



**ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Β' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΜΟΝΑΔΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑΣ & ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘ. ΜΑΡΙΑ ΤΣΟΛΙΑ**  
**ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΜΟΝΑΔΑΣ: ΚΑΘ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΞΗΡΩΝ ΚΑΡΠΩΝ**  
**ΣΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΤΟΥΣ ΞΗΡΟΥΣ ΚΑΡΠΟΥΣ**

**ΜΑΡΙΑ Κ. ΠΑΣΙΩΤΗ**  
**ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**  
**ΑΘΗΝΑ 2023**

Η υλοποίηση της διδακτορικής διατριβής συγχρηματοδοτήθηκε από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση», 2014-2020, στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας Υποδράση 2: Πρόγραμμα χορήγησης υποτροφιών ΙΚΥ σε υποψηφίους διδάκτορες των ΑΕΙ της Ελλάδας», στη γλώσσα σύνταξης της Διδακτορικής Διατριβής.

**Ημερομηνία αίτησης εκπόνησης διδακτορικής διατριβής:** 26/03/2018

**Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής:** Η τριμελής συμβουλευτική επιτροπή ορίστηκε με απόφαση της συνέλευσης Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, στη συνεδρίαση στις 02/05/2018

**Επιβλέπων Καθηγητής:**

**Νικόλαος Γ. Παπαδόπουλος,** Καθηγητής Αλλεργιολογίας-Παιδιατρικής Αλλεργιολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινική, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:**

**Μαρία Τσολιά,** Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινική, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Νικόλαος Γ. Παπαδόπουλος,** Καθηγητής Αλλεργιολογίας-Παιδιατρικής Αλλεργιολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινική, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Παρασκευή Ξεπαπαδάκη,** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αλλεργιολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινική, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 25/07/2018

**Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής:** 21/12/2023

**Επικύρωση γραμματείας Ιατρικής Σχολής Αθηνών:** 27/12/2023

**Ημερομηνία υποστήριξης διδακτορικής διατριβής:** 17/05/2024

**Βαθμός:** Άριστα, με 7 θετικές ψήφους

Η πνευματική ιδιοκτησία αποκτάται χωρίς καμία διατύπωση και χωρίς την ανάγκη ρήτρας απαγορευτικής των προσβολών της. Επισημαίνεται πάντως ότι, κατά το Ν.2387/20 (όπως έχει τροποποιηθεί με το Ν.2121/93 και ισχύει σήμερα) και κατά τη Διεθνή Σύμβαση της Βέρνης (που έχει κυρωθεί με το Ν.100/1975), απαγορεύεται η αναδημοσίευση, η αποθήκευση σε κάποιο σύστημα διάσωσης, και γενικά η αναπαραγωγή του παρόντος έργου, με οποιονδήποτε τρόπο ή μορφή, τμηματικά ή περιληπτικά, στο πρωτότυπο ή σε μετάφραση ή άλλη διασκευή, χωρίς γραπτή άδεια του συγγραφέα.

**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών:**

**Γεράσιμος Σιάσος**, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Επταμελής εξεταστική επιτροπή:**

**Μαρία Τσολιά**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Νικόλαος Γ. Παπαδόπουλος**, Καθηγητής Αλλεργιολογίας-Παιδιατρικής Αλλεργιολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινική, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Χριστίνα Κανακά-Gantenbein**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας της Α' Παιδιατρικής Κλινικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Κυριακή-Αθηνά Καραβανάκη**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Αθανάσιος Μίχος**, Καθηγητής Παιδιατρικής- Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας της Α' Παιδιατρικής Κλινικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Παρασκευή Ξεπαπαδάκη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Αλλεργιολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινική, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Αρτεμισία Τσίτσικα**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Εφηβικής Ιατρικής της Β' Παιδιατρικής Κλινική, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως»( Νόμος 5343/1932, άρθρο 202, παρ.2)

*Στους γονείς μου για το ζην*

*Στους δασκάλους μου για το ευ ζην*

*Στο Γιάννη για το όλον*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα μελέτη δε θα ήταν δυνατό να πραγματοποιηθεί χωρίς τη συμβολή του συνόλου των συνεργατών της Μονάδας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Β' ΠΠΚ του νοσοκομείου «Π&Α Κυριακού», και ιδιαιτέρως των:

Αναστασία Καπούλα και Βασιλική Ζησάκη, νοσηλεύτριες  
Μαρία Κρητικού, επισκέπτρια υγείας, επιστημονική συνεργάτης  
Πάυλος Βιδάλης, επόπτης δημόσιας υγείας – υγιεινολόγος, υποψήφιος διδάκτωρ  
Χριστίνα Μιχοπούλου, επισκέπτρια υγείας, γραμματειακή υποστήριξη  
Μαρία Σάββα, ιατρός, υποψήφια διδάκτωρ  
Στυλιανή Τάκα, μεταδιδακτορική ερευνήτρια, ιδρύτρια της εταιρείας StArtBio PC  
Ειρήνη Στεργίου, επισκέπτρια υγείας, γραμματειακή και διοικητική υποστήριξη

Σημαντική ήταν επίσης η υποστήριξη της εταιρείας Ελληνικά Γαλακτοκομεία-Α.Ε-«ΟΛΥΜΠΟΣ» και ιδιαιτέρως του Απόστολου Ανδριόπουλου, για την ευγενική προσφορά ροφημάτων καρπών και την άψογη συνεργασία, καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κατάλογος εικόνων.....	5
Κατάλογος σχημάτων.....	6
Κατάλογος πινάκων.....	7
Κατάλογος παραρτημάτων.....	9
Κατάλογος ελληνικών και ξενόγλωσσων συντομογραφιών.....	10
Περίληψη.....	12
Abstract.....	13
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	14
1. Αλλεργία στους ξηρούς καρπούς.....	15
1.1. Παθοφυσιολογία.....	15
1.2. Ορισμοί και βοτανολογική συγγένεια.....	16
1.3. Αλλεργιογονικές πρωτεΐνες και διασταυρούμενη αντιδραστικότητα.....	19
1.4. Επιδημιολογία.....	21
1.5. Κλινική εικόνα.....	21
1.5.1. Προφιλίνες.....	22
1.5.2. Παθογενετικές πρωτεΐνες 10 (PR-10) ή Bet v 1-like.....	22
1.5.3. Μη ειδικές πρωτεΐνες μεταφορείς λιπιδίων (nsLTP).....	23
1.5.4. Αποθηκευτικές πρωτεΐνες των σπόρων (2S αλβουμίνες, 11S λεγκουμίνες και 7/8S βισιλίνες).....	24
1.5.5. Ολεοσίνες.....	24
1.6. Διάγνωση.....	25
1.7. Φυσική πορεία.....	27
1.8. Αντιμετώπιση.....	28
1.9. Επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών.....	29
2. Η ανοσοθεραπεία ως μέθοδος αντιμετώπισης της τροφικής αλλεργίας.....	31
2.1. Ορισμοί.....	32
2.2. Παθοφυσιολογικές αρχές.....	33
2.2.1. Τ-κύτταρα.....	33
2.2.2. Β-κύτταρα και χυμική ανοσία.....	33
2.2.3. Βασεόφιλα και μαστοκύτταρα.....	34
2.3. Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια.....	34
2.3.1. Από του στόματος ανοσοθεραπεία (OIT).....	34
2.3.2. Επιδερμική (EPIT) και υπογλώσσια (SLIT) ανοσοθεραπεία.....	37
3. Νεότεροι μέθοδοι αντιμετώπισης της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς.....	38
3.1. Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία [Sublingual immunotherapy (SLIT)].....	39

3.2. Από του στόματος ανοσοθεραπεία [Oral Immunotherapy (OIT)].....	40
3.2.1. Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.....	40
3.2.1.1. Σε έναν ξηρό καρπό.....	40
3.2.1.2. Σε πολλαπλά τρόφιμα (multi-OIT).....	41
3.2.1.3. Παρατεταμένη μη-απαντητικότητα [Sustained unresponsiveness (SU)]....	44
3.2.2. Διασταυρούμενη απευαισθητοποίηση.....	44
3.3. Άλλες παρεμβάσεις.....	45
3.4. Εκτίμηση της ποιότητας ζωής.....	45
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	54
Μελέτη σύγκρισης πρωτοκόλλων εισαγωγής ξηρών καρπών στη διατροφή ασθενών με αλλεργία στους ξηρούς καρπούς. ....	55
1. Στόχοι της μελέτης.....	55
1.1. Κύριος στόχος.....	55
1.2. Δευτερεύοντες στόχοι.....	56
1.3. Συνολικός σχεδιασμός της μελέτης.....	56
1.3.1. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο.....	56
1.3.2. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.....	56
1.3.3. Σχεδιασμός μελέτης.....	57
1.4. Πληθυσμός.....	62
1.4.1. Κριτήρια ένταξης.....	62
1.4.2. Κριτήρια αποκλεισμού.....	63
1.4.3. Συμμόρφωση των ασθενών.....	64
1.4.4. Μέγεθος δείγματος.....	65
1.5. Στατιστική ανάλυση.....	65
1.6. Αξιολογήσεις.....	66
1.6.1. Κλινικές Διαδικασίες.....	66
1.6.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	66
1.7. Διερεύνηση της αναγκαιότητας παρέμβασης στην αλλεργία στους ξηρούς καρπούς, σύμφωνα με τους ασθενείς.....	67
1.7.1. Υλικό.....	67
1.7.2. Πληθυσμός και διαδικασίες.....	68
1.7.3. Στατιστική Ανάλυση.....	68
1.8. Διερεύνηση της συχνότητας πιθανών προτύπων συν-ευαισθητοποιήσεων στους ξηρούς καρπούς και η συσχέτιση τους με τα μοριακά αλλεργιογόνα των ξηρών καρπών.....	70
2. Αποτελέσματα.....	71
2.1. Σχεδιασμός πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης.....	71



2.2. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.....	71
2.3. Αρχική αξιολόγηση.....	75
2.4. Αξιολόγηση και σύγκριση των διαφορετικών πρωτοκόλλων εισαγωγής στη διατροφή των καρπών, ως προς την ασφάλεια.....	77
2.5. Αξιολόγηση και σύγκριση των διαφορετικών πρωτοκόλλων εισαγωγής στη διατροφή των καρπών, ως προς τη συμμόρφωση.....	80
2.6. Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της εισαγωγής καρπών στη διατροφή (ενεργός ομάδα) σε σχέση με την αποφυγή (ομάδα ελέγχου) και των πρωτοκόλλων μεταξύ τους, στη μεταβολή της μέγιστης ανεκτής ποσότητας πριν και ενάμιση χρόνο μετά την ένταξη στη μελέτη.....	81
2.6.1. Αποτελεσματικότητα.....	81
2.6.2. Μεταβολή μέγιστης εκλυτικής δόσης.....	83
2.6.3. Βαρύτητα αντίδρασης.....	84
2.6.4. Διασταυρούμενη απευαισθητοποίηση στο κάσιου.....	85
2.7. Η επαγωγή ανοσολογικών μεταβολών πριν την έναρξη και ενάμιση χρόνο μετά την εισαγωγή των καρπών.....	86
2.8. Η επίδραση της εισαγωγής των ξηρών καρπών στη διατροφή στην ποιότητα ζωής των ασθενών.....	88
2.9. Διερεύνηση της αναγκαιότητας παρέμβασης στην αλλεργία στους ξηρούς καρπούς, σύμφωνα με τους ασθενείς.....	90
2.9.1. Επίδραση της αλλεργίας στους καρπούς στην ποιότητα ζωής των ασθενών.....	98
2.9.1.1. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.....	98
2.9.1.2. Ποιότητα ζωής και Ανεξάρτητος δείκτης τροφικής αλλεργίας.....	99
2.9.1.3. Παράγοντες που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής και τον ανεξάρτητο δείκτη τροφικής αλλεργίας.....	100
2.9.2. Η ικανοποίηση των ασθενών με αλλεργία στους καρπούς και των φροντιστών τους από την τρέχουσα αντιμετώπιση και το ενδιαφέρον για νεότερες θεραπευτικές επιλογές.....	103
2.9.2.1. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.....	103
2.9.2.2. Η ικανοποίηση των ασθενών από την τρέχουσα θεραπευτική αντιμετώπιση.....	103
2.9.2.3. Το ενδιαφέρον για θεραπεία που θα προστάτευε από αντιδράσεις σε τυχαίες εκθέσεις.....	106
2.9.2.4. Το ενδιαφέρον για θεραπεία που θα επέτρεπε την ελεύθερη κατανάλωση καρπών.....	107
2.9.2.5. Η διάθεση για καθημερινή κατανάλωση καρπών.....	108

2.9.2.6. Η επίδραση της πιθανότητας αλλεργικών αντιδράσεων στην απόφαση συμμετοχής.....	108
2.9.2.7. Η επίδραση της διάρκειας της θεραπείας στην απόφαση συμμετοχής.....	109
2.9.2.8. Το ενδιαφέρον συμμετοχής σε πρόγραμμα αξιολόγησης θεραπείας της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς.....	109
2.9.3. Ο βαθμός συμφωνίας ανάμεσα στην εκτίμηση των φροντιστών για την άποψη των παιδιών (απάντηση εξ αντιπροσώπου), και των άμεσων απαντήσεων των παιδιών στα FAQLQ και FAIM.....	110
2.10. Η συχνότητα πιθανών προτύπων συν-ευαισθητοποιήσεων στους ξηρούς καρπούς και η συσχέτισή τους με τα μοριακά αλλεργιογόνα των ξηρών καρπών.....	112
2.10.1. Πληθυσμός.....	112
2.10.2. Χαρακτηριστικά αλλεργικών αντιδράσεων.....	112
2.10.3. Δερματικές Δοκιμασίες διά νυγμού.....	112
2.10.4. Ειδικές IgE έναντι καρπών και μοριακών αλλεργιογόνων.....	114
3. Συζήτηση.....	116
3.1. Σύγκριση πρωτοκόλλων εισαγωγής ξηρών καρπών στη διατροφή ασθενών με αλλεργία στους ξηρούς καρπούς.....	116
3.2. Επίδραση της αλλεργίας στους καρπούς στην ποιότητα ζωής των ασθενών.....	120
3.2.1. Η ικανοποίηση των ασθενών με αλλεργία στους καρπούς και των φροντιστών τους από την τρέχουσα αντιμετώπιση και το ενδιαφέρον για νεότερες θεραπευτικές επιλογές.....	123
3.2.2. Ο βαθμός συμφωνίας ανάμεσα στην εκτίμηση των φροντιστών για την άποψη των παιδιών (απάντηση εξ αντιπροσώπου), και των άμεσων απαντήσεων των παιδιών στα FAQLQ και FAIM.....	126
3.3. Η συχνότητα πιθανών προτύπων συν-ευαισθητοποιήσεων στους ξηρούς καρπούς και η συσχέτισή τους με τα μοριακά αλλεργιογόνα των ξηρών καρπών.....	126
3.4. Περιορισμοί.....	127
3.5. Συμπεράσματα και κλινική σημασία.....	128
Βιβλιογραφία.....	130
Παραρτήματα.....	141

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

<b>Εικόνα 1:</b> Παράγοντες που επηρεάζουν την ανοσολογική απάντηση στα τροφικά αλλεργιογόνα.....	16
<b>Εικόνα 2:</b> Φυλογενετική ταξινόμηση ξηρών καρπών.....	18
<b>Εικόνα 3:</b> Αλλεργιογόνα καρπών με > 50% ομολογία γραμμικής αλληλουχίας.....	20
<b>Εικόνα 4:</b> Κλινική εικόνα της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς, ανάλογα με την υποκείμενη ευαισθητοποίηση.....	25
<b>Εικόνα 5:</b> Αποτελέσματα ανά έτος αναζήτησης μελετών για την ανοσοθεραπεία, στη βιβλιογραφική βάση Pubmed.....	31
<b>Εικόνα 6:</b> Μεταβολή του ουδού αντιδραστικότητας και της βαρύτητας της αντίδρασης μετά από ΟΙΤ.....	35
<b>Εικόνα 7:</b> Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με το χρόνο, κατά τη διάρκεια ΟΙΤ σε φιστίκι.....	36
<b>Εικόνα 8:</b> Διάγραμμα επιλογής μελετών συστηματικής ανασκόπησης (PRISMA)..	38
<b>Εικόνα 9:</b> Συνολικός σχεδιασμός της μελέτης σύγκρισης πρωτοκόλλων.....	58
<b>Εικόνα 10:</b> Κατανομή απαντήσεων στα ερωτηματολόγια FAQLQ και FAIM, συνολικά και ανά ηλικιακή ομάδα.....	100
<b>Εικόνα 11:</b> Κατανομή απαντήσεων στα ερωτηματολόγια ικανοποίησης και ενδιαφέροντος στο σύνολο των ερωτηθέντων (Α) και στις εξ ανταποκριτή απαντήσεις (Β), ανά ηλικιακή ομάδα..	105

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

<b>Σχήμα 1:</b> Χρονοδιάγραμμα μελέτης.....	61
<b>Σχήμα 2:</b> Η διάμεσος αθροιστική εκλυτική δόση συμπτωμάτων πριν και μετά την απευαισθητοποίηση, συνολικά και ανά ασθενή και καρπό.....	83
<b>Σχήμα 3:</b> Η μεταβολή της διάμεσου αθροιστικής εκλυτικής δόσης συμπτωμάτων πριν και μετά την απευαισθητοποίηση, ανά πρωτόκολλο, ανά καρπό, και ανά αποτελεσματικότητα της απευαισθητοποίησης.....	84
<b>Σχήμα 4:</b> Μεταβολή ανοσολογικών παραμέτρων πριν και μετά την απευαισθητοποίηση.....	88
<b>Σχήμα 5:</b> Η μεταβολή της βαθμολογία των FAQLQ και FAIM των συμμετεχόντων στο πρωτόκολλο απευαισθητοποίησης σε τρεις χρονικές στιγμές.....	89
<b>Σχήμα 6:</b> Ερωτηματολόγια που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη της ποιότητας της ζωής και της ικανοποίησης των ασθενών.....	90

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>Πίνακας 1:</b> Οικογένειες αλλεργιογόνων των καρπών.....	19
<b>Πίνακας 2:</b> Συχνότητα εμφάνισης συν-αλλεργίας επιβεβαιωμένης με τροφική πρόκληση ή πρόσφατο ιστορικό κλινικής αντίδρασης, σε 83 ασθενείς ηλικίας 3-24 ετών που μελετήθηκαν από την ομάδα του Elizur στο Ισραήλ.....	20
<b>Πίνακας 3:</b> Χαρακτηριστικά μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση...	53
<b>Πίνακας 4:</b> Ανοικτή δοκιμασία πρόκλησης σε ξηρούς καρπούς.....	59
<b>Πίνακας 5:</b> Διαδικασίες μελέτης ανά επίσκεψη.....	62
<b>Πίνακας 6:</b> Κατάταξη βαρύτητας αλλεργικής αντίδρασης, σύμφωνα με τα κριτήρια Sampson.....	64
<b>Πίνακας 7:</b> Δημογραφικά στοιχεία, αλλεργία σε καρπούς και αλλεργιολογικό ιστορικό συμμετεχόντων.....	74
<b>Πίνακας 8:</b> Βασικός αλλεργιολογικός έλεγχος συμμετεχόντων.....	75
<b>Πίνακας 9:</b> Αποτελέσματα αρχικών τροφικών προκλήσεων.....	76
<b>Πίνακας 10:</b> Κατανομή ασθενών σε πρωτόκολλο.....	77
<b>Πίνακας 11:</b> Η ασφάλεια των πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης με βάση τα ημερολόγια ημερήσιας καταγραφής των δόσεων στο σπίτι και τα αποτελέσματα των αυξήσεων στο νοσοκομείο.....	80
<b>Πίνακας 12:</b> Χαρακτηριστικά αλλεργικών αντιδράσεων μετά από κατά λάθος έκθεση στο αλλεργιογόνο.....	80
<b>Πίνακας 13:</b> Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με την αποτελεσματικότητα της απευαισθητοποίησης.....	82
<b>Πίνακας 14:</b> Η βαρύτητα, η συμμετοχή συστημάτων και η θεραπεία των αντιδράσεων κατά τις αρχικές και τελικές τροφικές προκλήσεις.....	85
<b>Πίνακας 15:</b> Αποτελέσματα τροφικών προκλήσεων σε κάσιου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απευαισθητοποίηση σε φ.Αιγίνης.....	86
<b>Πίνακας 16:</b> Οι ανοσολογικές παράμετροι πριν και ενάμιση χρόνο μετά την έναρξη της απευαισθητοποίησης.....	87
<b>Πίνακας 17:</b> Η βαθμολογία των FAQLQ και FAIM των συμμετεχόντων στο πρωτόκολλο απευαισθητοποίησης σε τρεις χρονικές στιγμές.....	89
<b>Πίνακας 18:</b> Οι συνολικές απαντήσεις των συμμετεχόντων στα ερωτηματολόγια για την τροφική αλλεργία στους καρπούς.....	98
<b>Πίνακας 19:</b> Περιγραφικά δεδομένα συμμετεχόντων στη μελέτη ποιότητας ζωής των ασθενών.....	99
<b>Πίνακας 20:</b> Η διάμεσος βαθμολογία (Q1-Q3) στα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής και στους επιμέρους τομείς, ανά ηλικιακή ομάδα και στο	

συνολικό πληθυσμό.....	100
<b>Πίνακας 21:</b> Μη παραμετρικές συσχετίσεις (Kendall's tau) μεταξύ των απαντήσεων εξ αντιπροσώπου και των άμεσων απαντήσεων στα παιδιά ηλικίας 8-12 ετών .....	111
<b>Πίνακας 22:</b> Χαρακτηριστικά ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη προτύπων συν-ευαισθητοποίησης στους καρπούς.....	112
<b>Πίνακας 23:</b> Πρότυπα συν-ευαισθητοποίησης του καρπούς με τα αποτελέσματα των δερματικών δοκιμασιών δια νυγμού.....	113
<b>Πίνακας 24:</b> Ποσοστά συν-ευαισθητοποίησης μέσω SPTs/P2Ps, σε ασθενείς με θετικό τον καρπό με έντονη γραμματοσειρά. ....	113
<b>Πίνακας 25:</b> Πρότυπα συν-ευαισθητοποίησης του καρπούς με τα αποτελέσματα των sIgEs στους καρπούς.....	114
<b>Πίνακας 26:</b> Ποσοστά συν-ευαισθητοποίησης μέσω sIgEs σε καρπούς, σε ασθενείς με θετικό τον καρπό με έντονη γραμματοσειρά. ....	114
<b>Πίνακας 27:</b> Ποσοστά συν-ευαισθητοποίησης ανά ζεύγη, μέσω μοριακών αλλεργιογόνων των καρπών, σε ασθενείς με θετικό το αλλεργιογόνο με έντονη γραμματοσειρά.....	115

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΩΝ**

<b>Παράρτημα 1:</b> Φόρμες καταγραφής αλλεργιολογικού ιστορικού και κλινικής και εργαστηριακής αξιολόγησης ασθενών.....	141
<b>Παράρτημα 2:</b> Ημερολόγια και γραπτές οδηγίες ασθενών.....	153
<b>Παράρτημα 3:</b> Φόρμα καταγραφής τροφικής δοκιμασίας πρόκλησης IFAAM.....	160
<b>Παράρτημα 4:</b> Ερωτηματολόγια για την επίδραση της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς στην ποιότητα ζωής του ενήλικου και παιδιατρικού πληθυσμού της Ελλάδας και η αναγκαιότητα θεραπευτικής παρέμβασης.....	161

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΩΝ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

IgE: Ανοσοσφαιρίνη E

sIgE: Ειδική ανοσοσφαιρίνη E

ΔΚ: Δενδριτικά κύτταρα

MCH: Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας

T-reg: T-ρυθμιστική

Th1: T-βοηθητική τύπου 1

Th2: T-βοηθητική τύπου 2

Th2A: Πλήρως διαφοροποιημένα CD4+ T κύτταρα που σχετίζονται με την ατοπία και την αλλεργία. Εκφράζουν τους δείκτες CRTH2, CD49d και CD161 και έχουν την ικανότητα να εκφράζουν ταυτόχρονα πολλές κυτταροκίνες τύπου Th2.

CRDs: Μοριακά/στοιχειακά αλλεργιογόνα

PR-10: Ομώνυμη οικογένεια αλλεργιογονικών πρωτεϊνών

PFAS: Pollen-food allergy syndrome-Αλλεργικό σύνδρομο γύρεων-τροφών

nsLTP: Ομώνυμη οικογένεια αλλεργιογονικών πρωτεϊνών

LTPs: LTP syndrome- Σύνδρομο αλλεργίας από nsLTP

SPT(s): Δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού

OFC(s): Δοκιμασία τροφικής πρόκλησης

BAT: Δοκιμασία ενεργοποίησης βασεοφίλων

RDBPC: Randomized Double Blinded Placebo-Control, Διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονική παρέμβαση, τυχαιοποιημένη μελέτη

SLIT: Sublingual immunotherapy-Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία

DBPCFC: Double-blind, placebo-control, food challenge- διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό τρόφιμο, πρόκληση

OIT: Oral Immunotherapy- Από του στόματος ανοσοθεραπεία

OITGER: Oral Immunotherapy-Induced Gastrointestinal And Eosinophilic Responses- Επαγόμενες από την OIT γαστρεντερικές και ηωσινοφιλικές αντιδράσεις

Multi-OIT: multiple Oral Immunotherapy-Από του στόματος ανοσοθεραπεία σε πολλαπλά τρόφιμα

SU: Sustained unresponsiveness-Παρατεταμένη μη-απαντητικότητα

FAQLQ: Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Ερωτηματολόγιο για την επίδραση της τροφικής αλλεργίας στην ποιότητα ζωής. Υπάρχουν διαθέσιμες διάφορες εκδόσεις, ανάλογα με την ηλικία και τον πληθυσμό (π.χ. ασθενείς και φροντιστές).

Συμπεριλαμβάνει τους ακόλουθους τομείς:

AA: Allergen Avoidance-Αποφυγή αλλεργιογόνων

DR: Dietary Restrictions-Διαιτητικοί περιορισμοί



AADR: Allergen Avoidance and Dietary Restrictions-Αποφυγή αλλεργιογόνων και διαιτητικοί περιορισμοί

RAE: Risk of Accidental Exposure-Κίνδυνος τυχαίας έκθεσης

EI: Emotional Impact- Συναισθηματική επίπτωση

FAH: Food Allergy related Health Σχετιζόμενη με την τροφική αλλεργία κατάσταση υγείας

FAIM: The Food Allergy Independent Measures-Ανεξάρτητος δείκτης τροφικής αλλεργίας. Συνοδεύει το FAQLQ και αντικατοπτρίζει τις αναμενόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στο τροφικό τους αλλεργιογόνο

PedsQL 4.0 questionnaire: Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 questionnaire- Ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής σε παιδιά και εφήβους

EPIT: Epercutaneous immunotherapy- Επιδερμική ανοσοθεραπεία

CI: Confidence Interval-Διάστημα εμπιστοσύνης

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η από του στόματος απευαισθητοποίηση σε τρόφιμα αποτελεί μια καινοτόμο μέθοδο αντιμετώπισης της τροφικής αλλεργίας, που έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ιατρών και των ασθενών τα τελευταία χρόνια. Η μέθοδος εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα και περιλαμβάνει συχνές επισκέψεις κατά τις οποίες αυξάνονται κατά πολύ οι χορηγούμενες δόσεις του αλλεργιογόνου, με κίνδυνο εμφάνισης αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Προκειμένου να ελέγξουμε την εφαρμοσιμότητα της μεθόδου εκτός νοσοκομειακού περιβάλλοντος, αναπτύξαμε δυο πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης, ένα με αυξήσεις στο νοσοκομείο και ένα με αυξήσεις στο σπίτι, και τα συγκρίναμε μεταξύ τους, σε 36 παιδιά με αλλεργία στους ξηρούς καρπούς. Τα πρωτόκολλα δε διέφεραν μεταξύ τους ως προς την ασφάλεια [ποσοστό επίπτωσης 0,004 (0-0,018) vs 0,009 (0,004-0,014),  $p=0,506$ ], τη συμμόρφωση (96% vs 100%), και την αποτελεσματικότητα (75% έκαστο).

Επιπλέον μελετήσαμε την επίδραση της αλλεργίας στους καρπούς στην ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους, την ικανοποίησή τους από την τρέχουσα αντιμετώπιση και το ενδιαφέρον τους για νεότερες θεραπευτικές επιλογές. Για το σκοπό αυτό αναλύθηκαν οι απαντήσεις 182 συμμετεχόντων σε ειδικά διαμορφωμένα ερωτηματολόγια. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η αλλεργία σε καρπούς έχει μέτρια επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, με τους έφηβους να αναφέρουν τα χειρότερα αποτελέσματα και τους ενήλικες τα καλύτερα. Επιπλέον, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς δηλώνουν πολύ ικανοποιημένοι από την τρέχουσα αντιμετώπιση της αλλεργίας τους, παράλληλα θα τους ενδιέφερε πάρα πολύ μια θεραπεία που θα παρείχε προστασία από αντιδράσεις μετά από τυχαίες εκθέσεις ή/και θα επέτρεπε την ελεύθερη κατανάλωση καρπών.

## **ABSTRACT**

Oral food immunotherapy is an innovative approach to addressing food allergies, which has attracted the interest of healthcare professionals and patients in recent years. This method is implemented in specialized centers and involves frequent visits during which the administered doses of the allergen are significantly increased, posing the risk of developing precautionary reactions.

In order to assess the feasibility of this method outside the hospital environment, we developed two desensitization protocols—one with increments in the hospital and another with increments at home—and compared them in 36 children with nut allergies. The protocols did not differ in terms of safety [incidence rate 0.004 (0-0.018) vs. 0.009 (0.004-0.014),  $p=0.506$ ], compliance (96% vs. 100%), and effectiveness (75% each).

Additionally, we examined the impact of nut allergies on the quality of life of patients and their caregivers, their satisfaction with the current treatment, and their interest in newer therapeutic options. For this purpose, the responses of 182 participants on specifically designed questionnaires were analyzed. Our results indicate that nut allergies moderately burden the quality of life of patients, with adolescents reporting the worst outcomes and adults reporting the best. Moreover, while most patients express high satisfaction with their current allergy treatment, they would be highly interested in a therapy that provides protection against reactions following accidental exposures and/or allows unrestricted nut consumption.

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΤΟΥΣ ΞΗΡΟΥΣ ΚΑΡΠΟΥΣ

Οι ξηροί καρποί συμπεριλαμβάνονται στην ομάδα των οκτώ μείζονων αλλεργιογόνων τροφών, και προκαλούν σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις που μπορεί να αποβούν απειλητικές για τη ζωή των ασθενών [1]. Σε αντίθεση με την αλλεργία στις αραχίδες (αράπικο φιστίκι), η οποία έχει δημιουργήσει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον λόγω της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης στις αγγλοσαξονικές χώρες, η αλλεργία στους λοιπούς ξηρούς καρπούς δεν έχει μελετηθεί αρκετά [2-4]. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες [5, 6] δείχνουν ότι, σε αρκετές χώρες, μεταξύ αυτών και στην Ελλάδα, η αλλεργία σε άλλους ξηρούς καρπούς είναι συχνότερη της αραχίδας, επιδρώντας αρνητικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

### 1.1. Παθοφυσιολογία

Θεμελιώδης αρχή της φυσιολογικής λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η διάκριση του εαυτού από το μη-εαυτό. Η απουσία ειδικής ανοσολογικής απάντησης στις πρωτεΐνες των τροφών είναι μια ενεργητική διαδικασία, που λαμβάνει χώρα κυρίως στον βλεννογόνο του εντέρου, και είναι γνωστή ως ανοσολογική ανοχή. Επάγεται είτε μέσω κλωνικής εξάλειψης και ανενεργίας δραστικών T-κυττάρων, όταν η προσλαμβανόμενη ποσότητα τροφίμου είναι μεγάλη, είτε μέσω παραγωγής T-ρυθμιστικών κυττάρων, σε μικρότερες, επαναλαμβανόμενες λήψεις [7, 8]. Η τροφική αλλεργία, IgE ή μη-IgE μεσολαβούμενη, εμφανίζεται όταν η από του στόματος ανοχή αποτυγχάνει να εδραιωθεί ή διαταράσσεται [7, 9-11].

Η επεξεργασία των τροφών αρχίζει στη στοματική κοιλότητα και συνεχίζει στο στόμαχο και το λεπτό έντερο, όπου και διασπώνται σε επιμέρους στοιχεία. Τα παραγόμενα πρωτεϊνικά μόρια είτε μεταφέρονται στα δενδριτικά κύτταρα (ΔΚ) του υποβλεννογόνιου χώρου μέσω των επιθηλιακών κυττάρων και των κυττάρων M, είτε προσλαμβάνονται απευθείας από τα δενδριτικά κύτταρα (ΔΚ). Τα ΔΚ επεξεργάζονται τις πρωτεΐνες

και τα πεπτίδια και τα παρουσιάζουν στα T-κύτταρα και στα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MCH) τάξης II, στους επιχώριους λεμφαδένες. Ανάλογα με τον υποπληθυσμό των ΔΚ που ενεργοποιείται, την έκφραση συνδεδεγμένων μορίων, και άλλων παραγόντων (Εικόνα 1), η επαγόμενη ανοσολογική απάντηση στρέφεται είτε προς την T-ρυθμιστική (T-reg), η οποία προάγει την ανοχή, είτε προς την Th2, η οποία προάγει την ευαισθητοποίηση-αλλεργία.



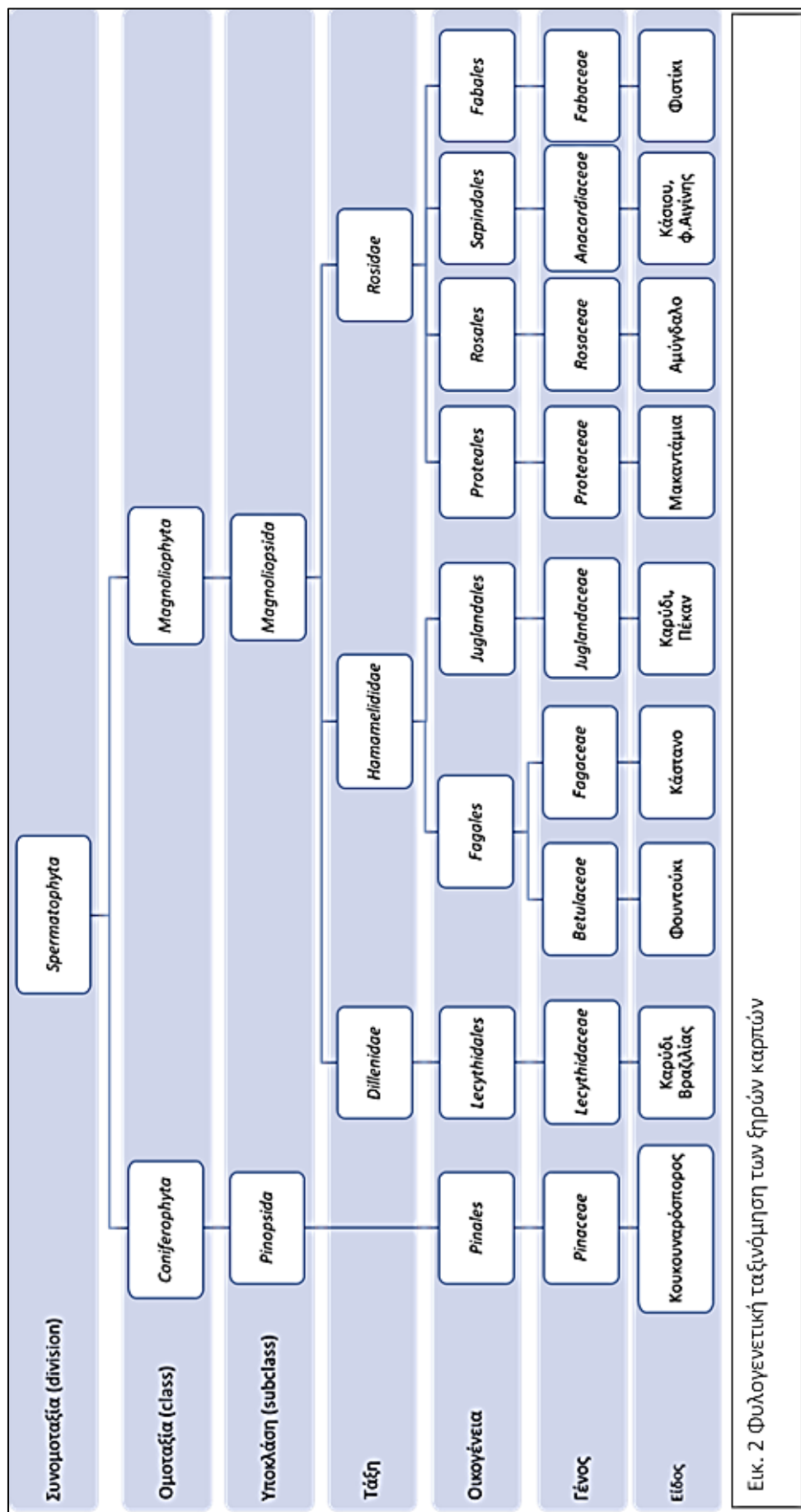
Όταν οι τροφικές πρωτεΐνες παρουσιάζονται στο ανοσοποιητικό σύστημα μέσω του δέρματος και του αναπνευστικού βλεννογόνου, φαίνεται να προάγεται η Th2 ανοσολογική απάντηση, ιδιαίτερα παρουσία συμπαραγόντων, εκ των οποίων η διαταραχή της ακεραιότητας του επιθηλιακού φραγμού και το μικροβίωμα φαίνεται να διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο [12].

Οι πρωτεΐνες των τροφών που μπορούν να δράσουν ως αλλεργιογόνα ονομάζονται και μοριακά ή στοιχειακά αλλεργιογόνα [13, 14].

## 1.2. Ορισμοί και βοτανολογική συγγένεια

Βοτανολογικά καρπός ονομάζεται το γονιμοποιημένο ωοκύτταρο (σπόρος) των αγγειόσπερμων φυτών, το οποίο περιβάλλεται από το περικάρπιο. Ανάλογα με τη σύσταση του περικάρπιου, οι καρποί διακρίνονται σε σαρκώδεις και ξηρούς [15]. Σύμφωνα με τον ορισμό, στους ξηρούς καρπούς ανήκουν το καρύδι, το φουντούκι και η αραχίδα ή αράπικο φιστίκι (εφεξής φιστίκι). Ωστόσο στην καθομιλουμένη, λόγω της παρόμοιας χρήσης στη μαγειρική, ο όρος περιλαμβάνει σπόρια σαρκωδών καρπών, όπως το αμύγδαλο, το κελυφωτό φιστίκι ή φιστίκι Αιγίνης (εφεξής φ. Αιγίνης) και το ανακάρδιο ή κάσιου (εφεξής κάσιου) [16].

Στο εξής ο όρος ξηροί καρποί χρησιμοποιείται όπως στην καθομιλουμένη, ενώ το φιστίκι, το οποίο ανήκει φυλογενετικά στα όσπρια, αναφέρεται χωριστά, σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία. Ως καρποί, αναφέρονται οι ξηροί καρποί και το φιστίκι.



Εικ. 2 Φυλογενετική ταξινόμηση των ξηρών καρπών



### 1.3. Αλλεργιογονικές πρωτεΐνες και διασταυρούμενη αντιδραστικότητα

Χαρακτηριστικό της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς είναι ότι συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν ευαισθητοποίηση (θετικός αλλεργιολογικός έλεγχος) ή κλινική αντιδραστικότητα (εμφάνιση συμπτωμάτων μετά τη βρώση) σε περισσότερους από έναν καρπού. Αυτό συμβαίνει γιατί οι πρωτεΐνες των ξηρών καρπών που μπορούν να δράσουν ως αλλεργιογόνα ανήκουν σε συγκεκριμένες πρωτεϊνικές οικογένειες (Πίν. 1.) [17].

Όσο πιο συγγενή είναι φυλογενετικά τα διάφορα είδη καρπών (Εικ.2), τόσο πιθανότερο είναι οι αλλεργιογονικές πρωτεΐνες να έχουν παρόμοια δομή και να μοιράζονται κοινούς αλλεργιογονικούς επιτόπους που αναγνωρίζονται από την IgE, προκαλώντας διασταυρούμενη ευαισθητοποίηση ή/και αντιδραστικότητα. Όσο μεγαλύτερη είναι η ομολογία μεταξύ των αλλεργιογονικών πρωτεϊνών, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα διασταυρούμενης ευαισθητοποίησης (Εικ. 3).

Οικογένεια	Γνωστά Μοριακά Αλλεργιογόνα					
	φ. Αιγίνης	Κάσιου	Φουντούκι	Καρύδι	Φιστίκι	Αμύγδαλο
2S Αλβουμίνες	Pis v 1	Ana o 3	Cor a 14	Jug r 1	Ara h 2 Ara h 6 Ara h 7	
Βισιλίνες (7/8S)	Pis v 3	Ana o 1	Cor a 11	Jug r 2 Jug r 6	Ara h 1	
Λεγκουμίνες(11S)	Pis v 2 Pis v 5	Ana o 2	Cor a 9	Jug r 4	Ara h 3	Pru du 6
Παθογενετικές πρωτεΐνες 10 (PR-10)- Bet v 1			Cor a 1	Jug r 5	Ara h 8	Pru du 1
Μη ειδικές πρωτεΐνες μεταφορείς λιπιδίων (nsLTP)			Cor a 8	Jug r 3 Jug r 8	Ara h 9 Ara h 16 Ara h 17	Pru du 3
Προφιλίνες			Cor a 2	Jug r 7	Ara h 5	Pru du 4
Ολεοσίνες			Cor a 12 Cor a 13 Cor a 15		Ara h 10 Ara h 11 Ara h 14 Ara h 15	
Ντεφενσίνες					Ara h 12 Ara h 13	

Πίνακας 1: Οικογένειες αλλεργιογόνων των καρπών

Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η διασταυρούμενη αλλεργία που παρατηρείται μεταξύ καρυδιού-πέκαν και φ. Αιγίνης-Κάσιου (Πιν. 2 και Εικ. 3), τα οποία ανήκουν όχι μόνο στην ίδια οικογένεια, αλλά και στο ίδιο γένος (*Juglandaceae* και *Anacardiaceae* αντίστοιχα) [17-20].

2S albumins	11s legumins
Καρύδι- Πέκαν: 88% Κάσιου- φ.Αιγίνης: 66% Φουντούκι-Καρύδι: 60%	Καρύδι-Πέκαν: 95% Κάσιου-φ.Αιγίνης: 79% Φουντούκι-Καρύδι: 73% Καρύδι-φ.Αιγίνης: 58% Καρύδι-Κάσιου: 57% φ.Αιγίνης-Φουντούκι: 55% Κάσιου-Φουντούκι: 54% Καρύδι-Αμύγδαλο: 53% Φουντούκι-Αμύγδαλο: 51%
7s vicilins	
Καρύδι-Πέκαν: 92% Κάσιου-φ.Αιγίνης: 79% Καρύδι-Φουντούκι: 72% φ.Αιγίνης-Φουντούκι: 56% Καρύδι-φ.Αιγίνης: 54% Κάσιου-Φουντούκι: 53%	

Εικόνα 3: Αλλεργιογόνα καρπών με > 50% ομολογία γραμμικής αλληλουχίας.

Ωστόσο, η γραμμική ομολογία των πρωτεϊνών δεν αρκεί πάντα για την πρόβλεψη της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας, αφενός επειδή οι IgE-επίτοποι αποτελούνται από μικρό αριθμό αμινοξέων (20-30) και αφετέρου επειδή η χωροταξική διαμόρφωση του μορίου επηρεάζει την αλλεργιογονικότητά του [21-23].

Πρωτογενής αλλεργία	Αλλεργία σε άλλους καρπούς					
	Καρύδι	Πέκαν	Κάσιου	φ.Αιγίνης	Φουντούκι	Αμύγδαλο
Καρύδι (n=53)	-	34 (64%)	20 (38%)	11 (21%)	11 (21%)	0
Πέκαν (n=34)	34 (100%)	-	14 (41%)	6 (18%)	10 (29%)	0
Κάσιου (n=40)	20 (50%)	14 (35%)	-	26 (65%)	6 (15%)	0
φ.Αιγίνης (n=26)	11 (42%)	6 (23%)	26 (100%)	-	3 (11%)	0
Φουντούκι (n=14)	11 (79%)	11 (79%)	6 (43%)	3 (21%)	-	0
Αμύγδαλο (n=1)	0	0	0	0	0	-

Πίνακας 2: Συχνότητα εμφάνισης συν-αλλεργίας επιβεβαιωμένης με τροφική πρόκληση ή πρόσφατο ιστορικό κλινικής αντίδρασης, σε 83 ασθενείς ηλικίας 3-24 ετών που μελετήθηκαν από την ομάδα του Elizur στο Ισραήλ [17].

#### 1.4. Επιδημιολογία

Η συχνότητα της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς παγκοσμίως κυμαίνεται μεταξύ 0,05% και 4,9%, ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, τις διατροφικές συνήθειες, την ηλικία, και τη φυλή, καθώς και τον τρόπο με τον οποίο ορίζεται κάθε φορά η τροφική αλλεργία [5, 24-27]. Ο επιπολασμός αυξάνει όταν βασίζεται στις αυτό-αναφορές ή στις ευαισθητοποιήσεις (θετικές δερματικές και ορολογικές δοκιμασίες) σε σχέση με τη δοκιμασία πρόκλησης, η οποία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής διάγνωσης [28, 29]. Στην Ευρώπη οι αυτό-αναφορές αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς και στο φιστίκι ανέρχονται στο 1,3% και 2,2% αντίστοιχα, με το φουντούκι να είναι ο συχνότερα εμπλεκόμενος ξηρός καρπός [4]. Ωστόσο, η συχνότητα της επιβεβαιωμένης με δοκιμασία τροφικής πρόκλησης αλλεργίας δεν ξεπερνά το 0,2% και 0,5% αντίστοιχα [30].

Η Ελλάδα εμφανίζει εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά τροφικής αλλεργίας, με μόλις το 2% των παιδιών ηλικίας 7-10 ετών και το 0,3% των ενηλίκων να έχουν πιθανή τροφική αλλεργία [31]. Στον ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό με επιβεβαιωμένη αλλεργία στους καρπούς, οι πιο συχνά εμπλεκόμενοι καρποί είναι το φ.Αιγίνης (24,9%) και το κάσιου (24,5%), και ακολουθούν το φουντούκι (16,1%), το καρύδι (15,4%), το φιστίκι (13,2%) και το αμύγδαλο (2,6%) [32].

Σχετικά με τη διασταυρούμενη αλλεργία, το 86% των ασθενών εμφανίζουν ευαισθητοποίηση, το 35-37% αναφέρουν ιστορικό αλλεργίας και το 14-47% επιβεβαιωμένη με τροφική πρόκληση αλλεργία σε τουλάχιστον έναν ακόμα ξηρό καρπό. Όσον αφορά στους ασθενείς με αλλεργία στο φιστίκι, το 20-30% εμφανίζουν αλλεργία σε τουλάχιστον έναν ξηρό καρπό [1, 3, 17, 28, 29, 33, 34].

#### 1.5. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς είναι αυτή της IgE-μεσολαβούμενης τροφικής αλλεργίας, και χαρακτηρίζεται από την άμεση (εντός λεπτών έως 2 ώρες) εμφάνιση συμπτωμάτων από το δέρμα, το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό, το καρδιαγγειακό και το κεντρικό νευρικό σύστημα, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, μετά τη βρώση του υπεύθυνου καρπού, ενώ συνήθως ηπιότερα συμπτώματα μπορεί να προκύψουν και μέσω εισπνοής ή εξ επαφής.

Η αλλεργία στους ξηρούς καρπούς έχει σχετιστεί με βαριές συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, που εκδηλώνονται άμεσα μετά τη βρώση ακόμα και ελάχιστων ποσοτήτων του υπεύθυνου καρπού [35]. Στην πραγματικότητα όμως η βαρύτητα της προκαλούμενης αλλεργικής αντίδρασης μπορεί να ποικίλλει σημαντικά [36, 37], ανάλογα με τον εμπλεκόμενο καρπό [38], την ευαισθητοποίηση σε διαφορετικές

πρωτεΐνες και την παρουσία συμπαραγόντων [2, 3], ακόμα και από την διαφορετική επεξεργασία των καρπών κατά τη μαγειρική παρασκευή τους [39].

Επιπλέον, σημαντική είναι η διάκριση μεταξύ ευαισθητοποίησης, δηλαδή ανεύρεσης θετικού αλλεργιολογικού ελέγχου, και κλινικής αλλεργίας, της εμφάνισης δηλαδή αλλεργικών συμπτωμάτων κατά τη βρώση του καρπού.

Έτσι το αμύγδαλο, ανεξαρτήτως των τιμών του αλλεργιολογικού ελέγχου, σπάνια εμπλέκεται σε κλινικά σημαντικές αλλεργικές αντιδράσεις. Πιθανόν η ευαισθητοποίηση να προκύπτει δευτερογενώς και η ομολογία των επιτόπων να μην είναι ικανή να προκαλέσει μαζική ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων, ενώ χαρακτηριστικά στερείται 2S και 7S πρωτεϊνών [21, 40]. Αντίθετα το κάσιου, του οποίου οι αλλεργιογονικές πρωτεΐνες είναι κυρίως 2S, 7S και 11S, συνήθως προκαλεί βαριές αναφυλακτικές αντιδράσεις, με εκδήλωση απειλητικών για τη ζωή συμπτωμάτων από το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό σύστημα [41-43].

Το πρωτεϊνικό προφίλ ευαισθητοποίησης των ασθενών, δηλαδή το είδος της πρωτεΐνης του καρπού που αναγνωρίζει το ανοσοποιητικό ως αλλεργιογόνο (Πίν. 1), επηρεάζει την κλινική εικόνα τη αλλεργικής αντίδρασης, ακόμα και στον ίδιο καρπό.

#### **1.5.1 Προφιλίνες:**

Πρόκειται για πρωτεΐνες που δεσμεύουν ακτίνη και συμμετέχουν στην οργάνωση του κυτταροσκελετού [44]. Απαντώνται, ως αλλεργιογόνα, σε όλο το φυτικό βασίλειο, με καλά συντηρημένη δομή ανάμεσα σε διαφορετικά είδη, λειτουργώντας ως παναλλεργιογόνα [45, 46]. Η πρωτογενής ευαισθητοποίηση γίνεται μέσω του αναπνευστικού συστήματος, σε ασθενείς ευαισθητοποιημένους σε κάποιο αερο-αλλεργιογόνο. Οι προφιλίνες είναι πρωτεΐνες θέρμο- και πέψινο-ευαίσθητες, και καταστρέφονται εύκολα κατά την επεξεργασία ή την πέψη των τροφών [47], με αποτέλεσμα, ως τροφικά αλλεργιογόνα, να προκαλούν μόνο ελάχιστον κλινικές αντιδράσεις που περιορίζονται στο στοματοφάρυγγα και στο ανώτερο αναπνευστικό (στοματοφαρυγγικό σύνδρομο), άμεσα μετά την κατανάλωση ωμών καρπών. Η κατανάλωση ψημένων καρπών είναι συνήθως καλά ανεκτή [21].

#### **1.5.2 Παθογενετικές πρωτεΐνες 10 (PR-10) ή Bet v 1-like:**

Όπως οι προφιλίνες, πρόκειται για παναλλεργιογόνα του φυτικού βασιλείου, όπου η πρωτογενής ευαισθητοποίηση αφορά σε κάποια γύρη, κυρίως της σημύδας ή άλλων φηγωδών (φουντουκιά, καστανιά), γεγονός που εξηγεί την επικράτηση του συγκεκριμένου ενδοτύπου στην κεντρική και βόρεια Ευρώπη [21]. Εξάιρεση, όσον αφορά στους καρπούς, αποτελεί η ευαισθητοποίηση στην PR-10 πρωτεΐνη του φουντουκιού (Cor a 1), που μπορεί να είναι πρωτογενής. Ως θέρμο- και πέψινο-

ευαίσθητες πρωτεΐνες, συνήθως προκαλούν ήπια στοματοφαρυγγικά συμπτώματα άμεσα μετά τη βρώση ωμών καρπών. Ωστόσο, σπανίως, οι PR-10 πρωτεΐνες μπορούν να προκαλέσουν σοβαρότερες τροφικές αλλεργικές αντιδράσεις, ιδίως επί:

- Υψηλής ευαισθητοποίησης
- Πολυκλωνικής ανοσολογικής απάντησης
- Βρώσης μεγάλης ποσότητας
- Άδειου στομάχου

Η τροφική αλλεργία που οφείλεται στις προφιλίνες και στις PR-10 πρωτεΐνες περιγράφεται ως αλλεργικό σύνδρομο γύρεων-τροφών (PFAS).

### **1.5.3 Μη ειδικές πρωτεΐνες μεταφορείς λιπιδίων (nsLTP):**

Αποτελούν παναλλεργιογόνα του φυτικού βασιλείου, με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Καθώς πρόκειται για πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην άμυνα των φυτών, η συγκέντρωσή τους στον καρπό ποικίλλει, ανάλογα με τις συνθήκες ανάπτυξης και αποθήκευσης, και το βαθμό ωρίμανσης των φυτών. Επιπλέον η συγκέντρωσή τους διαφέρει μεταξύ των διάφορων τμημάτων του ίδιου καρπού, καθώς συσσωρεύονται στα επιφανειακά στρώματα του φλοιού (φλοιδα) [48]. Η σταθερότητα της δομής και της αλλεργιογονικότητας των nsLTP κατά τη θέρμανση και την πρωτεόλυση ποικίλλει ανάλογα με το φυτό και τον ισότυπο [49]. Όσον αφορά στην τροφική αλλεργία, η πρωτογενής ευαισθητοποίηση φαίνεται να ξεκινά κυρίως από το ροδάκινο [21]. Επιδημιολογικά, η αλλεργία στις nsLTP εμφανίζεται συχνότερα στη νότια Ευρώπη και στη Μεσόγειο.

Οι ιδιαιτερότητες των nsLTP αντικατοπτρίζονται και στην κλινική εικόνα της προκαλούμενης εξ αυτών αλλεργίας, με την εμφάνιση ευρέως φάσματος κλινικών εκδηλώσεων, που εκτείνονται από την πλήρη ανοχή μέχρι την απειλητική για τη ζωή αναφυλαξία, η οποία μεταβάλλεται ακόμα και στον ίδιο ασθενή, για τον ίδιο καρπό, ανάλογα με [49]:

- Τις συνθήκες ανάπτυξης και αποθήκευσης, και το βαθμό ωρίμανσης του καρπού
- Την επεξεργασία (όπως η αποφλοιώση) και την ποσότητα του καρπού
- Την παρουσία συμπαραγόντων, όπως η άσκηση, η λήψη μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, αντιόξινων ή αλκοόλ, η λήψη με κενό στομάχο, η κούραση, το στρες και η εμμηνορρυσία.

Η τροφική αλλεργία που οφείλεται σε στις nsLTP πρωτεΐνες περιγράφεται ως σύνδρομο LTP (LTPs).

#### **1.5.4 Αποθηκευτικές πρωτεΐνες των σπόρων (2S αλβουμίνες, 11S λεγκουμίνες και 7/8S βισιλίνες)**

Έτσι ονομάζονται συλλογικά οι πρωτεΐνες που ανήκουν σε τρεις διαφορετικές οικογένειες, στις 2S αλβουμίνες, στις 11S λεγκουμίνες και στις 7/8S βισιλίνες, οι οποίες παρέχουν θρεπτικά συστατικά και ενέργεια στον αναπτυσσόμενο φυτικό σπόρο. Κοινά χαρακτηριστικά τους είναι η άφθονη παρουσία τους στους ξηρούς καρπούς (έως 40% του πρωτεϊνικού περιεχομένου), τους σπόρους και τα όσπρια, και η εξαιρετική σταθερότητά τους στη θερμική επεξεργασία και την πέψη, ιδιαίτερα των 2S αλβουμινών. Οι 2S αλβουμίνες χαρακτηρίζονται από χαμηλή ομολογία πρωτεϊνικής αλληλουχίας μεταξύ διαφορετικών φυλογενετικά ειδών, ενώ οι 11S και 7/8S από μερική ομολογία.

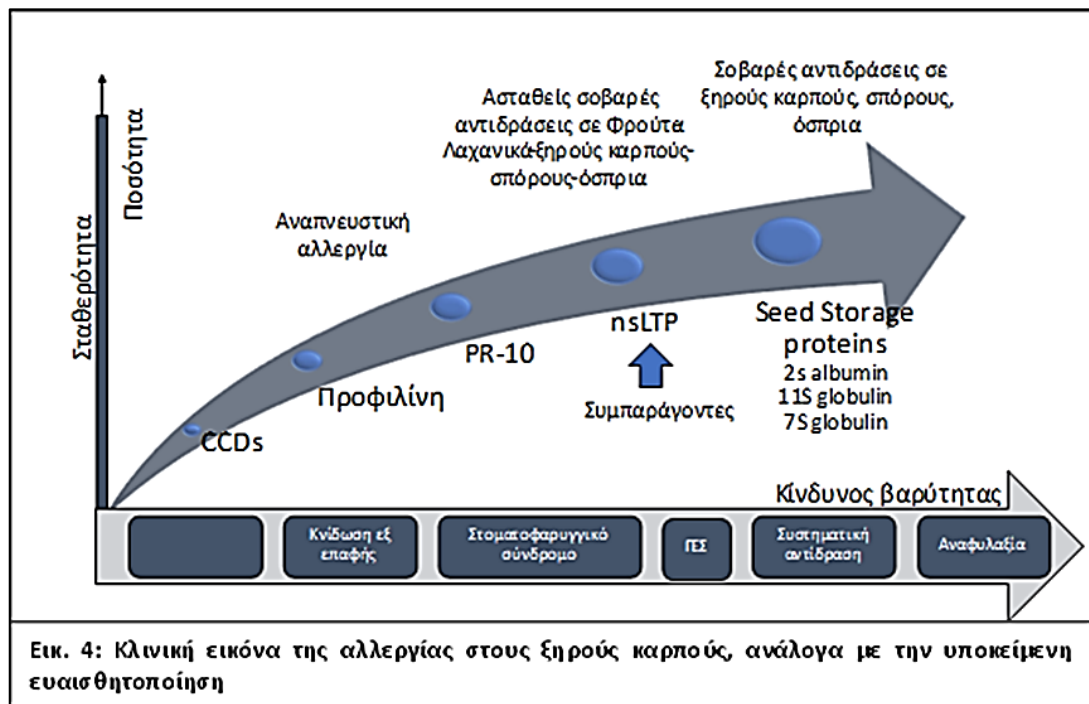
Τα χαρακτηριστικά αυτά καθιστούν τις αποθηκευτικές πρωτεΐνες ως τα σημαντικότερα αλλεργιογόνα των καρπών, που ευθύνονται για σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις [21-23]:

- Λόγω της υψηλής συγκέντρωσης και της σταθερότητάς τους, αρκεί ελάχιστη ποσότητα καρπού, ακόμα και σε επεξεργασμένη μορφή, για την έκλυση αλλεργικών συμπτωμάτων, καθιστώντας τους ασθενείς ευάλωτους σε προϊόντα που περιέχουν ίχνη ή «επιμολύνσεις» ξηρών καρπών.
- Λόγω της χαμηλής ομολογίας, οι 2S αλβουμίνες μπορεί να προκαλέσουν διασταυρούμενη αλλεργία μόνο σε πολύ κοντινά φυλογενετικά είδη, όπως το καρύδι και το πέκαν, ή το κάσιου και το φ. Αιγίνης, και, σε μικρότερο βαθμό το καρύδι και το φουντούκι. Αντίθετα οι 11S και 7S-σφαιρίνες φαίνεται να ευθύνονται για τη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα, τουλάχιστον *in vitro*, όχι μόνο μεταξύ διάφορων καρπών, αλλά και μεταξύ καρπών, οσπρίων και σπόρων [21-23].

#### **1.5.5 Ολεοσίνες**

Πρόκειται για υδρόφοβες πρωτεΐνες που βρίσκονται στα ολεοσώματα των σπόρων [50, 51]. Έχουν απομονωθεί μέχρι στιγμής στο φιστίκι, στο καρύδι και στο φουντούκι, αλλά, ως αλλεργιογόνα, έχουν αναγνωριστεί επίσημα μόνο του φιστικιού και του φουντουκιού [52]. Έχουν εξαιρετική αντοχή στη θερμότητα και τη πέψη, η δε αλλεργιογονικότητά τους φαίνεται να αυξάνεται κατά το καβούρντισμα των καρπών, και έχουν σχετιστεί με την εκδήλωση σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων [53-55].

Συμπερασματικά, η κλινική εικόνα της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, ανάλογα με τους καρπούς και τις πρωτεΐνες στις οποίες είναι ευαίσθητοποιημένος ο ασθενής (Εικ. 4).



## 1.6. Διάγνωση

Η έγκαιρη και σωστή διάγνωση της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς είναι καίριας σημασίας για τον ασθενή, καθώς· εάν διαλάθει, εγκυμονεί ο κίνδυνος, σε επόμενη βρώση, εκδήλωσης απειλητικής για τη ζωή αναφυλαξίας, ενώ εσφαλμένη διάγνωση οδηγεί σε υπερβάλλον φόβο αναφυλαξίας και αναίτιους τροφικούς περιορισμούς που επιβαρύνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η διάγνωση βασίζεται στο λεπτομερές ιστορικό, στην ταυτοποίηση του υπεύθυνου καρπού, και σε ειδικές αλλεργιολογικές δοκιμασίες όπως είναι οι δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού (SPTs), οι ειδικές IgE (sIgE) για τον καρπό και τις επιμέρους πρωτεΐνες του (CRDs), το τεστ ενεργοποίησης βασεοφίλων (BAT) και η δοκιμασία τροφικής πρόκλησης (OFC) [56].

Το λεπτομερές ιστορικό αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της διάγνωσης, και, η σαφής εικόνα με άμεση εκδήλωση συμπτωμάτων, συμβατών με IgE μεσολαβούμενη αλλεργία, μετά τη βρώση συγκεκριμένου καρπού, αρκεί για να θέσει ισχυρά τη διάγνωση. Ο αλλεργιολογικός έλεγχος θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση, θα βοηθήσει στην εκτίμηση κινδύνου αλλεργίας σε άλλους καρπούς και θα καθορίσει τη βέλτιστη αντιμετώπιση για τον συγκεκριμένο ασθενή.

Κατά τον αλλεργιολογικό έλεγχο ουσιαστικής σημασίας είναι η διάκριση μεταξύ ευαισθητοποίησης, δηλαδή θετικών αλλεργικών δοκιμασιών, και αλλεργίας, δηλαδή κλινικής αντιδραστικότητας [57]. Για το σκοπό αυτό έχουν προταθεί διάφορα κατώτατα

όρια στη βιβλιογραφία, τα οποία όμως διαφέρουν ανάλογα με τον πληθυσμό, τη γεωγραφική περιοχή και τη μεθοδολογία [3, 57].

Οι δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού με εμπορικά διαθέσιμα εκχυλίσματα ή με φρέσκους καρπούς καθώς και οι ειδικές IgE έναντι των ξηρών καρπών, λόγω της υψηλής ευαισθησίας και της χαμηλής ειδικότητας, αποτελούν ένα χρήσιμο και άμεσο εργαλείο για τον αποκλεισμό της νόσου (SPT < 3 mm και sIgE < 0,35 kU/L). Ωστόσο, το συγκεκριμένο όριο έχει ως αποτέλεσμα πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα [58]. Τιμές SPT ≥ 8 mm [59] και sIgE ≥ 15kU/L στους καρπούς [60] δηλώνουν κλινική αλλεργία με ακρίβεια > 95%, αλλά έχουν μειωμένη ευαισθησία. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στο όριο των SPT < 3 mm και sIgE < 0,35 kU/L, μπορεί σπάνια να προκύψουν, λόγω καταστροφής ή απουσίας των αλλεργιογόνων από τα εκχυλίσματα (π.χ. ολεοσίνες) [3].

Η μοριακή διαγνωστική (CRDs) ανιχνεύει τις sIgE έναντι των αλλεργιογονικών πρωτεϊνών των ξηρών καρπών και παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την εκτίμηση του κινδύνου αλλεργικής αντίδρασης, τη πιθανή βαρύτητα ενδεχόμενης αντίδρασης, και τη διάκριση πρωτογενούς και δευτερογενούς τροφικής αλλεργίας (βλέπε κλινική εικόνα) [61]. Η ανεύρεση θετικών τιμών στις αποθηκευτικές πρωτεΐνες χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση πρωτογενούς κλινικής αλλεργίας [57].

Το Ana ο 3 υπερτερεί διαγνωστικά των SPTs και sIgEs στο κάσιου, με ειδικότητα και ευαισθησία > 90% στο όριο των 0,3-0,35 kU/L [62-64].

Το ίδιο ισχύει και για τις αποθηκευτικές πρωτεΐνες του φουντουκιού, Cor a 9 και Cor a 14, χωρίς όμως οι μελέτες να έχουν καταλήξει σε κοινή οριακή τιμή [65-68]. Επιπλέον η ηλικία φαίνεται να επηρεάζει τη διαγνωστική τους αξία, με την ειδικότητα του Cor a 9 να μειώνεται με την ηλικία και του Cor a 14 να αυξάνεται [68].

Αντίθετα για το καρύδι η διαγνωστική αξία των Jug r 1 και Jug r 4 είναι παρόμοια με αυτή του SPT [18, 69, 70].

Η διαγνωστική αξία των CRDs στις αποθηκευτικές πρωτεΐνες του φ. Αιγίνης και του αμυγδάλου δεν έχει μελετηθεί, ωστόσο για τη διάγνωση της αλλεργίας στο φ. Αιγίνης χρησιμοποιείται το Ana ο 3, λόγω της μεγάλης πρωτεϊνικής ομολογίας των καρπών [63].

Η δοκιμασία ενεργοποίησης βασεοφίλων (BAT) ελέγχει τη λειτουργική απάντηση του ανοσοποιητικού στη διέγερση με το αλλεργιογόνο, η οποία δεν εξαρτάται μόνο από τις τιμές της sIgE, αλλά και από ειδικότητα και τη συνάφεια της σύνδεσης αντιγόνου-αντισώματος [75]. Έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διάκριση μεταξύ αληθούς αλλεργίας και μη ενεργούς κλινικά ευαισθητοποίησης, ιδιαίτερα όταν τα αποτελέσματα



του λοιπού αλλεργιολογικού ελέγχου κατατάσσουν τους ασθενείς στην «γκρίζα ζώνη», ή βρίσκονται σε ασυμφωνία με το κλινικό ιστορικό [71-74].

Σε ασθενείς με αμφίβολα SPTs, (μεταξύ 3 και 12 mm), το BAT διέκρινε του αληθώς αλλεργικούς στις οριακές τιμές ενεργοποίησης 2% για το κάσιου (ευαισθησία 0,77 και ειδικότητα 0,93), 5,8% για το φ. Αιγίνης (ευαισθησία 0,77 και ειδικότητα 0,88), 3,4% για το φουντούκι (ευαισθησία 1,0 και ειδικότητα 0,83), 6,4% για το καρύδι (ευαισθησία 0,8 και ειδικότητα 0,88) και 2,7% για το πέκαν (ευαισθησία 0,74 και ειδικότητα 0,83) [17]. Μειώνοντας το διαγνωστικό όριο για το φουντούκι στο 1,7% η ειδικότητα αυξάνεται στο 0,97, χωρίς να μειωθεί η ευαισθησία [68]. Καθώς η μέθοδος δεν είναι ακόμα ευρέως κλινικά διαθέσιμη, χρησιμοποιείται μόνο όταν ο λοιπός αλλεργιολογικός έλεγχος δε θέτει με σαφήνεια τη διάγνωση, προκειμένου να αποφευχθεί η δοκιμασία πρόκλησης. Επίσης οι μελέτες στους ξηρούς καρπούς είναι περιορισμένες, οπότε τα αναφερόμενα διαγνωστικά όρια θα πρέπει να υιοθετούνται με προσοχή.

Η δοκιμασία τροφικής πρόκλησης συνίσταται στην ελεγχόμενη βρώση του ύποπτου καρπού, υπό συνεχή ιατρική παρακολούθηση, σε κατάλληλα εξοπλισμένο χώρο και θέτει αναμφίβολα τη διάγνωση [75-77]. Όμως, ως διαδικασία, απαιτεί ιδιαίτερη εξειδίκευση και οργάνωση, είναι χρονοβόρα, και εκθέτει τον ασθενή στον κίνδυνο αλλεργικής αντίδρασης [78], με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται μόνο σε περιπτώσεις διάφορο-διαγνωστικής αμφιβολίας.

### **1.7. Φυσική πορεία**

Η φυσική πορεία της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, και, όπως και στην επιδημιολογία, τα υπάρχοντα δεδομένα βασίζονται κυρίως σε αυτό-αναφορές και στην ανεύρεση θετικών ευαισθητοποιήσεων.

