματος των υποδοχέων της IL-4 και IL-13 στην επιφάνεια διάφορων κυττάρων, όπως τα ηωσινόφιλα, τα μακροφάγα, τα μαστοκύτταρα τα λεμφοκύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα. Η IL-4 προκαλεί την ωρίμανση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της Th2 φλεγμονής και διεγείρει την παραγωγή IgE, ενώ η IL-13 εμπλέκεται κυρίως στην υπερπαραγωγή βλέννης, στην βρογχική

υπεραντιδραστικότητα και στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών. Έτσι η ντουπιλουμάμπη δρα σαν αναστολέας της Th2 φλεγμονής, ο μηχανισμός δράσης φαίνεται αναλυτικά στην Εικόνα 7 (112). Χορηγείται υποδορίως ανά 2 εβδομάδες σε δοσολογία ανάλογα με το σωματικό βάρος (113).



Εικόνα 7 Ο αποκλεισμός των IL-4/IL-13 από τη ντουπιλουμάμπη. Η ντουπιλουμάμπη δρα δεσμευόμενη στην υπομονάδα IL-4Ra του υποδοχέα της IL-4 και IL-13 αποκλείοντας έτσι σε επίπεδο υποδοχέα τις δράσεις της IL-4 και IL-13, οι οποίες ενεργοποιούν μέσω ενός JAK/STAT μονοπατιού την Th2 φλεγμονή που δρα στο άσθμα και στους ρινικούς πολύποδες. IL-4Ra: η α υποομάδα του υποδοχέα της IL-4, IL-13Ra1: η υποομάδα α1 του υποδοχέα της IL-13, JAK: κινάση Janus, STAT: μετατροπέας σήματος και ενεργοποίησης της

μεταγραφής, iNOS: επαγώγιμη μορφή της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου, CCL-26: εοταξίνη 3 [Pelaia C et al, Vaccines (Basel). 2022 Jun 19;10(6):974]]

Στη μελέτη LIBERTY ASTHMA QUEST (114, 115), μία φάσης III πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με μη ελεγχόμενο άσθμα παρά τη λήψη υψηλής δόσης ICS/LABA ή/και LTRA οι οποίοι έλαβαν επιπρόσθετη θεραπεία με υποδορίως χορηγούμενη ντουπιλουμάμπη ή εικονικό φάρμακο σε αναλογία 2:2:1:1 με βάση διάφορα κριτήρια, ανά 2 εβδομάδες, σε δοσολογία 200mg ή 300mg, για 52 εβδομάδες. Οι ασθενείς που έλαβαν ντουπιλουμάμπη είχαν στατιστικά σημαντική μείωση των παροξύνσεων του άσθματος, βελτιωμένη αναπνευστική λειτουργία και καλύτερο έλεγχο του άσθματος σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη LIBERTY ASTHMA VENTURE (116) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ανάγκης λήψης από του στόματος κορτικοστεροειδών στους ασθενείς που λάμβαναν ντουπιλουμάμπη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (117) παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σε ασθενείς με χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, ρινικούς πολύποδες και άσθμα.

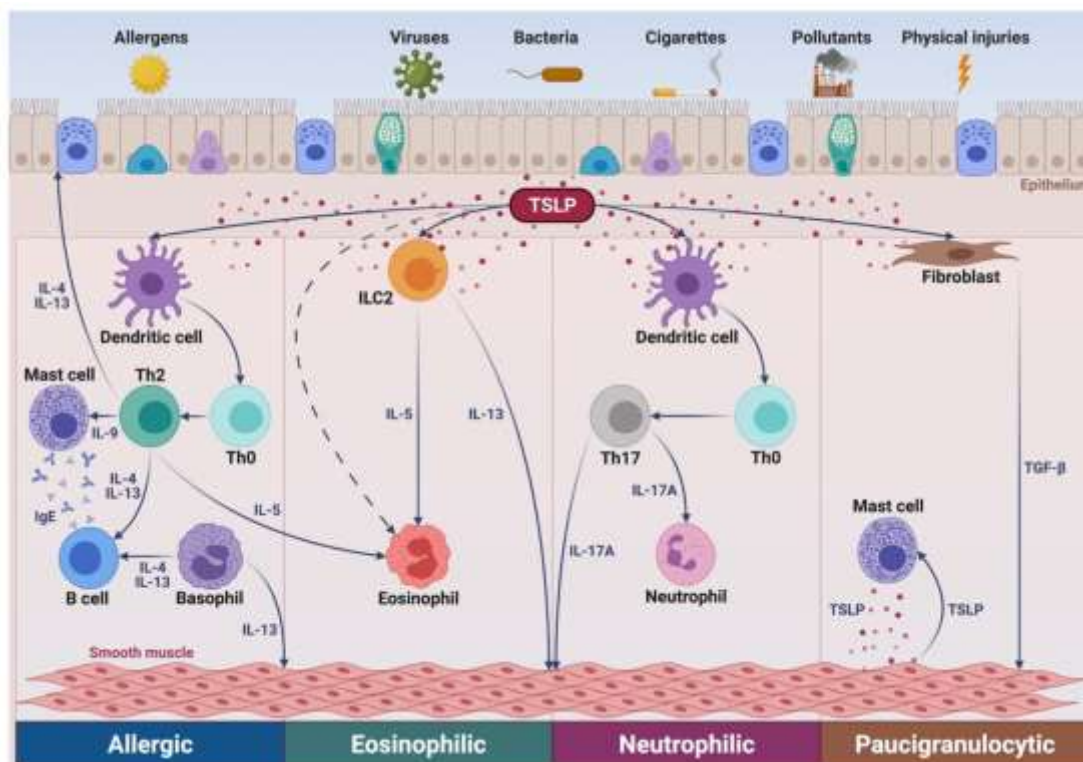
8.6 Τεζεπιλουμάμπη

Ο νεότερος βιολογικός παράγοντας που κυκλοφόρησε είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της θυμικής στρωματικής λεμφοποιτίνης (thymic stromal lyomorphoietin – TSLP) η τεζεπιλουμάμπη (Tezupelumab), που έλαβε πρώτη έγκριση από τον FDA τον Δεκέμβριο του

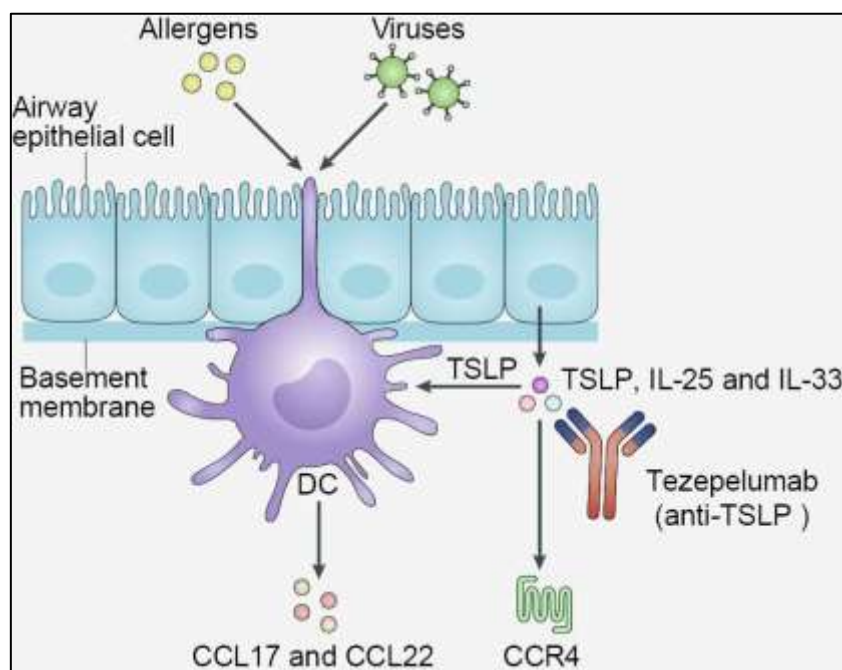
2021 για τη θεραπεία του σοβαρού άσθματος σε ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών (118).

Η τεζεπιλουμάμπη είναι ένας βιολογικός παράγοντας που δρα στην αρχή του φλεγμονώδους καταρράκτη της φλεγμονής του άσθματος συνδεόμενη με τη TSLP, μίας κυτταροκίνης που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα των βρόγχων, έτσι δρα ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής πάσχει από ηωσινοφιλικό, αλλεργικό ή ακοκκυτταρικό άσθμα, διακόπτοντας τη φλεγμονή στην αρχή της, Εικόνα 8-9. Χορηγείται υποδορίως, εφάπαξ ανά τέσσερις εβδομάδες (119, 120).

Στη μελέτη NAVIGATOR (121), μία μελέτη φάσης III, 1061 ασθενείς με σοβαρό μη ελεγχόμενο άσθμα, τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν με αναλογία 1:1 τεζεπιλουμάμπη ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν το υπό μελέτη φάρμακο παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού των παροξύνσεων, βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, καλύτερο έλεγχο του άσθματος και βελτίωση της ποιότητας της ζωής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.



Εικόνα 8 Ο μηχανισμός δράσης της TSLP σε διάφορους τύπους άσθματος. TSLP: thymic stromal lymphopoetin, Th: T helper, ILC2: group 2 innate lymphoid cells, IL: interleukin, TGF- β : transforming growth factor- β . (Pelaia C et al, Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(9), 4369



Εικόνα 9 Ο μηχανισμός δράσης του tezepelumab TSLP: thymic stromal lymphopoetin, IL: interleukin, <https://www.creativebiolabs.net/tezepelumab-overview.htm>

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ 1

RELight: A two-year REal-Life study of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asTHma in Greece: evaluating the multiple components of response

Μία μελέτη παρατήρησης δύο ετών πραγματικού χρόνου της θεραπείας με μεπολιζουμάμπη σε ασθενείς με σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα στην Ελλάδα

1 Περίληψη

Εισαγωγή: Η Μεπολιζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης 5 (IL-5), που εμποδίζει την σύνδεση της με τον υποδοχέα της IL-5 στην επιφάνεια των ηωσινοφίλων, με αποτέλεσμα την εκλεκτική αναστολή της ηωσινοφιλικής φλεγμονής, ενώ αποτελεί εγκεκριμένη θεραπεία για το σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα.

Στόχος: Να περιγραφεί η διετής κλινική εμπειρία, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας με μεπολιζουμάμπη στη θεραπεία ασθενών με σοβαρό ανθιστάμενο στη θεραπεία ηωσινοφιλικό άσθμα, σε ειδικά κέντρα στην Ελλάδα.

Μέθοδοι: Πρόκειται για μία προοπτική, πολυκεντρική, μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη σε 22 διαφορετικά κέντρα στην Ελλάδα. Κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο προσδιορισμός των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων του άσθματος μετά από 12 και 24 μήνες θεραπείας, αντίστοιχα.

Αποτελέσματα: 169 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (28% άνδρες, μέση $\pm$ SD ηλικία 57.7 ± 12.6). 134 (79.3%) ολοκλήρωσαν τους 24 μήνες

παρατήρησης. Μετά από 2 χρόνια θεραπείας υπήρξε μείωση κατά 71.8% ($p<0.001$) των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων. Στους 24 μήνες υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση του ACT score από 15.2 ± 4.5 σε 21.8 ± 3.1 , και της αναπνευστικής λειτουργίας όπως φαίνεται από την αύξηση του FEV_1 , από 1.87 ± 0.7 σε 2.2 ± 0.8 L, $p<0.001$. Η δόση συντήρησης των από του στόματος κορτικοστεροειδών μειώθηκε σημαντικά από 10.6 ± 7.5 mg/day σε 1.7 ± 3 mg/ημέρα, $p<0.001$ στους 24 μήνες. Αξίζει να σημειωθεί ότι το 71% των ασθενών που λάμβαναν από του στόματος κορτικοστεροειδή στην έναρξη της μελέτης τα διέκοψαν τελείως. Σύμφωνα με τον προκαθορισμένο Ορισμό 1 το 83.8% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία μετά από 24 μήνες, ενώ το 19.6% ήταν υπερ-ανταποκριτές, και σύμφωνα με τον Ορισμό 2, 93.1% ανταποκρίθηκαν στους 24 μήνες και το 27.5% ήταν υπέρ-ανταποκριτές, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικά ζητήματα ασφαλείας.

Συμπεράσματα: Σε αυτή τη μελέτη παρατήρησης, η μεπολιζουμάμπη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στον ετήσιο αριθμό των παροξύνσεων, στη δόσης συντήρησης των από του στόματος κορτικοστεροειδών, βελτίωση του ελέγχου του άσθματος και της αναπνευστικής λειτουργίας, οφέλη που διατηρήθηκαν μετά από δύο έτη θεραπείας.

2 Εισαγωγή

Η μεπολιζουμάμπη είναι ένα τάξης IgG1/k εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα στην κυκλοφορούσα ιντερλευκίνη 5 (IL-5) και εμποδίζει τη σύνδεσή της με τον υποδοχέα της στη μεμβράνη των ηωσινόφιλων, έτσι αναστέλλει εκλεκτικά την ηωσινοφιλική φλεγμονή, εμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση

στο μυελό των οστών, τη χημειοταξία, την ενεργοποίηση και την επιβίωση των ηωσινοφίλων (92).

Το σοβαρό άσθμα είναι μία ετερογενής νόσος, όπου εμπλέκονται πολλαπλοί φαινότυποι με διαφορετικούς υποκείμενους ενδοτυπικούς μηχανισμούς (122, 123). Πάνω από το 50% των ασθενών με αλλεργικό ή μη αλλεργικό άσθμα παρουσιάζουν ηωσινοφιλική φλεγμονή (124). Υψηλές τιμές ηωσινοφίλων τόσο στο περιφερικό αίμα όσο στους αεραγωγούς σχετίζεται με επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις της νόσου και σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών (125, 126).

Η μεπολιζουμάμπη χορηγείται σαν επιπρόσθετη θεραπεία σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω με σοβαρό ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα που δεν ελέγχεται με αντιασθματική αγωγή Σταδίου 4-5 σύμφωνα με τις οδηγίες της GINA (1). Ένας αριθμός τυχαιοποιημένων μελετών (randomized controlled trials, RCTs) έχουν δείξει ότι η θεραπεία με μεπολιζουμάμπη μειώνει τον αριθμό των παροξύνσεων, βελτιώνει τη ποιότητα ζωής, μειώνει τη λήψη από του στόματος κορτικοστεροειδών που χορηγούνται σαν συντήρηση (maintenance oral corticosteroids - mOCS), ενώ παρουσιάζει ένα αποδεκτό προφίλ ασφαλείας (95, 97, 127).

Τα παραπάνω οφέλη σχετίζονται σαφώς με τον απόλυτο αριθμό των ηωσινοφίλων πριν την έναρξη της θεραπείας, ενώ συνδέονται με μείωση των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων του άσθματος (128). Ωστόσο, υπάρχει περιορισμένος αριθμός προοπτικών μελετών όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεπολιζουμάμπης στην πραγματική ζωή, ιδιαίτερα με περίοδο παρατήρησης δύο ετών. Κάποιες μελέτες έχουν

επιβεβαιώσει τα ευρήματα των RCT, ενώ έχουν δείξει περαιτέρω βελτίωση σε διάφορες πτυχές της σοβαρότητας του άσθματος (129, 130).

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιοριστεί το κλινικό όφελος και το προφίλ ασφαλείας της μεπολιζουμάμπης σαν επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρό ανθιστάμενο στη θεραπεία ηωσινοφιλικό άσθμα. Σαν κλινικό όφελος θεωρήθηκε η βελτίωση διάφορων μεταβλητών, όπως ο αριθμός των παροξύνσεων, η μείωση της δόσης των από του στόματος κορτικοστεροειδών, ο έλεγχος του άσθματος και η αναπνευστική λειτουργία.

3 Μέθοδοι

Πρόκειται για μία προοπτική, πολυκεντρική, μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης. Διεξήχθη σε 22 διαφορετικά κέντρα στην Ελλάδα, τόσο στο δημόσιο όσο και στον ιδιωτικό τομέα, για μία περίοδο δύο ετών, από τον Ιανουάριο του 2018 μέχρι το Δεκέμβριο του 2020. Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από σοβαρό άσθμα με βάση τα κριτήρια της ERS/ATS (87).

Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν τα ακόλουθα: ασθενείς με ηλικία ≥ 18 ετών, που πάσχουν από σοβαρό, μη ελεγχόμενο, ηωσινοφιλικό άσθμα παρά τη λήψη συνεχόμενης θεραπείας με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων στεροειδών (Inhaled corticosteroids - ICS) σε συνδυασμό με μακράς δράσης β_2 αδρενεργικούς αγωνιστές (long-acting β_2 -adrenergic agonists – LABA), ηωσινόφιλα περιφερικού αίματος σε μία πρόσφατη μέτρηση ≥ 150 κύτταρα/ μL ή ≥ 300 κύτταρα/ μL σε οποιαδήποτε μέτρηση το προηγούμενο έτος, πρώτη έναρξη θεραπείας με μεπολιζουμάμπη σύμφωνα με την απόφαση του θεράποντα ιατρού και ιστορικό τουλάχιστον δύο παροξύνσεων το προηγούμενο έτος

παρά τη βέλτιστη θεραπεία. Το μόνο κριτήριο αποκλεισμού ήταν η άρνηση του ασθενούς να συμμετάσχει στη μελέτη.

Η μελέτη έχει εγκριθεί από όλες τις τοπικές επιτροπές δεοντολογίας μετά την αρχική έγκριση από το Αττικό Νοσοκομείο (No 41/24-01-2018), ενώ όλοι οι ασθενείς παρείχαν προφορική και ενυπόγραφη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση. Η μελέτη έχει καταχωρηθεί στο [clinical trials.gov](https://clinicaltrials.gov): ClinicalTrials.govIdentifier: NCT04084613.

3.1 Σχεδιασμός μελέτης

Κατά τη περίοδο ένταξης καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, το ιατρικό ιστορικό, η φαρμακευτική αγωγή για το άσθμα, το ιστορικό παροξύνσεων του περασμένου έτους, το Τεστ Ελέγχου του Άσθματος (Asthma Control Test - ACT) (131), ο έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας με τη διενέργεια μιας απλής σπιρομέτρησης και ο απόλυτος αριθμός και το ποσοστό των ηωσινοφίλων από μία πρόσφατη γενική αίματος (Complete Blood Count - CBC).

Τα ακόλουθα καταγράφηκαν στους 4, 8, 12, 16 και 24 μήνες θεραπείας μετά την έναρξη θεραπείας με μεπολιζουμάμπη: η φαρμακευτική αγωγή για το άσθμα, οι παροξύνσεις του άσθματος από τη προηγούμενη επίσκεψη, το ACT, μια απλή σπιρομέτρηση, ο απόλυτος αριθμός και το ποσοστό των ηωσινοφίλων μίας γενικής αίματος και η εμφάνιση οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας.

Η μεπολιζουμάμπη χορηγήθηκε σε δόση 100mg υποδορίως άνα τέσσερεις εβδομάδες για τουλάχιστον δύο έτη.

Σαν ελάχιστα κλινικά σημαντική διαφορά (minimal clinically important difference - MCID) θεωρήθηκε η αύξηση στο ACT score κατά τουλάχιστον 3 μονάδες ή η βελτίωση του Βίαια Εκπνεόμενου Όγκου σε ένα δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in 1 second – FEV₁) κατά τουλάχιστον 200ml.

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων μετά από 12 και 24 μήνες θεραπεία με μεπολιζουμάμπη. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν αλλαγές στο ερωτηματολόγιο ελέγχου του άσθματος (ACT), στην πνευμονική λειτουργία (από τα αποτελέσματα μίας απλής σπιρομέτρησης), η μείωση της δόσης των από του στόματος κορτικοστεροειδών (OCS) για τους ασθενείς που λάμβαναν OCS σαν συντήρηση κατά την ένταξη, και αλλαγές στον αριθμό των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα. Άλλους στόχους περιελάμβαναν τον προσδιορισμό των ανταποκριτών και των υπερανταποκριτών στους 12 και στους 24 μήνες θεραπείας, η ταυτοποίηση των προγνωστικών παραγόντων της ανταπόκρισης και της υπερανταπόκρισης στη μεπολιζουμάμπη μετά από 12 και 24 μήνες θεραπείας, ο προσδιορισμός της αλλαγής του ετήσιου ποσοστού των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων μετά από 12 και 24 μήνες θεραπείας σε σύγκριση με 12 μήνες πριν την έναρξη με βάση τον αριθμό των ηωσινοφίλων στο αίμα (BEC) κατά την έναρξη ή με βάση την λήψη ή όχι OCS κατά την ένταξη.

3.2 Πνευμονική Λειτουργία

Ο FEV₁ και η Δυναμική Ζωτική Χωρητικότητα (Forced Vital Capacity - FVC), μετρήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρίας Θώρακος (American Thoracic Society – ATS), χρησιμοποιώντας διαφορετικά

σπιρόμετρα (132). Όλες οι τιμές της σπιρομέτρησης ήταν μετά βρογχοδιαστολής. Για τον FEV₁ χρησιμοποιήθηκε τόσο η απόλυτη τιμή σε λίτρα, όσο το ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής.

