

ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΣ

Χ.Γκράτζιου

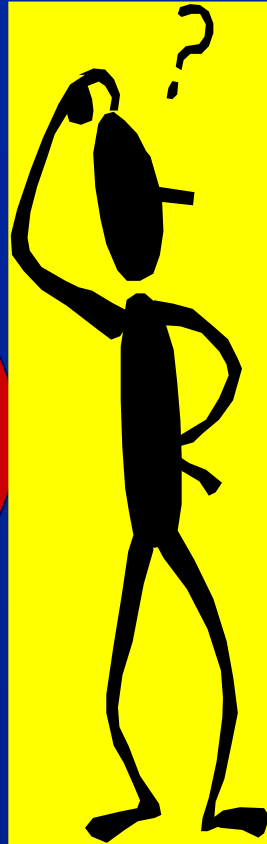
Πνευμονολογος

Επικ Καθηγ/τρια Παν/μιου Αθηνών

Κέντρο Ασθματος και Αλλεργίας

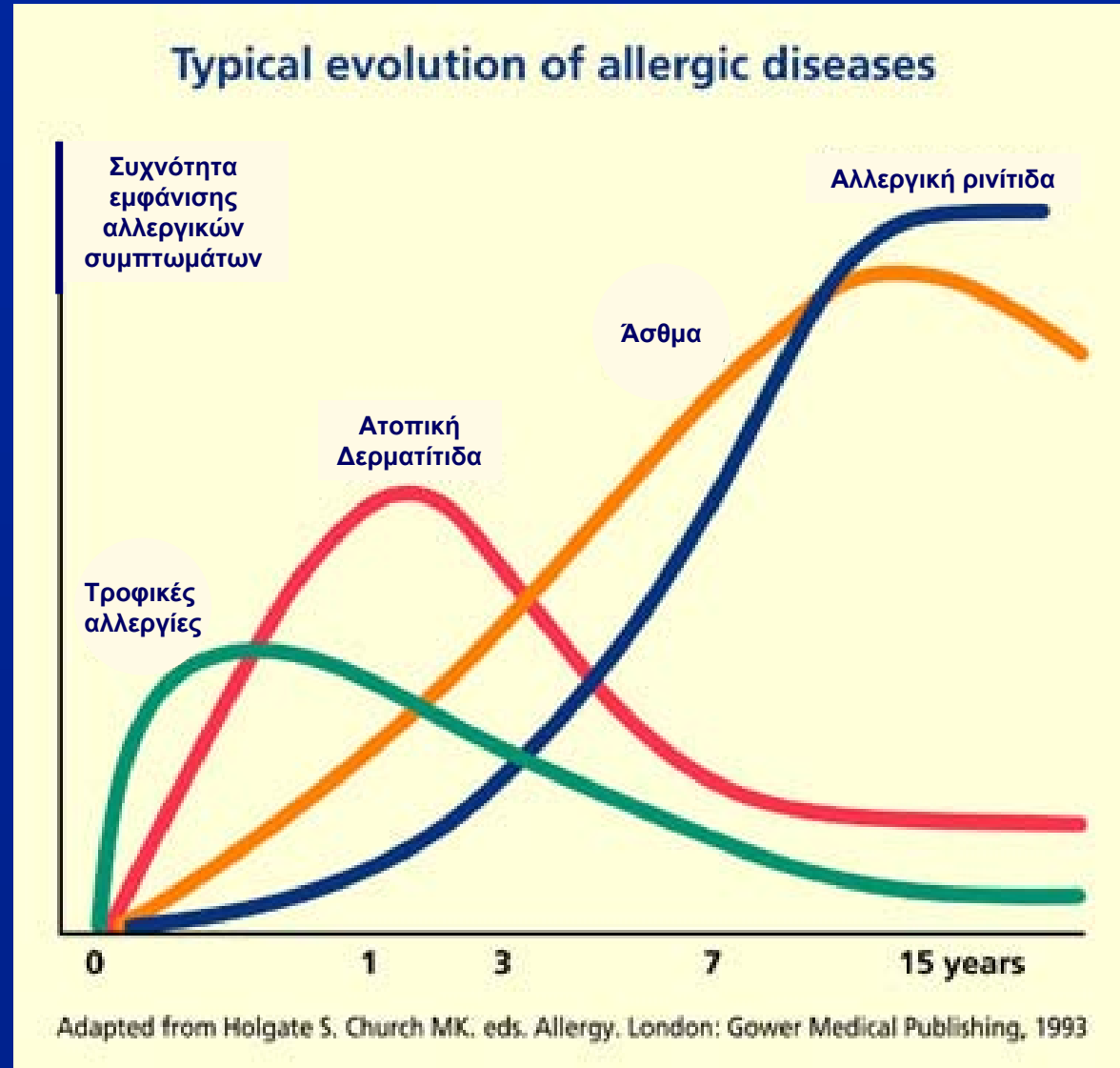
Ευγενίδειο Θεραπευτήριο

ΑΣΘΜΑ



**ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ
ΡΙΝΙΤΙΔΑ**

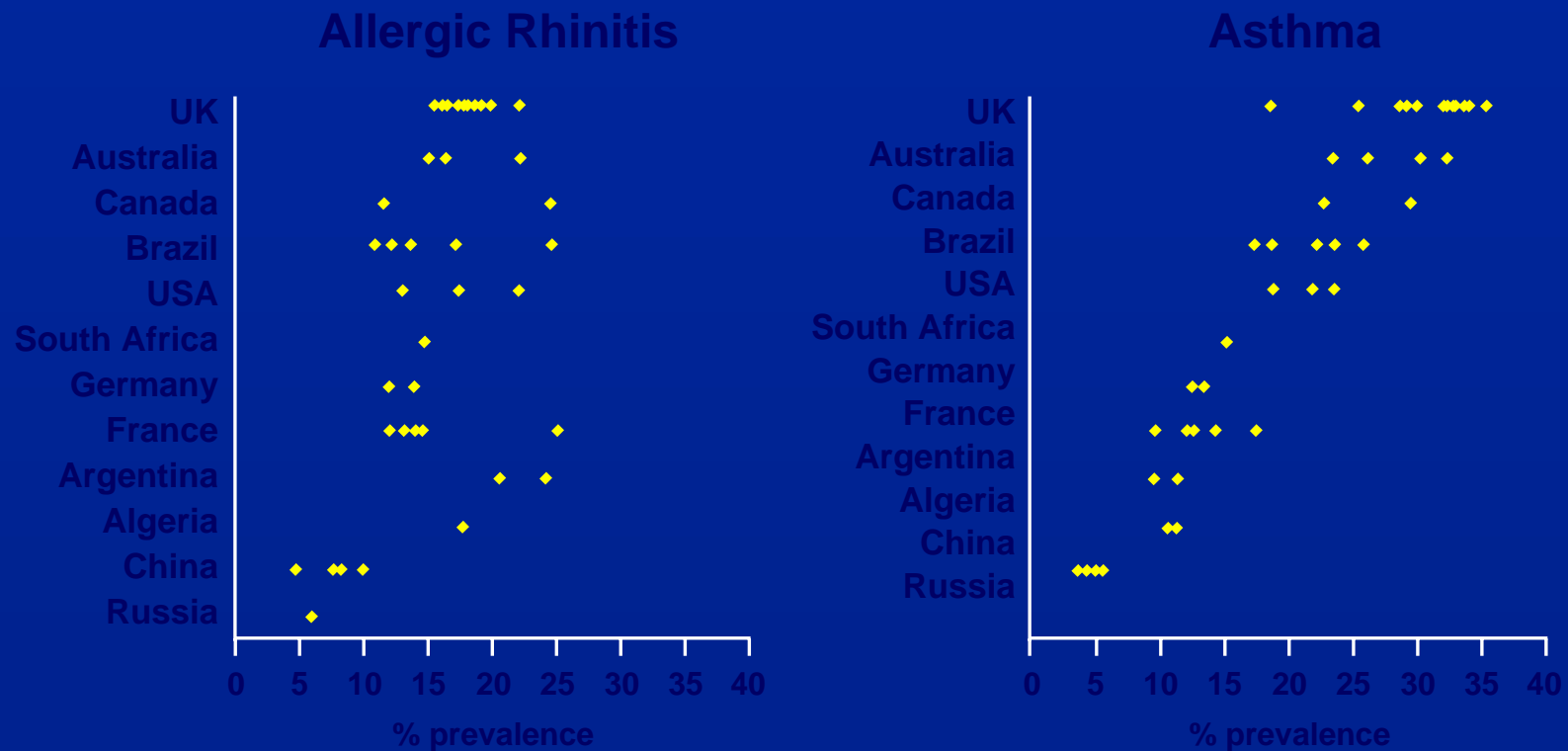
Συχνότητα εμφάνισης Αλλεργικών παθήσεων



Ομοιότητες μεταξύ ρινίτιδας και άσθματος

- **Επιδημιολογία**
- **Παθοφυσιολογία**
- **Κλινικές εκδηλώσεις**
- **Θεραπευτική αντιμετώπιση**

Allergic Rhinitis and Asthma Have Similar Prevalence Patterns