Η κλινική αντιδραστικότητα εμφανίζεται συνήθως νωρίς στη ζωή, περί τα 2 έτη, και συμπίπτει με την ηλικία εισαγωγής των ξηρών καρπών στη διατροφή του παιδιού [33, 79, 80]. Οι αλλεργιολογικές δοκιμασίες μπορεί να ανευρεθούν θετικές ακόμα νωρίτερα, πριν τον πρώτο χρόνο ζωής [33], ενώ ο αριθμός των ευαισθητοποιήσεων και της κλινικής αλλεργίας φαίνεται να αυξάνει με την ηλικία [33, 80].

Εξαίρεση αποτελούν οι ασθενείς με μονοευαισθησία σε παναλλεργιογόνα των ξηρών καρπών (nsLTP, προφιλίνη και PR-10), όπου η τροφική αλλεργία εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία, και, στην περίπτωση της προφιλίνης και της PR-10, ακολουθεί, συνήθως, την ευαισθητοποίηση σε άερο-αλλεργιογόνα γύρεων [21].

Η αλλεργία στους ξηρούς καρπούς, σε αντίθεση με τρόφιμα όπως το γάλα και το αυγό, θεωρείται ότι συνήθως επιμένει ισόβια [61]. Πρόσφατες όμως μελέτες [81-83] δείχνουν ότι, ανάλογα με τη μέθοδο και τον πληθυσμό, στο 9-39% των παιδιών η αλλεργία στους ξηρούς καρπούς θα υποστρέψει με το χρόνο. Η απουσία αποτοπικής

δερματίτιδας και αλλεργίας σε άλλα τρόφιμα φαίνεται να είναι καλοί προγνωστικοί παράγοντες.

### **1.8. Αντιμετώπιση**

Η αντιμετώπιση της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς ταυτίζεται με αυτή οποιασδήποτε IgE-μεσολαβούμενης τροφικής αλλεργίας [56, 58, 84]. Παραδοσιακά βασίζεται σε δυο άξονες:

#### *a. Αναγνώριση και άμεση φαρμακευτική αντιμετώπιση αλλεργικών αντιδράσεων*

Η εκπαίδευση των ασθενών, με γραπτές οδηγίες, στην αναγνώριση των συμπτωμάτων και την ανάλογη αντιμετώπιση της αλλεργικής αντίδρασης, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της διαχείρισης της τροφικής αλλεργίας. Η έγκαιρη αυτό-χορήγηση αδρεναλίνης μπορεί να αποβεί σωτήρια για τη ζωή του ασθενούς [85, 86].

#### *b. Ελαχιστοποίηση κινδύνου επόμενης αλλεργικής αντίδρασης*

Παραδοσιακά οι ασθενείς με αλλεργία στους ξηρούς καρπούς εκπαιδεύονται στην αποφυγή κατανάλωσης των ξηρών καρπών, ακόμα και σε ίχνη, το οποίο συμπεριλαμβάνει την ανάγνωση των συστατικών προπαρασκευασμένων τροφίμων, την αναγνώριση παρασκευών που μπορεί να περιέχουν τον καρπό «κρυμμένο», όπως πραλίνες, σάλτσες, καρυκεύματα, και την αποφυγή κατανάλωσης προϊόντων από μέρη με υψηλό κίνδυνο επιμόλυνσης, όπως οι φούρνοι και τα ζαχαροπλαστεία [56].

Παλαιότερα η σύσταση αποφυγής αφορούσε σε όλους τους καρπούς, ανεξαρτήτως του αλλεργιολογικού ελέγχου και της κλινικής αντιδραστικότητας [87]. Η προσέγγιση αυτή βασιζόταν αφενός στη πιθανή διασταυρούμενη αντιδραστικότητα, και αφετέρου στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου επιμολύνσεων [1], και στόχο είχε τη μέγιστη προστασία των ασθενών από πιθανές αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Τα τελευταία χρόνια, υπό το φως νέων δεδομένων, η προσέγγιση αυτή έχει αναθεωρηθεί. Τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτη [88], έδειξαν ότι η πρώιμη (πριν τους 11 μήνες ζωής) εισαγωγή φιστικιού στη διατροφή μείωσε την εμφάνιση αλλεργίας στο φιστίκι κατά 70-86% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν για άλλα αλλεργιογόνα τρόφιμα [89, 90] και οδήγησαν στη θεωρία της προαγωγής της τροφικής αλλεργίας μέσω της αποφυγής κατανάλωσης αλλεργιογόνων τροφών, ανατρέποντας την έως τότε πεποίθηση.

Παράλληλα, μελέτες έδειξαν ότι ο αριθμός των ξηρών καρπών στους οποίους οι ασθενείς εμφανίζουν αλλεργία αυξάνεται με την ηλικία, και ότι η διασταυρούμενη αλλεργία μεταξύ των καρπών περιορίζεται σε κοντινά φυλογενετικά είδη [17, 33, 80, 91]. Με βάση τα δεδομένα αυτά, σχηματίστηκε η αντίληψη ότι η αποφυγή όλων των ξηρών καρπών συμβάλλει στην διασπορά της αλλεργίας και σε προηγουμένως ανεκτούς ξηρούς καρπούς, και, πλέον, η εναλλακτική της τακτικής κατανάλωσης μη

συγγενών καρπών, μετά από κατάλληλη αλλεργιολογική εκτίμηση, προτείνεται από τις επιστημονικές κοινότητες [1, 2, 56, 58, 61, 84, 87].

Η πλέον σύγχρονη και καινοτόμα μέθοδος αντιμετώπισης της τροφικής αλλεργίας είναι η ανοσοθεραπεία, η οποία αναπτύσσεται λεπτομερώς σε επόμενο κεφάλαιο. Συνοπτικά η μέθοδος βασίζεται στην ελεγχόμενη χορήγηση σταδιακά αυξανόμενων ποσοτήτων της υπεύθυνης τροφής ώστε να επιτευχθεί μια κατάσταση ανοχής [92]. Η αρχή της έγκειται στη συνεχή διέγερση του ανοσιακού συστήματος μέσω καθημερινής κατανάλωσης του υπεύθυνου τροφίμου σε δόσεις μικρότερες του ουδού έκλυσης συμπτωμάτων και στη συνέχεια τη σταδιακή αύξηση της χορηγούμενης ποσότητας μέχρι την επίτευξη μιας επιθυμητής δόσης συντήρησης [93, 94]. Συνακόλουθα, επάγεται μια παροδική κατάσταση απευαισθητοποίησης που κλινικά μεταφράζεται σε αύξηση της μέγιστης ανεκτής ποσότητας και σε προστασία από τυχαίες εκθέσεις στο υπεύθυνο τρόφιμο [95], γεγονός που βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και της οικογένειάς τους [96]. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου υποστηρίζεται από πολλές μελέτες, και κυρίως αφορά στο γάλα, στο αυγό, και στο αράπικο φιστίκι [97-115]. Πρόσφατα εγκρίθηκε η κυκλοφορία συγκεκριμένου σκευάσματος για την ανοσοθεραπεία στο φιστίκι. Ωστόσο οι μελέτες για την εφαρμογή της μεθόδου στην αλλεργία στους ξηρούς καρπούς σπανίζουν.

### **1.9. Επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών**

Όπως κάθε τροφική αλλεργία, έτσι και η αλλεργία στους καρπούς επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους [116, 117]. Ο φόβος τυχαίων εκθέσεων στο αλλεργιογόνο από τρόφιμα που έχουν παρασκευαστεί από τρίτους δημιουργεί άγχος και επηρεάζει την κοινωνική ζωή [118-121], οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μοναχικότητας των ασθενών [122]. Η ψυχολογική επιβάρυνση φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε άτομα που έχουν βιώσει μια απειλητική για τη ζωή αναφυλαξία, ενώ η εμπειρία πολλαπλών αντιδράσεων στο παρελθόν, και η αβεβαιότητα του ασθενούς για το αν θα μπορέσει να αντιμετωπίσει την αντίδραση έγκαιρα και αποτελεσματικά, επιδεινώνουν το άγχος [123-125].

Οι περισσότερες μελέτες εξετάζουν την επίδραση της αλλεργίας στο φιστίκι στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η αλλεργία στους ξηρούς καρπούς φαίνεται να επιβαρύνει κοινωνικά και συναισθηματικά τα παιδιά, αλλά οι αναφορές σπανίζουν [126, 127].

Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της τροφικής αλλεργίας είναι χαμηλός, και η ειδικότητα της αλλεργιολογίας παρέχεται από εξειδικευμένους ιατρούς, όχι μόνο σε τριτοβάθμια και πανεπιστημιακά νοσοκομεία, αλλά και πρωτοβάθμια, από ιδιώτες. Ωστόσο, οι Έλληνες ενήλικες με τροφική αλλεργία αναφέρουν χειρότερη ποιότητα

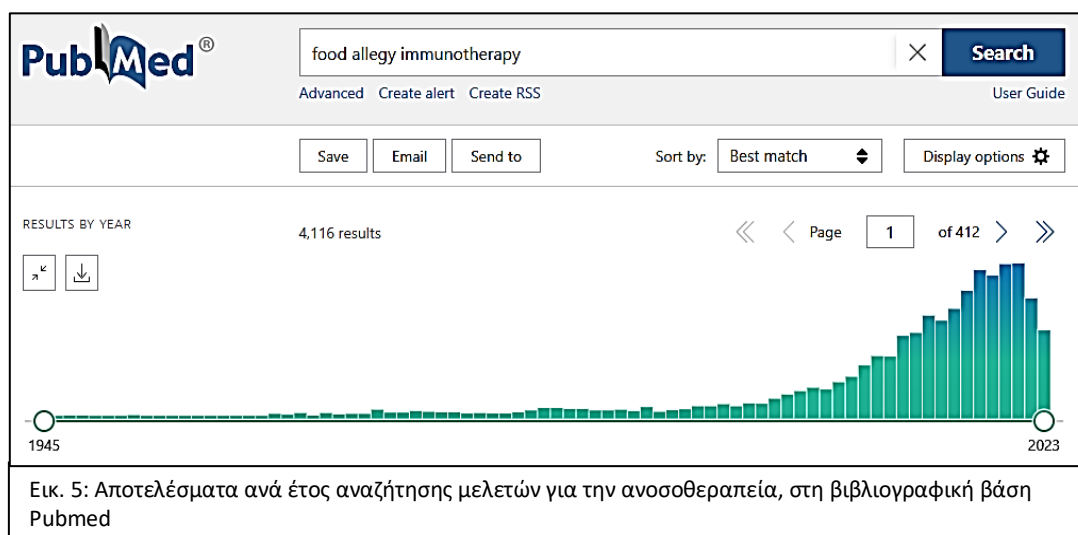
ζωής από τους περισσότερους Ευρωπαίους. Η επίδραση της τροφικής αλλεργίας συγκεκριμένα σε ξηρούς καρπούς, στον ελληνικό πληθυσμό, δεν είχε μελετηθεί μέχρι πρόσφατα [126].

## 2. Η ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΩΣ ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ

Ως ανοσοθεραπεία στα αλλεργιογόνα ορίζεται η επαναλαμβανόμενη χορήγηση στον ασθενή, με ελεγχόμενο τρόπο, μιας μικρής ποσότητας του υπεύθυνου για την αλλεργική αντίδραση αντιγόνου, σε συχνές δόσεις, για μεγάλο χρονικό διάστημα (έτη), με σκοπό την ανάπτυξη ανοχής ή απευαισθητοποίησης και τη μείωση της σοβαρότητας των αλλεργικών αντιδράσεων [128].

Η μέθοδος χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της αναπνευστικής αλλεργίας για περισσότερο από εκατό έτη, και για την αντιμετώπιση της αλλεργίας στο δηλητήριο των υμενοπτέρων, για περισσότερο από σαράντα. Το κλασικό πρωτόκολλο ανοσοθεραπείας περιλαμβάνει τη φάση ανόδου, όπου χορηγούνται μικρές, σταδιακά αυξανόμενες δόσεις του αλλεργιογόνου, και τη φάση συντήρησης, διάρκειας 3-5 ετών, ώστε να επιτευχθεί μια κατάσταση ειδικής για το αλλεργιογόνο ανοχής, που διαρκεί χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας [129].

Αν και η πρώτη αναφορά εφαρμογής της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση της τροφικής αλλεργίας ανάγεται στο 1908 [130], οι επόμενες προσπάθειες εγκαταλείφθηκαν λόγω συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου ενός θανάτου [131, 132]. Ωστόσο, την τελευταία δεκαετία, πληθώρα άρθρων εξετάζουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μεθόδου (Εικ. 5), με το τροφικό αλλεργιογόνο



να χορηγείται από του στόματος (OIT), υπογλώσσια (SLIT), επιδερμικά (EPIT), υποδόρια (SCIT), ακόμα και ενδολεμφικά (ILIT) [129]. Η OIT αποτελεί τη πιο μελετημένη οδό, με πολλές επιστημονικές εταιρείες να τη συμπεριλαμβάνουν στις επίσημες οδηγίες τους ως εναλλακτική για την αντιμετώπιση της τροφικής αλλεργίας,

τουλάχιστον σε συγκεκριμένα τρόφιμα [133, 134], ενώ για το φιστίκι, υπάρχει πλέον εγκεκριμένο προϊόν για την κλινική εφαρμογή της μεθόδου [126].

## 2.1. Ορισμοί

Η ανοσοθεραπεία στα τρόφιμα ακολουθεί τις βασικές αρχές ανοσοθεραπείας στα κλασικά αλλεργιογόνα. Κατά τη φάση ανόδου χορηγούνται στον ασθενή εξαιρετικά μικρές δόσεις, μικρότερες του ουδού έκλυσης συμπτωμάτων. Οι δόσεις αυξάνονται σταδιακά και ελεγχόμενα, μέχρι να επιτευχθεί μια δόση συντήρησης, η οποία δίνεται καθημερινά στον ασθενή, για απροσδιόριστο χρονικό διάστημα.

Αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι η απευαισθητοποίηση, δηλαδή η αύξηση του ουδού αντιδραστικότητας στο τροφικό αντιγόνο. Όταν η αύξηση του ουδού είναι τέτοια ώστε να επιτρέπει την κατανάλωση μιας μερίδας τροφίμου χωρίς την εκδήλωση συμπτωμάτων, η απευαισθητοποίηση είναι πλήρης. Όταν ο ουδός αυξάνεται σε σχέση με τον προ της θεραπείας, η απευαισθητοποίηση είναι μερική [135].

Η ποσότητα της χορηγούμενης δόσης συντήρησης διαφέρει ανάλογα με την οδό χορήγησης και το προσδοκώμενο αποτέλεσμα. Στην ΟΙΤ οι δόσεις κυμαίνονται συνήθως από 300-5000 mg πρωτεΐνης, στη SLIT είναι της τάξης των 2-7 mg, ενώ στην EPIT, 100-500 μg [136]. Όσον αφορά την έκβαση, η πλήρης απευαισθητοποίηση και η εισαγωγή του τροφίμου στη διατροφή απαιτεί συνήθως υψηλές δόσεις, ενώ η προστασία από τυχαίες αντιδράσεις επιτυγχάνεται και με χαμηλότερες δόσεις.

Η προκαλούμενη απευαισθητοποίηση είναι παροδική κατάσταση και η διατήρησή της απαιτεί την τακτική κατανάλωση του τροφίμου σε συχνότητα και ποσότητα που δεν είναι ακόμα σαφώς καθορισμένη [137]. Η διατήρηση της μη-αντιδραστικότητας μετά τη διακοπή της ΟΙΤ, για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, 1-12 μήνες, ονομάζεται παρατεταμένη μη-απαντητικότητα (SU-Sustained unresponsiveness) ή ύφεση [95, 138-141]. Η SU εξαρτάται από το χρόνο αποχής από τη θεραπεία, και δεν ταυτίζεται με την ανοχή, η οποία είναι ανεξάρτητη της ποσότητας και της συχνότητας της κατανάλωσης, και είναι φυσική διαδικασία [13]. Για αλλεργιογόνα τα οποία εμπεριέχονται στο καθημερινό διαιτολόγιο, όπως τα σιτηρά, το γάλα και το αυγό, η τακτικότητα κατανάλωσης είναι εύκολη και αυθόρμητη και η SU επιτυγχάνεται εύκολα. Αντίθετα η διατήρηση της απευαισθητοποίησης σε τρόφιμα που καταναλώνονται σπανιότερα, όπως τα φάρια και οι ξηροί καρποί, είναι μια συνειδητή και ενεργητική διαδικασία. Ευνοϊκοί προγνωστικοί δείκτες για μακροχρόνια διατήρηση της SU αποτελούν η νεαρή ηλικία, οι χαμηλές αρχικές τιμές sIgE, και η πρώιμη μείωση του BAT κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας (δες παρακάτω) [142].

## **2.2. Παθοφυσιολογικές αρχές**

Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην επίτευξη της απευαισθητοποίησης και της SU δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως. Τα περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα αφορούν σε από του στόματος ανοσοθεραπεία στο το φιστίκι.

### **2.2.1 T-κύτταρα**

Τα Th2 κύτταρα, και ιδιαίτερα ο υποπληθυσμός Th2A, έχουν κεντρικό ρόλο στην αλλεργική φλεγμονή. Η επίδραση της ανοσοθεραπείας στο συγκεκριμένο πληθυσμό αποτελεί αντικείμενο έντονου ερευνητικού ενδιαφέροντος, καθώς οι επαγόμενες μεταβολές μπορεί να οδηγήσουν σε απόκτηση ανοχής.

Η αρχική υπόθεση ότι η ανοσοθεραπεία προκαλεί στροφή της ανοσολογικής απάντησης σε Th1, δεν έχει επαληθευτεί [143]. Αντίθετα, ενώ στα αρχικά στάδια παρατηρείται αύξηση των αντιγονοειδικών Th2 κυττάρων, σταδιακά τα επίπεδα και η ενεργότητα των κυττάρων αυτών μειώνονται, σε άμεση συσχέτιση με την έκβαση της ανοσοθεραπείας [144]. Ωστόσο δεν είναι ακόμα σαφές εάν οι παρατηρούμενες αλλαγές οφείλονται σε εξάντληση, εξάλειψη ή ανενεργία των Th2 κυττάρων, ούτε έχει διευκρινιστεί ο υποκείμενος μηχανισμός [142]. Πιθανολογείται ότι η παραγωγή IL-10 είτε από Treg είτε από Breg επαγόμενα κύτταρα μπορεί να οδηγεί τις μεταβολές αυτές [143].

Ως προς την κινητική των Treg κυττάρων, δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των μελετών, με άλλες να παρατηρούν αύξηση, άλλες μείωση και άλλες καμία μεταβολή στους πληθυσμούς κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας [128, 142]. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στη χρήση διαφορετικών δεικτών αναγνώρισης των ειδικών Treg πληθυσμών, αλλά και στην επαγωγή διαφορετικών υποπληθυσμών, ανάλογα με την οδό χορήγησης της ανοσοθεραπείας [143].

### **2.2.2 B-κύτταρα και χυμική ανοσία**

Κατά τα αρχικά στάδια της ανοσοθεραπείας, η συνεχής χορήγηση του αλλεργιογόνου ενεργοποιεί τα ειδικά B-κύτταρα, με αποτέλεσμα να αυξάνονται παροδικά τα επίπεδα της sIgE, τα οποία στη συνέχεια βαίνουν μειούμενα [145, 146]. Αντίθετα τα επίπεδα της sIgG4 και της sIgA συνεχώς αυξάνονται, ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης μνημονικών B-κυττάρων και πλασματοκυττάρων [143].

Οι μεταβολές των επιπέδων της sIgE κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας δε σχετίζονται με την έκβαση, όμως, οι προ ανοσοθεραπείας χαμηλές τιμές αυξάνουν την πιθανότητα επίτευξης SU. Το αντίθετο συμβαίνει με τα επίπεδα της sIgG4, όπου, ανεξαρτήτως αρχικών τιμών, η αύξησή τους κατά την AIT σχετίζεται με τη SU [128].

Πιθανολογείται ότι τα sIgG4 αντισώματα λειτουργούν καταστέλλοντας την ενεργοποίηση μαστοκυττάρων και βασεοφίλων είτε εμποδίζοντας ανταγωνιστικά τη σύνδεση αντιγόνου-sIgE, είτε μέσω σύνδεσης στον ανασταλτικό υποδοχέα υψηλής συγγένειας FcγRIIb της επιφάνειας των κυττάρων [137]. Η αύξηση της sIgA έχει σχετιστεί με την επιτυχία της ΑΙΤ, πιθανόν εμποδίζοντας την πρόσληψη του τροφικού αλλεργιογόνου από τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου [128, 137, 144].

Τέλος, η ανοσοθεραπεία φαίνεται να προκαλεί σωματικές υπερμεταλλάξεις των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών στα Β-κύτταρα, μεταβάλλοντας τη συνάφεια και τη συγγένεια του δεσμού ανοσοσφαιρίνης-αντιγόνου [147-149].

### **2.2.3 Βασεόφιλα και μαστοκύτταρα**

Οι πρώτες μεταβολές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας, και έχουν σχετιστεί με κλινική απευαισθητοποίηση, είναι η μείωση των δερματικών δοκιμασιών *in vivo* (μαστοκύτταρα) και του τεστ ενεργοποίησης των βασεοφίλων *ex vivo*.

Η μειωμένη αντιδραστικότητα των βασεοφίλων δε σχετίζεται με τα επίπεδα της ειδικής IgE, και δεν είναι αντιγονο-ειδική, αλλά ειδική για το μονοπάτι ενεργοποίησης μέσω IgE. Πιθανόν αυτή η καταστολή να οφείλεται στη δέσμευση της ειδικής IgG4 στον ανασταλτικό υποδοχέα υψηλής συγγένειας FcγRIIb των βασεοφίλων [143, 144]. Η μειωμένη ενεργοποίηση φαίνεται να είναι παροδική και εξαρτάται από τη συνεχή έκθεση στο αλλεργιογόνο, ωστόσο, η εμφάνισή της νωρίς κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας, αποτελεί καλό προγνωστικό παράγοντα για την απόκτηση παρατεταμένης μη απαντητικότητας [142].

Η απευαισθητοποίηση των μαστοκυττάρων είναι λιγότερο μελετημένη, λόγω της δυσκολίας συλλογής τους από ανθρώπους. Μελέτες σε ποντικούς δείχνουν την εσωτερίκευση των υποδοχέων sIgE και την αναστολή μεταβίβασης σημάτων αποκοκκίωσης ως πιθανούς μηχανισμούς [143].

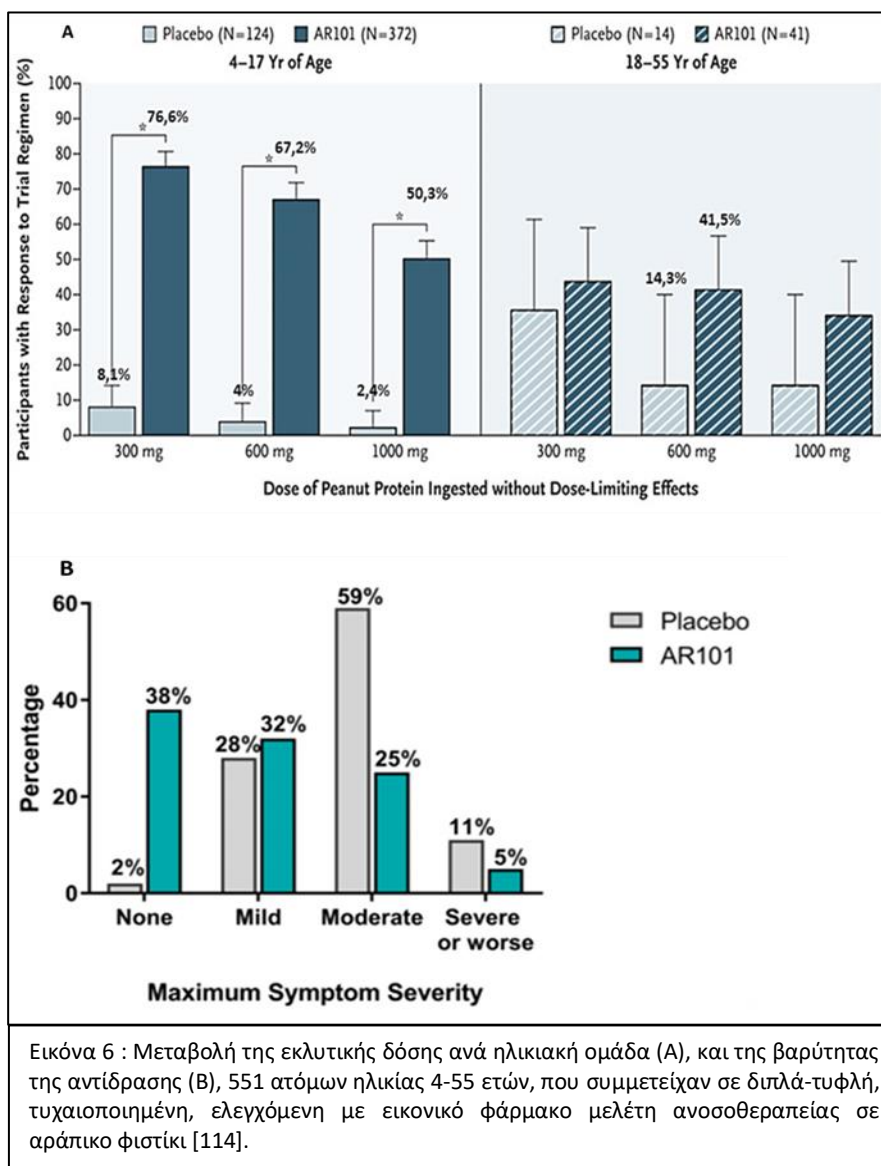
## **2.3. Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια**

### **2.3.1. Από του στόματος ανοσοθεραπεία (ΟΙΤ)**

Αποτελεί την περισσότερο μελετημένη και εφαρμοσμένη μορφή τροφικής ανοσοθεραπείας, ειδικά όσον αφορά το γάλα, το αυγό, τα σιτηρά και το φιστίκι. Ως «όχημα» για την ανοσοθεραπεία χρησιμοποιείται συνήθως το ίδιο το τρόφιμο κονιορτοποιημένο, ενώ για το φιστίκι κυκλοφορεί πλέον προζυγισμένη κάψουλα εγκεκριμένη από τους FDA, EMA και NICE [150].



Η αποτελεσματικότητα της ΟΙΤ στην απευαισθητοποίηση, πλήρη ή μερική, των ασθενών, είναι καλά τεκμηριωμένη από πρόσφατες μετά-αναλύσεις [97, 151, 152]. Τα ποσοστά επιτυχίας διαφέρουν ανάλογα με το αλλεργιογόνο (68% στο φιστίκι και το γάλα, 84% στο αυγό), το χρονικό διάστημα της ΟΙΤ [153], την ηλικία, και την αρχική αλλεργιολογική εκτίμηση του ασθενούς [154]. Φτάνοντας στη δόση συντήρησης οι ασθενείς ανέχονται μεγαλύτερες ποσότητες του τροφίμου, και, σε περίπτωση αντίδρασης, η βαρύτητα να είναι μικρότερη [114, 155, 156] (Εικ 6).

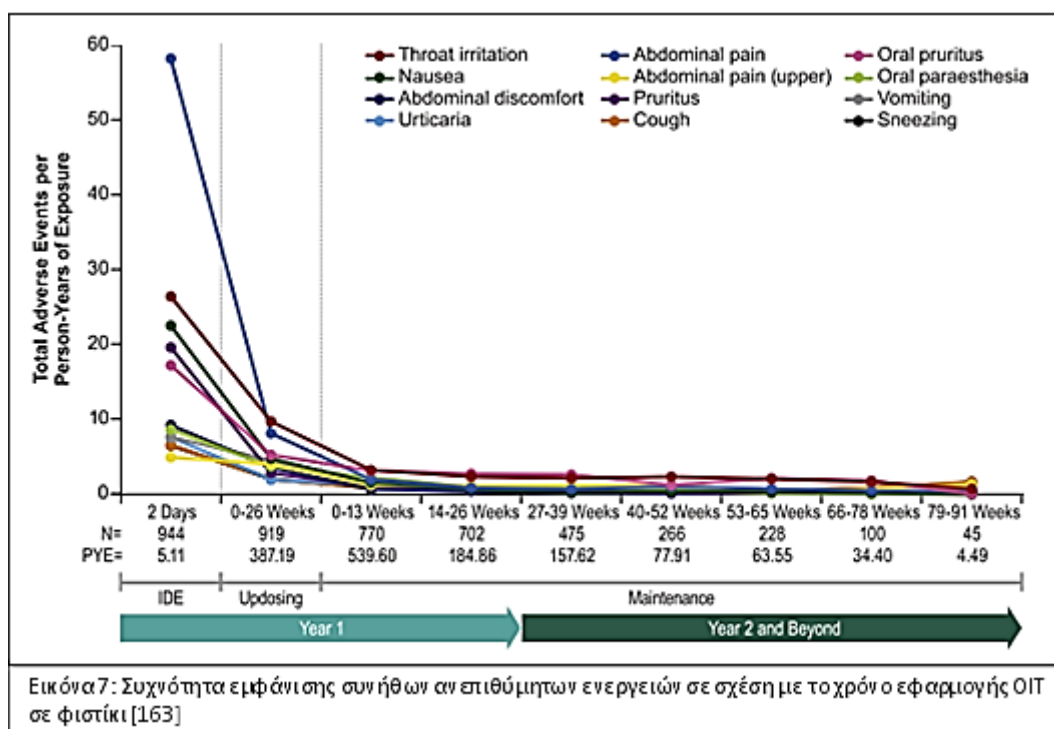


Η πιθανότητα επίτευξης SU επίσης ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των μελετών και του υπό θεραπεία τροφίμου. Στο γάλα, στο αυγό και στα σιτηρά, λόγω της ευνοϊκής φυσικής πορείας της αλλεργίας, αλλά και της εύκολης έκθεσης με το σύνηθες διαιτολόγιο, είναι συχνά επιτυχής. Αντίθετα σε τρόφιμα όπως το φιστίκι τα ποσοστά επιτυχίας φαίνεται να μειώνονται όσο αυξάνεται ο χρόνος διακοπής της ΟΙΤ [157].

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι συχνές, ιδιαίτερα τους πρώτους μήνες θεραπείας (72% των ασθενών), και συνήθως συμπεριλαμβάνουν υποκειμενικά ή αντικειμενικά συμπτώματα, με συχνότερη εντόπιση το γαστρεντερικό (διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος) (65%), αλλά και γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις (42%). [158]. Οι περισσότερες είναι ήπιες (85%) ή μέτριες (15%) βαρύτητας, ωστόσο δεν είναι σπάνιες και οι σοβαρές αντιδράσεις που απαιτούν χορήγηση αδρεναλίνης [97, 152, 155, 158, 159]. Επιβαρυντικοί παράγοντες για την εμφάνισή σοβαρών αντιδράσεων αποτελούν η μεγαλύτερη ηλικία, προϋπάρχουσες αλλεργικές συνοσηρότητες, η βαρύτητα της αλλεργίας, όπως προκύπτει από την αρχική αλλεργιολογική εκτίμηση, αλλά και το είδος του τροφίμου, η επιδιωκόμενη δόση συντήρησης, η ύπαρξη συμπαραγόντων και η συμμόρφωση [160-163].

Η συχνότητα εμφάνισης επιβραδυνόμενων αντιδράσεων, δηλαδή αντιδράσεων που δεν εμφανίζονται αμέσως μετά την κατανάλωση της τροφής, είναι ακόμη σπανιότερη, με συχνότερη την ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα στο 2-5% των ασθενών, η οποία υποστρέφει με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της ΟΙΤ.

Η βαρύτητα ή η επιμονή των ανεπιθύμητων αντιδράσεων οδηγεί λιγότερο από το 10% των ασθενών στη διακοπή της ΟΙΤ [151]. Επιπλέον η συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων φαίνεται να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου [164] (Εικ. 7).



Θα πρέπει να έχουμε υπόψιν ότι οι περισσότερες μελέτες της ΟΙΤ αφορούν παιδιά και φαίνεται ότι όσο μικρότερη είναι ηλικία έναρξης, τόσο αυξάνεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια [165-167], πιθανόν λόγω της μεγαλύτερης "πλαστικότητας" του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, η πιθανότητα αυτόματης υποστροφής της τροφικής αλλεργίας, λόγω φυσικής πορείας, δεν μπορεί να αποκλειστεί στις μικρές ηλικίες.

### **2.3.2. Επιδερμική (EPIT) και υπογλώσσια (SLIT) ανοσοθεραπεία**

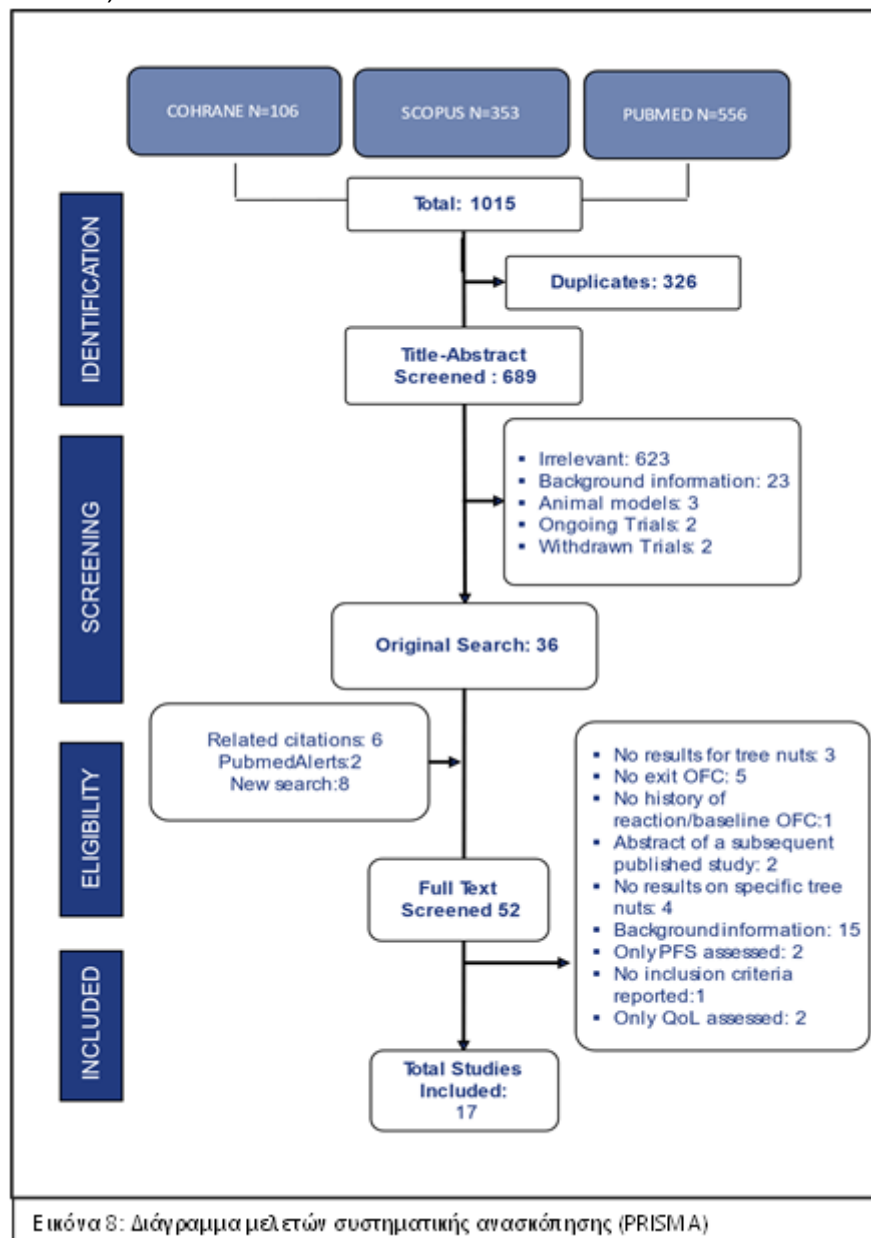
Πρόκειται για λιγότερο μελετημένες οδούς χορήγησης ανοσοθεραπείας στα τρόφιμα, με τις διαθέσιμες μελέτες να επικεντρώνονται στο φιστίκι και στο γάλα [168].

Στην EPIT εφαρμόζονται επιθέματα με προσροφημένο αλλεργιογόνο σε εναλλασσόμενες περιοχές υγιούς δέρματος στη ράχη ή στο βραχίονα του ασθενούς. Ο χρόνος εφαρμογής αυξάνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μέχρι τις 24 ώρες (δόση συντήρησης) [169]. Οι χορηγούμενες δόσεις είναι πολύ μικρότερες σε σχέση με την ΟΙΤ, με αποτέλεσμα να έχει εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας. Αναφέρονται κυρίως τοπικές δερματικές αντιδράσεις, με χαμηλά ποσοστά συστηματικών αντιδράσεων που χρήζουν χορήγηση αδρεναλίνης [170]. Η αποτελεσματικότητά της ως προς την μερική απευαισθητοποίηση είναι της τάξης του 36%, με καλύτερα αποτελέσματα στις νεότερες ηλικίες [171, 172].

Στην SLIT το αλλεργιογόνο χορηγείται σε μορφή εκχυλίσματος, σε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις, με χαμηλές δόσεις συντήρησης. Η μέθοδος υπερέχει της ΟΙΤ όσον αφορά στην ασφάλεια, με κύριες ανεπιθύμητες αντιδράσεις την παροδική εμφάνιση στοματοφαρυγγικού κνησμού, αλλά τα ποσοστά αποτελεσματικότητας είναι χαμηλότερα, με 70% των ασθενών να επιτυγχάνουν μερική απευαισθητοποίηση και 36% πλήρης [168, 173-175].

### 3. ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΞΗΡΟΥΣ ΚΑΡΠΟΥΣ

Προκειμένου να διερευνήσουμε τις θεραπευτικές επιλογές για την απευαισθητοποίηση των ασθενών με αλλεργία στους ξηρούς καρπούς, ανασκοπήσαμε συστηματικά σχετική βιβλιογραφία σε τρεις ηλεκτρονικές βάσεις (PUBMED, SCOPUS, and the COCHRANE LIBRARY), χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες λέξεις-κλειδιά [(WALNUT OR CASHEW OR PISTACHIO OR HAZELNUT OR ALMOND OR TREENUT OR TREE NUT OR TREE NUTS OR TREENUTS) AND (ALLERGY OR HYPERSENSITIVITY OR ANAPHYLAXIS) AND (MANAGEMENT OR THERAPY OR TREATMENT OR IMMUNOTHERAPY)]. Ο σχεδιασμός της συστηματικής ανασκόπησης έχει δηλωθεί στη βάση PROSPERO (No: CRD42021248763).



Ανευρέθηκαν 17 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης (Εικ. 7): τρεις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονική παρέμβαση, τυχαιοποιημένες μελέτες (RDBPC) [176-178], πέντε ημι-πειραματικές προοπτικές μελέτες [95, 179-182], πέντε προοπτικές [183-187] και δυο αναδρομικές κοορτές [188, 189], και δυο αναφορές περιστατικών [190, 191] (Πίνακας 3).

Ασθενείς με αλλεργία στο φουντούκι συμπεριλαμβάνονταν σε 14 μελέτες [176-180, 182-185, 187, 188, 190, 191], με αλλεργία στο καρύδι σε 10 [95, 177, 178, 180-182, 184, 185, 187, 190], στο κάσιου σε 9 [95, 177, 178, 180-182, 184, 185, 187], στο πέκαν σε 7 [95, 177, 178, 180, 182, 184, 185], στο αμύγδαλο σε 5 [95, 177, 182, 184, 187], και στο φ.Αιγίνης σε 5 [177, 178, 181, 187, 191]. Σχετικά με τον πληθυσμό, τρεις μελέτες αναφέρονταν σε ενήλικες [176, 183, 191], έξι σε παιδιά [177, 178, 187-190], και οκτώ συμπεριέλαβαν και παιδιά και ενήλικες [95, 179-182, 184-186].

### **3.1. Υπογλώσσια ανοσοθεραπεία [Sublingual immunotherapy (SLIT)]**

Η αποτελεσματικότητα της SLIT στην αντιμετώπιση της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς έχει μελετηθεί στα σύνδρομα PFA και LTP σε τρεις μελέτες.

Οι Enrique et al. [176] χρησιμοποίησαν εκχύλισμα φουντουκιού σε δόση συντήρησης 13,25 mg πρωτεΐνης φουντουκιού (24,34 µg Cor a 8 και 37,63 µg Cor a 1), για 2-3 μήνες, σε 12 ασθενείς με αλλεργία στο φουντούκι, διαγνωσμένη μέσω DBPCFC. Επτά από αυτούς συμμετείχαν στη μετέπειτα μελέτη παρακολούθησης διάρκειας ενός έτους [183]. Η SLIT είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της εκλυτικής δόσης κατά την τελική δοκιμασία πρόκλησης, και την επαγωγή ευνοϊκών ανοσολογικών μεταβολών προοπτικά. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με PFAS ή LTPs κατανάλωσαν επιτυχώς 20 gr φουντουκιού μετά από θεραπεία τουλάχιστον 8 εβδομάδων.

Οι Beitia et al. [179] χρησιμοποίησαν εκχύλισμα Pru p 3, το nsLTP του ροδάκινου, για 12 μήνες, σε 29 παιδιά και ενήλικες με σύνδρομο LTP, συμπεριλαμβανομένων πέντε ασθενών με αλλεργία στο αμύγδαλο, πέντε με αλλεργία στο καρύδι, δέκα με αλλεργία στο φουντούκι και έναν με αλλεργία στο κάσιου. Η διάγνωση βασίστηκε στο θετικό ιστορικό, και η δόση συντήρησης ήταν and 12,5 µg Pru p 3. Ωστόσο η εκτίμηση της αποτελεσματικότητα της θεραπείας μέσω τροφικής πρόκλησης έγινε μόνο σε τρεις ασθενείς με αλλεργία στο φουντούκι, εκ των οποίων μόνο ένας κατανάλωσε επιτυχώς 14 gr φουντουκιού. Στους υπόλοιπους ασθενείς δεν αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της SLIT στην αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς.

Και στις τρεις μελέτες η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή, με συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια το στοματοφαρυγγικό κνησμό. Σε καμία μελέτη δεν αναφέρεται ανάγκη χορήγησης αδρεναλίνης.

Καμία μελέτη δε έλεγξε αλλαγές στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η παρατηρούμενη διαφορά στην αποτελεσματικότητα των δυο εκχυλισμάτων πιθανόν να οφείλεται είτε στη χαμηλότερη δόση συντήρησης που χρησιμοποιήθηκε στην Pru p 3-SLIT, είτε σε εγγενή αδυναμία του Pru p 3 να συν-απευαισθητοποιήσει το Cor a 8.

Λόγω της εξαιρετικής ασφάλειας και της ευκολίας εφαρμογής, η SLIT αποτελεί ελκυστική εναλλακτική για την αντιμετώπιση της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς, ειδικά σε ασθενείς με PFA και LTP σύνδρομο. Περισσότερες μελέτες αναμένονται για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς της.

## **3.2. Από του στόματος ανοσοθεραπεία [Oral Immunotherapy (OIT)]**

### **3.2.1. Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα**

#### **3.2.1.1. Σε έναν ξηρό καρπό**

Η αντιμετώπιση της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς μέσω OIT στον ομόλογο καρπό περιγράφεται σε πέντε μελέτες.

Η ομάδα των Sasamoto et al. [190] αναφέρει τα αποτελέσματα OIT χαμηλής δόσης σε καρύδι, σε τρία παιδιά με επιβεβαιωμένη με OFC αλλεργία. Η δόση έναρξης ήταν εξατομικευμένη, και αυξήθηκε σταδιακά στη δόση συντήρησης των 75 mg πρωτεΐνης, την οποία οι ασθενείς έφτασαν σε χρόνο 3, 4, και 3 μηνών αντίστοιχα. Οι ασθενείς λάμβαναν προ-θεραπεία με αντι-ισταμινικά μέχρι την επίτευξη της δόσης συντήρησης.

Στη μελέτη NutCRACKER [180], 55 παιδιά με θετική OFC στο καρύδι, υποβλήθηκαν σε OIT με αρχικό στόχο τα 4000 mg πρωτεΐνης και δόση συντήρησης τα 1200mg. Μετά από 6 μήνες θεραπείας, 49 παιδιά απευαισθητοποιήθηκαν πλήρως, τρία αύξησαν την εκλυτική δόση, και τρία διέκοψαν τη θεραπεία.

Η OIT στο φουντούκι περιεγράφηκε πρώτη φορά από τους Moraly et al. [188], οι οποίοι δημοσίευσαν αναδρομικά την εμπειρία του κέντρου τους. 100 παιδιά με αλλεργία στο φουντούκι διαγνωσμένη είτε μέσω DBPCFC είτε μέσω πρόσφατης αντίδρασης, υποβλήθηκαν σε OIT. Το πρωτόκολλο ανοσοθεραπείας ήταν εξατομικευμένο, με δόση στόχο το ήμισυ της αρχικής εκλυτικής δόσης. Μετά από 6 μήνες θεραπείας, κατά την τελική DBPCF, 34 παιδιά απευαισθητοποιήθηκαν σε 1635mg πρωτεΐνης, ενώ τα υπόλοιπα 66 τουλάχιστον διπλασίασαν την εκλυτική δόση.

Στη συνέχεια οι Sabouraud et al. [189] ανασκόπησαν τα αρχεία 70 παιδιών που έλαβαν εξατομικευμένο πρωτόκολλο OIT για αλλεργία στο φουντούκι, διαγνωσμένη είτε μέσω θετικού ιστορικού (66), είτε μέσω θετικού ορολογικού ελέγχου (4). Η δόση συντήρησης συναποφασίστηκε από την οικογένεια και τον ιατρό, ατομικά για κάθε

παιδί. Ένας χρόνος θεραπείας είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της εκλυτικής δόσης, με 16 παιδιά να έχουν κατακτήσει την ατομική τους δόση συντήρησης, και 36 να καταναλώνουν > 120mg πρωτεΐνης χωρίς συμπτώματα.

Τέλος η ομάδα του Elizur [181], στα πλαίσια της μελέτης NutCRACKER, δημοσίευσε τα αποτελέσματα της OIT σε 50 παιδιά με θετική OFC ή πρόσφατο ιστορικό αντίδρασης στο κάσιου. Η αρχική δόση στόχος ήταν τα 4000mg πρωτεΐνης και ακολουθούσε δόση συντήρησης με 1200mg. Εντός 12 μηνών 44 παιδιά κατανάλωσαν επιτυχώς 4000mg πρωτεΐνης, 3 ανέχθηκαν 1200mg, και 3 διέκοψαν την ανοσοθεραπεία.

Οι αναφερόμενες μελέτες διαφέρουν σημαντικά ως προς τον σχεδιασμό και τα πρωτόκολλα ανοσοθεραπείας, με αποτέλεσμα να είναι αδύνατο να γίνουν άμεσες συγκρίσεις. Οι δυο δημοσιεύσεις στα πλαίσια της NutCRACKER [180, 181] συμπεριέλαβαν ομάδα ελέγχου η οποία ακολουθούσε αυστηρή αποφυγή κατανάλωσης, ενώ οι υπόλοιπες μελέτες χρησιμοποίησαν την αρχική αξιολόγηση των ασθενών ως συγκριτικό παράγοντα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο σε τέσσερις μελέτες ήταν η απευαισθητοποίηση, ενώ στη μελέτη της ομάδας του Sasamoto [190] ήταν η παρατεταμένη μη-απαντητικότητα. Το πρωτόκολλο της OIT περιλάμβανε φάση ταχείας ανόδου σε τρεις μελέτες [180, 181, 190].

Συνολικά, ανοσοθεραπεία στο καρύδι έλαβαν 58 παιδιά [180, 190], στο φουντούκι 170 παιδιά [188, 189], και 50 παιδιά έλαβαν ανοσοθεραπεία σε κάσιου [181]. Ανάλογα με το στόχο κάθε μελέτης, η OIT ήταν επιτυχής στο 41% των παιδιών με αλλεργία στο φουντούκι, στο 88% των παιδιών με αλλεργία στο κάσιου, και στο 89% αυτών με αλλεργία στο καρύδι.

Σε σχέση με την ασφάλεια, η πλειονότητα των ασθενών εμφάνισε τουλάχιστον μία αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της OIT. Η χορήγηση αδρεναλίνης, ανάλογα με το πρωτόκολλο, χρειάστηκε σε 0 έως 20% των ασθενών, με τις μελέτες με χαμηλή δόση συντήρησης να έχουν μηδενικά ποσοστά. Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα εμφανίστηκε σε δυο από τους 278 συμμετέχοντες. Τέσσερις ασθενείς ανέπτυξαν συμπτώματα συμβατά με επαγόμενες από την OIT γαστρεντερικές και ηωσινοφιλικές αντιδράσεις (OITGER), τα οποία υποχώρησαν με παροδική μείωση της δόσης.

Μόνο μία μελέτη εκτίμησε αλλαγές στην ποιότητα ζωής των ασθενών [180].

### **3.2.1.2. Σε πολλαπλά τρόφιμα (multi-OIT)**

Εντοπίστηκαν έξι μελέτες multi-OIT που συμπεριλάμβαναν ξηρούς καρπούς στο μίγμα των τροφίμων υπό ανοσοθεραπεία [95, 177, 178, 182, 184, 185], όλες από την ίδια ομάδα ερευνητών, με αναφερόμενο πληθυσμό τα παιδιά [177] ή παιδιά και ενήλικες [95, 178, 182, 184, 185]. Όλες οι μελέτες απαιτούσαν DBPCFC για τη

διάγνωση της αλλεργίας, και χρησιμοποίησαν παρόμοια πρωτόκολλα OIT, τα οποία περιλάμβαναν φάση ταχείας και φάση σταδιακής αύξησης. Ωστόσο κάποιοι μελετητές χρησιμοποίησαν προθεραπεία με αντι-ισταμινικά [95, 182] και άλλοι προθεραπεία με ομαλιζουμάμπη [177, 178, 184, 185].

Αρχικά οι ομάδα του Begin [182] δειρεύνησε την ασφάλεια της μεθόδου σε 25 παιδιά με τροφικές αλλεργίες. Όλοι οι ασθενείς κατόρθωσαν να δεκαπλασιάσουν την εκλυτική τους δόση, αλλά σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία OIT σε αράπικο, σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Σε διάστημα 20 μηνών λιγότερα παιδιά είχαν φτάσει τη δόση συντήρησης των 4000 mg πρωτεΐνης ανά τρόφιμο, σε σχέση με τη μονοθεραπεία.

Στη συνέχεια, η ίδια ομάδα, με επικεφαλής τον Andorf [95], έλεγξε την αποτελεσματικότητα μείωσης της δόσης συντήρησης σε 300mg πρωτεΐνης ανά τρόφιμο, σε 25 ασθενείς σε multi-OIT που είχαν φτάσει τη δόση των 2000 mg. Στο τέλος της παρακολούθησης, συνολικής διάρκειας 72 μηνών, το ποσοστό των ασθενών σε χαμηλή δόση ανά αλλεργιογόνο ήταν για το καρύδι 67%, για το πέκαν 62,5%, για το φουντούκι 100%, για το αμύγδαλο 60%, και για το κάσιου 46%. Όλοι οι ασθενείς κατανάλωσαν επιτυχώς τουλάχιστον 2000 mg πρωτεΐνης κατά τη διάσκεια τροφικής πρόκλησης.

Προκειμένου να επιταχυνθεί η διαδικασία της multi-OIT, η ίδια ομάδα εξέτασε την αποτελεσματικότητα της προθεραπείας με ομαλιζουμάμπη σε διάφορες μελέτες.

Οι Begin et al. [184] περιέγραψαν πρώτοι τη χορήγηση ομαλιζουμάμπης οκτώ εβδομάδες πριν και οκτώ εβδομάδες μετά την έναρξη ενός πρωτοκόλλου multi-OIT με ταχεία αύξηση, σε 25 παιδιά. Στο σύνολο του πληθυσμού, ο στόχος του 10πλασιασμού της εκλυτικής δόσης επιτεύχθηκε εντός 2 μηνών, και η δόση συντήρησης (4000 mg πρωτεΐνης), εντός 9 μηνών.

Ακολούθως, η αποτελεσματικότητα της μείωσης της δόσης συντήρησης στα 300mg πρωτεΐνης ελέγχθηκε σε 34 παιδιά που βρίσκονταν ήδη σε συντήρηση με 2000 mg πρωτεΐνης ανά τρόφιμο [185]. Από τα 18 παιδιά με αλλεργία στο κάσιου, 17 (94%) μείωσαν τη δόση. Τα αντίστοιχα ποσοστά για το καρύδι και το φουντούκι ήταν 80% (8/10) και 85% (6/7) αντίστοιχα. Και τα 6 (100%) παιδιά με αλλεργία στο αμύγδαλο ακολούθησαν τη μειωμένη δόση, ενώ και τα 8 (100%) παιδιά με αλλεργία στο πέκαν παρέμειναν στην υψηλή δόση. Στο τέλος των 62 μηνών παρακολούθησης, όλα τα παιδιά κατανάλωσαν επιτυχώς τουλάχιστον 2000 mg πρωτεΐνης κατά τη διάσκεια τροφικής πρόκλησης, ανεξαρτήτως δόσης συντήρησης.

Η αποτελεσματικότητα της ομαλιζουμάμπης ως προθεραπεία της multi-OIT ελέγχθηκε και σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε 48 παιδιά, από τους Andorf et al. [177]. Μετά από 36 εβδομάδες οι ασθενείς



υποβλήθηκαν σε τροφική πρόκληση με μέγιστη δόση τα 2000 mg πρωτεΐνης ανά τρόφιμο. Τα ποσοστά επιτυχίας ανά ξηρό καρπό στην ομάδα της ομαλιζουμάμπης, έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ήταν 20/25 (80%) vs 4/11 (36%) για το κάσιου, 17/20 (85%) vs 0/5 (0%) για το καρύδι, 16/17 (94%) vs 3/7 (43%) για το φουντούκι και 4/6 (66%) vs 0/1 (0%) για το αμύγδαλο.

Στη συνέχεια η ίδια ομάδα μελέτησε την επίδραση της μείωσης (1000 mg και 300 mg πρωτεΐνης) ή της διακοπής (0 mg) της δόσης, για έξι εβδομάδες, σε 60 ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον 30 μήνες multi-OIT με ομαλιζουμάμπη, και είχαν απευαισθητοποιηθεί στα 2000mg πρωτεΐνης [178]. Τα ποσοστά των συμμετεχόντων που διατήρησαν την απευαισθητοποίησή τους στην ομάδα των 1000 mg έναντι της ομάδας των 300 mg ήταν 9/10 (90%) vs 12/13 (92%) για το κάσιου, 11/11 (100%) vs 9/9 (100%) για το καρύδι, 6/7 (86%) vs 3/4 (75%) για το φουντούκι, και 2/2 (100%) vs 1/1 (100%) για το αμύγδαλο.

Συνολικά οι μελέτες αυτές, αν και προέρχονταν από την ίδια ερευνητική ομάδα, διέφεραν σημαντικά ως προς τις συγκρινόμενες ομάδες. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία επίσης ήταν διαφορετικά, με δυο μελέτες να επικεντρώνονται στην ασφάλεια [182, 184], δυο στην αποτελεσματικότητα [177, 178], και δυο και στα δυο [95, 185].

Το κάσιου συμπεριλαμβανόταν στη multi-OIT 128 ασθενών (91 με ομαλιζουμάμπη), το καρύδι σε 104 ασθενείς (39 με ομαλιζουμάμπη), το φουντούκι σε 57 (44), το αμύγδαλο σε 33 (22) και το πέκαν σε 30 (15). Η multi-OIT πέτυχε την απευαισθητοποίηση στο 88% των περιλαμβανομένων ξηρών καρπών (89% με χρήση ομαλιζουμάμπης και 86% χωρίς). Η multi-OIT είχε τη χαμηλότερη αποτελεσματικότητα στο φουντούκι (70%) και την υψηλότερη στο πέκαν (100%), ανεξαρτήτως της χρήσης ομαλιζουμάμπης. Η προσθήκη ομαλιζουμάμπης βοήθησε στην επιτάχυνση της απόκτησης απευαισθητοποίησης. Σε σχέση με την OIT σε έναν ξηρό καρπό, ο χρόνος για την κατάκτηση της δόσης συντήρησης ήταν μεγαλύτερος στη multi-OIT. Επιπλέον, από τους 104 ασθενείς που μείωσαν τη δόση στα 300 mg πρωτεΐνης, μόνο ένας απώλεσε την απευαισθητοποίηση στα 2000 mg, ανεξαρτήτως του είδους του ξηρού καρπού ή της χρήσης ομαλιζουμάμπης.

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων, στον ίδιο πληθυσμό και με το ίδιο πρωτόκολλο, ήταν παρόμοια μεταξύ OIT σε έναν καρπό και multi-OIT [182], με δυο αναφορές χορήγησης αδρεναλίνης σε κάθε ομάδα. Η προσθήκη ομαλιζουμάμπης μείωσε τη συχνότητα των αλλεργικών αντιδράσεων κατά τα αρχικά στάδια της OIT [177].

Συνολικά η OIT με έναν ξηρό καρπό χωρίς ομαλιζουμάμπη φαίνεται να συνοδεύεται από συχνότερες και σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, συγκρινόμενη με την multi-OIT, με ή χωρίς ομαλιζουμάμπη. Θα πρέπει όμως να ληφθεί υπόψιν ότι οι

μελέτες αυτές έχουν γίνει σε διαφορετικούς πληθυσμούς και έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά πρωτόκολλα. Τέλος, στις μελέτες μακράς παρακολούθησης, η συχνότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων φάνηκε να μειώνεται με το χρόνο [95, 185].

Καμία μελέτη δεν αξιολόγησε την ποιότητα ζωής των ασθενών.

### **3.2.1.3. Παρατεταμένη μη-απαντητικότητα [Sustained unresponsiveness (SU)]**

Δυο από τις προαναφερόμενες μελέτες εκτίμησαν τη διατήρηση της μη-απαντητικότητας μετά τη διακοπή της ΟΙΤ. Στη χαμηλής δόσης ΟΙΤ στο καρύδι [190], οι τρεις συμμετέχοντες, έχοντας συμπληρώσει ένα έτος σε δόση συντήρησης 75 mg διέκοψαν τη χορήγηση για 2 εβδομάδες. Και οι τρεις ασθενείς διατήρησαν τη μη-απαντητικότητα σε πρόκληση με 450 mg πρωτεΐνης καρυδιού. Στην πιο πρόσφατη μελέτη της multi-OIT [178], οι ασθενείς παρέμειναν για 2,5 έτη σε δόση συντήρησης 2000-4000 mg πρωτεΐνης. Η διακοπή της θεραπείας για 6 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα τη διατήρηση της μη-απαντητικότητας στο 53% των προκλήσεων με 2000 mg πρωτεΐνης ξηρών καρπών, με τα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας να περιγράφονται στο καρύδι (82%) και τα χαμηλότερα στο κάσιου (18%). Ωστόσο, στο 26% των υπό θεραπεία ξηρών καρπών, η διατήρηση ή μη της μη-απαντητικότητας δεν ελέγχθηκε.

### **3.2.2. Διασταυρούμενη απευαισθητοποίηση**

Σε πέντε από τις αναφερόμενες μελέτες διερευνήθηκε η δυνατότητα της ΟΙΤ σε έναν καρπό να επάγει απευαισθητοποίηση σε συγγενείς καρπούς που δεν συμπεριλαμβάνονται στο πρωτόκολλο της ανοσοθεραπείας. Οκτώ από τους δεκαπέντε ασθενείς με αλλεργία στο φουντούκι, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΟΙΤ στο καρύδι, απευαισθητοποιήθηκαν και στο φουντούκι (53%) [180]. Τα ανάλογα νούμερα για το κάσιου ήταν 5/9 (26%) [180], και για το πέκαν 71/79 (90%) [177, 178, 180]. Επιπλέον, κατά την υποβοηθούμενη με ομαλιζουμάμπη multi-OIT, από τους οκτώ ασθενείς με πέκαν στην ανοσοθεραπεία και τους δέκα ασθενείς με καρύδι στην ανοσοθεραπεία, οι επτά απευαισθητοποιήθηκαν και στους δυο καρπούς [185]. Η ΟΙΤ με κάσιου απευαισθητοποίησε τέσσερις από τους έντεκα ασθενείς (36%) με συν-αλλεργία στο καρύδι [181], και 61 από τους 68 (90%) ασθενείς με συν-αλλεργία στο φ. Αιγίνης [177, 178, 181], στους αντίστοιχους καρπούς. Υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας παρατηρήθηκαν ανάμεσα σε καρπούς με κοινή φυλογενετική καταγωγή (κάσιου με φ. Αιγίνης, και καρύδι με πέκαν).

### **3.3. Άλλες παρεμβάσεις**

Οι υπόλοιπες μελέτες διερεύνησαν την επίδραση ανοσοτροποποιητικών μονοκλωνικών αντισωμάτων στην εκλυτική δόση ασθενών με πολλαπλές τροφικές αλλεργίες, στους οποίους συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς με αλλεργία στους ξηρούς καρπούς, διαγνωσμένη μέσω OFC [186, 191] ή μέσω του ιστορικού [187].

Η μονοθεραπεία με ομαλιζουμάμπη αποτέλεσε ερευνητικό αντικείμενο δυο μελετών, όπου συμπεριλαμβάνονταν συνολικά δυο παιδιά με αλλεργία στο κάσιου, ένα με αλλεργία στο φ.Αιγίνης, τέσσερα με αλλεργία στο καρύδι, έξι στο φουντούκι και τρία στο αμύγδαλο [186, 187]. Η χορήγηση ομαλιζουμάμπης για 4-6 μήνες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της εκλυτικής δόσης ή την απευαισθητοποίηση στο περίπου 60% των ξηρών καρπών, ωστόσο, η προ της χορήγησης αντιδραστικότητα δεν επιβεβαιώθηκε με OFCs σε όλες τις περιπτώσεις. Και οι δυο μελέτες διερεύνησαν μεταβολές στην ποιότητα ζωής.

Τέλος, σε παρουσίαση περιστατικού, η τρίμηνη χορήγηση ντουπιλουμάμπης σε ενήλικα ασθενή με ατοπική δερματίτιδα, κλινική αλλεργία στο καλαμπόκι και το φ.Αιγίνης και ευαισθητοποίηση σε κάσιου, καρύδι, φουντούκι και αμύγδαλο, οδήγησε σε απευαισθητοποίηση στο φ. Αιγίνης [191].

### **3.4. Εκτίμηση της ποιότητας ζωής**

Η επίδραση των παρεμβάσεων στην ποιότητα ζωής των ασθενών με αλλεργία στους ξηρούς καρπούς εκτιμήθηκε σε τρεις μελέτες, μέσω διαφορετικών ερωτηματολογίων.

Η ΟΙΤ σε καρύδι οδήγησε σε βελτίωση της ποιότητας ζωής, σύμφωνα με κατάλληλα για την ηλικία ερωτηματολόγια FAQLQ, μόνο στους ασθενείς που απευαισθητοποιήθηκαν σε όλους τους ξηρούς καρπούς [180].

Η μονοθεραπεία με ομαλιζουμάμπη στην τροφική αλλεργία συνέβαλε στη βελτίωση της συνολικής υγείας, σε μείωση του σχετιζόμενου με την τροφική αλλεργία άγχους, και σε μείωση του περιορισμού των καθημερινών δραστηριοτήτων στο ερωτηματολόγιο FAQLQ-Parental Form [187]. Επίσης στο ερωτηματολόγιο PedsQL 4.0 βελτιώθηκαν οι δείκτες φυσικής και ψυχοκοινωνικής υγείας ασθενών και γονέων [186].

Τέλος, σε μελέτη ανοσοθεραπείας στο φουντούκι [189], χρησιμοποιήθηκε ένα μη προτυποποιημένο ερωτηματολόγιο τύπου Likert, για την αξιολόγηση της ΟΙΤ. Οι συμμετέχοντες θεώρησαν την ΟΙΤ αποτελεσματική και θα τη σύστηναν σε άλλα αλλεργικά παιδιά. Ωστόσο η ανάγκη της καθημερινής λήψης δημιουργούσε δυσκολίες και είχε ως αποτέλεσμα το τρόφιμο να θεωρείται «φάρμακο».

Συμπερασματικά, στη διεθνή βιβλιογραφία περιγράφονται τρεις εναλλακτικές στρατηγικές αντιμετώπισης της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς: η υπογλώσσια ανοσοθεραπεία, η από του στόματος ανοσοθεραπεία, σε έναν καρπό ή σε πολλαπλά τρόφιμα, με ή χωρίς ομαλιζουμάμπη, και η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων που παρεμβαίνουν στην ανοσολογική απάντηση.

Η SLIT έχει δοκιμαστεί σε μικρό αριθμό ασθενών με LTP αλλεργία στο φουντούκι, με μέτρια αποτελεσματικότητα αλλά εξαιρετική ασφάλεια [176, 179, 183]. Η OIT σε έναν ξηρό καρπό έχει δοκιμαστεί στο φουντούκι, στο καρύδι και στο κάσιου. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ποικίλλουν, ανάλογα με το πρωτόκολλο, τον πληθυσμό και τον ξηρό καρπό κάθε μελέτης [180, 181, 188-190]. Οι μελέτες multi-OIT συμπεριλάμβαναν ασθενείς με αλλεργίες σε ποικίλους ξηρούς καρπούς [95, 177, 178, 182, 184, 185], και η αναφερόμενη αποτελεσματικότητα δεν διάφερε σημαντικά από την OIT σε έναν καρπό [182]. Η χρήση ομαλιζουμάμπης φαίνεται να επιταχύνει το χρόνο απευαισθητοποίησης, να μειώνει της ανεπιθύμητες αντιδράσεις, τουλάχιστον κατά τη φάση ανόδου, και να μην παρεμβαίνει στην αποτελεσματικότητα [177]. Η μονοθεραπεία με ομαλιζουμάμπη ή ντουπιλουμάμπη δοκιμάστηκε σε μια ανακοίνωση περιστατικού και δυο μικρές κοορτές ασθενών με πολύ-τροφική αλλεργία και συνοδές αλλεργικές νόσους, με θετικά αποτελέσματα [186, 187, 191].

Στις μελέτες περιεγράφηκε διασταυρούμενη απευαισθητοποίηση, όχι μόνο μεταξύ κοντινών φυλογενετικά ξηρών καρπών, όπως το κάσιου με το φ. Αιγίνης και το καρύδι με το πέκαν [95, 177, 178, 180, 181], αλλά και μεταξύ μη συγγενών καρπών [180, 181]. Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε γραμμική και δομική ομολογία των επιτόπων βισιλίνης, της λεγκουμίνης και των 2S πρωτεϊνών μεταξύ καρπών που ανήκουν σε διαφορετική βοτανολογικά οικογένεια αλλεργιογόνων [192].

Η παρατεταμένη μη-απαντητικότητα εξαρτήθηκε από τη διάρκεια της διακοπής της χορήγησης, με λιγότερους ασθενείς να διατηρούν το προστατευτικό αποτέλεσμα με την πάροδο του χρόνου [178, 190]. Η έως τώρα γνώση των ανοσολογικών μεταβολών που επάγονται από την ανοσοθεραπεία [143] δε συνάδει με την απόκτηση μόνιμης ανοχής.

Η εναλλακτική διαχείριση της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς βελτίωσε την ποιότητα ζωής των ασθενών, ιδιαίτερα όταν η απευαισθητοποίηση αφορούσε το σύνολο των καρπών στους οποίους ο ασθενής είχε αλλεργία [180, 186, 187].