3.3 Ατοπικό Προφίλ

Για την επιβεβαίωση της ατοπίας χρησιμοποιήθηκε θετική ενδοεπιδερμική δοκιμασία νυγμού (skin prick test). Σαν θετική δοκιμασία θεωρείται η μέση διάμετρος πομφού 3mm ή μεγαλύτερη σε οποιοδήποτε από τα είκοσι κοινά αλλεργιογόνα (μεταξύ των οποίων ακάρεα, γρασίδι, μύκητες, οικόσιτα ζώα) συνοδευόμενα από συμβατή κλινική συμπτωματολογία.

3.4 Παροξύνσεις

Σαν κλινικά σημαντική παρόξυνση (clinically significant exacerbation - CSE) άσθματος ορίστηκε η επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος η οποία χρήζει λήψη από του στόματος κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον τρεις ημέρες και/ή επίσκεψη σε τμήμα επειγόντων περιστατικών ή εισαγωγή σε νοσοκομείο.

3.5 Ορισμός των ανταποκριτών και των υπερανταποκριτών στη μεπολιζουμάμπη

3.5.1 Ανταποκριτές

Ορισμός 1: Σαν ανταποκριτές (Responders) θεωρήθηκαν οι ασθενείς που εκπλήρωσαν και τα δύο ακόλουθα κριτήρια:

- a) Για ασθενείς που δεν λάμβαναν OCS κατά την ένταξη: $\geq 50\%$ μείωση του ετήσιου αριθμού των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων, και για τους ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος κορτικοστεροειδή στην ένταξη: $\geq 50\%$ μείωση του ετήσιου αριθμού των κλινικά σημαντικών

παροξύνσεων ή $\geq 50\%$ μείωση της δόσης των OCS στους 12 και στους 24 μήνες αντίστοιχα

- b) Αύξηση του ACT score ≥ 3 (σύμφωνα με τη MCID) ή αύξηση του $FEV_1 \geq 200\text{ml}$ (που επίσης αντιπροσωπεύει τη MCID) από την ένταξη στους 12 και 24 μήνες αντίστοιχα.

Ορισμός 2: Σαν «Ανταποκριτές» (Responders) θεωρήσαμε τους ασθενείς με $\geq 50\%$ μείωση του ετήσιου αριθμού των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων ή μείωση κατά $\geq 50\%$ της δόσης των από του στόματος κορτικοστεροειδών.

3.5.2 Υπερ-ανταποκριτές

Ορισμός 1: Σαν υπερ-ανταποκριτές (Super-responders) θεωρήσαμε τους ασθενείς που εκπλήρωναν και τα δύο από τα ακόλουθα κριτήρια

- a) Καμία κλινικά σημαντική παρόξυνση και διακοπή των από του στόματος κορτικοστεροειδών μετά από 12 και 24 μήνες θεραπείας με μεπολιζουμάμπη
- b) Αύξηση του ACT score ≥ 6 μονάδες ή αύξηση του $FEV_1 \geq 400\text{ml}$ από την ένταξη στους 12 και στους 24 μήνες θεραπείας, αντίστοιχα.

Ορισμός 2: Σαν υπερ-ανταποκριτές (Super-responders) θεωρήσαμε τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν καμία κλινικά σημαντική παρόξυνση και είχαν διακόψει τα από του στόματος κορτικοστεροειδή μετά από 12 και 24 μήνες θεραπείας με μεπολιζουμάμπη, αντίστοιχα.

4 Στατιστική Ανάλυση

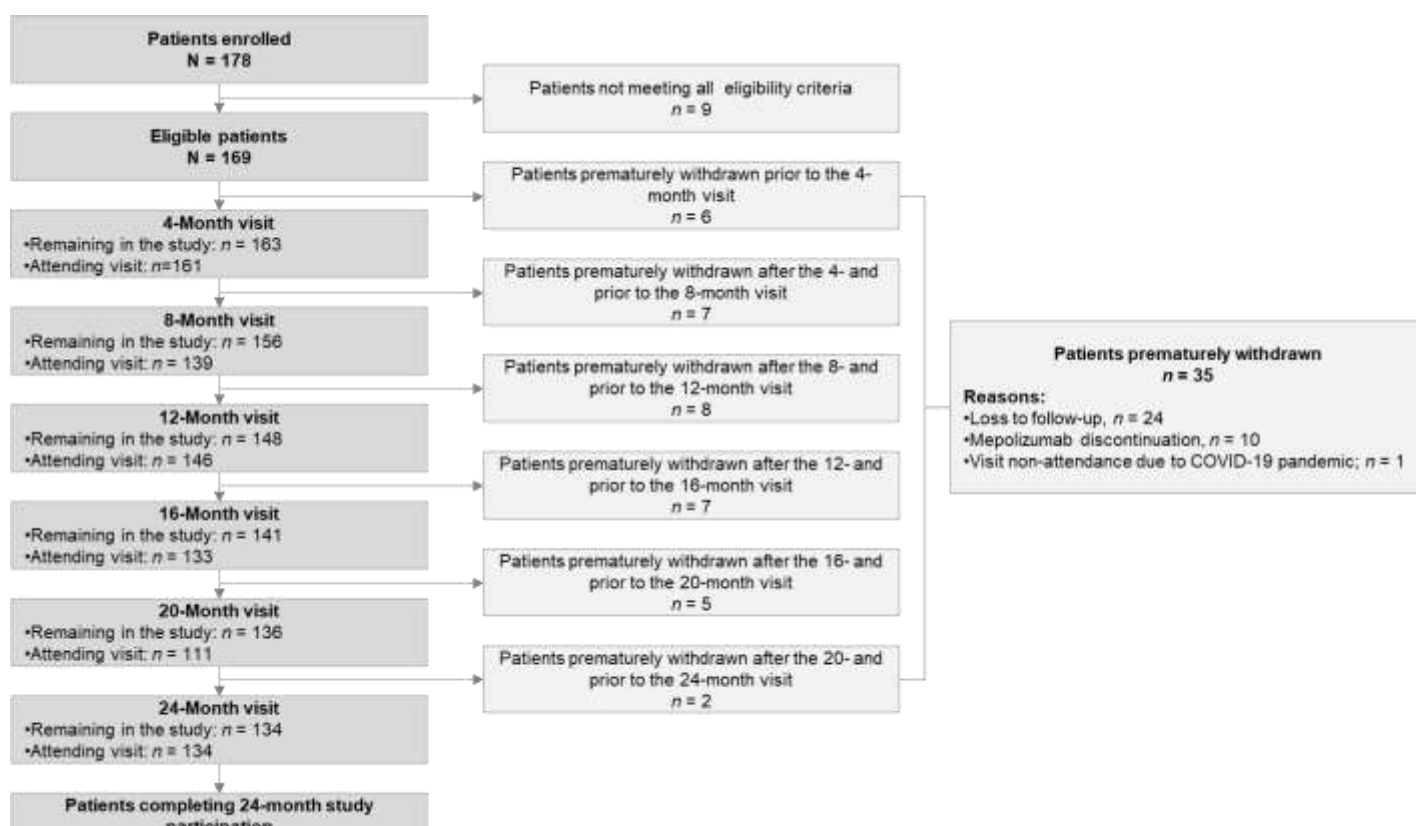
Η κανονικότητα της κατανομής των συνεχόμενων μεταβλητών ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας το Shapiro-Wilk test. Τα δεδομένα που ακολουθούν

κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή (σταθερά απόκλιση, standard deviation, SD), ενώ εκείνα που δεν είχαν κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (25^η – 75^η εκατοστιαία θέση, interquartile range, IQR). Η στατιστική σημαντικότητα των διαφορών στις τιμές των συνεχών μεταβλητών εξετάστηκε με paired t-test όταν τα δεδομένα ακολουθούσαν κανονική κατανομή και με non-parametric Wilcoxon signed rank test όταν δεν ακολουθούσαν. Για διωνυμικές αναλογίες, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CIs) υπολογίστηκαν με βάση τα όρια εμπιστοσύνης Wald. Παρουσιάζονται συνοπτικά στατιστικά στοιχεία του ετήσιου αριθμού των παροξύνσεων στους 12 μήνες πριν από την έναρξη της θεραπείας με μεπολιζουμάμπη καθώς και 12 και 24 μήνες μετά την έναρξή της. Επιπλέον, το ετήσιο ποσοστό των CSE κατά τους 12 μήνες πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθώς 12 και 24 μήνες μετά την έναρξη της, αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τα Poisson generalized estimating equation regression models, χρησιμοποιώντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή το λογάριθμο των ετών παρακολούθησης των ασθενών και το χρονικό σημείο (πριν ή μετά την έναρξη της θεραπείας) σαν ανεξάρτητη μεταβλητή. Η συσχέτιση των βασικών χαρακτηριστικών του ασθενούς και η ανταπόκριση 4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και η επίτευξη της ανταπόκρισης στη θεραπεία με μεπολιζουμάμπη 24 μήνες μετά την έναρξη του φαρμάκου εκτιμήθηκε με μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά logistic regression models. Το σχεδιασμένο μοντέλο ήταν ανταπόκριση έναντι μη ανταπόκρισης στους 24 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και το πολυπαραγοντικό μοντέλο προέκυψε μέσω μίας σταδιακής διαδικασίας βασισμένης στην ελαχιστοποίηση του Akaike's Information Criterion. Η ανάλυση που παρουσιάζεται

πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τα διαθέσιμα δεδομένα χωρίς την εφαρμογή no imputation. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν two-sided και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.05. Για την ανάλυση ασφάλειας οι ανεπιθύμητες ενέργειες κωδικοποιήθηκαν με τη χρήση ορολογίας του MedDRA v.23. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το SAS v9.4.

5 Αποτελέσματα

169 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 48 άνδρες (28.4%) με μέση ηλικία 57.7 ± 12.6 έτη. 134 (79.3%) ασθενείς ολοκλήρωσαν τους 24 μήνες παρακολούθησης, 24 ασθενείς (68.6%) ήταν lost to follow up, ένας ασθενής (2.9%) αποχώρησε από τη μελέτη λόγω αδυναμίας ολοκλήρωσης των επισκέψεων λόγω της πανδημίας COVID-19 και 10 ασθενείς (28.6%)



Εικόνα 10 Γραφική απεικόνιση των επισκέψεων και του αριθμού των ασθενών που ολοκλήρωσαν κάθε επίσκεψη

αποχώρησαν από τη μελέτη για διάφορους λόγους όπως φαίνονται στην Εικόνα 10 και τον Πίνακα 4. Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 57.7 (12.6) έτη, η διάρκεια του άσθματος 21.1(9.0-30.0) έτη, ενώ το 48.5% (82) των ασθενών είχαν ατοπία, το 68.6% ρινίτιδα, το 29,6% ρινικούς πολύποδες και το 28,4% γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (Εικόνα 11).

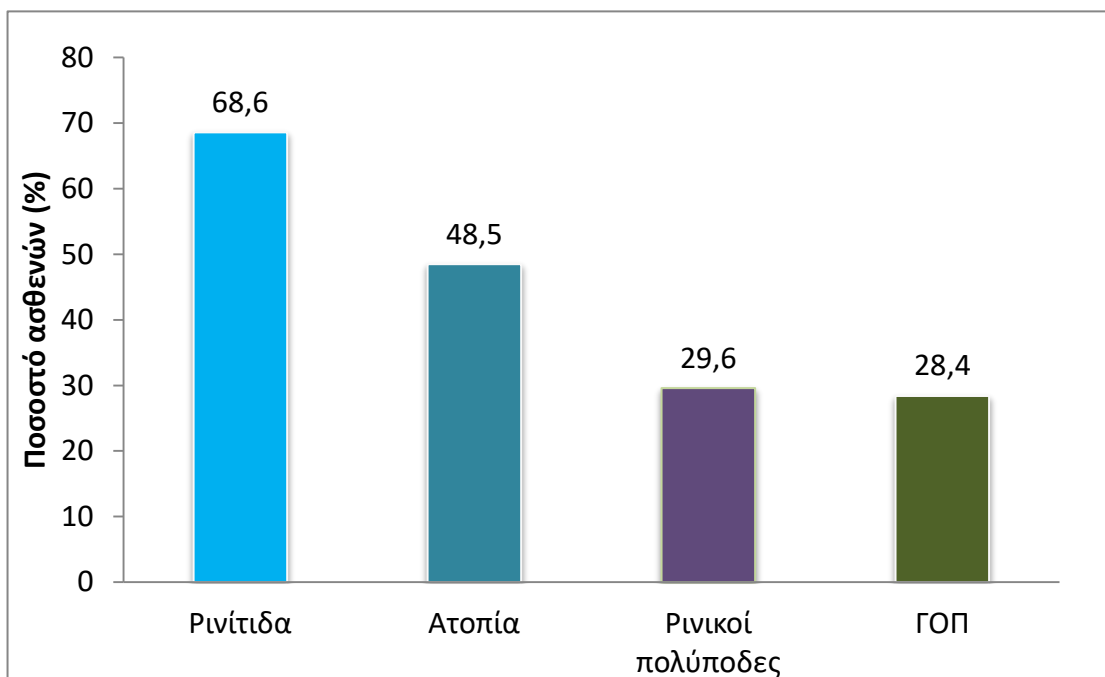
Η πλειοψηφία των ασθενών (64%) ήταν μη καπνιστές, 32% ήταν πρώην καπνιστές, ενώ μόνο το 4% ήταν νυν καπνιστές (26.1 ± 23.6 yrs). Κάποιοι ασθενείς δεν πραγματοποίησαν όλες τις προκαθορισμένες επισκέψεις λόγω των περιορισμών εξαιτίας της πανδημίας COVID-19, αλλά δεν έχασαν καμία δόση φαρμάκου.

Πίνακας 4 Αίτια διακοπής της θεραπείας με μεπολιζουμάμπη

Ασθενείς: N=169	
	n _{pt} (%)
Αίτια διακοπής της θεραπείας με μεπολιζουμάμπη (N=10)	
Μη αλλαγή ή επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος	3 (30.0%)
Μη αλλαγή των συμπτωμάτων του άσθματος	2 (20.0%)
Επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος	1 (10.0%)
Απόφαση του ασθενούς	2 (20.0%)
Ανεπιθύμητα ενέργεια (Εξάνθημα)	1 (10.0%)
Νοσηλεία σε ΜΕΘ λόγω λοίμωξης από Γρίπη H1N1	1 (10.0%)
Μη συμμόρφωση του ασθενούς	1 (10.0%)
Επιθυμία Κύησης	1 (10.0%)
Χειρουργική αποκατάσταση διαφραγματοκήλης	1 (10.0%)

Πίνακας 5 Δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων. Τα δεδομένα που ακολουθούν κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως mean±standard deviation (SD), ενώ τα skewed data παρουσιάζονται σαν median (interquartile ranges). Συντομογραφίες: BMI=Body mass index/ δείκτης μάζας σώματος, PB FEV₁= Forced expiratory volume in one second Post Bronchodilation βίαια εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο μετά βρογχοδιαστολή, ICS=inhaled corticosteroids – εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, LABA=Long acting β₂ agonists μακράς δράσης β₂ διεγέρτες, OCS=Oral corticosteroids – από του στόματος κορτικοστεροειδή, LTRA: Leukotriene receptor antagonists – ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων . SRA=Severe Refractory Asthma σοβαρό ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα, n=number-αριθμός *≥800 μg budesonide/day ή ισοδύναμο.

Μεταβλητές	SRA (n=169)
Ηλικία (SD)	57.7 (12.6)
Φύλο (γυναίκες/άνδρες)	121/48
Ατοπία	82(48.5%)
Διάρκεια του άσθματος (έτη) (Q25-Q75)	21.1(9.0-30.0)
BMI Kg/m ² (SD)	28.6 (6.2)
PB FEV ₁ σε Lts (Q25-Q75)	1.87(1.38-2.32)
PB FEV ₁ % pred. (Q25-Q75)	67.2 (17.6-114.8)
Κάπνισμα[n/pack years(SD)]	
Ποτέ	109
Νυν	6/24.3(15.4)
Πρώην	54/26.3(24.5)
OCS [n/δόση σε mg(SD)]	91/10.6(7.5)
Φαρμακευστική αγωγή	
ICS *	169(100%)
LABA	157(92.9%)
LAMA	83(49.1%)
LTRA	83(49.1%)
Προηγούμενη λήψη	60(35.5%)
Omalizumab	



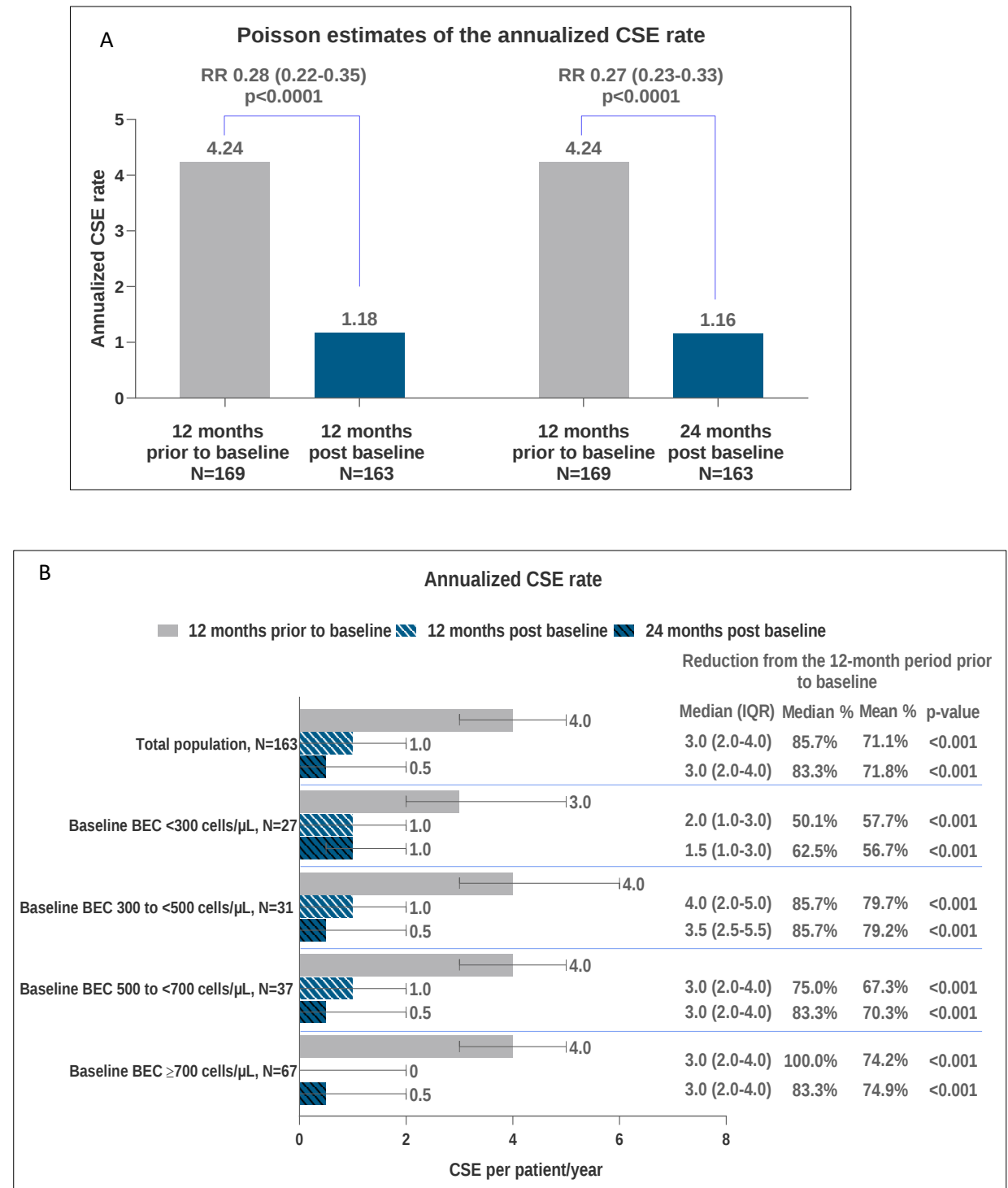
Εικόνα 11 Συννοσηρότητες. (ΓΟΠ- γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση)

5.1 Παροξύνσεις

Μετά από ένα έτος θεραπείας με μεπολιζουμάμπη παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική μείωση των παροξύνσεων του άσθματος κατά 71.1%, $p < 0.001$, από 4.3 ± 1.9 σε 1.2 ± 1.8 , $p < 0.001$, που διατηρήθηκε μετά από δύο έτη θεραπείας, από 4.3 ± 1.9 σε 1.2 ± 1.6 (71.8% μείωση, $p < 0.001$, Εικόνα 12Α). Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τους 24 μήνες θεραπείας με μεπολιζουμάμπη ($n=134$), 43 ασθενείς (32.1%) δεν εμφάνισαν καμία παρόξυνση άσθματος.

Κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς με βάση τον απόλυτο αριθμό των ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα (blood eosinophils absolute count – BEC), (<300 , 300 έως <500 , 500 έως <700 και ≥ 700 cells/ μ L) ο ετήσιος αριθμός των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων στους 12 και στους 24 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με μεπολιζουμάμπη σε σχέση με τον αριθμό των παροξύνσεων ένα έτος πριν την έναρξη της θεραπείας ήταν στατιστικά

σημαντικά μικρότερο σε όλα τα επίπεδα των ηωσινοφίλων αλλά ήταν ακόμα μικρότερος στους ασθενείς με BEC > 300 ($p < 0.001$, Εικόνα 12B)



Εικόνα 12 Α. Το ετήσιο ποσοστό των κλινικά σημαντικά παροξύνσεων (Annualized CSE rates) 12 μήνες πριν την έναρξη της θεραπείας και 12 και 24 μήνες μετά υπολογιζόμενος με βάση τη Poisson generalized estimating equation regression model. Το ετήσιο ποσοστό των παροξύνσεων (Annualized

rate ratio - RR) καθώς και το 95% όρια εμπιστοσύνης (confidence intervals) και το p-value της αλλαγής είναι σημειωμένα Β. Το ετήσιο ποσοστό των CSE στους 12 μήνες πριν την έναρξη της θεραπείας και στους 12 και 24 μήνες μετά, σε όλο τον πληθυσμό και στους υποπληθυσμούς ανάλογα με τα ηωσινόφιλα του περιφερικού αίματος κατά την έναρξη της θεραπείας. Το ποσοστό των CSE μετά από 12 και 24 μήνες θεραπείας δείχνουν στατιστικά σημαντική μείωση ($p < 0.001$) σε σχέση με ένα έτος πριν την έναρξη τόσο στον συνολικό πληθυσμό όσο σε όλες τις υποομάδες με βάση τα επίπεδα των ηωσινοφίλων πριν την έναρξη της θεραπείας. Median (IQR), median and mean % reduction from the 12-month period prior to baseline is displayed for the post-baseline timepoints. The analysis was performed based on data as observed.

BEC: blood eosinophil counts – αριθμός ηωσινοφίλων περιφερικού αίματος, CSE: clinically significant exacerbation – κλινικά σημαντικές παροξύνσεις, IQR: interquartile range, N: αριθμός ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα, RR: rate ratio.

5.2 Αριθμός ηωσινοφίλων περιφερικού αίματος

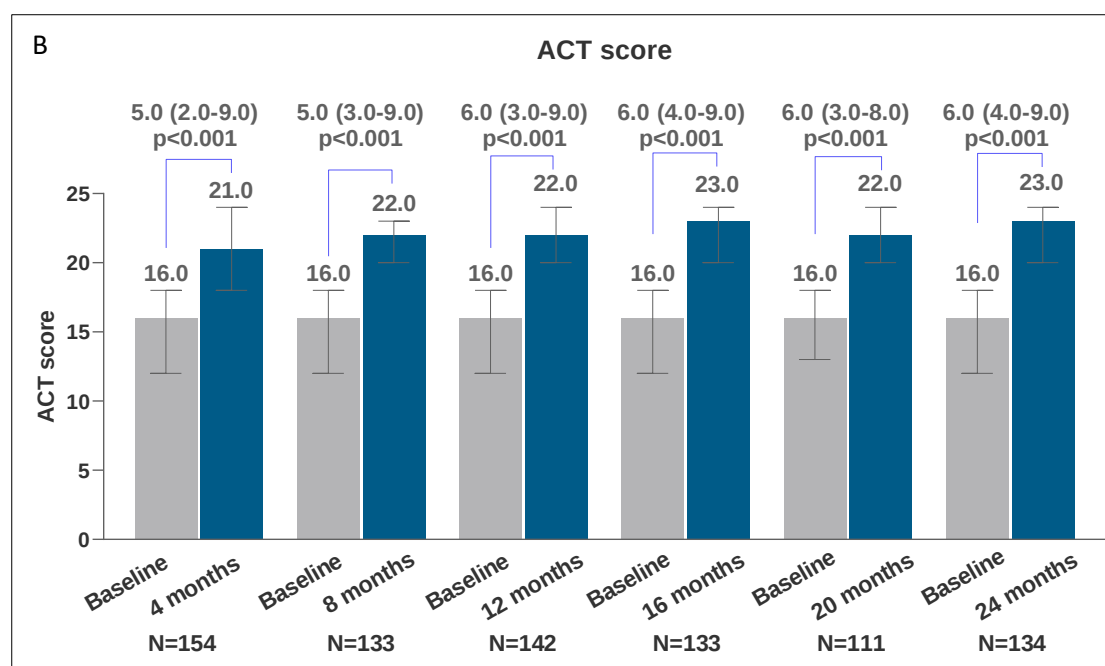
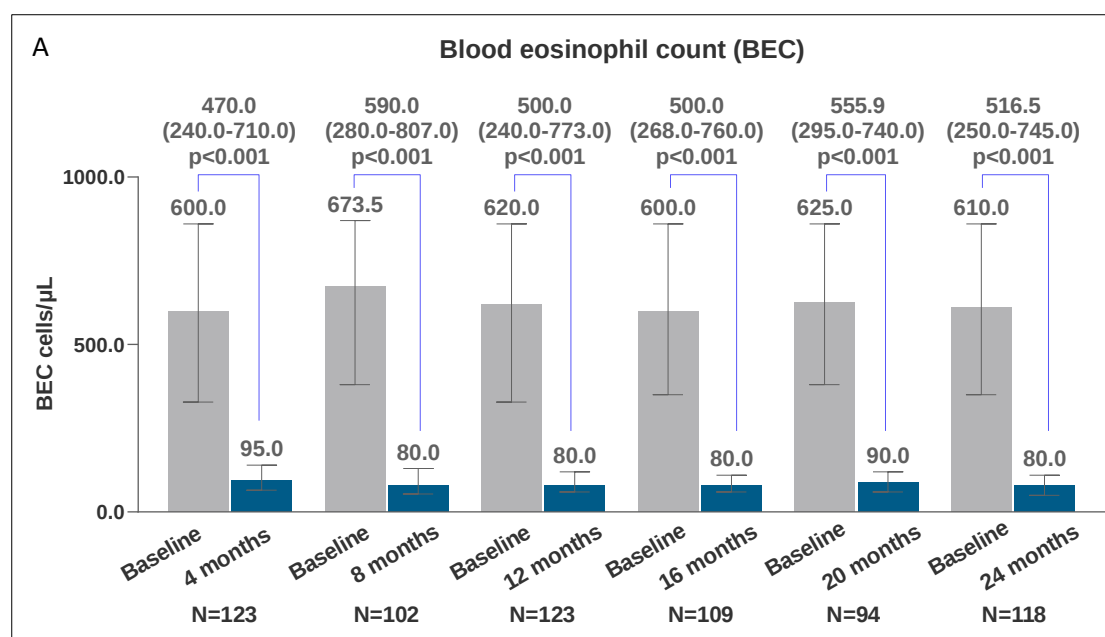
Τα ηωσινόφιλα του περιφερικού αίματος μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά ήδη από τους τέσσερις μήνες θεραπείας με μεπολιζουμάμπη (από 705.4 ± 538.6 σε 123.5 ± 146.3 , $p < 0.001$) και η μείωση αυτή διατηρήθηκε μετά από 24 μήνες θεραπείας (93.8 ± 73 , $p < 0.001$), Εικόνα 13Α.

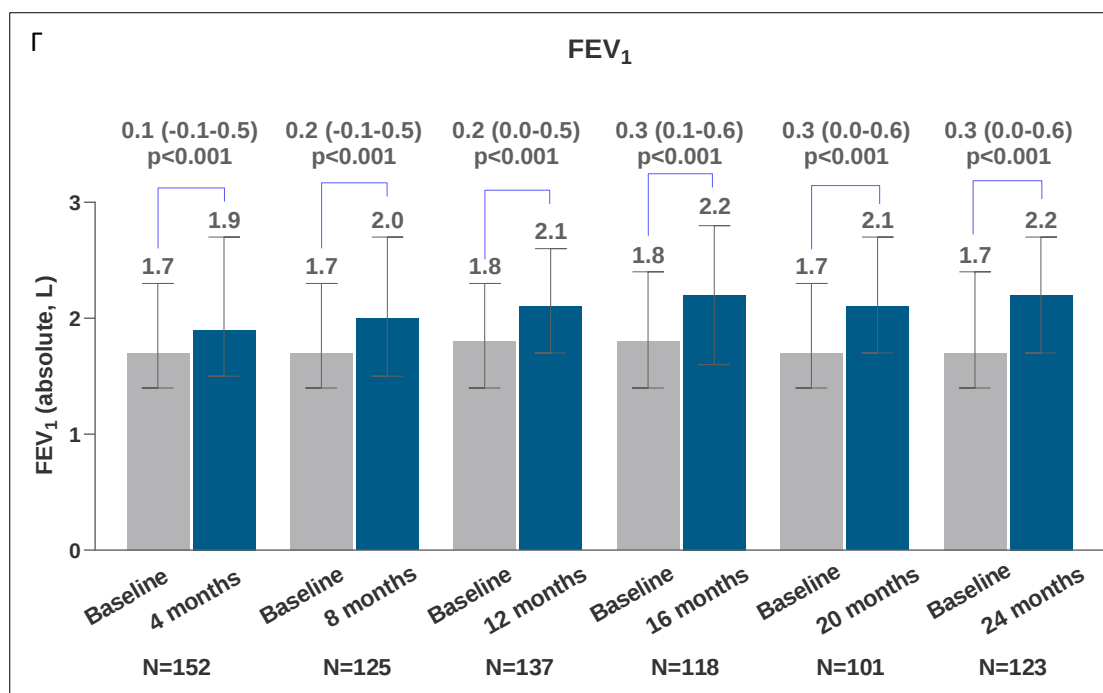
5.3 Τεστ Ελέγχου του Άσθματος (Asthma Control Test - ACT)

Το ACT βελτιώθηκε σημαντικά από 15.2 ± 4.5 σε 21.8 ± 3.1 , $p < 0.001$ μετά από 24 μήνες θεραπείας με μεπολιζουμάμπη και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ήδη από τους 4 μήνες θεραπείας, Εικόνα 13Β.

5.4 Αναπνευστική Λειτουργία

Παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας μετά από 24 μήνες θεραπείας με μεπολιζουμάμπη όπως φαίνεται από την μείωση στην απόλυτη τιμή του FEV_1 (σε λίτρα) και του $FEV_1\%$ από 87 ± 0.7 σε 2.2 ± 0.8 , $p < 0.001$ και από 67.2 ± 19.6 σε 79.9 ± 19.9 , $p < 0.001$, αντίστοιχα, Εικόνα 13Γ.



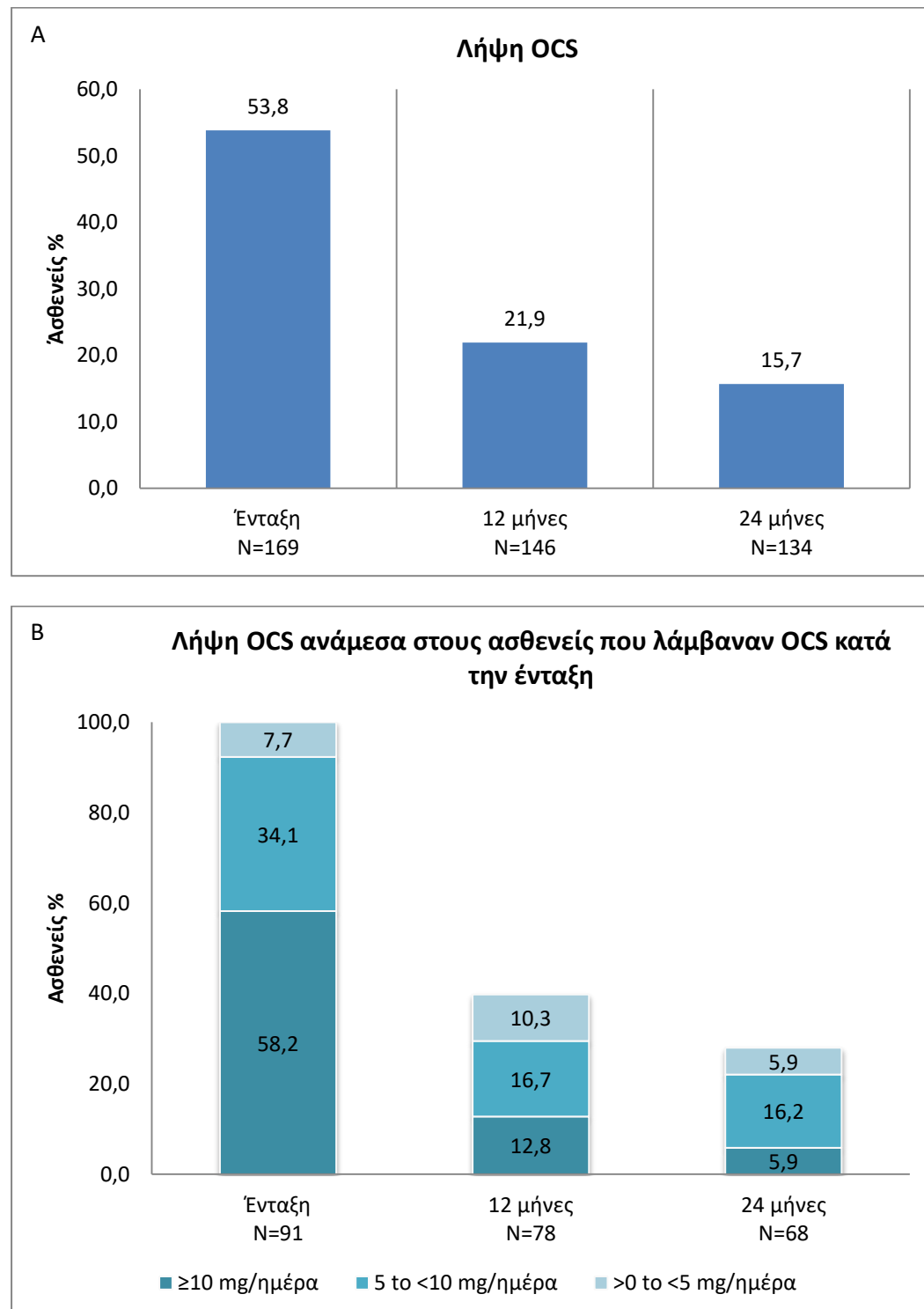


Εικόνα 13 Α.Επίπεδα BEC, Β.ACT score, και Γ. FEV₁ πριν την έναρξη της θεραπείας και στους 4, 8, 12, 16, 20, και 24 μήνες θεραπείας. Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή για τους ασθενείς για κάθε χρονικό σημείο (όπως φαίνεται από το N). Η διάμεση τιμή (IQR) της μείωσης των BEC και της αύξησης των ACT και FEV₁ από την ένταξη παρουσιάζεται μαζί με το p-value της αλλαγής για τη κάθε προκαθορισμένη χρονική στιγμή. ACT: asthma control test, BEC: blood eosinophil count, CSE: clinically significant exacerbation, FEV₁: forced expiratory volume in one second, IQR: interquartile range, N: ο αριθμός των ασθενών που υπήρχαν δεδομένα ζευγοποίησης.

5.5 Λήψη από του στόματος κορτικοστεροειδών (OCS)

Πάνω από τους μισούς ασθενείς λάμβαναν OCS κατά την ένταξη στη μελέτη (91 ασθενείς – 53.8%, Εικόνα 14Α), με μέση ημερήσια δόση στα 10.6±7.5 mg ισοδύναμο πρεδνιζολόνης. Παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική μείωση των OCS από την ένταξη (από 10.6±7.5mg σε 1.7±3mg, p<0.001). Από το 53.8% των ασθενών που λάμβαναν OCS κατά την ένταξη στη μελέτη, μόνο το 15.7% λάμβαναν στο τέλος της μελέτης. Αξιοσημείωτο είναι πως το 71% των ασθενών υπό αγωγή με OCS διέκοψαν μετά από 2 έτη θεραπείας με 100mg υποδόριας μεπολιζουμάμπης.

Το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν $\geq 10\text{mg}/\text{ημέρα}$ ισοδύναμο πρεδνιζολόνης, $5\text{-}10\text{mg}/\text{ημέρα}$ και $0\text{-}<5\text{mg}/\text{ημέρα}$ κατά την ένταξη, στους 12 μήνες και στους 24 μήνες θεραπείας αντίστοιχα, φαίνεται στην Εικόνα 14B.

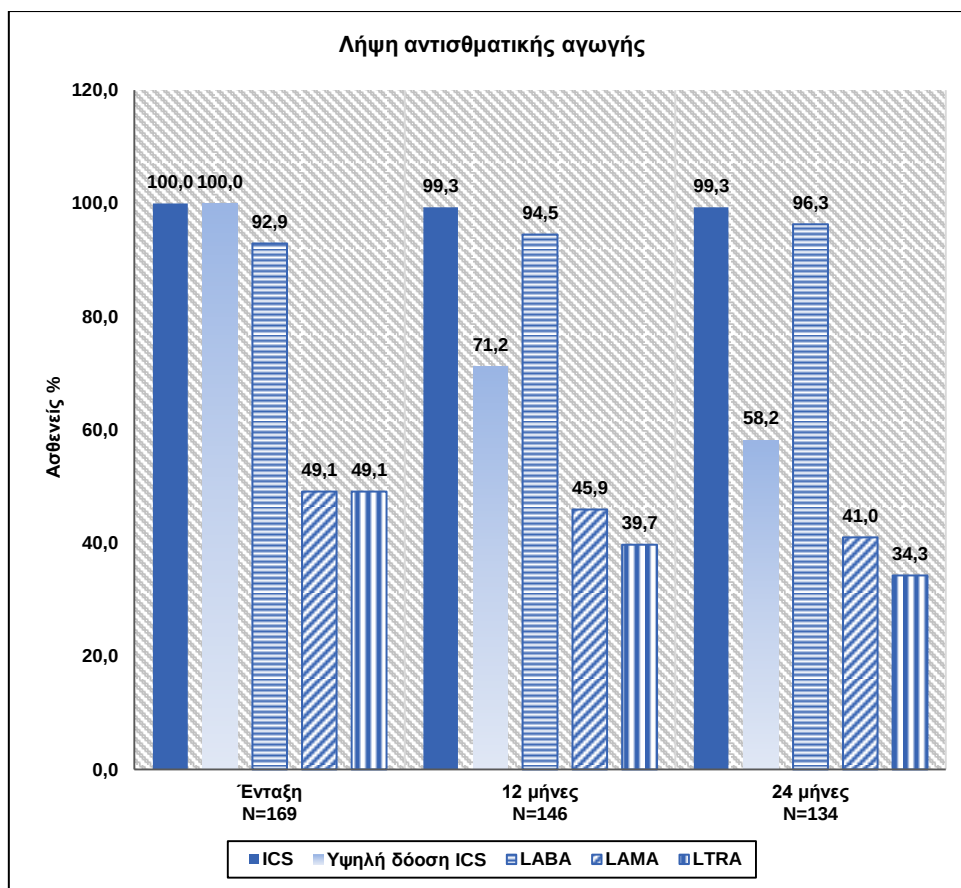


Εικόνα 14 Α. Ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν OCS σαν συντήρηση κατά την ένταξη στη μελέτη, και στους 12 και 24 μήνες θεραπείας αντίστοιχα Β.

Ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν OCS στους 12 και 24 μήνες θεραπείας ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν OCS κατά την ένταξη και η δόση που λάμβαναν στους 12 και 24 μήνες.

5.6 Άλλη αντιασθματική αγωγή

Στην Εικόνα 15 παρουσιάζεται τα ποσοστά των ασθενών που λάμβαναν αντιασθματικής αγωγή [εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή - inhaled corticosteroids (ICS), μακράς δράσης β2 αγωνιστές - long acting beta adrenoreceptor agonists (LABA), μακράς δράσης μουσκαρινικοί ανταγωνιστές - long-acting muscarinic antagonists (LAMA), ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων - leukotriene receptor antagonists (LTRA)] κατά την ένταξη στη μελέτη, στους 12 και στους 24 μήνες. 42 ασθενείς (30.7%) που λάμβαναν υψηλές δόσεις ICS κατά την ένταξη στη μελέτη δεν λάμβαναν υψηλή δόση μετά από 12 μήνες, αριθμός που αυξήθηκε στους 56 ασθενείς (44.1%) στους 24 μήνες.



Εικόνα 15 Ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν ICS, υψηλές δόσεις ICS, LABA, LAMA, LTRA, και OCS στην ένταξη στους 12 και 24-months μετά την ένταξη. Οι υψηλές δόσεις των ICS ορίστηκαν σαν Budesonide >800, Beclomethasone>400, Ciclesonide>320, Fluticasone furoate $\geq$ 184, fluticasone propionate >500 mcg ημερησίως. Για τις υψηλές δόσεις ICS, δεδομένα για 4, 9, και 6 ασθενείς στην ένταξη, στους 12 και 24 μήνες αντίστοιχα, δεν είναι διαθέσιμα. ICS: inhaled corticosteroids, LABA: long-acting β adrenoceptor agonists, LAMA: long-acting muscarinic antagonists, LTRA: leukotriene receptor antagonists, mOCS: maintenance oral corticosteroids, N: ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν δεδομένα, OCS: oral corticosteroids.