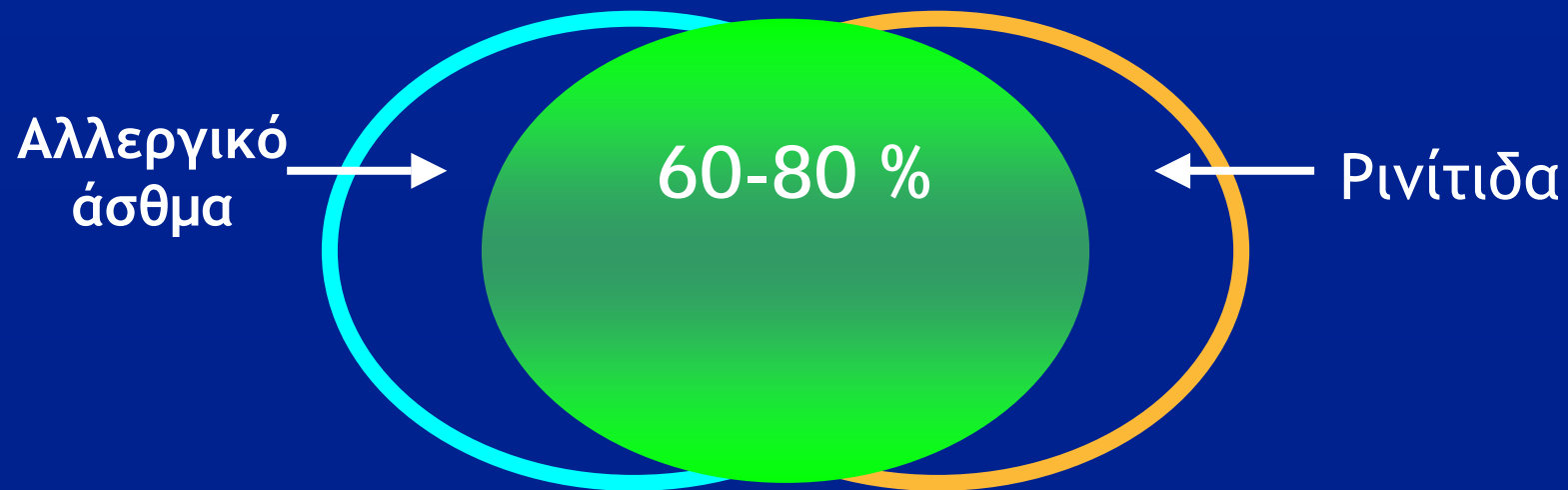


Study of worldwide prevalence of atopic diseases in 463,801 children 13–14 years of age. Children self-reported symptoms over 12 months using questionnaires.

Adapted from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-1232.