Αν και η αυστηρή αποφυγή εξακολουθεί να αποτελεί τον καθιερωμένο τρόπο αντιμετώπισης της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς, έχουν δοκιμαστεί εναλλακτικές προσεγγίσεις τόσο σε κλινικές μελέτες, όσο και στην κλινική πράξη εξειδικευμένων κέντρων. Πριν την ευρεία εφαρμογή τους, οι μέθοδοι αυτές, χρήζουν επιπλέον διερεύνησης. Ειδικά στην περίπτωση της ανοσοθεραπείας, χρειάζονται περισσότερες

μελέτες, με καλά χαρακτηρισμένους ως τα μοριακά αλλεργιογόνα, ασθενείς [25, 193, 194], ώστε να καθοριστεί το πρωτόκολλο αύξησης με την καλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Η δόση συντήρησης και η συχνότητα χορήγησης ώστε να διατηρηθεί η απευαισθητοποίηση δεν είναι ακόμα γνωστές. Η χρήση βιολογικών παραγόντων, ιδιαίτερος για τους πολύ-αλλεργικούς ασθενείς, φαίνεται ιδιαίτερα ελκυστική και χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Study Information	Study Design	Population/Condition tested/Population recruited	Intervention	Primary Outcome/ Method of outcome measurement	Outcomes reported
<p>Enrique et al. 2006; Spain; NS; NS</p> <p>Authors; Country; Study/Cohort name; Registration</p>	<p>Randomized, Double-Blind, Placebo-Control</p>	<p>Adults 18-60 y.o. with IgE mediated hazelnut allergy/ 12 participants, 25% males, mean age 29.2 years in active treatment, and 11 participants, 63.3% males, median age 29.6 in placebo</p>	<p>All participants underwent SLIT with hazelnut extract standardized in unit masses of major allergens, Cor a 1 and Cor a 8, or with placebo. (1) Build-up phase with increasing strengths up to 66.25mg for 4 days. (2) Daily maintenance with 13.25 mg.</p>	<p>(1) Efficacy: DBPCFC at baseline and after 12 weeks on maintenance. (2) Safety: Adverse reactions and treatment required during the intervention. (3) Immunological changes at baseline and after 12 weeks on maintenance.</p>	<p>(1a) Changes in ED in DBPCFC 12 weeks after treatment initiation. (1b) Comparison of changes in ED between SCIT and control group. (1c) Proportion of subjects reached the highest level (20gr) in DBPCFC 12 weeks year after treatment initiation in both groups. (2) Systemic and local reactions per dose administered. (3) Changes in sIgE to hazelnut, Cor a 1 and Cor a 8, sIgG4 to hazelnut, and IL-10 12 weeks after treatment in both groups.</p>
<p>Enrique et al. 2008; Spain; NS; NS</p>	<p>Prospective Cohort</p>	<p>Adults 18-60 y.o with IgE-mediated hazelnut allergy who participated in the active group of the original study/ 11 subjects, no other information provided.</p>	<p>All participants continued SLIT with hazelnut extract standardized in unit masses of major allergens, Cor a 1 and Cor a 8, on daily maintenance with 13.25mg.</p>	<p>(1) Efficacy: DBPCFC at baseline and after 1 year on maintenance. (2) Safety: Adverse reactions and treatment required during the intervention. (3) Immunological changes at baseline and after 1 year on maintenance.</p>	<p>(1) Changes in ED in DBPCFC 12 months after treatment initiation. (2) Proportion of subjects reached the highest level (20gr) in DBPCFC one year after treatment initiation. (3) Systemic and local reactions per dose administered. (4) Changes in sIgE and sIgG4 to hazelnut, and IL-10 12 months after treatment in both groups.</p>
<p>Beitia et al. 2021; Spain; NS; NS</p>	<p>Quasi-Experimental Prospective Cohort</p>	<p>Children and adults with LTP syndrome (IgE-mediated allergy to Pru p 3)/29 participants, 48.3% males, mean age 24.7 years in active treatment and 13 participants, 30.8% males, median age 13.73 years in SOC.</p>	<p>All participants in the active group received Pru p 3 SLIT: (1) Build-up phase: 4-day build-up cluster schedule, with several doses per day administered at a 15-min interval, until reaching a 20-drop dose (50µg Pru p 3). (2) Maintenance: 5 drops (12.5µg of Pru p 3) daily were administered at home for at least 3 years.</p>	<p>(1) Efficacy: Open OFC with unpeeled peach 1 year after SLIT initiation. (2) If negative OFC to peach, patients with a history of peanut and/or nut allergy underwent an open OFC for the responsible food. (3) The severity of the systemic reaction (Sampson) before starting SLIT and as a result of the OFC, 1 year after the treatment initiation. (4) Number of</p>	<p>(1) Proportion of participants in the active group with adverse reactions. (2) Proportion of participants in the active group with negative OFC to unpeeled peach 1 and 2 years after starting SLIT. (3) Proportion of participants in the active group with negative OFC to peanut and hazelnut. (4) Changes in severity of reactions with accidental ingestion (Sampson) in both groups during the observational period. (5) The change in the number of families of plant food involved in the allergic symptoms in the control group.</p>

<p>family plant foods avoided at the beginning and the end of the study in patients and controls.</p>	<p>(1) <b>Walnut desensitization:</b> The ability to tolerate 4000mg of walnut protein.</p> <p>(1a) Odds ratio of desensitization between groups. (1b) Median duration of treatment. (1c) Number of subjects partially desensitized. (1d) Proportion of patients who achieved desensitization to walnut, by reaction doses before oral immunotherapy. (2) Proportion of subjects desensitized or responded to pecan, hazelnut, or cashew. Proportion of subjects desensitized to all tested tree nuts and subjects remained allergic to at least one of these nuts. (3) Changes in walnut SPT, BAT, IgE and IgG4, and IgG4 ratio, and walnut components from study start to end in active and control groups. Changes in pecan, hazelnut, or cashew SPT, BAT, IgE and IgG4, and IgE: IgG4 ratio from the study start to the end in the active group. (4) Changes in CoL at the start and end of the study in subjects desensitized to all tested nuts and those who remained allergic. (5) Proportion of subjects passing an OFC to walnut after maintenance 1200mg of walnut for 6 months. (6) Adverse reactions (number, severity, organ involvement and treatment) during hospital and home dosing, per patient and per doses received.</p>
<p><b>Single Tree Nut OIT</b></p> <p>Elizur et al. 2018; Israel; Nut CRACKER; NS</p> <p>Quasi- Experimental Prospective Cohort</p> <p>Children and adults &gt; 4 y.o. with IgE-mediated walnut allergy +/- co-allergies to pecan, hazelnut, and cashew/78 children, median age 7.9 years received OIT/18 participants, 15 (83%) males, median age 6.8 years received SOC + 9 underwent WOIT, and 7 were desensitized and included in the 6-months maintenance analysis.</p> <p>All participants in the active group received WOIT: (1) Initial escalation: 4 days to establish the highest tolerated dose (from 0.1 to 300mg of walnut protein). (2) Build-up phase: Monthly 1-4 days escalations in clinic with up to 4-fold escalations in the first two rounds, 3-fold in the third round, and 2-fold in the 4th and fifth rounds, monthly 50% increases thereafter until 4000 mg walnut protein. (3) Maintenance: 1200mg of walnut protein.</p>	<p>(1) <b>Efficacy:</b> (a) <b>Desensitization:</b> The absence of symptoms after ingesting 75 mg walnut on consecutive days (b) <b>STU:</b> The ability to pass an OFC to 450mg walnut protein after two weeks off OIT.</p> <p>(2) <b>Safety:</b> Adverse reactions and treatment according to The Japanese Food Allergy Treatment Guidelines.</p> <p>(1) The proportion of desensitized patients after 6 months of OIT. (2) Average changes in ED and SPT wheal diameter after 6 months of OIT in desensitized and no-desensitized subjects. (3) Associations (Odds Ratio) between successful desensitization at 6 months and baseline variables. (4) Proportion of subjects with adverse reactions and type of non-severe and severe adverse reactions (the need for use of adrenaline, hospitalization, or death) as reported retrospectively by subjects, using a standard</p>
<p>Sasamoto et al. 2021; Japan; NS; NS</p> <p>Case report</p> <p>Children &gt; 5 y.o. with IgE mediated walnut allergy/3 children, 1 male, aged 7, 7, and 8 y.o.</p> <p>All children received WOIT and received antihistamines from the start of OIT until there was no symptom for 1 month after desensitization. (1) Initial escalation in hospital: 3 days to establish the home starting dose protein. (2) Build-up phase: Monthly escalations until maintenance. (3) Maintenance: 75mg of walnut protein daily (4) Short-term unresponsiveness (STU): After at least 1 year from initiation OIT was discontinued for 2 weeks, and an OFC to 450mg walnut protein was performed.</p>	<p>(1) <b>Efficacy:</b> (a) <b>Desensitization, defined as no reaction at OFC with a cumulative dose of 1635mg after 6 months on OIT.</b></p> <p>(1) Efficacy: (a) <b>Desensitization, defined as no reaction at OFC with a cumulative dose of 1635mg after 6 months on OIT.</b></p> <p>(2) <b>Safety:</b> Adverse reactions and treatment according to The Japanese Food Allergy Treatment Guidelines.</p> <p>(1) The proportion of desensitized patients after 6 months of OIT. (2) Average changes in ED and SPT wheal diameter after 6 months of OIT in desensitized and no-desensitized subjects. (3) Associations (Odds Ratio) between successful desensitization at 6 months and baseline variables. (4) Proportion of subjects with adverse reactions and type of non-severe and severe adverse reactions (the need for use of adrenaline, hospitalization, or death) as reported retrospectively by subjects, using a standard</p>
<p>Moraly et al. 2018; France; NS; NS</p> <p>Retrospective Cohort</p> <p>Children &lt; 18 y.o. with IgE-mediated hazelnut allergy, who have participated at least 6 months in a hazelnut OIT protocol and performed an open food challenge (OFC)</p>	<p>(1) The proportion of desensitized patients after 6 months of OIT. (2) Average changes in ED and SPT wheal diameter after 6 months of OIT in desensitized and no-desensitized subjects. (3) Associations (Odds Ratio) between successful desensitization at 6 months and baseline variables. (4) Proportion of subjects with adverse reactions and type of non-severe and severe adverse reactions (the need for use of adrenaline, hospitalization, or death) as reported retrospectively by subjects, using a standard</p>

<p>Sabouraud et al. Retrospective 2022;France:NC Cohort T04841850</p>	<p>Children &lt; 18 y.o. with IgE-mediated hazelnut allergy/70 children, 70% males, median age 10 years.</p>	<p>program was initiated based on the ED of the 6-month OFC. The schema was repeated every 6 months until desensitization was achieved. (3) Maintenance: 410mg of hazelnut protein.</p>	<p>homemade survey. (5) Number of subjects desensitized after 12, 18, or 24 months of OIT.</p>
<p>Elizur et al. 2022; Israel; Nut CRACKERINCT Cohort 02788914</p>	<p>Children and adults 4-25 y.o. with IgE-mediated cashew allergy/ 50 patients, 28 (56%) males, median age 8 years received OIT; 15 patients, 12 (80%) males, median age 8.7 years received SOC.</p>	<p>All participants in the active group received COIT: (1) Initial escalation: 4 days to establish the highest tolerated dose (from 0.1 to 360mg of cashew protein). (2) Build-up phase: Monthly 1-4 days escalations in clinic with up to 4-fold escalations in the first two rounds, 3-fold in the third round, and 2-fold in the 4th and fifth round, monthly 50% increases thereafter until 4000mg cashew protein. (3) Maintenance: 1200mg of cashew protein.</p>	<p>(1) The proportion of children in the maintenance phase at the 1-year consultation. (2) The proportion of patients in the maintenance phase during the study period. (3) The change of the cumulative ingested dose (the final quantity of hazelnut ingested during the OFC). (4) Changes in hazelnut sIgE, sIgG4, and SPT wheal diameter at 1-year consultation. (5) Occurrence of adverse effects by retrospective reports at consultations. (6) Satisfaction questionnaire score (in-house no validated questionnaire) evaluating children's aged &gt; 8y.o. acceptance (minimal 1-maximal 7) of the OIT protocol.</p>
<p>Multi OIT</p>	<p>Children and adults 4-56 y.o. with IgE-mediated allergy to peanut +/- other foods/25 multi-allergic patients, 14 (56%) males, median age 8 years/15 peanut-allergic patients, 8 (53%) males, median age 10 years.</p>	<p>Multi OIT: (1) Initial escalation: 4 days to establish the highest tolerated dose (from 0.1 to 360mg of cashew protein). (2) Build-up phase: Monthly 1-4 days escalations in clinic with up to 4-fold escalations in the first two rounds, 3-fold in the third round, and 2-fold in the 4th and fifth round, monthly 50% increases thereafter until 4000mg cashew protein. (3) Maintenance: 1200mg of cashew protein.</p>	<p>(1a) Odds ratio of desensitization between groups. (1b) Number of subjects partially desensitized. (1c) Median duration of treatment. (2) Adverse reactions (number, severity, organ involvement, and treatment) during hospital and home dosing, per patient and per dose received. (3) Changes in cashew SPT, BAT, IgE and IgG4, IgE: IgG4 ratio, and cashew components from study start to end in active and control groups. (4) Number of patients co-desensitized to pistachio and walnut. (5) Changes in pistachio SPT, BAT, IgE, and IgG4, from the study start to the end in the active group. (6) Proportion of subjects passing an OFC to cashew after a maintenance dose of 1200mg of cashew for 6 months.</p>
<p>Begin et al. 2014a; USA; Single Center Food Allergy Oral Immunotherapy Study; NCT01480177</p>	<p>Children and adults 4-56 y.o. with IgE-mediated allergy to peanut +/- other foods/25 multi-allergic patients, 14 (56%) males, median age 8 years/15 peanut-allergic patients, 8 (53%) males, median age 10 years.</p>	<p>All participants received POIT or mOIT with 2-6 foods simultaneously; (1) Initial Escalation Day: In hospital administration of 0.1mg to 6mg total food protein, or the highest tolerated dose (2) Build-up phase: Bi-weekly in hospital 108-25% escalations, depended on tolerance (3) Maintenance: 4000mg of protein of each food (up to 20000mg total food protein). Subjects received cetirizine 1 hour before home doses.</p>	<p>(1) Number and Rate per dose or participant of reactions in each OIT phase. (1b) Number, rate per participant, and rate per dose of use of epinephrine in each OIT phase. (1c) Symptom profiles per dose in each OIT phase. (2) Time to reach a 10-fold increase in threshold dose of food allergen protein, and time to reach 300 mg, 1000 mg, and 4000 mg of food allergen protein. (3) Changes between baseline and 12 months of food-specific IgE and IgG4.</p>



Andorf et al. 2017a; USA; Longitudinal Follow-up Study for Food Allergies; NCT03234764	Quasi-Experimental Prospective Cohort	Children and adults 0.5- 60 y.o. which have reached 2 gr maintenance dose per food in an initial mOIT protocol (almond, cashew, egg, hazelnut, milk, peanut, pecan, sesame, walnut)/46 patients, 24 (52%) males, median age 10.6 years.	The clinical team, together with the patient and family, made a team decision to allow the participant to either continue to ingest the "high" maintenance dose (median 2g protein of each food allergen) or decrease to the "low" (median 300mg of each food allergen) maintenance dose. Some participants also took their dose every other day instead of daily.	<b>(1) Efficacy: The feasibility of sustained desensitization with reduced (300 mg-2 g) long-term maintenance dosing, assessed by OFCs every 6-12 months.</b>	(1) Number of participants tolerated 2g protein or more in an OFC to their respective food allergens at the end of the follow-up phase. (2a) Proportion of participants with more than one food in their OIT on a low and high maintenance dose for all foods at the end of the follow-up study. (2b) High vs. low long-term maintenance dose at the end of the follow-up study per participant for each of their respective offending foods (2c) The percentage of participants per allergen continuing high long-term maintenance dose (3) Adverse events documented as per CTCAE v4.03 criteria. (a) Reaction numbers and severity % of total reactions in total and per year. (b) Reaction numbers and severity per ITT participant in low vs. high maintenance dose. (c) Epinephrine use. (d) Difference in safety between per participant and food allergen in total and in the low vs. the high maintenance group.
<b>Multi OIT with Omalizumab</b> Begin et al. 2014b; USA; Omalizumab with Oral Food Immunotherapy With Food Allergies Open-Label Safety Study in a Single Center; NCT01510826	Prospective Cohort	Children and adults 4- 55 y.o. allergic to at least two foods of cow's milk, egg, peanut, nuts, grains, and sesame seed/25 participants, 19 (76%) males, median age 7.4 years.	All participants received omalizumab 8 weeks pre and 8 weeks during mOIT: (1) Initial Escalation Day: In hospital administration of 5mg to 1250mg of total food protein, or the highest tolerated dose. (2) Build-up phase: Bi-weekly in hospital 14-80% escalations, depended on tolerance. (3) Maintenance: 4000mg of protein of each food (up to 20000mg total food protein).	<b>Safety: The occurrence of allergic reactions throughout the course of the study, reported by participants in diaries.</b>	(1a) Risk of symptom occurrence per dose during initial escalation day, dose escalations, and home dosing. (1b) Severity of reaction per dose [Book's criteria (1889)]. (1c) Epinephrine use. (2a) Time to reach and maintain doses of 300mg, 1000mg, and 4000mg per food allergen protein. (2b) Time to reach a 10-fold increase from the baseline reactivity threshold to each food allergen protein. (3) Changes in peanut sIgE, sIgG4, and SPTs.
Andorf et al. 2017b; USA; Longitudinal Follow-up Study for Food Allergies; NCT03234764, NCT01510826	Prospective Cohort	Children and adults 0.5-70 y.o. with multiple food allergies, who have reached 2 gr maintenance dose per food in an initial mOIT +omalizumab protocol/34 participants, 23(68%)	The clinical team, together with the patient and family, made a team decision to allow the participant to either continue to ingest the "high" maintenance dose (median 2g protein of each food allergen) or decrease to the "low" (median 300mg of each food allergen) maintenance dose.	<b>(1) Sustained desensitization while on therapy: OFCs every 6-12 months. (2) Immunological changes: food-specific IgE, IgG4, and SPT. (3) Safety: Self-reported adverse events</b>	(1a) Number of participants who passed OFC, (1b) Number of participants co-desensitized to walnut and pecan, (1c) Number of participants on "low" and "high" maintenance dose per allergen, (1d) The percentage of participants who continued the high long-term maintenance dose per food (as opposed to low long-term maintenance dose) over time. (2a) sIgG4/IgE ratios and SPTs changes per food. (3a) Number of allergic reactions over time. (3b) Total number of reactions (% of maintenance dose). (3c) Reactions severity per organ affected.

	males, median age 8.7 years.	as per CTCAE v4.03 criteria.
<p>Andorff et al. 2018; USA; Study Using Xolair in Rush Multi Oral Immunotherapy in Multi Food Allergic Patients (MAP-X); NCT02643862</p>	<p>Randomised, Double-Blind, Placebo-Control Study</p> <p>Children 4-15 y.o. with IgE-mediated allergy to multiple foods/ (a) omalizumab group: 38 participants 18(50%) males, median age 8 years, (b) placebo group: 12 participants, 8 (50%) males, median age 7 years (c) control group: 12 patients, no other information.</p> <p>Participants in the omalizumab and the placebo 8 weeks pre and 8 weeks during mOIT: (1) Initial Escalation Day: In hospital administration of 5mg to 1250mg of total food protein, or the highest tolerated dose, (2) Build-up phase: Bi-weekly in hospital, depended on tolerance, (3) Maintenance: 2000mg of protein of each food (up to 10000mg total food protein mg food protein. Participants in the control group received SOC.</p>	<p>(1a) The percentage of participants per study arm who tolerated 2g (primary endpoint) or 4g (secondary endpoint) in DBPCFCs to at least 2 foods at week 36. (1b) The proportion of participants who (i) passed a food challenge to 4g each of at least two foods at week 36, (ii) passed a food challenge to 2g each of three, four, or five foods at week 36, (iii) successfully completed the build-up phase of oral immunotherapy to the highest dose with only mild (grade 1) symptoms (iv) successfully underwent the build-up and maintenance phases of oral immunotherapy with only mild symptoms. (2) Safety outcomes determined by CTCAE version 4.03 criteria: median per-participant percentage of oral immunotherapy doses with any adverse events in total, per organ, and per severity occurred at the three phases of OIT. (3) The time to achieve the maintenance dose for each food. (4) The median tolerated dose on the initial dose escalation. (5) SPTs wheal sizes and allergen-specific IgE and IgG4 levels, changes. (6) The percentage of participants cross-desensitized to pistachio and pecan.</p> <p>(1) Efficacy: The proportion of participants who passed a food challenge at 36 weeks to 2g of protein for any two foods included in each participant's mOIT. (2) Treatment failure: (a) failure to tolerate 5mg of total food protein during the initial dose escalation day (week 8); (b) failure to reach at least 300mg of total protein by week 16; (c) as determined by the principal investigator or medical monitor.</p> <p>Treatment failures of the mOIT group at week 17 crossed over to open-label mOIT+oma group. (3) Desensitisation failure: (a) inability to ingest 2g or more of each offending food at week at least 4 weeks before week 36; (c) clinical reactivity (grade 1 or worse) during the food challenge to 2g of all, or all but one, of the foods at week 36.</p>
<p>Andorff et al. 2019; USA; Multi Immunotherapy to Test Tolerance and Xolair (M-TAX); NCT02626811</p>	<p>Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled</p> <p>Children 4-15 y.o. with IgE-mediated allergy to multiple foods who have successfully reached maintenance dose by week 28-29 of multi-OIT/70 participants enrolled in the open-label study of whom 60, 37 (62%) total food protein. After reaching</p> <p>All participants received omalizumab 8 weeks pre and 8 weeks during multi-OIT: (1) Initial Escalation Day: In hospital administration of 5mg to 625 mg of total food protein, or the highest tolerated dose, (2) Build-up phase: Bi-weekly in hospital 900-15% escalations until maintenance (2000mg total food protein) (3) Maintenance: 2000mg of total food protein. After reaching</p>	<p>(1a) The percent of participants who tolerated an OFC of a cumulative dose of at least 2g of each of at least 2 allergens at week 36, (1b) The percent of participants who passed an OFC at week 36 of at least 2g of each of their 3, 4, or 5 food allergens. (1b) The percent of participants who passed an OFC at week 36 of at least 4g of each of 2 food allergens. (2) The number of participants cross-desensitized to pistachio and pecan. (3) Peanut-specific IgE, IgG4, and SPTs change (4) Number and percentage of participants that experienced Adverse Events (AEs) by week range and randomization arm in total, by system, and by severity, including those non-randomized.</p> <p>Sustained desensitization: The ability to tolerate an oral food challenge to 2000mg of at least 2 allergens at week 36.</p>

	males, mean age 9.8 years were randomized.	maintenance participants were randomized to receive: (a) 1000mg maintenance group: 19 patients, 16(84%) males, mean age 9.1 years, (b) 300mg maintenance: 21 patients, 11(52%) males, mean age 10 years, (c) 0mg maintenance: 20 patients, 10 (50%) males, mean age 10.3 years.		
<b>Other Treatments</b>				
Rial et al. 2019; Spain; NS; NS	Case Report A 30-year-old woman with LTP-syndrome and pistachio allergy.	Dupilumab 600mg initial and 300mg/2 weeks thereafter.	<b>Efficacy: Ability to pass OFC to implicated foods while on treatment for 3 months.</b>	Results of OFCs to 50gr of pistachios and 100gr of canned corn.  (1) The change in tolerance threshold to foods (TTF), per patient and per food. (2) The number of foods fully tolerated. (3) The number of participants developing full clinical tolerance to foods (full tolerance: cow's milk=144,4 mL/4700 mg of proteins; baked milk = 80 g/ 8980 mg of proteins; hen's egg= 45 g eggs/ 11,180 mg of proteins; baked egg = 80 g/ 9520 mg of proteins; hazelnut= at 64 g/ 8847.5 mg of proteins; wheat = 220 g/10,060 mg of proteins. (4) The number of allergic reactions to the unintentional ingestion of foods per patient in the 4 months before the treatment, and during the 4 months of treatment. (5) The change in the PedsQL 4.0 questionnaire score for parents and patients before and after treatment.
Fiocchi et al. 2019; Italy; NS; NS	Prospective Cohort Children and adults > 8y.o. with severe asthma treated with omalizumab and immediate reactions to at least 2 foods or to 1 food and failure of OIT/ 15 participants, 12 males, median age 12 years, 1 participant, males, 9y.o. with hazelnut allergy.	All participants received omalizumab 0,016mg/Kg/IgE every 2 to 4 weeks for 4 months.	<b>Change in tolerance threshold to foods (TTF), during an OFC, performed 2 days before omalizumab injection.</b>	
Crespo et al. 2021; Spain; NS; NS	Prospective Cohort Children < 18 y.o. with IgE-mediated multiple food allergy unable to receive OIT/5 patients, 4 (80%) males, mean age 6 years.	Omalizumab 0,016mg/Kg/IgE every 4 weeks.	<b>The effect of omalizumab on food allergy, assessed by : (1) OFCs at least after 6 months on omalizumab. (2) SPTs, sIgEs and IgE before and after 2 years on omalizumab. (3) QoL assessed by FAQLQ-PF before and after 2 years on omalizumab.</b>	(1) Results for OFCs and immunological changes are reported per patient. (2) QoL changes are reported narratively for overall participants.
<p><b>BAT: Basophile activation test, COIT: Cashew-OIT, DBPCFC: Double-blind placebo-controlled food challenge, ED: Eliciting dose, mOIT: multi-food-OIT, NS: Not specified, OFC: Oral food challenge, OIT: Oral Immunotherapy, oma: omalizumab, POIT: peanut-OIT, QoL: Quality of life, SCIT: Subcutaneous Immunotherapy, SLIT: Sublingual Immunotherapy, SOC: Standard of care., SPT: Skin prick test, tTN: test tree nut WOIT: Walnut-OIT</b></p>				
<p><b>Πίνακας 3: Κύρια χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Τα προκαθορισμένα καταλυτικά σημεία της ανασκόπησης (απειραισθητοποίηση: η αλλαγή στον ουδό έκλυσης συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και παρατεταμένη μη απαντητικότητα: η ικανότητα κατανάλωσης καρπών μετά τη διακοπή της θεραπείας), σημειώνονται με έντονα γράμματα.</b></p>				

## **Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΞΗΡΩΝ ΚΑΡΠΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΤΟΥΣ ΞΗΡΟΥΣ ΚΑΡΠΟΥΣ**

Η αλλεργία στους ξηρούς καρπούς επηρεάζει περίπου το 2% του πληθυσμού και η συχνότητα εμφάνισής της στην παιδική ηλικία φαίνεται να αυξάνεται. Προκαλεί κατά κύριο λόγο σοβαρές αντιδράσεις, και τείνει να επιμένει καθ' όλη στη διάρκεια της ζωής [61]. Η επίτευξη ανοχής μέσω της ανοσοθεραπείας, δηλαδή της σταδιακής εισαγωγής στη διατροφή του ασθενούς ελεγχόμενων ποσοτήτων τροφίμου, επιφέρει σημαντική βελτίωση στη ζωή και την υγεία των ασθενών αυτών, ενώ είναι πιθανό, μέσω της ανοσοτροποποίησης, να αποτρέψει την εμφάνιση μελλοντικών ευαισθητοποιήσεων σε άλλους ξηρούς καρπούς.

Η σταδιακή και ελεγχόμενη εισαγωγή της ομόλογης αλλεργιογονικής τροφής είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται στην καθημερινή πρακτική της Μονάδας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, της Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δημήτριος Καλογερομήτρος» της Β' Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων του Πανεπιστημίου Αθηνών και του Τμήματος Αλλεργιολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό», για την αντιμετώπιση τροφικών αλλεργιών. Όλα τα συνεργαζόμενα Αλλεργιολογικά Κέντρα, έχουν μεγάλη εμπειρία στο σχεδιασμό και τη διεξαγωγή πρωτοκόλλων εισαγωγής αλλεργιογονικών τροφών σε ασθενείς με ομόλογες τροφικές αλλεργίες. Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζονται με συνέπεια πρωτόκολλα εισαγωγής γάλακτος, αυγού και σιτηρών με μεγάλη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, ενώ προσφάτως δημιουργήθηκαν και πρωτόκολλα εισαγωγής ξηρών καρπών. Στην παρούσα μελέτη τα πρωτόκολλα αυτά προτυποποιήθηκαν και συγκρίθηκαν με στόχο την ανεύρεση της βέλτιστης προσέγγισης των ασθενών και τη δημιουργία ενός χρήσιμου εργαλείου στην καθημερινή πρακτική των αλλεργιολόγων.

### **1. Στόχοι της μελέτης**

#### **1.1. Κύριος στόχος**

Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο:

1. Την αξιολόγηση και σύγκριση των διαφορετικών πρωτοκόλλων εισαγωγής στη διατροφή των ξηρών καρπών, ως προς την ασφάλεια, μέσω συστηματικής καταγραφής της συχνότητας εμφάνισης των αλλεργικών αντιδράσεων, και τη συμμόρφωση, μέσω του ποσοστού των ασθενών που εξακολουθούν να καταναλώνουν ξηρούς καρπούς 18 μήνες μετά την εισαγωγή τους στη διατροφή.
2. Τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της εισαγωγής ξηρών καρπών στη διατροφή (ενεργός ομάδα) σε σχέση με την αποφυγή (ομάδα ελέγχου) στη μεταβολή της μέγιστης ανεκτής ποσότητας πριν και 18 μήνες μετά την ένταξή τους στη μελέτη.

## 1.2. Δευτερεύοντες στόχοι

1. Σύγκριση της αποτελεσματικότητας των πρωτοκόλλων μέσω της μεταβολής της μέγιστης ανεκτής ποσότητας πριν την έναρξη και ενάμιση χρόνο μετά την εισαγωγή των ξηρών καρπών.
2. Η επαγωγή ανοσολογικών μεταβολών πριν την έναρξη και ενάμιση χρόνο μετά την εισαγωγή των ξηρών καρπών.
3. Η επίδραση της εισαγωγής των ξηρών καρπών στη διατροφή στην ποιότητα ζωής των ασθενών ή/ και των κηδεμόνων τους.
4. Η, σύμφωνα με τους ασθενείς, αναγκαιότητα επείγουσας θεραπευτικής παρέμβασης στην αλλεργία στους ξηρούς καρπούς.
5. Η συχνότητα ευαισθητοποίησης σε κάθε ξηρό καρπό, πιθανά πρότυπα συν-ευαισθητοποιήσεων και η συσχέτισή τους με τα μοριακά αλλεργιογόνα των ξηρών καρπών.

## 1.3. Συνολικός σχεδιασμός της μελέτης

### 1.3.1. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

Τα βασικά καταληκτικά σημεία της μελέτης είναι:

**Η ασφάλεια**, όπως υποδεικνύεται από την συχνότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων, από τη βαρύτητα των αλλεργικών αντιδράσεων, σύμφωνα με την κατηγορική κατάταξη της βαρύτητας της τροφικής αλλεργίας (οFASS-5) [195], και την συχνότητα χορήγησης αδρεναλίνης.

**Η συμμόρφωση**, μέσω του ποσοστού των ασθενών που εξακολουθούν να καταναλώνουν ξηρούς καρπούς ενάμιση χρόνο μετά την εισαγωγή τους.

**Η αποτελεσματικότητα της εισαγωγής των ξηρών καρπών σε σχέση με την αποφυγή**, όπως προσδιορίζεται από το ποσοστό των ασθενών που κατορθώνουν να καταναλώσουν 300mg (αθροιστική δόση 433mg) πρωτεΐνης ξηρού καρπού στην τροφική πρόκληση, εάν η δόση έκλυσης αλλεργικών συμπτωμάτων πριν την εισαγωγή ξηρών καρπών ήταν  $\leq 100\text{mg}$ , ή 1000mg (αθροιστική δόση 1433mg) εάν η αρχική δόση έκλυσης συμπτωμάτων ήταν  $\geq 300\text{mg}$ , χωρίς να εμφανίσουν αλλεργικές εκδηλώσεις, ενάμιση χρόνο μετά την εισαγωγή των ξηρών καρπών στη διατροφή.

### 1.3.2. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Δευτερεύοντα συμπεράσματα είναι:

- **Η αποτελεσματικότητα των δύο τρόπων εισαγωγής**, όπως προσδιορίζεται από τη μεταβολή στην ποσότητα της πρωτεΐνης του ξηρού καρπού που προκαλεί αλλεργική αντίδραση, μέσω ανοικτής πρόκλησης με τον ξηρό καρπό ενάμιση χρόνο μετά την εισαγωγή των ξηρών καρπών στη διατροφή.

- **Οι ανοσολογικές μεταβολές**, μέσω της μεταβολής των δερματικών δοκιμασιών διανυγμού, των ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι των ξηρών καρπών και των μοριακών αλλεργιογόνων τους (ImmunoCAP), και της βιολογικής δραστηριότητας της IgE (δοκιμασία ενεργοποίησης βασεοφίλων) ενάμιση χρόνο μετά την εισαγωγή των ξηρών καρπών.
- **Η μεταβολή στην ποιότητα ζωής** των ασθενών ή/ και των κηδεμόνων τους, μέσω προτυποποιημένων ερωτηματολογίων στην αρχή, έξι μήνες και ενάμιση χρόνο μετά την εισαγωγή των ξηρών καρπών στη διατροφή.
- **Η εκτίμηση του ενδιαφέροντος και της ανάγκης των ασθενών με τροφική αλλεργία στους ξηρούς καρπούς για εναλλακτική αντιμετώπιση**, μέσω διανομής ανώνυμων ερωτηματολογίων που θα συμπληρωθούν από ασθενείς με αλλεργία στους ξηρούς καρπούς, ή τους νόμιμους κηδεμόνες τους.
- **Η συχνότητα πιθανών προτύπων συν-ευαισθητοποιήσεων στους ξηρούς καρπούς και η συσχέτισή τους με τα μοριακά αλλεργιογόνα των ξηρών καρπών**, μέσω ανασκόπησης των ιατρικών φακέλων των ασθενών με τροφική αλλεργία στους ξηρούς καρπούς.

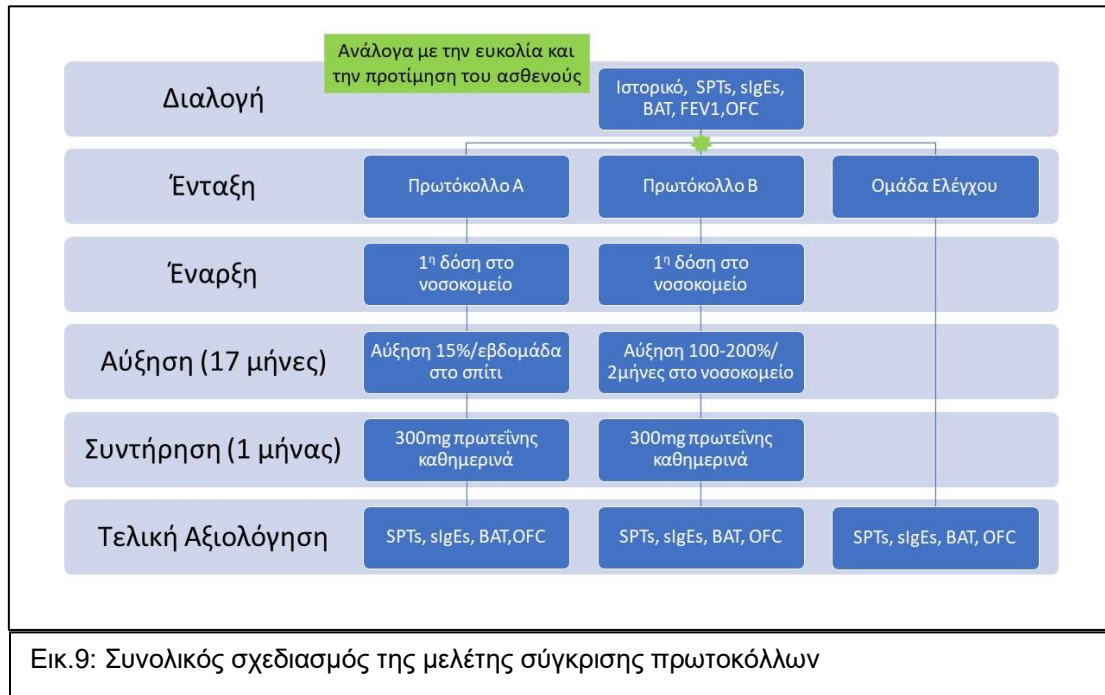
### 1.3.3. Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, με τη συνεργασία της Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δημήτριος Καλογερομήτρος» της Β' Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων του Πανεπιστημίου Αθηνών, και του Τμήματος Αλλεργιολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό». Οι συμμετέχοντες έλαβαν μέρος ως εξωτερικοί ασθενείς.

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με αλλεργία στους ξηρούς καρπούς που συναίνεσαν ενυπόγραφα, με έντυπο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση, στις διαδικασίες και τους σκοπούς της παρούσας μελέτης.

Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από ασθενείς που δεν επιθυμούσαν να εισάγουν τους ξηρούς καρπούς στη διατροφή τους, αλλά συναίνεσαν γραπτώς στη χρήση των ιατρικών δεδομένων και των βιολογικών δειγμάτων τους για ερευνητικούς σκοπούς.

Η κατανομή των ασθενών σε κάθε πρωτόκολλο (Πρωτόκολλο Α- Κατ'οίκον αύξηση και Πρωτόκολλο Β-Αύξηση στο νοσοκομείο) ή στην ομάδα ελέγχου, έγινε με βάση την επιθυμία και τη διευκόλυνση της συμμόρφωσης των ασθενών, γεγονός που αντιστοιχεί στις πραγματικές συνθήκες τις καθημερινής πρακτικής (Εικ. 9).



Αφού λήφθηκε ενυπόγραφη συγκατάθεση μετά από γραπτή και προφορική ενημέρωση του ασθενούς, καταγράφηκαν, σε ειδική φόρμα, το αλλεργιολογικό και λοιπό ιατρικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, τα αποτελέσματα της φυσικής εξέτασης και του αλλεργιολογικού ελέγχου των ασθενών [δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού, ειδικά IgE αντισώματα έναντι των ξηρών καρπών που είναι ευαισθητοποιημένος ο ασθενής, και των μοριακών αλλεργιογόνων τους (ImmunoCAP), βιολογική δραστικότητα της IgE (BAT), βασική τιμή της τρυπτάσης του ορού, αποτελέσματα σπιρομέτρησης] και τα αποτελέσματα της ανοικτής τροφικής πρόκλησης (Παράρτημα 1).

Στους ασθενείς που είχαν δώσει τη συγκατάθεσή τους για επιπλέον έρευνα, ελήφθησαν επιπλέον δείγματα (ορός, ολικό αίμα, και κόπρανα).

Στη συνέχεια οι ασθενείς της ενεργού ομάδας έλαβαν ημερολόγια ημερήσιας καταγραφής δόσεων και συμπτωμάτων (Παράρτημα 2). Στους ασθενείς χορηγήθηκαν γραπτές οδηγίες για τον τόπο, το χρόνο και της συνθήκες κατανάλωσης του τροφίμου, τις συνθήκες και τον τρόπο μείωσης της ποσότητας ή διακοπής της κατανάλωσης του ξηρού καρπού, για τον τόπο και τον τρόπο επανεισαγωγής του ξηρού καρπού μετά από διακοπή, και τέλος, για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων (Παράρτημα 2).

Ακολούθως, οι ασθενείς της ενεργού ομάδας, επισκέπτονταν το κέντρο ανά δυο μήνες, για έλεγχο των ημερολογίων, πιθανών αλλεργικών και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, και της συμμόρφωσης. Στην ομάδα ελέγχου, ο έλεγχος πιθανών αλλεργικών αντιδράσεων και άλλων νοσημάτων γινόταν μέσω επικοινωνίας του κέντρου. Στους 6 μήνες και σε 1,5 χρόνο μετά την ένταξη έγινε εκτίμηση της μεταβολής στην ποιότητα ζωής του ασθενούς μέσω μεταφρασμένων



στα Ελληνικά ειδικών για την ηλικία ερωτηματολογίων Food-Allergy-Quality-of-Life Questionnaire και, σε όσους έχουν συναινέσει, ελήφθησαν δείγματα κοπράνων .

Ενάμιση χρόνο περίπου μετά την εισαγωγή των ξηρών καρπών στη διατροφή διενεργήθηκε έλεγχος της ενεργότητας της νόσου, μέσω ανοικτής δοκιμασίας πρόκλησης, και της ανοσολογικής απάντησης, μέσω των δερματικών δοκιμασιών δια νυγμού, των ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι των ξηρών καρπών και των μοριακών αλλεργιογόνων τους (ImmunoCAP) και της βιολογικής δραστικότητας της IgE (BAT). Τα αποτελέσματα αυτών των διαδικασιών καταγράφηκαν σε ειδικές φόρμες.

Στους ασθενείς που έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για επιπλέον έρευνα ελήφθησαν επιπλέον δείγματα (ορός, ολικό αίμα, και κόπρανα).

Οι δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού για τους ξηρούς καρπούς έγιναν με τα εκχυλίσματα δερματικών δοκιμασιών νυγμού (SPTs) που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πρακτική της Μονάδας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και των συνεργαζόμενων Αλλεργιολογικών Κέντρων ή με τον φρέσκο καρπό [μέθοδος prick to prick (P2Ps)].

Τα συστατικά και υλικά των προκλήσεων παρέχονταν από τη Μονάδα Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και των συνεργαζόμενων Αλλεργιολογικών Κέντρων. Οι προκλήσεις διενεργούνταν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της PRACTALL και του iFAAM (Πίνακας 4 και Παράρτημα 3), και αποτελούν μέρος της συνήθους αξιολόγησης των ασθενών με τροφικές αλλεργίες.

Δόση (Μεσοδιαστήματα δόσεων 30 λεπτά)	mg πρωτεΐνης	gr ξηρού καρπού				
		Καρύδι	Φ.Αιγίνης	Φουντούκι	Κάσιου	Αμύγδαλο
1 <sup>η</sup>	3	0,02	0,015	0,02	0,02	0,015
2 <sup>η</sup>	30	0,2	0,15	0,2	0,2	0,15
3 <sup>η</sup>	100	0,7	0,5	0,6	0,7	0,5
4 <sup>η</sup>	300	2	1,5	2	2	1,5
5 <sup>η</sup>	1000	7	5	6	7	5
6 <sup>η</sup>	3000	20	14	20	20	14
Αθροιστική Δόση	4433	30	21	30	30	21

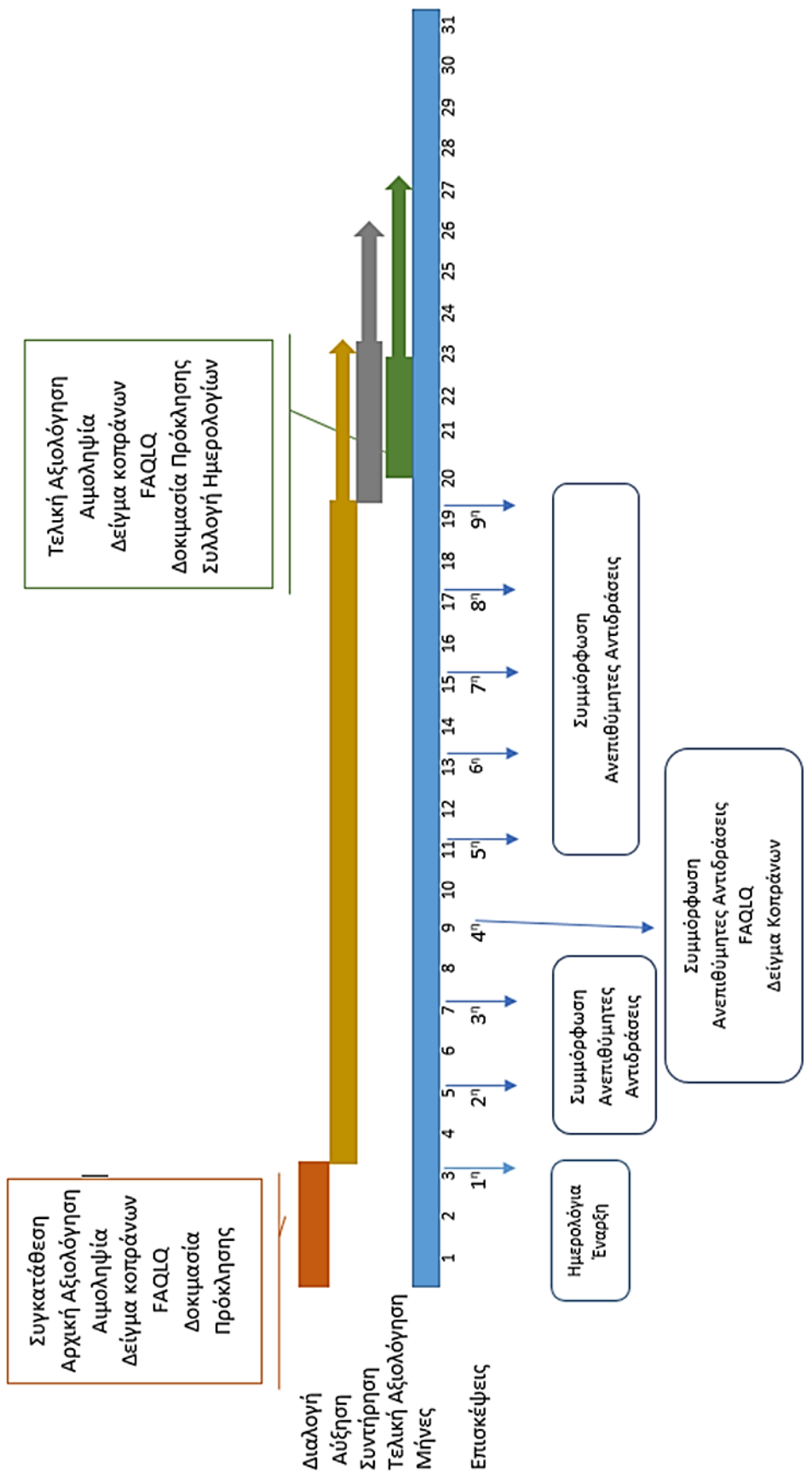
Πίνακας 4: Ανοικτή δοκιμασία πρόκλησης σε ξηρούς καρπούς.

Οι δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού, ο προσδιορισμός των ειδικών αντισωμάτων IgE, για τους ξηρούς καρπούς και των μοριακών τους αλλεργιογόνων (μέθοδος ImmunoCAP), η δοκιμασία ενεργοποίησης των βασεοφίλων, η μέτρηση τρυπτάσης ορού και οι τροφικές προκλήσεις αποτελούν καθημερινή πρακτική της αξιολόγησης των ασθενών με τροφική αλλεργία, και πραγματοποιούνται ανεξαιρέτως σε όλους τους ασθενείς.

Τα επιπλέον δείγματα (ορός, ολικό αίμα, και κόπρανα), φυλάσσονται στο Ερευνητικό Εργαστήριο της Μονάδας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Οι διαδικασίες της μελέτης φαίνονται στον Πίνακα 5, στην Εικόνα 9 και στο Σχήμα 1 .

Σχήμα 1. Χρονοδιάγραμμα Μελέτης



	Αρχική Αξιολόγηση	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	Τελική Αξιολόγηση
Συγκατάθεση	X										
Κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού	X										
Κωδικοποίηση	X										
Αλλεργιολογικό/Ιατρικό Ιστορικό	X										
Φυσική Εξέταση	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ACT*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SCORAD <sup>§</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Δερματικές Δοκιμασίες δια Νυγμού	X@										X
Πλάνο Αναφυλαξίας	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Σπιρομέτρηση	X										
Ροομέτρηση	X										
Ορός (Ολ. IgE, sIgE, CRDs, τρυπτάση)	X <sup>^</sup>										X <sup>&amp;</sup>
Ορός (sIgG, sIgG4)	X#										X#
Ολ.αίμα (BAT)	X <sup>^</sup>										X
Ολ.αίμα (επιγονιδίωμα)	X#										X#
Ολ.αίμα (μεταγράψωμα)	X#										X#
Δείγμα κοπράνων	X#				X						X#
FAQLQ	X				X						X
Δοκιμασία Πρόκλησης	X <sup>^</sup>										X
Παραγγελία Ροφημάτων	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Διάθεση Ροφημάτων		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Σύριγγες 1,2,5,10,20ml		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Οδηγίες ασθενούς		X									
Ημερολόγιο ασθενούς		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Συλλογή ημερολογίων											X
Συμμόρφωση		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

\* Σε ασθενείς με άσθμα, <sup>§</sup>Σε ασθενείς με αποτική δερματίτιδα, @ Παραλείπεται εάν ο έλεγχος έχει γίνει το τελευταίο 3μηνο, <sup>^</sup>Παραλείπεται εάν ο έλεγχος έχει γίνει το τελευταίο εξάμηνο, <sup>&</sup>Όχι τρυπτάση, # Απαιτείται επιπλέον συγκατάθεση

Πίν. 5: Διαδικασίες ανά επίσκεψη

## 1.4. Πληθυσμός

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη είναι ασθενείς ηλικίας 5-18 ετών που προσέρχονται ή παρακολουθούνται ως εξωτερικοί ασθενείς στη Μονάδα Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και στα συνεργαζόμενα κέντρα, και ενήλικες ηλικίας >18-40 ετών που προσέρχονται ή παρακολουθούνται στα συνεργαζόμενα Αλλεργιολογικά Κέντρα, λόγω τροφικής αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς.

### 1.4.1. Κριτήρια ένταξης

- Έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής του ίδιου, ή προκειμένου για ανηλίκους ασθενείς, του νόμιμου κηδεμόνα του, πριν από οποιαδήποτε διαδικασία σχετική με τη μελέτη. Για ανηλίκους >12 ετών λήφθηκε επιπλέον έγγραφη συναίνεση συμμετοχής από τον ανήλικο.
- Άρρενες ή θήλεις ασθενείς ηλικίας 5-18 ετών σε καλή κατάσταση υγείας, όπως προκύπτει από το ατομικό ιατρικό ιστορικό και τη φυσική εξέταση, χωρίς χρόνιες παθήσεις, με εξαίρεση τις:
  - Αλλεργική Ρινίτιδα.
  - Άσθμα πλήρως ελεγχόμενο με θεραπεία σταδίων 1-3 κατά GINA 2017.

- c. Καλά ελεγχόμενη ατοπική δερματίτιδα.
3. Θετική (μέγιστη διάμετρος πομφού 3mm μεγαλύτερη σε σχέση με τον αρνητικό μάρτυρα) ΔΔΝ στο εκχύλισμα του ξηρού καρπού (SPT) ή/και στον ξηρό καρπό (P2P) και sIgE  $\geq$  0,35 kUA/L για τον ξηρό καρπό.
  4. Θετική sIgE ( $>$  0.1 kUA/L) σε τουλάχιστον μια αποθηκευτική πρωτεΐνη (2S, 11S, 7S) του υπεύθυνου ξηρού καρπού, με εξαίρεση το φιστίκι Αιγίνης, όπου ως δείκτης ευαισθητοποίησης σε αποθηκευτική πρωτεΐνη θα χρησιμοποιηθεί το Ana ο 3.
  5. Θετική τροφική πρόκληση με τον ξηρό καρπό.
  6. Αποκλεισμός ενεργού συν-αλλεργίας σε καρύδι, αμύγδαλο ή φ.Αιγίνης, εάν δεν εισαχθούν στη διατροφή, μέσω αρνητικής τροφικής πρόκλησης ή πρόσφατου ιστορικού (εντός 2μήνου) κατανάλωσης. Εξαίρεση αποτελεί η εισαγωγή φ. Αιγίνης σε ασθενείς με συν-αλλεργία σε κάσιου, τα οποία θεωρούνται σχεδόν ταυτόσημα.
  7. FEV1/PEFR  $\geq$  80% των προβλεπόμενων τιμών.
  8. Ο ασθενής ή/και οι νόμιμοι κηδεμόνες του θα πρέπει να δεχθούν να συμμορφωθούν πλήρως με τη μελέτη.

#### **1.4.2. Κριτήρια αποκλεισμού**

1. Συστηματική αναφυλαξία GRADE 5 κατά Sampson [196] (απώλεια κοπράνων, αναπνευστική παύση, σοβαρή βραδυκαρδία ή υπόταση, καρδιαγγειακή παύση, απώλεια συνείδησης) κατά το παρελθόν ή/και κατά την τροφική πρόκληση με τους καρπούς (Πίν. 6).
2. Πρόσφατη (εντός των τελευταίων 12 μηνών) έναρξη ανοσοθεραπείας με οποιοδήποτε αλλεργιογόνο.
3. Ηωσινοφιλική νόσος του γαστρεντερικού (παρελθούσα ή σύγχρονη).
4. Χρόνια κνίδωση.
5. Σοβαρή ή μη ελεγχόμενη ατοπική δερματίτιδα.
6. Μη ελεγχόμενο άσθμα οποιασδήποτε βαρύτητας ή ελεγχόμενο με αγωγή σταδίου 4-5 κατά GINA 2017 άσθμα.
7. Σύγχρονη ή εντός των τελευταίων 6 μηνών θεραπεία με ομαλιζουμάμπη ή άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα.
8. Χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών:
  - a. Καθημερινά για διάστημα  $>$  1 μήνα το τελευταίο έτος.
  - b. Ωσεις ή κύκλοι χορήγησης κορτικοστεροειδών τους τελευταίους 3 μήνες, πριν την εισαγωγή στη μελέτη.
  - c.  $>$  2 ώσεις ή κύκλους χορήγησης στεροειδών διάρκειας  $\geq$  1 εβδομάδας το τελευταίο έτος.

9. Αδυναμία διακοπής αντι-ισταμινικής αγωγής 4 μέρες πριν τη διεξαγωγή των δερματικών δοκιμασιών και της δοκιμασίας πρόκλησης.
10. Σοβαρές ανοσολογικές παθήσεις, σοβαρές καρδιολογικές παθήσεις, κακοήθειες, χρόνιες λοιμώξεις, απουσία συμμόρφωσης και σοβαρές ψυχικές διαταραχές.
11. Οποιαδήποτε σημαντική κλινική κατάσταση μπορεί να επηρεάσει την ασφάλεια του ασθενούς ή τα αποτελέσματα της μελέτης. Αυτές οι παθήσεις περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε, καρδιολογικές παθήσεις, κακοήθειες, παθήσεις του ήπατος, νεφρολογικές, αιματολογικές, νευρολογικές, ψυχικές, ανοσολογικές και ενδοκρινολογικές παθήσεις.
12. Θεραπεία με β-αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ) και ανταγωνιστές του υποδοχέα II της αγγειοτενσίνης (ΑΤII).
13. Εγκυμοσύνη ή θηλασμός.
14. Ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή αλκοόλ.

ΒΑΡΥ-ΤΗΤΑ	ΔΕΡΜΑ	ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ	ΝΕΥΡΙΚΟ
1	Εντοπισμένος κνησμός/ ερύθημα/ κνίδωση/ αγγειοοίδημα.	Κνησμός ή αιμωδίες στόματος, ήπιο οίδημα χειλιών.			
2	Γενικευμένος κνησμός/ ερύθημα/ κνίδωση/ αγγειοοίδημα.	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και/ή μέχρι 1 έμετος	Ρινική συμφόρηση και/ή πταρμοί		Μεταβολή επιπέδου δραστηριότητας.
3	Οτιδήποτε από τα παραπάνω	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και επαναλαμβανόμενοι έμετοι	Ρινική καταρροή, έντονη ρινική συμφόρηση, αίσθημα κνησμού ή σφιξίματος στο λαιμό.	Ταχυκαρδία (Αύξηση>15 χτύπους/λεπτό)	Μεταβολή επιπέδου δραστηριότητας και άγχος.
4	Οτιδήποτε από τα παραπάνω	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και διάρροια	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και βράγχος φωνής, υλακώδης βήχας, δυσκαταποσία, δύσπνοια, συριγμός, κυάνωση.	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και δυσρρυθμία και/ή ήπια υπόταση.	Αίσθημα ζάλης, αίσθημα επικείμενου θανάτου.
5	Οτιδήποτε από τα παραπάνω	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και απώλεια ελέγχου του εντέρου.	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και αναπνευστική παύση.	Σημαντική ταχυκαρδία και/ή υπόταση ή καρδιαγγειακή παύση	Απώλεια συνείδησης

Πίνακας 6: Καθορισμός βαρύτητας αλλεργικής αναφυλακτικής αντίδρασης σύμφωνα με τα κριτήρια Sampson, με βάση το βαρύτερο σύμπτωμα

#### 1.4.3. Συμμόρφωση των ασθενών

Όλοι οι ασθενείς που δέχθηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη και ανήκουν στην ενεργό ομάδα, επιπλέον των συνήθων διαδικασιών, προμηθεύτηκαν ημερολόγια όπου κατέγραφαν καθημερινά την ποσότητα και την ώρα κατανάλωσης του ξηρού καρπού, την παρουσία συμπαράγοντων και την εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Τα ημερολόγια ήταν έντυπα.

Για να είναι εφικτή η εξαγωγή συμπερασμάτων η καταγραφή έπρεπε να γίνεται ιδανικά καθημερινά και κατ' ελάχιστον 3 φορές την εβδομάδα.

Σε κάθε επίσκεψη στη μονάδα οι ασθενείς έφεραν μαζί τους τα ημερολόγια για έλεγχο.

#### **1.4.4. Μέγεθος δείγματος**

Επειδή η μελέτη αυτή αναφέρεται στην καθημερινή αλλεργιολογική πρακτική και σε συνθήκες πραγματικής ζωής, δεν είναι τυχαίοποιημένη. Η εισαγωγή ή όχι των ξηρών καρπών και ο τρόπος εισαγωγής γίνεται με βάση την επιθυμία και την ευκολία του ασθενούς και της οικογένειάς του, ώστε να επιτυγχάνεται μεγαλύτερη συμμόρφωση. Ο εκ των προτέρων υπολογισμός της δύναμης και του μεγέθους δείγματος της μελέτης δεν είναι ρεαλιστικός. Ωστόσο υπολογίσαμε ότι εάν υποθέσουμε ότι το 60% των ασθενών που συμμετέχουν σε πρωτόκολλο εισαγωγής ξηρών καρπών και το 20% των ασθενών της ομάδας ελέγχου θα επιτύχουν τον καθορισμένο στόχο αποτελεσματικότητας, και με αναλογία ενεργών ασθενών/ομάδας ελέγχου 3/1, για να έχουμε δύναμη 80% και στατιστική σημαντικότητα 5%, χρειαζόμαστε 36 άτομα στην ενεργό ομάδα και 12 άτομα στην ομάδα ελέγχου. Υπολογίζοντας ένα επιπλέον ποσοστό 20% ασθενών που πιθανώς να εγκαταλείψει τη μελέτη, στοχεύσαμε για 45 ασθενείς στην ενεργό ομάδα και 15 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (60 συνολικά).

#### **1.5. Στατιστική ανάλυση**

Για όλους τους ασθενείς της μελέτης πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση για τα δεδομένα της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας. Τα δεδομένα συνοψίστηκαν βάσει απόλυτων (αριθμός ασθενών) και σχετικών (%) συχνοτήτων για τις κατηγορικές μεταβλητές και βάσει μέσης τιμής (τυπική απόκλιση) ή διάμεσου τιμής (25η και 75η εκατοστιαία θέση) για συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν ή όχι κανονική κατανομή, αντίστοιχα. Η συσχέτιση μεταξύ των συνεχών βασικών χαρακτηριστικών των ασθενών και των ομάδων αξιολογήθηκε με το Students' t-test όταν οι συνεχείς μεταβλητές ήταν ομοιόμορφα κατανομημένες ή το Mann Whitney test όταν δεν ήταν κατανομημένες ομοιόμορφα. Η συσχέτιση μεταξύ των κατηγορικών βασικών χαρακτηριστικών των ασθενών αξιολογήθηκαν βάσει του Pearson chi-square test με διόρθωση της μεροληψίας. Προκειμένου να αξιολογηθούν διαφορές μεταξύ των δύο πρωτοκόλλων εφαρμόστηκε η ανάλυση διασποράς επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (Repeated Measurements anova – RMANOVA). Τιμή της p-value <0.05 θεωρείται στατιστικά σημαντική με συναξιολόγηση των διαστημάτων εμπιστοσύνης. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό λογισμικό JASP 0.18.1 [JASP Team (2023). JASP (Version 0.18.1) [Computer software]].

## 1.6. Αξιολογήσεις

### 1.6.1. Κλινικές Διαδικασίες

Όλες οι διαδικασίες που περιγράφονται στην παρούσα μελέτη αποτελούν καθημερινή κλινική πρακτική της Μονάδας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και των συνεργαζόμενων Αλλεργιολογικών Κέντρων, με την εξαίρεση των:

1. Ανώνυμη καταγραφή και επεξεργασία των ιατρικών δεδομένων και αξιολογήσεων του ασθενούς.

2. Καθημερινή καταγραφή σε ημερολόγιο της ώρας και της ποσότητας της χορηγούμενης τροφής, της ώρας εμφάνισης τυχόν ανεπιθύμητων αντιδράσεων και της παρουσίας ή μη συμπαράγοντων (ενεργός ομάδα).

3. Συμπλήρωση ερωτηματολογίων για την επίδραση της τροφικής αλλεργίας στην ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους (ενεργός ομάδα και ομάδα ελέγχου).

4. Λήψη επιπλέον δειγμάτων από τους συμμετέχοντες, με ξεχωριστό έντυπο συγκατάθεσης (επιπλέον έρευνας), (ενεργός ομάδα και ομάδα ελέγχου):

a. Λήψη επιπλέον δείγματος αίματος (ορού), για εκτίμηση της μεταβολής των ειδικών IgG και IgG4 αντισωμάτων έναντι των ξηρών καρπών πριν και ενάμιση χρόνο μετά την ένταξη στη μελέτη.

b. Ολικό αίμα (5ml) πριν και ενάμιση χρόνο μετά την ένταξη στη μελέτη που θα χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση των μεταβολών της ανοσιακής απάντησης και του μηχανισμού επαγωγής της ανοχής, μέσω ανάλυσης του επιγονιδιώματος και του μεταγραφώματος.

c. Δείγμα κοπράνων για τη μελέτη της μεταβολής του μικροβιώματος του γαστρεντερικού συστήματος συνεπεία της μεταβολής της ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή. Τα δείγματα θα λαμβάνονται πριν, έξι μήνες μετά και ενάμιση χρόνο μετά την ένταξη στη μελέτη.

Τα δείγματα αυτά φυλάσσονται στο Ερευνητικό Εργαστήριο της Μονάδας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, μπορεί δε να σταλούν ανώνυμα σε εργαστήριο του εξωτερικού για ανάλυση.

Ο μέγιστος όγκος αίματος που λήφθηκε, υπολογιζόμενου και του όγκου αίματος για τις συνήθεις παρακλινικές εξετάσεις δε ξεπερνούσε τα 20ml.

### 1.6.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεν αναμένονταν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες, πέραν αυτών που παρατηρούνται κατά τις συνήθεις διαδικασίες (SPTs, P2Ps, αιμοληψία, ανοικτή τροφική πρόκληση, εισαγωγή ξηρών καρπών στη διατροφή). Για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το



κλινικό πρωτόκολλο εισαγωγής των ξηρών καρπών στη διατροφή γίνεται λεπτομερής ενημέρωση στα πλαίσια του αυτού.

### **1.7. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΤΟΥΣ ΞΗΡΟΥΣ ΚΑΡΠΟΥΣ, ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Η εκτίμηση του ενδιαφέροντος και της ανάγκης των ασθενών με τροφική αλλεργία στους ξηρούς καρπούς για μεθόδους εναλλακτικής αντιμετώπισης έγινε μέσω διανομής και συμπλήρωσης ανώνυμων ερωτηματολογίων από ασθενείς με αλλεργία στους ξηρούς καρπούς ή τους νόμιμους κηδεμόνες τους που προσέρχονται στα ακόλουθα Αλλεργιολογικά Τμήματα: Μονάδα Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δημήτριος Καλογερομήτρος» της Β' Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων του Πανεπιστημίου Αθηνών και του Τμήματος Αλλεργιολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό», μετά από σχετική άδεια των Διευθυντών των τμημάτων και των Επιτροπών Δεοντολογίας των αντίστοιχων Επιστημονικών συμβουλίων των άλλων νοσοκομείων.

#### **1.7.1. Υλικό**

Για τη διερεύνηση της ικανοποίησης των ασθενών από την τρέχουσα αντιμετώπιση, και του ενδιαφέροντος για νεότερες θεραπευτικές επιλογές δημιουργήθηκαν τρία ειδικά για την ηλικία ερωτηματολόγια (2-12 ετών, 13-18 ετών, >18ετών. Στα ερωτηματολόγια συμπεριλαμβάνονταν ερωτήσεις δημογραφικές και σχετικές με το αλλεργιολογικό και λοιπό ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων, και ερωτήσεις με απαντήσεις κλίμακας Likert, συνήθως 7 βαθμίδων (0=καθόλου, 1=σχεδόν καθόλου, 2=λίγο, 3=μέτρια, 4=αρκετά, 5=πολύ, 6=πάρα πολύ), κατ' αναλογία με τα FAQLQ-FAIM (Παράρτημα 4).

Τα ερωτηματολόγια συνοδεύονταν από την ελληνική μετάφραση των ερωτηματολογίων Food-Allergy-Quality-of-Life Questionnaire για παιδιά ηλικίας 8-12 ετών (FAQLQ-CF) [197], για εφήβους (FAQLQ-TF) [198], και ενήλικες (FAQLQ-AF) [199], για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής. Τα ερωτηματολόγια συμπληρώνονται από τους ασθενείς, με απαντήσεις κλίμακας Likert 7 βαθμίδων ενόχλησης (0 = καθόλου, 1 = σχεδόν καθόλου, 2 = λίγο, 3 = μέτρια, 4 = αρκετά, 5 = πολύ, 6 = πάρα πολύ).

Το παιδιατρικό ερωτηματολόγιο συμπεριλαμβάνει τους ακόλουθους τομείς: Αποφυγή αλλεργιογόνων [Allergen Avoidance (AA)], Διαιτητικοί περιορισμοί [Dietary Re-strictions (DR)], Κίνδυνος τυχαίας έκθεσης [Risk of Accidental Exposure (RAE)], και Συναισθηματική επίπτωση [Emotional Impact (EI)]. Το ερωτηματολόγιο των εφήβων συμπεριλαμβάνει τρεις τομείς: Αποφυγή αλλεργιογόνων και διαιτητικοί περιορισμοί [Allergen Avoidance and Dietary Restrictions (AADR)], Κίνδυνος τυχαίας έκθεσης (RAE), και Συναισθηματική επίπτωση (EI). Το ερωτηματολόγιο των ενηλίκων αποτελείται από τους τομείς: Αποφυγή αλλεργιογόνων και

δαιτητικοί περιορισμοί [Allergen Avoidance and Dietary Restrictions (AADR)], Κίνδυνος τυχαίας έκθεσης (RAE), Συναισθηματική επίπτωση (EI) και Σχετιζόμενη με την τροφική αλλεργία κατάσταση υγείας [Food Allergy related Health (FAH)].

Ο ανεξάρτητος δείκτης τροφικής αλλεργίας [The Food Allergy Independent Measures (FAIM)], αποτελείται από 6 ερωτήσεις με απαντήσεις κλίμακας Likert 7 βαθμίδων, και αντικατοπτρίζει τις αναμενόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στο τροφικό τους αλλεργιογόνο [200].

Όσο μεγαλύτερη είναι η βαθμολογία των FAQLQ και FAIM, τόσο μεγαλύτερη είναι η επίδραση της τροφικής αλλεργίας και η επιβάρυνση στη ζωή των ασθενών.

### **1.7.2. Πληθυσμός και διαδικασίες**

Κατάλληλοι για συμμετοχή ήταν ομιλούντες Ελληνικά ασθενείς, ανεξαρτήτως φύλου και φυλής, οι οποίοι επισκέφθηκαν τα Αλλεργιολογικά τμήματα της Β' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό», και της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης της άμεσου τύπου αλλεργίας στους καρπούς δεν αποτελούσε προϋπόθεση για τη συμμετοχή. Όλοι οι ασθενείς με αναφερόμενη αποφυγή κατανάλωσης καρπών, λόγω υποθετικής άμεσου τύπου αλλεργίας, μπορούσαν να συμμετέχουν, μετά από γραπτή και προφορική ενημέρωση. Η συμμετοχή ήταν ανώνυμη και οικειοθελής.

Η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων γινόταν από τους ίδιους τους ασθενείς εάν ήταν ηλικίας > 13 ετών, ή από τους κηδεμόνες ασθενών 2-12 ετών. Οι κηδεμόνες ρωτήθηκαν για την επίδραση της αλλεργίας στην ποιότητα ζωής, και την ικανοποίηση από την τρέχουσα αντιμετώπιση, τόσο των ιδίων όσο και των παιδιών τους (απάντηση εξ αντιπροσώπου). Στο τέλος των ερωτηματολογίων υπήρχαν συνημμένα τα FAQLQ της αντίστοιχης ηλικιακής ομάδας, και, συγκεκριμένα για τον παιδιατρικό πληθυσμό, προτροπή προς τους γονείς να συμπληρώσει το παιδί τους το FAQLQ, εάν ήταν > 8 ετών.

Η διανομή και συλλογή των ερωτηματολογίων έγινε μεταξύ Ιουνίου 2018 και Φεβρουαρίου 2020.

### **1.7.3. Στατιστική Ανάλυση**

Για τη στατιστική ανάλυση, οι αριθμητικές απαντήσεις 0-6 τις κλίμακας Likert στα ερωτηματολόγια FAQLQ και FAIM μετατράπηκαν σε κλίμακα 1-7 σύμφωνα με τις οδηγίες των αντίστοιχων ερωτηματολογίων, ενώ τα ερωτηματολόγια ικανοποίησης και ενδιαφέροντος αναλύθηκαν ως είχαν. Όλες οι αριθμητικές απαντήσεις θεωρήθηκαν μη παραμετρικές συνεχείς μεταβλητές. Η μη-κανονικότητα εκτιμήθηκε μέσω του Shapiro-Wilk test.

Για την περιγραφική στατιστική χρησιμοποιήθηκαν οι διάμεσες (Q1-Q3) τιμές προκειμένου για συνεχείς μεταβλητές, και οι απόλυτοι αριθμοί (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Οι μη παραμετρικές συσχετίσεις των ιεραρχικών μεταβλητών εκτιμήθηκαν μέσω του Kendall-tau, και χρησιμοποιήθηκαν τα όρια 30% και 50% για τον χαρακτηρισμό των συσχετίσεων ως χαμηλού, μέσου και υψηλού βαθμού. Οι σχετίσεις μεταξύ των δεδομένων της κλίμακας Likert και κατηγορικών δεδομένων έγιναν μέσω Wilcoxon rank sum test και Kruskal-Wallis test. Για τη μελέτη του βαθμού συμφωνίας μεταξύ των άμεσων και εξ αντιπροσώπου απαντήσεων των παιδιών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης [intraclass correlation coefficient (ICC)][201].

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις ήταν δίπλευρες, και ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε  $p < 0.05$ . Δεν έγινε αναπλήρωση απόντων δεδομένων. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τα λογισμικά R και RStudio.