5.7 Ανταποκριτές και Υπερ-ανταποκριτές στη μεπολιζουμάμπη

Για να ορίσουμε τους ανταποκριτές (responders), δηλαδή τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με μεπολιζουμάμπη, χρησιμοποιήσαμε 2 ορισμούς (Εικόνα 16).

Κατά τον Ορισμό 1 έπρεπε να ισχύουν και τα δύο κριτήρια (Α) και (Β):

- A. $\geq$ 50% μείωση του ετήσιου αριθμού των παροξύνσεων ή $\geq$ 50% μείωση των OCS και

B. Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

B1. ≥ 3 μονάδες αύξηση του ACT από την ένταξη στη μελέτη.

B2. Αύξηση του FEV1 ≥ 200 mL από την ένταξη στη μελέτη.

Κατά τον Ορισμό 2 οι ασθενείς έπρεπε να έχουν $\geq 50\%$ μείωση του ετήσιου αριθμού των παροξύνσεων ή $\geq 50\%$ μείωση των OCS.

Σύμφωνα με τον Ορισμό 1, 83.8% των ασθενών ήταν ανταποκριτές στους 24 μήνες και σύμφωνα με τον Ορισμό 2, το 93.1% των ασθενών ήταν υπερανταποκριτές στους 24 μήνες.

Για να ορίσουμε τους υπερανταποκριτές - super-responders, δηλαδή τους ασθενείς που παρουσίασαν ακόμα μεγαλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με μεπολιζουμάμπη, χρησιμοποιήσαμε 2 ορισμούς.

Σύμφωνα με τον Ορισμό 1 έπρεπε να ισχύουν και όλα τα κριτήρια A1, A2 & (B) :

A1. Να μην έχουν παρουσιάσει καμία παρόξυνση κατά τη περίοδο παρακολούθησης, να είναι δηλαδή «Exacerbation free» **και**

A2. Να έχουν διακόψει τα κορτικοστεροειδή από του στόματος (Off mOCS) **και**

(B) Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

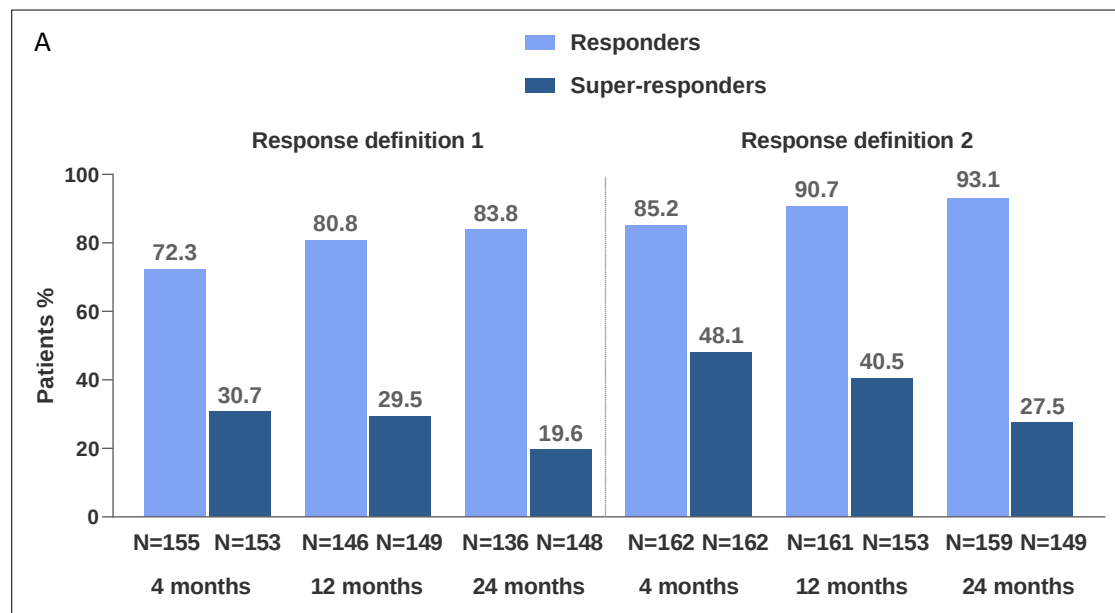
B1. ≥ 6 μονάδες αύξηση του ACT από την ένταξη στη μελέτη

B2. Αύξηση του FEV1 ≥ 400 mL από την ένταξη στη μελέτη

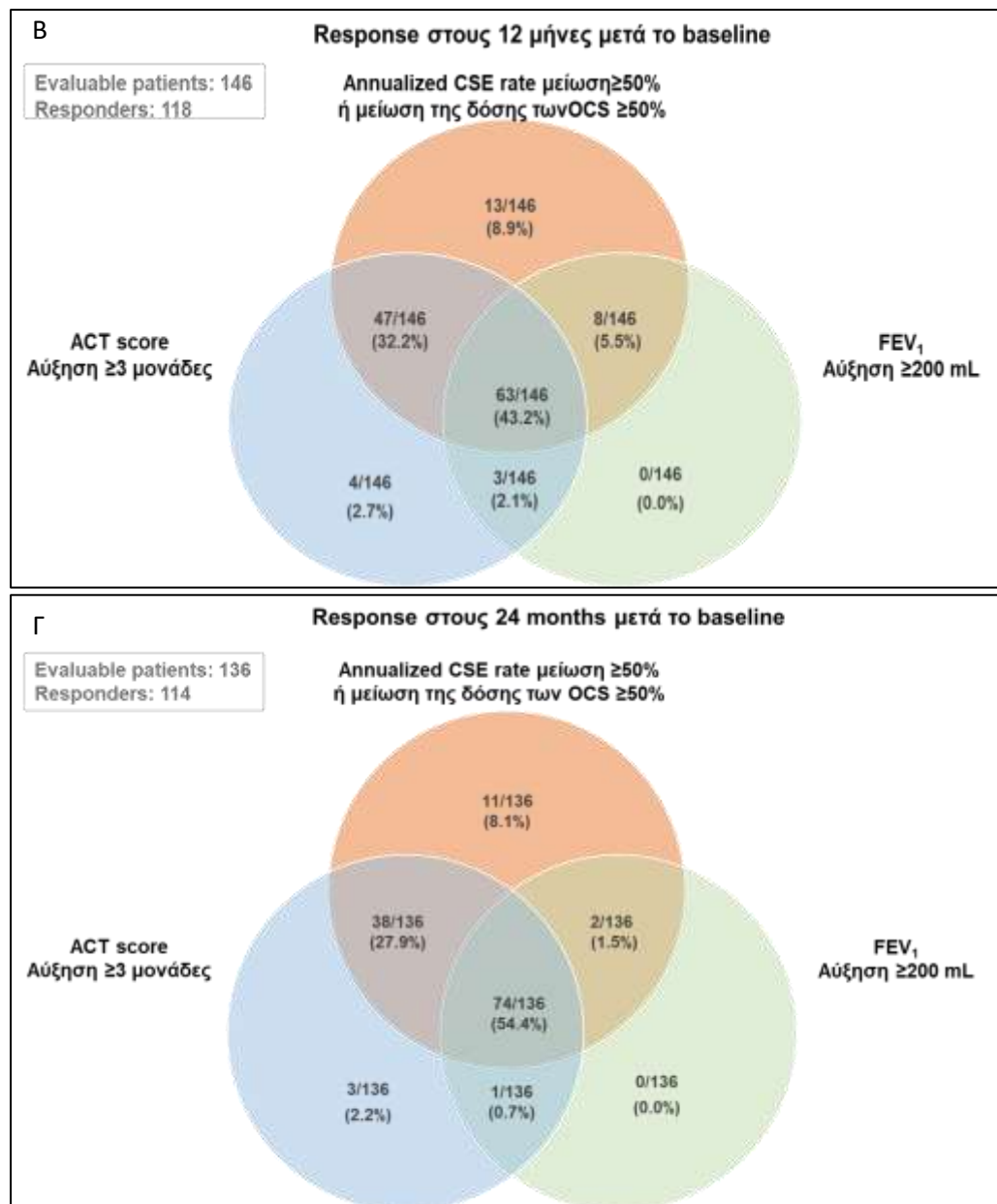
Σύμφωνα με τον Ορισμό 2 πρέπει να ισχύουν και τα δύο κριτήρια (A1)&(A2):

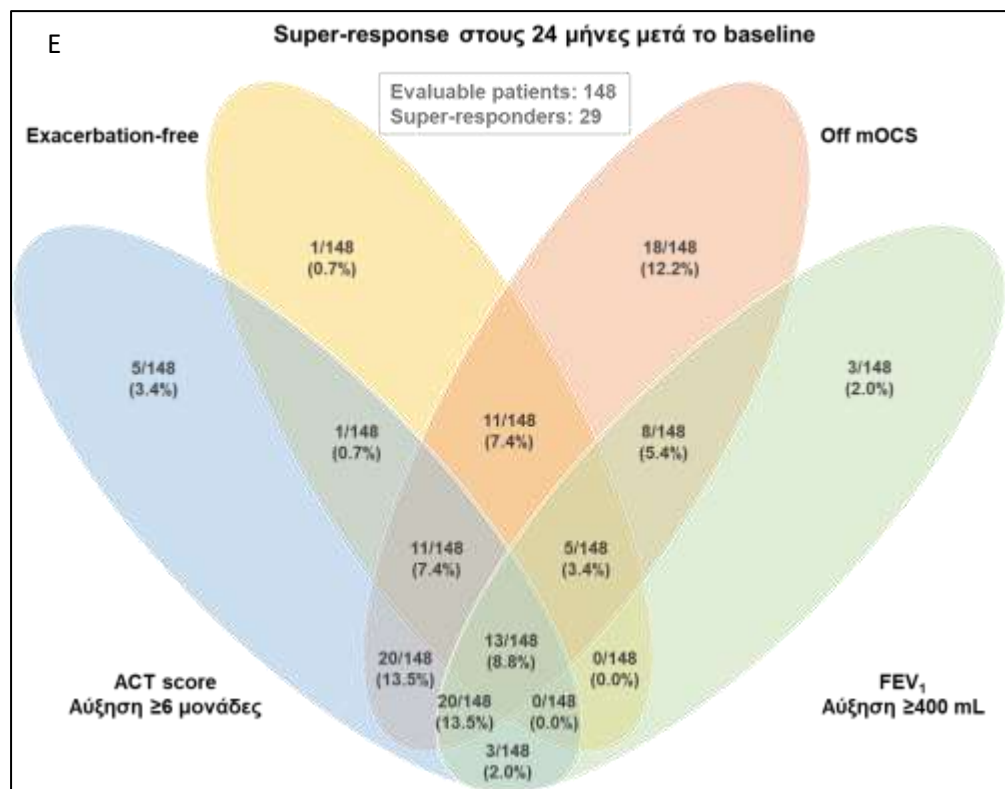
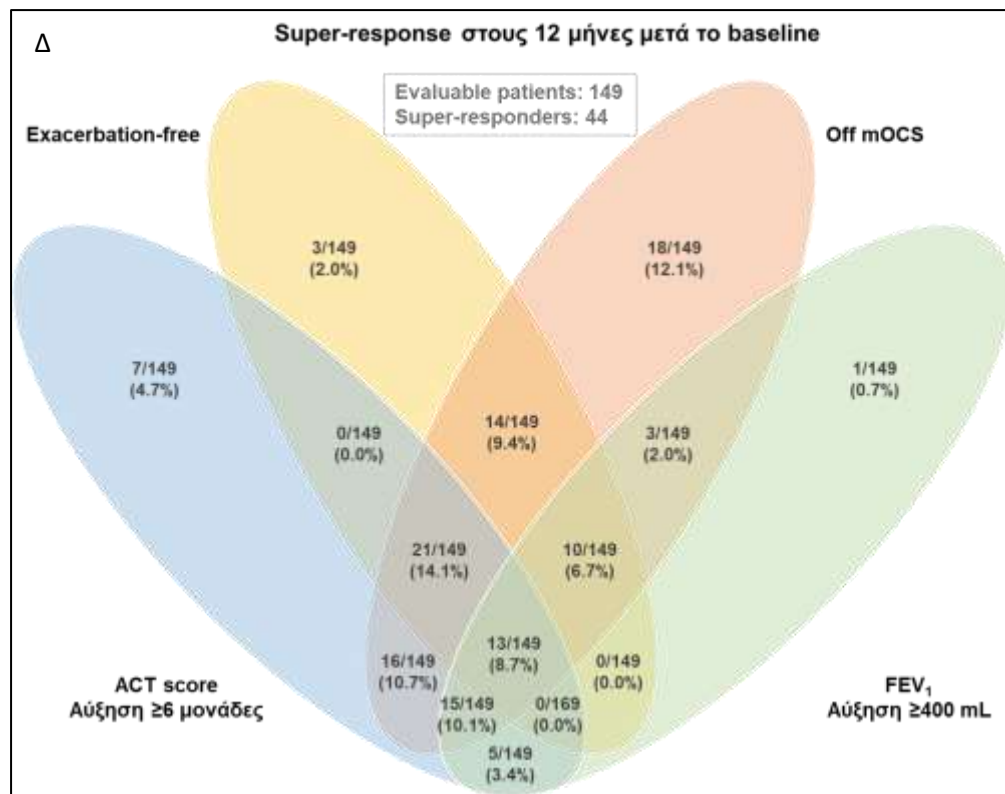
A1. Να μην έχουν παρουσιάσει καμία παρόξυνση κατά τη περίοδο παρακολούθησης **και**

A2. Διακοπή των OCS



Ορισμός Ανταπόκρισης 1	Ορισμός Ανταπόκρισης 2
Και τα δύο κριτήρια (A)&(B): (A) $\geq 50\%$ μείωση του ετήσιου αριθμού των παροξύνσεων ή $\geq 50\%$ μείωση των OCS και (B) Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: B1. ≥ 3 μονάδες αύξηση του ACT από το baseline B2. Αύξηση του FEV₁ ≥ 200 mL από το baseline	$\geq 50\%$ μείωση του ετήσιου αριθμού των παροξύνσεων ή $\geq 50\%$ μείωση των OCS
Ορισμός Υπέρ - Ανταπόκρισης 1	Ορισμός Super-Response 2
Όλα τα A1, A2 & (B) : A1. Exacerbation-free και A2. Off mOCS και (B) Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: B1. ≥ 6 μονάδες αύξηση του ACT από το baseline B2. Αύξηση του FEV₁ ≥ 400 mL από το baseline	Και τα δύο κριτήρια (A1)&(A2): A1. Exacerbation-free και A2. Off mOCS





Εικόνα 16 Α. Ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν Response ή Super-Response στους 4, 12 και 24 μήνες μετά την έναρξη αγωγής με μεπολιζουμάμπη, με βάση τους δύο διαφορετικούς ορισμούς. Οι ασθενείς που διέκοψαν τη μεπολιζουμάμπη πριν τα προαναφερθέντα timepoints λόγω μη ανταπόκρισης κατατάσσονται σαν non-(super)-responders Β, Γ, Δ, Ε Ποσοστό των ασθενών που εκπληρώνουν κάθε κριτήριο response και Super - response

στους 12 και στους 24 μήνες μετά την έναρξη αγωγής ACT: asthma control test, CSE: clinically significant exacerbation, FEV₁: forced expiratory volume in one second, IQR: interquartile range, mOCS: maintenance oral corticosteroids, OCS: oral corticosteroids ACT: asthma control test, FEV₁: forced expiratory volume in one second, mOCS: maintenance oral corticosteroids, N: αριθμός ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα, OCS: oral corticosteroids.

5.8 Προγνωστικοί Παράγοντες Ανταπόκρισης μετά από 24 μήνες θεραπείας με μεπολιζουμάμπη

Μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα (Πίνακας 6) logistic regression έγιναν για τον έλεγχο της συσχέτισης διαφόρων παραγόντων με την επίτευξη ανταπόκρισης και υπερ-ανταπόκρισης μετά από 24 μήνες θεραπείας με μεπολιζουμάμπη. Το πιο ταιριαστό πολυπαραγοντικό μοντέλο περιελάμβανε τις εξής μεταβλητές: φύλο, η ύπαρξη ΓΟΠ κατά την ένταξη του ασθενούς στη μελέτη, η διάρκεια του άσθματος, FEV₁ (σαν ποσοστό προβλεπόμενης τιμής), ο αριθμός των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων του προηγούμενου έτους και η επίτευξη ανταπόκρισης στους 4 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας. Σαν παράγοντες πρόβλεψης της ανταπόκρισης ήταν το φύλο με τους άνδρες να έχουν 84% μικρότερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στη μεπολιζουμάμπη μετά από 24 μήνες θεραπεία σε σύγκριση με τις γυναίκες (OR=0.16, 95% CI 0.04-0.59, p=0.006), ο αριθμός των κλινικά σημαντικών παροξύνσεων του προηγούμενου έτους πριν την ένταξη, με τους ασθενείς με 3 ή λιγότερες παροξύνσεις να έχουν 77% μικρότερη πιθανότητα να ανταποκριθούν σε σχέση με τους ασθενείς με >3 κλινικά σημαντικές παροξύνσεις (OR=0.23, 95% CI 0.07-0.73, p=0.012), και η επίτευξη ανταπόκρισης στους 4 μήνες από την έναρξη, με τους ασθενείς που επιτυγχάνουν πρώιμη ανταπόκριση να έχουν 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης μετά από 24 μήνες θεραπείας με μεπολιζουμάμπη (OR=5.33, 95% CI 1.69-16.77, p=0.004).

Πίνακας 6 Α. Μονοπαραγοντική logistic regression analysis για την επίτευξη ανταπόκρισης με βάση τον Ορισμό 1 στους 24 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής Β. Πολυπαραγοντική logistic regression analysis για την επίτευξη της ανταπόκρισης στους 24 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Υποπληθυσμός ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα για την εκτίμηση της απάντησης τους 24 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής: N=136							
					95% CI		
Παράμετρος	Category vs. reference	n _{pt}	n _{response}	OR	Lower limit	Upper limit	p-value
Ηλικία (N=136)	Συνεχόμενη	136	114	1.00	0.96	1.04	0.979
Ηλικιακή κατηγορία με όριο τα 55 έτη (N=136)	<55 vs ≥55	57 vs 79	47 vs 67	0.84	0.34	2.11	0.713
Ηλικιακή κατηγορία με όριο τα 65 έτη (N=136)	<65 vs ≥65	90 vs 46	76 vs 38	1.14	0.44	2.96	0.783
Φύλο (N=136)	Ανδρες vs Γυναίκες	36 vs 100	25 vs 89	0.28	0.11	0.72	0.009
BMI (kg/m ²) (N=136)	Συνεχόμενη	136	114	0.94	0.88	1.01	0.074
BMI (kg/m ²) με όριο τα 25 kg/m (N=136)	<25 vs ≥25	38 vs 98	35 vs 79	2.81	0.78	10.10	0.114
BMI (kg/m ²) με όριο τα 30 kg/m ² (N=136)	<30 vs ≥30	90 vs 46	78 vs 36	1.81	0.71	4.56	0.212
Ιστορικό καπνίσματος (N=136)	Ever vs Never	49 vs 87	43 vs 71	1.62	0.59	4.44	0.353
Ατοπία (N=136)	Ναι vs Όχι	70 vs 66	60 vs 54	1.33	0.53	3.33	0.538
ΓΟΠ (N=136)	Ναι vs Όχι	38 vs 98	32 vs 66	1.04	0.37	2.89	0.940
Ρινικοί πολύποδες (N=136)	Ναι vs Όχι	46 vs 90	39 vs 51	1.11	0.42	2.96	0.828
Ρινίτιδα (N=136)	Ναι vs Όχι	100 vs 36	82 vs 54	0.57	0.18	1.81	0.341
Παλαιότερη λήψη ομαλιζουμάμπης (N=136)	Ναι vs Όχι	48 vs 88	37 vs 77	0.48	0.19	1.21	0.120
Εμφάνιση του άσθματος σε ηλικία ≥18 (N=133)	Ναι vs Όχι	117 vs 16	98 vs 14	0.74	0.15	3.51	0.702
Διάρκεια του άσθματος (έτη) (N=133)	Συνεχόμενη	133	112	1.00	0.96	1.03	0.900
Διάρκεια άσθματος με όριο τα 20 έτη (N=133)	<20 vs ≥20	53 vs 80	47 vs 65	1.81	0.65	5.01	0.255
ACT score (N=136)	Συνεχόμενη	136	114	0.87	0.77	0.99	0.035
ACT score με όριο το 20 (N=136)	<16 vs ≥16	62 vs 74	56 vs 58	2.57	0.94	7.05	0.066
FEV1 (% predicted) (N=134)	Συνεχόμενη	134	113	1.00	0.97	1.02	0.814
FEV1 (% predicted) (N=134)	≤70 vs >70	74 vs 60	66 vs 54	2.28	0.88	5.94	0.091
FEV1 (απόλυτη τιμή) (N=134)	Συνεχόμενη	134	113	0.63	0.33	1.19	0.156

Υποπληθυσμός ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα για την εκτίμηση της απάντησης τους 24 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής: N=136