Συσχέτιση μεταξύ ρινίτιδας και άσθματος

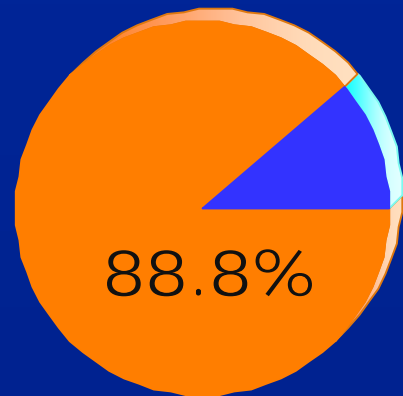
- Συχνή συνύπαρξη και των δύο κλινικών συνδρόμων
- 60- 80% των πασχόντων από αλλεργικό άσθμα αναμένεται να έχουν ταυτόχρονα και ρινίτιδα



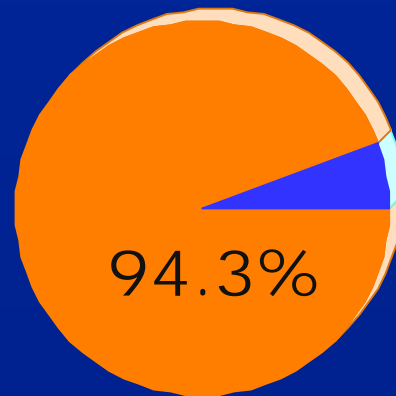
Rhinitis symptoms in patients with asthma

(two or more symptoms, seasonal or year-round,
in the absence of a cold or flu)