Για την κλινική ερμηνεία των αποτελεσμάτων θεωρήσαμε, αυθαίρετα, τη βαθμολογία  $< 4$  ως μικρής κλινικής σημασίας και τη βαθμολογία 4-7 ως μεγάλης κλινικής σημασίας για τα FAQLQ-FAIM, και τη βαθμολογία  $< 3$  και 3-6, αντίστοιχα, για τα ερωτηματολόγια ικανοποίησης και ενδιαφέροντος.

Προκειμένου να μελετήσουμε αν η επίδραση της αλλεργίας στην ποιότητα ζωής των ασθενών διαφέρει ανάλογα με το είδος του καρπού, αναλύθηκαν χωριστά οι ασθενείς με αλλεργία σε έναν μόνο καρπό, και τα αποτελέσματα των FAQLQ και FAIM συγκρίθηκαν μέσω της δοκιμασίας Mann-Whitney. Στην ανάλυση αυτή το κάσιου και το φ.Αιγίνης θεωρήθηκαν ένας καρπός (αλλεργία στα Ανακαρδιοειδή). Στην κλινική πράξη οι ασθενείς με αλλεργία στο κάσιου ή το φ.Αιγίνης αποφεύγουν την κατανάλωση και των δυο καρπών, λόγω της κοινής φυλογενετικής καταγωγής. Στην οικογένεια των Γιουγλανδοειδών (Juglandaceae) μελετήσαμε μόνο το καρύδι, καθώς άλλα μέλη της οικογένειας, όπως το πέκαν, δε χρησιμοποιούνται συχνά στην Ελληνική μαγειρική/ζαχαροπλαστική. Επιπλέον, στο ερωτηματολόγιο υπήρχε ανοικτού τύπου ερώτηση σχετική με αλλεργίες σε άλλους καρπούς, και κανένας από τους συμμετέχοντες δε δήλωσε αλλεργικός στο πέκαν.

Για τη μελέτη της ικανοποίησης των ασθενών από την τρέχουσα αντιμετώπιση και του ενδιαφέροντος για νεότερες θεραπευτικές επιλογές οι απαντήσεις των παιδιών ηλικίας 2-12 ετών εξ αντιπροσώπου και των φροντιστών τους αναλύθηκαν χωριστά. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων και την αναζήτηση πιθανόν συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκαν οι απαντήσεις των φροντιστών, προκειμένου να αποφευχθεί η πιθανότητα πόλωσης (bias) των αποτελεσμάτων.

Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ερωτηματολόγια που είχαν συμπληρωμένες λιγότερο από το 80% των απαντήσεων.

#### **1.8. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΠΙΘΑΝΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΣΥΝ-ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΕΩΝ ΣΤΟΥΣ ΞΗΡΟΥΣ ΚΑΡΠΟΥΣ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΑ ΜΟΡΙΑΚΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ ΤΩΝ ΞΗΡΩΝ ΚΑΡΠΩΝ**

Τα πιθανά πρότυπα συν-ευαισθητοποιήσεων μελετώνται μέσω ανασκόπησης των ιατρικών φακέλων ασθενών με τροφική αλλεργία στους ξηρούς καρπούς που προσήλθαν στα Αλλεργιολογικά Τμήματα: Μονάδα Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δημήτριος Καλογερομήτρος» της Β' Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων του Πανεπιστημίου Αθηνών, και Τμήμα Αλλεργιολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό», τα έτη 2015-2022, μετά από σχετική άδεια των Διευθυντών των τμημάτων και των Επιτροπών Δεοντολογίας των αντίστοιχων Επιστημονικών συμβουλίων των νοσοκομείων.

Για την ένταξη στη μελέτη θα πρέπει να αναφέρεται στο ιστορικό ή να προκύπτει από τον αλλεργιολογικό έλεγχο σαφής άμεσου τύπου αλλεργική αντίδραση σε έναν ή περισσότερους ξηρούς καρπούς. Καταγράφονται τα χαρακτηριστικά των αναφερόμενων αντιδράσεων, τα αποτελέσματα του αλλεργιολογικού ελέγχου (SPTs, P2PS, sIgEs τους καρπούς και στα μοριακά τους αλλεργιογόνα) και οι εκβάσεις των τροφικών προκλήσεων.

Ως όρια θετικότητας έχουν οριστεί, για τις δοκιμασίες δια νυγμού η μέγιστη διάμετρος πομφού > 3mm, για τις sIgE στους καρπούς οι τιμές > 0,35 kU/ml και για τις sIgE στα μοριακά αλλεργιογόνα οι τιμές > 0,1 KU/ml. Σε περίπτωση ύπαρξης δεδομένων για περισσότερα από ένα χρονικά σημεία, καταγράφονται ο αρχικός, ο πλησιέστερος στον ένα χρόνο μετά τον αρχικό, και ο πιο πρόσφατος έλεγχος.

## **2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **2.1. Σχεδιασμός πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης**

Στην παρούσα μελέτη, τα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης στους ξηρούς καρπούς που χρησιμοποιούνται στα συμμετέχοντα αλλεργιολογικά κέντρα, προτυποποιήθηκαν ώστε να είναι συγκρίσιμα.

### **2.2. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων**

Στη διάρκεια τεσσάρων ετών (Ιούνιος 2019-Ιούνιος 2023), προσεγγίστηκαν 70 ασθενείς για να συμμετάσχουν στη μελέτη. Από αυτούς 39 εντάχθηκαν επιτυχώς, εκ των οποίων 36 στην ενεργό ομάδα και τρεις στην ομάδα ελέγχου. Πέντε συμμετέχοντες δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη, δυο στην ενεργό ομάδα, και όλοι της ομάδας ελέγχου. Τα αίτια της πρώιμης διακοπής ήταν η άρνηση συμμετοχής στις προκλήσεις τελικής αξιολόγησης (ένας από την ομάδα ελέγχου και ένας από την ενεργό ομάδα), η απώλεια επικοινωνίας (δυο από την ομάδα ελέγχου), και, σε έναν ασθενή της ενεργού ομάδας, η διάγνωση ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας.

Εκ των λοιπών ασθενών, 18 δεν επιθυμούσαν να συμμετέχουν, τρεις ολοκλήρωσαν επιτυχώς προκλήσεις στους υπό μελέτη ξηρούς καρπούς κατά τον αλλεργιολογικό έλεγχο, και δέκα προτίμησαν να ξεκινήσουν απευαισθητοποίηση σε άλλα τρόφιμα (τρεις στο σουσάμι και επτά στο φιστίκι).

Τα δημογραφικά στοιχεία, το ατομικό και οικογενειακό αλλεργιολογικό ιστορικό, και πληροφορίες σχετικές με την αλλεργία στους καρπούς των συμμετεχόντων φαίνονται στον πίνακα 7.

Η πλειονότητα των συμμετεχόντων ήταν άρρενες (66,7%), διάμεσης ηλικίας 8 ετών (Q1:6,5-Q3:12,5). Η συχνότερα αναφερόμενη αλλεργία ήταν στα ανακαρδιοειδή (φ.Αιγίνης και κάσιου), είτε ως μόνο-αλλεργία (41%) είτε σε συνδυασμό με άλλους καρπούς (38,5%). Η πλειονότητα είχε θετικό ιστορικό αντίδρασης (92,3%), με, κατά διάμεσο, δυο αναφερόμενες αντιδράσεις (Q1:2-Q3:3) και χρόνο έναρξης συμπτωμάτων λιγότερο από πέντε λεπτά μετά τη βρώση του καρπού (56%). Η πρώτη αντίδραση συνέβη συνήθως σε ηλικία μεταξύ 2-5 ετών (58,3%) ή, σε μικρότερο ποσοστό (22,2%), σε ηλικία μικρότερη των δυο ετών, με συχνότερα εμπλεκόμενο καρπό το φ.Αιγίνης (38,9%). Η σοβαρότερη αναφερόμενη αντίδραση συνέβη >2-5 χρόνια από την έναρξη των ασθενών (38,9%), ήταν βαρύτητας 4 ή 3 κατά Sampson (41,7% και 30,6% αντίστοιχα), με συχνότερα εμπλεκόμενους καρπούς το κάσιου (25%) και το φ.Αιγίνης (22,2%). Σε τρεις από τους συμμετέχοντες η διάγνωση της αλλεργίας στους καρπούς είχε γίνει μόνο μέσω θετικού αλλεργιολογικού ελέγχου, χωρίς ιστορικό αντιδραστικότητας. Η ενεργότητα της αλλεργίας τους επιβεβαιώθηκε μέσω δοκιμασίας πρόκλησης.

Τροφικές αλλεργίες σε άλλα τρόφιμα ανέφεραν 17 ασθενείς (43,6%), με συχνότερα το αυγό, τους σπόρους, και το σύνδρομο LTP (7,7% έκαστο). Ως προς τις λοιπές αλλεργικές παθήσεις, ατοπική δερματίτιδα, αλλεργική ρινίτιδα και αλλεργικό άσθμα είχε το 69,2%, 48,7% και 25,6% των συμμετεχόντων αντίστοιχα. Δυο ασθενείς έκαναν παράλληλα υποδόρια ανοσοθεραπεία σε άερο-αλλεργιογόνα.

Θετικό οικογενειακό αλλεργιολογικό ιστορικό είχε το 84,6% των συμμετεχόντων, εκ των οποίων, ως προς τον πατέρα το 43,6%, ως προς τη μητέρα το 46,2%, και ως προς τα αδέρφια το 44,1%.

Αα	Αλλεργία σε καρπούς				Αλλεργία σε άλλα τρόφιμα (οπιοειδήποτε)				ΑΡ	ΑΣΩΜΑ	ΑΔ	Κνίδωση	Φαρμ. αλλεργία	Οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας				
	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Καρποί	Βαρύτερη αντίδραση	Βαρύτητα (Sampson)	Καρπός	Πατέρας	Μητέρα						Αδέρφια				
1	A	15	Wa	walnut	4	walnut	Καρπός	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	
2	A	11	Pi,Ca	pistachio	4	pistachio	Καρπός	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι	όχι
3	Θ	7	Wa	na	na	na	na	όχι	όχι	να	να	όχι	όχι	να	να	να	να	να
4	A	7	Wa	walnut	1	walnut	Καρπός	να	όχι	να	να	όχι	όχι	να	να	να	να	να
5	Θ	7	Wa,Pi,Ca,Ha	pistachio	3	pistachio	Καρπός	όχι	όχι	να	να	όχι	όχι	να	να	να	να	να
6	Θ	6	Pi,Ca	unkown	2	unkown	Καρπός	να	να	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να
7	Θ	8	Wa,Pi,Ca,Ha	pistachio	3	pistachio	Καρπός	όχι	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να
8	A	8	Wa,Pi,Ca,Pe	other	2	other	Καρπός	όχι	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να
9	Θ	14	Pi,Ca	pistachio	3	pistachio	Καρπός	να	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να
10	A	11	Pi,Ca	cashew	2	cashew	Καρπός	όχι	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να
11	Θ	8	Wa,Pi,Ca	other	1	other	Καρπός	όχι	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να
12	Θ	7	Pi,Ca	cashew	4	cashew	Καρπός	όχι	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να
13	Θ	5	Pi,Ca	cashew	4	cashew	Καρπός	όχι	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να
14	A	13	Pi,Ca	other	4	other	Καρπός	να	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να
15	A	9	Pi,Ca	cashew	4	cashew	Καρπός	να	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να
16	A	15	Pi,Ca	cashew	2	cashew	Καρπός	να	να	να	να	να	να	να	να	να	να	να
17	A	16	Ca,Ha	hazelnut	4	hazelnut	Καρπός	να	να	να	να	να	να	να	να	να	να	να
18	A	13	Pi,Ca,Pe	other	3	other	Καρπός	να	να	να	να	να	να	να	να	να	να	να
19	A	15	Pi,Ca	other	3	other	Καρπός	να	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να
20	A	12	Pi,Ca	pistachio	4	pistachio	Καρπός	να	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να
21	A	6	Pi,Ca	cashew	3	cashew	Καρπός	όχι	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να
22	A	8	Wa,Pi,Ca	walnut	4	walnut	Καρπός	όχι	όχι	να	να	να	να	να	να	να	να	να





## 2.3. Αρχική αξιολόγηση

Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν επιτυχώς το βασικό αλλεργιολογικό έλεγχο.

Οι δερματικές δοκιμασίες στο κάσιου έγιναν μόνο με τη μέθοδο P2P, λόγω απουσίας διαθέσιμου εκχυλίσματος.

Σε όλους τους ασθενείς έγιναν δερματικές δοκιμασίες με εμπορικά διαθέσιμα ροφήματα καρπών. Τα ροφήματα αυτά χρησιμοποιήθηκαν ως οχήματα για την ασφαλή εισαγωγή των καρπών (βλέπε παραπάνω). Η θετικότητα (μέγιστη διάμετρος πομφού > 3mm), επιβεβαιώνει την παρουσία των υπεύθυνων για τον ασθενή αλλεργιογόνων στα ροφήματα, και ήταν απαραίτητη προϋπόθεση για τη συμμετοχή σε κάποιο από τα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης.

Στα πλαίσια του πρωτοκόλλου αξιολογήθηκαν 120 ανοικτές τροφικές προκλήσεις στους καρπούς, εκ των οποίων οι 28 απέβησαν αρνητικές (πέντε στο καρύδι, τέσσερις στο φ.Αιγίνης, τρεις στο κάσιου, πέντε στο φουντούκι, τέσσερις στο φιστίκι και επτά στο αμύγδαλο). Σε έναν ασθενή επιβεβαιώθηκε μόνο-αλλεργία στο κάσιου με ανοχή του φ.Αιγίνης.

Αρχική Αξιολόγηση [Median (Q1-Q3)]								
	Δερματικές Δοκιμασίες			slgE	CRDs		BAT (S.I.)	
	SPT	P2P	P2P Ρόφημα		Jug r 1	Jug r 3		
<b>Wa</b>	5 (4-7) n=18	7 (4-11) n=18	5 (4-7) n=15	3 (1-9,9) n=18	1,2 (0,8-8,3) n=18	0,8 (0,2-1,3) n=9	-	9,6 (5,8-23,6) n=17
<b>Pi</b>	12 (10-15) n=33	10 (9-14) n=32	5 (4-6) n=31	4,6 (1,8-14,8) n=32	-	-	-	24,1 (5,1-53,8) n=32
<b>Ana o 3</b>								
<b>Ca</b>	-	11 (8-16) n=33	-	3 (1,6-10,3) n=33	3,4 (1,4-8,6) n=34	-	-	21,0 (6,4-50,4) n=32
<b>Cor a 8      Cor a 9      Cor a 14</b>								
<b>Ha</b>	10 (7-11) n=11	10 (5,8-13) n=12	8 (7,5-10) n=8	2,8 (0,9-4,9) n=13	0,5 (0,3-0,7) n=4	4,2 (0,9-9,1) n=12	1,6 (1,1-5,7) n=12	21,1 (6,4-63) n=9
<b>Al</b>	9,5 (9,3-9,8) n=2	14 n=1	-	41,4 n=1				33,9 (26,7-41,2) n=2
<b>Ara h 1      Ara h 2      Ara h 3</b>								
<b>Pe</b>	12 (8,5-13) n=7	15 (12,8-16,3) n=4	-	2,9 (1,6-10,3) n=9	14,3 (6,6-28,8) n=4	6,3 (3,5-8,6) n=6	2,9 (2,2-13,2) n=4	27,1 (25,4-28,6) n=3

Πίνακας 8: Αρχικός αλλεργιολογικός έλεγχος ασθενών συμμετεχόντων.  
 Wa: καρύδι, Pi: φ.Αιγίνης, Ca: κάσιου, Ha : φουντούκι, Al : αμύγδαλο, Pe: αράπικο

Τα αποτελέσματα των δερματικών δοκιμασιών, του ορολογικού ελέγχου, και της δοκιμασίας ενεργοποίησης βασεοφίλων, που αφορούν στις θετικές προκλήσεις, φαίνονται στον πίνακα 8. Τα χαρακτηριστικά των θετικών προκλήσεων φαίνονται στον πίνακα 9.

Όλες οι δοκιμασίες πρόκλησης αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς στα πλαίσια του εξωτερικού ιατρείου. Κανένας ασθενής δε χρειάστηκε περισσότερες από μία χορηγήσεις αδρεναλίνης ή νοσηλεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της αντίδρασης.

Καρπός	Καρύδι n=16	φ.Αιγίνης n=32	Κάσιου n=33	Φουντούκι n=8	Αμύγδαλο n=1	Φιστίκι n=2
<b>Δόση Αντίδρασης διάμεσος (Q1-Q3)</b>						
<b>Καρπός (gr)</b>						
<b>Απόλυτη</b>	0,7 (0,2-7)	0,15 (0,015-0,5)	0,2 (0,02-0,7)	0,4 (0,155-2,75)	0,015	0,082 (0,049-0,116)
<b>Αθροιστική</b>	0,92 (0,22-9,92)	0,165 (0,015-0,665)	0,22 (0,02-0,92)	0,52 (0,17-4)	0,165	0,09 (0,053-0,128)
<b>Πρωτεΐνη (mg)</b>						
<b>Απόλυτη</b>	106,6 (30,46-1066)	32,03 (3,2-106,8)	30,62 (3,062-107,2)	60,12 (23,3-413,3)	3,18	19,54 (11,54-27,53)
<b>Αθροιστική</b>	140,12 (33,51-1510,82)	35,23 (3,2-142)	33,68 (3,062-140,9)	228,5 (25,6-598,6)	35,01	21,312 (12,43-30,19)
<b>Συμπτώματα n (%)</b>						
<b>Δέρμα</b>	12 (75%)	24 (75%)	20 (60,6%)	4 (50%)	-	1 (50%)
<b>Ρίνα/Οφθαλμοί</b>	6 (38%)	19 (59,4%)	17 (51,5%)	2 (25%)	-	1 (50%)
<b>Βρόγχοι</b>	2 (13%)	1 (3,1%)	3 (9,1%)	2 (25%)	-	0 (0%)
<b>Λάρυγγας</b>	12 (75%)	14 (43,8%)	21 (63,6%)	3 (37,5%)	-	1 (50%)
<b>Στοματική κοιλότητα</b>	10 (63%)	28 (87,5%)	26 (78,8%)	4 (50%)	1	2 (100%)
<b>Πεπτικό</b>	6 (38%)	16 (50%)	22 (66,7%)	5 (62,5%)	1	1 (50%)
<b>Καρδ/γγειακό</b>	2 (13%)	1 (3,1%)	1 (3%)	0 (0%)	-	0 (0%)
<b>Νευρικό</b>	0%	8 (25%)	3 (9,1%)	0 (0%)	-	0 (0%)
<b>Βαρύτητα (οFASS-5) n (%)</b>						
<b>Grade 1</b>	1 (6%)	1 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)
<b>Grade 2</b>	4 (25%)	1 (3,1%)	4 (12,1%)	2 (25%)	1	0 (0%)
<b>Grade 3</b>	0 (0%)	2 (6,3%)	6 (18,2%)	3 (37,5%)	-	0 (0%)
<b>Grade 4</b>	9 (56%)	20 (62,5%)	19 (57,6%)	3 (37,5%)	-	2 (100%)
<b>Grade 5</b>	2 (13%)	8 (25%)	4 (12,1%)	0 (0%)	-	0 (0%)
<b>Θεραπεία n (%)</b>						
<b>Καμία</b>	1 (6%)	3 (7%)	2 (6,1%)	1 (1,25%)	1	1 (50%)
<b>anti-H</b>	7 (44%)	9 (28,1%)	5 (15,2%)	0 (0%)	-	0 (0%)
<b>anti-H+ c.s</b>	2 (13%)	5 (15,6%)	6 (18,2%)	2 (25%)	-	1 (50%)
<b>anti-H +/-c.s</b>	6 (38%)	15 (46,9%)	19 (57,6%)	5 (62,5%)	-	0 (0%)
<b>+adrenaline</b>						
<b>Ενυδάτωση</b>			1 (3%)		-	0 (0%)

Πίνακας 9: Χαρακτηριστικά θετικών αρχικών προκλήσεων

Η κατανομή των ασθενών στο πρωτόκολλο στο σπίτι ή στο νοσοκομείο έγινε ανάλογα με την προτίμηση των ασθενών, και σε συμφωνία με τον θεράποντα ιατρό (Πίν. 10). Κατά τη διάρκεια της μελέτης, ένας ασθενής άλλαξε πρωτόκολλο (από το νοσοκομείο στο σπίτι) μετά

τη 2<sup>η</sup> επίσκεψη, μετά από προσωπική επιθυμία των γονέων και του ασθενούς, λόγω δυσκολίας προσέλευσης στις τριήμερες επισκέψεις.

Η επιλογή των συμπεριλαμβανόμενων καρπών έγινε με βάση τη διαθεσιμότητα κατάλληλων ροφημάτων (βλέπε παρακάτω), και τις προτεραιότητες και επιθυμίες των συμμετεχόντων.

Ενεργός Ομάδα								
Καρποί	Wa	Pi	Ha	Wa+Pi	Wa+Ha	Pi+Ha	Pi+Al	Σύνολο
Νοσοκομείο	1	8	0	1	0	1	0	11
Σπίτι	4	11	1	6	2	1	1	25
<b>Σύνολο</b>	<b>5</b>	<b>19</b>	<b>1</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>36</b>
Ομάδα ελέγχου								
Αλλεργία σε καρπούς	Wa+Pi	Pi+Ca						Σύνολο
<b>Σύνολο</b>	<b>1</b>	<b>2</b>						<b>3</b>

Πίνακας 10: Κατανομή ασθενών σε πρωτόκολλο. Wa: καρύδι, Pi: φ.Αιγίνης, Ca: κάσιου, Ha: φουντούκι, Al : αμύγδαλο, Pe: αράπικο

#### 2.4. Αξιολόγηση και σύγκριση των διαφορετικών πρωτοκόλλων εισαγωγής καρπών στη διατροφή, ως προς την ασφάλεια

Η εκτίμηση της ασφάλειας των πρωτοκόλλων έγινε με βάση τις αναφερόμενες στα ημερολόγια των ασθενών αλλεργικές αντιδράσεις και στα δυο πρωτόκολλα, και τις παρατηρούμενες αλλεργικές αντιδράσεις κατά την τριήμερη αύξηση στο πρωτόκολλο στο νοσοκομείο.

Από τους 36 ασθενείς της ενεργού ομάδας, τρεις δεν προσκόμισαν ημερολόγια σε καμία επίσκεψη. Οι δύο ακολουθούσαν το πρωτόκολλο στο νοσοκομείο σε φ.Αιγίνης και ο ένας το πρωτόκολλο στο σπίτι σε φ. Αιγίνης και φουντούκι. Έτσι καταγράφονται οι παρατηρούμενες αλλεργικές αντιδράσεις από 33 ασθενείς που συμμετέχουν σε ένα από τα δυο πρωτόκολλα, κατά τη χορήγηση της δόσης στο σπίτι, και από 11 ασθενείς στο πρωτόκολλο του νοσοκομείου, κατά τις τριήμερες αυξήσεις (Πίν.11).

Συνολικά, και στα δυο πρωτόκολλα, αναφέρθηκαν 757 αλλεργικές αντιδράσεις σε 35 ασθενείς, εκ των οποίων 238 στο πρωτόκολλο στο νοσοκομείο και 519 στο πρωτόκολλο στο σπίτι, σε διάστημα 13891 άνθρωπο-ημερών. Η πυκνότητα επίπτωσης αλλεργικών αντιδράσεων στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ήταν 0,007 αντιδράσεις/άνθρωπο-ημέρες, και δε διέφερε μεταξύ των πρωτοκόλλων. Από τις αντιδράσεις αυτές, οι 647 αναφέρονται από δυο ασθενείς: 454 αντιδράσεις από έναν ασθενή που ακολουθούσε το πρωτόκολλο στο σπίτι σε καρύδι και φ. Αιγίνης, και 193 αντιδράσεις από έναν ασθενή που ακολουθούσε το πρωτόκολλο στο νοσοκομείο σε φ. Αιγίνης.

Οι περισσότεροι ασθενείς (74,3%) εμφάνισαν τουλάχιστον μια αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της απευαισθητοποίησης [διάμεσος 2 (Q1:0-Q3:6)]. Στην πλειονότητά τους οι

αντιδράσεις εμφανίζονταν άμεσα μετά τη χορήγηση της δόσης (88,4%), αφορούσαν στο λάρυγγα (78,3%) και στο δέρμα (50%), με βαρύτητα τάξης 4 κατά οFASS-5 (78,3%), που υποχωρούσαν εντός 5-15 λεπτών (63,8%) χωρίς ανάγκη θεραπείας (92%).

Δυο ασθενείς (5,7%), σε δύο αντιδράσεις (0,3%), χρειάστηκαν χορήγηση αδρεναλίνης για την αντιμετώπιση των αλλεργικών συμπτωμάτων. Ο ένας από αυτούς ακολουθούσε το πρωτόκολλο στο σπίτι, και η αντίδραση προέκυψε από ακούσια βρώση προϊόντος με φ. Αιγίνης. Εξακολουθεί την αύξηση στο σπίτι, χωρίς επιπλέον συμβάντα. Ο άλλος ασθενής ακολουθούσε το πρωτόκολλο στο νοσοκομείο. Η αντίδραση συνέβη κατά την τρίτη ημέρα αύξησης στο νοσοκομείο, ενώ είχε προηγηθεί προσωρινή διακοπή της καθημερινής κατανάλωσης, λόγω εμπύρετου. Ο ασθενής ολοκλήρωσε την αύξηση μέχρι τη δόση συντήρησης, αλλά δεν προσήλθε για τις τελικές δοκιμασίες πρόκλησης.

Ο χρόνος εμφάνισης συμπτωμάτων διέφερε μεταξύ των δυο πρωτοκόλλων. Οι ασθενείς που ακολουθούσαν το πρωτόκολλο στο σπίτι εμφάνιζαν αλλεργικές αντιδράσεις άμεσα μετά τη λήψη του ροφήματος σε μεγαλύτερο ποσοστό (93,3% vs 23,7%,  $p < 0,001$ ). Επίσης οι ασθενείς που ακολουθούσαν το πρωτόκολλο στο σπίτι εμφάνιζαν συχνότερα συμπτώματα από το δέρμα και το λάρυγγα (53,6% vs 41,2%,  $p = 0,002$ , και 87,8% vs 54,3%,  $p < 0,001$ ), ενώ οι ασθενείς που ακολουθούσαν το πρωτόκολλο στο νοσοκομείο εμφάνιζαν συχνότερα συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό (34,2% vs 2,8%,  $p < 0,001$ ), το πεπτικό (12% vs 2,6%,  $p < 0,001$ ), και τη στοματική κοιλότητα (3,5% vs 0,2%,  $p < 0,001$ ). Τέλος, στο πρωτόκολλο στο σπίτι, ήταν συχνότερες οι αντιδράσεις τάξης 4 (87,6% vs 54,8%,  $p < 0,001$ ), ενώ στο πρωτόκολλο στο νοσοκομείο οι αντιδράσεις τάξης 1, (2% vs 0,2%,  $p = 0,010$ ), τάξης 2 (34,2% vs 11,4%,  $p < 0,001$ ) και τάξης 3 (18% vs 0%,  $p < 0,001$ ).

	Συνολικά	Πρωτόκολλο Σπίτι	Πρωτόκολλο Νοσοκομείο				
			Συνολικά	p	Χορήγηση στο σπίτι	Αύξηση στο νοσοκομείο	p
<b>Ασθενείς</b>	35	24	11	0,041	9	11	na
<b>Ανθρωπο-ημέρες [median (Q1-Q3)]</b>	462 (222-544,5)	404 (224,5-525)	495 (287,5-570,5)	0,366	na	na	na
<b>Αριθμός Αντιδράσεων [n (%)]</b>	757	519 (68,6%)	238 (31,4%)	na	205 (85,8)	34 (1,4)	na
<b>Αριθμός αντιδράσεων ανά ασθενή [median (Q1-Q3)]</b>	2 (0,75-5,5)	1 (0-3,25)	3 (2-8,5)	0,121	2 (1-3)	2 (0,5-5)	0,969
<b>Ποσοστό Επίπτωσης [median (Q1-Q3)]</b>	0,007 (0-0,017)	0,004 (0-0,018)	0,009 (0,004-0,014)	0,506			
<b>Ασθενείς με τουλάχιστον 1</b>							

<b>αλλεργική αντίδραση [n (%)]</b>	26 (74,3%)	17 (70,8%)	9 (81,8%)	0,169	8 (88,9%)*	8 (72,7%)	0,369
<b>Χρόνος έναρξης από τη χορήγηση [n (%)]</b>	n=529	n=491	n=38	<0,001	n=4	n=33	<0,001
<b>Άμεσα</b>	467 (88,4%)	458 (93,4%)	9 (23,7%)		0 (0%)	9 (27,3%)	
<b>5-15min</b>	9 (1,7%)	2 (0,4%)	7 (18,4%)		0 (0%)	7 (18,9%)	
<b>15-30min</b>	18 (3,4%)	12 (2,4%)	6 (15,8%)		2 (50%)	4 (12,2%)	
<b>30-60min</b>	16 (3%)	10 (2%)	6 (15,8)		0 (0%)	6 (18,2%)	
<b>&gt;1h</b>	14 (2,6%)	7 (1,4%)	7 (18,4%)		0 (0%)	7 (21,2%)	
<b>Ανεξάρτητα</b>	5 (0,9%)	2 (0,4%)	3 (7,9%)		2 (50%)	0 (0%)	
<b>Συμμετοχή Συστημάτων [n (%)]</b>	n=701	n=502	n=199		n=167	n=33	
<b>Δέρμα</b>	351 (50%)	269 (53,6%)	82 (41,2%)	0,002	68 (40,7%)	14 (42,4%)	0,856
<b>Ρίνα/ Οφθαλμοί</b>	82 (11,7%)	14 (2,8%)	68 (34,2%)	<0,001	54 (32,3%)	14 (42,4%)	0,264
<b>Λάρυγγας</b>	549 (78,3%)	441 (87,8%)	108 (54,3%)	<0,001	107 (64,1%)	1 (3%)	<0,001
<b>Βρόγχοι</b>	7 (1%)	4 (0,8%)	3 (1,5%)	0,4	1 (0,6%)	2 (6,1%)	0,018
<b>Πεπτικό</b>	37 (5,3%)	13 (2,6%)	24 (12%)	<0,001	19 (11,4%)	5 (15,1%)	0,542
<b>Στοματική κοιλότητα</b>	9 (1,3%)	2 (0,4%)	7 (3,5%)	<0,001	2 (1,2%)	5 (15,2%)	<0,001
<b>Καρδιαγγειακ ό</b>	1 (0,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)	0,527	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Νευρικό</b>	1 (0,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)	0,371	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Βαρύτητα αντίδρασης (οFASS-5) [n (%)]</b>	n=699	n=500	n=199	<0,001	n=167	n=32	<0,001
<b>Grade 1</b>	5 (0,7%)	1 (0,2%)	4 (2%)		3 (1,8%)	1 (3,1%)	
<b>Grade 2</b>	125 (17,9%)	57 (11,4%)	68 (34,2%)		40 (24%)	28 (87,5%)	
<b>Grade 3</b>	18 (2,6%)	0 (0%)	18 (9%)		16 (9,6%)	2 (6,3%)	
<b>Grade 4</b>	548 (78,3%)	439 (87,6%)	109 (54,8%)		108 (64,7%)	1 (3,1%)	
<b>Grade 5</b>	2 (0,3%)	2 (0,4%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
<b>EoE [n (%)]</b>	n=36	n=25	n=11				
	1 (2,7%)	1 (4%)	0 (0%)				
<b>Θεραπεία [n (%)]</b>	n=678	n=504	n=174	0,057	n=141	n=33	0,243
<b>καμία</b>	624 (92%)	462 (91,7%)	162 (93%)		131 (92,9%)	31 (93,9%)	
<b>αντι-H</b>	39 (5,7%)	33 (6,5%)	6 (3,4%)		5 (3,5%)	1 (3%)	
<b>αντι-H + c.s.</b>	7 (1%)	4 (0,8%)	3 (1,7%)		3 (2,1%)	0 (0%)	
<b>αντι-H +/-c.s. + adrenalin</b>	1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,6%)		0 (0%)	1 (3%)	
<b>αντι-H + c.s. +aerolin</b>	2 (0,3%)	2 (0,4%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	

αντι-H +/-c.s. + adrenaline	1 (0,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Χρόνος αποδρομής άμεσα	n=473	n=458	n=15	<0,001	n=8	n=7	0,2
5-15 min	123 (26%)	122 (26,6%)	1 (6,7%)		1 (12,5%)	0 (0%)	
15-30 min	302 (63,8%)	296 (64,6%)	6 (40%)		1 (12,5%)	5 (71,4%)	
30-60 min	27 (5,7%)	24 (5,2%)	3 (20%)		2 (25%)	1 (14,3%)	
>1 ώρα	11 (2,3%)	11 (2,4%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
> 24 ώρες	7 (1,5%)	4 (0,9%)	3 (20%)		3 (37,5%)	0 (0%)	
	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	

Πίνακας 11: Η ασφάλεια των πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης με βάση τα ημερολόγια ημερήσιας καταγραφής των δόσεων στο σπίτι και τα αποτελέσματα των αυξήσεων στο νοσοκομείο. Ξ Δεδομένα από τα ημερολόγια 9 ασθενών.

Επτά ασθενείς που ακολουθούσαν το πρωτόκολλο στο σπίτι δεν ανέφεραν καμία αλλεργική αντίδραση.

Από τους ασθενείς που ακολουθούσαν το πρωτόκολλο στο νοσοκομείο, τρεις ασθενείς δεν εμφάνισαν καμία αντίδραση κατά την αύξηση στο νοσοκομείο, ενώ κατά τη χορήγηση της δόσης στο σπίτι, ένας ασθενής δεν ανέφερε καμία αλλεργική αντίδραση. Απουσιάζουν τα δεδομένα από τους δυο ασθενείς που δεν προσκόμισαν τα ημερολόγια.

Τέσσερις αλλεργικές αντιδράσεις αφορούσαν κατά λάθος έκθεση των ασθενών στο τροφικό αλλεργιογόνο, και δε σχετιζόνταν με τη διαδικασία της απευαισθητοποίησης (Πίν. 12).

Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα διαγνώστηκε σε μια ασθενή (2,7%), ηλικίας 13 ετών, δυο μήνες μετά την έναρξη απευαισθητοποίησης στο σπίτι, σε φ.Αιγίνης.

Protocol	Nuts	Medication	Συμπτώματα						οFASS-5
			Skin	Larynx	Bronchi	Digestive	Cardio	Nervous	
hospital	Pi	anti-H+c.s.	1	0	0	0	0	0	2
hospital	Pi	anti-H+c.s.	0	1	0	0	0	0	4
home	Pi	anti-H+/- c.s. +adrenaline	0	1	1	1	0	0	4
home	Wa,Pi	Anti-H+ c.s. + aerolin	1	1	1	1	1	1	5

Πίνακας 12: Χαρακτηριστικά αλλεργικών αντιδράσεων μετά από κατά λάθος έκθεση στο αλλεργιογόνο

## 2.5. Αξιολόγηση και σύγκριση των διαφορετικών πρωτοκόλλων εισαγωγής καρπών στη διατροφή, ως προς τη συμμόρφωση

Από τους 36 ασθενείς της ενεργού ομάδας, οι 35 (97,2%) εξακολουθούσαν να καταναλώνουν καρπούς 1,5 χρόνο μετά την έναρξη της απευαισθητοποίησης, είτε ως ρόφημα, είτε ως καρπό. Ένας ασθενής, που ακολουθούσε το πρωτόκολλο στο σπίτι σε φ. Αιγίνης, διέκοψε πρώιμα τη διαδικασία, λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ΕοΕ).

Επιπλέον, ο ασθενής που δεν προσήλθε για τις τελικές δοκιμασίες πρόκλησης, ο οποίος ακολουθούσε το πρωτόκολλο στο νοσοκομείο, σε καρύδι και φ. Αιγίνης, συνέχισε να καταναλώνει τη δόση συντήρησης για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών μετά την επίτευξή της.

## **2.6. Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της εισαγωγής καρπών στη διατροφή (ενεργός ομάδα) σε σχέση με την αποφυγή (ομάδα ελέγχου) και των πρωτοκόλλων μεταξύ τους, στη μεταβολή της μέγιστης ανεκτής ποσότητας πριν και ενάμιση χρόνο μετά την ένταξη στη μελέτη.**

Έως τον Σεπτέμβριο του 2023, δεκαεπτά ασθενείς της ενεργού ομάδας ολοκλήρωσαν τη διαδικασία αύξησης και έφτασαν επιτυχώς στη μέγιστη δόση συντήρησης (~ 300mg πρωτεΐνης καρπού), σε διάμεσο διάστημα 16,5 μηνών (Q1:15,6-Q3:18,4). Από αυτούς δεκαέξι έχουν υποβληθεί σε τελική δοκιμασία πρόκλησης σε τουλάχιστον έναν από τους υπό απευαισθητοποίηση καρπούς. Από τους τρεις ασθενείς που έκαναν απευαισθητοποίηση σε δυο καρπούς ταυτόχρονα, μόνο οι δύο έχουν ολοκληρώσει τις προκλήσεις και στους δυο καρπούς.

### **2.6.1. Αποτελεσματικότητα**

Στην ενεργό ομάδα 12 από τους 16 συμμετέχοντες (75%) κατόρθωσαν να καταναλώσουν τουλάχιστον 300mg (αθροιστική δόση 433mg) πρωτεΐνης καρπού στην τελική τροφική πρόκληση, με δόση έκλυσης αλλεργικών συμπτωμάτων πριν την απευαισθητοποίηση  $\leq 100\text{mg}$  [8 (50%)], ή τουλάχιστον 1000mg (αθροιστική δόση 1433mg), με αρχική δόση έκλυσης συμπτωμάτων  $\geq 300\text{mg}$  [4 (25%)], χωρίς να εμφανίσουν αλλεργικές εκδηλώσεις, σε τουλάχιστον έναν από τους υπό απευαισθητοποίηση καρπούς (Πίν. 13).

Από τους ασθενείς που αύξησαν την ανεκτή δόση σε τουλάχιστον 1000mg, τρεις που ακολουθούσαν τα πρωτόκολλα στο νοσοκομείο σε φ. Αιγίνης, στο νοσοκομείο σε καρύδι, και στο σπίτι σε φουντούκι, απευαισθητοποιήθηκαν πλήρως στους αντίστοιχους καρπούς (ποσοστό επιτυχίας 18,75%), δηλαδή, ολοκλήρωσαν επιτυχώς τις αντίστοιχες τροφικές προκλήσεις, μέχρι την τελευταία δόση (~ 4433mg πρωτεΐνης), χωρίς την εμφάνιση αλλεργικών συμπτωμάτων.

Από τους τρεις ασθενείς που βρίσκονταν σε διπλή απευαισθητοποίηση, οι δυο αύξησαν τη μέγιστη ανεκτή δόση μόνο στον έναν καρπό, ενώ ο τρίτος έχει ολοκληρώσει τον έλεγχο μόνο για τον έναν καρπό.

Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της απευαισθητοποίησης (ενεργός ομάδα) σε σχέση με την αποφυγή (ομάδα ελέγχου), η οποία αποτελούσε ένα από τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης, δεν κατέστη δυνατό να εκτιμηθεί, λόγω της χαμηλής συμμετοχής ασθενών στην ομάδα ελέγχου, και της άρνησης των λιγοστών συμμετεχόντων να υποβληθούν εκ νέου σε δοκιμασίες τροφικής πρόκλησης.

Η αποτελεσματικότητα δε διέφερε μεταξύ των δυο πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης (75% έκαστο,  $p=1$ ).

Συνολικά πραγματοποιήθηκαν πέντε δοκιμασίες πρόκλησης σε καρύδι (ποσοστό επιτυχίας 80%), δώδεκα σε φ.Αιγίνης (ποσοστό επιτυχίας 58%), και μια επιτυχής σε φουντούκι.

Αα	Φύλο	Ηλικία	Πρωτ/λο	Καρποί	Εκλυτική δόση αντίδρασης, μόνο-δόση (αθροιστική δόση)		Μέγιστη ανεκτή δόση, μόνο-δόση (αθροιστική δόση)	Αποτελεσματικότητα
					Αρχική πρόκληση	Τελική πρόκληση	Τελική πρόκληση	
1	A	11	N	Pi	1064,5 (1537,6)	n.a.	2982 (4518,7)	ναι <sup>1</sup>
2	A	7	Σ	Wa	30,5 (33,5)	1066,1 (1510,8)	304,6 (444,716)	ναι <sup>2</sup>
3	A	15	N	Wa	304,6 (441,7)	3046 (4556,8)	1066,1 (1510,8)	ναι <sup>3</sup>
4	Θ	7	Σ	Wa	3046 (4556,8)	n.a.	3046 (4556,8)	ναι <sup>1</sup>
5	A	8	Σ	Wa	1066,1 (1510,8)	1066,1 (1510,8)	304,6 (444,7)	όχι <sup>#</sup>
				Pi	32 (35,2)	1067,5 (1529,7)	320,2 (462,2)	ναι <sup>2</sup>
6	Θ	5	N	Pi	1067,5 (1529,7)	n.a.	474,2 (1206,3)	όχι <sup>‡</sup>
7	Θ	7	Σ	Wa	30,5 (33,5)	1066,1 (1510,8)	304,6 (444,716)	ναι <sup>2</sup>
				Pi	3,2 (4,27)	213,5 (355,48)	106,75 (141,98)	όχι <sup>#</sup>
8	A	16	Σ	Ha	300,6 (438,9)	n.a.	901,8 (1322,6)	ναι <sup>1,4</sup>
9	Θ	7	N	Pi	3,2 (3,2)	32 (35,2)	3,2 (3,2)	όχι
10	Θ	6	N	Pi	106,8 (142)	1067,5 (1529,7)	320,3 (462,2)	ναι <sup>2</sup>
11	A	11	Σ	Pi	106,8 (142)	320,3 (462,2)	106,8 (142)	όχι
12	A	13	N	Pi	32 (35,2)	320,3 (462,2)	106,8 (142)	ναι <sup>2</sup>
13	A	15	Σ	Pi	32 (35,2)	n.a.	320,2 (459)	ναι <sup>2‡</sup>
14	A	6	N	Pi	106,8 (142)	n.a.	320,3 (462,2)	ναι <sup>2‡</sup>
15	A	8	N	Pi	3,2 (3,2)	1067,5 (1529,7)	320,3 (462,2)	ναι <sup>2</sup>
				Ha	30 (33,4)	nd	nd	-
16	A	13	Σ	Pi	1067,5 (1529,7)	1067,5 (1529,7)	320,3 (462,2)	όχι

Πίνακας 13: Κατάταξη των ασθενών ανάλογα με την αποτελεσματικότητα της απευαισθητοποίησης.  
1: Ολοκλήρωση τελικής πρόκλησης χωρίς συμπτώματα (πλήρης απευαισθητοποίηση)  
2: Επιτυχής κατανάλωση τουλάχιστον 1000mg (αθροιστική δόση 1433mg) πρωτεΐνης, με αρχική δόση έκλυσης συμπτωμάτων  $\geq 300$ mg  
3: Επιτυχής κατανάλωση τουλάχιστον 300mg (αθροιστική δόση 433mg) πρωτεΐνης, με αρχική δόση έκλυσης αλλεργικών συμπτωμάτων  $\leq 100$ mg  
4: Ολοκλήρωση τελικής πρόκλησης με πρωτόκολλο LTP (παράληψη τελευταίας δόσης)  
#: Ο ασθενής κατατάχθηκε με βάση την επιτυχή πρόκληση σε τουλάχιστον έναν καρπό  
‡: Πρώιμος τερματισμός πρόκλησης πριν την εμφάνιση αλλεργικών συμπτωμάτων λόγω αποστροφής  
n.a: ανεφάρμοστο, nd: δεν πραγματοποιήθηκε

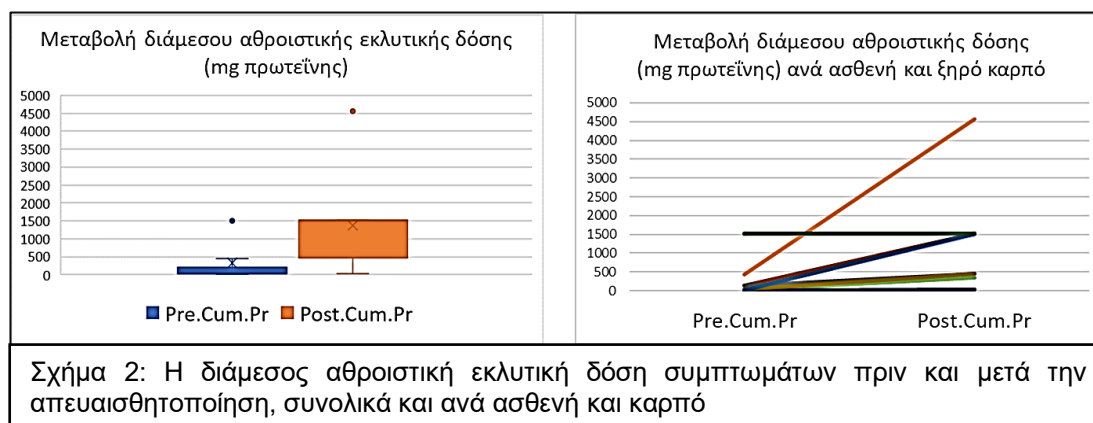
Σε τρεις προκλήσεις τριών διαφορετικών ασθενών στο φ. Αιγίνης, η διαδικασία τερματίστηκε πρόωρα, λόγω γευστικής αποστροφής των ασθενών, χωρίς να παρουσιαστούν



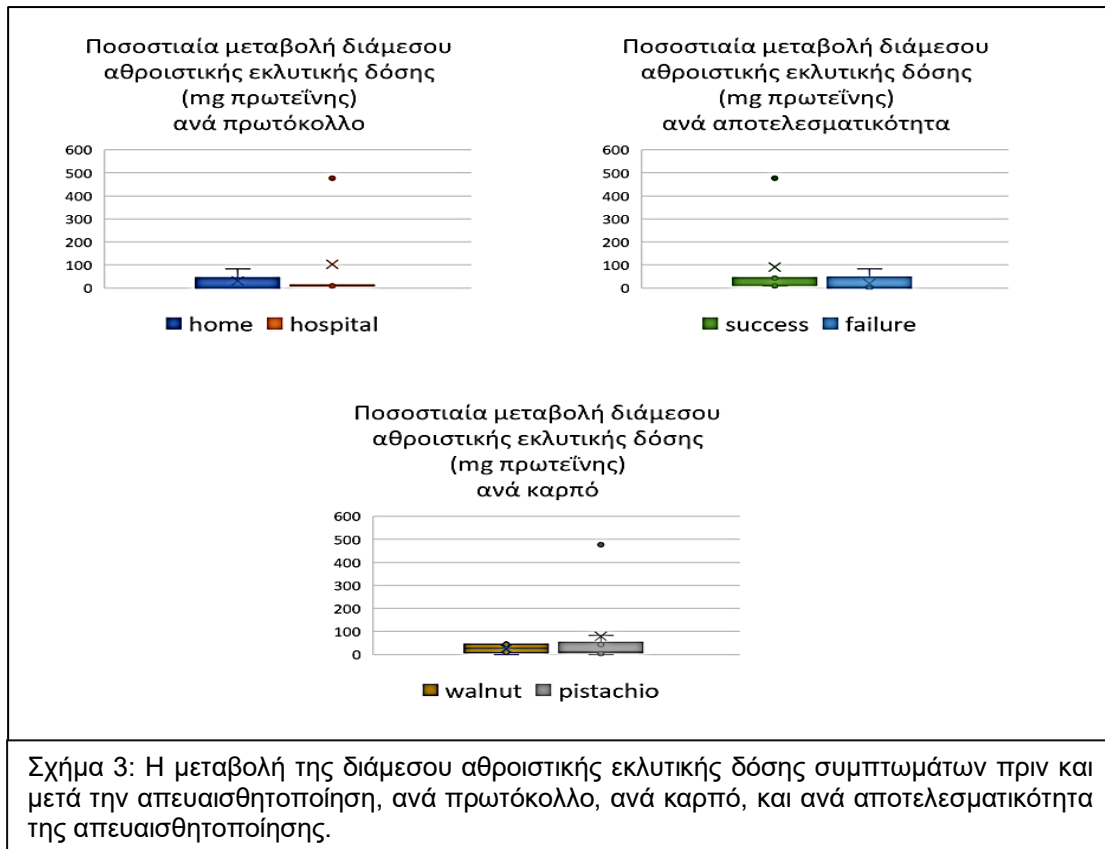
αλλεργικές αντιδράσεις. Συγκριτικά με τα αποτελέσματα της αρχικής δοκιμασίας πρόκλησης των ασθενών, οι δυο προκλήσεις προσμετρήθηκαν στις αποτελεσματικές απευαισθητοποιήσεις και η μία στις μη αποτελεσματικές. Στις προκλήσεις αυτές, καθώς και στις τρεις προκλήσεις πλήρους απευαισθητοποίησης, δεν είναι εφαρμόσιμος ο υπολογισμός της μέγιστης εκλυτικής δόσης, οπότε και εξαιρέθηκαν από τη συγκεκριμένη ανάλυση. Επιπλέον εξαιρέθηκαν από την ανάλυση της βαρύτητας των αντιδράσεων.

### 2.6.2. Μεταβολή μέγιστης εκλυτικής δόσης

Συνολικά, στις δώδεκα θετικές προκλήσεις που ακολούθησαν την απευαισθητοποίηση, η διάμεσος αθροιστική εκλυτική δόση πρωτεΐνης αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση [1510,82 (Q1: 426,23, Q3: 1529,73) vs 35,23 (Q1: 26,2, Q3: 216,9,  $p=0,002$ )] (Σχήμα 2).



Η αύξηση της αθροιστικής δόσης δε διέφερε μεταξύ των πρωτοκόλλων, ούτε μεταξύ των καρπών, αλλά ούτε και μεταξύ της κατάταξης της απευαισθητοποίησης ως αποτελεσματικής ή μη (Σχήμα 3).



### 2.6.3. Βαρύτητα αντίδρασης

Η βαρύτητα των αντιδράσεων που προέκυψαν κατά τις δώδεκα θετικές προκλήσεις που ακολούθησαν την απευαισθητοποίηση, η συμμετοχή συστημάτων στην συμπτωματολογία, και η απαιτούμενη θεραπεία για τη λύση της αντίδρασης, φαίνονται στον πίνακα 14.

Οι θετικές προκλήσεις που ακολούθησαν της απευαισθητοποίησης δε διέφεραν από τις αρχικές προκλήσεις, ως προς τη βαρύτητα των αντιδράσεων (κατά οFASS-5), και τη συμμετοχή συστημάτων.

Αντίθετα, η απαιτούμενη φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των αντιδράσεων διέφερε, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, στις προ- και μετά- την απευαισθητοποίηση προκλήσεις ( $p=0,029$ ). Κατά την τελική αξιολόγηση, το ποσοστό των αντιδράσεων που υποχώρησαν χωρίς ανάγκη θεραπείας, ήταν μεγαλύτερο, ενώ, κατά την αρχική αξιολόγηση, μεγαλύτερο ποσοστό αντιδράσεων χρειάστηκε χορήγηση αντι-ισταμινικών. Ωστόσο, η ανάγκη χορήγησης αδρεναλίνης δε διέφερε στις προ- και μετά- της απευαισθητοποίησης προκλήσεις (42% έκαστη).

	Post				Pre	p
	Σπίτι (n=7)	Νοσοκομείο (n=5)	p	Συνολικά		
<b>Βαρύτητα (οFASS-5)</b>			0,419			0,278
Grade 1	0 (0%)	1 (20%)		1 (8%)	0 (0%)	
Grade 2	4 (57%)	1 (20%)		5 (2%)	3 (25%)	
Grade 3	1 (14%)	0 (0%)		1 (8%)	0 (0%)	
Grade 4	1 (14%)	2 (40%)		3 (25%)	8 (67%)	
Grade 5	1 (14%)	1 (20%)		2 (17%)	1 (8%)	
<b>Συμπτώματα</b>						
Δέρμα	4 (57%)	2 (40%)	1	6 (50%)	11 (92%)	0,072
Ρίνα/Όφθαλμοί	4 (57%)	1 (20%)	0,488	5 (42%)	7 (58%)	0,683
Βρόγχοι	1 (14%)	0 (0%)	1	1 (8%)	0 (0%)	1
Λάρυγγας	2 (29%)	3 (60%)	0,621	5 (42%)	9 (75%)	0,214
Στοματική κοιλότητα	6 (86%)	4 (80%)	1	10 (83%)	12 (100%)	0,460
Πεπτικό	1 (14%)	4 (80%)	0,092	5 (42%)	5 (42%)	1
Καρδιαγγειακό	1 (14%)	1 (20%)	1	2 (17%)	0 (0%)	0,460
Νευρικό	1 (14%)	1 (20%)	1	2 (17%)	1 (8%)	1
<b>Θεραπεία</b>			0,229			<b>0,029</b>
Καμία	4 (57%)	1 (20%)		5 (42%)	0 (0%)	
anti-H	1 (14%)	0 (0%)		1 (8%)	2 (17%)	
c.s.	0 (0%)	1 (20%)		1 (8%)	0 (0%)	
anti-H+ c.s	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	5 (42%)	
anti-H +/-c.s +adrenaline	1 (14%)	3 (60%)		4 (33%)	5 (42%)	
anti-H +/-c.s +adrenaline+ aerolin neb	1 (14%)	0 (0%)		1 (8%)	0 (0%)	

Πίνακας 14: Η βαρύτητα, η συμμετοχή συστημάτων και η θεραπεία των αντιδράσεων κατά τις αρχικές και τελικές τροφικές προκλήσεις.

Εντούτοις, ιδιαίτερης αναφοράς χρήζει ένας ασθενής ο οποίος ακολουθούσε το πρωτόκολλο στο σπίτι σε φουντούκι και φ. Αιγίνης. Στην μετά την απευαισθητοποίηση πρόκληση στο φ. Αιγίνης, εμφάνισε βαριά αναφυλακτική αντίδραση, με καρδιαγγειακή καταπληξία, μη ανταποκρινόμενη στη χορήγηση δυο ενδομυϊκών και δυο ενδοφλεβίων δόσεων αδρεναλίνης (βαρύτητα κατά οFASS-5, πέντε). Ο ασθενής μεταφέρθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, όπου ετέθη σε αντλία αδρεναλίνης. Η αντίδραση λύθηκε εντός 24ώρου, χωρίς ακόλουθη συμπτωματολογία. Η αντίδραση προκλήθηκε μετά την κατανάλωση 1530 mg πρωτεΐνης φ. Αιγίνης (~ 5 καρπού). Στην προ-απευαισθητοποίησης πρόκληση, ο ασθενής είχε αντιδράσει μετά τη βρώση 3,2 mg πρωτεΐνης φ. Αιγίνης (ίχνη καρπού), με βαρύτητα αντίδρασης κατά οFASS-5 τέσσερα, η οποία αντιμετωπίστηκε με από του στόματος χορήγηση αντι-ισταμινικών και κορτικοστεροειδών.

Όλες οι υπόλοιπες αντιδράσεις αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς στο χώρο της Μονάδας Αλλεργιολογίας.

#### 2.6.4. Διασταυρούμενη απευαισθητοποίηση στο κάσιου

Από τους δώδεκα ασθενείς που ολοκλήρωσαν την απευαισθητοποίηση στο φ. Αιγίνης, οι έξι έχουν υποβληθεί σε δοκιμασία πρόκλησης σε κάσιου (Πίν. 15).

Και οι έξι ασθενείς εκδήλωσαν αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη δοκιμασία πρόκλησης.

Ένας ασθενής κατόρθωσε να καταναλώσει τουλάχιστον 300mg πρωτεΐνης κάσιου στην τελική τροφική πρόκληση, με δόση έκλυσης αλλεργικών συμπτωμάτων πριν την απευαισθητοποίηση 30mg (αποτελεσματικότητα 16,7%).

Συνολικά η διάμεσος αθροιστική εκλυτική δόση πρωτεΐνης αυξήθηκε από 33,68 mg (25,65-11,06) πριν την απευαισθητοποίηση, σε 140,85 mg (140,85-370,5), χωρίς όμως να φτάσει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ( $p=0,180$ ).

Αα	Φύλο	Ηλικία	Πρωτ/λο	Τελική πρόκληση	Εκλυτική δόση αντίδρασης, μόνο-δόση (αθροιστική δόση)		Μέγιστη ανεκτή δόση, μόνο-δόση (αθροιστική δόση)	Αποτελεσματικότητα
					Αρχική πρόκληση	Τελική πρόκληση	Τελική πρόκληση	
1	A	11	N	θετική	30,62 (33,68)	1066,10 (1510,82)	306,20 (447,05)	ναι <sup>1</sup>
5	A	8	Σ	θετική	107,17 (140,85)	107,17 (140,85)	30,62 (33,68)	όχι
6	Θ	5	N	θετική	107,17 (140,85)	30,62 (33,68)	3,06 (3,06)	όχι
10	Θ	6	N	θετική	3,06 (3,06)	306,2 (447,05)	107,17 (140,85)	όχι
11	A	11	Σ	θετική	22,97 (22,97)	107,17 (140,85)	30,62 (33,68)	όχι
12	A	13	N	θετική	30,62 (33,68)	107,17 (140,85)	30,62 (33,68)	όχι

Πίνακας 15: Αποτελέσματα τροφικών προκλήσεων σε κάσιου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απευαισθητοποίηση σε φ. Αιγίνης.  
1: Επιτυχής κατανάλωση τουλάχιστον 300mg (αθροιστική δόση 433mg) πρωτεΐνης καρπού στην τελική τροφική πρόκληση, με αρχική δόση έκλυσης αλλεργικών συμπτωμάτων  $\leq 100$ mg

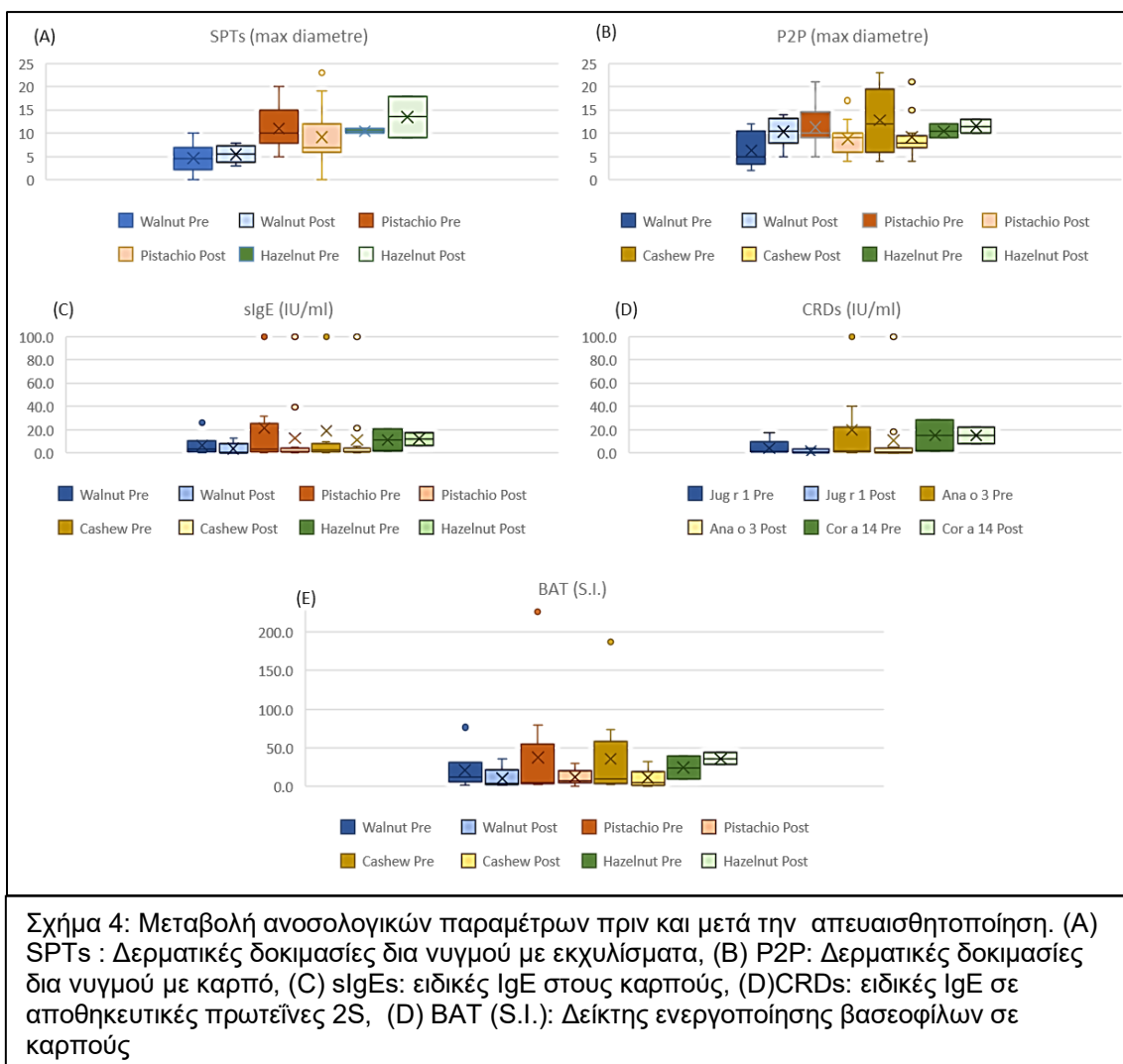
## 2.7. Η επαγωγή ανοσολογικών μεταβολών πριν την έναρξη και ενάμιση χρόνο μετά την εισαγωγή των καρπών

Τα αποτελέσματα των ανοσολογικών παραμέτρων που εκτιμήθηκαν πριν και μετά την απευαισθητοποίηση στους 16 συμμετέχοντες που ολοκλήρωσαν τη διαδικασία φαίνονται στον πίνακα 16 και στο σχήμα 4.

Οι ΔΔΝ, οι sIgE στους καρπούς και στις αποθηκευτικές πρωτεΐνες και ο δείκτης ενεργοποίησης (S.I.) των βασεοφίλων, ανά ξηρό καρπό και συνολικά, αν και είχαν πτωτική τάση, δεν διέφεραν σημαντικά πριν και μετά την απευαισθητοποίηση, με εξαίρεση την συνολική πτώση των ειδικών IgE στους καρπούς και στις 2S αποθηκευτικές πρωτεΐνες, όπου έφτασαν το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Η μεταβολή των ανοσολογικών παραμέτρων δε διέφερε μεταξύ των πρωτοκόλλων, μεταξύ των καρπών, και ούτε σχετίστηκε με την αποτελεσματικότητα της απευαισθητοποίησης.

	Πριν n=πλήθος, διάμεσος (Q1-Q3)	Μετά n=πλήθος, διάμεσος (Q1-Q3)	p
<b>SPTs (μέγιστη διάμετρος)</b>			
Καρύδι	n=5 5 (3-6)	n=5 5 (5-7)	0,564
φ.Αιγίνης	n=12 10,5 (9-15)	n=12 7 (6-10,25)	0,248
Φουντούκι	n=2 10,5 (10,25-10,75)	n=2 13,5 (11,25-15,75)	1
Συνολικά	10 (6,5-11)	7 (5,5-10)	0,467
<b>P2Ps (μέγιστη διάμετρος)</b>			
Καρύδι	n=5 6 (4-10)	n=5 10 (9-13)	0,180
φ.Αιγίνης	n=12 10,5 (9-14,25)	n=11 9 (6-10)	0,058
Κάσιου	n=12 12,5 (6-19,25)	n=12 8 (7-9,25)	0,564
Φουντούκι	n=2 10,5 (9,75-11,25)	n=2 11,5 (10,75-12,25)	0,157
Συνολικά	10 (6-14,5)	9 (7-10)	0,577
<b>slgE (IU/ml)</b>			
Καρύδι	n=5 0,9 (0,9-5,2)	n=5 0,6 (0,4-4,4)	0,180
φ.Αιγίνης	n=11 2,9 (1,5-5,2)	n=12 1,4 (0,85-2,58)	0,206
Κάσιου	n=11 2,6 (1,5-2,9)	n=12 1,15 (0,7-2,53)	0,096
Φουντούκι	n=2 11,35 (6,68-16)	n=2 12,35 (9,58-15,13)	1
Συνολικά	2,6 (1,1-5,2)	1,3 (0,7-5,4)	<b>0,019</b>
<b>CRDs (IU/ml)</b>			
Jug r 1	n=4 0,95 (0,88-1,05)	n=4 0,95 (0,78-1,8)	0,564
Απα ο 3	n=12 1,9 (1,4-3,63)	n=12 1,1 (0,75-18,48)	<b>0,035</b>
Cor a 14	n=2 15,3 (8,58-22,13)	n=2 15,05 (11,63-18,48)	1
Συνολικά	1,65 (1,13-3,48)	1,1 (0,9-50,3)	<b>0,046</b>
<b>BAT (S.I.)</b>			
Καρύδι	n=5 14,2 (9,6-16)	n=5 3,5 (2,3-7,8)	0,180
φ.Αιγίνης	n=12 5,35 (3,88-33,25)	n=11 7 (5,15-18,65)	0,763
Κάσιου	n=12 8,15 (4,3-36,6)	n=11 4,4 (2,4-17,45)	0,132
Φουντούκι	n=2 24,2 (16,8-31,6)	n=2 35,85 (31,98-39,73)	1
Συνολικά	9,6 (4,3-32,65)	7 (3,4-20)	0,194

Πίνακας 16: Οι ανοσολογικές παράμετροι πριν και ενάμιση χρόνο μετά την έναρξη της απευαισθητοποίησης



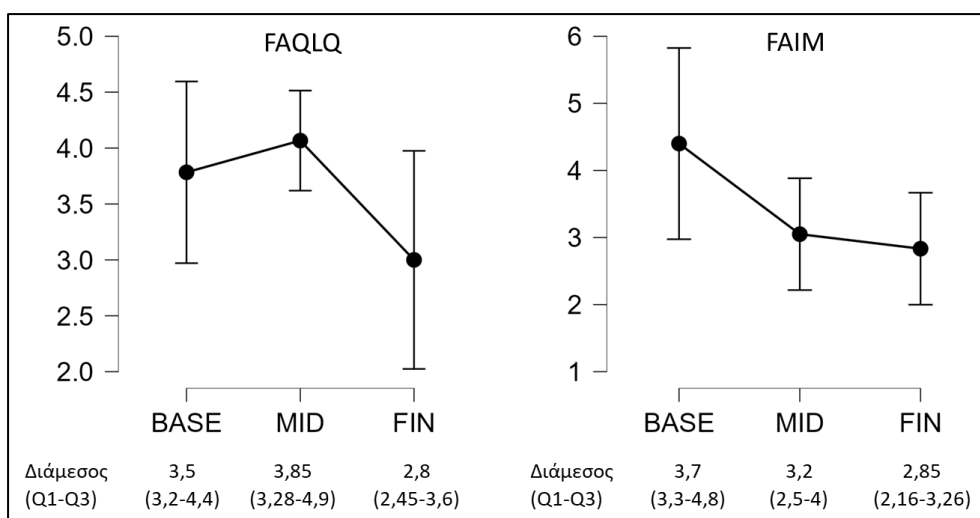
## 2.8. Η επίδραση της εισαγωγής των ξηρών καρπών στη διατροφή στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Για την εκτίμηση της επίδρασης της απευαισθητοποίησης στην ποιότητα ζωής των ασθενών, χρησιμοποιήθηκε η Ελληνική μετάφραση των κατάλληλων για την ηλικία ερωτηματολογίων FAQLQ, σε 22 ασθενείς ηλικίας άνω των οκτώ ετών. Καταγραφές σε τουλάχιστον δυο χρονικές στιγμές (στην έναρξη και μετά από έξι μήνες στο πρωτόκολλο) είχαμε σε 17 ασθενείς, και καταγραφές και στις τρεις χρονικές στιγμές (έναρξη, μετά από έξι μήνες και μετά από 1,5 έτος) είχαμε σε επτά από αυτούς (Πίν. 17).

Α.α.	Ηλικία (έτη)	Φύλο	Πρωτόκολλο	Καρποί	Έναρξη		6 μήνες		18 μήνες	
					FAQLQ	FAIM	FAQLQ	FAIM	FAQLQ	FAIM
1	11	άρρεν	Σ	Pi	2,8	5	2,9	2,2	1,8	2
2	8,5	άρρεν	N	Pi	3,5	5,2	4,9	4	4,4	4
3	8,3	θήλυ	N	Wa, Pi	5,8	4,5	5,6	4,5	2,6	3
4	9	άρρεν	Σ	Pi	6	5,8	5	2,2		
5	8,5	άρρεν	Σ	Wa, Pi	3,4	3,3	4,1	2,5		
6	8,4	άρρεν	Σ	Pi, Ha	3,7	4,8	2,2	3,2		
7	8,4	άρρεν	N	Pi, Ha	3,3	3	5,1	4,3		
8	12,3	άρρεν	Σ	Wa	3,8	3,7	3,5	3,8		
9	15	άρρεν	N	Wa	3,1	3	2,7	2,8	2,4	2,7
10	13	άρρεν	N	Pi	3,5	3,3	3,5	3,5	3	
11	14	θήλυ	Σ	Pi	4	2,7	4,8	2,8	3,8	3,3
12	14	άρρεν	Σ	Pi	2,7	3,5	2	2,2		
13	15	άρρεν	Σ	Pi	3,2	3	3,6	3,5		
14	14	άρρεν	Σ	Pi	2,8	3,5	3,4	3,2		
15	12	άρρεν	Σ	Pi	4,4	3,8	4,1	4		
16	14	θήλυ	N	Pi	5,4	4,5	5,7	4,8		
17	13	θήλυ	Σ	Pi	4,9	6		2		2

Πίνακας 17: Η βαθμολογία των FAQLQ και FAIM των συμμετεχόντων στο πρωτόκολλο απευαισθητοποίησης σε τρεις χρονικές στιγμές.  
Σ: πρωτόκολλο στο σπίτι, N: πρωτόκολλο στο νοσοκομείο.