					95% CI		
Παράμετρος	Category vs. reference	n _{pt}	n _{response}	OR	Lower limit	Upper limit	p-value
Χρήση mOCS (N=136)	Ναι vs Όχι	67 vs 69	55 vs 59	0.78	0.31	1.94	0.589
Χρήση υψηλής δόσης ICS (N=133)	Ναι vs Όχι	110 vs 23	92 vs 21	0.49	0.10	2.26	0.358
Αριθμός παροξύνσεων το προηγούμενο έτος (N=136)	Συνεχόμενη	136	114	1.43	1.04	1.95	0.026
Αριθμός παροξύνσεων το προηγούμενο έτος με όριο τις 3 (N=136)	≤3 vs >3	49 vs 87	36 vs 78	0.32	0.13	0.82	0.017
Αριθμός παροξύνσεων το προηγούμενο έτος με όριο τις 4 (N=136)	≤4 vs >4	79 vs 57	65 vs 49	0.76	0.29	1.95	0.565
BEC (cells/μL) (N=135)	Συνεχόμενη	135	114	1.00	1.00	1.00	0.809
BEC (cells/μL) με όριο τα 300 cells/μL (N=135)	<300 vs ≥300	22 vs 113	18 vs 96	0.80	0.24	2.65	0.711
BEC (cells/μL) με όριο τα 400 cells/μL (N=135)	<400 vs ≥400	40 vs 95	33 vs 81	0.81	0.30	2.20	0.686
BEC (cells/μL) με όριο τα 500 cells/μL (N=135)	<500 vs ≥500	50 vs 85	42 vs 72	0.95	0.36	2.47	0.913
BEC (cells/μL) με όριο τα 700 cells/μL (N=135)	<700 vs ≥700	82 vs 53	70 vs 44	1.19	0.46	3.06	0.714
Επίτευξη απάντησης στους 4 μήνες μετά την ένταξη (N=129)	Ναι vs Όχι	95 vs 34	86 vs 23	4.57	1.69	12.35	0.003

Το σχεδιασμένο μοντέλο ήταν ανταπόκριση έναντι μη ανταπόκρισης στους 24 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας

Πληθυσμός: N=169					
Σύνολο παρατηρήσεων που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο: N=128			95% CI		
Παράμετρος	Category vs. reference	OR	Lower limit	Upper limit	p-value
Φύλο	Άνδρες vs Γυναίκες	0.16	0.04	0.59	0.006
ΓΟΠ	Ναι vs Όχι	0.52	0.15	1.78	0.295
Διάρκεια άσθματος (έτη)	Συνεχόμενη	0.97	0.93	1.02	0.220
FEV1 (% predicted)	≤70 vs >70	3.23	0.95	11.00	0.061
Αριθμός παροξύνσεων το προηγούμενο έτος με όριο τις 3	≤3 vs >3	0.23	0.07	0.73	0.012

Πληθυσμός: N=169					
Σύνολο παρατηρήσεων που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο: N=128			95% CI		
Παράμετρος	Category vs. reference	OR	Lower limit	Upper limit	p-value
Επίτευξη απάντησης στους 4 μήνες μετά την ένταξη	Ναι vs Όχι	5.33	1.69	16.77	0.004

* Το σχεδιασμένο μοντέλο ήταν ανταπόκριση έναντι μη ανταπόκρισης στους 24 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας το πολυπαραγοντικό μοντέλο προέκυψε μέσω μίας σταδιακής διαδικασίας βασισμένης στην ελαχιστοποίηση του AIC. Τα ακόλουθα δεδομένα κατά την ένταξη χρησιμοποιήθηκαν κατά την αρχική ανάλυση : ηλικία με όριο τα 65 έτη, φύλο, BMI (kg/m²) με όριο τα 25 kg/m², ιστορικό καπνίσματος, ατοπία, ΓΟΠ, ρινικοί πολύποδες, ρινίτιδα, παλαιότερη λήψη ομαλίζουμάμης (έτη), ACT score, FEV₁ (% predicted), χρήση mOCS, υψηλές δόσεις ICS, αριθμός παροξύνσεων το περασμένο έτος, με όριο τις 3, BEC (cells/μL) με όριο τα 400 cells/μL, και ανταπόκριση στους 4 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας

5.9 Ασφάλεια

Από τους 169 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 33 (19.5%) δήλωσαν τουλάχιστον μία μη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, ενώ δεν αναφέρθηκαν μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ρινίτιδα (n=9, 5.3%), οι λοιμώξεις αναπνευστικού (n=9, 5.3%), αρθραλγία (n=6, 3.6%), κεφαλαλγία (n=5, 3%) (Πίνακας 7).

Πίνακας 7 Δεδομένα ασφαλείας

Ασθενείς: N=169	
MedDRA v.23.1 SOC	Overall
MedDRA v.23.1 PT	n _{pt} (%)
Σύνολο	33 (19.5%)
Λοιμώξεις	20 (11.8%)
Ρινίτιδα	9 (5.3%)
Λοίμωξη Αναπνευστικού	9 (5.3%)
Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού	5 (3.0%)
Λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού	2 (1.2%)
Λοίμωξη αναπνευστικού (NOS)	3 (1.8%)
Λοίμωξη ουροποιητικού	2 (1.2%)

Ασθενείς: N=169	
MedDRA v.23.1 SOC	Overall
MedDRA v.23.1 PT	n_{pt} (%)
Επιπεφυκίτιδα	1 (0.6%)
Ωτίτιδα	1 (0.6%)
Μέση ωτίτιδα	1 (0.6%)
Παραρρινοκολπίτιδα	1 (0.6%)
Δερματική Λοίμωξη	1 (0.6%)
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος	7 (4.1%)
Κεφαλαλγία	5 (3.0%)
Ζάλη	3 (1.8%)
Διαταραχές οφθαλμών	1 (0.6%)
Χαλάζιο	1 (0.6%)
Διαταραχές ωτών και λαβυρίνθου	1 (0.6%)
Ίλλιγγος	1 (0.6%)
Διαταραχές αναπνευστικού, θώρακα και μεσοθωρακίου	3 (1.8%)
Ρινική Συμφόρηση	1 (0.6%)
Αιμόπτυση	1 (0.6%)
Παραγωγικός βήχας	1 (0.6%)
Αλλεργική ρινίτιδα	1 (0.6%)
Γαστροοισογαγικές Διαταραχές	1 (0.6%)
Οίδημα χειλιών	1 (0.6%)
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού	4 (2.4%)
Κνησμός	1 (0.6%)
Αλωπεκία	1 (0.6%)
Αγγειοοίδημα	1 (0.6%)
Εξάνθημα	1 (0.6%)
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές συνδετικού ιστού	7 (4.1%)
Αρθραλγία	6 (3.6%)
Μυαλγίες	4 (2.4%)
Άλγος στη πλάτη	1 (0.6%)
Γενικές διαταραχές και αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης	3 (1.8%)
Αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης	1 (0.6%)
Θωρακικό άλγος	1 (0.6%)
Κόπωση	1 (0.6%)
Τραυματισμός, δηλητηρίαση και επιπλοκές στη διαδικασία	1 (0.6%)
Μώλωπας	1 (0.6%)

6 Συζήτηση

Σε αυτή την προοπτική μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε σε πραγματικό χώρο, δείξαμε ότι η χορήγηση μεπολιζουμάμπης σε ασθενείς με

σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα σχετίζεται με σημαντική μείωση του ποσοστού των παροξύνσεων, σημαντική μείωση της δόσης των από του στόματος κορτικοστεροειδών και βελτίωση του ελέγχου του άσθματος και της αναπνευστικής λειτουργίας. Τα κλινικά οφέλη διατηρήθηκαν μετά από δύο έτη θεραπείας. Χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικούς ορισμούς η πλειοψηφία των ασθενών χαρακτηρίστηκαν σαν ανταποκριτές, ενώ ένας ικανός αριθμός χαρακτηρίστηκε σαν υπερ-ανταποκριτές. Έχουμε δημοσιεύσει μία ενδιάμεση ανάλυση των ασθενών που ολοκλήρωσαν το ένα έτος θεραπείας με μεπολιζουμάμπη (133). Για την ενδιάμεση ανάλυση χρησιμοποιήθηκε μικρότερος αριθμός ασθενών, αλλά τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και στους τέσσερις τομείς της ασθένειας (παροξύνσεις, πνευμονική λειτουργία, έλεγχος του άσθματος, μείωση της δόσης των από του στόματος κορτικοστεροειδών).

Τα παραπάνω αποτελέσματα συμφωνούν με τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Παρόλα αυτά, υπάρχουν διαφορές, κυρίως στα ποσοστά ανταπόκρισης. Η μελέτη DREAM και η μελέτη MENSA ανέφεραν χαμηλότερο ποσοστό μείωσης των παροξύνσεων σε σχέση με τη δική μας μελέτη 48 και 61% αντίστοιχα (95, 96). Οι παραπάνω διαφορές έχουν αποδοθεί κυρίως στο γεγονός ότι οι μελέτες DREAM και MENSA είναι σχεδιασμένες σαν τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, ενώ η δική μας μελέτη είναι pre-post design. Επιπλέον, τα κύρια αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών βασίζονται στον πληθυσμό που υπάρχει πρόθεση να λάβει θεραπεία, ενώ η δική μας ανάλυση στον πληθυσμό που λαμβάνει θεραπεία. Στις αρχικές τυχαιοποιημένες μελέτες οι περισσότεροι ασθενείς ήταν χρειάζονταν σταθερή δόση

συντήρησης από του στόματος κορτικοστεροειδών ενώ είχαν μεγαλύτερα ποσοστά παροξύνσεων στην έναρξη. Είναι λογικό ότι στις αρχικές μελέτες ο πληθυσμός στόχος ήταν οι ασθενείς με πολύ σοβαρό άσθμα ενώ στις μελέτες πραγματικού κόσμου στρατολογήθηκαν ασθενείς με λιγότερη σοβαρή νόσο. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν φανεί από διάφορες μελέτες πραγματικού κόσμου – real world. Κάποιες μελέτες ήταν σχεδιασμένες σαν αναδρομικές (134, 135), άλλες δεν έχουν δεδομένα για παροξύνσεις (136), άλλες είχαν μικρό αριθμό συμμετεχόντων (129), ενώ η διάρκεια τους ήταν λιγότερη από 2 έτη (137, 138).

Οι Schleich και συνεργάτες περιέγραψαν παρόμοια μείωση του ποσοστού των παροξύνσεων με τη δική μας μελέτη, χρησιμοποιώντας επαρκή αριθμό συμμετεχόντων και περίοδο παρακολούθησης τουλάχιστον 18 μήνες (139). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι όταν οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε ομάδες με βάση τα ηωσινόφιλα του περιφερικού αίματος το όφελος στις παροξύνσεις υπήρχε σε όλες τις ομάδες αλλά ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με >300 ηωσινόφιλα. Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι συμβατά με τα δεδομένα από τις μελέτες MENSA και DREAM (128). Η μελέτη μας δείχνει ένα σημαντικό όφελος της μεπολιζουμάμπης στις παροξύνσεις ανεξάρτητα από τα ηωσινόφιλα του περιφερικού αίματος πριν την έναρξη της θεραπείας στους περισσότερους από τους ασθενείς. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμα κάποια ερωτήματα όσον αφορά το προφίλ των παροξύνσεων για την ελαχιστοποίηση της αποτυχίας της θεραπείας, η χρήση των από του στόματος κορτικοστεροειδών σαν θεραπεία ρουτίνας καθώς και η εναλλαγή μεταξύ βιολογικών παραγόντων σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα (140).

Η συστηματική χορήγηση OCS μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (141). Ένας από τους πιο σημαντικούς στόχους κατά την αντιμετώπιση του σοβαρού άσθματος είναι η μείωση ή ακόμα και η διακοπή των από του στόματος κορτικοστεροειδών που δίνονται σαν θεραπεία συντήρησης. Στις τυχαιοποιημένες μελέτες όπου χρησιμοποιείται ένα τυχαιοποιημένο πρόγραμμα για τη μείωση των OCS, έχει παρατηρηθεί σαφώς η μείωση της δόσης τους (127), αλλά η μείωση τους είναι προκαθορισμένη από το πρωτόκολλο. Στην πραγματική ζωή όμως αυτό είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί γιατί πολλοί ασθενείς όταν αισθάνονται ότι το άσθμα είναι καλύτερα ελεγχόμενο, και ιδιαίτερα όταν έχουν μειώσει τις παροξύνσεις, συνήθως μειώνουν τη δόση των OCS ήδη από τις πρώτες ημέρες της βελτίωσης των συμπτωμάτων καθώς ανησυχούν για τις μακροπρόθεσμες παρενέργειες των κορτικοστεροειδών. Στη μελέτη μας η πλειοψηφία των ασθενών λάμβαναν OCS κατά την ένταξη, και συγκεκριμένα το 53.8%, ενώ μετά από δύο έτη θεραπείας με μεπολιζουμάμπη μόνο το 15.7% χρειάζονταν από του στόματος κορτικοστεροειδή. Η μείωση αυτή επιτεύχθηκε με βελτίωση του ελέγχου του άσθματος και με μείωση των παροξύνσεων, γεγονός που είναι σύμφωνο με άλλες μελέτες (142, 143) και που επιβεβαιώνει την συμβολή των βιολογικών παραγόντων στη μείωση των OCS (144).

Η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας παραμένει ακόμη ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Πολλές μελέτες για διάφορους βιολογικούς παράγοντες εστιάζουν σε αυτό το αποτέλεσμα όχι ως πρωταρχικό αλλά ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Αν και στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες MENSA και DREAM έχουν αναφερθεί αντίθετα αποτελέσματα (95, 96), με ελαφρά βελτίωση και

καμία επίδραση αντίστοιχα, πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν την ευεργετική επίδραση της μεπολιζουμάμπης στην πνευμονική λειτουργία και στους μικρούς αεραγωγούς (145, 146). Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε βελτίωση του FEV₁ κατά 300ml, μεγαλύτερη σε σχέση με τις παλαιότερες μελέτες. Ωστόσο, δεν πιστεύουμε ότι ο στόχος πρέπει να περιορίζεται στη βελτίωση των απόλυτων τιμών αλλά πρέπει να επικεντρωθεί στη διατήρηση της πνευμονικής λειτουργίας. Αυτό επιβεβαιώνεται από πρόσφατα δημοσιευμένα ευρήματα όπου η μεπολιζουμάμπη σχετίστηκε με μείωση της έκπτωσης του FEV₁ (147).

Η ανάλυση των διαγραμμάτων Venn παρέχει μια οπτική επιβεβαίωση ότι η πλειονότητα των ασθενών μπορεί να θεωρηθεί ως ανταποκριτές (Εικόνα 16), με ένα μικρότερο ποσοστό να επιτυγχάνει τουλάχιστον ένα χαρακτηριστικό που θα τους ταξινομούσε ως υπερανταποκριτές σε μία ή περισσότερες από τις παραμέτρους που αξιολογήσαμε. Η ανάλυση αυτή υποστηρίζει την εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση για κάθε ασθενή και η αξία της έγκειται στους στόχους που έχουν τεθεί ανάμεσα στον ασθενή και τον ιατρό. Ως κλινικοί ιατροί, αρχικά καθιερώνουμε κάποια κριτήρια ανταπόκρισης, τα οποία βασίζονται κυρίως στις προκλήσεις που συναντούμε στην καθημερινή κλινική πράξη. Για παράδειγμα, με τη μείωση των παροξύνσεων μπορεί να μειώσουμε επιπλέον την ανάγκη για πρόσληψη OCS, αλλά σε κάποιους ασθενείς μπορεί να μην επιτύχουμε ταυτόχρονα κλινικά σημαντική βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία. Πιστεύουμε ότι ο όρος ανταπόκριση είναι μια ιδανική προσέγγιση που αποδίδεται κυρίως σε αυτό που αρχικά ορίζουμε ως απάντηση. Το χαμηλότερο ποσοστό των υπερανταποκριτών συνάδει με την κλινική μας εμπειρία ότι ένα χαμηλότερο ποσοστό ασθενών παρουσιάζουν

αξιοσημείωτη ανταπόκριση, ενώ ένα μεγαλύτερο ποσοστό ανταποκρίνεται σε διάφορες παραμέτρους και χαρακτηρίζονται σαν ανταποκριτές. Αντιπροσωπευτικές μελέτες που χρησιμοποιούν προοπτικά ή/και αναδρομικά δεδομένα έχουν προηγουμένως επιβεβαιώσει το υψηλότερο ποσοστό ανταποκριτών σε σύγκριση με εκείνα των υπερ-ανταποκριτών (148, 149).

Το δεύτερο μισό της μελέτης έγινε στην αρχή της πανδημίας του SARS-COV-2. Αυτό είναι πολύ σημαντικό γιατί μας δίνει δεδομένα συμμόρφωσης σε μία περίοδο που είναι δύσκολο να ολοκληρωθούν κλινικές μελέτες πραγματικής ζωής. Υπάρχουν τρία σημεία που πρέπει να σταθούμε: πρώτον είναι φυσικό να υπάρχουν κάποιες επισκέψεις που έχουν χαθεί, δεύτερον, παρόλο που υπάρχουν χαμένες επισκέψεις δεν υπάρχουν χαμένες δόσεις φαρμάκου κάτι που επιβεβαιώθηκε από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων της συνταγογράφησης, και τέλος κανένας ασθενής μας δεν νόσησε από SARS-COV-2. Το τελευταίο επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι μόνο μία μειοψηφία ασθενών νόσησαν από SARS-COV-2 (150).

7 Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας τα δεδομένα μας, σε αυτή την προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης διάρκειας 2 ετών, δείξαμε ότι η χορήγηση μεπολιζουμάμπης οδηγεί σε μείωση των παροξύνσεων, μείωση ή ακόμα και διακοπή της λήψης των από του στόματος κορτικοστεροειδών, καλύτερο έλεγχο του άσθματος και βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, ενώ παρουσιάζει ένα καλό προφίλ ασφαλείας. Όλα τα παραπάνω δείχνουν ότι η μεπολιζουμάμπη είναι ένα αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο για τη θεραπεία του σοβαρού ηωσινοφιλικού άσθματος.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ 2

Predictors of response to therapy with omalizumab in patients with severe allergic asthma – a real life study

Προβλεπτικοί παράγοντες ανταπόκρισης στη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη σε ασθενείς με σοβαρό αλλεργικό άσθμα – μία real world μελέτη

1 Περίληψη

Εισαγωγή: Η ομαλιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IgE, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του σοβαρού ανθιστάμενου στη θεραπεία αλλεργικού άσθματος. Όλοι οι ασθενείς όμως, δεν ανταποκρίνονται το ίδιο στη θεραπεία παρόλο που έχουν επίπεδα IgE μέσα στα θεραπευτικά κριτήρια. Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιοριστούν τα κλινικά και φλεγμονώδη χαρακτηριστικά των ασθενών που μπορούν να προβλέψουν την απάντηση στη ομαλιζουμάμπη.

Μέθοδοι: Μελετήσαμε αναδρομικά ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ομαλιζουμάμπη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της GINA. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά δεδομένα, τα λειτουργικά χαρακτηριστικά, ο έλεγχος του άσθματος, το FeNO, τα ηωσινόφιλα του περιφερικού αίματος, τα επίπεδα της IgE στο αίμα, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP), η ιντερλευκίνη 13 και ο αριθμός των κυττάρων στα προκλητά πτύελα. Όλες οι μετρήσεις έγιναν πριν την έναρξη θεραπείας με ομαλιζουμάμπη. Η αξιολόγηση της απάντησης στη θεραπεία έγινε σύμφωνα με συνολική

αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας από τον ιατρό (physician's global evaluation of treatment effectiveness – GETE). Οι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν σαν πρώιμοι ανταποκριτές όταν η ανταπόκριση επιτεύχθηκε μέσα σε 16 εβδομάδες και σαν όψιμοι ανταποκριτές όταν επιτεύχθηκε μεταξύ των 16 και 32 εβδομάδων. Οι ασθενείς που δεν έδειξαν καμία βελτίωση μετά από 32 εβδομάδες θεραπείας θεωρήθηκαν μη ανταποκριτές.

Αποτελέσματα: 42 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. 28 ασθενείς (68.3%) χαρακτηρίστηκαν σαν ανταποκριτές, ενώ 13 (31.7%) σαν μη ανταποκριτές. Από τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν, 25 (89%) ήταν πρώιμοι ανταποκριτές και 3 (11%) ήταν όψιμοι ανταποκριτές. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν χαρακτηρίζονταν από χαμηλότερο FEV₁ και FEV₁/FVC κατά την έναρξη της θεραπείας και υψηλότερα επίπεδα IL-13 στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων σε σύγκριση με αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν. Οι όψιμοι ανταποκριτές είχαν υψηλότερα επίπεδα IgE στον ορό, μικρότερη διάρκεια του άσθματος και υψηλότερες τιμές ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα. Τέλος, χρησιμοποιώντας ROC καμπύλες, οι καλύτεροι προβλεπτικοί παράγοντες για την ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμπη ήταν ο FEV₁ (AUC=0.718) και η IL-13 στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων (AUC=0.709).

Συμπέρασμα: Ο χαμηλότερος FEV₁ πριν την έναρξη της θεραπείας και οι υψηλότερες τιμές της IL-13 στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων ήταν προβλεπτικοί παράγοντες της ανταπόκρισης στη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη.