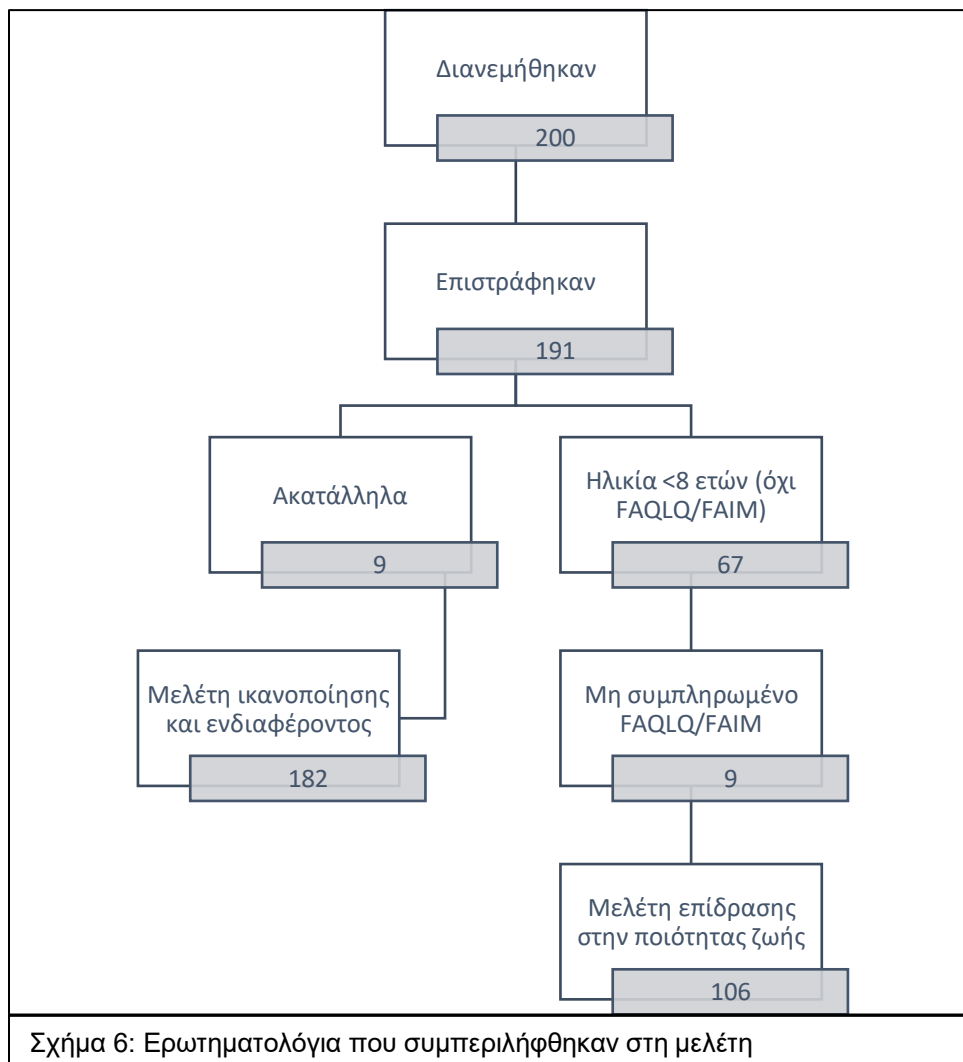
Η βαθμολογία του FAQLQ αυξήθηκε (επιδεινώθηκε) τους πρώτους έξι μήνες τις απευαισθητοποίησης και στη συνέχεια μειώθηκε (βελτιώθηκε) με την επίτευξη της δόσης συντήρησης ( $p=0,032$ ). Αντίθετα, η βαθμολογία του FAIM μειώθηκε τους πρώτους έξι μήνες του πρωτοκόλλου και παρέμεινε μειωμένη με την επίτευξη της δόσης συντήρησης, χωρίς η μείωση αυτή να φτάσει τη στατιστική σημαντικότητα ( $p= 0,129$ ) (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: Η μεταβολή της βαθμολογία των FAQLQ και FAIM των συμμετεχόντων στο πρωτόκολλο απευαισθητοποίησης σε τρεις χρονικές στιγμές.

## 2.9. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΤΟΥΣ ΞΗΡΟΥΣ ΚΑΡΠΟΥΣ, ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Συνολικά διανεμήθηκαν 200 ερωτηματολόγια και επεστράφησαν 191. Από αυτά, 182 περιλήφθηκαν στη μελέτη της ικανοποίησης και του ενδιαφέροντος των ασθενών, εκ των οποίων τα 106 αφορούσαν συμμετέχοντες > 8 ετών, οι οποίοι είχαν συμπληρωμένα FAQLQ και FAIM, και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη της ποιότητας ζωής των ασθενών (Σχ.6). Οι συνολικές απαντήσεις των συμμετεχόντων στα ερωτηματολόγια φαίνονται στον πίνακα 18.





Μεταβλητή	Ηλικιακή ομάδα				p	Σύνολο
	2-7 ετών Κηδεμόνες n=67	8-12 ετών n=50	13-17 ετών n=28	>18 ετών n=37		
<b>Φύλο</b>					<b>0,01</b>	182
άρρενες	46 (25%)	36 (72%)	23 (82%)	16 (43%)		121 (66%)
απών	1 (1%)	0	0	1 (3%)		2 (1%)
<b>Ηλικία</b>					<b>&lt;0,001</b>	
έτη	4 (4-6,5)	10 (8-11)	15 (14-16)	24 (20-33)		9 (6-15)
Απών	1 (1%)	3 (6%)	4 (14%)	6 (16%)		14 (8%)
<b>Μορφωτικό επίπεδο</b>					<b>&lt;0,01</b>	
<i>Πατέρας</i>						
Δημοτικό	4 (6%)	5 (10%)	0	na		9 (6%)
Γυμνάσιο/Λύκειο	16(24%)	16 (32%)	19 (68%)	na		51 (35%)
Ανώτερα/Ανώτατα Ιδρύματα	32 (48%)	21 (42%)	5 (18%)	na		58 (40%)
Μεταπτυχιακό/Διδακτορικό	15 (22%)	8 (16%)	4 (14%)	na		27 (19%)
Απών	0	0	0	na		0
<i>Μητέρα</i>					<b>0,05</b>	
Δημοτικό	2 (3%)	0	0	na		2 (1%)
Γυμνάσιο/Λύκειο	16 (24%)	19 (38%)	15 (54%)	na		50 (34%)
Ανώτερα/Ανώτατα Ιδρύματα	37 (55%)	24 (48%)	8 (29%)	na		69 (48%)
Μεταπτυχιακό/Διδακτορικό	12 (18%)	4 (8%)	5 (18%)	na		21 (14%)
απών	0	3 (6%)	0	na		3 (2%)
<i>Ενήλικας</i>						
Δημοτικό	na	na	na	0		na
Γυμνάσιο/Λύκειο	na	na	na	7 (19%)		na
Ανώτερα/Ανώτατα Ιδρύματα	na	na	na	23 (62%)		na
Μεταπτυχιακό/Διδακτορικό	na	na	na	3 (8%)		na
Απών	na	na	na	4 (11%)		na
<b>Ιστορικό αλλεργίας σε καρπούς</b>						
Καρόδι	36 (54%)	27 (54%)	16 (57%)	25 (68%)	0,487	104 (57%)
Φ. Αιγίνης	48 (72%)	37 (74%)	24 (86%)	11 (30%)	<b>&lt;0,001</b>	120 (66%)
Κάσιου	45 (67%)	39 (78%)	22 (79%)	9 (24%)	<b>&lt;0,001</b>	115 (63%)
Φουντούκι	31 (46%)	26 (52%)	15 (54%)	15 (41%)	0,698	87 (48%)
Αμύγδαλο	15 (22%)	16 (32%)	9 (32%)	13 (35%)	0,469	53 (29%)
Αράπικο	28 (37%)	28 (56%)	18 (64%)	20 (54%)	0,187	94 (52%)
Άλλο	1 (1%)	0	0	4 (11%)	<b>0,008</b>	5 (3%)
Απών	1 (1%)	1 (2%)	0	1 (3%)		3 (2%)
<b>Διάγνωση</b>					<b>0,004</b>	
Εγώ, μόνος/η μου	17 (25%)	17 (34%)	15 (54%)	8 (22%)		57 (31%)
Οικογενειακός ιατρός/παθολόγος	0	2 (4%)	0	0		2 (1%)
Διαπολόγος	0	0	0	0		0
Αλλεργιολόγος	45 (67%)	26 (52%)	11 (39%)	18 (49%)		100 (55%)
Δερματολόγος	0	0	0	2 (5%)		2 (1%)
Παιδίατρος	4 (6%)	5 (10%)	1 (4%)	6 (16%)		16 (9%)
Εναλλακτικός Θεραπευτής	0	0	0	0		0
Άλλος	0	0	0	2 (5%)		2 (1%)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	1 (3%)	0	1 (3%)	1 (3%)		3 (2%)
<b>Κατανάλωση άλλων καρπών</b>					0,073	
Όχι, ποτέ	15 (22%)	21 (42%)	11 (39%)	9 (24%)		56 (31%)
Ναι, χωρίς περιορισμούς	16 (24%)	14 (28%)	6 (21%)	15 (41%)		51 (28%)
Μερικές φορές, σε μικρές ποσότητες	35 (52%)	15 (30%)	11 (39%)	13 (35%)		74 (41%)
Απών	1 (1%)	0	0	0		1 (1%)
<b>Αν όχι ποιος έδωσε την οδηγία</b>					0,072	n=58
Εγώ, μόνος/η μου	3 (19%)	5 (24%)	4 (36%)	7 (19%)		19 (33%)
Οικογενειακός ιατρός/παθολόγος	0	0	0	0		0
Διαιτολόγος	0	0	0	0		0

Αλλεργιολόγος	10 (63%)	12 (57%)	6 (55%)	1 (3%)		29 (50%)
Δερματολόγος	0	0	0	0		0
Παιδίατρος	0	1 (5%)	0	2 (5%)		3 (5%)
Εναλλακτικός Θεραπευτής	0	0	0	0		0
Άλλος	0	0	1 (9%)	0		1 (1%)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	3 (19%)	3 (14%)	0%	0		6 (10%)
<b>Αν ναι ποιους καρπούς καταναλώνεις*</b>	n=52	n=33	n=19	n=32		n=136
Καρόδι	20 (38%)	16 (48%)	8 (42%)	7 (22%)	0,278	51 (38%)
Φ. Αιγίνης	8 (15%)	5 (15%)	2 (11%)	14 (44%)	<b>0,002</b>	29 (21%)
Κάσιου	7 (13%)	4 (12%)	2 (11%)	15 (47%)	<b>&lt;0,001</b>	28 (21%)
Φουντούκι	28 (54%)	21 (64%)	10 (53%)	15 (47%)	0,873	74 (54%)
Αμύγδαλο	40 (77%)	27 (82%)	14 (74%)	18 (56%)	0,343	99 (73%)
Αράπικο	21 (40%)	6 (18%)	7 (37%)	8 (25%)	0,119	42 (31%)
Άλλο	2 (4%)	1 (3%)	0	2 (6%)	0,683	5 (4%)
Απών	3 (2%)	0	3 (16%)	3 (9%)		9 (7%)
<b>Ηλικία 1ης αντίδρασης</b>					<b>&lt;0,001</b>	
< 2 ετών	18 (27%)	10 (20%)	8 (29%)	2 (5%)		38 (21%)
2- 5 ετών	28 (42%)	27 (54%)	11 (39%)	4 (11%)		70 (38%)
6- 12 ετών	1 (1%)	6 (12%)	4 (14%)	9 (24%)		20 (11%)
13-18 ετών	na	na	1 (4%)	1 (3%)		2 (1%)
>18 ετών	na	na	na	11 (30%)		11 (30%)
Δεν έχω κάνει καμία αντίδραση	18 (27%)	5 (10%)	3 (11%)	4 (11%)		30 (16%)
Δε θυμάμαι/Δε γνωρίζω/Απών	2 (3%)	2 (3%)	1 (4%)	6 (16%)		11 (6%)
<b>Καρπός 1ης αντίδρασης</b>	n=48	n=45	n=25	n=33	<b>&lt;0,007</b>	n=151
Καρόδι	11 (22%)	5 (11%)	0	11 (33%)		27 (18%)
Φ. Αιγίνης	10 (20%)	7 (16%)	9 (36%)	1 (3%)		27 (18%)
Κάσιου	8 (16%)	10 (22%)	3 (12%)	3 (9%)		24 (16%)
Φουντούκι	7 (14%)	11 (24%)	2 (8%)	3 (9%)		23 (15%)
Αμύγδαλο	3 (6%)	0	3 (12%)	4 (12%)		10 (7%)
Αράπικο	3 (6%)	6 (13%)	5 (20%)	2 (6%)		16 (11%)
Άλλο	4 (8%)	3 (7%)	2 (8%)	5 (15%)		14 (9%)
Απών/Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι	2 (3%)	3 (7%)	1 (4%)	4 (12%)		10 (7%)
<b>Παροχή οδηγιών και φαρμάκων</b>					<b>&lt;0,001</b>	
Ναι	64 (96%)	47 (94%)	23 (82%)	26 (70%)		160 (88%)
Απών/Δε θυμάμαι/Δε γνωρίζω	0	2 (4%)	2 (7%)	4 (11%)		8 (4%)
<b>Φάρμακα σετ αντιμετώπισης</b>						
Αντιισταμινικά	63 (94%)	43 (86%)	21 (75%)	24 (65%)	0,105	151 (83%)
Κορτικοστεροειδή	46 (69%)	33 (66%)	15 (54%)	20 (54%)	0,855	114 (63%)
Αδρεναλίνη	50 (75%)	39 (78%)	19 (68%)	14 (38%)	<b>0,010</b>	122 (67%)
Άλλο	2 (3%)	1 (2%)	1 (4%)	2 (5%)	0,720	6 (3%)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	3 (4%)	3 (6%)	4 (14%)	9 (22%)		19 (10%)
<b>Διαθεσιμότητα σετ αντιμετώπισης</b>					<b>&lt;0,001</b>	
Ποτέ	0	1 (2%)	2 (7%)	6 (16%)		9 (5%)
Σχεδόν ποτέ	0	3 (6%)	4 (14%)	0		7 (4%)
Σπάνια	2 (1%)	2 (4%)	4 (14%)	0		8 (4%)
Μερικές φορές	6 (9%)	8 (16%)	4 (14%)	2 (5%)		20 (11%)
Τις περισσότερες φορές	13 (19%)	8 (16%)	4 (14%)	3 (8%)		28 (15%)
Σχεδόν πάντα	8 (12%)	13 (26%)	5 (18%)	7 (19%)		33 (18%)
Πάντα	36 (54%)	12 (24%)	2 (7%)	11 (30%)		61 (34%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	6 (4-6)	5 (3-6)	3 (1,5-5)	5 (3-6)	<b>&lt;0,001</b>	5 (3-6)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	2 (3%)	3 (6%)	3 (11%)	8 (22%)		16 (9%)
<b>Πιθανότητα χρήσης σετ αντιμετώπισης</b>					0,292	
Καμία πιθανότητα	0	2 (4%)	1 (4%)	2 (5%)		5 (3%)
Πολύ μικρή πιθανότητα	5 (7%)	5 (10%)	3 (11%)	3 (8%)		16 (9%)
Μικρή πιθανότητα	6 (9%)	4 (8%)	2 (7%)	3 (8%)		15 (8%)
Μέτρια πιθανότητα	7 (10%)	7 (14%)	0	4 (11%)		18 (10%)
Μεγάλη πιθανότητα	11 (16%)	3 (6%)	7 (25%)	4 (11%)		25 (14%)
Πολύ μεγάλη πιθανότητα	10 (15%)	16 (32%)	5 (18%)	6 (16%)		37 (20%)
Πάντα 100%πιθανότητα	25 (37%)	10 (20%)	7 (25%)	7 (19%)		49 (27%)

Διάμεσος (Q1-Q3)	5 (3-6)	5 (3-5)	4 (3-6)	4 (2-5,5)	0,368	5 (3-6)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	3 (4%)	3 (6%)	3 (11%)	8 (22%)		17 (9%)
<b>Αριθμός επεισοδίων αλλεργίας</b>					0,209	
0	18 (27%)	5 (10%)	3 (11%)	4 (11%)		30 (16%)
1—2	33 (49%)	27 (54%)	12 (43%)	15 (41%)		87 (48%)
>2	13 (19%)	16 (32%)	6 (21%)	11 (30%)		46 (25%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	1 (0-2)	1,5 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	<b>0,047</b>	1 (1-3)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	3 (4%)	2 (4%)	7 (25%)	7 (19%)		19 (10%)
<b>Αριθμός απειλητικών για τη ζωή επεισοδίων, μετά τη διάγνωση</b>	n=37	n=36	n=21	n=27	0,176	n=121
0	14 (38%)	18 (50%)	11 (52%)	11 (30%)		54 (45%)
1—2	22 (59%)	17 (47%)	7 (33%)	9 (24%)		55 (45%)
>2	0	1 (3%)	1 (5%)	3 (8%)		5 (4%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	1 (1-1)	0,5 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-1)	0,754	1 (1-1)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	1 (3%)	0	2 (10%)	4 (11%)		7 (6%)
<b>Αριθμός απειλητικών για τη ζωή επεισοδίων, μετά τη διάγνωση, εξ αντιπροσώπου</b>	n=37	n=36				
0	21 (57%)	19 (53%)	na	na		40 (55%)
1—2	13 (35%)	11 (31%)	na	na		24 (33%)
>2	0	1 (3%)	na	na		1 (1%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	0 (0-1)	0 (0-1)	na	na		0 (0-1)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	3 (8%)	5 (14%)	na	na		8 (11%)
<b>Αριθμός επεισοδίων αλλεργίας το τελευταίο έτος</b>	n=38	n=35	n=21	n=27	0,675	n=121
0	21 (55%)	27 (77%)	12 (57%)	18 (67%)		78 (64%)
1—2	13 (34%)	7 (20%)	6 (50%)	6 (22%)		32 (26%)
>2	3 (8%)	1 (3%)	1 (8%)	1 (4%)		6 (5%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,270	0 (0-1)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	1 (3%)	0	1 (8%)	2 (7%)		4 (3%)
<b>Αριθμός απειλητικών για τη ζωή επεισοδίων το τελευταίο έτος</b>	n=19	n=15	n=9	n=15	0,345	n=58
0	13 (68%)	12 (80%)	4 (44%)	11 (73%)		40 (69%)
1—2	5 (26%)	3 (20%)	3 (33%)	1 (7%)		12 (21%)
>2	0	0	0	0		0
Διάμεσος (Q1-Q3)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,4 (0-1)	0 (0-0)	0,356	0 (0-0)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	1 (5%)	0	2 (22%)	3 (20%)		6 (10%)
<b>Αριθμός απειλητικών για τη ζωή επεισοδίων το τελευταίο έτος, εξ αντιπροσώπου</b>	n=19	n=14				
0	12 (63%)	10 (71%)	na	na		22 (67%)
1—2	3 (16%)	3 (21%)	na	na		6 (18%)
>2	0	0	na	na		0
Διάμεσος (Q1-Q3)	0 (0-0)	0 (0,5-0,5)	na	na		0 (0-0)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	4 (16%)	1 (7%)	na	na		4 (12%)
<b>Ιστορικό χορήγησης αδρεναλίνης</b>	n=38	n=34	n=21	n=26	0,281	n=119
Όχι	25 (66%)	24 (71%)	9 (43%)	14 (54%)		72 (61%)
Στο νοσοκομείο	7 (18%)	7 (21)	7 (33%)	7 (27%)		28 (24%)
Εκτός νοσοκομείου	4 (11%)	2 (6%)	3 (14%)	0		9 (8%)
Και εκτός και εντός νοσοκομείου	0	0	1 (5%)	2 (8%)		3 (3%)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	2 (5%)	1 (3%)	1 (5%)	4 (15%)		8 (13%)
<b>Αριθμός επεισοδίων με ανάγκη χορήγησης αδρεναλίνης</b>	n=17	n=14	n=11	n=14	0,499	n=56
0	4 (24%)	4 (29%)	0	1 (7%)		9 (16%)
1—2	11 (65%)	9 (64%)	7 (64%)	6 (42%)		33 (59%)
>2	1 (6%)	1 (7%)	2 (18%)	2 (14%)		6 (11%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	1,75	1 (0-1)	1 (1-2)	1 (1-2,5)	0,223	1 (1-1)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	1(5%)	0	2 (18%)	5 (36%)		8 (14%)

<b>Αριθμός επεισοδίων με ανάγκη χορήγησης αδρεναλίνης, το τελευταίο έτος</b>	n=17	n=13	n=10	n=12	0,376	n=52
0	13 (76%)	11 (85%)	5 (50%)	10 (83%)		39 (75%)
1—2	3 (18%)	2 (15%)	3 (30%)	0		8 (15%)
>2	1 (6%)	0	0	0		1 (2%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	0 (0,5-0,5)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,233	0 (0-0)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	0	0	2 (20%)	2 (17%)		4 (8%)
<b>Αντίδραση σε άλλους καρπούς</b>	n=48	n=45	n=26	n=33		n=152
Καρύδι	15 (31%)	11 (24%)	7 (27%)	18 (55%)	<b>0,036</b>	51 (34%)
Φ. Αιγίνης	19 (40%)	15 (33%)	17 (65%)	8 (24%)	<b>0,010</b>	59 (39%)
Κάσιου	16 (33%)	19 (42%)	14 (54%)	6 (18%)	<b>0,021</b>	55 (36%)
Φουντούκι	17 (35%)	13 (29%)	8 (31%)	11 (33%)	0,958	49 (32%)
Αμύγδαλο	5 (10%)	3 (7%)	7 (27%)	12 (36%)	<b>0,002</b>	27 (18%)
Αράπικο	8 (17%)	8 (18%)	14 (54%)	13 (39%)	<b>0,001</b>	43 (28%)
Άλλο	1 (2%)	1 (2%)	1 (4%)	0	0,768	3 (2%)
Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι/Απών	1 (2%)	3 (7%)	1 (4%)	1 (3%)		6 (4%)
<b>Ικανοποίηση από την τρέχουσα αντιμετώπιση</b>					<b>&lt;0,001</b>	
Καθόλου	0	1 (2%)	0	1 (3%)		2 (1%)
Σχεδόν καθόλου	0	0	3 (11%)	0		3 (2%)
Λίγο	0	0	2 (7%)	0		2 (1%)
Μέτρια	6 (9%)	2 (4%)	2 (7%)	7 (19%)		17 (9%)
Αρκετά	14 (21%)	13 (26%)	11 (39%)	10 (27%)		48 (26%)
Πολύ	29 (43%)	18 (36%)	6 (21%)	13 (35%)		66 (36%)
Πάρα πολύ	17 (25%)	14 (28%)	3 (11%)	5 (14%)		39 (21%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	5 (4-6)	5 (4-6)	4 (3-5)	4,5 (4-5)	<b>0,002</b>	5 (4-5)
Απών	1 (1%)	2 (4%)	1 (4%)	1 (3%)		5 (3%)
<b>Ικανοποίηση από την τρέχουσα αντιμετώπιση, εξ αντιπροσώπου</b>						
Καθόλου	1 (1%)	0	na	na		1 (1%)
Σχεδόν καθόλου	2 (3%)	0	na	na		2 (3%)
Λίγο	2 (3%)	1 (2%)	na	na		3 (3%)
Μέτρια	5 (7%)	4 (8%)	na	na		9 (8%)
Αρκετά	17 (25%)	12 (24%)	na	na		29 (25%)
Πολύ	26 (39%)	20 (40%)	na	na		46 (39%)
Πάρα πολύ	10 (15%)	11 (22%)	na	na		21 (18%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	5 (4-5)	5 (4-5)	na	na		5 (4-5)
Απών	4 (6%)	2 (4%)	na	na		6 (5%)
<b>Ενδιαφέρον προστασίας από τυχαίες αντιδράσεις</b>					0,058	
Καθόλου	1 (1%)	0	0	1 (3%)		2 (1%)
Σχεδόν καθόλου	0	1 (2%)	0	0		1 (1%)
Λίγο	0	1 (2%)	1 (4%)	1 (3%)		3 (2%)
Μέτρια	1 (1%)	2 (4%)	4 (14%)	3 (8%)		10 (5%)
Αρκετά	3 (4%)	2 (4%)	5 (18%)	7 (19%)		17 (9%)
Πολύ	8 (12%)	8 (16%)	5 (18%)	7 (19%)		28 (15%)
Πάρα πολύ	53 (79%)	36 (72%)	13 (46%)	18 (49%)		120 (66%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	6 (6-6)	6 (5-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	<b>&lt;0,001</b>	6 (5-6)
Απών	1 (1%)	0	0	0		1 (1%)
<b>Ενδιαφέρον προστασίας από τυχαίες αντιδράσεις, εξ αντιπροσώπου</b>						
Καθόλου	2 (3%)	0	na	na		2 (2%)
Σχεδόν καθόλου	0	1 (2%)	na	na		1 (1%)
Λίγο	1 (1%)	3 (6%)	na	na		4 (3%)
Μέτρια	0	3 (6%)	na	na		3 (3%)
Αρκετά	4 (6%)	4 (8%)	na	na		8 (7%)
Πολύ	11 (16%)	7 (14%)	na	na		18 (15%)
Πάρα πολύ	48 (72%)	32 (64%)	na	na		80 (68%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	6 (5-6)	6 (5-6)	na	na		6 (5-6)

Απών	1 (1%)	0	na	na		1 (1%)
<b>Ενδιαφέρον ελεύθερης κατανάλωσης</b>					<b>0,003</b>	
Καθόλου	1 (1%)	0	2 (7%)	2 (5%)		5 (3%)
Σχεδόν καθόλου	1 (1%)	1 (2%)	0	0		2 (1%)
Λίγο	0	3 (6%)	2 (7%)	1 (3%)		6 (3%)
Μέτρια	1 (1%)	0	4 (14%)	6 (16%)		11 (6%)
Αρκετά	3 (4%)	7 (14%)	1 (4%)	7 (19%)		18 (10%)
Πολύ	17 (25%)	6 (12%)	6 (21%)	6 (16%)		35 (19%)
Πάρα πολύ	43 (64%)	33 (66%)	13 (46%)	15 (41%)		104 (57%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	6 (5-6)	6 (5-6)	5 (3-6)	5 (3,5-6)	<b>0,005</b>	6 (5-6)
Απών	1 (1%)	0	0	0		1 (1%)
<b>Ενδιαφέρον ελεύθερης κατανάλωσης, εξ αντιπροσώπου</b>						
Καθόλου	3 (4%)	0	na	na		3 (3%)
Σχεδόν καθόλου	0	1 (2%)	na	na		1 (1%)
Λίγο	2 (3%)	3 (6%)	na	na		5 (4%)
Μέτρια	1 (1%)	1 (2%)	na	na		2 (2%)
Αρκετά	3 (4%)	7 (14%)	na	na		10 (9%)
Πολύ	17 (25%)	9 (18%)	na	na		26 (22%)
Πάρα πολύ	41 (61%)	29 (58%)	na	na		70 (60%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	6 (5-6)	6 (4,75-6)	na	na		6 (5-6)
Απών	0	0	na	na		0
<b>Διάθεση καθημερινής κατανάλωσης</b>					<b>0,002</b>	
Καθόλου	0	0	0	3 (8%)		3 (2%)
Σχεδόν καθόλου	0	0	1 (4%)	0		1 (1%)
Λίγο	1 (1%)	1 (2%)	2 (7%)	2 (5%)		6 (3%)
Μέτρια	4 (6%)	6 (12%)	6 (21%)	7 (19%)		23 (13%)
Αρκετά	19 (28%)	6 (12%)	3 (11%)	6 (16%)		34 (19%)
Πολύ	12 (18%)	16 (32%)	7 (25%)	13 (35%)		48 (26%)
Πάρα πολύ	31 (46%)	21 (42%)	9 (32%)	6 (16%)		67 (37%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	5 (4-6)	5 (4-5)	5 (3-6)	5 (3-5)	<b>0,006</b>	5 (4-6)
Απών	0	0	0	0		0
<b>Διάθεση καθημερινής κατανάλωσης, εξ αντιπροσώπου</b>						
Καθόλου	0	1 (2%)	na	na		1 (1%)
Σχεδόν καθόλου	1 (1%)	4 (8%)	na	na		5 (4%)
Λίγο	7 (10%)	4 (8%)	na	na		11 (9%)
Μέτρια	13 (19%)	10 (20%)	na	na		23 (20%)
Αρκετά	14 (21%)	9 (18%)	na	na		23 (20%)
Πολύ	14 (21%)	11 (22%)	na	na		25 (21%)
Πάρα πολύ	18 (27%)	11 (22%)	na	na		29 (25%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	4 (3-6)	4 (3-5)	na	na		4 (3-5,5)
Απών	0	0	na	na		0
<b>Αποδοχή αλλεργικών αντιδράσεων</b>					0,502	
Καμία	3 (4%)	6 (12%)	4 (14%)	5 (14%)		18 (10%)
Λίγες, ήπιες	38 (57%)	28 (56%)	14 (50%)	23 (68%)		105 (58%)
Αρκετές, με στόχο την επιτυχία	19 (28%)	10 (20%)	8 (29%)	4 (11%)		41 (23%)
Οποιοσδήποτε	7 (10%)	5 (10%)	2 (7%)	3 (8%)		17 (9%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	<b>0,178</b>	1 (1-2)
Απών	0	1 (2%)	0	0		1 (1%)
<b>Αποδοχή αλλεργικών αντιδράσεων, εξ αντιπροσώπου</b>						
Καμία	18 (27%)	13 (26%)	na	na		31 (26%)
Λίγες, ήπιες	41 (61%)	29 (58%)	na	na		70 (60%)
Αρκετές, με στόχο την επιτυχία	3 (4%)	5 (10%)	na	na		8 (7%)
Οποιοσδήποτε	4 (6%)	2 (4%)	na	na		6 (5%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	1 (0-1)	1 (0-1)	na	na		1 (0-1)
Απών	1 (2%)	1 (2%)	na	na		2 (2%)

<b>Αποδεκτή διάρκεια θεραπείας</b>					<b>0,032</b>	
< 1 έτους	15 (22%)	10 (20%)	10 (36%)	13 (35%)		48 (26%)
1-2 έτη	13 (19%)	19 (38%)	9 (32%)	9 (24%)		50 (27%)
2-5 έτη	4 (6%)	3 (6%)	4 (14%)	1 (3%)		12 (7%)
Οποιαδήποτε	35 (52%)	18 (36%)	4 (14%)	14 (38%)		71 (39%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	3 (1-3)	1 (1-3)	1 (0-2)	1 (0-3)	<b>0,035</b>	1 (0-3)
Απών	0	0	1 (4%)	0		1 (1%)
<b>Αποδεκτή διάρκεια θεραπείας, εξ αντιπροσώπου</b>						
< 1 έτους	21 (31%)	15 (30%)	na	na		36 (31%)
1-2 έτη	11 (16%)	20 (40%)	na	na		30 (26%)
2-5 έτη	1 (1%)	3 (6%)	na	na		4 (3%)
Οποιαδήποτε	34 (51%)	12 (24%)	na	na		46 (39%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	3 (0-3)	1 (0-2,25)	na	na		1 (0-3)
Απών	0	0	na	na		0
<b>Ενδιαφέρον συμμετοχής σε πρόγραμμα αξιολόγησης θεραπείας</b>					<b>0,305</b>	
Καθόλου	2 (3%)	4 (8%)	1 (4%)	2 (5%)		9 (5%)
Σχεδόν καθόλου	2 (3%)	3 (6%)	2 (7%)	4 (11%)		11 (6%)
Λίγο	3 (4%)	3 (6%)	3 (11%)	3 (8%)		12 (7%)
Μέτρια	9 (13%)	7 (14%)	6 (21%)	7 (19%)		29 (16%)
Αρκετά	18 (27%)	5 (10%)	7 (25%)	9 (24%)		39 (21%)
Πολύ	11 (16%)	16 (32%)	3 (11%)	8 (22%)		38 (21%)
Πάρα πολύ	21 (31%)	12 (24%)	5 (18%)	4 (11%)		42 (23%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	4 (3,75-6)	5 (3-5,25)	4 (3-5)	4 (2,5-5)	<b>0,055</b>	4 (3-5)
Απών	1 (1%)	0	1 (4%)	0		2 (1%)
<b>Ενδιαφέρον συμμετοχής σε πρόγραμμα αξιολόγησης θεραπείας, εξ αντιπροσώπου</b>						
Καθόλου	7 (10%)	6 (12%)	na	na		13 (11%)
Σχεδόν καθόλου	4 (6%)	6 (12%)	na	na		10 (9%)
Λίγο	5 (7%)	4 (8%)	na	na		9 (8%)
Μέτρια	11 (16%)	5 (10%)	na	na		16 (14%)
Αρκετά	20 (30%)	12 (24%)	na	na		32 (27%)
Πολύ	5 (7%)	10 (20%)	na	na		15 (13%)
Πάρα πολύ	13 (19%)	7 (14%)	na	na		20 (17%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	4 (2,5-5)	4 (1,75-5)	na	na		4 (2-5)
Απών	2 (3%)	0	na	na		2 (2%)
<b>Επίδραση αλλεργίας στους καρπούς στην ποιότητα ζωής</b>						
<b>Καθημερινή ζωή</b>						n=117
Καθόλου	0	1 (2%)	na	na		1 (1%)
Σχεδόν καθόλου	4 (6%)	3 (6%)	na	na		7 (6%)
Λίγο	5 (7%)	4 (8%)	na	na		9 (8%)
Μέτρια	12 (18%)	12 (24%)	na	na		24 (21%)
Αρκετά	14 (21%)	12 (24%)	na	na		26 (22%)
Πολύ	6 (9%)	12 (24%)	na	na		18 (15%)
Πάρα πολύ	26 (39%)	5 (10%)	na	na		31 (26%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	4 (3-6)	4 (3-5)	na	na		4 (3-6)
Απών	0	1 (2%)	na	na		1 (1%)
<b>Καθημερινή ζωή, εξ αντιπροσώπου</b>						n=117
Καθόλου	2 (3%)	1 (2%)	na	na		3 (3%)
Σχεδόν καθόλου	1 (1%)	2 (4%)	na	na		3 (3%)
Λίγο	8 (12%)	5 (10%)	na	na		13 (11%)
Μέτρια	10 (15%)	10 (20%)	na	na		20 (17%)
Αρκετά	12 (18%)	14 (28%)	na	na		26 (22%)
Πολύ	15 (22%)	9 (18%)	na	na		24 (21%)
Πάρα πολύ	19 (28%)	8 (16%)	na	na		27 (23%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	5 (3-6)	4 (3-5)	na	na		4 (3-5)
Απών	0	1 (2%)	na	na		1 (1%)

<b>Κοινωνική ζωή</b>						n=117
Καθόλου	1 (1%)	2 (4%)	na	na		3 (3%)
Σχεδόν καθόλου	3 (4%)	5 (10%)	na	na		8 (7%)
Λίγο	7 (10%)	4 (8%)	na	na		11 (9%)
Μέτρια	7 (10%)	9 (18%)	na	na		16 (14%)
Αρκετά	9 (13%)	14 (28%)	na	na		23 (20%)
Πολύ	17 (25%)	7 (14%)	na	na		24 (21%)
Πάρα πολύ	23 (34%)	7 (14%)	na	na		30 (26%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	5 (3-6)	4 (3-5)	na	na		4 (3-6)
Απών	0	2 (4%)	na	na		2 (2%)
<b>Κοινωνική ζωή, εξ αντιπροσώπου</b>						n=117
Καθόλου	0	3 (6%)	na	na		3 (3%)
Σχεδόν καθόλου	5 (7%)	3 (6%)	na	na		8 (7%)
Λίγο	6 (9%)	6 (12%)	na	na		12 (10%)
Μέτρια	6 (9%)	12 (24%)	na	na		18 (15%)
Αρκετά	13 (19%)	12 (24%)	na	na		25 (21%)
Πολύ	12 (18%)	7 (14%)	na	na		19 (16%)
Πάρα πολύ	25 (37%)	6 (12%)	na	na		31 (26%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	5 (3-6)	4 (2,5-5)	na	na		4 (3-6)
Απών	0	1 (2%)	na	na		1 (1%)
<b>Φόβος τυχαίων αντιδράσεων</b>						
Καθόλου	0	1 (2%)	na	na		1 (1%)
Σχεδόν καθόλου	0	2 (4%)	na	na		2 (2%)
Λίγο	1 (1%)	2 (4%)	na	na		3 (3%)
Μέτρια	7 (10%)	8 (16%)	na	na		15 (13%)
Αρκετά	11 (16%)	11 (22%)	na	na		22 (19%)
Πολύ	10 (15%)	9 (18%)	na	na		19 (16%)
Πάρα πολύ	38 (57%)	16 (32%)	na	na		54 (46%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	6 (4-6)	5 (3-5)	na	na		4 (4-6)
Απών	0	1 (2%)	na	na		1 (1%)
<b>Φόβος τυχαίων αντιδράσεων, εξ αντιπροσώπου</b>						
Καθόλου	2 (3%)	1 (2%)	na	na		3 (3%)
Σχεδόν καθόλου	3 (4%)	3 (6%)	na	na		6 (5%)
Λίγο	4 (6%)	4 (8%)	na	na		8 (7%)
Μέτρια	10 (15%)	9 (18%)	na	na		19 (16%)
Αρκετά	13 (19%)	10 (20%)	na	na		23 (20%)
Πολύ	11 (16%)	9 (18%)	na	na		20 (17%)
Πάρα πολύ	22 (33%)	14 (28%)	na	na		36 (31%)
Διάμεσος (Q1-Q3)	5 (3-6)	4 (3-6)	na	na		4 (3-6)
Απών	2 (3%)	0	na	na		2 (2%)
<b>Λοιπό Αλλεργιολογικό ιστορικό</b>						
<b>Συνοπάρχουσες τροφικές αλλεργίες</b>					0,294	
Ναι	34 (51%)	22 (44%)	17 (61%)	22 (59%)		95 (52%)
Απών/Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι	1 (1%)	0	1 (4%)	1 (3%)		3 (2%)
<b>Αλλεργική Ρινίτιδα</b>					<b>0,004</b>	
Ναι	10 (15%)	18 (36%)	9 (32%)	19 (51%)		56 (31%)
Απών/Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι	7 (10%)	2 (4%)	4 (14%)	3 (8%)		16 (9%)
<b>Αλλεργική Επιπεφυκίτιδα</b>					0,115	
Ναι	3 (4%)	7 (14%)	5 (18%)	6 (16%)		21 (12%)
Απών/Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι	5 (7%)	1 (2%)	4 (4%)	3 (8%)		13 (7%)
<b>Ατοπικό έκζεμα/δερματίτιδα</b>					<b>&lt;0,001</b>	
Ναι	49 (73%)	23 (46%)	6 (21%)	10 (27%)		88 (48%)
Απών/Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι	0	0	5 (18%)	3 (8%)		8 (4%)
<b>Φαρμακευτική αλλεργία</b>					0,299	
Ναι	8 (12%)	2 (4%)	5 (18%)	4 (11%)		19 (10%)
Απών/Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι	6 (9%)	6 (12%)	5 (18%)	2 (5%)		19 (10%)
<b>Αλλεργία σε δηλητήριο υμενοπτέρων</b>					0,200	
Ναι	0	1 (2%)	1 (4%)	1 (3%)		3 (2%)

Απών/Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι	22 (33%)	12 (24%)	9 (32%)	4 (11%)		47 (26%)
<b>Αλλεργικό Άσθμα</b>						
Ναι	11 (16%)	12 (24%)	9 (32%)	7 (19%)	0,128	39 (21%)
Απών/Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι	5 (7%)	0	2 (7%)	0		7 (4%)

✘κάποιο συμμετέχοντες δήλωσαν και ότι δεν καταναλώνουν καρπούς και ότι καταναλώνουν συγκεκριμένους καρπούς. Τα ερωτηματολόγια με απύουσα τιμή στην ηλικία, κατατάχθηκαν ανάλογα με την ηλικιακή εκδοχή του ερωτηματολογίου. na: non applicable-ανεφάρμοστο

Πίνακας 18: Οι συνολικές απαντήσεις των συμμετεχόντων στα ερωτηματολόγια για την τροφική αλλεργία στους καρπούς.

## 2.9.1. Επίδραση της αλλεργίας στους καρπούς στην ποιότητα ζωής των ασθενών

### 2.9.1.1. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων

Συμμετείχαν 106 ασθενείς, διάμεσης ηλικίας 14 ετών (CI: 10-18), εκ των οποίων οι 69 (65,7%) ήταν άρρενες. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν αλλεργία στο φ. Αιγίνης [n=67 (64.4%)], ή στο κάσιου [n=64 (61.5%)], ενώ ιστορικό προηγούμενης αντίδρασης ανέφεραν 39 (42,9%) ασθενείς στο φ.Αιγίνης και 36 (39,6%) στο κάσιου. Τα περιγραφικά δεδομένα των συμμετεχόντων, συμπεριλαμβανομένων των δημογραφικών στοιχείων, του ατομικού αλλεργιολογικού ιστορικού και πληροφορίες σχετικές με την αλλεργία και στους καρπούς, φαίνονται στον πίνακα 18.

Μεταβλητή	Παιδιά (n = 46)	Έφηβοι (n = 26)	Ενήλικες (n = 34)	Σύνολο (n = 106)	p-value
<b>Άρρενες</b>	33 (72%)	21 (81%)	15 (45%)	69 (66%)	<b>&lt;0,01</b>
Απών	0	0	1	1	
<b>Age (years)</b>	10 (9 -11)	15 (14 -16)	24 (20 -33)	14 (10 -18)	na
Απών*	3	4	6	13	
<b>Αλλεργία σε καρπούς</b>					
Καρύδι	24 (53%)	14 (54%)	22 (67%)	60 (58%)	0,45
Φ. Αιγίνης	34 (76%)	22 (85%)	11 (33%)	67 (64%)	<b>&lt;0,001</b>
Κάσιου	35 (78%)	20 (77%)	9 (27%)	64 (62%)	<b>&lt;0,001</b>
Φουντούκι	23 (51%)	13 (50%)	14 (42%)	50 (48%)	0,73
Αμύγδαλο	14 (31%)	8 (31%)	12 (36%)	34 (33%)	0,86
Αράπικο	25 (56%)	16 (62%)	19 (58%)	60 (58%)	0,89
Απών	1	0	1	2	
<b>Κατανάλωση λοιπών καρπών</b>					0,36
Ποτέ	18 (39%)	9 (35%)	7 (21%)	34 (32%)	
Ναι, χωρίς περιορισμούς	13 (28%)	6 (23%)	14 (41%)	33 (31%)	
Μερικές φορές, υπό προϋποθέσεις	15 (33%)	11 (42%)	13 (38%)	39 (37%)	
Απών	0	0	0	0	
<b>Συνολικός αριθμός καρπών με συν-αλλεργία (Κάσιου/φ. Αιγίνης=1)</b>	3 (1 -4)	3 (1 -4)	2 (1 -4)	3 (1 -4)	0,69
Απών	1	0	1	2	
<b>Ηλικία 1<sup>ns</sup> αντίδρασης σε καρπούς (έτη)</b>					<b>&lt;0,001</b>
< 2	9 (20%)	8 (32%)	2 (7%)	19 (19%)	
2- 5	25 (57%)	10 (40%)	4 (13%)	39 (39%)	
6- 12	5 (11%)	4 (16%)	9 (30%)	18 (18%)	
13-18	na	0 (0%)	11 (37%)	11 (11%)	
> 18	na	na	0 (0%)	0 (0%)	
Χωρίς αντίδραση	5 (11%)	3 (12%)	4 (13%)	12 (12%)	
Απών	2	0	1	3	



<b>Καρπός 1<sup>ης</sup> αντίδρασης</b>					<b>0,001</b>
Καρύδι	5 (13%)	0 (0%)	9 (33%)	14 (16%)	
Φ. Αιγίνης	6 (15%)	9 (39%)	1 (4%)	16 (18%)	
Κάσιου	9 (23%)	3 (13%)	3 (11%)	15 (17%)	
Φουντούκι	11 (28%)	2 (9%)	3 (11%)	16 (18%)	
Αμύγδαλο	0 (0%)	2 (9%)	4 (15%)	6 (7%)	
Αράπικο	6 (15%)	5 (22%)	2 (7%)	13 (15%)	
Άλλο	2 (5%)	2 (9%)	5 (19%)	9 (10%)	
Απών	6	3	6	15	
<b>Αντίδραση σε καρπούς</b>					
Καρύδι	10 (26%)	6 (25%)	16 (55%)	32 (35%)	<b>0,02</b>
Φ. Αιγίνης	15 (40%)	16 (67%)	8 (28%)	39 (43%)	<b>0,01</b>
Κάσιου	17 (45%)	13 (54%)	6 (21%)	36 (40%)	<b>0,03</b>
Φουντούκι	10 (26%)	7 (29%)	10 (35%)	27 (30%)	0,77
Αμύγδαλο	2 (5%)	6 (25%)	11 (38%)	19 (21%)	<b>&lt;0,01</b>
Αράπικο	7 (18%)	13 (54%)	13 (45%)	33 (36%)	<b>&lt;0,01</b>
Απών	8	2	5	15	
<b>Συνολικός αριθμός αντιδράσεων</b>	<b>2 (1-3)</b>	<b>1 (1-3)</b>	<b>2 (1-3)</b>	<b>2 (1-3)</b>	<b>0,79</b>
Απών	2	5	6	13	
Αρ. αντιδράσεων το τελευταίο έτος	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,53
Απών	15	8	10	33	
Αρ. απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0,82
Απών	14	9	13	36	
<b>Συνταγογράφηση αδρεναλίνης</b>	<b>35 (81%)</b>	<b>19 (83%)</b>	<b>13 (50%)</b>	<b>67 (73%)</b>	<b>&lt;0,01</b>
Απών	3	3	8	14	
<b>Διαθεσιμότητα φαρμάκων αναφυλαξίας</b> (0: Ποτέ-6: Πάντα)	<b>5 (3-5)</b>	<b>3 (2-5)</b>	<b>5 (3-6)</b>	<b>4 (3-5)</b>	<b>0,04</b>
Απών	3	3	7	13	
<b>Πιθανότητα χρήσης φαρμάκων αναφυλαξίας</b> (0: Ποτέ-6: Πάντα)	<b>5 (3-5)</b>	<b>5 (4-6)</b>	<b>4 (2-5)</b>	<b>5 (3-5)</b>	<b>0,55</b>
Απών	3	3	7	13	
<b>Ιστορικό χρήση αδρεναλίνης</b>					
Οποτεδήποτε	6 (13%)	10 (40%)	7 (23%)	23 (23%)	<b>0,04</b>
Απών	16	7	10	33	
Αρ. αντιδράσεων	1 (0-1)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-1)	0,2
Απών	35	17	27	79	
Αρ. Αντιδράσεων το τελευταίο έτος	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,11
Απών	36	18	26	80	
<b>Αλλεργία σε άλλα τρόφιμα</b>	<b>20 (44%)</b>	<b>16 (62%)</b>	<b>20 (61%)</b>	<b>56 (53%)</b>	<b>0,2</b>
Απών	0	0	1	1	
<b>Αλλεργική ρινίτιδα</b>	<b>17 (39%)</b>	<b>9 (38%)</b>	<b>19 (61%)</b>	<b>45 (46%)</b>	<b>0,1</b>
Απών	0	0	2	2	
<b>Αλλεργική επιπεφυκίτιδα</b>	<b>6 (13%)</b>	<b>5 (22%)</b>	<b>6 (19%)</b>	<b>17 (17%)</b>	<b>0,64</b>
Απών	0	0	2	2	
<b>Ατοπική δερματίτιδα</b>	<b>22 (48%)</b>	<b>6 (26%)</b>	<b>10 (32%)</b>	<b>38 (38%)</b>	<b>0,16</b>
Απών	0	1	2	3	
<b>Φαρμακευτική Αλλεργία</b>	<b>2 (5%)</b>	<b>5 (23%)</b>	<b>4 (13%)</b>	<b>11 (12%)</b>	<b>0,11</b>
Απών	1	0	0	1	
<b>Αλλεργία ΥΜΝ</b>	<b>1 (3%)</b>	<b>1 (5%)</b>	<b>1 (3%)</b>	<b>3 (4%)</b>	<b>0,91</b>
Απών	0	0	0	0	
<b>Αλλεργικό άσθμα</b>	<b>12 (26%)</b>	<b>9 (36%)</b>	<b>7 (20%)</b>	<b>28 (27%)</b>	<b>0,41</b>
Απών	0	0	0	0	
Πίν. 19: Περιγραφική στατιστική των μεταβλητών. Τα ερωτηματολόγια με απύσασ τιμή στην ηλικία, κατατάχθηκαν ανάλογα με την ηλικιακή εκδοχή του ερωτηματολογίου. na: non applicable-ανεφάρμοστο					

### 2.9.1.2. Ποιότητα ζωής και Ανεξάρτητος δείκτης τροφικής αλλεργίας

Η διάμεσος βαθμολογία των ερωτηματολογίων FAQLQ και FAIM, συνολικά και ανά ηλικιακή ομάδα, φαίνεται στον πίνακα 20 και την εικόνα 10.

Με το κατώφλι κλινικής σημαντικότητας ορισμένο στη βαθμολογία 4, τα δεδομένα μας δείχνουν ότι η άμεσου τύπου αλλεργία στους καρπούς επηρεάζει σε μέτριο βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών (4,5) στο συνολικό πληθυσμό. Οι έφηβοι αναφέρουν το

μεγαλύτερο βαθμό επιβάρυνσης (4,7) και οι ενήλικες το μικρότερο (3,9). Στα παιδιά ο τομέας που επηρεάζεται περισσότερο είναι η Συναισθηματική επίπτωση (EI).

Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα του Ανεξάρτητου δείκτη τροφικής αλλεργίας (FAIM), που αντικατοπτρίζει τις αναμενόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στο τροφικό τους αλλεργιογόνο, και τη βαρύτητα της αλλεργίας, όπως την αντιλαμβάνεται ο ασθενής. Η βαθμολογία στο συνολικό πληθυσμό, όσο και στις επιμέρους ηλικιακές ομάδες είναι μικρότερη του 4, με τα παιδιά να έχουν τη χειρότερη βαθμολογία (3,7), επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα της Συναισθηματικής επίπτωσης.

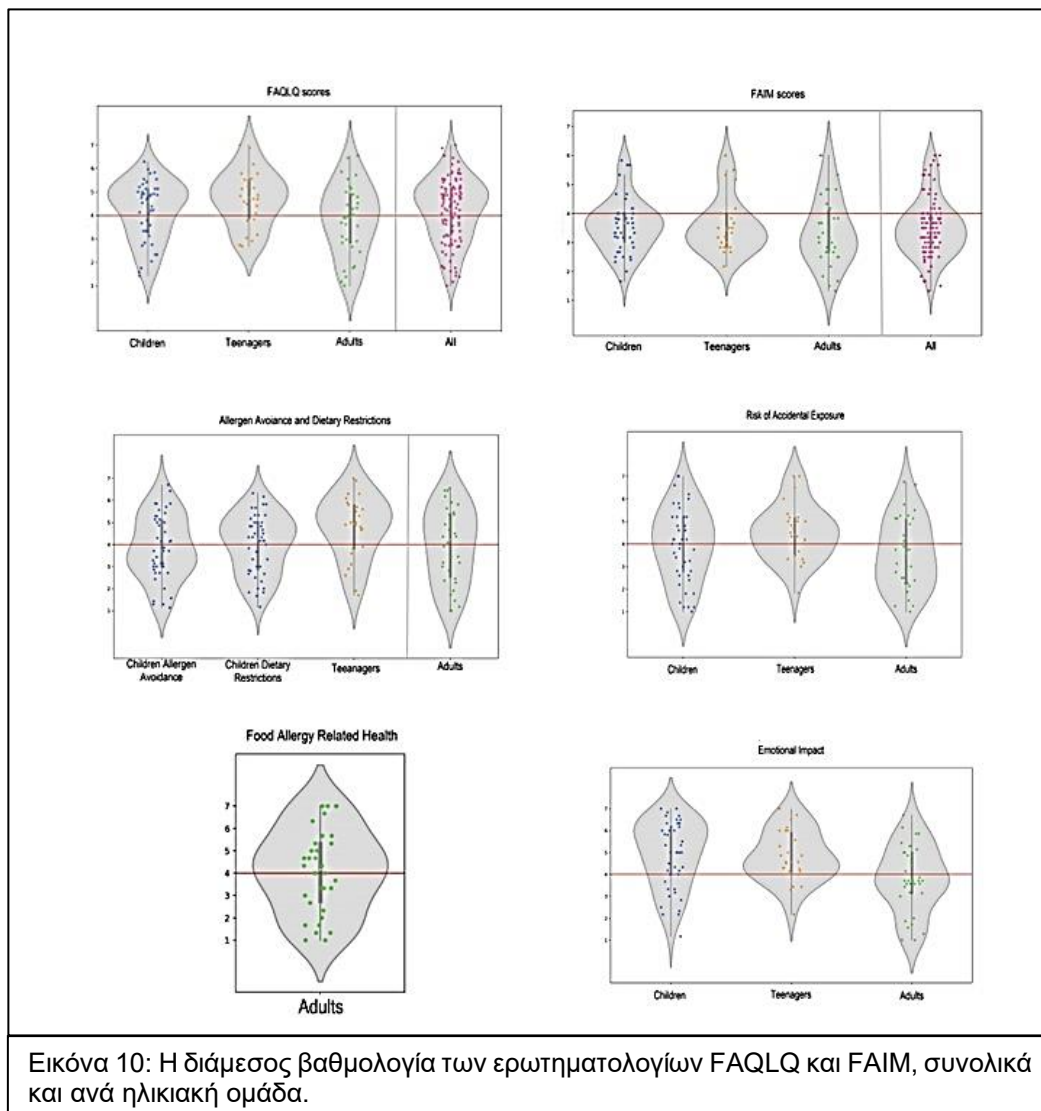
	Παιδιά (n = 46)	Έφηβοι (n = 26)	Ενήλικες (n = 34)	Συνολικά (n = 106)	p-value
<b>FAQLQ</b>	4.6 (3.3–5.1)	4.7 (3.9–5.5)	3.9 (2.8–4.9)	4.5 (3.2–5.1)	0.08
<b>Allergen Avoidance and Dietary Restrictions</b>	3.7 (3–5.1) 4.3 (2.9–5)	5.0 (3.8–5.8)	4.2 (2.6–5.4)	na	
<b>Risk Of Accidental Exposure</b>	4.1 (2.8–5.2)	4.4 (3.5–5.1)	3.6 (2.3–5.1)	na	
<b>Emotional Impact</b>	5.0 (4.0–6.2)	4.6 (4.1–5.9)	3.7 (3.2–5)	na	
<b>Food Allergy Related Health</b>	na	na	4.2 (2.8–5.3)	na	
<b>FAIM</b>	3.7 (3.0–4.0)	3.4 (2.8–4.0)	3.2 (2.7–4.1)	3.4 (2.8–4.0)	0.44
<i>(na: non-applicable- ανεφάρμοστο)</i>					
Πίν. 20: Η διάμεσος βαθμολογία (Q1-Q3) στα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής και στους επιμέρους τομείς, ανά ηλικιακή ομάδα και στο συνολικό πληθυσμό.					

### 2.9.1.3. Παράγοντες που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής και τον ανεξάρτητο δείκτη τροφικής αλλεργίας.

Οι παράγοντες που βρέθηκαν να σχετίζονται με τις βαθμολογίες στα FAQLQ και FAIM είναι η ηλικία, οι συνυπάρχουσες τροφικές αλλεργίες, το είδος του καρπού, η ετοιμότητα αυτοχορήγησης θεραπείας αντιμετώπισης, και ο αριθμός των απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων. Οι παράγοντες διέφεραν ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα των συμμετεχόντων.

Στο συνολικό πληθυσμό, η μεγαλύτερη ηλικία συσχετίστηκε με ελαφρώς καλύτερη (χαμηλότερη) βαθμολογία FAIM (-18,24%,  $p = 0,01$ ), ενώ ο αριθμός των αναφερόμενων απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων σχετίστηκε με χειρότερη βαθμολογία (25,34%,  $p < 0,001$ ). Οι ασθενείς με συνυπάρχουσες τροφικές αλλεργίες εμφάνισαν χειρότερη βαθμολογία στο FAQLQ σε σχέση με του ασθενείς που είχαν αλλεργία μόνο στους καρπούς (4,6 vs 3,8 αντίστοιχα,  $p = 0,05$ ). Οι βαθμολογίες FAQLQ και FAIM συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά

με την ετοιμότητα των ασθενών να χρησιμοποιήσουν το σετ αναφυλαξίας σε περίπτωση



Εικόνα 10: Η διάμεσος βαθμολογία των ερωτηματολογίων FAQLQ και FAIM, συνολικά και ανά ηλικιακή ομάδα.

τυχαίας αντίδρασης (15,4%,  $p = 0,04$  και 17,8%,  $p = 0,02$ , αντίστοιχα).

Οι ασθενείς με αλλεργία στο φ. Αιγίνης ανέφεραν χειρότερη βαθμολογία και στους δύο δείκτες σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν αλλεργία σε άλλους καρπούς (FAQLQ: 4,8 vs 4,0,  $p = 0,04$ ; FAIM: 3,5 vs 3,2,  $p = 0,03$ ). Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν με ανάλυση υποομάδας που συμπεριλάμβανε τους ασθενείς με αλλεργία σε έναν μόνο καρπό. Στην υποομάδα αυτή, η αλλεργία στο φ. Αιγίνης ή το κάσιου σχετίστηκε με χειρότερες βαθμολογίες στο FAQLQ (5,0 vs 3,0 αντίστοιχα,  $p < 0,01$ ) και FAIM (3,8 vs 2,8 αντίστοιχα,  $p < 0,01$ ). Αντίθετα οι ασθενείς με αλλεργία στο καρύδι είχαν καλύτερες βαθμολογίες στο FAQLQ (2,7 vs 4,8,  $p = 0,02$ ) και FAIM (2,5 vs 3,7,  $p = 0,01$ ). Οι συνολικές βαθμολογίες των FAQLQ και FAIM φαίνονται στον Πίνακα 20.

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, τα παιδιά με αλλεργία στο καρύδι είχαν καλύτερη βαθμολογία συνολικά στο FAQLQ (4,2 vs 4,9,  $p = 0,02$ ), και στους τομείς του Κινδύνου τυχαίας έκθεσης

(RAE 3,5 vs 4,6,  $p = 0,01$ ), και της Συναισθηματικής επίπτωσης (EI 4,3 vs 6,2,  $p < 0,01$ ). Επιπλέον τα παιδιά με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στο καρύδι εμφάνιζαν καλύτερες βαθμολογίες στο συνολικό FAQLQ (3,6 vs 4,9,  $p = 0,03$ ) και στον τομέα EI (4,1 vs 6,0,  $p < 0,01$ ) σε σχέση με τα παιδιά με ιστορικό αντιδράσεων σε άλλους καρπούς.

Υψηλές βαθμολογίες στον τομέα των Διαιτητικών περιορισμών (DR) συσχετίστηκαν με την πιθανότητα χρήσης του σετ αναφυλαξίας (24,0%,  $p = 0,04$ ). Ο αριθμός των καρπών στους οποίους τα παιδιά ήταν αλλεργικά σχετίστηκε με καλύτερες βαθμολογίες στον τομέα RAE (-22,4%,  $p = 0,05$ ). Ο δείκτης FAIM σχετίστηκε με τον αριθμό των απειλητικών για τη ζωή αναφυλακτικών αντιδράσεων (42,4%,  $p < 0,01$ ) και τις φορές που χορηγήθηκε ένεση αδρεναλίνης (53,9%,  $p = 0,05$ ). Τέλος, ο αριθμός των απειλητικών για την ζωή αντιδράσεων σχετίστηκε θετικά με υψηλότερες τιμές EI (28,7%,  $p = 0,05$ ).

Στους έφηβους με αλλεργίες σε πολλαπλούς καρπούς, αλλεργία στο φ. Αιγίνης ή στο αμύγδαλο σχετίστηκαν με χειρότερες τιμές FAQLQ (5,0 vs 3,4,  $p = 0,05$ , και 5,5 vs 4,5  $p < 0,01$ , αντίστοιχα) και χειρότερες τιμές στον τομέα Αποφυγής αλλεργιογόνων και διαιτητικών περιορισμών (AADR: 5,2 vs 2,9,  $p = 0,02$ , και 5,8 vs 4,8,  $p = 0,01$ , αντίστοιχα). Ασθενείς με αλλεργία στο αμύγδαλο είχαν χειρότερες τιμές ανεξάρτητου δείκτη FAIM, RAE, και EI (4,0 vs 3,2,  $p = 0,04$ , 5,2 vs 4,1,  $p = 0,01$ , και 5,6 vs 4,3,  $p = 0,03$ , αντίστοιχα).

Η παρουσία επιπρόσθετων τροφικών αλλεργιών στους εφήβους σχετίστηκε με χειρότερες (υψηλότερες) τιμές FAQLQ (5,4 vs 4,4,  $p = 0,03$ ), AADR (5,6 vs 4,3,  $p = 0,01$ ), και RAE (5,0 vs 4,0,  $p = 0,04$ ). Οι τιμές του ανεξάρτητου δείκτη FAIM σχετίστηκαν επίσης ισχυρά και θετικά με τον αριθμό προηγούμενων αναφερόμενων απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (52,3%,  $p = 0,01$ ).

Στους ενήλικες, οι γυναίκες είχαν χειρότερες (υψηλότερες) τιμές FAQLQ (4,6 vs 3,0,  $p = 0,01$ ), και στους τομείς RAE (4,1 vs 2,8,  $p = 0,02$ ), EI (4,3 vs 3,1,  $p < 0,01$ ), FAH (4,8 vs 3,3,  $p < 0,01$ ), και FAIM (3,5 vs 2,7,  $p = 0,03$ ), από τους άνδρες.

Επιπρόσθετα, στους ενήλικες, η μεγαλύτερη διαθεσιμότητα του σετ αντιμετώπισης και η μεγαλύτερη πιθανότητα χρήσης σχετίστηκαν με χειρότερες τιμές FAQLQ (49,8%,  $p = 0,001$  και 37,5%,  $p < 0,01$ ), AADR (52,4%,  $p < 0,001$  και 42,9%,  $p < 0,01$ ), RAE (47,1%,  $p < 0,01$  και 34,5%,  $p = 0,02$ ), FAH (31,5%,  $p = 0,04$  και 30,0%,  $p = 0,04$ ), και FAIM (30,3%,  $p = 0,05$  και 37,1%,  $p = 0,01$ ), ενώ χειρότερες τιμές EI σχετίστηκαν με μεγαλύτερη πιθανότητα χρήσης του σετ αντιμετώπισης (36,7%,  $p = 0,02$ ).

Ενήλικες που ανέφεραν προηγούμενη χρήση αδρεναλίνης, είχαν καλύτερες τιμές στον τομέα FAH συγκριτικά με εκείνους που δεν είχαν χρησιμοποιήσει αδρεναλίνη στο παρελθόν (2,3 vs 4,3,  $p = 0,04$ ). Επιπρόσθετα, οι ενήλικες συμμετέχοντες με συνυπάρχουσες τροφικές αλλεργίες είχαν χειρότερες τιμές FAQLQ (4,3 vs 2,9,  $p = 0,04$ ) και χειρότερες βαθμολογίες στον τομέα AADR (4,9 vs 3,  $p = 0,02$ ), από εκείνους που ανέφεραν αλλεργία μόνο σε καρπούς. Τέλος, ενήλικες που ανέφεραν αλλεργία στο κάσιου είχαν καλύτερα αποτελέσματα

στον τομέα FAH συγκριτικά με εκείνους που ήταν αλλεργικοί σε άλλους καρπούς (3,3 vs, 4,5,  $p = 0,05$ ).

## **2.9.2. Η ικανοποίηση των ασθενών με αλλεργία στους καρπούς και των φροντιστών τους από την τρέχουσα αντιμετώπιση και το ενδιαφέρον για νεότερες θεραπευτικές επιλογές.**

### **2.9.2.1. Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων**

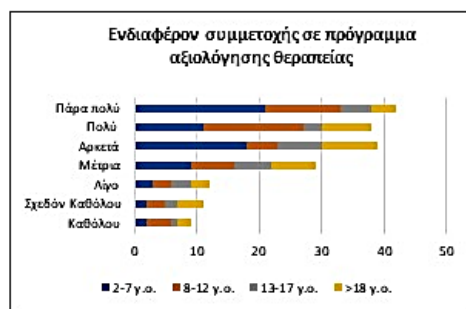
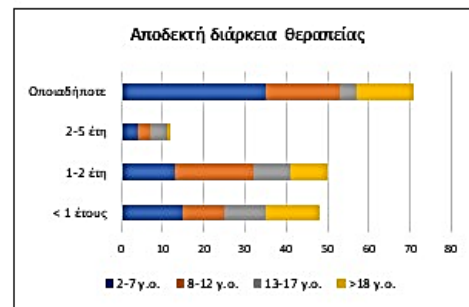
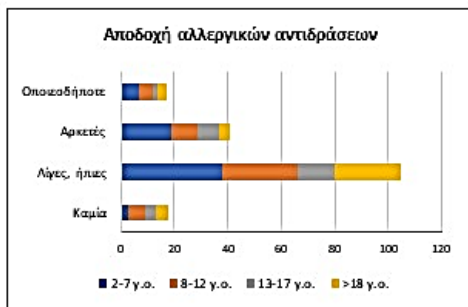
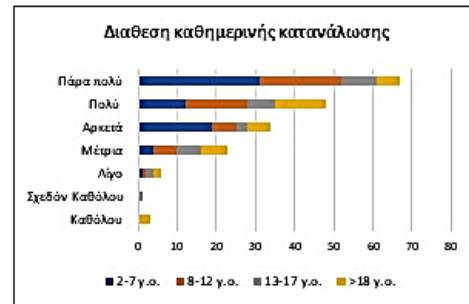
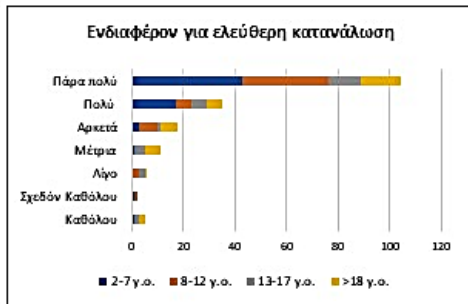
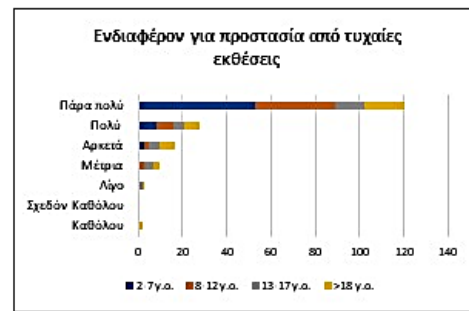
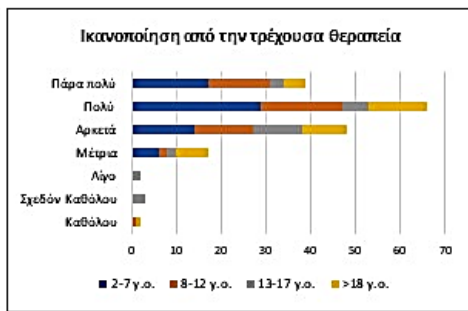
Συμμετείχαν 182 ασθενείς, διάμεσης ηλικίας 9 ετών (CI: 6-15), εκ των οποίων οι 121 (66%) ήταν άρρενες. Και σε αυτόν τον διευρυμένο πληθυσμό, οι πλειονότητα των ασθενών ανέφερε αλλεργία στο φ. Αιγίνης [ $n=120$  (66%)], ή στο κάσιου [ $n=115$  (63%)], και ακολουθούσαν το καρύδι [ $n=104$  (57%)], και το φιστίκι [ $n=94$  (52%)].

### **2.9.2.2. Η ικανοποίηση των ασθενών από την τρέχουσα θεραπευτική αντιμετώπιση**

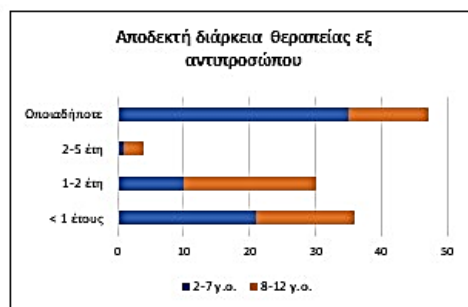
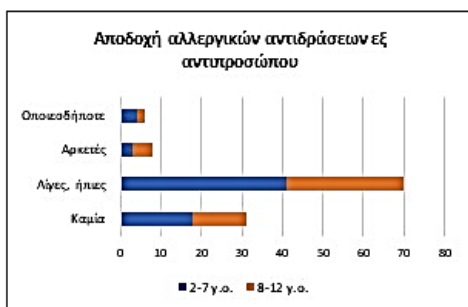
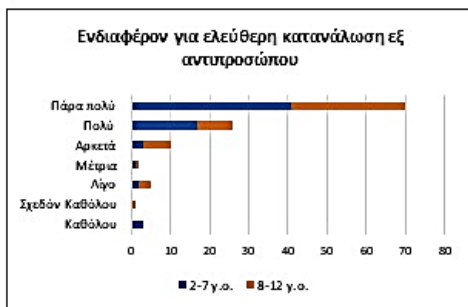
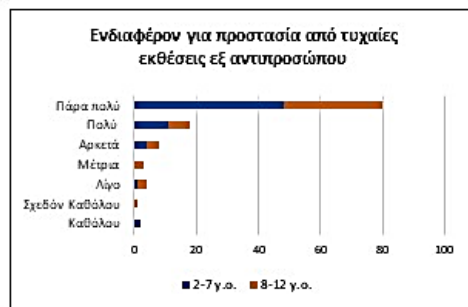
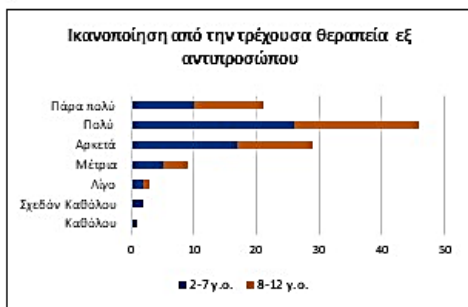
Στο σύνολο των ερωτηθέντων η πλειονότητα των ασθενών [66 (36%) άμεσες απαντήσεις και 46 (39%) εξ αντιπροσώπου] δήλωσε ότι είναι πολύ ικανοποιημένοι από τον τρόπο αντιμετώπισης της αλλεργίας τους. Η κατανομή των απαντήσεων, συνολικά και ανά ηλικιακή ομάδα, φαίνεται στην Εικόνα 11.

Η ικανοποίηση σχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με την αύξηση της ηλικίας (-14.38%,  $p=0,017$ ), με τους εφήβους να αναφέρουν τα χαμηλότερα ποσοστά ικανοποίησης [4 (3,5-5)]. Αναφορικά με το ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων, περισσότερο ικανοποιημένοι δήλωσαν οι ασθενείς που δεν αναφέρουν καμία αντίδραση (διάγνωση μέσω αλλεργιολογικού ελέγχου) [5 (5-6) vs 5 (4-5),  $p=0,002$ ], και οι ασθενείς στους οποίους συνταγογραφήθηκε αυτοενιέμενη αδρεναλίνη [5 (4-5,5) vs 5 (3-5),  $p=0,026$ ]. Η ικανοποίηση σχετίστηκε και με τη διαθεσιμότητα και την πιθανότητα χρήσης του σετ αναφυλαξίας επί ανάγκης (27,9% και 25%, και τα δυο  $p<0,001$ ) και αντιστρόφως με τον αριθμό των αντιδράσεων στις οποίες χρειάστηκε χορήγηση αδρεναλίνης (-24,6%,  $p = 0,049$ ).

Στις ηλικίες 2-12 ετών, η αναφερόμενη εξ αντιπροσώπου ικανοποίηση ήταν μικρότερη στα παιδιά με αλλεργία στο φ. Αιγίνης [5 (4-5) vs 5 (4,75-5,25),  $p= 0,038$ ], και μεγαλύτερη στα παιδιά με αλλεργία στο καρύδι [5 (5-6) vs 5 (4-5),  $p=0,012$ ]. Σε σχέση με το λοιπό ιστορικό, η ικανοποίηση των παιδιών ήταν χειρότερη όταν συνυπήρχε αλλεργία στο αγελαδινό γάλα [4 (2,25-5) vs 5 (4-5),  $p=0,029$ ], ή άσθμα [4 (3-5) vs 5 (4-5),  $p<0,001$ ]. Τέλος η ικανοποίηση των φροντιστών παιδιών ηλικίας 2-12 ετών σχετίστηκε με την εξ αντιπροσώπου αναφερόμενη επίδραση της αλλεργίας στην κοινωνική ζωή των παιδιών (19,64%,  $p=0,012$ ).



Εικόνα 11Α: Κατανομή απαντήσεων στα ερωτηματολόγια στο σύνολο των ερωτηθέντων και ανά ηλικιακή ομάδα.



Εικόνα 11B: Κατανομή απαντήσεων στα ερωτηματολόγια στους ερωτηθέντες εξ αντιπροσώπου, και ανά ηλικιακή ομάδα.

### 2.9.2.3. Το ενδιαφέρον για θεραπεία που θα προστάτευε από αντιδράσεις σε τυχαίες εκθέσεις

Στο σύνολο των ερωτηθέντων η πλειονότητα των ασθενών [120 (66%) άμεσες απαντήσεις και 80 (68%) εξ αντιπροσώπου] δήλωσε ότι ενδιαφέρονται πάρα πολύ για θεραπεία προστασίας από τυχαίες αντιδράσεις. Η κατανομή των απαντήσεων, συνολικά και ανά ηλικιακή ομάδα, φαίνεται στην Εικόνα 11.

Το ενδιαφέρον σχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία (-23,7%,  $p < 0,001$ ). Οι φροντιστές παιδιών 2-7 ετών εκδήλωσαν μεγαλύτερο ενδιαφέρον σε σχέση με τους εφήβους και τους ενήλικες [6 (6-6) vs 5 (4-6),  $p = 0,022$ , και 6 (6-6) vs 5 (4-6),  $p = 0,013$ , αντίστοιχα].

Σε σχέση με το ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων, το ενδιαφέρον για προστασία ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που συνταγογραφήθηκαν αντι-ισταμινικά μετά τη διάγνωση [6 (5-6)] vs 5 (4,75-5,25),  $p = 0,004$ ]. Το ενδιαφέρον σχετίστηκε με τη διαθεσιμότητα και την πιθανότητα χρήσης του σετ αναφυλαξίας επί ανάγκης (23,7% και 26,2%, και τα δύο  $p < 0,001$ ), και τον αριθμό των απειλητικών για τη ζωή αλλεργικών επεισοδίων (19%,  $p = 0,027$  στους ερωτηθέντες, και 28,4%,  $p = 0,017$  στα παιδιά εξ αντιπροσώπου).

Από το λοιπό ιστορικό, η συνύπαρξη αλλεργίας στα σιτηρά σχετίστηκε με μεγαλύτερο ενδιαφέρον για προστασία από τυχαίες αντιδράσεις [6 (6-6) vs 6 (5-6),  $p = 0,033$ ].

Επιπλέον, βρέθηκαν θετικές συσχετίσεις με τη βαθμολογία των ερωτηματολογίων FAQLQ και FAIM (19%,  $p = 0,01$ , και 25,5%,  $p = 0,001$  αντίστοιχα), και με τους τομείς RAE (17,3%,  $p = 0,022$ ) και EI (27%,  $p < 0,001$ ), στο σύνολο των ερωτηθέντων, τους τομείς AADR (27,5%,  $p = 0,006$ ) στους εφήβους και ενήλικες, και FAH (32,2%,  $p = 0,017$ ) στους ενήλικες.

Το ενδιαφέρον των φροντιστών για προστασία από τον κίνδυνο τυχαίων εκθέσεων σχετίστηκε με την επίδραση της αλλεργίας στη ζωή των παιδιών 2-12 ετών και των φροντιστών. Συγκεκριμένα, οι φροντιστές εκδήλωσαν μεγαλύτερο ενδιαφέρον ανάλογα με την επίδραση της αλλεργίας στην καθημερινότητα του παιδιού (19%,  $p = 0,018$ ), στην κοινωνική ζωή των ίδιων (24%,  $p = 0,003$ ) και των παιδιών τους (25,3%,  $p = 0,002$ ), και με το βαθμό ανησυχίας τους για τον κίνδυνο τυχαίων αντιδράσεων (33%,  $p < 0,001$ ).

Στις ηλικίες 2-12 ετών, το αναφερόμενο εξ αντιπροσώπου ενδιαφέρον των παιδιών για προστασία από τυχαίες εκθέσεις ήταν μικρότερο όταν το επίπεδο σπουδών του πατέρα ήταν πρωτοβάθμιο [4 (2-6) vs 6 (5-6),  $p = 0,04$ ], και όταν τα παιδιά είχαν αλλεργία στο κάσιου [6 (4-6) vs 6 (5,25-6),  $p = 0,0031$ ]. Αντίθετα, η συνύπαρξη και άλλων τροφικών αλλεργιών σχετίστηκε με αυξημένο ενδιαφέρον [6 (6-6) vs 6 (5-6),  $p = 0,0017$ ]. Στην ομάδα αυτή, το ενδιαφέρον σχετίστηκε με την πιθανότητα χρήσης του σετ αναφυλαξίας (18,7%,  $p = 0,02$ ), τον αριθμό των απειλητικών για ζωή αντιδράσεων (37,3%,  $p = 0,001$ ), την επίδραση της αλλεργίας στην καθημερινότητα των φροντιστών (18%,  $p = 0,023$ ), στην κοινωνική ζωή των φροντιστών



(23,6%,  $p=0,003$ ) και των παιδιών (32%,  $p<0,001$ ), και το φόβο φροντιστών (35,3%,  $p<0,001$ ) και παιδιών (23,3%,  $p=0,004$ ) για ενδεχόμενες τυχαίες εκθέσεις.

#### **2.9.2.4. Το ενδιαφέρον για θεραπεία που θα επέτρεπε την ελεύθερη κατανάλωση καρπών**

Η πλειονότητα των ασθενών [104 (57%) άμεσες απαντήσεις και 70 (60%) εξ αντιπροσώπου] δήλωσε ότι ενδιαφέρονται πάρα πολύ για θεραπεία που θα επέτρεπε την ελεύθερη κατανάλωση. Η κατανομή των απαντήσεων, συνολικά και ανά ηλικιακή ομάδα, φαίνεται στην Εικόνα 11.

Και σε αυτή την ερώτηση, το ενδιαφέρον σχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία (-18,2%,  $p=0,003$ ). Οι φροντιστές των παιδιών 2-7 ετών εκδήλωσαν μεγαλύτερο ενδιαφέρον σε σχέση με τους εφήβους ή τους ενήλικες [6 (5-6) vs 5 (3-6),  $p=0,04$ , και vs 5 (4-6),  $p=0,013$ , αντίστοιχα].

Στο σύνολο του πληθυσμού, η συνταγογράφηση αντιισταμινικών [6 (5-6) vs 5 (4-5),  $p=0,003$ ] και η συνταγογράφηση αδρεναλίνης [6 (5-6) vs 5 (4-5),  $p=0,0026$ ], η διαθεσιμότητα του σετ αναφυλαξίας (15%,  $p=0,022$ ) και η πιθανότητα χρήσης του σε περίπτωση ανάγκης (19,6%,  $p=0,003$ ), σχετίστηκαν με μεγαλύτερο ενδιαφέρον.

Από το λοιπό ιστορικό, η συνύπαρξη αλλεργίας στα σιτηρά σχετίστηκε με μεγαλύτερο ενδιαφέρον για θεραπεία ελεύθερης κατανάλωσης [6 (6-6) vs 6 (5-6),  $p=0,043$ ].

Επιπλέον βρέθηκαν θετικές συσχετίσεις με τη βαθμολογία των ερωτηματολογίων FAQLQ και FAIM (22,8%,  $p=0,02$ , και 17,4%,  $p=0,019$  αντίστοιχα), και με τους τομείς RAE (18,7%,  $p=0,012$ ) και EI (24,6%,  $p=0,001$ ) στο σύνολο των ερωτηθέντων.

Στα παιδιά 2-12 ετών, μεγαλύτερο ενδιαφέρον για επίτευξη ανοχής ανέφεραν οι φροντιστές, ανάλογα με τον αριθμό των απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων, σύμφωνα με το παιδί, (24,5%,  $p=0,036$ ), την επίδραση της τροφικής αλλεργίας στην καθημερινότητα των φροντιστών (17,4%,  $p=0,029$ ) και των παιδιών (29,4%,  $p<0,001$ ), στην κοινωνική ζωή των φροντιστών (26%,  $p=0,001$ ) και των παιδιών (32%,  $p<0,001$ ), και τον φόβο αντίδρασης από τυχαίες εκθέσεις (35%,  $p<0,001$ , και 20,6%,  $p=0,01$ , αντίστοιχα). Στην ίδια ηλικιακή ομάδα, το αναφερόμενο εξ αντιπροσώπου ενδιαφέρον για θεραπεία που θα προσέφερε τη δυνατότητα ελεύθερης κατανάλωσης καρπών σχετίστηκε με τη διαθεσιμότητα (17%,  $p=0,036$ ) και την πιθανότητα χρήσης του σετ αναφυλαξίας (24,6%,  $p=0,002$ ), τον αριθμό των απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων, (28,3%,  $p=0,014$ ), την επίδραση της αλλεργίας στην καθημερινότητα και στην κοινωνική ζωή των φροντιστών (17,4%,  $p=0,023$ , και 24,8%,  $p=0,002$ , αντίστοιχα), και των παιδιών (25,9%,  $p=0,001$ , και 30,7%,  $p<0,001$ , αντίστοιχα), και το φόβο φροντιστών (31,1%,  $p<0,001$ ) και παιδιών (26,6%,  $p=0,001$ ) για ενδεχόμενες τυχαίες εκθέσεις.

### **2.9.2.5. Η διάθεση για καθημερινή κατανάλωση καρπών**

Η δημοφιλέστερη απάντηση [67 (37%) άμεσες απαντήσεις και 29 (25%) εξ αντιπροσώπου] στη διαθεσιμότητα των ερωτηθέντων να καταναλώνουν καθημερινά μικρές ποσότητες καρπών ως θεραπεία, ώστε να έχουν προστασία από σοβαρές αντιδράσεις ή και να ξεπεράσουν την αλλεργία τους, ήταν «πάρα πολύ» (Εικόνα 11).

Η διάθεση καθημερινής κατανάλωσης καρπών σχετίστηκε επίσης με την ηλικία (-19,8%,  $p=0,002$ ), με τους φροντιστές των παιδιών ηλικίας 2-7 ετών και 8-12 ετών να εκφράζουν μεγαλύτερη διαθεσιμότητα από τους ενήλικες [5 (4-6) vs 5 (3-5),  $p=0,002$ , και 5 (4,25-6) vs 5 (3-5),  $p=0,005$ , αντίστοιχα]. Περισσότερο θετικοί στην καθημερινή κατανάλωση ήταν οι ασθενείς με αλλεργία στο κάσιου [5 (4-6) vs 4 (4-5),  $p=0,002$ ], όσοι δεν είχαν ιστορικό αντίδρασης στο αμύγδαλο [5 (4-6) vs 4 (3-5),  $p=0,023$ ], και αυτοί στους οποίους συνταγογραφήθηκαν αντιισταμινικά [5 (4-6) vs 4,5 (3-5),  $p=0,002$ ] και αδρεναλίνη [5 (4-6) vs 5 (4-5),  $p=0,029$ ] μετά τη διάγνωση. Επίσης η διάθεση κατανάλωσης σχετίστηκε με την πιθανότητα χρήσης του σετ αναφυλαξίας (12,8%,  $p=0,044$ ).

Στα παιδιά 2-12 ετών, η διάθεση των φροντιστών για καθημερινή κατανάλωση σχετίστηκε με την επίδραση της αλλεργίας στην κοινωνική ζωή των παιδιών (17,8%,  $p=0,02$ ) και την ανησυχία των φροντιστών για τον κίνδυνο τυχαίων αντιδράσεων (19%,  $p=0,016$ ). Στις απαντήσεις εξ αντιπροσώπου, η διάθεση καθημερινής κατανάλωσης σχετίστηκε με τη συνταγογράφηση αντιισταμινικών [4 (3-6) vs 3 (2-3),  $p=0,03$ ], την επίδραση της αλλεργίας στην κοινωνική ζωή παιδιών και φροντιστών (21,9%,  $p=0,003$ , και 17,5%,  $p=0,018$ ), και το φόβο των φροντιστών για τον κίνδυνο τυχαίων αντιδράσεων (18%,  $p=0,018$ ).

### **2.9.2.6. Η επίδραση της πιθανότητας αλλεργικών αντιδράσεων στην απόφαση συμμετοχής**

Η πλειονότητα των ασθενών [105 (58%) άμεσες απαντήσεις και 70 (60%) εξ αντιπροσώπου] δήλωσε ότι θα δεχόταν λίγες, ήπιες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Εικόνα 11).

Στο σύνολο του πληθυσμού, περισσότερες αντιδράσεις θα δέχονταν ασθενείς μικρότερης ηλικίας (-17,6%,  $p=0,004$ ), με αλλεργία ή/και ιστορικό αντίδρασης στο φ.Αιγίνης [1 (1-2) vs 1 (1-1),  $p=0,018$ , και 1 (1-2) vs 1 (1-1),  $p=0,013$ , αντίστοιχα], αλλεργία στο φουντούκι [1 (1-2) vs 1 (1-1,5),  $p=0,022$ ], και στο αμύγδαλο [1 (1-2) vs 1 (1-2),  $p=0,048$ ], και όσοι ανέφεραν συνυπάρχουσα αλλεργία στα σιτηρά [1 (1-2) vs 1 (1-1),  $p=0,02$ ]. Η αποδοχή των αλλεργικών αντιδράσεων σχετίστηκε επίσης με το πλήθος των καρπών στους οποίους είχαν αλλεργία οι ασθενείς (17,2%,  $p=0,006$ ), και με την πιθανότητα χρήσης του σετ αναφυλαξίας (17,9%,  $p=0,006$ ).

Στα παιδιά 2-12 ετών, η ανοχή των φροντιστών στην πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων σχετίστηκε με την επίδραση της αλλεργίας στην κοινωνική ζωή των παιδιών (15,8%,  $p=0,046$ ). Στις απαντήσεις εξ αντιπροσώπου, και στις ηλικίες 8-12 ετών, όσο μεγαλύτερη ήταν η συναισθηματική επιβάρυνση του παιδιού λόγω της τροφικής αλλεργίας (EI), τόσο λιγότερο αποδεκτή ήταν η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων (-26,1%,  $p=0,031$ ).

#### **2.9.2.7. Η επίδραση της διάρκειας της θεραπείας στην απόφαση συμμετοχής**

Η πλειονότητα των ασθενών [71 (39%) άμεσες απαντήσεις και 46 (39%) εξ αντιπροσώπου] δήλωσε ότι θα δεχόταν οποιαδήποτε διάρκεια θεραπείας (Εικ. 11).

Στο σύνολο του πληθυσμού, η αποδεκτή διάρκεια της θεραπείας σχετίστηκε με την ηλικία (-15%,  $p=0,012$ ), με τους φροντιστές των παιδιών ηλικίας 2-7 ετών να είναι πιο θετικοί σε μακροχρόνια παρέμβαση, σε σχέση με τους εφήβους [3 (1-3) vs 1 (0-1)], και με τη συνύπαρξη αλλεργίας στα σιτηρά [3 (2-3) vs 1 (0-3)].

Στις ηλικίες 2-12 ετών, η αποδοχή θεραπείας μεγαλύτερης διάρκειας σχετίστηκε με την κατανάλωση φιστικιού [3 (1-3)] vs 1 (0-3),  $p=0,011$ ], τη συνύπαρξη αλλεργίας στα σιτηρά [3 (3-3) vs 1 (0-3),  $p=0,008$ ], τη συνύπαρξη άσθματος [3 (1-3) vs 1 (0-3),  $p=0,041$ ], την επίδραση της αλλεργίας στην κοινωνική ζωή παιδιών και φροντιστών (16,1%,  $p=0,038$ , και 18,3%,  $p=0,018$ ), και το φόβο των φροντιστών για τον κίνδυνο τυχαίων αντιδράσεων (21%,  $p=0,009$ ). Επίσης ο αριθμός των αλλεργικών αντιδράσεων, συνολικά, και το τελευταίο έτος, που χρειάστηκαν αντιμετώπιση με αδρεναλίνη, σχετίστηκε αρνητικά με την αποδοχή θεραπείας μεγαλύτερης διάρκειας (-35,7%,  $p=0,028$ , και -36,4%,  $p=0,03$ , αντίστοιχα).

#### **2.9.2.8. Το ενδιαφέρον συμμετοχής σε πρόγραμμα αξιολόγησης θεραπείας της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς**

Το 23% (42) των άμεσα ερωτηθέντων δήλωσε ότι ενδιαφέρετε πάρα πολύ για συμμετοχή σε πρόγραμμα αξιολόγησης, ενώ το 27% (32) των εξ αντιπροσώπου δήλωσε αρκετό ενδιαφέρον συμμετοχής (Εικ.11).

Στο σύνολο του πληθυσμού, μεγαλύτερο ενδιαφέρον συμμετοχής εκδήλωσαν οι φροντιστές μικρότερων ασθενών (-18,7%,  $p=0,001$ ), οι ασθενείς με αλλεργία στο φ.Αιγίνης [4 (3-6) vs 4 (3-5),  $p=0,049$ , και όσοι ανέφεραν συνυπάρχουσα αλλεργία στα όσπρια [5 (4-6) vs 4 (3-5),  $p=0,024$ ]. Το ενδιαφέρον σχετίστηκε επίσης με το πλήθος των καρπών στους οποίους είχαν αλλεργία οι ασθενείς (21,8%,  $p=0,03$ ), και με τη διαθεσιμότητα και την πιθανότητα χρήσης του σετ αναφυλαξίας (20,7%,  $p=0,001$ , και  $p=23,9%$ ,  $p<0,001$ ).

Επιπλέον βρέθηκαν θετικές συσχετίσεις με τη βαθμολογία των ερωτηματολογίων FAIM (15,1%,  $p=0,034$ ) στο σύνολο των ερωτηθέντων, και AADR (21,7%,  $p=0,024$ ) στους εφήβους και ενήλικες.

Στα παιδιά 2-12 ετών, το ενδιαφέρον των φροντιστών σχετίστηκε με την επίδραση της αλλεργίας στην καθημερινότητα και στην κοινωνική ζωή των παιδιών (24,4%,  $p=0,001$ , και 20,4%,  $p=0,006$ , αντίστοιχα) και των φροντιστών (21,2%,  $p=0,004$ , και 15,1%,  $p=0,0042$ , αντίστοιχα), καθώς και με το φόβο των φροντιστών για τυχαίες αντιδράσεις (15,9%,  $p=0,038$ ). Στις εξ αντιπροσώπου απαντήσεις, το ενδιαφέρον των παιδιών σχετίστηκε με την πιθανότητα χρήσης του σετ αναφυλαξίας (22,9%,  $p=0,002$ ), την αλλεργία στα όσπρια, και την επίδραση της αλλεργίας στην καθημερινότητα και στην κοινωνική ζωή των παιδιών (19,3%,  $p=0,009$ , και 23,2%,  $p=0,002$ , αντίστοιχα) και των φροντιστών (22,3%,  $p=0,003$ , και 19,1%,  $p=0,01$ , αντίστοιχα), καθώς και με το φόβο των φροντιστών για τυχαίες αντιδράσεις (18,7%,  $p=0,014$ ).

### 2.9.3. Ο βαθμός συμφωνίας ανάμεσα στην εκτίμηση των φροντιστών για την άποψη των παιδιών (απάντηση εξ αντιπροσώπου), και των άμεσων απαντήσεων των παιδιών στα FAQLQ και FAIM

Η εξ αντιπροσώπου επίδραση της τροφικής αλλεργίας στην καθημερινότητα των παιδιών συσχετίστηκε με τη βαθμολογία στο FAQLQ (37,4%,  $p=0,001$ ) και στον τομέα DR (29%,  $p=0,009$ ). Ο εξ αντιπροσώπου φόβος των παιδιών για αντιδράσεις από τυχαίες εκθέσεις σχετίστηκε με τη βαθμολογία στο FAQLQ και στους τομείς RAE και EI (39,7%,  $p<0,001$ , 35,9%,  $p=0,001$ , και 52,3% ,  $p<0,001$ , αντίστοιχα).

Με επιπλέον αναλύσεις φάνηκε ότι οι απαντήσεις των φροντιστών σχετικά με την επίδραση της αλλεργίας στους καρπούς στην ζωή των παιδιών σχετίστηκαν με τις απαντήσεις των παιδιών σε συγκεκριμένους τομείς των FAQLQ και FAIM (Πίνακας 21).

	<b>Απάντηση εξ αντιπροσώπου στο ερωτηματολόγιο</b>		
	<i>Πόσο πιστεύετε ότι επηρεάζεται το παιδί σας στην καθημερινή του ζωή (πρέπει να τρώει χωριστά φαγητά, περιορίζει τις διατροφικές του επιλογές, να προσέχει τί τρώει) από την αλλεργία του στους ξηρούς καρπούς;</i>	<i>Πόσο πιστεύετε ότι επηρεάζεται η κοινωνική ζωή του παιδιού σας (συμμετοχή σε πάρτι, σχολικές γιορτές, ομαδικά παιχνίδια) από την αλλεργία του στους ξηρούς καρπούς;</i>	<i>Πόσο πιστεύετε ότι φοβάται/ανησυχεί το παιδί σας ότι μπορεί να πάθει μια αλλεργική αντίδραση από τυχαία κατανάλωση ξηρών καρπών;</i>
<b>Άμεση απάντηση στο FAQLQ</b>			
<b>Πόσο ενοχλητικό σου είναι, λόγω της τροφικής σου αλλεργίας, ότι εσύ ...</b>			
πρέπει πάντα να προσέχεις τι τρως?	26,49% (0,025)	6,33% (0,588)	29,98% (0,011)
μπορείς να φας λιγότερα φαγητά που σου αρέσουν?	34,7% (0,003)	14,69% (0,209)	40,81% (0,001)
είσαι περιορισμένος/η στα φαγητά που αγοράζεις?	43,34% (<0,001)	27,14% (0,019)	22,12% (0,058)
πρέπει να διαβάζεις την ετικέτα?	14,26% (0,228)	7,33% (0,533)	12,97% (0,271)
πρέπει να αρνηθείς φαγητά όταν είσαι με άλλους?	22,77% (0,055)	0,6% (0,96)	4,46% (0,707)
δεν μπορείς εύκολα να κάτσεις για δείπνο με άλλους?	14,68% (0,225)	-4,83% (0,688)	-1,37% (0,91)

μπορείς να δοκιμάζεις λιγότερα φαγητά όταν τρως έξω?	25,09% (0,033)	0,46% (0,969)	9,79% (0,403)
πρέπει να πεις από πριν, ποιά φαγητά δεν πρέπει να τρως, όταν τρως έξω?	16,13% (0,178)	20,34% (0,086)	15,07% (0,205)
πρέπει να τσεκάρεις μόνος/η σου εάν μπορείς να τρως κάτι ή όχι, όταν βρίσκεσαι έξω για φαγητό?	15,84% (0,18)	9,49% (0,417)	24,9% (0,034)
διστάζεις να τρώς ένα προϊόν, όταν δεν ξέρεις εάν είναι ασφαλές?	4,51% (0,7)	2,17% (0,852)	27,87% (0,017)
πρέπει να είσαι προσεκτικός/η όταν αγγίζεις συγκεκριμένα φαγητά?	18,24% (0,125)	7,64% (0,517)	24,47% (0,039)
δεν μπορείς να δεχτείς τίποτα ,όταν σε κεράσουν στο σχολείο?	13,88% (0,244)	2,69% (0,82)	22% (0,063)
<b>Πόσο ενοχλητικό είναι, λόγω της τροφικής σου αλλεργίας, ...</b>			
ότι τα συστατικά ενός φαγητού αλλάζουν?	12,54% (0,304)	5,14% (0,671)	21,01% (0,083)
ότι οι ετικέτες γράφουν «μπορεί να περιέχει ίχνη ...»	4,55% (0,699)	8,06% (0,49)	22,45% (0,056)
ότι πρέπει να εξηγείς στους ανθρώπους γύρω σου ότι έχεις αλλεργία στις τροφές?	10,58% (0,37)	9,73% (0,406)	14,87% (0,206)
ότι οι άνθρωποι γύρω σου ξεχνάνε ότι έχεις αλλεργία στις τροφές?	12,41% (0,29)	-1,83% (0,875)	22,66% (0,052)
ότι οι άλλοι μπορούν να τρώνε τα φαγητά στα οποία εσύ είσαι αλλεργικός/ή, όταν είσαι μαζί τους?	28,88% (0,015)	14,65% (0,212)	19,05% (0,106)
ότι δεν ξέρεις τί γεύση έχουν τα φαγητά που εσύ δεν μπορείς να τρως?	20,13% (0,086)	9,25% (0,426)	1,84% (0,875)
<b>Πόσο φοβισμένος/η είσαι λόγω της τροφικής σου αλλεργίας ...</b>			
από μια αλλεργική αντίδραση?	32,28% (0,007)	15,57% (0,186)	44,03% (<0,001)
μήπως τυχόν φας κάτι καταλάθος?	7,34% (0,536)	24,4% (0,038)	27,23% (0,021)
να φας κάτι που δεν έχεις δοκιμάσει ποτέ?	26,91% (0,023)	24,66% (0,036)	51,72% (<0,001)
<b>Απάντησε στις παρακάτω ερωτήσεις...</b>			
Πόσο σε ανησυχεί ότι δεν θα απαλλαγείς από την τροφική αλλεργία σου?	19,71% (0,097)	2% (0,865)	27,96% (0,018)
Πόσο απογοητεύεσαι όταν οι άνθρωποι γύρω σου δεν υπολογίζουν την τροφική σου αλλεργία?	17,36% (0,144)	13,02% (0,27)	23,11% (0,051)
Πόσο απογοητεύεσαι επειδή έχεις μία τροφική αλλεργία?	42,37% (<0,001)	29,86% (0,011)	43,67% (<0,001)
<b>Πόσο μεγάλη νομίζεις ότι είναι η πιθανότητα που εσύ ...</b>			
καταλάθος θα φάς κάτι στο οποίο είσαι αλλεργικός/ή?	23,38% (0,048)	18,99% (0,106)	24,36% (0,039)
θα έχεις σοβαρή αντίδραση εάν φάς κάτι καταλάθος στο οποίο είσαι αλλεργικός/ή?	1,41% (0,907)	2,66% (0,825)	8,41% (0,485)
θα πεθάνεις εάν καταλάθος φάς κάτι στο οποίο είσαι αλλεργικός/ή?	-6,34% (0,597)	-1,47% (0,902)	13,99% (0,24)
δεν θα μπορέσεις να αντιμετωπίσεις σωστά μία αλλεργική αντίδραση σε περίπτωση που καταλάθος φάς κάτι στο οποίο είσαι αλλεργικός/ή?	0,23% (0,984)	9,82% (0,401)	14,97% (0,202)
<b>Πόσα φαγητά δεν μπορείς να τρως λόγω της τροφικής σου αλλεργίας?</b>	13,19% (0,274)	14,75% (0,218)	9,9% (0,411)
<b>Πόσο νομίζεις ότι η αλλεργία στις τροφές επηρεάζει τα πράγματα που κάνεις με τους άλλους?</b>	37,25% (0,002)	25,29% (0,034)	7,08% (0,555)
<b>Πίν. 21: Μη παραμετρικές συσχετίσεις (Kendall's tau) μεταξύ των απαντήσεων εξ αντιπροσώπου και των άμεσων απαντήσεων στα παιδιά ηλικίας 8-12 ετών [ποσοστό συσχέτισης (ρ)]. Σημειώνονται οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (p&lt;0,05), με διαβαθμίσεις πράσινου που αντιστοιχούν σε συσχετίσεις χαμηλού (&lt;30%), μέσου (30-50%), και υψηλού βαθμού (&gt;50)</b>			

## 2.10. Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΠΙΘΑΝΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΣΥΝ-ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΕΩΝ ΣΤΟΥΣ ΞΗΡΟΥΣ ΚΑΡΠΟΥΣ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΑ ΜΟΡΙΑΚΑ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ ΤΩΝ ΞΗΡΩΝ ΚΑΡΠΩΝ

### 2.10.1. Πληθυσμός

Η αναδρομική ανασκόπηση των φακέλων ασθενών που προσήλθαν για έλεγχο τροφικής αλλεργίας στη Μονάδα μας κατά τα έτη 2015-2018 είχε ως αποτέλεσμα την ανεύρεση 49 ασθενών με ιστορικό συμβατό με άμεσου τύπου αντίδραση στους καρπούς. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 22.

<b>Ηλικία [διάμεσος (Q1-Q3)]</b>	
<i>έτη</i>	4,8 (3-7,1)
<b>Φύλο [n (%)]</b>	
<i>άρρεν</i>	39 (78%)
<b>Αλλεργικές αντιδράσεις σε καρπούς [n (%)]</b>	
<i>Καρύδι</i>	15 (30%)
<i>φ.Αιγίνης</i>	9 (18%)
<i>Κάσιου</i>	13 (27%)
<i>Φουντούκι</i>	18 (38%)
<i>Αμύγδαλο</i>	5 (10%)
<b>Αλλεργία σε άλλα τρόφιμα [n (%)]</b>	41 (84%)
<b>Ατοπική δερματίτιδα [n (%)]</b>	37 (76%)
<b>Αλλεργική Ρινίτιδα [n (%)]</b>	20 (41%)
<b>Άσθμα [n (%)]</b>	22 (45%)
Πίνακας 22: Χαρακτηριστικά ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη προτύπων συν-ευαισθητοποίησης στους καρπούς	

### 2.10.2. Χαρακτηριστικά αλλεργικών αντιδράσεων

Συνολικά καταγράφηκαν 71 αντιδράσεις, εκ των οποίων 20 (28%) ήταν αναφυλακτικές, 32 (45%) ήταν ήπιας βαρύτητας κατά Sampson, 17 (24%) μέτριας, και 2 (3%) σοβαρής βαρύτητας. 26 (53%) ασθενείς ανέφεραν αντίδραση σε έναν καρπό, 17 (35%) σε δυο, 2 (4%) σε τρεις και 1 (2%) σε πέντε.

### 2.10.3. Δερματικές Δοκιμασίες διά νυγμού

Καταγεγραμμένες δερματικές δοκιμασίες δια νυγμού ήταν διαθέσιμες σε 38 παιδιά. Θετικές ευαισθητοποιήσεις ανευρίσκονταν συχνότερα για το αράπικο [29 (76%)], και ακολουθούσαν το καρύδι [27 (71%)], το κάσιου και το φ. Αιγίνης [26 (68%),έκαστο], το φουντούκι [25 (66%)] και το αμύγδαλο [19(50%)]. Δεκατρία (34%) παιδιά είχαν θετικές δοκιμασίες σε όλους τους καρπούς, 4 (11%) σε πέντε, 6 (16%) σε τέσσερις, 6 (16%) και τρεις, και 5 (13%) σε δύο. Σε

δύο παιδιά δεν ανευρέθηκαν θετικές δερματικές δοκιμασίες στους καρπούς. Τα πρότυπα συν-ευαισθητοποίησης φαίνονται στον Πίνακα 23.

Πλήθος καρπών	Θετικά SPTs/P2Ps	Αριθμός ασθενών (%)
6	Wa+Pi+Ca+Ha+Al+Pe	13 (34%)
5	Wa+Pi+Ca+Ha+Pe	2 (5%)
	Wa+Pi+Ha+Al+Pe	1 (3%)
4	Wa+Pi+Ca+Ha+Al	1 (3%)
	Wa+Ha+Al+Pe	3 (8%)
	Wa+Pi+Ca+Ha	2 (5%)
3	Wa+Pi+Ca+Pe	1 (3%)
	Pi+Ca+Pe	4 (11%)
	Ha+Al+Pe	1 (3%)
	Wa+Ca+Pe	1 (3%)
2	Wa+Pe	2 (5%)
	Pi+Ca	2 (5%)
1	Wa+Ha	1 (3%)
	Ha	1 (3%)
0	Pe	1 (3%)
0	-	2 (5%)

Πίνακας 23: Πρότυπα συν-ευαισθητοποίησης στον καρπούς με τα αποτελέσματα των δερματικών δοκιμασιών δια νυγμού

Η συχνότητα εμφάνισης ευαισθητοποιήσεων ανά ζεύγη καρπών (ευαισθητοποίηση στο δεύτερο καρπό δεδομένης της ευαισθητοποίησης στον πρώτο), φαίνονται στον Πίνακα 24.

	Φουντούκι (n=25)	Καρύδι (n=27)	Αράπικο (n=29)	Κάσιου (n=26)	Φ.Αιγίνης (n=26)	Αμύγδαλο (n=19)
Συν-Φουντούκι		<b>23(85%)</b>	20(69%)	18(69%)	19(73%)	<b>19 (100%)</b>
Συν-Καρύδι	<b>23(92%)</b>		23(79%)	20(77%)	<b>20(97%)</b>	<b>18(95%)</b>
Συν-Αράπικο	<b>20(80%)</b>	<b>23(85%)</b>		<b>21(81%)</b>	<b>21(81%)</b>	<b>18(95%)</b>
Συν-Κάσιου	18(72%)	20(74%)	21(72%)		<b>25(96%)</b>	14(74%)
Συν-Φ.Αιγίνης	19(76%)	20(74%)	21(72%)	<b>25(96%)</b>		15(79%)
Συν-Αμύγδαλο	19(76%)	18(67%)	18(62%)	14(54%)	14(54%)	

Πίνακας 24: Ποσοστά συν-ευαισθητοποίησης μέσω SPTs/P2Ps, σε ασθενείς με θετικό τον καρπό με έντονη γραμματοσειρά. Επισημαίνονται ποσοστά  $\geq 80\%$

#### 2.10.4. Ειδικές IgE έναντι καρπών και μοριακών αλλεργιογόνων

Διαθέσιμα αποτελέσματα των sIgE για όλους τους υπό μελέτη καρπούς είχαν 28 ασθενείς. Τα ποσοστά ευαισθητοποίησης ανά καρπό ήταν 75% για το φουντούκι, το φ.Αιγίνης, το κάσιου και το αράπικο (21 ασθενείς), και 64% για το καρύδι και το αμύγδαλο (18 ασθενείς). Τα πρότυπα συν-ευαισθητοποίησης φαίνονται στον Πίνακα 25.

Πλήθος καρπών	Θετικές sIgEs	Αριθμός ασθενών (%)
6	Wa+Pi+Ca+Ha+Al+Pe	13 (54%)
5	Wa+Ca+Ha+Al+Pe	1 (4%)
	Wa+Pi+Ha+Al+Pe	1 (4%)
	Pi+Ca+Ha+Al+Pe	2 (7%)
4	Pi+Ca+Ha+Pe	2 (7%)
	Wa+Ha+Pi+Ca	1 (4%)
3	Wa+Ha+Pe	1 (4%)
	Pi+Ca+Al	1 (4%)
2	Pi+Ca	1 (4%)
	Wa+Pe	1 (4%)
0	-	4 (14%)

Πίνακας 25: Πρότυπα συν-ευαισθητοποίησης στους καρπούς με τα αποτελέσματα των sIgEs στους καρπούς

Η συχνότητα εμφάνισης ευαισθητοποιήσεων ανά ζεύγη καρπών (ευαισθητοποίηση στο δεύτερο καρπό δεδομένης της ευαισθητοποίησης στον πρώτο), φαίνονται στον Πίνακα 26.

	Φουντούκι (n=21)	Καρύδι (n=18)	Αράπικο (n=21)	Κάσιου (n=21)	Φ.Αιγίνης (n=21)	Αμύγδαλο (n=18)
Συν-Φουντούκι		17 (94%)	20 (95%)	19 (90%)	19 (90%)	19 (94%)
Συν-Καρύδι	17 (81%)		17 (81%)	15 (71%)	15 (71%)	15 (83%)
Συν-Αράπικο	20 (95%)	17 (94%)		18 (86%)	18 (86%)	19 (94%)
Συν-Κάσιου	19 (90%)	15 (83%)	18 (86%)		20 (95%)	19 (94%)
Συν-Φ.Αιγίνης	19 (90%)	15 (83%)	18 (86%)	20 (95%)		19 (94%)
Συν-Αμύγδαλο	17 (81%)	15 (83%)	17 (81%)	17 (81%)	17 (81%)	

Πίνακας 26: Ποσοστά συν-ευαισθητοποίησης μέσω sIgEs σε καρπούς, σε ασθενείς με θετικό τον καρπό με έντονη γραμματοσειρά. Επισημαίνονται ποσοστά  $\geq 90\%$



Αλλεργιολογικός έλεγχος σε μοριακές πρωτεΐνες ήταν διαθέσιμος σε 28 ασθενείς, αλλά μόνο δυο είχαν αποτελέσματα για όλα τα διαθέσιμα μοριακά αλλεργιογόνα των καρπών. Συνεπώς, δεν ήταν δυνατός ο καθορισμός των προτύπων συν-ευαισθητοποίησης.

Η συχνότητα εμφάνισης ευαισθητοποιήσεων ανά ζεύγη πρωτεϊνών (ευαισθητοποίηση στη δεύτερη πρωτεΐνη δεδομένης της ευαισθητοποίησης στην πρώτη), στους ασθενείς που είχαν αποτελέσματα και για τις δυο πρωτεΐνες, φαίνονται στον Πίνακα 27.

	Ana o 3	Ara h 1	Ara h 2	Ara h 3	Ara h 9	Jug r 1	Jug r 3	Cor a 9	Cor a 14	Cor a 8
Ana o 3		<b>6/6 (100%)</b>	8/10 (80%)	<b>6/6 (100%)</b>	4/5 (80%)	6/7 (86%)	¾ (75%)	8/11 (73%)	6/7 (86%)	<b>5/5 (100%)</b>
Ara h 1	6/8 (75%)		6/10 (60%)	<b>6/6 (100%)</b>	4/6 (67%)	6/9 (67%)	4/6 (67%)	6/9 (67%)	5/6 (83%)	<b>5/5 (100%)</b>
Ara h 2	8/10 (80%)	6/8 (75%)		<b>7/7 (100%)</b>	6/7 (87%)	9/10 (90%)	5/6 (83%)	<b>11/11 (100%)</b>	<b>7/7 (100%)</b>	<b>6/6 (100%)</b>
Ara h 3	6/10 (60%)	6/8 (75%)	7/12 (58%)		5/8 (63%)	5/10 (50%)	4/7 (57%)	7/11 (64%)	5/7 (71%)	<b>6/6 (100%)</b>
Ara h 9	4/6 (67%)	4/5 (80%)	6/7 (86%)	<b>5/5 (100%)</b>		<b>5/5 (100%)</b>	<b>7/7 (100%)</b>	6/7 (86%)	<b>3/3 (100%)</b>	<b>5/5 (100%)</b>
Jug r 1	6/8 (75%)	<b>6/6 (100%)</b>	9/11 (82%)	5/6 (83%)	5/8 (63%)		5/7 (71%)	8/10 (80%)	3/4 (75%)	4/5 (80%)
Jug r 3	3/5 (60%)	<b>4/4 (100%)</b>	5/7 (71%)	<b>4/4 (100%)</b>	<b>7/7 (100%)</b>	5/9 (83%)		5/7 (71%)	<b>12/12 (100%)</b>	4/4 (100%)
Cor a 9	<b>8/8 (100%)</b>	<b>6/6 (100%)</b>	<b>11/11 (100%)</b>	<b>7/7 (100%)</b>	6/7 (86%)	<b>8/8 (100%)</b>	5/6 (83%)			<b>6/6 (100%)</b>
Cor a 14	6/8 (75%)	<b>5/5 (100%)</b>	7/9 (78%)	5/6 (83%)	3/5 (60%)	<b>6/6 (100%)</b>	3/4 (75%)	12/14 (86%)	4/5 (80%)	4/5 (80%)
Cor a 8	<b>5/5 (100%)</b>	<b>5/5 (100%)</b>	6/8 (75%)	<b>6/6 (100%)</b>	5/7 (71%)	4/5 (80%)	4/6 (67%)	6/9 (67%)		

Πίνακας 27: Ποσοστά συν-ευαισθητοποίησης ανά ζεύγη, μέσω μοριακών αλλεργιογόνων των καρπών, σε ασθενείς με θετικό το αλλεργιογόνο με έντονη γραμματοσειρά. Επισημαίνονται ποσοστά ≥ 100%

### 3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

#### 3.1. Σύγκριση πρωτοκόλλων εισαγωγής ξηρών καρπών στη διατροφή ασθενών με αλλεργία στους ξηρούς καρπούς

Στην παρούσα μελέτη προτυποποιήσαμε και συγκρίναμε δυο πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης σε ξηρούς καρπούς, σε έναν καλά χαρακτηρισμένο πληθυσμό, με επιβεβαιωμένη με τροφικές προκλήσεις αλλεργία.

Οι περισσότερες μελέτες απευαισθητοποίησης σε καρπούς αφορούν παιδιά ηλικίας 4-17 ετών. Τα τελευταία χρόνια αυξάνονται οι αναφορές για την εφαρμογή της μεθόδου σε ακόμα μικρότερες ηλικίες (από 9 μηνών), με καλύτερα αποτελέσματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, πιθανόν λόγω της μεγαλύτερης πλαστικότητας του ανοσοποιητικού [202-207]. Αντίθετα, σπανίζουν οι αναφορές για τροφική απευαισθητοποίηση σε ενήλικες [167].

Στην παρούσα μελέτη, η ηλικία των 5 ετών, ως κατώτερο όριο, επιλέχθηκε με βάση την ανάπτυξη διατροφικών δεξιοτήτων, την ικανότητα συμμόρφωσης, και την ικανότητα των παιδιών να εκφράζουν υποκειμενικές ενοχλήσεις και συμπτώματα που μπορεί να οφείλονται σε αλλεργική αντίδραση, όπως ο κνησμός, η δυσκαταποσία, και η ενόχληση στο λάρυγγα, που ήταν και από τα συχνότερα περιγραφόμενα συμπτώματα, και συμπτώματα συμβατά με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα. Η ηλικία των 40 ετών, ως ανώτατο όριο, επιλέχθηκε ώστε να αποκλειστούν, κατά το δυνατό, ασθενείς με χρόνιες παθήσεις, κυρίως του καρδιαγγειακού συστήματος, και να μειωθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων σε περίπτωση πιθανής αλλεργικής αντίδρασης.

Τα δοσολογικά σχήματα που συγκρίνονται σε αυτή τη μελέτη σχεδιάστηκαν με βάση δημοσιευμένα πρωτόκολλα που αφορούν στο φιστίκι και στο γάλα [114, 208, 209], καθώς και την εμπειρία της Μονάδας στο σχεδιασμό παρόμοιων πρωτοκόλλων για εισαγωγή αλλεργιογονικών τροφίμων.

Η δόση έναρξης καθορίστηκε με βάση την ασφάλεια των ασθενών και τις δόσεις έκλυσης συμπτωμάτων των ξηρών καρπών [210]. Ο ρυθμός αύξησης καθορίστηκε με βάση την ασφάλεια των ασθενών για την αύξηση στο σπίτι, η οποία καθορίστηκε σε 15% ανά εβδομάδα, και προσαρμόστηκε, ανάλογα, στην αύξηση στο νοσοκομείο ώστε να είναι συγκρίσιμες οι δύο μέθοδοι.

Γνωρίζουμε ότι πιθανόν και άλλα δοσολογικά σχήματα να είναι αποτελεσματικά. Στα περισσότερα δοσολογικά σχήματα ο ρυθμός αύξησης είναι 100-25% ανά δύο εβδομάδες, και οι δόσεις δίνονται εφάπαξ στο νοσοκομείο [115, 211]. Το συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα, αν και ασφαλές, δεν είναι πρακτικό και εφαρμόσιμο εκτός κλινικών μελετών, λόγω της συχνότητας των επισκέψεων στο νοσοκομείο. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι, παρά την κυκλοφορία εγκεκριμένου σκευάσματος απευαισθητοποίησης στο αράπικο, η πλειονότητα των ασθενών

δε ξεκινούν τη διαδικασία, όχι μόνο λόγω του φόβου ανεπιθύμητων αντιδράσεων, αλλά και λόγω των τακτικών επισκέψεων που απαιτούνται. Παρομοίως, οι τακτικές και μεγάλες αυξήσεις των δόσεων του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου είναι χρονοβόρες και συνοδεύονται συχνά από ανεπιθύμητες ενέργειες. Λίγα αλλεργιολογικά κέντρα διαθέτουν το απαιτούμενο προσωπικό και τον κατάλληλο ιατροτεχνολογικό εξοπλισμό, με αποτέλεσμα να περιορίζεται περαιτέρω η ευρεία εφαρμογή της τροφικής απευαισθητοποίησης [212, 213].

Σκοπός του χρησιμοποιούμενου δοσολογικού σχήματος είναι η εισαγωγή των ξηρών καρπών να είναι εύκολα εφαρμόσιμη στην κλινική πράξη, τόσο από τους αλλεργιολόγους, όσο και από τους ασθενείς. Οι δόσεις έχουν τροποποιηθεί με πρωταρχική μέριμνα την ασφάλεια και τη συμμόρφωση των ασθενών, με αποτέλεσμα και ο χρόνος της περιόδου αύξησης να φτάνει τουλάχιστον τους 16 μήνες.

Η δόση συντήρησης έχει επιλεγεί με βάση τη βιβλιογραφία για το φιστίκι, όπου χαμηλές δόσεις πρωτεΐνης φαίνεται να επάγουν προστασία σε 10πλάσια ποσότητα κατά τη δοκιμασία πρόκλησης και αυξάνουν τη συμμόρφωση των ασθενών [214-216].

Η διάρκεια της περιόδου συντήρησης πριν την τελική δοκιμασία πρόκλησης σε τουλάχιστον ένα μήνα ορίστηκε εμπειρικά. Οι δημοσιευμένες μελέτες που αφορούν στο φιστίκι αναφέρουν περίοδο συντήρησης από 1- 7 μήνες [209, 214, 217, 218], ενώ κλινικά αποτελέσματα επιτυγχάνονται ήδη από τη 2η εβδομάδα συντήρησης [115].

Προκειμένου να είναι δυνατή η επίτευξη των πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων καρπού ώστε να μπορούν να εξυπηρετηθούν οι ανάγκες της απευαισθητοποίησης, επιλέχθηκαν ως «οχήματα» εισαγωγής εμπορικά διαθέσιμα ροφήματα ξηρών καρπών, σε κατάλληλες συγκεντρώσεις. Η μορφή του ροφήματος διευκολύνει τη διάλυση με νερό για την επίτευξη μικρών συγκεντρώσεων και τον υπολογισμό των απαιτούμενων δόσεων από τους ασθενείς με δοσομετρική σύριγγα. Ο υπολογισμός της ποσότητας της πρωτεΐνης έγινε με βάση τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και την περιεκτικότητά τους σε ξηρό καρπό, όπως αναγράφονται στην ετικέτα από τον παραγωγό.

Η επιλογή αυτή έχει τα ακόλουθα μειονεκτήματα:

α) Δεν είναι γνωστή η περιεκτικότητα του ροφήματος σε μοριακά αλλεργιογόνα (αποθηκευτικές πρωτεΐνες), οι οποίες είναι κυρίως υπεύθυνες για τις σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις στους ξηρούς καρπούς [219]. Ωστόσο, η παρουσία αλλεργιογόνων στα ροφήματα ελέγχθηκε μέσω δερματικών δοκιμασιών διά νυγμού στο ρόφημα και στο εκχύλισμα και σύγκριση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον οι αποθηκευτικές πρωτεΐνες, λόγω της σταθερότητάς τους, φαίνεται να μην επηρεάζονται σε κλινικά σημαντικό βαθμό από την επεξεργασία του τροφίμου [220].

β) Η επιλογή των αντίστοιχων ροφημάτων έγινε μετά από επικοινωνία με τις παραγωγούς εταιρείες ώστε να ελεγχθούν οι συνθήκες παραγωγής και συσκευασίας, η πιθανότητα επιμόλυνσης με άλλα τροφικά αλλεργιογόνα, και η καταλληλότητα της χρήσης για τους

σκοπούς της μελέτης. Έτσι, η επιλογή των ξηρών καρπών καθορίστηκε κατά κύριο λόγο από τη διαθεσιμότητα στην Ελληνική αγορά, κατάλληλων ροφημάτων καρπών.

Αρχικά στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν το φ. Αιγίνης και το καρύδι.

Η αλλεργία στο κάσιου και στο φ. Αιγίνης συχνά εμφανίζονται ταυτόχρονα, λόγω της φυλογενετικής συγγένειας αυτών των καρπών. Το κάσιου πιθανόν να περιέχει περισσότερους αλλεργιογονικούς επιτόπους από το φ. Αιγίνης και η εισαγωγή του στη διατροφή των ασθενών με ταυτόχρονη αλλεργία στο κάσιου και το φ. Αιγίνης αναμένεται να είναι περισσότερο αποτελεσματική [17, 19]. Ωστόσο, κατά την έναρξη της μελέτης δεν υπήρχε στην Ελλάδα εμπορικά διαθέσιμο ρόφημα κάσιου που να είναι εύκολα προσβάσιμο σε όλους τους ασθενείς. Επιπλέον λόγω της εκτεταμένης διασταυρούμενης αντιδραστικότητας μεταξύ κάσιου και φ. Αιγίνης καθώς και του γεγονότος ότι στην Ελλάδα ο κύριος ευαισθητοποιητής πιθανόν να είναι το φ. Αιγίνης (διατροφικές συνήθειες και καλλιέργεια), θεωρήσαμε ότι ο αριθμός των ασθενών με αλλεργία σε κάσιου που δε θα ωφεληθούν από την εισαγωγή του φ. Αιγίνης θα είναι μικρός.

Η μέθοδος επανεισαγωγής του αμυγδάλου δεν συμπεριλήφθηκε αρχικά, λόγω της χαμηλής συχνότητας αλλεργίας στον Ελληνικό πληθυσμό. Ωστόσο, εφόσον υπήρχε κατάλληλο ρόφημα, τελικά συμπεριλήφθηκε στην απευαισθητοποίηση ενός ασθενούς με επιβεβαιωμένη, μέσω πρόκλησης, αλλεργίας στο αμύγδαλο.

Αντίστοιχα, κατά την έναρξη της μελέτης, τα ροφήματα φουντουκιού που κυκλοφορούσαν στην Ελληνική αγορά είτε δεν είχαν τις κατάλληλες συγκεντρώσεις, είτε δεν ήταν δυνατή η επικοινωνία με την παραγωγό εταιρεία ώστε να ληφθούν οι απαραίτητες πληροφορίες για την καταλληλότητά τους. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της μελέτης κυκλοφόρησε ρόφημα φουντουκιού που πληρούσε τις συγκεκριμένες προϋποθέσεις, και συμπεριλήφθηκε στην απευαισθητοποίηση ασθενών με αλλεργία στο φουντούκι που εντάχθηκαν στη μελέτη μετά την κυκλοφορία του.

Έτσι τελικά στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν και συγκρίθηκαν οι μέθοδοι εισαγωγής των καρυδιού, φ. Αιγίνης/κάσιου, φουντουκιού, και αμυγδάλου.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα ροφήματα καρυδιού και φ.Αιγίνης αποσύρθηκαν από την κυκλοφορία, λόγω χαμηλής εμπορικότητας. Αναζητήθηκαν και βρέθηκαν εναλλακτικά ροφήματα ώστε να συνεχιστεί απρόσκοπτα η απευαισθητοποίηση των συμμετεχόντων. Ωστόσο, η εμπειρία αυτή καταδεικνύει ότι, ενώ η χρήση εμπορικά διαθέσιμων τροφίμων είναι οικονομική και εύκολα προσβάσιμη στους συμμετέχοντες, η δημιουργία κατάλληλων σκευασμάτων με αποκλειστικό στόχο την απευαισθητοποίηση είναι απαραίτητη ώστε να διασφαλιστεί η βιωσιμότητα της μεθόδου.

Στην ανάλυση ασφάλειας δε συμπεριλήφθηκαν οι αντιδράσεις που προέκυψαν κατά τις αρχικές και τελικές δοκιμασίες πρόκλησης. Στόχος μας ήταν να εκτιμήσουμε την ασφάλεια της διαδικασίας απευαισθητοποίησης εκτός ερευνητικού πρωτοκόλλου. Στην καθημερινή κλινική πράξη, και σε μη-ακαδημαϊκό περιβάλλον, η διάγνωση της τροφικής αλλεργίας συχνά

βασίζεται σε πειστική προηγηθείσα αντίδραση, ή ακόμα και σε υψηλές τιμές αλλεργιολογικού ελέγχου [109, 221]. Οι τελικές προκλήσεις επίσης παραλείπονται συχνά, και ως επιτυχία της μεθόδου θεωρείται η επίτευξη της δόσης συντήρησης και η κατανάλωσης μικρής ποσότητας καρπού [109, 180, 181, 189, 206].

Η διαδικασία απευαισθητοποίησης χαρακτηρίστηκε από συχνές αλλά ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες ήταν καλά ανεκτές από τους ασθενείς. Αν και μεγάλο ποσοστό αντιδράσεων χαρακτηρίστηκε ως 4ου βαθμού κατά οFASS-5, αυτές αφορούσαν κυρίως αίσθημα κόμβου στο λάρυγγα που, ως επί το πλείστον, υποχωρούσε χωρίς αγωγή. Ανάγκη χορήγησης αδρεναλίνης αναφέρθηκε μόνο σε δυο περιπτώσεις ασθενών, σε δυο διακριτά επεισόδια, εκ των οποίων το ένα αφορούσε ακούσια έκθεση σε καρπό. Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα αναπτύχθηκε σε έναν συμμετέχοντα, δυο μήνες μετά την έναρξη της απευαισθητοποίησης, χρόνος που δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο τα συμπτώματα να προϋπήρχαν και να αναδείχθηκαν λόγω της αυξημένης επαγρύπνησης των θεραπόντων και των γονέων. Σε κάθε περίπτωση τα αποτελέσματά μας είναι παρόμοια με ανάλογες μελέτες απευαισθητοποίησης σε ξηρούς καρπούς και αράπικο [15, 109, 114, 180, 181, 189, 190, 206, 222, 223].

Η αποτελεσματικότητα του πρωτοκόλλου μας ως προς της αύξηση της δόσης έκλυσης συμπτωμάτων είναι ανάλογη με αυτή παρόμοιων δημοσιευμένων πρωτοκόλλων [114, 188-190]. Ωστόσο, πλήρης απευαισθητοποίηση επιτεύχθηκε σε μικρό αριθμό ασθενών (18%), γεγονός που πιθανόν να οφείλεται στη χαμηλή δόση συντήρησης, σε σχέση με άλλες μελέτες [180, 181]. Η αύξηση του χρόνου παραμονής στη δόση συντήρησης, είναι πιθανό να οδηγήσει περαιτέρω αύξηση της μέγιστης ανεκτής ποσότητας. Επίσης, η μη ανάδειξη στατιστικά σημαντικών ανοσολογικών μεταβολών προ- και μετά την απευαισθητοποίηση, πιθανόν να σχετίζεται με το χρόνο και τη δόση έκθεσης [180, 181, 223].

Σε κάθε περίπτωση, η παρατηρούμενη αύξηση της δόσης έκλυσης συμπτωμάτων δρα προστατευτικά σε περίπτωση τυχαίων εκθέσεων [224]. Εναλλακτικά, σε ασθενείς που επιθυμούν πλήρη απευαισθητοποίηση, μπορεί να δοκιμαστεί μεγαλύτερη δόση στόχος.

Εξ όσων γνωρίζουμε, πρόκειται για τη μοναδική μελέτη απευαισθητοποίησης σε καρπούς στην οποία οι αυξήσεις των δόσεων γίνονται σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η απευαισθητοποίηση στο σπίτι, με χαμηλό ρυθμό αύξησης, είναι δυνατή, και χαρακτηρίζεται από συγκρίσιμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με την απευαισθητοποίηση στο νοσοκομείο. Η δυνατότητα απευαισθητοποίησης με αυξήσεις στο σπίτι είναι σημαντική για την υιοθέτηση της μεθόδου από περισσότερους εκπαιδευμένους αλλεργιολόγους, εκτός νοσοκομειακού περιβάλλοντος, με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η πρόσβαση των ασθενών στη θεραπεία.

### 3.2. Επίδραση της αλλεργίας στους καρπούς στην ποιότητα ζωής των ασθενών

Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης δείχνουν ότι η αλλεργία σε καρπούς έχει μέτρια επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, με τους έφηβους να αναφέρουν τα χειρότερα αποτελέσματα και τους ενήλικες τα καλύτερα.

Στα παιδιά, ο περισσότερο επηρεασμένος τομέας είναι ο Συναισθηματικός αντίκτυπος (EI), που υποδηλώνει το φόβο για ακούσιες αντιδράσεις και την απογοήτευση από την αλλεργία τους. Αυτό το εύρημα θα πρέπει να απασχολήσει τόσο τους επαγγελματίες της υγείας όσο και τους φροντιστές. Ο τρόπος που επικοινωνούν στα παιδιά τους σχετικούς με την αλλεργία τους κινδύνους, ενώ έχει ως στόχο να προστατέψει την υγεία τους, μπορεί να τους προκαλέσει μεγαλύτερο συναισθηματικό φορτίο.

Στους έφηβους και στους ενήλικες, η ποιότητα ζωής επηρεάζεται κυρίως από τη συνεχή ανάγκη επαγρύπνησης για ασφαλείς επιλογές τροφίμων, και τους περιορισμούς στην κοινωνική ζωή, όπως αντικατοπτρίζεται στον τομέα AADR. Η εφηβεία είναι μια περίοδος της ζωής όπου τα άτομα ξεκινούν να αναλαμβάνουν την ευθύνη για τη διαχείριση της αλλεργίας τους και αναπτύσσουν τη δική τους κοινωνική ζωή. Συνεπώς, η έντονη απογοήτευση που βιώνουν λόγω των καθημερινών περιορισμών ενδέχεται να είναι υπεύθυνη για τον μεγαλύτερο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής τους.

Η συσχέτιση μεταξύ της ποιότητας ζωής, της διαθεσιμότητας ενός σετ αντιμετώπισης αναφυλαξίας και της πιθανότητας χρήσης του όταν απαιτείται, αναφέρεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία. Οι ασθενείς με αυξημένη επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής και εκείνοι που αντιλαμβάνονται την αλλεργία τους ως πιο σοβαρή ανέφεραν υψηλότερη πιθανότητα χρήσης του σετ αναφυλαξίας, σε περίπτωση αντίδρασης. Αυτό το εύρημα ήταν πιο έντονο στους ενήλικες και αποτυπώθηκε σε όλους τους τομείς του FAQLQ. Είναι πιθανό ότι οι ασθενείς που έχουν βιώσει απειλητικές για τη ζωή τους αντιδράσεις θεωρούν ότι υποφέρουν από σοβαρή αλλεργία και περιμένουν ότι θα κινδυνέψουν μετά από κατά λάθος βρώση (υψηλές βαθμολογίες FAIM, EI και RAE). Αυτοί οι ασθενείς αναφέρουν δυσκολίες στην αποφυγή αλλεργιογόνων, με αποτέλεσμα των περιορισμό των διαιτητικών επιλογών (υψηλή βαθμολογία AADR) και ανησυχούν για την επίπτωση της αλλεργίας στη γενικότερη υγεία τους (υψηλή βαθμολογία FAH). Φυσικά, δεν μπορεί να αποκλειστεί η αντίθετη εξήγηση, όπως, για παράδειγμα, ότι η ανάγκη να έχει κανείς συνεχώς στη διάθεσή του το σετ αναφυλαξίας μπορεί να επηρεάσει τις βαθμολογίες FAQLQ. Ωστόσο, σε μια παλαιότερη μελέτη παιδιών με αλλεργία στους ξηρούς καρπούς, οι Cummings et al. [127] δεν βρήκαν διαφορές στην ποιότητα ζωής σε σχέση με τη διαθεσιμότητα της αυτοχορηγούμενης αδρεναλίνης.

Ένα άλλο νέο εύρημα είναι η συσχέτιση συγκεκριμένων καρπών με την ποιότητα ζωής. Η αλλεργία στο φ. Αιγίνης και το αμύγδαλο βρέθηκε ότι επιβαρύνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, και την αντίληψή τους για τη βαρύτητα της αλλεργίας τους. Αυτή η επίδραση

ήταν πιο έντονη στους έφηβους. Η αλλεργία στο καρύδι σχετίστηκε με καλύτερες βαθμολογίες ποιότητας ζωής, ιδίως στα παιδιά. Στον ενήλικο πληθυσμό, η αλλεργία στο κάσιου σχετίστηκε με καλύτερες βαθμολογίες στον τομέα της Σχετιζόμενη με την τροφική αλλεργία κατάσταση υγείας (FAH). Η επίδραση των τροφικών αλλεργιών γενικότερα, και της αλλεργίας σε καρπούς ειδικότερα, μπορεί να διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε χώρες με διαφορετικές διατροφικές συνήθειες, υποδηλώνοντας ότι τα αποτελέσματα ερμηνεύονται καλύτερα στο συγκεκριμένο γεωγραφικό και πολιτιστικό πλαίσιο [200, 225].

Τα φ. Αιγίνης και τα κάσιου είναι γνωστό ότι προκαλούν δυνητικά σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις ακόμα και σε ίχνη [17, 210]. Το φ. Αιγίνης χρησιμοποιείται ευρέως στην ελληνική ζαχαροπλαστική, είναι τυπικό σνακ, ενώ χρησιμοποιείται επίσης σε πολλά προπαρασκευασμένα τρόφιμα. Η αλλεργία στα Ανακαρδιοειδή συνήθως εκδηλώνεται ως αλλεργία στο φ. Αιγίνης, και στους ασθενείς συνιστάται η αποφυγή τόσο του κάσιου και του φ. Αιγίνης. Η δυσκολία στη συμμόρφωση με την αποφυγή του φ.Αιγίνης αποτυπώνεται στις βαθμολογίες AADR. Από την άλλη πλευρά, το κάσιου δεν χρησιμοποιείται συστηματικά στην ελληνική διατροφή. Κύριοι «ένοχοι» ακούσιας κατανάλωσης είναι οι έτοιμες σάλτσες, τα προπαρασκευασμένα τρόφιμα και τα γεύματα σε εστιατόρια. Η αποφυγή τους δεν επηρεάζει αρνητικά τη συνολική υγεία του ασθενούς. Το αμύγδαλο, αν και σπάνια προκαλεί σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις [226], χρησιμοποιείται ευρέως στην ελληνική διατροφή. Όσον αφορά την αλλεργία στα καρύδια, πολλοί Έλληνες ασθενείς αναφέρουν συμπτώματα στο πλαίσιο του συνδρόμου LTP, όπου η κατανάλωση μικροποσοτήτων συνήθως δεν προκαλεί αντιδράσεις [194]. Οι πιο ήπιες κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου LTP, σε σύγκριση με τα σοβαρά επεισόδια αναφυλαξίας που προκαλεί η ακούσια κατανάλωση φ. Αιγίνης και/ή κάσιου, αποτυπώνονται στις βαθμολογίες FAQLQ. Παρόλο που το καρύδι αποτελεί σύνηθες συστατικό σε εδέσματα, σπάνια χρησιμοποιείται σε τυποποιημένα προϊόντα, διευκολύνοντας την αποφυγή του.

Στον πληθυσμό της μελέτης μας, νεαρότεροι ασθενείς αντιλαμβάνονταν συχνότερα την αλλεργία τους ως σοβαρή. Αυτό το εύρημα έχει αναφερθεί στο παρελθόν [127, 227] και μπορεί να αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς είναι πιο εξοικειωμένοι με την αντιμετώπιση της αλλεργίας τους.

Στον ενήλικο πληθυσμό, οι γυναίκες ανέφεραν σημαντικά μεγαλύτερη επίδραση σε σχεδόν κάθε τομέα της ποιότητας ζωής από τους άνδρες. Αυτό το εύρημα είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες [228]. Δεν βρήκαμε ανάλογη συσχέτιση στα παιδιά και τους εφήβους, αν και άλλες μελέτες έχουν αναφέρει διαφορές σχετικές με το φύλο και σε νεαρότερους ασθενείς με τροφικές αλλεργίες [127, 228-230]. Αυτή η ασυμφωνία πιθανόν να οφείλεται στην πλειοψηφία των αρρένων στον παιδικό και εφηβικό μας πληθυσμό. Η επίδραση του φύλου σε αλλεργικές ασθένειες πιθανόν να οφείλεται στη δράση των στεροειδών στις ανοσιακές

απαντήσεις [231-233] ή σε διαφορετικές στρατηγικές αντιμετώπισης, αξιολόγησης του κινδύνου και προσδοκιών του κοινωνικού τους ρόλου σε σύγκριση με τους άνδρες [234].

Στα παιδιά, το εύρημα ότι σε όσους περισσότερους καρπούς είναι αλλεργικά τόσο λιγότερο επηρεάζονται από τον κίνδυνο ακούσιας έκθεσης, αρχικά φαίνεται αντιφατικό. Όμως, στην περίπτωση πολύ-αλλεργίας σε καρπούς, η σύσταση είναι η αυστηρή αποφυγή όλων των καρπών, ακόμα και σε ίχνη, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο τυχαίας έκθεσης.