2 Εισαγωγή

Το άσθμα είναι μία ετερογενής νόσος που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών (1). Η Ανοσοσφαιρίνη E (Immunoglobulin E – IgE) παίζει κρίσιμο ρόλο στη φλεγμονή του αλλεργικού άσθματος καθώς δεσμεύεται στο τμήμα Fc του υποδοχέα υψηλής συγγένειας (FcεRI) στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεόφιλων και του χαμηλής συγγένειας (FcεRII) υποδοχέα στην επιφάνεια των B λεμφοκυττάρων, οδηγώντας στην ενεργοποίηση του αλλεργικού καταρράκτη και στην ανάπτυξη συμπτωμάτων (151).

Η ομαλιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο, εξανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει και συνδέεται με την ελεύθερη IgE, εμποδίζοντας έτσι την αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς FcεRI και FcεRII, έτσι διακόπτει τον επαγόμενο από την IgE φλεγμονώδη καταρράκτη σε πρώιμο στάδιο (74) και ελαττώνει τόσο την πρώιμη, όσο και την όψιμη ασθματική απάντηση (152). Η θεραπεία με ομαλιζουμάμπη οδηγεί σε βελτίωση των συμπτωμάτων εκ του αναπνευστικού, μείωση των παροξύνσεων του άσθματος και ελάττωση της χρήσης κατ' επείκτης θεραπείας για το άσθμα (153-160).

Μελέτες έχουν δείξει ότι χαμηλά επίπεδα IgE μπορούν να προκαλέσουν μείωση κατά 97% της έκφρασης του υποδοχέα FcεRI στην επιφάνεια των βασεόφιλων 90 ημέρες μετά την έναρξη θεραπείας με ομαλιζουμάμπη και το πλατό της επίδρασης αυτής είναι στις 12-16 εβδομάδες (161). Αυτή η παρατήρηση δικαιολογεί την πρόταση ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία πρέπει να εκτιμάται στις 16 εβδομάδες (162, 163), ενώ αρκετές μελέτες έχουν

εκτιμήσει την ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμπη με διάφορους τρόπους και σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (164-166).

Είναι όμως γεγονός ότι δεν θα ανταποκριθούν όλοι οι ασθενείς με σοβαρό αλλεργικό άσθμα κα επίπεδα IgE μέσα στα όρια χορήγησης, ενώ κάποιοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερο κλινικό όφελος από άλλους. Μία πρόσφατη μελέτη στη Μεγάλη Βρετανία έδειξε ότι στη πραγματική ζωή, οι ασθενείς που λαμβάνουν ομαλιζουμάμπη έχουν ένα ποσοστό ανταπόκρισης στις 16 εβδομάδες της τάξης των 82.4% (167). Μία παλαιότερη μελέτη των Bousquet και συνεργατών έδειξε ότι οι ασθενείς που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης είναι οι ασθενείς που χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις ICS, έχουν χειρότερη αναπνευστική λειτουργία ($FEV_1 \leq 65\%$) και αυτοί που χρειάστηκαν τουλάχιστον μία επείγουσα θεραπεία για το άσθμα στο περασμένο έτος (168). Επιπλέον, στη μελέτη EXTRA, οι καλύτεροι προβλεπτικοί παράγοντες ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη (που οριζόταν σαν μείωση των παροξύνσεων του άσθματος) ήταν οι υψηλότερες τιμές εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO), τα ηωσινόφιλα του περιφερικού αίματος και η περιοστίνη του αίματος (169).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, ο στόχος της παρούσας αναδρομικής μελέτης των ασθενών με σοβαρό άσθμα υπό θεραπεία με ομαλιζουμάμπη ήταν ο προσδιορισμός των πιθανών κλινικών και φλεγμονώδων χαρακτηριστικών που θα μπορούσαν να προβλέψουν την ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμπη.

3 Μέθοδοι

3.1 Σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη ασθενών με σοβαρό ανθιστάμενο στη θεραπεία, αλλεργικό άσθμα που λαμβάνουν θεραπεία με ομαλιζουμάμπη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της GINA, στη 2^η Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ».

Συλλέχθηκαν τα εξής δεδομένα πριν την έναρξη θεραπείας με ομαλιζουμάμπη: τα δημογραφικά στοιχεία, η καπνισματική συνήθεια, καταγεγραμμένες παροξύνσεις του έτους πριν τη λήψη ομαλιζουμάμπης και ο έλεγχος του άσθματος. Πριν την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έλεγχο πνευμονικής λειτουργίας με τη διενέργεια απλής σπιρομέτρησης, μέτρηση του Εκπνεόμενου Κλάσματος Μονοξειδίου του Αζώτου (Fraction of Exhaled Nitric Oxide - FeNO), ενώ επιπλέον μετρήθηκαν τα ηωσινόφιλα του περιφερικού αίματος, η ολική IgE, η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (eosinophil cationic protein - ECP) και η ιντερλευκίνη 13 (Interleukin-13 - IL-13) στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων. Όλοι οι ασθενείς ήταν ≥ 18 ετών, ενώ ήταν συμπτωματικοί ή παρουσίαζαν παροξύνσεις άσθματος παρά τη βέλτιστη θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και μακράς δράσης β_2 διεγέρτες, με καλή συμμόρφωση και καλή τεχνική λήψης των εισπνεόμενων φαρμάκων. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία θετική ενδοεπιδερμική δοκιμασία νυγμού ή in vitro αντίδραση σε ένα αεροαλλεργιογόνο (πχ τρίχωμα γάτας, ακάρεα σκόνης), $IgE \geq 30$ IU/ml και επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία (FEV_1

≤80%). Η χορήγηση της ομαλιζουμάμπης γινόταν μηνιαίως στη κλινική μας, έτσι ήταν επιβεβαιωμένη η συμμόρφωση στη θεραπεία. Οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν στις 16 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και καταγράφηκε η απάντηση. Η μελέτη αυτή εγκρίθηκε από την επιτροπή βιοηθικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ» ενώ όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή και προφορική συγκατάθεση.

3.2 Απάντηση στην Ομαλιζουμάμπη

Η απάντηση στη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη εκτιμήθηκε σύμφωνα συνολική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας από τον ιατρό (physician's global evaluation of treatment effectiveness - GETE), λαμβάνοντας υπόψιν τη βελτίωση των νυχτερινών (λιγότερες αφυπνίσεις) και των ημερήσιων συμπτωμάτων (βελτίωση των δραστηριοτήτων), η μειωμένη χρήση της κατ' επείγουσας θεραπείας, μείωση των παροξύνσεων, βελτίωση της πρωινής μέγιστης εκπνευστικής ροής (peak expiratory flow rate - PEF) κατά ≥15% και βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης είχαν πλήρως ελεγχόμενο άσθμα ή σημαντική βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος χαρακτηρίστηκαν σαν ανταποκριτές (responders) την θεραπεία, ενώ οι ασθενείς που περιορισμένο έλεγχο, μη σημαντική αλλαγή ή επιδείνωση των συμπτωμάτων χαρακτηρίστηκαν σαν μη ανταποκριτές (non-responders) (161, 168, 170).

Παρόλο που οι 16 εβδομάδες θεωρούνται το σωστότερο χρονικό διάστημα για να αξιολογηθεί η θεραπεία με ομαλιζουμάμπη, όταν χορηγήσαμε πρώτη φορά ομαλιζουμάμπη στους ασθενείς μας δεν υπήρχαν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάρκεια θεραπείας πριν θεωρηθεί ότι ο

ασθενής δεν ανταποκρίνεται. Για τον λόγο αυτό όλοι ασθενείς μας έλαβαν θεραπεία μέχρι τις 32 εβδομάδες πριν θεωρηθούν ότι δεν ανταποκρίνονται. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα εκτός από την ταυτοποίηση των πρώιμων ανταποκριτών που ανταποκρίθηκαν στις 16 εβδομάδες, να εντοπίσουμε κάποιους όψιμους ανταποκριτές που παρουσίασαν βελτίωση ανάμεσα στις 16 και 32 εβδομάδες. Οι ασθενείς που δεν εμφάνισαν καμία βελτίωση μετά από 32 εβδομάδες θεραπείας θεωρήθηκαν σαν μη ανταποκριτές.

3.3 Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής

Η σπιρομέτρηση έγινε με το Master Screen Body (Viasys Healthcare, Jaeger, Hoechberg, Germany) σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας Θώρακος (ATS) (132) και εκτιμήθηκε από ειδικούς στο άσθμα.

3.4 Μέτρηση FeNO

Το FeNO μετρήθηκε χρησιμοποιώντας ένα φορητό αναλυτή NO (NIOX MINO, Aerocrine, Solna, Sweden)(69). Οι μετρήσεις έγιναν με μία προκαθορισμένη ροή των 50ml/sec και εκφράστηκαν σαν parts per billion (ppb). Τα αποτελέσματα από τον αναλυτή αυτόν είναι σε συμφωνία με μετρήσεις που παρέχονται από σταθερό αναλυτή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATS (69, 171, 172).

3.5 Ατοπία

Σαν ατοπία θεωρήθηκε η θετική ενδοεπιδερμική δοκιμασία νυγμού (skin prick test), με μέση διάμετρο πομφού 3mm ή μεγαλύτερη σε οποιοδήποτε από τα 28 κοινά αλλεργιογόνα μεταξύ των οποίων δέντρα (Olea Eur, Platanus, Betula, Cypress, Fagus, Poplar), γρασίδι και δημητριακά (Grasses 6, Cereals, Zea mays, Secaleer, Hordeum, V, Phieum p, Cynodon D, Lolium per), φυτά

(*Taraxacum vulg*, *Plantago lan*, *Artemisia vul*, *Parietaria off*, *Chenopodium A*), μύκητες (*Atemaria*, *Aspergillus mix*, *Cladosporium*, *Penicillium*) ακάρεα και άλλα επιθήλια (*D Pteronyssinus*, *D Faninae*, Cat Fur, Dog hair, Cockroach) συνοδευόμενα από συμβατή κλινική συμπτωματολογία.

3.6 Πρόκληση πτυέλων

Για την παραγωγή προκλητών πτυέλων, οι ασθενείς εισέπνευσαν 3% φυσιολογικό ορό σε θερμοκρασία δωματίου χρησιμοποιώντας νεφελοποιητή υπερήχων (DeVilbiss Co., Heston, UK), τα πτύελα στη συνέχεια φυγοκεντρίθηκαν και το υπερκείμενο τους αφαιρέθηκε και εξετάστηκε με αιματοκυτταρομετρία αφού χρωματίστηκε με χρώση Trypan Blue. Μετά τη φυγοκέντρηση (Shandon, Runcorn, UK) τα δείγματα χρωματίστηκαν με χρώση Giemsa και May-Grunwald. Σε κάθε δείγμα μετρήθηκαν τουλάχιστον 500 φλεγμονώδη κύτταρα (173, 174). Τα δείγματα πτυέλων θεωρήθηκαν κατάλληλα αν είχαν όγκο τουλάχιστον 2ml μετά την τελευταία απόχρεμψη και τα πλακώδη κύτταρα ήταν <10%. Ο ολικός αριθμός κυττάρων εκφράστηκε σαν κύτταρα $\times 10^6/\text{ml}$ και τα φλεγμονώδη κύτταρα σαν ποσοστό (%) των μη πλακωδών κυττάρων. Τα υπερκείμενα των πτυέλων συντηρήθηκαν στους -70°C μέχρι τη μέτρηση.

3.7 Βιοδείκτες στα προκλητά πτύελα

Στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων μετρήθηκαν η IL-13 και η ECP χρησιμοποιώντας κιτ που διατίθενται στο εμπόριο. Η IL-13 μετρήθηκε με ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay kit) (ELISA, R&D systems, Minneapolis, USA) και η ECP με ένα Unicap ECP kit (detection limit 0.5ng/ml, Pharmacia diagnostics Upsala Sweden).

3.8 Παρόξυνση άσθματος

Σαν παρόξυνση άσθματος ορίστηκε η ύπαρξη τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα (α) επιδείνωση των συμπτωμάτων του άσθματος πέραν της καθημερινής διακύμανσης, (β) αυξημένη χρήση κατ' επίσκληση θεραπείας διάσωσης, (γ) μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας, (δ) χρήση από του στόματος ή ενδομυϊκών στεροειδών ή αύξηση της δόσης συντήρησης των στεροειδών για τουλάχιστον 3 συνεχόμενες ημέρες και/ή (ε) επείγουσα ή μη προγραμματισμένη επίσκεψη στα επείγοντα περιστατικά λόγω απορρύθμισης των συμπτωμάτων του άσθματος (61).

4 Στατιστική Ανάλυση

Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράζονται σαν n (%), ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές σαν μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση (standard deviation - SD) ή διάμεση τιμή (25η – 75η εκατοστιαία θέση, interquartile range, IQR) για δεδομένα με κανονική και μη κατανομή, αντίστοιχα. Η κανονικότητα της κατανομής ελέγχθηκε με Kolmogorov-Smirnov test. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων έγιναν με chi-square tests για τα ποσοτικά δεδομένα, και με unpaired t-tests ή Mann-Whitney U-tests για ποσοτικά δεδομένα με κανονική ή μη κατανομή, αντίστοιχα.

Για να εκτιμηθεί μία μεταβλητή σαν πιθανός προγνωστικός παράγοντας της ανταπόκρισης στην θεραπεία με ομαλιζουμάμπη χρησιμοποιήθηκαν καμπύλες λειτουργικών χαρακτηριστικών [receiver operating characteristic (ROC) curves]. Η περιοχή κάτω από τη καμπύλη [Areas under the ROC curves (AUC)] με 95% όρια εμπιστοσύνης (confidence intervals - CI) και η διαφορά τους από το 0.5 υπολογίστηκε. Η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική

[positive (PPV) predictive value] και η αρνητική προγνωστική αξία [negative (NPV) predictive value], υπολογίστηκαν και οι καμπύλες ROC συγκρίθηκαν ώστε να υπολογιστεί η προγνωστική αξία. Επιπλέον, εφαρμόστηκε διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση η οποία περιελάμβανε την απάντηση στη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη σαν μία εξαρτημένη μεταβλητή και τα FEV₁ (%pred), FeNO, τα ηωσινόφιλα στο υπερκείμενο των πτυέλων, τα ηωσινόφιλα στο αίμα, και την ECP και IL-13 των πτυέλων σαν εξηρημένες μεταβλητές.

Όλα τα p-values <0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά. Όλα τα τεστ ήταν two-tailed. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας SPSS 17.0 για Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) και MedCalc 9 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

5 Αποτελέσματα

41 ασθενείς (13 άνδρες) με σοβαρό αλλεργικό άσθμα υπό θεραπεία με ομαλιζουμάμπη συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Τα δημογραφικά και τα λειτουργικά χαρακτηριστικά τους φαίνονται στον Πίνακα 8.

Σύμφωνα με την απάντηση στην ομαλιζουμάμπη 28 ασθενείς (68.3%) χαρακτηρίστηκαν σαν ανταποκριτές, ενώ 13 (31.7%) χαρακτηρίστηκαν σαν μη ανταποκριτές. Ανάμεσα στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν, 25 (89%) παρουσίασαν πρώιμη ανταπόκριση, ενώ 3 (11%) παρουσίασαν όψιμη ανταπόκριση.

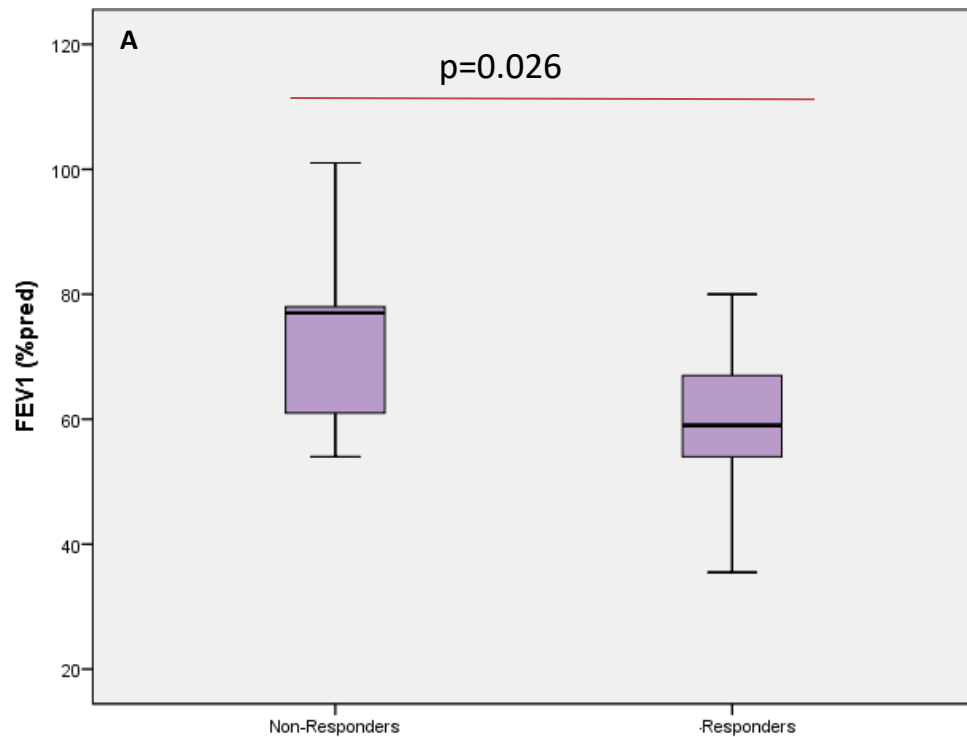
Πίνακας 8 Δημογραφικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Τα δεδομένα παρουσιάζονται N (%) ή σαν μέση τιμή (interquartile range) FEV₁: Forced Expiratory Volume in one second – Βίαια εκπνεόμενος όγκος σε 1sec, FVC: Forced Exhaled Vital Capacity- Βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, FeNO: Fraction of exhaled Nitric Oxide - Κλασματικά εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, ppb: parts per billion, IL-13: interleukin 13 – Ιντερλευκίνη 13, ECP: Eosinophilic Cationic Protein – Ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη, IgE: immunoglobulin E – Ανοσοσφαιρίνη E, Eo: ηωσινόφιλα