Δεν βρήκαμε καμία συσχέτιση μεταξύ του αριθμού ή της βαρύτητας των αντιδράσεων (που εκτιμήθηκε με τη χρήση αδρεναλίνης ή την εμπειρία μιας απειλητικής για τη ζωή αντίδρασης) και των βαθμολογιών FAQLQ, ευρήματα σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες σχετικά με την τροφική αλλεργία [228, 229, 234] ή την αλλεργία σε καρπούς [119, 127]. Η εμπειρία μιας απειλητικής για τη ζωή αντίδρασης συσχετίστηκε, όπως αναμενόταν, με τις βαθμολογίες FAIM. Ο αριθμός των αντιδράσεων που αντιμετωπίστηκαν με αδρεναλίνη συσχετίστηκε επίσης με τη βαθμολογία FAIM στα παιδιά. Αντίθετα, οι ενήλικες που είχαν ιστορικό χρήσης αδρεναλίνης στα πλαίσια αλλεργικής αντίδρασης ανέφεραν καλύτερες βαθμολογίες FAH από εκείνους που ποτέ δεν είχαν χρησιμοποιήσει αδρεναλίνη. Αυτό το εύρημα μπορεί να υποδεικνύει ότι η εμπειρία χορήγησης της αδρεναλίνης δίνει στους ασθενείς την αυτοπεποίθηση επιτυχούς αντιμετώπισης μιας αλλεργικής αντίδρασης. Ωστόσο, σύμφωνα με τους Acaster et al. [123], οι γονείς παιδιών με αλλεργία στο φιστίκι ανέφεραν μεγαλύτερη επιβάρυνση στη ζωή των παιδιών τους ανάλογα με τον αριθμό και τη βαρύτητα των αντιδράσεων, ενώ οι Pinczower et al. [120] ανέφεραν ότι η εμπειρία της αναφυλαξίας επιδείνωσε την ποιότητα ζωής των παιδιών με τροφική αλλεργία. Η αδυναμία ανάδειξης αυτής της συσχέτισης στον πληθυσμό μας μπορεί να οφείλεται στο μικρό αριθμό αναφερόμενων αντιδράσεων και στον ακόμη μικρότερο αριθμό των αντιδράσεων που αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση αδρεναλίνης. Από την άλλη, είναι πιθανό, στην αλλεργία στους καρπούς, η συνεχής επαγρύπνηση που απαιτείται για την αποφυγή αντιδράσεων να έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών από τις αντιδράσεις αυτές καθαυτές.

Στον πληθυσμό μας, η συνταγογράφηση αυτοχορηγούμενης ενέσιμης αδρεναλίνης δεν επηρέασε την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών [120, 127, 235], είναι αντιφατικά. Οι Cummings et al. [127] αναφέρουν ότι η συνταγογράφηση αυτοχορηγούμενης αδρεναλίνης βελτίωσε την ποιότητα ζωής των μητέρων αλλά δεν είχε επίδραση στην ποιότητα ζωής των παιδιών τους. Αντίθετα, οι Pinczower et al. [120] και πιο πρόσφατα οι Warrent et al. [235] έδειξαν χειρότερη ποιότητα ζωής σε ασθενείς με τροφικές αλλεργίες στους οποίους συνταγογραφήθηκε αυτοχορηγούμενη αδρεναλίνη. Τέλος, οι Saleh-Langenberg et al. [228] δεν ανέδειξαν καμία συσχέτιση μεταξύ της ποιότητας ζωής των ασθενών με τροφική αλλεργία και της συνταγογράφησης αυτοχορηγούμενης αδρεναλίνης.



### **3.2.1. Η ικανοποίηση των ασθενών με αλλεργία στους καρπούς και των φροντιστών τους από την τρέχουσα αντιμετώπιση και το ενδιαφέρον για νεότερες θεραπευτικές επιλογές**

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι παρά το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς δηλώνουν πολύ ικανοποιημένοι από την τρέχουσα αντιμετώπιση της αλλεργίας στους καρπούς, θα τους ενδιέφερε πάρα πολύ μια θεραπεία που θα παρείχε προστασία από αντιδράσεις μετά από τυχαίες εκθέσεις ή/και θα επέτρεπε την ελεύθερη κατανάλωση καρπών. Η ανάγκη καθημερινής κατανάλωσης δε φαίνεται να αποτελεί εμπόδιο στην απόφαση συμμετοχής, και οι περισσότεροι ασθενείς θα δέχονταν λίγες, ήπιες αντιδράσεις, στα πλαίσια της θεραπείας. Ως προς τη διάρκεια της θεραπείας, οι απαντήσεις ήταν μοιρασμένες. Για το 39% των ασθενών, οποιαδήποτε διάρκεια θεραπείας θα ήταν αποδεκτή, αλλά για το 31% και το 26%, η αποδεκτή διάρκεια είναι μικρότερη του έτους ή έως δυο έτη αντίστοιχα. Μοιρασμένες ήταν και οι απαντήσεις σχετικά με τη διάθεση συμμετοχής σε πρόγραμμα αξιολόγησης της θεραπείας, με το 23% των ερωτηθέντων να δηλώνουν πάρα πολύ ενδιαφέρον, το 21% αρκετό ενδιαφέρον, και το 21% μέτριο ενδιαφέρον.

Η ηλικία των συμμετεχόντων φάνηκε να σχετίζεται με την ικανοποίηση και το ενδιαφέρον. Οι μεγαλύτεροι ασθενείς, παρόλο που είναι λιγότερο ικανοποιημένοι από τον τρόπο αντιμετώπισης της τροφικής, ενδιαφέρονται λιγότερο για νέες θεραπευτικές επιλογές. Η μακροχρόνια προσαρμογή σε συγκεκριμένες διατροφικές συνήθειες, συμπεριφορές και τρόπο ζωής, που επιτυγχάνουν αποτελεσματικά την αποφυγή αντιδράσεων, πιθανόν να εξηγούν το μειωμένο ενδιαφέρον για νέες θεραπείες. Επιπλέον, η θετική συσχέτιση των μικρότερων ηλικιών με τις εξεταζόμενες παραμέτρους, λόγω του σχεδιασμού της ανάλυσης, είναι πιθανό να αντικατοπτρίζει τις απαντήσεις των φροντιστών των παιδιών ηλικίας 2-12 ετών, και όχι τις απαντήσεις των παιδιών εξ αντιπροσώπου.

Στο σύνολο των ερωτηθέντων, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης στους καρπούς (διάγνωση μέσω αλλεργιολογικού ελέγχου) ήταν πιο ικανοποιημένοι από την τρέχουσα θεραπεία. Αντίθετα, ασθενείς με ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων και με ιστορικό χορήγησης αδρεναλίνης, ήταν λιγότερο ικανοποιημένοι και εκδήλωσαν μεγαλύτερο ενδιαφέρον για θεραπεία προστασίας από τυχαίες αντιδράσεις. Η συνταγογράφηση αντιισταμινικών σχετίστηκε με μεγαλύτερο ενδιαφέρον για θεραπεία προστασίας ή/και ελεύθερης κατανάλωσης, και με μεγαλύτερη αποδοχή καθημερινής κατανάλωσης. Οι ασθενείς στους οποίους δεν έχουν συνταγογραφηθεί αντιισταμινικά για την αντιμετώπιση αντιδράσεων σε ξηρούς καρπούς, είτε δεν έχουν αναζητήσει ιατρική συμβουλή για την παρούσα αλλεργία, είτε δεν έχουν πραγματικά αλλεργία άμεσου τύπου στους καρπούς. Πρόκειται πιθανόν για ήπιες ή άτυπες συμπτωματολογίες, που δεν οδηγούν ασθενείς στην αναζήτηση πιο δραστικών λύσεων.

Παρομοίως, η διαθεσιμότητα και η πιθανότητα χρήσης του σετ αντιμετώπισης, όπως φάνηκε και στη μελέτη της ποιότητας ζωής, σχετίζεται με την πεποίθηση των ασθενών ότι υποφέρουν από σοβαρή αλλεργία, και κινδυνεύουν από τυχαίες αντιδράσεις. Οι ασθενείς αυτοί είναι πιο πιθανόν να αναζητήσουν νέες θεραπευτικές επιλογές, και να είναι πιο δεκτικοί σε μακροχρόνιες θεραπείες. Ωστόσο, και σε συνδυασμό με την επίδραση της συνταγογράφησης αυτοεनिέμενης αδρεναλίνης στις συγκεκριμένες εκβάσεις, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα οι συσχετίσεις αυτές να αντικατοπτρίζουν απαντήσεις ασθενών που έχουν λάβει συνολικά πιο εξειδικευμένες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αλλεργίας τους.

Ασθενείς με αλλεργία σε πολλούς καρπούς θα ανέχονταν περισσότερες αντιδράσεις στα πλαίσια της θεραπείας και εκδήλωσαν μεγαλύτερο ενδιαφέρον συμμετοχής σε προγράμματα αξιολόγησης. Πιθανόν η δυσκολία αποφυγής καρπών που χρησιμοποιούνται συχνά στην Ελλάδα, όπως το αμύγδαλο, το φουντούκι και το φ.Αιγίνης, να κάνει τους ασθενείς πιο ανεκτικούς στην πιθανότητα ήπιων και ελεγχόμενων αλλεργικών αντιδράσεων, στα πλαίσια μιας θεραπείας, σε σχέση με τον κίνδυνο απρόβλεπτων αντιδράσεων σε μη ελεγχόμενες συνθήκες. Το αμύγδαλο σπάνια προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις. Οι περισσότεροι ασθενείς με αλλεργία σε καρπούς, καταναλώνουν αμύγδαλο, μετά από δοκιμασία πρόκλησης, με τη σύσταση η κατανάλωση να είναι συχνή και τακτική ώστε να διατηρηθεί η ανοχή. Η πρακτική αυτή καθιστά τους συγκεκριμένους ασθενείς εξοικειωμένους με την καθημερινή κατανάλωση.

Σε σχέση με τις συνοσηρότητες, η ύπαρξη προηγούμενου προγράμματος σταδιακής εισαγωγής σιτηρών, και η συνήθης πρακτική σταδιακής εισαγωγής, μετά από έλεγχο, φασολιού και ρεβιθιού στους ασθενείς με αλλεργία στα όσπρια μπορούν να εξηγήσουν την επίδραση της συν-αλλεργίας στα σιτηρά και στα όσπρια στις απαντήσεις των συμμετεχόντων.

Αναφορικά με το λοιπό αλλεργιολογικό ιστορικό, η διαφοροποίηση με το συνολικό πληθυσμό αφορούσε στα παιδιά με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα, τα οποία ήταν λιγότερο ικανοποιημένα από την τρέχουσα αντιμετώπιση. Τα παιδιά με άσθμα θα δέχονταν θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας, πιθανόν λόγω της εξοικείωσης με την ανάγκη μακροχρόνιας θεραπείας, και τα παιδιά με συνυπάρχουσες τροφικές αλλεργίες εκδήλωσαν μεγαλύτερο ενδιαφέρον για θεραπεία προστασίας από τυχαίες εκθέσεις.

Τέλος συνολικά τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι όσο μεγαλύτερη είναι η επιβάρυνση, λόγω της τροφικής αλλεργίας, στην κοινωνική και την καθημερινή ζωή, και η ανησυχία για τον κίνδυνο υγείας από τυχαίες εκθέσεις, τόσο μεγαλύτερα είναι το ενδιαφέρον για θεραπεία προστασίας ή/και ελεύθερης κατανάλωσης, η διάθεση καθημερινής κατανάλωσης και η αποδοχή αντιδράσεων στα πλαίσια της θεραπείας.

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει ανάλογη μελέτη που να στοχεύει στο ενδιαφέρον συμμετοχής σε τροφική ανοσοθεραπεία ασθενών με αλλεργία σε καρπούς. Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε από τους Kao et al. [236], 369 φροντιστές παιδιών με οποιαδήποτε τροφική αλλεργία ρωτήθηκαν για τη διάθεση συμμετοχής σε πρόγραμμα ανοσοθεραπείας, με τους

μισούς να απαντούν καταφατικά και δυο στους πέντε να απαντούν «μάλλον». Η εξ αντιπροσώπου διάθεση συμμετοχής των παιδιών ήταν 26% και 44% αντίστοιχα, με το φόβο να αποτελεί το σημαντικότερο αποτρεπτικό παράγοντα. Όπως και στη δική μας μελέτη, οι φροντιστές παιδιών 0-4 ετών ήταν οι περισσότερο πρόθυμοι και παιδιών > 13 ετών οι λιγότερο πρόθυμοι να συμμετάσχουν. Σε συμφωνία με τα δικά μας αποτελέσματα, το πλήθος των τροφικών συν-αλλεργιών, ο αριθμός των προηγούμενων αντιδράσεων, και η βαρύτητα των αντιδράσεων δε σχετίστηκαν με το ενδιαφέρον συμμετοχής. Αντίθετα με τα αποτελέσματά μας, η επίδραση της τροφικής αλλεργίας στην ποιότητα ζωή των παιδιών και των φροντιστών δε σχετίστηκε με το ενδιαφέρον συμμετοχής, πιθανόν λόγω του διαφορετικού πληθυσμού, σχετίστηκε όμως με τη ετήσιο εισόδημα των γονέων, το οποίο δεν εξετάστηκε στην παρούσα μελέτη. Ανάλογα με τα δικά μας αποτελέσματα ήταν η επιθυμία για θεραπεία με στόχο την ελεύθερη κατανάλωση (55-86%) και ο αποδεκτός χρόνος θεραπείας (<1 έτος 50% και >3 έτη 35%).

Ποιο πρόσφατα, οι Warren et al. [237] δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας έρευνας σχετικά με τη ενημέρωση του πληθυσμού για την τροφική ανοσοθεραπεία. Συμμετείχαν ενήλικες > 18 ετών που δήλωσαν ότι τουλάχιστον ένα μέλος στην οικογένεια πάσχει από τροφική αλλεργία. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες (75%) δήλωσαν ότι δεν είναι εξοικειωμένοι με την τροφική ανοσοθεραπεία. Μεγαλύτερη εξοικείωση είχαν νεότεροι συμμετέχοντες, με υψηλότερο εισόδημα, υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο, και οι φροντιστές παιδιών < 18 ετών με τροφική αλλεργία. Οι συμμετέχοντες που ήταν εξαρχής ενήμεροι δήλωσαν μεγαλύτερο ενδιαφέρον για θεραπεία προστασίας από τυχαίες εκθέσεις. Η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στα πλαίσια της θεραπείας ήταν αποτρεπτικός παράγοντας για το ~20% των εξαρχής ενήμερων και το ~ 30% των μη ενήμερων συμμετεχόντων. Η συγκεκριμένη μελέτη δεν εξέτασε την επίδραση της διάρκειας της θεραπείας στην απόφαση συμμετοχής των ερωτηθέντων.

Σε μια παλαιότερη μελέτη, σε επιλεγμένο πληθυσμό [238], διερευνήθηκαν οι παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση συμμετοχής σε προγράμματα ανοσοθεραπείας των φροντιστών παιδιών με αλλεργία στο φιστίκι. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματά μας, οι γονείς των παιδιών που θεωρούσαν ότι το παιδί τους κινδυνεύει περισσότερο από τυχαίες εκθέσεις ήταν περισσότερο πιθανό να συμμετάσχουν σε πρόγραμμα ανοσοθεραπείας. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων προηγούμενων αντιδράσεων και το πλήθος των τροφών στις οποίες ήταν αλλεργικό το παιδί επίσης αύξησε την πιθανότητα συμμετοχής, κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε στα δικά μας δεδομένα, ενώ το φύλο, η ηλικία, το ιστορικό αναφυλαξίας και η κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες δε φάνηκε να σχετίζονται με την απόφαση συμμετοχής.

Τέλος σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα [239], οι φροντιστές παιδιών με αλλεργία στο φιστίκι που συμμετείχαν σε μελέτες φάσης 3 για την αξιολόγηση OIT ή EPIT θεραπείας είχαν ως πρωταρχική προσδοκία την προστασία των παιδιών από τυχαίες εκθέσεις, είτε με μείωση της

βαρύτητας των πιθανών αντιδράσεων, είτε με αύξηση του διαθέσιμου χρόνου αντιμετώπισης, είτε με αύξηση του ουδού έκλυσης συμπτωμάτων, μέσω μιας διαδικασίας που θα εκθέτει το παιδί στον μικρότερο δυνατό κίνδυνο. Κάποιοι από τους συμμετέχοντες δήλωσαν ότι η ανάγκη καθημερινής κατανάλωσης, λόγω του κινδύνου αντίδρασης, θα δρούσε αποτρεπτικά στη συμμετοχή των παιδιών τους. Ωστόσο στη μελέτη αυτή οι 12 από τους 22 συμμετέχοντες βρίσκονταν ήδη σε πρόγραμμα επιδερμικής θεραπείας.

### **3.2.2. Ο βαθμός συμφωνίας ανάμεσα στην εκτίμηση των φροντιστών για την άποψη των παιδιών (απάντηση εξ αντιπροσώπου), και των άμεσων απαντήσεων των παιδιών στα FAQLQ και FAIM**

Η εκτίμηση των γονιών για την επίδραση της τροφικής αλλεργίας στην καθημερινότητα και την κοινωνική ζωή των παιδιών, και του φόβου τυχαίων αντιδράσεων, σχετίστηκαν σε χαμηλό έως μέτριο βαθμό με τις απαντήσεις των παιδιών σε αντίστοιχους τομείς των FAQLQ και FAIM. Η μόνη συσχέτιση που οριακά χαρακτηρίστηκε ως υψηλή ήταν μεταξύ του εξ αντιπροσώπου φόβου τυχαίας αλλεργικής αντίδρασης και του φόβου του παιδιού να φάει κάτι καινούριο. Τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν κατά το σχεδιασμό και την εκτίμηση μελετών που αναφέρονται στην τροφική αλλεργία στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Οι περισσότερες μελέτες που αναφέρονται στις προσδοκίες, στους φόβους και στην αποδοχή της τροφικής ανοσοθεραπείας λαμβάνουν υπόψιν τις απαντήσεις των φροντιστών παιδιών με τροφική αλλεργία ή, στην καλύτερη περίπτωση την εκτίμηση των φροντιστών για την απάντηση του παιδιού τους (απάντηση εξ αντιπροσώπου), λόγω του νεαρού της ηλικίας των άμεσα ενδιαφερόμενων ασθενών. Η τακτική αυτή δημιουργεί ηθικούς προβληματισμούς σχετικά με την αυτονομία και αυτοδιάθεση των συμμετεχόντων. Σε πρόσφατες μελέτες, η τροφική ανοσοθεραπεία φαίνεται να βελτιώνει κατά κύριο λόγο την ποιότητα ζωής των φροντιστών και όχι των παιδιών [240]. Θα πρέπει να γίνουν περισσότερες προσπάθειες για τη δημιουργία κατάλληλων για την ηλικία εργαλείων ώστε να ληφθούν υπόψιν οι προσδοκίες, οι ανησυχίες και οι επιθυμίες των ίδιων των παιδιών με τροφική αλλεργία.

### **3.3. Η συχνότητα πιθανών προτύπων συν-ευαισθητοποιήσεων στους ξηρούς καρπούς και η συσχέτισή τους με τα μοριακά αλλεργιογόνα των ξηρών καρπών**

Τα έως τώρα αποτελέσματα της μελέτης των προτύπων δείχνουν ότι τα περισσότερα παιδιά με ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης σε έναν ξηρό καρπό εμφανίζουν θετικές δερματικές δοκιμασίες και ειδικές IgE σε περισσότερους από έναν καρπό, όπως άλλωστε έχει περιγραφεί και στη διεθνή βιβλιογραφία [1, 19, 28]. Ωστόσο, δεν αναδείχθηκαν συγκεκριμένα μοντέλα συνευαισθητοποίησης. Στις ανά ζεύγη αναλύσεις επιβεβαιώθηκε η ταυτόχρονη ευαισθητοποίηση σε κάσιου και φ.Αιγίνης στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών, καθώς και η συν-ευαισθητοποίηση σε φουντούκι-αράπικο, και καρύδι-φουντούκι-αράπικο.

Προσοχή χρειάζεται στην ανάγνωση των δεδομένων μας για τις ειδικές IgE στα μοριακά αλλεργιογόνα των καρπών. Καθώς αποτελούν δεύτερη γραμμή διάγνωσης, τα αποτελέσματα αφορούν επιλεγμένο πληθυσμό και δεν είναι εύκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Μεγαλύτερο ενδιαφέρον θα έχει η συσχέτιση με την κλινική αντιδραστικότητα, η οποία απαιτεί επιπλέον έλεγχο.

### **3.4. Περιορισμοί**

Υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί στη μελέτη μας.

Αρχικός στόχος της μελέτης σύγκρισης πρωτοκόλλων ήταν να συμπεριληφθεί ομάδα ελέγχου, με ίδια χαρακτηριστικά με την ενεργό ομάδα, οι συμμετέχοντες της οποίας ακολουθούν τη συνήθη αντιμετώπιση (αποφυγή κατανάλωσης και αντιμετώπιση απρόβλεπτων αντιδράσεων). Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας θα γινόταν μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ενεργών ομάδων. Στην ομάδα ελέγχου συμμετείχαν τρεις ασθενείς, εκ των οποίων μόνο ο ένας προσήλθε για την τελική αξιολόγηση. Ως εκ τούτου, η σύγκριση της αποτελεσματικότητας έγινε μεταξύ των δυο ενεργών ομάδων. Ωστόσο, σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά και επιδημιολογικά δεδομένα, η πιθανότητα αυτόματης υποστροφής της αλλεργίας στους καρπούς, ιδιαίτερα σε ηλικίες άνω των πέντε ετών, είναι εξαιρετικά χαμηλή, γεγονός που μετριάζει τη σημασία απουσίας ομάδας ελέγχου.

Επίσης, ενώ ο αρχικός στόχος ήταν να συμπεριληφθούν και ενήλικες 18-40 ετών, τελικά οι συμμετέχοντες αποτελούνταν μόνο από παιδιατρικό πληθυσμό. Το φαινόμενο μη συμμετοχής ενηλίκων έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες τροφικής απευαισθητοποίησης [95, 178, 180-182, 184]. Όπως φάνηκε από τα αποτελέσματά μας, οι ενήλικες εμφανίζουν μειωμένο ενδιαφέρον για νέες θεραπευτικές επιλογές της τροφικής αλλεργίας. Επιπλέον, η απαιτούμενη από το πρωτόκολλο συχνότητα επισκέψεων στο νοσοκομείο, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της πανδημίας COVID-19, εντός της οποίας πραγματοποιήθηκε μεγάλο τμήμα της παρούσας μελέτης, είναι πιθανό να έδρασε ως πρόσθετος αποτρεπτικός παράγοντας.

Επίσης, λόγω της πανδημίας COVID-19, ο έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας μέσω σπιρομέτρησης ή ροομέτρησης διακόπηκε, για λόγους ασφάλειας του προσωπικού και των συμμετεχόντων.

Τέλος, ο πληθυσμός της μελέτης σύγκρισης πρωτοκόλλων είναι μικρός, καθώς πρόκειται για μακροχρόνια παρέμβαση, και οι περισσότεροι συμμετέχοντες είτε βρίσκονται ακόμα στη φάση ανόδου, είτε δεν έχουν ολοκληρώσει τις δοκιμασίες πρόκλησης σε όλους τους καρπούς. Η μελέτη συνεχίζεται, και τα επιπλέον δεδομένα θα αναλυθούν και θα δημοσιευτούν συνολικά.

Σε σχέση με την έρευνα για την ικανοποίηση των ασθενών από την τρέχουσα αντιμετώπιση και το ενδιαφέρον για νεότερες θεραπευτικές επιλογές, τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν δεν είναι προτυποποιημένα. Επίσης τα FAQLQ και FAIM δεν είναι ειδικά σχεδιασμένα για την αλλεργία σε καρπούς, ενώ η ελληνική μετάφραση έχει επιβεβαιωθεί μόνο

για τα ερωτηματολόγια παιδιών και ενηλίκων [225, 241]. Παρ' όλα αυτά, αυτά τα ερωτηματολόγια έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε αλλεργία σε καρπούς [110, 242-248]. Επιπλέον το ερωτηματολόγιο των εφήβων δεν έχει επίσημα επικυρωθεί στα ελληνικά. Ωστόσο, περιλαμβάνει παρόμοιο λεξιλόγιο με τις εκδοχές παιδιών και ενηλίκων, και οι συμμετέχοντες δεν ανέφεραν καμία δυσκολία κατανόησης.

Σημαντικός περιορισμός είναι επίσης είναι η αναφερόμενη αλλεργία σε καρπούς, χωρίς να είναι απαραίτητη η διάγνωση με αντικειμενικά κριτήρια από κάποιον ειδικό. Ως εκ τούτου, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα ότι κάποιοι από τους συμμετέχοντες δεν είχαν πραγματική αλλεργία. Παρόλα αυτά, η υπάρχουσα βιβλιογραφία υποδηλώνει ότι η επίδραση της τροφικής αλλεργίας στη ζωή ασθενών δεν φαίνεται να διαφέρει μεταξύ παιδιών των οποίων οι γονείς θεωρούν ότι έχουν τροφική αλλεργία και αυτών που έχουν επιβεβαιωμένη διάγνωση. Αυτοαναφερόμενες είναι επίσης οι πληροφορίες του αλλεργιολογικού ιστορικού, όπως η βαρύτητα των αντιδράσεων και η αντιμετώπιση των τυχαίων επεισοδίων. Λόγω της φύσης της μελέτης και της ανωνυμίας των συμμετεχόντων, δεν ήταν δυνατή η επικύρωση των δεδομένων και δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο μεροληπτικής ανάκλησης.

Επιπλέον, λόγω του σχεδιασμού της ανάλυσης και του μεγαλύτερου αριθμού των παιδιών ηλικίας 2-12 ετών στο δείγμα μας, πολλές από τις απαντήσεις και τις αναδεικνυόμενες συσχετίσεις είναι πιθανό να οφείλονται στη γνώμη των φροντιστών και όχι των ασθενών.

Επίσης, ο πληθυσμός μας είναι μικρός και αποτελείται από ασθενείς που επισκέπτονται εξειδικευμένα για την τροφική αλλεργία κέντρα. Είναι πιθανό η ποιότητα ζωής και οι πεποιθήσεις τους για την αντιμετώπιση της αλλεργίας τους να διαφέρουν από μη επιλεγμένους ασθενείς με την ίδια διάγνωση.

Τέλος, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα μέρος των απαντήσεων που λήφθηκαν να οφείλονται σε άλλες συνυπάρχουσες τροφικές αλλεργίες, ή αλλεργικές συνοσηρότητες.

### **3.5. Συμπεράσματα και κλινική σημασία**

Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η απευαισθητοποίηση σε καρπούς, με χαμηλό ρυθμό αύξησης, είναι δυνατό να εφαρμοστεί και σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον, και χαρακτηρίζεται από συγκρίσιμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με την απευαισθητοποίηση στο νοσοκομείο. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς δίνεται η δυνατότητα ευρείας εφαρμογής της μεθόδου, από κατάλληλα εκπαιδευμένους θεράποντες, με αποτέλεσμα να είναι προσβάσιμη σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

Παρόλο που η αλλεργία σε καρπούς μπορεί να οδηγήσει σε δυνητικά απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις, ο συνολικός της αντίκτυπος στην ποιότητα ζωής των ασθενών είναι μέτριος, με τους έφηβους και τα παιδιά να επηρεάζονται περισσότερο από τους ενήλικες. Οι τομείς που επηρεάζονται διαφέρουν σε κάθε ηλικία και ανάλογα με τους καρπούς στους

οποίους ο ασθενής έχει αλλεργία. Οι περισσότεροι ασθενείς δηλώνουν πολύ ικανοποιημένοι από την τρέχουσα αντιμετώπιση της αλλεργίας τους, ωστόσο θα τους ενδιέφερε πάρα πολύ μια θεραπεία που θα παρείχε προστασία από αντιδράσεις μετά από τυχαίες εκθέσεις ή θα επέτρεπε την ελεύθερη κατανάλωση καρπών, και θα αποδέχονταν, σε μεγάλο βαθμό την αναγκαιότητα καθημερινής κατανάλωσης και την πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων, στα πλαίσια της θεραπείας, αρκεί αυτές να είναι λίγες και ήπιες βαρύτητας. Για πολλούς ασθενείς η απαιτούμενη διάρκεια της θεραπείας δεν αποτελεί αποτρεπτικό παράγοντα, ωστόσο είναι αρκετοί και εκείνοι για τους οποίους η αποδεκτή διάρκεια δεν ξεπερνά τα ένα με δυο έτη. Πολύ μικρότερο ποσοστό ασθενών ενδιαφέρεται να συμμετάσχει σε πρόγραμμα αξιολόγησης της θεραπείας.

Συνολικά η ποιότητα ζωής των ασθενών, η ικανοποίησή τους από την τρέχουσα αντιμετώπιση και το ενδιαφέρον για νεότερες θεραπευτικές επιλογές φαίνεται να επηρεάζεται από την ηλικία, τη διαθεσιμότητα και την πιθανότητα χρήσης του σετ αναφυλαξίας και την αλλεργία σε συγκεκριμένους καρπούς που προκαλούν σοβαρές αντιδράσεις και/ή χρησιμοποιούνται ευρέως στη μαγειρική και ζαχαροπλαστική.

Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η προσοχή που απαιτείται για να αποφευχθούν οι τυχαίες αντιδράσεις μπορεί να επηρεάσει τους ασθενείς περισσότερο από τις αντιδράσεις καθαυτές, δημιουργώντας συναισθήματα ανασφάλειας και κοινωνικού αποκλεισμού. Η προστασία από την απρόβλεπτη έκθεση, είτε μέσω του σετ αναφυλαξίας, και περισσότερο μέσω νεότερων μεθόδων απευαισθητοποίησης, φαίνεται να μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα της ζωής τους.

Τέλος, η εκτίμηση των γονιών για την επίδραση της τροφικής αλλεργίας στην ζωή των παιδιών τους, δε σχετίζεται σε υψηλό βαθμό με τις απαντήσεις των παιδιών σε αντίστοιχους τομείς των FAQLQ και FAIM. Αυτή η ασυμφωνία πιθανόν να υπάρχει και σε άλλες εξ αντιπροσώπου απαντήσεις και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της παρούσης και άλλων, παρόμοιου σχεδιασμού, μελετών.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει τον αντίκτυπο της αλλεργίας στους καρπούς στην ποιότητα ζωής, και μελετά το βαθμό ικανοποίησης των ασθενών και την ανάγκη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων σε όλες τις ηλικίες, με αυτοαναφερόμενα δεδομένα ακόμη και από παιδιά. Επίσης αναδεικνύει τις διαφορές ανάμεσα στις άμεσες και εξ αντιπροσώπου απαντήσεις των παιδιών μικρότερης ηλικίας.

Η αποκάλυψη των παραγόντων που συμβάλλουν στην ευημερία των ασθενών, των αναγκών και των προσδοκιών τους, συμβάλλει στον σχεδιασμό καλύτερων προσεγγίσεων διαχείρισης της αλλεργίας και στην ανάδειξη των ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από αυτές.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eigenmann, P.A., et al., *Managing Nut Allergy: A Remaining Clinical Challenge*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017. **5**(2): p. 296-300.
2. Borres, M.P., S. Sato, and M. Ebisawa, *Recent advances in diagnosing and managing nut allergies with focus on hazelnuts, walnuts, and cashew nuts*. World Allergy Organ J, 2022. **15**(4): p. 100641.
3. Midun, E., et al., *Recent advances in the management of nut allergy*. World Allergy Organization Journal, 2021. **14**(1).
4. McWilliam, V.L., et al., *Prevalence and natural history of tree nut allergy*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2020. **124**(5): p. 466-472.
5. Lyons, S.A., et al., *Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020. **8**(8): p. 2736-2746 e9.
6. Brough, H.A., et al., *Defining challenge-proven coexistent nut and sesame seed allergy: A prospective multicenter European study*. J Allergy Clin Immunol, 2019.
7. Rezende, R.M. and H.L. Weiner, *Oral tolerance: an updated review*. Immunol Lett, 2022. **245**: p. 29-37.
8. Vojdani, A., L.R. Gushgari, and E. Vojdani, *Interaction between food antigens and the immune system: Association with autoimmune disorders*. Autoimmun Rev, 2020. **19**(3): p. 102459.
9. Renz, H., et al., *Food allergy*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**: p. 17098.
10. Sampson, H.A., et al., *Mechanisms of food allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2018. **141**(1): p. 11-19.
11. Sicherer, S.H. and H.A. Sampson, *Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management*. J Allergy Clin Immunol, 2018. **141**(1): p. 41-58.
12. Smith, P.K., et al., *The false alarm hypothesis: Food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins*. J Allergy Clin Immunol, 2017. **139**(2): p. 429-437.
13. Tordesillas, L., M.C. Berin, and H.A. Sampson, *Immunology of Food Allergy*. Immunity, 2017. **47**(1): p. 32-50.
14. Berin, M.C. and H.A. Sampson, *Mucosal immunology of food allergy*. Curr Biol, 2013. **23**(9): p. R389-400.
15. Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών. «Η δομή και η λειτουργία του σπέρματος (Σπέρματα – Καρποί)» (PDF). *αυα.gr*. σελ. 6.
16. Encyclopaedia, T.E.o., *Nut definition*, in *Encyclopedia Britannica*, T.E.o. Encyclopaedia, Editor. 2022.
17. Elizur, A., et al., *NUT Co Reactivity - ACquiring Knowledge for Elimination Recommendations (NUT CRACKER) study*. Allergy, 2018. **73**(3): p. 593-601.
18. Elizur, A., et al., *Clinical and Molecular Characterization of Walnut and Pecan Allergy (NUT CRACKER Study)*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019.
19. Bastiaan-Net, S., et al., *IgE Cross-Reactivity of Cashew Nut Allergens*. Int Arch Allergy Immunol, 2019. **178**(1): p. 19-32.
20. Wasserman, R.L., et al., *Exploiting nut cross-reactivity to facilitate real-world treatment of tree nut allergy*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2021. **127**(1): p. 149-151.
21. Dramburg, S., et al., *EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0*. Pediatr Allergy Immunol, 2023. **34 Suppl 28**: p. e13854.
22. Scala, E., et al., *Storage molecules from tree nuts, seeds and legumes: relationships and amino acid identity among homologue molecules*. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2018. **50**(4): p. 148-155.
23. Smeekens, J.M., K. Bagley, and M. Kulis, *Tree nut allergies: Allergen homology, cross-reactivity, and implications for therapy*. Clin Exp Allergy, 2018. **48**(7): p. 762-772.



24. Lyons, S.A., et al., *Walnut Allergy Across Europe: Distribution of Allergen Sensitization Patterns and Prediction of Severity*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. **9**(1): p. 225-235.e10.
25. Datema, M.R., et al., *Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: A EuroPrevall outpatient clinic survey*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **136**(2): p. 382-91.
26. Li, J., et al., *Comparative Study of Food Allergies in Children from China, India, and Russia: The EuroPrevall-INCO Surveys*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020. **8**(4): p. 1349-1358 e16.
27. Lyons, S.A., et al., *Food Allergy in Adults: Substantial Variation in Prevalence and Causative Foods Across Europe*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019. **7**(6): p. 1920-1928 e11.
28. Sasaki, M., et al., *Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: The SchoolNuts study*. J Allergy Clin Immunol, 2018. **141**(1): p. 391-398 e4.
29. Couch, C., T. Franxman, and M. Greenhawt, *Characteristics of tree nut challenges in tree nut allergic and tree nut sensitized individuals*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2017. **118**(5): p. 591-596 e3.
30. Nwaru, B.I., et al., *Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis*. Allergy, 2014. **69**(8): p. 992-1007.
31. Sampath, V., et al., *Food allergy across the globe*. J Allergy Clin Immunol, 2021. **148**(6): p. 1347-1364.
32. Kostoudi, S.D., N; Kitsioulis, N; Tzeli, K; Manolaraki, I; Kitsos, D; Roumpedaki, E; Michopoulou, C; Christopoulou, G; Zisaki, V; Manousakis, E; Xepapadaki, P; Papadopoulos, N.G, *Tree nut, peanut and almond allergy among children visiting a tertiary hospital in Athens* Allergy, 2016. **71**(S102): p. 300-389.
33. McWilliam, V., et al., *Patterns of tree nut sensitization and allergy in the first 6 years of life in a population-based cohort*. J Allergy Clin Immunol, 2019. **143**(2): p. 644-650 e5.
34. Brough, H.A., et al., *Defining challenge-proven coexistent nut and sesame seed allergy: A prospective multicenter European study*. J Allergy Clin Immunol, 2020. **145**(4): p. 1231-1239.
35. Turner, P.J., et al., *Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017. **5**(5): p. 1169-1178.
36. Ballmer-Weber, B.K., et al., *Allergen Recognition Patterns in Walnut Allergy Are Age Dependent and Correlate with the Severity of Allergic Reactions*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019. **7**(5): p. 1560-1567 e6.
37. Nilsson, C., et al., *Allergen components in diagnosing childhood hazelnut allergy: Systematic literature review and meta-analysis*. Pediatric Allergy and Immunology, 2020. **31**(2): p. 186-196.
38. Dobbertin-Welsch, J., et al., *Organ-specific symptom patterns during oral food challenge in children with peanut and tree nut allergy*. Pediatr Allergy Immunol, 2022. **33**(5): p. e13778.
39. Cabanillas, B. and N. Novak, *Effects of daily food processing on allergenicity*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2019. **59**(1): p. 31-42.
40. Baker, M.G. and J.D. Kattan, *Review of 400 consecutive oral food challenges to almond*. Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 2019. **122**(2): p. 189-192.
41. Davoren, M. and J. Peake, *Cashew nut allergy is associated with a high risk of anaphylaxis*. Arch Dis Child, 2005. **90**(10): p. 1084-5.
42. Blazowski, L., et al., *Food allergy endotype with high risk of severe anaphylaxis in children- Monosensitization to cashew 2S albumin Ana o 3*. Allergy, 2019. **74**(10): p. 1945-1955.
43. Clark, A.T., K. Anagnostou, and P.W. Ewan, *Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children*. Allergy, 2007. **62**(8): p. 913-6.
44. Witke, W., *The role of profilin complexes in cell motility and other cellular processes*. Trends Cell Biol, 2004. **14**(8): p. 461-9.
45. Faber, M.A., et al., *Cross-Reactive Aeroallergens: Which Need to Cross Our Mind in Food Allergy Diagnosis?* J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. **6**(6): p. 1813-1823.
46. Cox, A.L., P.A. Eigenmann, and S.H. Sicherer, *Clinical Relevance of Cross-Reactivity in Food Allergy*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. **9**(1): p. 82-99.

47. Roux, K.H., S.S. Teuber, and S.K. Sathe, *Tree nut allergens*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2003. **131**(4): p. 234-44.
48. Skypala, I.J., et al., *Non-specific lipid-transfer proteins: Allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology*. *Clinical and Translational Allergy*, 2021. **11**(3).
49. Skypala, I.J., et al., *The diagnosis and management of allergic reactions in patients sensitized to non-specific lipid transfer proteins*. *Allergy*, 2021. **76**(8): p. 2433-2446.
50. Pons, L., et al., *The 18 kDa peanut oleosin is a candidate allergen for IgE-mediated reactions to peanuts*. *Allergy*, 2002. **57 Suppl 72**: p. 88-93.
51. Akkerdaas, J.H., et al., *Cloning of oleosin, a putative new hazelnut allergen, using a hazelnut cDNA library*. *Mol Nutr Food Res*, 2006. **50**(1): p. 18-23.
52. *Allergome The platform for allergen knowlwdge*.
53. Nebbia, S., et al., *Oleosin Cor a 15 is a novel allergen for Italian hazelnut allergic children*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021. **32**(8): p. 1743-1755.
54. Schwager, C., et al., *Peanut oleosins associated with severe peanut allergy-importance of lipophilic allergens for comprehensive allergy diagnostics*. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. **140**(5): p. 1331-1338 e8.
55. Datema, M.R., et al., *Component-resolved diagnosis and beyond: Multivariable regression models to predict severity of hazelnut allergy*. *Allergy*, 2018. **73**(3): p. 549-559.
56. Muraro, A., et al., *EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy*. *Allergy*, 2014. **69**(8): p. 1008-25.
57. Brettig, T., et al., *The Accuracy of Diagnostic Testing in Determining Tree Nut Allergy: A Systematic Review*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021. **9**(5): p. 2028-2049 e2.
58. Stiefel, G., et al., *BSACI guideline for the diagnosis and management of peanut and tree nut allergy*. *Clin Exp Allergy*, 2017. **47**(6): p. 719-739.
59. Ho, M.H.K., et al., *Diagnostic accuracy of skin prick testing in children with tree nut allergy*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006. **117**(6): p. 1506-1508.
60. Clark, A.T. and P.W. Ewan, *Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance*. *Clin Exp Allergy*, 2003. **33**(8): p. 1041-5.
61. Weinberger, T. and S. Sicherer, *Current perspectives on tree nut allergy: a review*. *J Asthma Allergy*, 2018. **11**: p. 41-51.
62. Sato, S., et al., *Ana o 3-specific IgE is a predictive marker for cashew oral food challenge failure*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019. **7**(8): p. 2909-2911.e4.
63. Savvatanos, S., et al., *Sensitization to cashew nut 2S albumin, Ana o 3, is highly predictive of cashew and pistachio allergy in Greek children*. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. **136**(1): p. 192-4.
64. Lange, L., et al., *Ana o 3-specific IgE is a good predictor for clinically relevant cashew allergy in children*. *Allergy*, 2017. **72**(4): p. 598-603.
65. Buyuktiryaki, B., et al., *Cor a 14, Hazelnut-Specific IgE, and SPT as a Reliable Tool in Hazelnut Allergy Diagnosis in Eastern Mediterranean Children*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016. **4**(2): p. 265-72 e3.
66. Beyer, K., et al., *Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children*. *Allergy*, 2015. **70**(1): p. 90-8.
67. Masthoff, L.J., et al., *Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults*. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. **132**(2): p. 393-9.
68. Brandstrom, J., et al., *Basophil allergen threshold sensitivity and component-resolved diagnostics improve hazelnut allergy diagnosis*. *Clin Exp Allergy*, 2015. **45**(9): p. 1412-8.
69. Blankestijn, M.A., et al., *Specific IgE to Jug r 1 has no additional value compared with extract-based testing in diagnosing walnut allergy in adults*. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. **139**(2): p. 688-690 e4.
70. Sato, S., et al., *Jug r 1 sensitization is important in walnut-allergic children and youth*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017. **5**(6): p. 1784-1786.e1.

71. Santos, A.F., et al., *Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(3): p. 645-52.
72. Duan, L., et al., *Basophil activation test shows high accuracy in the diagnosis of peanut and tree nut allergy: The Markers of Nut Allergy Study*. Allergy, 2021. **76**(6): p. 1800-1812.
73. Rentzos, G., et al., *Use of a basophil activation test as a complementary diagnostic tool in the diagnosis of severe peanut allergy in adults*. Clin Transl Allergy, 2015. **5**: p. 22.
74. Carrette, M., et al., *The combination of Ara h 2-sIgE and basophil activation test could be an alternative to oral food challenge in cases of suspected peanut allergy*. Pediatr Allergy Immunol, 2023. **34**(8): p. e14007.
75. Upton, J.E.M. and J.A. Bird, *Oral food challenges: Special considerations*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2020. **124**(5): p. 451-458.
76. Hsu, E., et al., *Oral Food Challenge Implementation: The First Mixed-Methods Study Exploring Barriers and Solutions*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2020. **8**(1): p. 149-156.e1.
77. Bird, J.A., et al., *Additional oral food challenge considerations*. J Allergy Clin Immunol, 2018. **141**(6): p. 2322.
78. Upton, J., M. Alvaro, and K. Nadeau, *A perspective on the pediatric death from oral food challenge reported from the Allergy Vigilance Network*. Allergy, 2019. **74**(6): p. 1035-1036.
79. Sicherer, S.H., et al., *The US Peanut and Tree Nut Allergy Registry: characteristics of reactions in schools and day care*. J Korean Med Sci, 2001. **138**(4): p. 560-5.
80. Clark, A.T. and P.W. Ewan, *The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages*. Pediatr Allergy Immunol, 2005. **16**(6): p. 507-11.
81. Fleischer, D.M., et al., *The natural history of tree nut allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **116**(5): p. 1087-93.
82. Gupta, R.S., et al., *Factors associated with reported food allergy tolerance among US children*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013. **111**(3): p. 194-198 e4.
83. Wainstein, B.K. and R.A. Saad, *Repeat oral food challenges in peanut and tree nut allergic children with a history of mild/moderate reactions*. Asia Pacific Allergy, 2015. **5**(3): p. 170-176.
84. Muraro, A., et al., *Managing food allergy: GA(2)LEN guideline 2022*. World Allergy Organ J, 2022. **15**(9): p. 100687.
85. Bock, S.A., A. Munoz-Furlong, and H.A. Sampson, *Fatalities due to anaphylactic reactions to foods*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **107**(1): p. 191-3.
86. Bock, S.A., A. Munoz-Furlong, and H.A. Sampson, *Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **119**(4): p. 1016-8.
87. Schroer, B. and J. Bjelac, *Moving Past "Avoid All Nuts": Individualizing Management of Children with Peanut/Tree Nut Allergies*. Immunology and Allergy Clinics of North America, 2019. **39**(4): p. 495-506.
88. Du Toit, G., et al., *Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy*. N Engl J Med, 2015. **372**(9): p. 803-13.
89. Perkin, M.R., et al., *Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants*. New England Journal of Medicine, 2016. **374**(18): p. 1733-1743.
90. Peters, R.L., M.R. Neeland, and K.J. Allen, *Primary Prevention of Food Allergy*. Current Allergy and Asthma Reports, 2017. **17**(8): p. 52.
91. Elizur, A., J.B. Bollyky, and W.M. Block, *Elimination diet and the development of multiple tree-nut allergies*. Pediatr Res, 2017. **82**(4): p. 671-677.
92. van de Veen, W., et al., *Novel mechanisms in immune tolerance to allergens during natural allergen exposure and allergen-specific immunotherapy*. Curr Opin Immunol, 2017. **48**: p. 74-81.
93. Barbi, E., I. Berti, and G. Longo, *Food allergy: from the of loss of tolerance induced by exclusion diets to specific oral tolerance induction*. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2008. **2**(3): p. 212-4.

94. Niggemann, B., et al., *Specific oral tolerance induction in food allergy*. *Allergy*, 2006. **61**(7): p. 808-11.
95. Andorf, S., et al., *Feasibility of sustained response through long-term dosing in food allergy immunotherapy*. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 2017. **13**(1).
96. Rigbi, N.E., et al., *Changes in patient quality of life during oral immunotherapy for food allergy*. *Allergy*, 2017. **72**(12): p. 1883-1890.
97. Lodge, C.J., et al., *Efficacy and safety of oral immunotherapy for peanut, cow's milk, and hen's egg allergy: A systematic review of randomized controlled trials*. *Clin Transl Allergy*, 2023. **13**(7): p. e12268.
98. Kim, S., K. Ahn, and J. Kim, *Practical issues of oral immunotherapy in egg or milk allergy*. *Clin Exp Pediatr*, 2023.
99. Cronin, C., et al., *'Early Introduction' of Cow's Milk for Children with IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy: A Review of Current and Emerging Approaches for CMPA Management*. *Nutrients*, 2023. **15**(6).
100. Tosca, M.A., et al., *Oral Immunotherapy for Children with Cow's Milk Allergy: A Practical Approach*. *Children (Basel)*, 2022. **9**(12).
101. Gunaydin, N.C., et al., *Immunologic changes during desensitization with cow's milk: How it differs from natural tolerance or nonallergic state?* *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022. **129**(6): p. 751-757.e3.
102. Bognanni, A., et al., *World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XIII - Oral immunotherapy for CMA - Systematic review*. *World Allergy Organ J*, 2022. **15**(9): p. 100682.
103. Mota, I., et al., *Cow's milk oral immunotherapy in real life: 8-year long-term follow-up study*. *Asia Pac Allergy*, 2018. **8**(3): p. e28.
104. Ebrahimi, M., et al., *Induction of Tolerance by Oral Immunotherapy in Patients With Cow's Milk Allergy*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016. **26**(5): p. 341-343.
105. Johnson, S.R., et al., *Safety and effectiveness of peanut oral immunotherapy in children under 12 months*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023.
106. Grzeskowiak, L.E., et al., *Oral immunotherapy using boiled peanuts for treating peanut allergy: An open-label, single-arm trial*. *Clin Exp Allergy*, 2023. **53**(3): p. 327-336.
107. Nair, L.G. and P. Capucilli, *Peanut oral immunotherapy: Reconsidering a one-size-fits-all approach*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022. **129**(3): p. 265-266.
108. Lazizi, S., R. Labrosse, and F. Graham, *Transitioning peanut oral immunotherapy to clinical practice*. *Front Allergy*, 2022. **3**: p. 974250.
109. Ciaccio, C., et al., *Participant characteristics and safety outcomes of peanut oral immunotherapy in the RAMSES and ARCO11 trials*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022. **129**(6): p. 758-768.e4.
110. Fernandez-Rivas, M., et al., *Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy*. *Allergy*, 2021.
111. Chua, G.T., et al., *Home-Based Peanut Oral Immunotherapy for Low-Risk Peanut-Allergic Preschoolers During the COVID-19 Pandemic and Beyond*. *Front Allergy*, 2021. **2**: p. 725165.
112. J, O.B.H., et al., *Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020. **4**(10): p. 728-739.
113. Dunlop, J.H., *Oral immunotherapy for treatment of peanut allergy*. *J Investig Med*, 2020. **68**(6): p. 1152-1155.
114. Investigators, P.G.o.C., et al., *AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(21): p. 1991-2001.

115. Bird, J.A., et al., *Efficacy and Safety of AR101 in Oral Immunotherapy for Peanut Allergy: Results of AR001, a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. **6**(2): p. 476-485 e3.
116. Frchette, C., et al., *Health-related quality of life of food-allergic children compared with healthy controls and other diseases*. Pediatr Allergy Immunol, 2022. **33**(1): p. e13663.
117. Flokstra-de Blok, B.M., et al., *Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with the general population and other diseases*. Allergy, 2010. **65**(2): p. 238-44.
118. Blumchen, K., et al., *APPEAL-1: A pan-European survey of patient/caregiver perceptions of peanut allergy management*. Allergy, 2020. **75**(11): p. 2920-2935.
119. DunnGalvin, A., et al., *APPEAL-2: A pan-European qualitative study to explore the burden of peanut-allergic children, teenagers and their caregivers*. Clin Exp Allergy, 2020. **50**(11): p. 1238-1248.
120. Pinczower, G.D., et al., *The effect of provision of an adrenaline autoinjector on quality of life in children with food allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(1): p. 238-40 e1.
121. Stockhammer, D., et al., *Parent perceptions in managing children with food allergy: An Australian perspective*. World Allergy Organ J, 2020. **13**(10): p. 100468.
122. Woolley, K., A. Fishbach, and R.M. Wang, *Food restriction and the experience of social isolation*. J Pers Soc Psychol, 2020. **119**(3): p. 657-671.
123. Acaster, S., et al., *Peanut allergy impact on productivity and quality of life (PAPRIQUA): Caregiver-reported psychosocial impact of peanut allergy on children*. Clin Exp Allergy, 2020. **50**(11): p. 1249-1257.
124. Arik Yilmaz, E., et al., *Factors Affecting Food Allergy-Related Quality of Life From Parents' Perception in Turkish Children*. Allergy Asthma Immunol Res, 2018. **10**(4): p. 379-386.
125. Roy, K.M. and M.C. Roberts, *Peanut allergy in children: relationships to health-related quality of life, anxiety, and parental stress*. Clin Pediatr (Phila), 2011. **50**(11): p. 1045-51.
126. Pasioti, M., et al., *Impact of Presumed Tree Nut and Peanut Allergy on Quality of Life at Different Ages*. J Clin Med, 2023. **12**(10).
127. Cummings, A.J., et al., *Management of nut allergy influences quality of life and anxiety in children and their mothers*. Pediatr Allergy Immunol, 2010. **21**(4 Pt 1): p. 586-94.
128. Kazmi, W. and M.C. Berin, *Oral tolerance and oral immunotherapy for food allergy: Evidence for common mechanisms?* Cell Immunol, 2023. **383**: p. 104650.
129. Durham, S.R. and M.H. Shamji, *Allergen immunotherapy: past, present and future*. Nat Rev Immunol, 2022: p. 1-12.
130. Schofield, A., *A CASE OF EGG POISONING*. The Lancet, 1908. **171**(4410): p. 716.
131. Oppenheimer, J.J., et al., *Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol, 1992. **90**(2): p. 256-62.
132. Nelson, H.S., et al., *Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract*. J Allergy Clin Immunol, 1997. **99**(6 Pt 1): p. 744-51.
133. Anagnostou, A. and P. Rodríguez Del Río, *Food Immunotherapy: Dissecting Current Guidelines and Navigating the Gray Zone*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2023.
134. Pouessel, G. and G. Lezmi, *Oral immunotherapy for food allergy: Translation from studies to clinical practice?* World Allergy Organ J, 2023. **16**(2): p. 100747.
135. Lloyd, M., et al., *Endpoints and Outcomes After Immunotherapy for Food Allergy: What Is Meaningful for Patients?* J Allergy Clin Immunol Pract, 2023.
136. Jones, S.M. and A.W. Burks, *Food Allergy*. N Engl J Med, 2017. **377**(23): p. 2294-2295.
137. Tordesillas, L. and M.C. Berin, *Mechanisms of Oral Tolerance*. Clin Rev Allergy Immunol, 2018. **55**(2): p. 107-117.
138. Pourvali, A., et al., *Sustained unresponsiveness development in wheat oral immunotherapy: predictive factors and flexible regimen in the maintenance phase*. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2023. **55**(4): p. 174-179.

139. LaHood, N.A., et al., *Immunotherapy-induced neutralizing antibodies disrupt allergen binding and sustain allergen tolerance in peanut allergy*. J Clin Invest, 2023. **133**(2).
140. Poulsen, L.K., *Sustained Effect of Immunotherapy for Food Allergy: Breaking Up is Hard to Do*. EClinicalMedicine, 2019. **7**: p. 7-8.
141. Kaushik, A., et al., *CD8(+) T cell differentiation status correlates with the feasibility of sustained unresponsiveness following oral immunotherapy*. Nat Commun, 2022. **13**(1): p. 6646.
142. Baloh, C.H., M.F. Huffaker, and T. Laidlaw, *Biomarkers and mechanisms of tolerance induction in food allergic patients drive new therapeutic approaches*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 972103.
143. Barshow, S.M., et al., *Mechanisms of oral immunotherapy*. Clin Exp Allergy, 2021.
144. Kulis, M.D., et al., *Immune mechanisms of oral immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol, 2018. **141**(2): p. 491-498.
145. Yu, W., D.M.H. Freeland, and K.C. Nadeau, *Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy*. Nat Rev Immunol, 2016. **16**(12): p. 751-765.
146. Nowak-Wegrzyn, A. and S. Albin, *Oral immunotherapy for food allergy: mechanisms and role in management*. Clin Exp Allergy, 2015. **45**(2): p. 368-83.
147. Savilahti, E.M., et al., *Use of IgE and IgG4 epitope binding to predict the outcome of oral immunotherapy in cow's milk allergy*. Pediatr Allergy Immunol, 2014. **25**(3): p. 227-35.
148. Hoh, R.A., et al., *Single B-cell deconvolution of peanut-specific antibody responses in allergic patients*. J Allergy Clin Immunol, 2016. **137**(1): p. 157-167.
149. Patil, S.U., et al., *Peanut oral immunotherapy transiently expands circulating Ara h 2-specific B cells with a homologous repertoire in unrelated subjects*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **136**(1): p. 125-134.e12.
150. Casale, T.B. and A.M. Irani, *Peanut (Arachis hypogaea) allergen powder-dnfp for the mitigation of allergic reactions to peanuts in children and adolescents*. Expert Rev Clin Immunol, 2023. **19**(3): p. 253-265.
151. de Silva, D., et al., *Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis*. Allergy, 2022. **77**(6): p. 1852-1862.
152. Nurmatov, U., et al., *Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis*. Allergy, 2017. **72**(8): p. 1133-1147.
153. Sato, S., et al., *Clinical studies in oral allergen-specific immunotherapy: differences among allergens*. Int Arch Allergy Immunol, 2014. **164**(1): p. 1-9.
154. Wasserman, R.L., et al., *Real-World Experience with Peanut Oral Immunotherapy: Lessons Learned From 270 Patients*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019. **7**(2): p. 418-426 e4.
155. Blumchen, K., et al., *Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019. **7**(2): p. 479-491 e10.
156. Blumchen, K., et al., *Post hoc analysis examining symptom severity reduction and symptom absence during food challenges in individuals who underwent oral immunotherapy for peanut allergy: results from three trials*. Allergy Asthma Clin Immunol, 2023. **19**(1): p. 21.
157. Vickery, B.P., et al., *Continuous and Daily Oral Immunotherapy for Peanut Allergy: Results from a 2-Year Open-Label Follow-On Study*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020.
158. Chu, D.K., et al., *Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety*. The Lancet, 2019. **393**(10187): p. 2222-2232.
159. Virkud, Y.V., et al., *Novel baseline predictors of adverse events during oral immunotherapy in children with peanut allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2017. **139**(3): p. 882-888 e5.
160. Nachshon, L., et al., *Severe Anaphylactic Reactions to Home Doses of Oral Immunotherapy for Food Allergy*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2023. **11**(8): p. 2524-2533.e3.
161. Nachshon, L., et al., *Triggers for Home Epinephrine-Treated Reactions During Oral Immunotherapy for Food Allergy*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022. **10**(4): p. 1070-1076.e2.

162. Nachshon, L., et al., *Patient Characteristics and Risk Factors for Home Epinephrine-Treated Reactions During Oral Immunotherapy for Food Allergy*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021. **9**(1): p. 185-192 e3.
163. Patel, N., M. Vazquez-Ortiz, and P.J. Turner, *Risk Factors for Adverse Reactions During OIT. Current Treatment Options in Allergy*, 2019. **6**(2): p. 164-174.
164. Brown, K.R., et al., *Safety of Peanut (Arachis hypogaea) Allergen Powder-dnfp in Children and Teenagers With Peanut Allergy: A Pooled Summary of Phase 3 and Extension Trials*. J Allergy Clin Immunol, 2021.
165. Upton, J.E.M., N. Correa, and T. Eiwegger, *Oral immunotherapy for food allergy: What's age got to do with it?* Allergy, 2023. **78**(3): p. 626-628.
166. Loke, P., et al., *Food Allergen Immunotherapy in Preschool Children: Do We Have the Evidence?* J Allergy Clin Immunol Pract, 2023. **11**(4): p. 1028-1035.
167. Epstein-Rigbi, N., et al., *Efficacy and safety of food allergy oral immunotherapy in adults*. Allergy, 2023. **78**(3): p. 803-811.
168. Waldron, J. and E.H. Kim, *Sublingual and Patch Immunotherapy for Food Allergy*. Immunol Allergy Clin North Am, 2020. **40**(1): p. 135-148.
169. Lanser, B.J. and D.Y.M. Leung, *The Current State of Epicutaneous Immunotherapy for Food Allergy: a Comprehensive Review*. Clin Rev Allergy Immunol, 2018. **55**(2): p. 153-161.
170. Pongracic, J.A., et al., *Safety of Epicutaneous Immunotherapy in Peanut-Allergic Children: REALISE Randomized Clinical Trial Results*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022. **10**(7): p. 1864-1873 e10.
171. Scurlock, A.M., et al., *Epicutaneous immunotherapy for treatment of peanut allergy: Follow-up from the Consortium for Food Allergy Research*. J Allergy Clin Immunol, 2021. **147**(3): p. 992-1003 e5.
172. Greenhawt, M., et al., *Phase 3 Trial of Epicutaneous Immunotherapy in Toddlers with Peanut Allergy*. New England Journal of Medicine, 2023. **388**(19): p. 1755-1766.
173. Kim, E.H., et al., *Open-label study of the efficacy, safety, and durability of peanut sublingual immunotherapy in peanut-allergic children*. J Allergy Clin Immunol, 2023. **151**(6): p. 1558-1565.e6.
174. Schworer, S.A. and E.H. Kim, *Sublingual immunotherapy for food allergy and its future directions*. Immunotherapy, 2020. **12**(12): p. 921-931.
175. Nowak-Wegrzyn, A., et al., *Oral and sublingual immunotherapy for food allergy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2019. **19**(6): p. 606-613.
176. Enrique, E., et al., *Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2005. **116**(5): p. 1073-1079.
177. Andorf, S., et al., *Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018. **3**(2): p. 85-94.
178. Andorf, S., et al., *A Phase 2 Randomized Controlled Multisite Study Using Omalizumab-facilitated Rapid Desensitization to Test Continued vs Discontinued Dosing in Multifood Allergic Individuals*. EClinicalMedicine, 2019. **7**: p. 27-38.
179. Beitia, J.M., et al., *Pru p 3 Sublingual Immunotherapy in Patients with Lipid Transfer Protein Syndrome: Is It Worth?* International Archives of Allergy and Immunology, 2021. **182**(5): p. 447-454.
180. Elizur, A., et al., *Walnut oral immunotherapy for desensitisation of walnut and additional tree nut allergies (Nut CRACKER): a single-centre, prospective cohort study*. The Lancet Child and Adolescent Health, 2019. **3**(5): p. 312-321.
181. Elizur, A., et al., *Cashew oral immunotherapy for desensitizing cashew-pistachio allergy (NUT CRACKER study)*. Allergy, 2022. **77**(6): p. 1863-1872.

182. Begin, P., et al., *Safety and feasibility of oral immunotherapy to multiple allergens for food allergy*. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014. **10**(1): p. 1.
183. Enrique, E., et al., *Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A follow-up study*. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 2008. **100**(3): p. 283-284.
184. Begin, P., et al., *Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab*. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014. **10**(1): p. 7.
185. Andorf, S., et al., *Observational long-term follow-up study of rapid food oral immunotherapy with omalizumab*. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2017. **13**: p. 51.
186. Fiocchi, A., et al., *Impact of Omalizumab on Food Allergy in Patients Treated for Asthma: A Real-Life Study*. *J Allergy Clin Immunol Pract*. **7**(6): p. 1901-1909.e5.
187. Crespo, J.B., et al., *Real life study of the use of omalizumab for pediatric patients with multiple food allergies*. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2021. **49**(2): p. 15-22.
188. Moraly, T., et al., *Oral Immunotherapy for Hazelnut Allergy: A Single-Center Retrospective Study on 100 Patients*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019.
189. Sabouraud, M., et al., *Real-life experience with hazelnut oral immunotherapy*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022. **128**(4): p. 432-438.
190. Sasamoto, K., et al., *Low-dose oral immunotherapy for walnut allergy with anaphylaxis: Three case reports*. *Allergol Int*, 2021.
191. Rial, M.J., B. Barroso, and J. Sastre, *Dupilumab for treatment of food allergy*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2019. **7**(2): p. 673-674.
192. Smeeckens, J.M., K. Bagley, and M. Kulis, *Tree nut allergies: Allergen homology, cross-reactivity, and implications for therapy*. *Clinical and Experimental Allergy*, 2018. **48**(7): p. 762-772.
193. Caffarelli, C., et al., *Component-resolved diagnosis of hazelnut allergy in children*. *Nutrients*, 2021. **13**(2): p. 1-12.
194. Elizur, A., et al., *Clinical and Molecular Characterization of Walnut and Pecan Allergy (NUT CRACKER Study)*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. **8**(1): p. 157-165.e2.
195. Fernandez-Rivas, M., et al., *Development and validation of the food allergy severity score*. *Allergy*, 2022. **77**(5): p. 1545-1558.
196. Sampson, H.A., *Anaphylaxis and emergency treatment*. *Pediatrics*, 2003. **111**(6 Pt 3): p. 1601-8.
197. Flokstra-de Blok, B.M., et al., *Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children*. *Clin Exp Allergy*, 2009. **39**(1): p. 127-37.
198. Flokstra-de Blok, B.M., et al., *Development and validation of the self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for adolescents*. *J Allergy Clin Immunol*, 2008. **122**(1): p. 139-44, 144 e1-2.
199. Flokstra-de Blok, B.M., et al., *Development and validation of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Adult Form*. *Allergy*, 2009. **64**(8): p. 1209-17.
200. Goossens, N.J., et al., *Online version of the food allergy quality of life questionnaire-adult form: validity, feasibility and cross-cultural comparison*. *Clin Exp Allergy*, 2011. **41**(4): p. 574-81.
201. Ferrante, L. and R. Cameriere, *Statistical methods to assess the reliability of measurements in the procedures for forensic age estimation*. *Int J Legal Med*, 2009. **123**(4): p. 277-83.
202. Uhl, C., et al., *Randomized controlled trial of slow peanut oral immunotherapy in young children: SmaChO study protocol*. *Clin Exp Allergy*, 2023. **53**(5): p. 594-597.
203. O'Sullivan, M.D., N. Bear, and J. Metcalfe, *Early Peanut Immunotherapy in Children (EPIC) trial: protocol for a pragmatic randomised controlled trial of peanut oral immunotherapy in children under 5 years of age*. *BMJ Paediatr Open*, 2023. **7**(1).
204. Karunakaran, D., et al., *Risk factors associated with safety of preschool peanut oral immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol Glob*, 2023. **2**(2): p. 100094.
205. Johnson, S.R., et al., *Safety and effectiveness of peanut oral immunotherapy in children under 12 months*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023. **11**(11): p. 3544-3546.e1.



206. Erdle, S.C., et al., *Real-World Safety Analysis of Preschool Tree Nut Oral Immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2023. **11**(4): p. 1177-1183.
207. Barten, L.J.C., et al., *Oral immunotherapy as a curative treatment for food-allergic preschool children: Current evidence and potential underlying mechanisms*. Pediatr Allergy Immunol, 2023. **34**(11): p. e14043.
208. Skripak, J.M., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **122**(6): p. 1154-60.
209. Varshney, P., et al., *A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(3): p. 654-60.
210. Purington, N., et al., *Eliciting Dose and Safety Outcomes From a Large Dataset of Standardized Multiple Food Challenges*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 2057.
211. Burks, A.W., et al., *Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children*. N Engl J Med, 2012. **367**(3): p. 233-43.
212. Tirumalasetty, J., et al., *Peanut allergy: risk factors, immune mechanisms, and best practices for oral immunotherapy success*. Expert Rev Clin Immunol, 2023. **19**(7): p. 785-795.
213. Patrawala, S., et al., *Real-world adoption of FDA-approved peanut oral immunotherapy with palforzia*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022. **10**(4): p. 1120-1122.e1.
214. Jones, S.M., et al., *Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(2): p. 292-300, 300 e1-97.
215. Nagakura, K.I., et al., *Low-dose oral immunotherapy for children with anaphylactic peanut allergy in Japan*. Pediatr Allergy Immunol, 2018. **29**(5): p. 512-518.
216. Vickery, B.P., *Low dose immunotherapy in very young children to treat peanut allergy*. Expert Rev Clin Immunol, 2016. **12**(12): p. 1251-1253.
217. Clark, A.T., et al., *Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy*. Allergy, 2009. **64**(8): p. 1218-20.
218. Anagnostou, K., et al., *Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial*. Lancet, 2014. **383**(9925): p. 1297-304.
219. Geiselhart, S., K. Hoffmann-Sommergruber, and M. Bublin, *Tree nut allergens*. Mol Immunol, 2018. **100**: p. 71-81.
220. Vanga, S.K. and V. Raghavan, *Processing effects on tree nut allergens: A review*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017. **57**(17): p. 3794-3806.
221. Santos, A.F., et al., *EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy*. Allergy, 2023. **78**(12): p. 3057-3076.
222. Moraly, T., et al., *Oral Immunotherapy for Hazelnut Allergy: A Single-Center Retrospective Study on 100 Patients*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020. **8**(2): p. 704-709 e4.
223. O'B Hourihane, J., et al., *Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*. The Lancet Child & Adolescent Health, 2020. **4**(10): p. 728-739.
224. Baumert, J.L., S.L. Taylor, and S.J. Koppelman, *Quantitative Assessment of the Safety Benefits Associated with Increasing Clinical Peanut Thresholds Through Immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. **6**(2): p. 457-465.e4.
225. Goossens, N.J., et al., *Health-related quality of life in food-allergic adults from eight European countries*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014. **113**(1): p. 63-68 e1.
226. Baker, M.G. and J.D. Kattan, *Review of 400 consecutive oral food challenges to almond*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2019. **122**(2): p. 189-192.
227. Marklund, B., S. Ahlstedt, and G. Nordstrom, *Health-related quality of life in food hypersensitive schoolchildren and their families: parents' perceptions*. Health Qual Life Outcomes, 2006. **4**: p. 48.