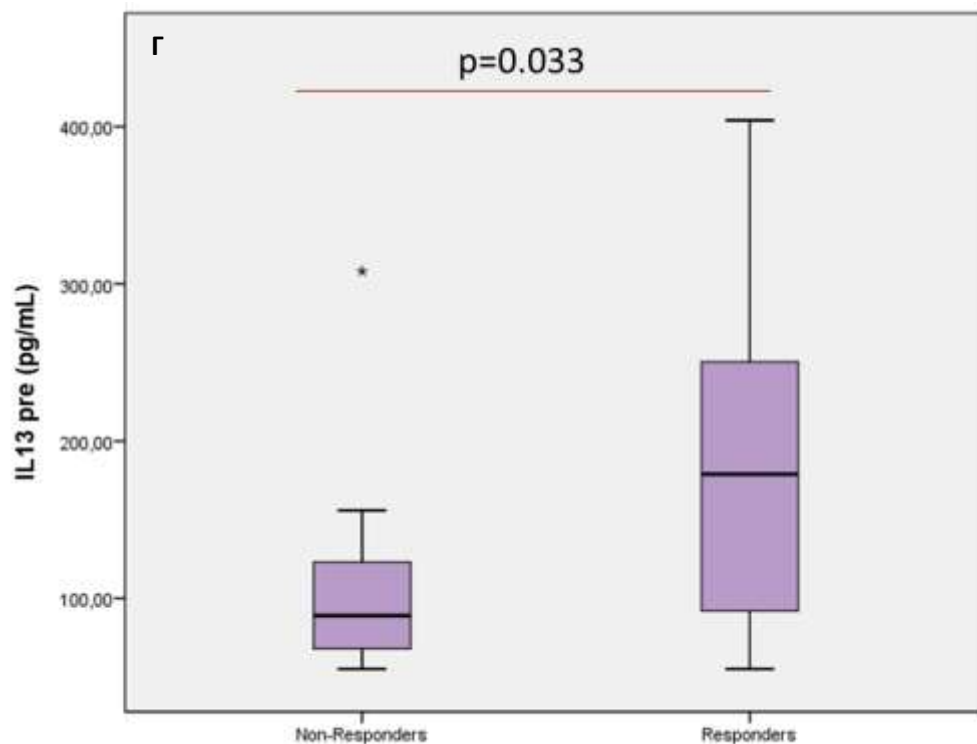
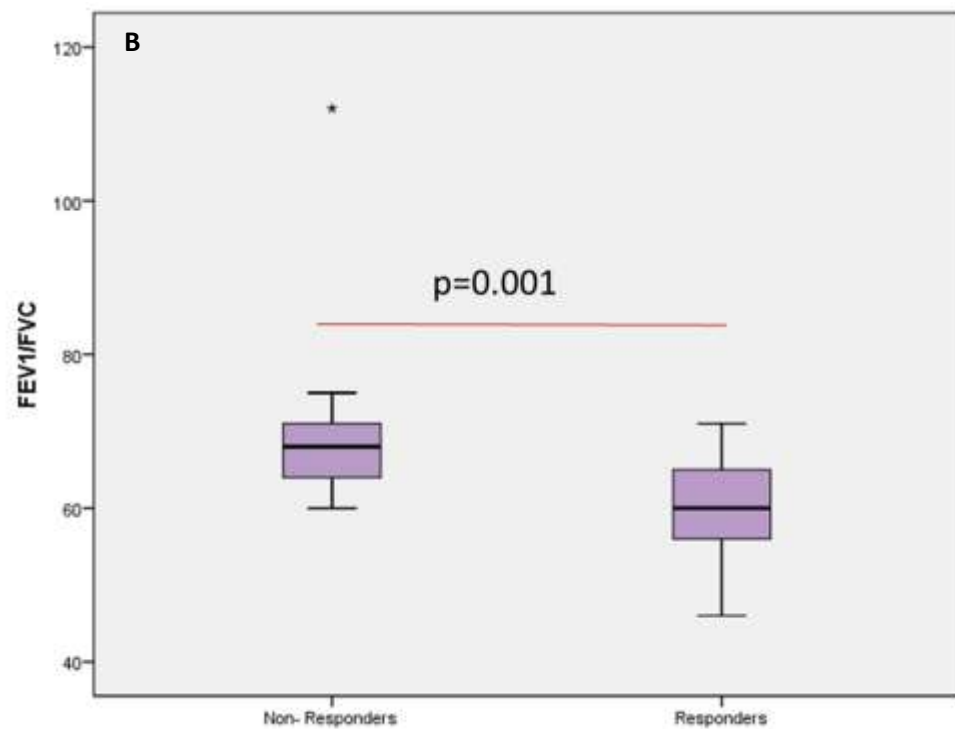
Παράμετρος	Όλοι N=41	Ανταποκριτές N=28	Μη Ανταποκριτές N=13	p-value
Ηλικία	53.0(41.5,62.5)	55.5 (41.3,61.3)	47.0(39.0,63.0)	0.533
Φύλο (Άνδρες)	13(31.7%)	8(28.6%)	2(15.4%)	0.527
Κάπνισμα νυν/πρώην/ποτέ	2.0(4.9%)/3.0(7.3%)/3 6.0(87.8%)	0.0(0%)/3.0(10.7%)/ 25.0(89.3%)	2.0(15.4%)/0(0%)/11 1.0(84.6%)	0.057
pys	26.5(4.2,52.5)	8.0(3.0,8.0)	55	0.5
FEV ₁ (%pred)	63.0(55.5,77.5)	59.0(54.0,67.0)	77.0(58.5,86.0)	0.025
FVC (%pred)	84.0(75.5,96.5)	83.5(71.5,94.8)	90.0(78.5,102.0)	0.151
FEV ₁ /FVC	63.0(58.8,68.0)	60.0(55.5,65.0)	68.0(64.0,73.0)	0.001
FeNO (ppb)	45.0(21.0,64.0)	48.0(21.3,64.0)	45.0(21.0,66.5)	0.967
IL-13 (pg/ml)	123.0(78.5,198.5)	179.0(87.0,253.3)	89.0(67.0,126.0)	0.033
IL-8 (ng/ml)	1.5(0.7,2.9)	1.7(0.8,2.9)	1.3(0.7,2.5)	0.772
ECP (ng/ml)	1.7(0.9,2.9)	1.6(0.9,3.0)	1.8(1.2,3.0)	0.497
IgE (IU/ml)	123.0(87.0,525.0)	123.0(89.3,594.0)	112.0(71.5,207.0)	0.121
Eo sputum (%)	4.0(0.0,11.0)	3.5(0.0,11.0)	4.0(1.5,13.0)	0.589
Ne sputum (%)	32.0(20.0,45.0)	33.0(17.3,45.0)	31.0(21.0,47.5)	0.413
Blood Eo (cells/μl)	120(7.5,300.0)	150.0(19.3,337.5)	80.0(4.0,180.0)	0.272

5.1 Διαφορά μεταξύ ανταποκριτών και μη ανταποκριτών στην ομαλίζουμάμπη

Οι διαφορές μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν και εκείνων που δεν ανταποκρίθηκαν φαίνονται στον Πίνακα 8. Οι ανταποκριτές χαρακτηρίζονται από χειρότερη αναπνευστική λειτουργία (χαμηλότερος FEV₁ %pred) [59.0 (54.0, 67.0) vs 77.0 (58.5,86.0); p=0.025] και χαμηλότερο λόγο FEV₁/FVC [60.0 (55.5, 65.0) vs 68.0 (64.0,73.0); p=0.001]. Επιπλέον, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία είχαν υψηλότερα επίπεδα IL-13 στο

υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων σε σχέση με αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν [179.0 (87.0, 253.3) vs 89.0 (67.0, 126.0); $p=0.033$]. Διαφορές στο FEV₁, FEV₁/FVC και IL-13 στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων ανάμεσα στις δύο ομάδες φαίνονται στην Εικόνα 17 (Α-Γ).





Εικόνα 17 Διαγράμματα πλαισίου που παρουσιάζουν τις διαφορές μεταξύ ανταποκριτών και μη ανταποκριτών όσον αφορά Α. FEV₁ (%pred), Β: FEV₁/FVC, Γ: IL-13 στο υπερκείμενο υγρό των προκλητών πτυέλων. FEV₁: Forced Expiratory Volume in one second – Βίαια εκπνεόμενος όγκος σε 1 sec, FVC:

5.2 Διαφορές μεταξύ πρώιμων και όψιμων ανταποκριτών στην ομαλιζουμάμπη

Ο Πίνακας 9 δείχνει δημογραφικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά των πρώιμων και όψιμων ανταποκριτών. Οι όψιμοι ανταποκριτές είχαν υψηλότερες τιμές IgE [704.0 (546.0, 704.0) vs 121.0 (88.5, 535.0), $p=0.045$] και μικρότερη διάρκεια νόσου [40.0(25.5, 43.0) vs 21.0 (12.0, 21.0) έτη; $p=0.041$]. Τέλος, οι όψιμοι ανταποκριτές είχαν υψηλότερες τιμές ηωσινόφιλων στο περιφερικό αίμα [640 (250.0, 640.0) vs 150. (75.0, 325.0), $p=0.048$].

5.3 Προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη

Για να αναγνωρίσουμε πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης στη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη δημιουργήσαμε καμπύλες ROC. Η ανάλυση των καμπύλων ROC για τους διάφορους πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες φαίνονται στον Πίνακα 10. Οι καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη ήταν ο FEV₁ και η IL-13 στο υπερκείμενο των πτυέλων. Ο FEV₁ παρουσίασε AUC=0.718 95% CI: 0.556-0.847, ενώ μία τιμή ≤ 69 %pred πρόβλεπε την ανταπόκριση στην ομαλιζουμάμπη με ευαισθησία=82.1%, ειδικότητα=69.2%, θετική προγνωστική αξία (PPV)=85.2% και αρνητική προγνωστική αξία (NNP)=64.3%. Η IL-13 στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων είχε AUC=0.709, 95% CI: 0.546-0.840. Μία τιμή IL-13 ≥ 65 ng/ml στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων προέβλεπε απάντηση στην ομαλιζουμάμπη με

ευαισθησία=96.4%, ειδικότητα=15.2%, PPV=71.1% και NNP=66.7% (Εικόνα 18).

Πίνακας 9 Διαφορές μεταξύ πρώιμων και όψιμων ανταποκριτών, ¹Τα δεδομένα παρουσιάζονται σαν N(%) ή σαν διάμεση τιμή (interquartile range) ²Τα δεδομένα παρουσιάζονται σαν N(%) ή σαν διάμεση (range) FEV₁: Forced Expiratory Volume in one second – Βίαια εκπνεόμενος όγκος σε 1 sec, FVC: Forced Exhaled Vital Capacity – Βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, FeNO: Fraction of exhaled Nitric Oxide - Εκπνεόμενο Κλάσμα Μονοξειδίου του Αζώτου, ppb:parts per billion, IL-13: interleukin 13 – Ιντερλευκίνη 13, ECP: Eosinophilic Cationic Protein - Ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη, IgE: immunoglobulin E- Ανοσοσφαιρίνη E

Μεταβλητή	Πρώιμοι ¹ ανταποκριτές N=25	Όψιμοι Ανταποκριτές ² N=3	p-value
Ηλικία	56.0 (43.0)	41.0 (28.0)	0.192
Φύλο (άρρενες)	6 (24%)	2 (66.7%)	0.188
Καπνισματική συνήθεια (νυν/πρώην/ποτέ)	0(0%)/2(8%)/23(92%)	0(0%)/1(33.3%)/2 (66.7%)	0.298
Pack years	26.5 (37.0)	3.0 (0.0)	0.667
FEV ₁ (%pred)	60 (66.6)	54.0 (27.5)	0.219
FVC (%pred)	84.0 (67.0)	67.0 (26.3)	0.045
FEV ₁ /FVC	60.0 (34.0)	59.0 (18.0)	0.834
FeNO (ppb)	51 (175.0)	20.0 (66.0)	0.392
IL-13 (ng/ml)	179.0 (334.0)	180.0 (338.0)	0.853
ECP (ng/ml)	1.5 (4.45)	3.4 (3.5)	0.683
IgE (IU/ml)	121.0 (1165.0)	704.0 (688.0)	0.041
Ηωσινόφιλα πτυέλων (%)	3.0 (51.0)	7.0 (11.0)	0.970
Ηωσινόφιλα αίματος (cells/μl)	150.0 (660.0)	640.0 (520.0)	0.048
Διάρκεια	40.0 (46.0)	21.0 (16.0)	0.041

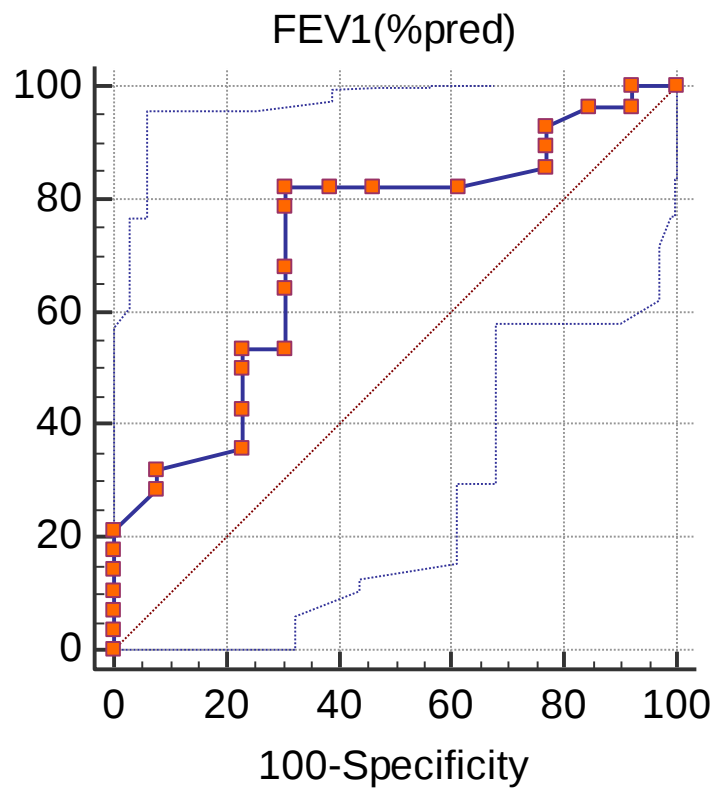
Ασθματος (έτη)			
-----------------------	--	--	--

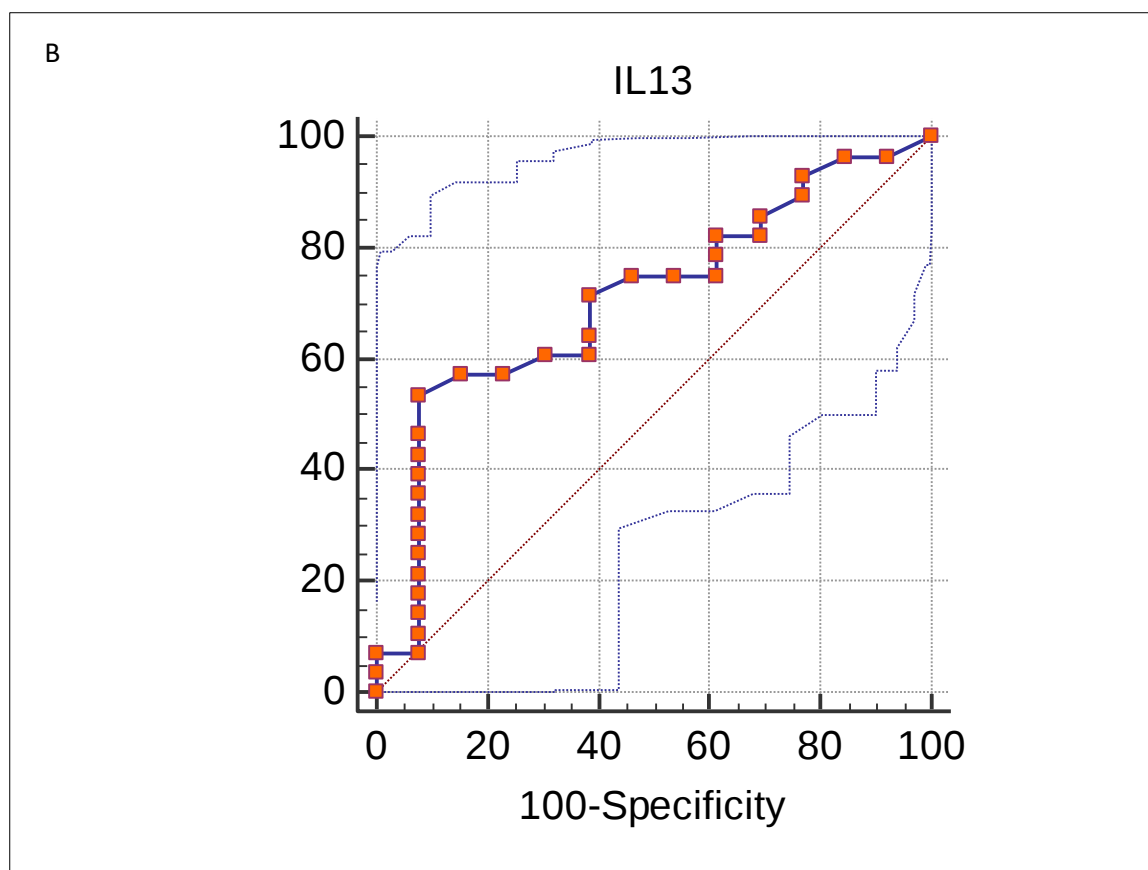
Στη διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση ο FEV₁ (%predicted) και τα επίπεδα της IL-13 στο υπερκείμενο των πτυέλων ήταν οι μόνοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες στη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη (p=0.010 και p=0.013 αντίστοιχα).

Πίνακας 10 Ανάλυση καμπύλης ROC διάφορων μεταβλητών σαν παράγοντες πρόβλεψης της ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη FEV₁: Forced Expiratory Volume in one second – Βίαια εκπνεόμενος όγκος σε 1 sec, FVC: Forced Exhaled Vital Capacity – Βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, FeNO: Fraction of exhaled Nitric Oxide - Εκπνεόμενο Κλάσμα Μονοξειδίου του Αζώτου, ppb:parts per billion, IL-13: interleukin 13 – Ιντερλευκίνη 13, ECP: Eosinophilic Cationic Protein -Ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη, IgE: immunoglobulin E- Ανοσοσφαιρίνη E

Μεταβλητή	AUC (95%CI)	Optimal cut off point	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV
FEV₁ (%pred)	0.718 (0.556, 0.847)	≤69	82.2	69.2	85.2	64.3
FeNO (ppb)	0.504 (0.344, 0.664)	<180	100.0	7.7	70.0	100
Εο Πτυέλων (%)	0.554 (0.390, 0.709)	≤22	92.9	15.4	70.3	50.0
Εο αίματος (cells/μl)	0.617 (0.452, 0.764)	>100	75.0	61.5	80.8	53.3
IL-13 (ng/ml)	0.709 (0.546, 0.840)	>65	96.4	15.4	71.1	66.7
ECP (ng/ml)	0.564 (0.404, 0.721)	≤4.09	92.9	15.4	70.3	50.0
IgE (IU/ml)	0.652 (0.488, 0.794)	>67	100	23.08	73.7	

A





Εικόνα 18 ROC ανάλυση για Α. τον FEV₁ Β. την IL-13. FEV₁: Forced Expiratory Volume in one second – Βίαια εκπνεόμενος όγκος σε 1 sec– Ιντερλευκίνη 13

6 Συζήτηση

Σε αυτή τη μελέτη, δείξαμε ότι η χειρότερη αναπνευστική λειτουργία, όπως εκφράζεται από το χαμηλότερο FEV₁ και η υψηλότερη συγκέντρωση IL-13 στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων σχετίζεται με καλύτερη κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη (είτε πρώιμη είτε όψιμη). Επιπλέον, παρόλο που η πλειοψηφία των ασθενών ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία τις πρώτες 16 εβδομάδες, λίγοι ασθενείς με υψηλότερες τιμές IgE ορού κατά την έναρξη, μικρότερη διάρκεια νόσου και υψηλότερες τιμές ηωσινοφίλων παρουσίασαν όψιμη ανταπόκριση στη θεραπεία.

Στη μελέτη μας το 68.3% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη, κάτι που είναι συμβατό με μία παλαιότερη μελέτη που αναφέρει ότι το 61% ήταν ανταποκριτές (170), ενώ σε μία μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο το 82.4% ήταν ανταποκριτές (167). Η διαφορά φαίνεται ότι οφείλεται πιθανόν στα διαφορετικά κριτήρια προσδιορισμού της ανταπόκρισης, που στη μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου δεν ήταν προκαθορισμένα αλλά βασίζονταν στη κλινική πρακτική κάθε κέντρου, ενώ στη δική μας μελέτη βασιστήκαμε στη συνολική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας από τον ιατρό (physician's global evaluation of treatment effectiveness - GETE) που περιελάμβανε βελτίωση συμπτωμάτων, μείωση της χρήσης θεραπείας διάσωσης, μείωση των παροξύνσεων και βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

Τα δεδομένα μας είναι σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες (168, 170) και δείχνουν ότι οι ασθενείς με πιο σοβαρό άσθμα που εκφράζεται σαν τη χρήση υψηλότερων δόσεων ICS, χαμηλότερο FEV₁, και ιστορικό επίσκεψης σε επείγοντα περιστατικά λόγω ασθματικής παρόξυνσης το περασμένο έτος, είχαν το μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη, ενώ οι ασθενείς με συνδυασμό και των τριών προαναφερθέντων χαρακτηριστικών είχαν τη μεγαλύτερη πιθανότητα να ανταποκριθούν. Στην παρούσα μελέτη, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν υψηλές δόσεις ICS, αλλά δυστυχώς δεν είχαμε δεδομένα για τη θεραπεία των παροξύνσεων το έτος πριν την έναρξη της θεραπείας, αφού παρακολουθήσαμε τους ασθενείς προοπτικά μετά την έναρξη της θεραπείας με ομαλιζουμάμπη. Παρόλα αυτά, όλοι οι ασθενείς μας είχαν ιστορικό ασθματικών παροξύνσεων το περασμένο έτος. Επιπλέον, το γεγονός ότι ο χαμηλότερος FEV₁ ήταν ένας παράγοντας που σχετιζόταν με

την ανταπόκριση θεραπεία οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με χειρότερη αναπνευστική λειτουργία μπορεί να ανταποκριθούν περισσότερο στη θεραπεία.

Στη μελέτη μας, τα επίπεδα IL-13 στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων ήταν ένας σημαντικός παράγοντας ανταπόκρισης. Η IL-13 είναι μία TH2 κυτοκίνη που παίζει ένα κεντρικό ρόλο στη παθογένεση του άσθματος. Κάποιες από τις πιο σημαντικές επιδράσεις της IL-13 περιλαμβάνουν την διαφοροποίηση των καλυκοειδών κυττάρων, την ενεργοποίηση των ινοβλαστών, την μετανάστευση των ηωσινοφίλων στον πνεύμονα, την αύξηση της υπεραντιδραστικότητας του βρογχικού επιθηλίου, τη παραγωγή της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου από επιθηλιακά κύτταρα αεραγωγών και τη μετατροπή της παραγωγής των αντισωμάτων των B κυττάρων προς IgE (175). Αυτή η στενή σχέση μεταξύ της IL-13 και της IgE στους ασθενείς με σοβαρό αλλεργικό άσθμα μπορεί να εξηγεί το γεγονός ότι στη μελέτη μας τα επίπεδα της IL-13 ήταν προγνωστικός δείκτης της ανταπόκρισης της θεραπείας με ομαλιζουμάμπη.

Σε μία προηγούμενη μελέτη (169) οι υψηλότερες τιμές FeNO και ο υψηλότερος αριθμός ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη, παρόλα αυτά, στη δική μας μελέτη κανένας από τους δύο παράγοντες δεν σχετιζόταν με την ανταπόκριση. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με υψηλές δόσεις ICS, που όπως είναι γνωστό μειώνουν τόσο το FeNO όσο και τα ηωσινόφιλα στα προκλητά πτύελα (176).