228. Saleh-Langenberg, J., et al., *Predictors of health-related quality of life of European food-allergic patients*. *Allergy*, 2015. **70**(6): p. 616-24.
229. Jonsson, M., et al., *Living with Food Hypersensitivity as an Adolescent Impairs Health Related Quality of Life Irrespective of Disease Severity: Results from a Population-Based Birth Cohort*. *Nutrients*, 2021. **13**(7).
230. Marklund, B., S. Ahlstedt, and G. Nordstrom, *Health-related quality of life among adolescents with allergy-like conditions - with emphasis on food hypersensitivity*. *Health Qual Life Outcomes*, 2004. **2**: p. 65.
231. Jarvis, D. and P. Burney, *ABC of allergies. The epidemiology of allergic disease*. *BMJ*, 1998. **316**(7131): p. 607-10.
232. Osman, M., *Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy*. *Arch Dis Child*, 2003. **88**(7): p. 587-90.
233. DunnGalvin, A., et al., *Incorporating a gender dimension in food allergy research: a review*. *Allergy*, 2006. **61**(11): p. 1336-43.
234. Bollinger, M.E., et al., *The impact of food allergy on the daily activities of children and their families*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006. **96**(3): p. 415-21.
235. Warren, C., et al., *The Psychosocial Burden of Food Allergy Among Adults: A US Population-Based Study*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021. **9**(6): p. 2452-2460.e3.
236. Kao, L.M., et al., *Parental and parent-perceived child interest in clinical trials for food allergen immunotherapy*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018. **120**(3): p. 331-333 e1.
237. Warren, C.M., et al., *Oral Immunotherapy-Related Awareness, Attitudes, and Experiences Among a Nationally Representative Sample of Food Allergy Patients/Caregivers*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021. **9**(11): p. 4087-4094 e3.
238. DunnGalvin, A., et al., *Profiling families enrolled in food allergy immunotherapy studies*. *Pediatrics*, 2009. **124**(3): p. e503-9.
239. Greenhawt, M., et al., *Understanding caregiver goals, benefits, and acceptable risks of peanut allergy therapies*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018. **121**(5): p. 575-579.
240. Bjelac, J., et al., *Viewing Pediatric Food Oral Immunotherapy Through an Ethical Lens-A Narrative Systematic Review*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023.
241. Morou, Z., et al., *Translation, Adaptation and Initial Validation of Food Allergy Quality of Life Questionnaire: Child form in Greek*. *Health Psychol Res*, 2016. **4**(1): p. 4624.
242. Antolin-Amerigo, D., et al., *Quality of life in patients with food allergy*. *Clin Mol Allergy*, 2016. **14**: p. 4.
243. Dunn Galvin, A., et al., *Long-term benefit of probiotic peanut oral immunotherapy on quality of life in a randomized trial*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021. **9**(12): p. 4493-4495 e1.
244. DunnGalvin, A., et al., *Improvements in Quality of Life in Children Following Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) for Peanut Allergy in the PEPITES and PEOPLE Studies*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021. **9**(1): p. 216-224 e1.
245. Epstein-Rigbi, N., et al., *Quality of Life of Food-Allergic Patients Before, During, and After Oral Immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019. **7**(2): p. 429-436 e2.
246. Epstein-Rigbi, N., et al., *Quality of life of children aged 8-12 years undergoing food allergy oral immunotherapy: Child and parent perspective*. *Allergy*, 2020. **75**(10): p. 2623-2632.
247. van der Valk, J.P., et al., *No difference in health-related quality of life, after a food challenge with cashew nut in children participating in a clinical trial*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016. **27**(8): p. 812-817.
248. Ward, C. and M. Greenhawt, *Differences in Caregiver Food Allergy Quality of Life Between Tertiary Care, Specialty Clinic, and Caregiver-Reported Food Allergic Populations*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016. **4**(2): p. 257-64 e3.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1:** Φόρμες καταγραφής αλλεργιολογικού ιστορικού και κλινικής και εργαστηριακής αξιολόγησης ασθενών

Κωδικός Ασθενούς: \_\_\_\_\_

Ημερομηνία: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

1. Φύλο

- Άρρεν
- Θήλυ

2. Ηλικία (σε έτη)

\_\_\_\_\_

**ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΞΗΡΟΥΣ ΚΑΡΠΟΥΣ**

3. Σε ποιους ξηρούς καρπούς έχει αλλεργία ο ασθενής?

- Καρύδι
- Φυστίκι Αιγίνης
- Κάσιους
- Φουντούκι
- Αμύγδαλο
- Φυστίκι Αράπικο
- Άλλο \_\_\_\_\_
- Δε γνωρίζει/Δε θυμάται
- Όχι

4. Σε πόση ώρα, κατά μέσο όρο, μετά τη βρώση του/των ξηρών καρπών συμβαίνουν οι αντιδράσεις;

- < 5 λεπτά
- 5- 15 λεπτά
- >15- 30 λεπτά
- >30 – 60 λεπτά
- ≤ από 2 ώρες
- > από 2 ώρες και ≤ 24 ώρες
- > από 24 ώρες

5. Σε ποια ηλικία είχε ο ασθενής για πρώτη φορά κάποια αντίδραση που αποδόθηκε σε οποιονδήποτε ξηρό καρπό;

- < 2 ετών
- 2- 5 ετών
- 6- 12 ετών
- 13-18 ετών
- 18 ετών
- Δε θυμάται/Δε γνωρίζει
- Δεν έχει κάνει καμία αντίδραση

6. Σε ποιόν ξηρό καρπό είχε ο ασθενής για πρώτη φορά κάποια αντίδραση?

- Καρύδι
- Φυστίκι Αιγίνης
- Κάσιους
- Φουντούκι
- Αμύγδαλο
- Φυστίκι Αράπικο
- Άλλο \_\_\_\_\_
- Δε γνωρίζει/Δε θυμάται

7. Πόσα επεισόδια αλλεργίας σε οποιονδήποτε ξηρό καρπό είχε ο ασθενής ;

- Κανένα
- \_\_\_\_\_ επεισόδια
- Διάγνωση μέσω δοκιμασίας πρόκλησης
- Δε γνωρίζει/δε θυμάται

8. Σε πόσα από τα επεισόδια χρειάστηκε να κάνει ένεση αδρεναλίνης;
- Κανένα  Δε γνωρίζει/Δε θυμάται
- \_\_\_\_\_ επεισόδια

9. Τι βαρύτητας, κατά Sampson, ήταν η πιο σοβαρή αλλεργική αντίδραση που αποδόθηκε στους ξηρούς καρπούς;
- GRADE 1
- GRADE 2
- GRADE 3
- GRADE 4
- GRADE 5

ΒΑΡΥΤΗΤΑ	ΔΕΡΜΑ	ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ	ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ
1	Εντοπισμένος κνησμός, ερύθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα.	Κνησμός ή αιμωδίες στόματος, ήπιο οίδημα χειλιών.			
2	Γενικευμένος κνησμός, ερύθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα.	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και/ή μέχρι 1 έμετος	Ρινική συμφόρηση και/ή πταρμοί		Μεταβολή επιπέδου δραστηριότητας.
3	Οτιδήποτε από τα παραπάνω	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και επαναλαμβανόμενοι έμετοι	Ρινική καταρροή, έντονη ρινική συμφόρηση, αίσθημα κνησμού ή σφιξίματος στο λαιμό.	Ταχυκαρδία (Αύξηση>15 χτύπους/λεπτό)	Μεταβολή επιπέδου δραστηριότητας και άγχος.
4	Οτιδήποτε από τα παραπάνω	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και διάρροια	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και βράγχος φωνής, υλακώδης βήχας, δυσκαταποσία, δύσπνοια, συριγμός, κυάνωση.	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και δυσρρυθμία και/ή ήπια υπόταση.	Αίσθημα ζάλης, αίσθημα επικείμενου θανάτου.
5	Οτιδήποτε από τα παραπάνω	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και απώλεια ελέγχου του εντέρου.	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και αναπνευστική παύση.	Σημαντική ταχυκαρδία και/ή υπόταση ή καρδιαγγειακή παύση	Απώλεια συνείδησης

10. Ποιος ξηρός καρπός η αιτία της πιο σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που περιεγράφηκε παραπάνω;

.....

11. Πριν πόσο καιρό συνέβη η σοβαρή αλλεργική αντίδραση που περιεγράφηκε παραπάνω;

.....

12. Πριν από πόσο καιρό συνέβη η τελευταία αλλεργική αντίδραση που αποδόθηκε σε ξηρούς καρπούς;

- ≥1 μήνα  > 12-24 μήνες  ΔΘ/ΔΓ
- > 1- 6 μήνα  >2-5 χρόνια
- >6-12 μήνες  >5 χρόνια

## ΛΟΙΠΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ

13. Εκτός από τους ξηρούς καρπούς, έχει ο ασθενής διαγνωσμένη αλλεργία σε άλλα τρόφιμα, και εάν ναι σε ποια;

- Όχι  
 Ναι

ΤΡΟΦΙΜΟ	ΕΝΕΡΓΟΣ	ΣΕ ΑΠΟΔΡΟΜΗ	ΑΜΕΣΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΟΜΕΝΟΥ ΤΥΠΟΥ
Γάλα				
Αυγό				
Σιτηρά				
Ψάρια				
Μαλάκια/Οστρακοειδή				
Όσπρια				
Σπόροι				
Φρούτα				
Λαχανικά				
_____				
_____				
_____				
_____				

14. Τι βαθμού κατά Sampson ήταν η πιο σοβαρή αλλεργική αντίδραση που αποδόθηκε σε άλλο τρόφιμο και όχι στους ξηρούς καρπούς;

- GRADE 1  
 GRADE 2  
 GRADE 3  
 GRADE 4  
 GRADE 5

ΒΑΡΥΤΗΤΑ	ΔΕΡΜΑ	ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ	ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ
1	Εντοπισμένος κνησμός, ερύθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα.	Κνησμός ή αιμωδίες στόματος, ήπιο οίδημα χειλιών.			
2	Γενικευμένος κνησμός, ερύθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα.	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και/ή μέχρι 1 έμετος	Ρινική συμφόρηση και/ή πταρμοί		Μεταβολή επιπέδου δραστηριότητας.
3	Οτιδήποτε από τα παραπάνω	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και επαναλαμβανόμενοι έμετοι	Ρινική καταρροή, έντονη ρινική συμφόρηση, αίσθημα κνησμού ή σφιξίματος στο λαιμό.	Ταχυκαρδία (Αύξηση>15 χτύπους/λεπτό)	Μεταβολή επιπέδου δραστηριότητας και άγχος.
4	Οτιδήποτε από τα παραπάνω	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και διάρροια	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και βράγχος φωνής, υλακώδης βήχας, δυσκαταποσία, δύσπνοια,	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και δυσρρυθμία και/ή ήπια υπόταση.	Αίσθημα ζάλης, αίσθημα επικείμενου θανάτου.

			συριγμός, κυάνωση.		
5	Οτιδήποτε από τα παραπάνω	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και απώλεια ελέγχου του εντέρου.	Οτιδήποτε από τα παραπάνω και αναπνευστική παύση.	Σημαντική ταχυκαρδία και/ή υπόταση ή καρδιαγγειακή παύση	Απώλεια συνείδησης

15. Ποιο τρόφιμο ήταν η αιτία της πιο σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που περιεγράφηκε παραπάνω;

.....

16. Πριν πόσο καιρό συνέβη η σοβαρή αλλεργική αντίδραση που περιεγράφηκε παραπάνω;

.....

17. Πριν από πόσο καιρό συνέβη η τελευταία αλλεργική αντίδραση σε οποιοδήποτε τρόφιμο;

- ≥1 μήνα
- > 1- 6 μήνες
- >6-12 μήνες
- > 12-24 μήνες
- >2-5 χρόνια
- >5 χρόνια

18. Έχει ο ασθενής ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, διαγνωσμένη από ιατρό;

- Όχι
- Ναι

19. Έχει ο ασθενής συμπτώματα ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας? (πόνος στο στήθος, σφίξιμο, ενόχληση, καούρες στο στήθος, στο λαιμό, στο στόμα, πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι, δυσκολία όταν καταπίνει τρόφιμα, αίσθημα ενσφήνωσης βλωμού, συχνοί έμετοι, ναυτία, ολιγοφαγία, αργοφαγία, αναγωγές)

- Όχι
- Ναι

### ΛΟΙΠΟ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

20. Έχει ο ασθενής αλλεργική ρινίτιδα/ρινοεπιπεφυκίτιδα διαγνωσμένη από γιατρό ;

- Όχι
- Ναι

Εάν ναι:

Περίοδος συμπτωμάτων:

ΙΑΝ	ΦΕΒ	ΜΑΡ	ΑΠΡ	ΜΑΙ	ΙΟΥΝ	ΙΟΥΛ	ΑΥΓ	ΣΕΠ	ΟΚΤ	ΝΟΕ	ΔΕΚ

Κλινικά σχετικές ευαισθητοποιήσεις:

Γρασίδα	Ελιά	Περδικάκι	Κυπαρίσσι	Αρτεμισία	Ακάρεα	Κατσαρίδα	Σκύλος	Γάτα

_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

21. Έχει ο ασθενής άσθμα διαγνωσμένο από γιατρό;

- Όχι  
 Ναι

Εάν ναι:

- Μεταλοιμώδες  
 Μη αλλεργικό  
 Αλλεργικό

Περίοδος συμπτωμάτων:

ΙΑΝ	ΦΕΒ	ΜΑΡ	ΑΠΡ	ΜΑΙ	ΙΟΥΝ	ΙΟΥΛ	ΑΥΓ	ΣΕΠ	ΟΚΤ	ΝΟΕ	ΔΕΚ
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Κλινικά σχετικές ευαισθητοποιήσεις:

Γρασίδια	Ελιά	Περδικάκι	Κυπαρίσσι	Αρτεμισία	Ακάρεα	Κατσαρίδα	Σκύλος	Γάτα
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

22. Αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής για το άσθμα το τελευταίο έτος το τελευταίο έτος;

- β<sub>2</sub>-διεγέρτη κατ' επίκληση (aerolin/foster).  
Εάν ναι πόσες φορές την εβδομάδα;  
 ≤2 μέρες/εβδομάδα  
 >2 μέρες/εβδομάδα

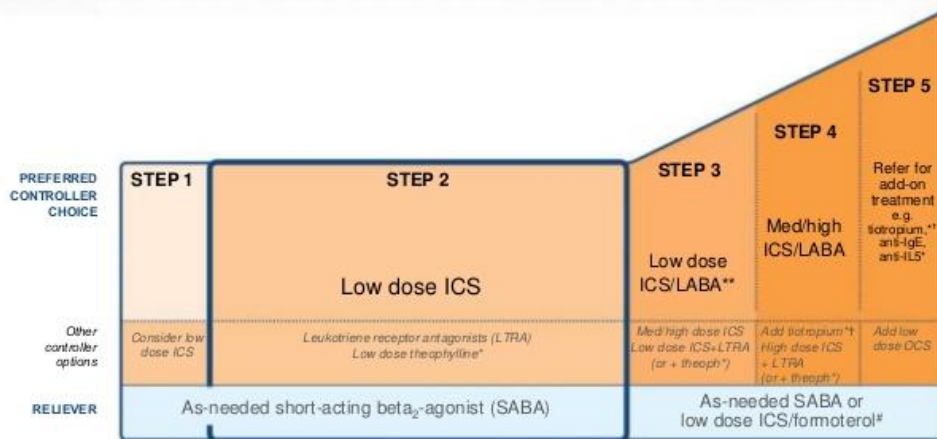
- Καθημερινή αγωγή.

Εάν ναι:

	Ουσία	Δόση
Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή		
Αναστολείς Λευκοτριενίων		
β <sub>2</sub> -διεγέρτες μακράς δράσης		
Ιπρατρόπιο		
Τιοτρόπιο		
Άλλο		

23. Στάδιο θεραπείας κατά GINA:

- 1  
 2  
 3  
 4  
 5



\*Not for children <12 years

\*\*For children 6-11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS

#For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/ formoterol maintenance and reliever therapy

† Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients ≥12 years with a history of exacerbations

GINA 2017, Box 3-5, Step 2 (5/8)

© Global Initiative for Asthma

24. Άσθμα: Σημειώστε όλα όσα ισχύουν. Τον τελευταίο μήνα:

- Συμπτώματα άσθματος κατά τη διάρκεια της ημέρας συχνότερα από 2 φορές την εβδομάδα
  - Όχι
  - Ναι
- Συμπτώματα άσθματος κατά της νύχτας
  - Όχι
  - Ναι
- Ανάγκη ανακουφιστικής αγωγής περισσότερες από 2 φορές την εβδομάδα
  - Όχι
  - Ναι
- Περιορισμός των δραστηριοτήτων λόγω του άσθματος
  - Όχι
  - Ναι

25. Έλεγχος Άσθματος κατά GINA

- Καλά Ελεγχόμενο (0)
- Μερικώς Ελεγχόμενο (1-2)
- Μη ελεγχόμενο (3-4)

26. Ατοπικό έκζεμα/ατοπική δερματίτιδα, διαγνωσμένη από γιατρό;

ΟΧΙ	Ναι, παρελθούσα	Ναι, παρούσα	Συσχέτιση με ξηρούς καρπούς	Συσχέτιση με άλλο τρόφιμο

27. Αλλεργία στο Latex, διαγνωσμένη από γιατρό;

- Όχι
- Ναι

Αν ναι, σημειώστε τον τύπο αντίδρασης

Δερματίτιδα επαφής	εξ	ΡΙνοεπιπεφυκίτιδα	Άσθμα	Κνίδωση/ΑΟ	Αναφυλαξία



28. Έχει ο ασθενής ιστορικό κνίδωσης, διαγνωσμένης από ιατρό;

- Όχι
- Ναι

Αυθόρμητη	Ενεργός	
	Σε ύφεση	
Φυσική	Ενεργός	
	Σε ύφεση	

29. Αλλεργία σε φάρμακα, διαγνωσμένη από γιατρό?

- Όχι
- Ναι

30. Αλλεργία σε νυγμούς Υμενοπτέρων, διαγνωσμένη από γιατρό;

- Όχι
- Ναι

31. Έχει ο ασθενής υποβληθεί ποτέ σε θεραπείας με μονοκλωνικό αντίσωμα?

- Όχι  
 Ναι

Μονοκλωνικό	Διάρκεια	Πάθηση		Ημ/νια τελευταίας δόσης
		Άσθμα	Κνίδωση	

32. Έχει ο ασθενής υποβληθεί ποτέ σε ανοσοθεραπεία;

- Όχι  
 Ναι

Εάν ναι

		Διάρκεια ΑΝΘ	Τελευταία Δόση
Υμενόπτερα			
Αεροαλλεργιογόνα	SL		
	SC		
Latex	SL		
	SC		

### ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

33. Μητρικός θηλασμός

- Όχι  
 Ναι, για \_\_\_\_\_ μήνες

34. Κατανάλωση στραγγιστού γιαουρτιού (1 κεσεδάκι)

- Όχι  
 Ναι

Καθημερινά	
3-4 φορές /εβδομάδα	
1-2 φορές/εβδομάδα	
1-2 φορές/μήνα	
<1 φορά/μήνα	

35. Κατανάλωση αιγοπρόβειου γιαουρτιού (1κεσεδάκι)

- Όχι  
 Ναι

Καθημερινά	
3-4 φορές /εβδομάδα	
1-2 φορές/εβδομάδα	
1-2 φορές/μήνα	
<1 φορά/μήνα	

36. Κατανάλωση ξινογάλατος (1 ποτήρι)

- Όχι
- Ναι

Καθημερινά	
3-4 φορές /εβδομάδα	
1-2 φορές/εβδομάδα	
1-2 φορές/μήνα	
<1 φορά/μήνα	

37. Κατανάλωση τουρσιών/πίκλων (4-5 τεμάχια)

- Όχι
- Ναι

Καθημερινά	
3-4 φορές /εβδομάδα	
1-2 φορές/εβδομάδα	
1-2 φορές/μήνα	
<1 φορά/μήνα	

38. Κατανάλωση Κεφίρ (1 ποτήρι)

- Όχι
- Ναι

Καθημερινά	
3-4 φορές /εβδομάδα	
1-2 φορές/εβδομάδα	
1-2 φορές/μήνα	
<1 φορά/μήνα	

39. Κατανάλωση τυριών υψηλής ωρίμανσης (Τσένταρ, Παρμεζάνα, Γκούντα)

- Όχι
- Ναι

Καθημερινά	
3-4 φορές /εβδομάδα	
1-2 φορές/εβδομάδα	
1-2 φορές/μήνα	
<1 φορά/μήνα	

40. Κατανάλωση ελιών (σε άλμη)(4-5)

- Όχι
- Ναι

Καθημερινά	
3-4 φορές /εβδομάδα	
1-2 φορές/εβδομάδα	
1-2 φορές/μήνα	
<1 φορά/μήνα	

41. Κατανάλωση ξινολάχανου (1 κούπα)

- Όχι
- Ναι

Καθημερινά	
3-4 φορές /εβδομάδα	
1-2 φορές/εβδομάδα	
1-2 φορές/μήνα	

<1 φορά/μήνα	
--------------	--

42. Κατανάλωση απαστερίωτης μύρας (1 ποτήρι)

- Όχι  
 Ναι

Καθημερινά	
3-4 φορές /εβδομάδα	
1-2 φορές/εβδομάδα	
1-2 φορές/μήνα	
<1 φορά/μήνα	

43. Κατανάλωση κρασιού (1 ποτήρι)

- Όχι  
 Ναι

Καθημερινά	
3-4 φορές /εβδομάδα	
1-2 φορές/εβδομάδα	
1-2 φορές/μήνα	
<1 φορά/μήνα	

43. Καταναλώνει ο ασθενής προϊόντα εμπλουτισμένα με προβιοτικά (π.χ. δημητριακά, μπισκότα, γιαούρτι, γάλα)

- Όχι  
 Ναι

Εάν ναι

Προϊόν/Μάρκα	Ποσότητα	Συχνότητα				
		καθημερινά	3-4 φ/εβδ	1- 2φ/εβδ	1- 2φ/μήνα	<1φ/μήνα

44. Λαμβάνει ο ασθενής προβιοτικά/συμβιοτικά συμπληρώματα διατροφής;

- Όχι  
 Ναι, προβιοτικά, \_\_\_\_\_ εμπορικό σκεύασμα  
 Ναι πρεβιοτικά, \_\_\_\_\_ εμπορικό σκεύασμα  
 Ναι συμβιοτικά, \_\_\_\_\_ εμπορικό σκεύασμα

### ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

45. Είχε ή έχει ο πατέρας του ασθενούς:

Αλλεργική Ρινίτιδα;	
Αλλεργικό Άσθμα;	
Έκζεμα;	
Τροφική Αλλεργία;	
Αλλεργία στα ΥΜΝ;	
Αλλεργία στο Latex;	

Φαρμακευτική αλλεργία;	
Φυσική ή Ιδιοπαθή Κνίδωση;	

46. Είχε ή έχει η μητέρα του ασθενούς:

Αλλεργική Ρινίτιδα;	
Αλλεργικό Άσθμα;	
Έκζεμα;	
Τροφική Αλλεργία;	
Αλλεργία στα ΥΜΝ;	
Αλλεργία στο Latex;	
Φαρμακευτική αλλεργία;	
Φυσική ή Ιδιοπαθή Κνίδωση;	

47. Είχαν ή έχουν τα βιολογικά αδέρφια του ασθενούς:

Αλλεργική Ρινίτιδα;	
Αλλεργικό Άσθμα;	
Έκζεμα;	
Τροφική Αλλεργία;	
Αλλεργία στα ΥΜΝ;	
Αλλεργία στο Latex;	
Φαρμακευτική αλλεργία;	
Φυσική ή Ιδιοπαθή Κνίδωση;	
Χωρίς Αδέρφια	

#### ΛΟΙΠΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

48. Κεφαλή-Οφθαλμοί-Τράχηλος:

---



---



---

49. Αναπνευστικό Σύστημα:

---



---



---

50. Καρδιαγγειακό σύστημα:

---



---



---

51. Γαστρεντερικό Σύστημα:

---



---



---

52. Μυοσκελετικό Σύστημα:

---

---

---

---

53. Ουρογεννητικό Σύστημα:

---

---

---

54. Ενδοκρινείς Αδένες:

---

---

---

55. ΚΝΣ:

---

---

---

56. Αυτοάνοσες παθήσεις:

---

---

---

57. Ψυχικές/Ψυχιατρικές Νόσοι:

---

---

---

58. Χειρουργεία:

---

---

---

59. Φαρμακευτική Αγωγή:

---

---

---

# ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ: \_\_\_\_\_

ΑΠΟ: \_\_\_\_\_ ΕΩΣ: \_\_\_\_\_

Εισαγωγή ξηρών καρπών στη  
διατροφή ασθενών με αλλεργία  
στους ξηρούς καρπούς

## ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ

Ημερομηνία: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗ ΠΟΣΟΤΗΤΑ: \_\_\_\_\_

Ποσότητα που καταναλώθηκε: \_\_\_\_\_

Αν καταναλώθηκε μικρότερη ποσότητα ή δεν καταναλώθηκε η δόση, διευκρινίστε το λόγο:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Άσκηση   | <input type="checkbox"/> Γαστρεντερίτιδα                 |
| <input type="checkbox"/> Κοινό κρυολόγημα                               | <input type="checkbox"/> Ουλοστοματίτιδα                 |
| <input type="checkbox"/> Εποχική Ρινίτιδα/Άσθμα                         | <input type="checkbox"/> Πυρετός >37°C                   |
| <input type="checkbox"/> Παυσίπονο/αντιπυρετικό, εκτός από παρακεταμόλη | <input type="checkbox"/> Λοίμωξη, Αντιβίωση              |
| <input type="checkbox"/> Αλκοόλ   | <input type="checkbox"/> Παρόξυνση άσθματος              |
| <input type="checkbox"/> Στρες  | <input type="checkbox"/> Παρόξυνση ατοπικής δερματίτιδας |
| <input type="checkbox"/> Άδειο στομάχι                                  | <input type="checkbox"/> Φάρμακα για το στομάχι          |
| <input type="checkbox"/> Κατά λάθος                                     | <input type="checkbox"/> Νοσηλεία                        |
| <input type="checkbox"/> Έμμηνος Ρύση                                   | <input type="checkbox"/> Άλλο _____                      |

Προ-Πρεβιοτικά :

- Όχι  
 Ναι : \_\_\_\_\_

Φάρμακα που πήρατε σήμερα:

Φάρμακο	Ώρα

Αλλεργική αντίδραση:  Ναι  Όχι

Εάν ναι:

• Τι ώρα εμφανίστηκαν τα συμπτώματα: \_\_\_\_\_

• Χορηγήθηκαν φάρμακα για να υποχωρήσει;  Ναι  Όχι

Εάν ναι:	Δόση	Συχνότητα
Αντι-ισταμινικό		
Αδρεναλίνη		
Aerolin		
Κορτιζόνη από το στόμα		
Άλλο _____		

• Χρειάστηκε μεταφορά σε νοσοκομείο;  Ναι  Όχι

• Επικοινωνήσατε με τη Μονάδα;  Ναι  Όχι

• Σε πόση ώρα υποχώρησαν τα συμπτώματα; \_\_\_\_\_



## ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ

Ημερομηνία: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Συμπληρώστε τα συμπτώματα που εμφανίστηκαν

Από το δέρμα		Από το αναπνευστικό	
<input type="checkbox"/> Ήπια φαγούρα	<input type="checkbox"/> < 3 πομφοί	<input type="checkbox"/> 1-2 φταρνίσματα	<input type="checkbox"/> <3 επεισόδια βήχα
<input type="checkbox"/> Μέτρια φαγούρα	<input type="checkbox"/> ≥ 3 πομφοί	<input type="checkbox"/> 3-10 φταρνίσματα	<input type="checkbox"/> ≥ 3 επεισόδια βήχα
<input type="checkbox"/> Έντονη φαγούρα	<input type="checkbox"/> Γενικευμένη κνίδωση	<input type="checkbox"/> >10 φταρνίσματα	<input type="checkbox"/> Αίσθημα ξένου σώματος στο λαιμό
<input type="checkbox"/> Φαγούρα παλαμών	<input type="checkbox"/> Ερύθημα σποραδικό	<input type="checkbox"/> Μύτη που τρέχει	<input type="checkbox"/> Σφύριγμα όταν παίρνει ανάσα
<input type="checkbox"/> Φαγούρα πελμάτων	<input type="checkbox"/> Ερύθημα ≤50% του σώματος	<input type="checkbox"/> Μπούκωμα μύτης	<input type="checkbox"/> Σφύριγμα όταν βγάζει την ανάσα
<input type="checkbox"/> Φαγούρα γεννητικών οργάνων	<input type="checkbox"/> Ερύθημα >50% του σώματος	<input type="checkbox"/> Φαγούρα στη μύτη	<input type="checkbox"/> Δύσπνοια
<input type="checkbox"/> Φαγούρα κεφαλής	<input type="checkbox"/> Ήπιο οίδημα χειλιών	<input type="checkbox"/> Βραχνάδα	
<input type="checkbox"/> Άμεση επιδείνωση εκζέματος	<input type="checkbox"/> Μέτριο-σοβαρό οίδημα χειλιών	<input type="checkbox"/> Δυσκολία να καταπιεί	
<input type="checkbox"/> Επιβραδυνόμενη επιδείνωση εκζέματος	<input type="checkbox"/> Μέτριο –σοβαρό οίδημα προσώπου	<input type="checkbox"/> κινήσεις καθαρισμού του λαιμού	
Από το γαστρεντερικό		Νευρολογικό	Από τα μάτια
<input type="checkbox"/> Ήπια παραδική ναυτία	<input type="checkbox"/> 1 Διάρροια	<input type="checkbox"/> Σύγχυση	<input type="checkbox"/> Φαγούρα
<input type="checkbox"/> Μέτρια ναυτία	<input type="checkbox"/> >1 διάρροιες	<input type="checkbox"/> Ζάλη	<input type="checkbox"/> Κοκκίνισμα
<input type="checkbox"/> Έντονη ναυτία	<input type="checkbox"/> 1 έμετος	<input type="checkbox"/> Σπασμοί	<input type="checkbox"/> Οίδημα
<input type="checkbox"/> Ήπιος πόνος στην κοιλιά	<input type="checkbox"/> >1 έμετοι	<input type="checkbox"/> Λιποθυμία	<input type="checkbox"/> Δάκρυα
<input type="checkbox"/> Μέτριος πόνος στην κοιλιά	<input type="checkbox"/> Φαγούρα στο στόμα	<input type="checkbox"/> Αναφυλαξία	
<input type="checkbox"/> Έντονος πόνος στην κοιλιά	<input type="checkbox"/> Φυσαλίδες στο στόμα	<b>Άλλα</b>	
Από την καρδιά			
<input type="checkbox"/> Ταχυκαρδία	<input type="checkbox"/> Αδυναμία		
<input type="checkbox"/> Πόνος στο στήθος	<input type="checkbox"/> Υπόταση		

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ: \_\_\_\_\_

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Στο ημερολόγιο θα βρείτε το πρόγραμμα εισαγωγής των ξηρών καρπών στη διατροφή του παιδιού σας καθώς και χρήσιμες οδηγίες. Η ποσότητα που θα λαμβάνει το παιδί καθημερινά θα αυξάνεται κατά πολύ λίγο κάθε εβδομάδα, όπως φαίνεται στο σχήμα Εισαγωγής, μέχρι να φτάσει να καταναλώνει 300mg πρωτεΐνης (περίπου 1 ξηρό καρπό). Στη συνέχεια το παιδί θα τρώει καθημερινά την ποσότητα αυτή, χωρίς παραπάνω αύξηση.

Θα συμπληρώνετε καθημερινά την ώρα και την ποσότητα που έφαγε το παιδί, εάν πήρε φάρμακα και εάν είναι καλά στην υγεία του. Σε περίπτωση που εμφανιστεί κάποια αλλεργική αντίδραση θα σημειώνετε την ώρα που εμφανίστηκε, αν υπήρχαν συμπαράγοντες (δείτε παρακάτω) και πως την αντιμετωπίσατε.

Θα πρέπει να συμπληρώνετε το ημερολόγιο καθημερινά για όλο το διάστημα που το παιδί καταναλώνει τον ξηρό καρπό και να το έχετε μαζί σας σε κάθε επίσκεψη στη Μονάδα Αλλεργιολογίας.

Για οποιεσδήποτε ερωτήσεις ή διευκρινήσεις παρακαλώ επικοινωνήστε με τη Μονάδα στο τηλέφωνο 213 200 9160.

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

Το παιδί σας θα πρέπει να τρώει καθημερινά, μια φορά την ημέρα την ποσότητα του ξηρού καρπού που του δόθηκε στη Μονάδα.

Ο ξηρό καρπός θα πρέπει να τρώγεται στο σπίτι, με γεμάτο στομάχι και σε ώρα που το παιδί είναι ήρεμο, βρίσκεται υπό την παρακολούθησή σας για τουλάχιστον 2 ώρες και δεν ακολουθούν έντονες δραστηριότητες (π.χ. τρέξιμο, ποδήλατο, χορός, γυμναστική) ή ύπνος για τουλάχιστον 4 ώρες. Η ώρα κατανάλωσης του ξηρού καρπού θα πρέπει να είναι περίπου η ίδια κάθε μέρα.

Η αύξηση της ποσότητας προτείνεται να γίνεται το Σαββατοκύριακο, ή οποιαδήποτε άλλη (σταθερή) ημέρα το παιδί βρίσκεται στο σπίτι υπό επίβλεψη για αρκετές ώρες.

Για την ασφάλεια του παιδιού σας, θα πρέπει η κατανάλωση του ξηρού καρπού να γίνεται τουλάχιστον 4 φορές την εβδομάδα ώστε να προχωρούμε στην αύξηση της ποσότητας. Σε περίπτωση αραιότερης κατανάλωσης η ποσότητα δε θα αυξάνεται.

### ΣΥΜΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Υπάρχουν κάποιες ειδικές συνθήκες οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα να εμφανίσει το παιδί σας αλλεργική αντίδραση. Αυτές οι συνθήκες ονομάζονται συμπαράγοντες. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει είτε να μειώνετε την ποσότητα του ξηρού καρπού που δίνεται στο παιδί σας, είτε να σταματήσετε να δίνεται στο παιδί σας τον ξηρό καρπό για κάποιο διάστημα.

#### Πότε και πώς μειώνω την ποσότητα;

Περιπτώσεις που θα πρέπει να μειώσετε την ποσότητα του ξηρού καρπού είναι:

- Άσκηση:** Τις ημέρες που το παιδί έχει προγραμματισμένη δραστηριότητα (γυμναστική, χορό, παιδικό πάρτι), μισή ώρα πριν φάει τον ξηρό καρπό θα πρέπει να του δώσετε μια δόση αντι-ισταμινικού. Στη συνέχεια θα του δώσετε να φάει την μισή ποσότητα (4 βήματα πίσω) του ξηρού καρπού. Αυτό θα πρέπει να γίνει τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά την δραστηριότητα.  
Εάν προκύψει μη προγραμματισμένη δραστηριότητα αφού το παιδί έχει ήδη φάει τον ξηρό καρπό, προσπαθήστε να καθυστερήσετε όσο το δυνατό την έναρξη της δραστηριότητας και δώστε στο παιδί μια δόση αντι-ισταμινικού.  
Την επόμενη ημέρα δίνετε στο παιδί σας την κανονική ποσότητα.
- Κοινό κρυολόγημα:** Εάν το κρυολόγημα δεν είναι βαρύ, το παιδί δεν έχει πυρετό > 37°C και δε χρειάζεται άλλα φάρμακα εκτός από παρακεταμόλη (Deron, Panadol, Arotel, Dolal, Apyresyn) θα δώσετε μισή ώρα πριν φάει τον ξηρό καρπό μια δόση αντι-ισταμινικού και στη συνέχεια θα φάει τη μισή ποσότητα (4 βήματα πίσω) του ξηρού καρπού.  
Αυτό θα γίνεται μέχρι το παιδί να γίνει καλά. Στη συνέχεια θα επικοινωνείτε με τη Μονάδα για να σας δώσουμε οδηγίες αύξησης της ποσότητας.
- Εποχική Αλλεργική Ρινίτιδα ή Άσθμα:** Εάν το παιδί σας έχει αλλεργική ρινίτιδα ή άσθμα την Άνοιξη, για όσο διάστημα έχει συμπτώματα θα δίνετε μισή ώρα πριν φάει τον ξηρό καρπό μια

Δόση αντι-ισταμινικού και στη συνέχεια θα τρώει τη μισή ποσότητα (4 βήματα πίσω) του ξηρού καρπού.

Στη συνέχεια θα επικοινωνείτε με τη Μονάδα για να σας δώσουμε οδηγίες αύξησης της ποσότητας.

- 4. Λήψη άλλων αντιπυρετικών και παυσίπονων φαρμάκων, εκτός από την παρακεταμόλη:** Εάν το παιδί σας χρειαστεί να πάρει παυσίπονα φάρμακα όπως είναι τα Ponstan, Algifren, Gantil, θα δίνετε μισή ώρα πριν φάει τον ξηρό καρπό μια δόση αντι-ισταμινικού και στη συνέχεια θα τρώει τη μισή ποσότητα (4 βήματα πίσω) του ξηρού καρπού. Αυτό θα γίνεται μέχρι το παιδί να σταματήσει να παίρνει το φάρμακο.

Στη συνέχεια θα επικοινωνείτε με τη Μονάδα για να σας δώσουμε οδηγίες αύξησης της ποσότητας.

Προσοχή : Εάν το παιδί χρειάζεται να λάβει παρακεταμόλη ως παυσίπονο, δε χρειάζεται να μειωθεί η ποσότητα του ξηρού καρπού.

- 5. Κατανάλωση αλκοόλ:** Έφηβοι που γνωρίζουν ότι θα καταναλώσουν αλκοολούχο ποτό (συμπεριλαμβανομένου της μπύρας και του κρασιού) θα πάρουν μισή ώρα πριν φάνε τον ξηρό καρπό μια δόση αντι-ισταμινικού και στη συνέχεια θα φάνε τη μισή ποσότητα (4 βήματα πίσω) του ξηρού καρπού. Η κατανάλωση του ξηρού καρπού θα πρέπει να γίνει τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά την κατανάλωση του αλκοόλ.

Την επόμενη ημέρα παίρνουν την κανονική ποσότητα.

Η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών, ακόμα και σε μικρές ποσότητες, θα πρέπει να αποφεύγεται, γιατί αυξάνει τον κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων.

- 6. Περίοδοι έντονου σωματικού ή ψυχικού στρες:** Σε περιόδους εξετάσεων, έντονων προπονήσεων ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας έντονου άγχους ή έντονης σωματικής κούρασης, θα δίνετε μισή ώρα πριν φάει τον ξηρό καρπό μια δόση αντι-ισταμινικού και στη συνέχεια θα τρώει τη μισή ποσότητα (4 βήματα πίσω) του ξηρού καρπού. Αυτό θα γίνεται μέχρι να περάσει η περίοδος του στρες. Στη συνέχεια θα επικοινωνείτε με τη Μονάδα για να σας δώσουμε οδηγίες αύξησης της ποσότητας.
- 7. Κατανάλωση του ξηρού καρπού με άδειο στομάχι:** Σε περίπτωση που κατά λάθος το παιδί σας φάει τον ξηρό καρπό με άδειο στομάχι, δώστε του μια δόση αντι-ισταμινικού, το συντομότερο δυνατό. Την επόμενη ημέρα δίνετε στο παιδί σας την κανονική ποσότητα.
- 8. Έμμηνος Ρύση:** Τις ημέρες της περιόδου των κοριτσιών θα δίνετε μισή ώρα πριν φάει τον ξηρό καρπό μια δόση αντι-ισταμινικού και στη συνέχεια θα τρώει τη μισή ποσότητα (4 βήματα πίσω) του ξηρού καρπού.

Στη συνέχεια θα επικοινωνείτε με τη Μονάδα για να σας δώσουμε οδηγίες αύξησης της ποσότητας.

### Πότε διακόπτω την κατανάλωση του ξηρού καρπού;

1. **Γαστρεντερίτιδα,**
2. **Ουλοστοματίτιδα ή οποιαδήποτε φλεγμονή ή τραυματισμός της στοματικής κοιλότητας και των ούλων** (π.χ. άφθες, οδοντιατρικές επεμβάσεις),
3. **Πυρετός >37°C,**
4. **Λοιμώξεις,** που απαιτούν για την αντιμετώπισή τους και άλλα φάρμακα έκτος από αντιπυρετικά-παισιόνα (π.χ. αντιβίωση),
5. **Αντιβίωση,**
6. **Παρόξυνση άσθματος,**
7. **Παρόξυνση ατοπικής δερματίτιδας (έκζεμα),**
8. **Φάρμακα για το στομάχι (πραζόλες, Η2-αναστολείς, αντι-όξινα),**
9. **Οποιαδήποτε κατάσταση χρειάζεται νοσηλεία στο νοσοκομείο.**

Αν διακόψετε τον ξηρό καρπό μόνο για μια ημέρα, την επόμενη ημέρα δίνετε στο παιδί σας την κανονική ποσότητα.

Αν χρειαστεί να διακόψετε την κατανάλωση για περισσότερες ημέρες θα επικοινωνείτε με τη Μονάδα για να σας δώσουμε οδηγίες αύξησης της ποσότητας.

**Αν δεν είστε σίγουροι αν πρέπει να διακόψετε ή να μειώσετε την δόση του ξηρού καρπού, επικοινωνήστε με τη Μονάδα**

### Τι κάνω αν ξεχάσω να δώσω μια μέρα στο παιδί μου τον ξηρό καρπό;

Αν ξεχάσετε να δώσετε τον ξηρό καρπό για μια ημέρα, την επόμενη ημέρα δίνετε στο παιδί σας την κανονική ποσότητα.

Αν το παιδί δεν έφαγε τον ξηρό καρπό για περισσότερες ημέρες, θα επικοινωνείτε με τη Μονάδα για να σας δώσουμε οδηγίες αύξησης της ποσότητας.

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3: Φόρμα καταγραφής τροφικής δοκιμασίας πρόκλησης iFAAM

## 08 - Food challenge day v1.3



Study ID: \_\_\_\_\_ Date of challenge: \_\_\_\_\_ Blinding key: \_\_\_\_\_ Dosing schedule: \_\_\_\_\_  
 (e.g. study name)

		before challenge		during/after challenge													
				1	2	3	4	5	6	7	8	9					
Blood pressure (mmHg)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/					
PEF	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%					
FEV <sub>1</sub>	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%					
O <sub>2</sub> saturation	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%					
Doses	Number of planned doses:	start time															
	Food matrix used:	full dose (≥80%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
		partial dose (<80%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
	Food matrix used:	full dose (≥80%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
	partial dose (<80%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
No symptoms		Time at START of symptoms															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	other	other	Delayed reaction? (2-48h after challenge)				
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	yes	no			
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Time	Date			
Skin	Pruritus	1	occasional scratching												<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		2	continuous scratching for >2 min at a time													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		3	hard continuous scratching leading to excoriations, scratching of palms, soles, genitals, scalp														<input type="checkbox"/>
	Rash	1	few areas of faint erythema													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		2	areas of erythema (<50%)													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		3	generalized marked erythema (>50%)													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Urticaria	hives														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<3 2-3 >3	number of new hives	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		>10	generalized involvement													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Angioedema Lip, Face	1	mild lip edema													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2		significant lip edema OR face edema													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Respiratory	Nose	1	rare bursts, occasional sniffing												<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		2	<10 bursts, frequent sniffing OR intermittent rubbing of nose												<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		3	long bursts, persistent rhinorrhea OR continuous rubbing													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Eyes	1	intermittent rubbing of eyes													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		2	continuous rubbing, periorcular swelling, reddening													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Wheezing	1	inspiratory wheezing to auscultation													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		2	inspiratory and expiratory wheezing to auscultation													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		3	use of accessory muscles OR audible wheezing													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Gastrointestinal	Laryngeal	1	persistent throat tightness/pain												<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			1	>3 episodes of throat clearing OR cough												<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2			frequent dry cough OR hoarseness													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3		stridor													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Subjective	1	complaints of nausea OR abdominal pain													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	2	frequent complaints of nausea OR pain with normal activity													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	3	notably distressed due to GI symptoms, with decreased activity													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Oral cavity	1	itchy mouth													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	2	blisters of oral mucosa													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emesis	1	number of episodes	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	>1														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Diarrhoea	1	number of episodes	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	>1														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cardio/Neuro	Cardio-vascular	1	tachycardia												<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		2	>20% drop in blood pressure												<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		3	cardiovascular collapse													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Neurologic	1	subjective response (e.g. weak, dizzy)													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2		significant change in mental status													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3		loss of consciousness													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Other	specify:														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
specify:															<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Treatment	Drug (route)	dose/time	dose/time	Drug (route)	dose/time	dose/time	Drug (route)	dose/time	dose/time	Drug (route)	dose/time	dose/time					

**Challenge day outcome**  Negative no or insufficient symptoms, all planned doses given  Inconclusive e.g. stopped on patient's request, symptoms unclear  Positive sufficient symptoms, stopped or symptoms after planned final dose

Challenge stopped?  no  yes, after dose: \_\_\_\_\_

Please describe symptom(s) that lead to your conclusion (to carry on to last dose OR to stop the challenge), in English: \_\_\_\_\_

Please rate severity of the reaction from 0 to 10... based on symptoms only: \_\_\_\_\_

...including e.g. timing, treatment response: \_\_\_\_\_

...patient's rating: \_\_\_\_\_

Supervising physician (name/signature): \_\_\_\_\_

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4:** Ερωτηματολόγια για την επίδραση της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς στην ποιότητα ζωής του ενήλικου και παιδιατρικού πληθυσμού της Ελλάδας και η αναγκαιότητα θεραπευτικής παρέμβασης

## ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ



*Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών*

**Έντυπο Παιδιών 2-12 ετών  
Συμπληρώνεται από τους γονείς**

**Η Επίδρασης της Αλλεργίας στους Ξηρούς Καρπούς στην Ποιότητα Ζωής του  
Ενήλικου και Παιδιατρικού Πληθυσμού της Ελλάδας και η Αναγκαιότητα  
Θεραπευτικής Παρέμβασης**

Αγαπητέ Γονέα,

Το παρόν ερωτηματολόγιο αποτελεί το πρώτο βήμα ενός προγράμματος που σκοπό έχει την αναζήτηση καλύτερης και αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης της τροφικής αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς.

Με τη συμμετοχή σας θα μας βοηθήσετε να απαντήσουμε στα παρακάτω ερωτήματα:

- Πόσο επηρεάζει η αλλεργία στους ξηρούς καρπούς τη ζωή των ασθενών;
- Είναι αποτελεσματική και ικανοποιητική για τον ασθενή η σύγχρονη αντιμετώπιση;
- Υπάρχει ανάγκη από τον ασθενή εύρεσης καλύτερης θεραπευτικής αντιμετώπισης;

Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου είναι εθελοντική, ανώνυμη, και δεν επηρεάζει με οποιονδήποτε τρόπο τη διαγνωστική και θεραπευτική σας αντιμετώπιση.

Το ερωτηματολόγιο υπόκειται στις υποχρεώσεις του ιατρικού απόρρητου και στη νομοθεσία περί τήρησης προσωπικών δεδομένων.

Όλες οι προσωπικές και ιατρικές πληροφορίες που θα συλλεχθούν είναι εμπιστευτικές και η πρόσβαση σε αυτές επιτρέπεται μόνο στους ιατρούς της μελέτης. Οι ιατροί της μελέτης δεν μπορούν, με κανένα τρόπο να ταυτοποιήσουν τα προσωπικά σας στοιχεία τα δικά σας ή του παιδιού σας. Η επεξεργασία των δεδομένων και η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων θα γίνει ομαδοποιημένα, ανώνυμα και με τέτοιο τρόπο ώστε να μην είναι δυνατή η ταυτοποίηση των συμμετεχόντων.

Η έρευνα πραγματοποιείται από τη Μονάδα Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών με τη συνεργασία της Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δημήτριος Καλογερομήτρος» της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων του Πανεπιστημίου Αθηνών και του Τμήματος Αλλεργιολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό», και χρηματοδοτείται μέσω υποτροφίας από την Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας.

Για οποιεσδήποτε πληροφορίες μπορείτε να επικοινωνήσετε στα τηλέφωνα:

210 7776964

ή ηλεκτρονικά στη διεύθυνση:

info@allergy.gr

Ευχαριστούμε πολύ για το χρόνο σας!



### ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗΣ

- Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 50 ερωτήσεις και θα χρειαστούν περίπου 15 λεπτά για να το συμπληρώσετε.
- Οι περισσότερες ερωτήσεις είναι πολλαπλής επιλογής και μπορείτε να επιλέξετε μόνο μία απάντηση, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά στην αρχή της ερώτησης.
- Σημειώστε την απάντηση/τις απαντήσεις που ισχύουν για εσάς με «x».
- Σε κάποιες ερωτήσεις, εάν δεν σας εκφράζει καμιά από τις επιλογές, μπορείτε να δώσετε ελεύθερη απάντηση στον προκαθορισμένο χώρο (\_\_\_\_\_).
- Εάν το παιδί σας είναι  $\geq 8$  ετών, παρακαλούμε δώστε του να συμπληρώσει το επιπλέον ερωτηματολόγιο που θα βρείτε στο τέλος

### ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- |   |   |
|---|---|
| ➤ Φύλο Παιδιού                                    | ➤ Ηλικία παιδιού (σε έτη)                         |
| <input type="checkbox"/> Αγόρι                    | _____   |
| <input type="checkbox"/> Κορίτσι                  |   |
| ➤ Επίπεδο σπουδών πατέρα                          | ➤ Επίπεδο σπουδών μητέρας                         |
| <input type="checkbox"/> Δημοτικό                 | <input type="checkbox"/> Δημοτικό                 |
| <input type="checkbox"/> Γυμνάσιο/Λύκειο          | <input type="checkbox"/> Γυμνάσιο/Λύκειο          |
| <input type="checkbox"/> Ανώτερα/Ανώτατα Ιδρύματα | <input type="checkbox"/> Ανώτερα/Ανώτατα Ιδρύματα |
| <input type="checkbox"/> Μεταπτυχιακό/Διδακτορικό | <input type="checkbox"/> Μεταπτυχιακό/Διδακτορικό |

### ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΞΗΡΟΥΣ ΚΑΡΠΟΥΣ

1. Μπορείτε να δώσετε περισσότερες από μία απαντήσεις. Σε ποιους / ποιόν ξηρό καρπό έχει αλλεργία το παιδί σας;

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Καρύδι          | <input type="checkbox"/> Άλλο (Συμπληρώστε όσους χρειάζεται) |
| <input type="checkbox"/> Φιστίκι Αιγίνης |  |
| <input type="checkbox"/> Κάσιους         | _____  |
| <input type="checkbox"/> Φουντούκι       | _____  |
| <input type="checkbox"/> Αμύγδαλο        | _____  |
| <input type="checkbox"/> Φιστίκι Αράπικο | _____  |

2. Ποιος διέγνωσε την αλλεργία του παιδιού στους ξηρούς καρπούς;

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Εγώ, μόνος/η μου               | <input type="checkbox"/> Παιδίατρος              |
| <input type="checkbox"/> Οικογενειακός ιατρός/παθολόγος | <input type="checkbox"/> Εναλλακτικός Θεραπευτής |
| <input type="checkbox"/> Διαιτολόγος                    | <input type="checkbox"/> Άλλος _____             |
| <input type="checkbox"/> Αλλεργιολόγος                  | <input type="checkbox"/> Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι   |
| <input type="checkbox"/> Δερματολόγος                   |  |

3. Εκτός από τον/τους ξηρούς καρπούς στους οποίους έχει διαγνωστεί με αλλεργία, καταναλώνει το παιδί σας άλλους ξηρούς καρπούς;

- Ναι, χωρίς περιορισμούς
- Όχι, ποτέ
- Μερικές φορές, σε μικρές ποσότητες

Εάν απαντήσατε «Όχι, ποτέ» απαντήστε στην ερώτηση 4. Διαφορετικά απαντήστε στην ερώτηση 5.

4. Ποιος σας συμβούλεψε να αποφεύγει το παιδί σας όλους τους ξηρούς καρπούς;

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Εγώ, μόνος/η μου               | <input type="checkbox"/> Παιδίατρος              |
| <input type="checkbox"/> Οικογενειακός ιατρός/παθολόγος | <input type="checkbox"/> Εναλλακτικός Θεραπευτής |
| <input type="checkbox"/> Διαιτολόγος                    | <input type="checkbox"/> Άλλος _____             |
| <input type="checkbox"/> Αλλεργιολόγος                  | <input type="checkbox"/> Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι   |
| <input type="checkbox"/> Δερματολόγος                   |  |

5. Μπορείτε να δώσετε περισσότερες από μια απαντήσεις. Εκτός από τον/τους ξηρούς καρπούς στους οποίους έχει αλλεργία το παιδί σας, ποιους άλλους ξηρούς καρπούς καταναλώνει;

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Καρύδι          | <input type="checkbox"/> Φιστίκι Αράπικο                        |
| <input type="checkbox"/> Φιστίκι Αιγίνης | <input type="checkbox"/> Άλλο (Συμπληρώστε όσους<br>χρειάζεται) |
| <input type="checkbox"/> Κάσιους         | _____   |
| <input type="checkbox"/> Φουντούκι       | _____   |
| <input type="checkbox"/> Αμύγδαλο        |   |

#### ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει και άλλες αλλεργίες (σε άλλα τρόφιμα, φάρμακα, έντομα), θα θέλαμε να μας πείτε μόνο για τα επεισόδια που προκλήθηκαν από κατανάλωση ξηρών καρπών

6. Σε ποια ηλικία είχε το παιδί σας για πρώτη φορά κάποια αντίδραση που αποδόθηκε σε οποιονδήποτε ξηρό καρπό;

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> < 2 ετών   | <input type="checkbox"/> Δε θυμάμαι/Δε γνωρίζω          |
| <input type="checkbox"/> 2- 5 ετών  | <input type="checkbox"/> Δεν έχει κάνει καμία αντίδραση |
| <input type="checkbox"/> 6- 12 ετών |   |

Εάν το παιδί σας δεν έχει κάνει καμία αντίδραση, συνεχίστε στην ερώτηση 8.

7. Σε ποιόν ξηρό καρπό είχε το παιδί σας για πρώτη φορά κάποια αντίδραση;

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Καρύδι          | <input type="checkbox"/> Αμύγδαλο              |
| <input type="checkbox"/> Φιστίκι Αιγίνης | <input type="checkbox"/> Φιστίκι Αράπικο       |
| <input type="checkbox"/> Κάσιους         | <input type="checkbox"/> Άλλο _____            |
| <input type="checkbox"/> Φουντούκι       | <input type="checkbox"/> Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι |

8. Μετά τη διάγνωση της αλλεργίας, σας δόθηκαν οδηγίες και φάρμακα για την αντιμετώπιση επεισοδίων;

- Ναι  
 Όχι  
 Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι

Εάν όχι συνεχίστε στην ερώτηση 12.

9. Σημειώστε όλα όσα χρειάζεται. Τι φάρμακα σας δόθηκαν (σετ αντιμετώπισης);

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Αντιισταμινικά (πχ Xozal, Zirtek, Aerius, Atarax, Rupafin, Bilastin, Bilaz) | <input type="checkbox"/> Αδρεναλίνη (Anapen)   |
| <input type="checkbox"/> Κορτικοστεροειδή (πχ Medrol, Prezolon, Soldesanil)                          | <input type="checkbox"/> Άλλο _____            |
|  | <input type="checkbox"/> Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι |

10. Πόσο συχνά, εσείς ή το παιδί σας, έχετε το σετ αντιμετώπισης μαζί μας όταν βρίσκετε εκτός σπιτιού;

- |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0                        | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ποτέ 0% πιθανότητα       | Σχεδόν ποτέ              | Σπάνια                   | Μερικές φορές            | Τις περισσότερες φορές   | Σχεδόν πάντα             | Πάντα 100% πιθανότητα    |

11. Πόσο πιθανό είναι να χρησιμοποιήσετε, εσείς ή το παιδί σας, το σετ αντιμετώπισης σε επεισόδιο αλλεργίας;

0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ποτέ 0%πιθανότητα	Πολύ μικρή πιθανότητα	Μικρή πιθανότητα	Μέτρια πιθανότητα	Μεγάλη πιθανότητα	Πολύ μεγάλη πιθανότητα	Πάντα 100%πιθανότητα

12. Συμπληρώστε τον αριθμό. Πόσα επεισόδια αλλεργίας σε οποιονδήποτε ξηρό καρπό είχε το παιδί σας;

- Κανένα
- \_\_\_\_\_ επεισόδια
- Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι

Εάν κανένα συνεχίστε στην ερώτηση 22.

13. Συμπληρώστε τον αριθμό. Σε πόσα από τα επεισόδια αυτά θεωρείται ότι κινδύνεψε η ζωή του;

- Κανένα
- \_\_\_\_\_ επεισόδια
- Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι

14. Συμπληρώστε τον αριθμό. Σε πόσα από τα επεισόδια αυτά πιστεύετε ότι το παιδί σας θεωρεί ότι κινδύνεψε η ζωή του;

- Κανένα
- \_\_\_\_\_ επεισόδια
- Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι

15. Συμπληρώστε τον αριθμό. Πόσα επεισόδια αλλεργίας σε οποιονδήποτε ξηρό καρπό είχε το παιδί σας το τελευταίο έτος;

- Κανένα
- \_\_\_\_\_ επεισόδια
- Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι

Εάν κανένα συνεχίστε στην ερώτηση 18.

16. Συμπληρώστε τον αριθμό. Σε πόσα από τα επεισόδια που είχε το παιδί σας το τελευταίο έτος θεωρείται ότι κινδύνεψε η ζωή του;

- Κανένα
- \_\_\_\_\_ επεισόδια
- Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι

17. Συμπληρώστε τον αριθμό. Σε πόσα από τα επεισόδια που είχε το παιδί σας το τελευταίο έτος πιστεύετε ότι το παιδί σας θεωρεί ότι κινδύνεψε η ζωή του;

- Κανένα
- \_\_\_\_\_ επεισόδια
- Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι

18. Χρειάστηκε να γίνει στο παιδί σας ένεση αδρεναλίνης είτε στο νοσοκομείο είτε εκτός νοσοκομείου, σε κάποιο από τα επεισόδια;

- Όχι
- Ναι, στο νοσοκομείο
- Ναι, εκτός νοσοκομείου
- Ναι, και στο νοσοκομείο και εκτός νοσοκομείου
- Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι

Εάν όχι συνεχίστε στην ερώτηση 21.

19. Συμπληρώστε τον αριθμό. Σε πόσα επεισόδια χρειάστηκε να γίνει στο παιδί σας ένεση αδρεναλίνης;

- Κανένα
- \_\_\_\_\_ επεισόδια
- Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι

20. Συμπληρώστε τον αριθμό. Σε πόσα επεισόδια χρειάστηκε να γίνει στο παιδί σας ένεση αδρεναλίνης το τελευταίο έτος;

- Κανένα
- \_\_\_\_\_ επεισόδια
- Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι

21. Μπορείτε να δώσετε περισσότερες από μια απαντήσεις. Μετά την πρώτη αντίδραση σε ποιον/ποιους ξηρούς καρπούς είχε το παιδί σας κάποια αλλεργική αντίδραση;

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Καρύδι          | <input type="checkbox"/> Φιστίκι Αράπικο                     |
| <input type="checkbox"/> Φιστίκι Αιγίνης | <input type="checkbox"/> Άλλο (Συμπληρώστε όσους χρειάζεται) |
| <input type="checkbox"/> Κάσιους         | _____  |
| <input type="checkbox"/> Φουντούκι       | _____  |
| <input type="checkbox"/> Αμύγδαλο        |  |

22. Πόσο ικανοποιημένος είστε από τον τρόπο αντιμετώπισης της αλλεργίας του παιδιού σας;

- |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0                        | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Καθόλου (0%)             | Σχεδόν καθόλου           | Λίγο                     | Μέτρια                   | Αρκετά                   | Πολύ                     | Πάρα πολύ (100%)         |

23. Πόσο ικανοποιημένο πιστεύετε ότι είναι το παιδί σας από τον τρόπο αντιμετώπισης της αλλεργίας του;

- |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0                        | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Καθόλου (0%)             | Σχεδόν καθόλου           | Λίγο                     | Μέτρια                   | Αρκετά                   | Πολύ                     | Πάρα πολύ (100%)         |

24. Πόσο θα σας ενδιέφερε μια θεραπεία που θα προστάτευε το παιδί σας από αντιδράσεις αν κατά λάθος κατανάλωνε ξηρούς καρπούς;

- |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0                        | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Καθόλου (0%)             | Σχεδόν καθόλου           | Λίγο                     | Μέτρια                   | Αρκετά                   | Πολύ                     | Πάρα πολύ (100%)         |

25. Πόσο πιστεύετε ότι θα ενδιέφερε το παιδί σας μια θεραπεία που θα το προστάτευε από αντιδράσεις αν κατά λάθος κατανάλωνε ξηρούς καρπούς;

- |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0                        | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Καθόλου (0%)             | Σχεδόν καθόλου           | Λίγο                     | Μέτρια                   | Αρκετά                   | Πολύ                     | Πάρα πολύ (100%)         |

26. Πόσο θα σας ενδιέφερε μια θεραπεία που θα επέτρεπε στο παιδί σας να καταναλώνει ξηρούς καρπούς ελεύθερα, στην ποσότητα και τη συχνότητα που επιθυμεί;

0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καθόλου (0%)	Σχεδόν καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πολύ	Πάρα πολύ (100%)

27. Πόσο πιστεύετε ότι θα ενδιέφερε το παιδί σας μια θεραπεία που θα του επέτρεπε να καταναλώνει ξηρούς καρπούς ελεύθερα, στην ποσότητα και τη συχνότητα που επιθυμεί;

0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καθόλου (0%)	Σχεδόν καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πολύ	Πάρα πολύ (100%)

28. Θα ήσασταν διατεθειμένος να καταναλώνει το παιδί σας καθημερινά μικρή ποσότητα ξηρών καρπών, ως θεραπεία, ώστε να έχει προστασία από σοβαρές αντιδράσεις ή και να ξεπεράσει την αλλεργία του;

0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καθόλου (0%)	Σχεδόν καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πολύ	Πάρα πολύ (100%)

29. Πιστεύετε ότι το παιδί σας θα ήταν διατεθειμένο να καταναλώνει καθημερινά μικρή ποσότητα ξηρών καρπών ώστε να έχει προστασία από σοβαρές αντιδράσεις ή και να ξεπεράσει την αλλεργία του;

0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καθόλου (0%)	Σχεδόν καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πολύ	Πάρα πολύ (100%)

30. Αν κατά τη διάρκεια μιας τέτοιας θεραπείας υπήρχε πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων (όπως πόνος στην κοιλιά, έμετος, βήχας, φαγούρα στο στόμα ή στο σώμα), οι οποίες κατά κανόνα είναι ηπιότερες και πιο ελεγχόμενες από τις αντιδράσεις που μπορεί να συμβούν τυχαία) πόσο θα επηρεαζόταν η απόφασή σας να ακολουθήσει το παιδί σας τη θεραπεία;

- Δεν θα δεχόμουν καμία αλλεργική αντίδραση
- Θα δεχόμουν λίγες, ήπιες αντιδράσεις
- Θα δεχόμουν αρκετές αντιδράσεις αρκεί να πετύχει η θεραπεία
- Δεν θα είχα πρόβλημα με οτιδήποτε αντιδράσεις

31. Πόσο πιστεύετε ότι θα επηρεαζόταν το παιδί σας στο να ακολουθήσει τη θεραπεία, αν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφάνιζε αντιδράσεις (κατά κανόνα ηπιότερες και πιο ελεγχόμενες από αυτές που μπορεί να συμβούν τυχαία);

- Δεν θα δεχόταν καμία αλλεργική αντίδραση
- Θα δεχόταν λίγες, ήπιες αντιδράσεις
- Θα δεχόταν αρκετές αντιδράσεις αρκεί να πετύχει η θεραπεία
- Δεν θα είχε πρόβλημα με οτιδήποτε αντιδράσεις

32. Η χρονική διάρκεια που θα έπρεπε να ακολουθήσει το παιδί σας τη θεραπεία πόσο θα επηρέαζε την απόφασή σας να ακολουθήσει το παιδί σας τη θεραπεία αυτή;

- Δε θα δεχόμουν καμία θεραπεία διάρκειας μεγαλύτερης του έτους
- Θα δεχόμουν θεραπεία διάρκειας 1-2 ετών
- Θα δεχόμουν θεραπεία διάρκειας 2-5 ετών
- Δε θα είχα πρόβλημα με τη διάρκεια της θεραπείας

33. Πόσο πιστεύετε θα επηρεαζόταν το παιδί σας στο να ακολουθήσει τη θεραπεία, από τη διάρκεια της θεραπείας;

- Δε θα δεχόταν καμία θεραπεία διάρκειας μεγαλύτερης του έτους
- Θα δεχόταν θεραπεία διάρκειας 1-2 ετών
- Θα δεχόταν θεραπεία διάρκειας 2-5 ετών
- Δε θα είχε πρόβλημα με τη διάρκεια της θεραπείας

34. Πόσο θα σας ενδιέφερε η συμμετοχή του παιδιού σας σε πρόγραμμα για την αξιολόγηση θεραπείας της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς;

0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καθόλου (0%)	Σχεδόν καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πολύ	Πάρα πολύ (100%)

35. Πόσο πιστεύετε ότι θα ενδιέφερε το παιδί σας η συμμετοχή του σε πρόγραμμα για την αξιολόγηση θεραπείας της αλλεργίας στους ξηρούς καρπούς;

0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καθόλου (0%)	Σχεδόν καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πολύ	Πάρα πολύ (100%)



## ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΞΗΡΟΥΣ ΚΑΡΠΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

36. Πόσο επηρεάζει την καθημερινή σας ζωή (πρέπει να προσέχετε τί τρώει το παιδί σας, να διαβάζετε τις ετικέτες, να περιορίζετε τις διατροφικές σας επιλογές, να μαγειρεύετε ξεχωριστά φαγητά) η αλλεργία του παιδιού σας στους ξηρούς καρπούς;

0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καθόλου (0%)	Σχεδόν καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πολύ	Πάρα πολύ (100%)

37. Πόσο πιστεύετε ότι επηρεάζεται το παιδί σας στην καθημερινή του ζωή (πρέπει να τρώει χωριστά φαγητά, περιορίζει τις διατροφικές του επιλογές, να προσέχει τί τρώει) από την αλλεργία του στους ξηρούς καρπούς;

0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καθόλου (0%)	Σχεδόν καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πολύ	Πάρα πολύ (100%)

38. Πόσο επηρεάζει την κοινωνική σας ζωή (αποδοχή κερασμάτων, συμμετοχή σε γιορτές, προσκλήσεις σε δείπνο) η αλλεργία του παιδιού σας στους ξηρούς καρπούς;

0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καθόλου (0%)	Σχεδόν καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πολύ	Πάρα πολύ (100%)

39. Πόσο πιστεύετε ότι επηρεάζεται η κοινωνική ζωή του παιδιού σας (συμμετοχή σε πάρτι, σχολικές γιορτές, ομαδικά παιχνίδια) από την αλλεργία του στους ξηρούς καρπούς;

0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καθόλου (0%)	Σχεδόν καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πολύ	Πάρα πολύ (100%)

40. Πόσο φοβάστε/ανησυχείτε ότι μπορεί να πάθει το παιδί σας μια αλλεργική αντίδραση από τυχαία κατανάλωση ξηρών καρπών;

0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Καθόλου (0%)	Σχεδόν καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πολύ	Πάρα πολύ (100%)



- Δε γνωρίζω/ Δε θυμάμαι

46. Έχει το παιδί σας αλλεργία σε φάρμακα, διαγνωσμένη από γιατρό;

- Ναι
- Όχι
- Δε γνωρίζω/ Δε θυμάμαι

47. Έχει το παιδί σας αλλεργία σε τσιμπήματα εντόμων (μέλισσα ή σφήκα), διαγνωσμένη από γιατρό;

- Ναι
- Όχι
- Δε γνωρίζω/ Δε θυμάμαι

48. Έχει το παιδί σας αλλεργικό άσθμα, διαγνωσμένο από γιατρό;

- Ναι
- Όχι
- Δε γνωρίζω/Δε θυμάμαι

Σε περίπτωση που δεν έχει άσθμα το παιδί σας, αγνοείστε τις ερωτήσεις 49-50

49. Μπορείτε να επιλέξετε περισσότερες από μια απαντήσεις. Τι θεραπεία λαμβάνει το παιδί σας για τον έλεγχο του άσθματός του το τελευταίο έτος?

a. β<sub>2</sub>-διεγέρτη κατ' επίκληση (aerolin/foster)

- Ναι, ≤2 μέρες/εβδομάδα
- Ναι, >2 μέρες/εβδομάδα
- Όχι

b. Καθημερινή αγωγή.

- Ναι
- Όχι

Εάν ναι, συμπληρώστε το όνομα και τη δόση των φαρμάκων που λαμβάνει το παιδί σας καθημερινά

Φάρμακο	Δόση (π.χ 1 χάπι, 2 εισπνοές)	Συχνότητα (π.χ. πρωί και βράδυ)

50. Σημειώστε όλα όσα ισχύουν. Τον τελευταίο μήνα το παιδί σας:

- a. Είχε συμπτώματα άσθματος κατά τη διάρκεια της ημέρας συχνότερα από 2 φορές την εβδομάδα;
- Ναι
  - Όχι
  - Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι
- b. Ξύπνησε από το άσθμα του κατά τη διάρκεια της νύχτας;
- Ναι
  - Όχι
  - Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι
- c. Χρειάστηκε να πάρει ανακουφιστική αγωγή περισσότερες από 2 φορές την εβδομάδα;
- Ναι
  - Όχι
  - Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι
- d. Αναγκάστηκε να περιορίσει τις δραστηριότητές του λόγω του άσθματος;
- Ναι
  - Όχι
  - Δε γνωρίζω/δε θυμάμαι