Η προτεινόμενη χρονική περίοδος εκτίμησης της ανταπόκρισης στην ομαλιζουμάμπη είναι οι 16 εβδομάδες (162, 163) παρόλο που κάποιοι συγγραφείς έλαβαν την απόφαση να θεωρήσουν έναν ασθενή σαν ανταποκριτή ή όχι μετά από 6 μήνες θεραπείας (177). Στη μελέτη μας, πράγματι η πλειοψηφία των ασθενών ανταποκρίθηκε μετά από 16 εβδομάδες, αλλά 3 ασθενείς ανταποκρίθηκαν ανάμεσα στις 16 και στις 24 εβδομάδες. Οι ασθενείς που είχαν υψηλότερες τιμές IgE ορού, έχουν ήδη συσχετιστεί με υψηλότερο όφελος από τη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη (170). Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι κάποιοι ασθενείς με υψηλότερες τιμές ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα και/ή υψηλότερα επίπεδα IgE στον ορό, μπορεί να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να ανταποκριθούν, γι αυτό συνετό θα ήταν να περιμένουμε πριν θεωρήσουμε ότι οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν ανταποκριθεί. Τέλος, το γεγονός ότι οι όψιμοι ανταποκριτές φαίνεται ότι έχουν χαμηλότερες τιμές FVC μπορεί να σχετίζονται με χρονιότητα του άσθματος και μεγαλύτερη παγίδευση αέρα. Όμως, γεγονός είναι ότι η παρατήρηση μας βασίζεται σε 3 ασθενείς, γι αυτό τα ευρήματα αυτά πρέπει να αναπαραχθούν σε μεγαλύτερες μελέτες ώστε να θεωρηθούν κατάλληλα για κλινική εφαρμογή.

Στη μελέτη μας, υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί. Πρώτον πρόκειται για μία προοπτική μελέτη, όπου όλα τα δεδομένα καταγράφηκαν κατά την έναρξη της θεραπείας με ομαλιζουμάμπη και δεν είχαμε αποτελέσματα από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ομαλιζουμάμπη. Δεύτερον, παρόλο που είχαμε αποτελέσματα από διάφορους βιοδείκτες που εκφράζουν την Th2 δραστηριότητα, δεν έχουμε δεδομένα για τα επίπεδα της IL-5 στα πτύελα, μία κυτοκίνη που σχετίζεται με την ηωσινοφιλική φλεγμονή. Είναι επίσης γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς μας

λάμβαναν θεραπεία με υψηλές δόσεις ICS που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα του FeNO και των ηωσινόφιλων των πτυέλων (176), αυτό πιθανόν εξηγεί την έλλειψη συσχέτισης αυτών των παραμέτρων με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Επιπλέον, η εποχικότητα είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας που επιδρά στα συμπτώματα του άσθματος και θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί ότι μπορεί να επηρεάσει τα συμπεράσματά μας για την απόκριση. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς στην ανάλυσή μας είχαν σοβαρό άσθμα με ολοετή συμπτώματα. Η πιθανή επίδραση των εποχιακών συμπτωμάτων σε όλους τους ασθενείς αξιολογήθηκε σε ατομική βάση. Τέλος, πρέπει να παραδεχτούμε ότι μόνο μια μειοψηφία ασθενών χαρακτηρίστηκαν σαν όψιμοι ανταποκριτές, ωστόσο, η αναγνώριση τέτοιων ασθενών μπορεί να οδηγήσει στην υπόθεση ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η πρόωρη διακοπή της θεραπείας λόγω έλλειψης ανταπόκρισης μπορεί να πρέπει να επανεξεταστεί.

7 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, αν και είναι πολύ δύσκολο να προβλεφθεί ποιοι ασθενείς θα έχουν μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη με βάση τα χαρακτηριστικά τους πριν από την έναρξη, στη μελέτη μας αποδείξαμε ότι χαμηλότερος FEV₁ πριν την έναρξη της θεραπείας και τα υψηλότερα επίπεδα της IL-13 στο υπερκείμενο των προκλητών πτυέλων ήταν προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης στη θεραπεία με ομαλιζουμάμπη (πρώιμη ή όψιμη). Στη πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ομαλιζουμάμπη, η ανταπόκριση θα εμφανιστεί κατά τους πρώτους 4 μήνες θεραπείας. Μερικοί ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα IgE ορού πριν την έναρξη της θεραπείας, μικρότερη διάρκεια της νόσου και υψηλότερα ηωσινόφιλα στο

αίμα μπορεί να εμφανίσουν μια καθυστερημένη απάντηση. Τα αποτελέσματά μας μπορεί να υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με αυτά χαρακτηριστικά μπορεί να ωφεληθούν από μια πιο παρατεταμένη θεραπεία πριν χαρακτηριστούν ως μη ανταποκριτές, αλλά αυτό πρέπει να αναπαραχθεί σε μεγαλύτερες μελέτες λόγω του μικρού αριθμού τέτοιων ασθενών στη μελέτη μας.

Βιβλιογραφία

1. Global Initiative for Asthma. GINA workshop report, Global strategy for Asthma Management and prevention. 2022; Revised 2022, Available on <http://www.ginasthma.org> 2022.
2. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):5-15.
3. Επιδημιολογική έρευνα της Ομάδας Άσθματος (www.myasthma.gr).
4. Centers for Disease Control. Most recent national asthma data. 2019; Available from: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm.
5. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II*. *Eur Respir J*. 2001;18(3):598-611.
6. European Community Respiratory Health Survey <https://www.ecrhs.org/>.
7. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476-83.
8. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(2):73-85.
9. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5 Suppl 1:S2-6.
10. Meyers DA, Wjst M, Ober C. Description of three data sets: Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA), the German Affected-Sib-Pair Study, and the Hutterites of South Dakota. *Genet Epidemiol*. 2001;21 Suppl 1:S4-8.
11. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1211-21.
12. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet*. 2011;43(9):887-92.
13. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162).
14. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(6):28.
15. DeBoer MD, Phillips BR, Mauger DT, Zein J, Erzurum SC, Fitzpatrick AM, et al. Effects of endogenous sex hormones on lung function and symptom control in adolescents with asthma. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):58.
16. Han YY, Forno E, Celedón JC. Sex Steroid Hormones and Asthma in a Nationwide Study of U.S. Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(2):158-66.
17. Agarwal AK, Shah A. Menstrual-linked asthma. *J Asthma*. 1997;34(6):539-45.
18. Gibbs CJ, Coutts I, Lock R, Finnegan OC, White RJ. Premenstrual exacerbation of asthma. *Thorax*. 1984;39(11):833-6.
19. Roio LCD, Mizutani RF, Pinto RC, Terra-Filho M, Santos UP. Work-related asthma. *J Bras Pneumol*. 2021;47(4):e20200577.
20. Cormier M, Lemièrre C. Occupational asthma. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(1):8-21.
21. Vandenplas O. Occupational asthma: etiologies and risk factors. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(3):157-67.
22. Mapp CE. Agents, old and new, causing occupational asthma. *Occup Environ Med*. 2001;58(5):354-60, 290.
23. Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, Chong-Neto HJ, Novakova S, Steiropoulos P, et al. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17).
24. Burbank AJ, Peden DB. Assessing the impact of air pollution on childhood asthma morbidity: how, when, and what to do. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(2):124-31.
25. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, J OBH, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195-209.
26. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*. 2009;64(10):1498-506.
27. Lødrup Carlsen KC, Söderström L, Mowinckel P, Håland G, Pettersen M, Munthe Kaas MC, et al. Asthma prediction in school children; the value of combined IgE-antibodies and obstructive airways disease severity score. *Allergy*. 2010;65(9):1134-40.

28. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):231-7.
29. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy*. 2017;72(2):207-20.
30. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
31. Garcia-Garcia ML, Calvo Rey C, Del Rosal Rabes T. Pediatric Asthma and Viral Infection. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(5):269-73.
32. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health*. 1997;50(4):307-64.
33. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:27-33.
34. Zlotkowska R, Zejda JE. Fetal and postnatal exposure to tobacco smoke and respiratory health in children. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(8):719-27.
35. Jing W, Wang W, Liu Q. Passive smoking induces pediatric asthma by affecting the balance of Treg/Th17 cells. *Pediatr Res*. 2019;85(4):469-76.
36. Vivilaki VG, Diamanti A, Tzeli M, Patelarou E, Bick D, Papadakis S, et al. Exposure to active and passive smoking among Greek pregnant women. *Tob Induc Dis*. 2016;14:12.
37. Smedberg J, Lupattelli A, Mårdby AC, Nordeng H. Characteristics of women who continue smoking during pregnancy: a cross-sectional study of pregnant women and new mothers in 15 European countries. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:213.
38. Hoo AF, Henschen M, Dezateux C, Costeloe K, Stocks J. Respiratory function among preterm infants whose mothers smoked during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):700-5.
39. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H, et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(5):1129-35.
40. Cunningham J, Dockery DW, Speizer FE. Maternal smoking during pregnancy as a predictor of lung function in children. *Am J Epidemiol*. 1994;139(12):1139-52.
41. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246.
42. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Heinonen S. Parental smoking and cessation during pregnancy and the risk of childhood asthma. *BMC Public Health*. 2016;16:428.
43. Wenten M, Li YF, Lin PC, Gauderman WJ, Berhane K, Avol E, et al. In utero smoke exposure, glutathione S-transferase P1 haplotypes, and respiratory illness-related absence among schoolchildren. *Pediatrics*. 2009;123(5):1344-51.
44. Jaakkola JJK, Hernberg S, Lajunen TK, Sripaijboonkij P, Malmberg LP, Jaakkola MS. Smoking and lung function among adults with newly onset asthma. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000377.
45. Jamrozik E, Knuiman MW, James A, Divitini M, Musk AW. Risk factors for adult-onset asthma: a 14-year longitudinal study. *Respirology*. 2009;14(6):814-21.
46. Polosa R, Knoke JD, Russo C, Piccillo G, Caponnetto P, Sarvå M, et al. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1428-34.
47. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clin Ther*. 2017;39(5):917-29.
48. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev*. 2020;36:118-27.
49. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388-95.
50. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends Immunol*. 2017;38(12):942-54.
51. Tliba O, Panettieri RA, Jr. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1287-94.
52. de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res*. 2015;1(1).
53. Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):559-65.
54. Mautino G, Capony F, Bousquet J, Vignola AM. Balance in asthma between matrix metalloproteinases and their inhibitors. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(3 Pt 1):530-3.
55. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:123-8.
56. Frossard N, Freund V, Advenier C. Nerve growth factor and its receptors in asthma and inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2004;500(1-3):453-65.
57. Dragunas G, Woest ME, Nijboer S, Bos ST, van Asselt J, de Groot AP, et al. Cholinergic neuroplasticity in asthma driven by TrkB signaling. *Faseb j*. 2020;34(6):7703-17.

58. Miller M, Rosenthal P, Beppu A, Gordillo R, Broide DH. Oroscomucoid like protein 3 (ORMDL3) transgenic mice have reduced levels of sphingolipids including sphingosine-1-phosphate and ceramide. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1373-6.e4.
59. Brigham EP, West NE. Diagnosis of asthma: diagnostic testing. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5 Suppl 1:S27-30.
60. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
61. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59-99.
62. Brouwer AF, Brand PL. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(3):193-9; quiz 9-200.
63. Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, Eliasson AH, Phillips YY. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique: development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest*. 1996;109(6):1520-4.
64. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 1995;89(3):209-14.
65. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75(5):573-7.
66. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Diamant Z, Gauvreau G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017;49(5).
67. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(4 Pt 1):866-9.
68. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11(1):54-61.
69. American Thoracic S, European Respiratory S. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912-30.
70. Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 1995;8(2):295-7.
71. Ferreira IM, Hazari MS, Gutierrez C, Zamel N, Chapman KR. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of inhaled beclomethasone. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(6):1012-5.
72. Haccuria A, Michils A, Michiels S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):554-9.
73. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM, et al. Association of exhaled nitric oxide to asthma burden in asthmatics on inhaled corticosteroids. *J Asthma*. 2011;48(1):8-17.
74. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol*. 1993;151(5):2623-32.
75. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J*. 2006;15(4):228-36.
76. Zamarron E, Romero D, Fernández-Lahera J, Villasante C, Pinilla I, Barranco P, et al. Should we consider paranasal and chest computed tomography in severe asthma patients? *Respir Med*. 2020;169:106013.
77. Agnihotri NT, Saltoun C. Acute severe asthma (status asthmaticus). *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):406-9.
78. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*. 2000;94(8):767-71.
79. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):604-10.
80. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting $\beta(2)$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J*. 2020;55(4).
81. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-76.
82. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):19-24.
83. Klimek L, Fox GC, Thum-Oltmer S. SCIT with a high-dose house dust mite allergoid is well tolerated: safety data from pooled clinical trials and more than 10 years of daily practice analyzed in different subgroups. *Allergo J Int*. 2018;27(5):131-9.
84. Greiwe J, Bernstein JA. Accelerated/rush allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(4):344-9.

85. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000;16(3):432-6.
86. Morales DR, Dreischulte T, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blocker eye drops in asthma: population-based study and meta-analysis of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):814-22.
87. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73.
88. Omalizumab. Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
89. Pelaia G, Gallelli L, Renda T, Romeo P, Busceti MT, Grembiale RD, et al. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *J Asthma Allergy*. 2011;4:49-59.
90. Xolair, INN-omalizumab.
91. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):184-90.
92. Smith DA, Minthorn EA, Beerahee M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(4):215-27.
93. Nucala (mepolizumab) injection 100mg/mL, Indication and important safety information.
94. Keating GM. Mepolizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2015;75(18):2163-9.
95. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9.
96. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-207.
97. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):390-400.
98. CINQAERO - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
99. CINQAERO, INN-reslizumab.
100. Cinqair (reslizumab) FDA Approval History.
101. Cinquaero - European Medicines Agency.
102. Bakakos A, Rovina N, Bakakos P. Treatment Challenges in Severe Eosinophilic Asthma: Differential Response to Anti-IL-5 and Anti-IL-5R Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8).
103. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355-66.
104. Deeks ED, Brusselle G. Reslizumab in Eosinophilic Asthma: A Review. *Drugs*. 2017;77(7):777-84.
105. Bernstein JA, Virchow JC, Murphy K, Maspero JF, Jacobs J, Adir Y, et al. Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):461-74.
106. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol*. 2019;10:1514.
107. Cushen B, Menzies-Gow A. Benralizumab: an updated treatment of eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(5):435-44.
108. Fasenra, INN-benralizumab - European Medicines Agency chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_en.pdf.
109. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting $\beta(2)$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-27.
110. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-41.
111. Dupixent FDA Approval History.
112. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Armentaro G, Calabrese C, et al. Biological Therapy of Severe Asthma with Dupilumab, a Dual Receptor Antagonist of Interleukins 4 and 13. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(6).
113. DUPIXENT® (dupilumab) injection, for subcutaneous use.

114. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther.* 2018;35(5):737-48.
115. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-96.
116. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475-85.
117. Laidlaw TM, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(5):584-92.e1.
118. FDA approves maintenance treatment for severe asthma. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-maintenance-treatment-severe-asthma>.
119. Feist J, Lipari M, Kale-Pradhan P. Tezepelumab in the Treatment of Uncontrolled Severe Asthma. *Ann Pharmacother.* 2022;10600280221095540.
120. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Gallelli L, Terracciano R, et al. Tezepelumab: A Potential New Biological Therapy for Severe Refractory Asthma. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(9):4369.
121. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800-9.
122. Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: current definitions. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(6):710-5.
123. Agustí A, Bafadhel M, Beasley R, Bel EH, Faner R, Gibson PG, et al. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *Eur Respir J.* 2017;50(4).
124. Bakakos A, Loukides S, Bakakos P. Severe Eosinophilic Asthma. *J Clin Med.* 2019;8(9).
125. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):849-58.
126. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):744-8.
127. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189-97.
128. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med.* 2016;4(7):549-56.
129. Pelaia C, Busceti MT, Solinas S, Terracciano R, Pelaia G. Real-life evaluation of the clinical, functional, and hematological effects of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: Results of a single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;53:1-5.
130. Bjerrum AS, Skjold T, Schmid JM. Oral corticosteroid sparing effects of anti-IL5/ anti-IL5 receptor treatment after 2 years of treatment. *Respir Med.* 2021;176:106260.
131. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59-65.
132. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(3):1107-36.
133. Kallieri M, Zervas E, Katsoulis K, Fouka E, Porpodis K, Samitas K, et al. Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma: A 2-Year Follow-Up in Specialized Asthma Clinics in Greece: An Interim Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(8):613-7.
134. Cameli P, Bergantini L, d'Alessandro M, Perruzza M, Cekorja B, Perillo F, et al. A Comprehensive Evaluation of Mepolizumab Effectiveness in a Real-Life Setting. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(8):606-12.
135. Ortega H, Hahn B, Bogart M, Bell CF, Bancroft T, Chastek B, et al. Impact of mepolizumab on exacerbations in severe asthma: Results from a U.S. insurance claims data base. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(5):341-7.
136. Renner A, Marth K, Patocka K, Idzko M, Pohl W. Effectiveness of mepolizumab therapy in patients with severe eosinophilic asthma: Austrian real-life data. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020;64:101946.
137. Bagnasco D, Caminati M, Menzella F, Milanese M, Rolla G, Lombardi C, et al. One year of mepolizumab. Efficacy and safety in real-life in Italy. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101836.
138. Domingo Ribas C, Carrillo Diaz T, Blanco Aparicio M, Martinez Moragon E, Banas Conejero D, Sanchez Herrero MG, et al. REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study. *Drugs.* 2021;81(15):1763-74.
139. Schleich F, Graff S, Nekoe H, Moermans C, Henket M, Sanchez C, et al. Real-world experience with mepolizumab: Does it deliver what it has promised? *Clin Exp Allergy.* 2020;50(6):687-95.
140. McDowell PJ, Diver S, Yang F, Borg C, Busby J, Brown V, et al. The inflammatory profile of exacerbations in patients with severe refractory eosinophilic asthma receiving mepolizumab (the MEX study): a prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(10):1174-84.

141. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2016;71(4):339-46.
142. Sposato B, Camiciottoli G, Bacci E, Scalese M, Carpagnano GE, Pelaia C, et al. Mepolizumab effectiveness on small airway obstruction, corticosteroid sparing and maintenance therapy step-down in real life. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020;61:101899.
143. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, Lee J, Schleich F, Welte T, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J*. 2020;56(4).
144. Papaioannou AI, Diamant Z, Bakakos P, Loukides S. Towards precision medicine in severe asthma: Treatment algorithms based on treatable traits. *Respir Med*. 2018;142:15-22.
145. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. *Clin Ther*. 2019;41(10):2041-56 e5.
146. Antonicelli L, Tontini C, Marchionni A, Lucchetti B, Garritani MS, Bilo MB. Forced oscillation technique as method to document and monitor the efficacy of mepolizumab in treating severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2020;75(2):433-6.
147. Graff S, Brusselle G, Hanon S, Sohy C, Dupont L, Peche R, et al. Anti-Interleukin-5 Therapy Is Associated with Attenuated Lung Function Decline in Severe Eosinophilic Asthma Patients From the Belgian Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):467-77.
148. Ho J, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Walter S, Earls P, et al. Comparison of Sinonasal Histopathological Changes in Biological Treatment of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2022;36(1):72-80.
149. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, Stevens S, Farah CS, Gillman A, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(5).
150. Pala D, Pistis M. Anti-IL5 Drugs in COVID-19 Patients: Role of Eosinophils in SARS-CoV-2-Induced Immunopathology. *Front Pharmacol*. 2021;12:622554.
151. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):408-16.
152. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(6):1828-34.
153. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59(7):701-8.
154. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60(3):302-8.
155. Buhl R, Soler M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2002;20(1):73-8.
156. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632-8.
157. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-16.
158. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):154-9.
159. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18(2):254-61.
160. Chipps B, Buhl R, Beeh KM, Fox H, Thomas K, Reisner C. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(11):2201-8.
161. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671-8.
162. Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy*. 2007;62(2):149-53.
163. Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandstrom T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1765-76.
164. Sorkness CA, Wildfire JJ, Calatroni A, Mitchell HE, Busse WW, O'Connor GT, et al. Reassessment of omalizumab-dosing strategies and pharmacodynamics in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(2):163-71.

165. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Jr., Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1476-85.
166. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1005-15.
167. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, Masoli M, Clifton I, Mansur AH, et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open.* 2016;6(8):e011857.
168. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest.* 2004;125(4):1378-86.
169. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):804-11.
170. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2007;101(7):1483-92.
171. Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res.* 2006;7:67.
172. Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurement: Comparison with the "gold standard" technique. *Chest.* 2007;131(2):410-4.
173. Tseliou E, Bakakos P, Kostikas K, Hillas G, Mantzouranis K, Emmanouil P, et al. Increased levels of angiopoietins 1 and 2 in sputum supernatant in severe refractory asthma. *Allergy.* 2012;67(3):396-402.
174. Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, et al. Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridisation. *Eur Respir J Suppl.* 2002;37:19s-23s.
175. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(5):415-20.
176. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax.* 1999;54(2):108-14.
177. Domingo C, Moreno A, Jose Amengual M, Monton C, Suarez D, Pomares X. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent IGE-mediated asthma patients. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):45-53.