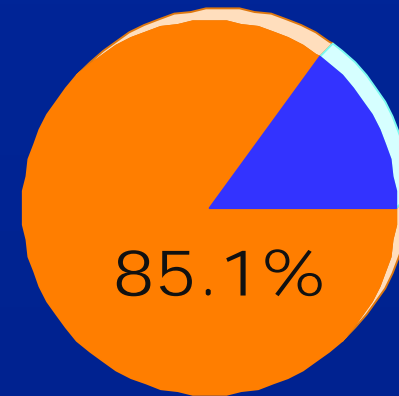
ADOLESCENT
ASTHMA STUDY
n = 125



ADULT
ASTHMA DATABASE
n = 348

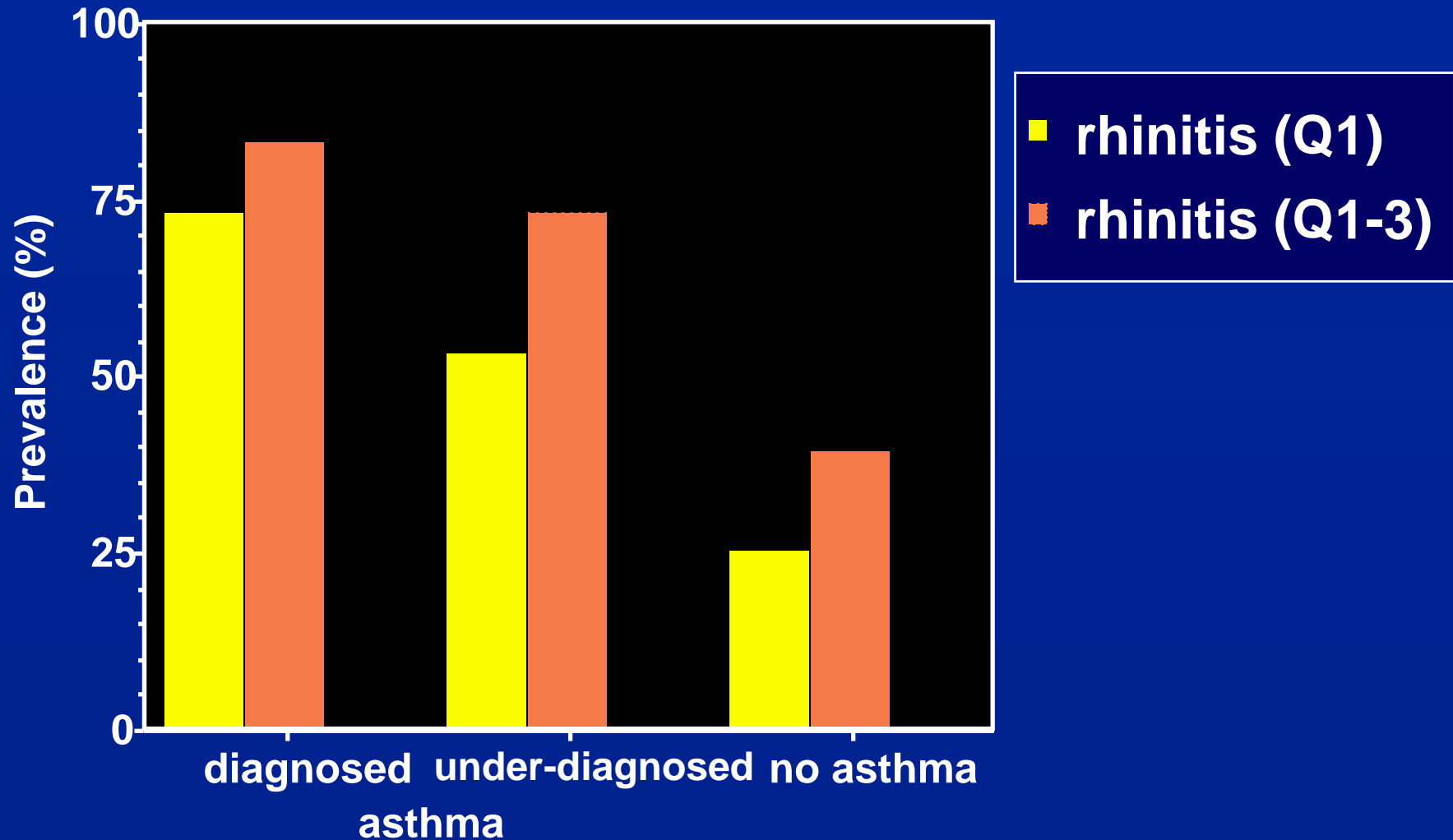


COLLABORATIVE
STUDIES FOR THE
GENETICS OF ASTHMA
n = 168



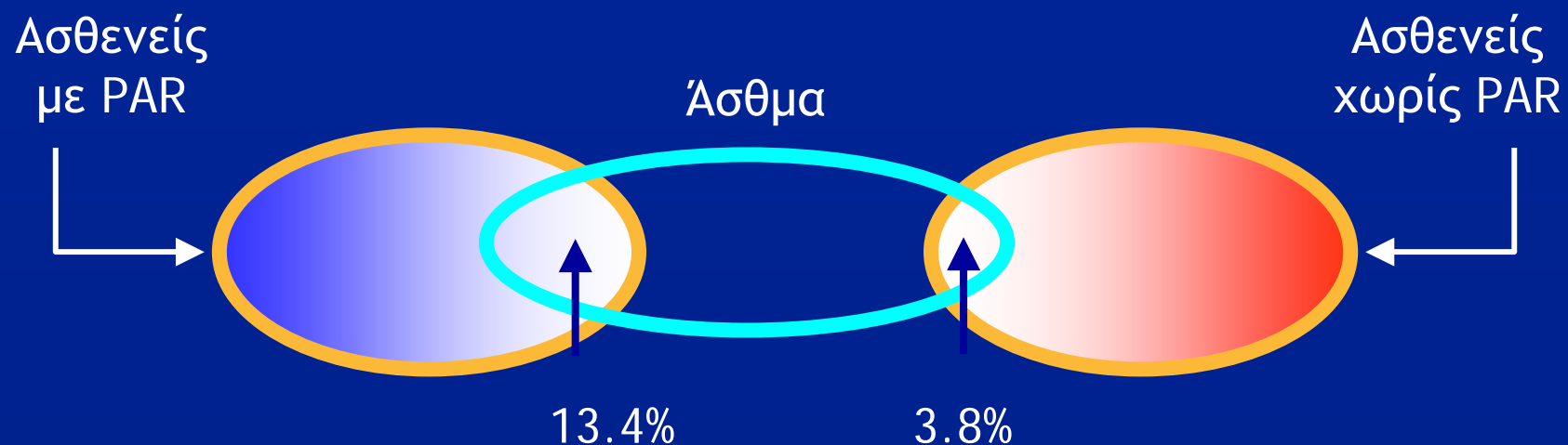
Prevalence of rhinitis in asthma- ECRHS study

Leynaert et al, J Allergy Clin Immunol 2004



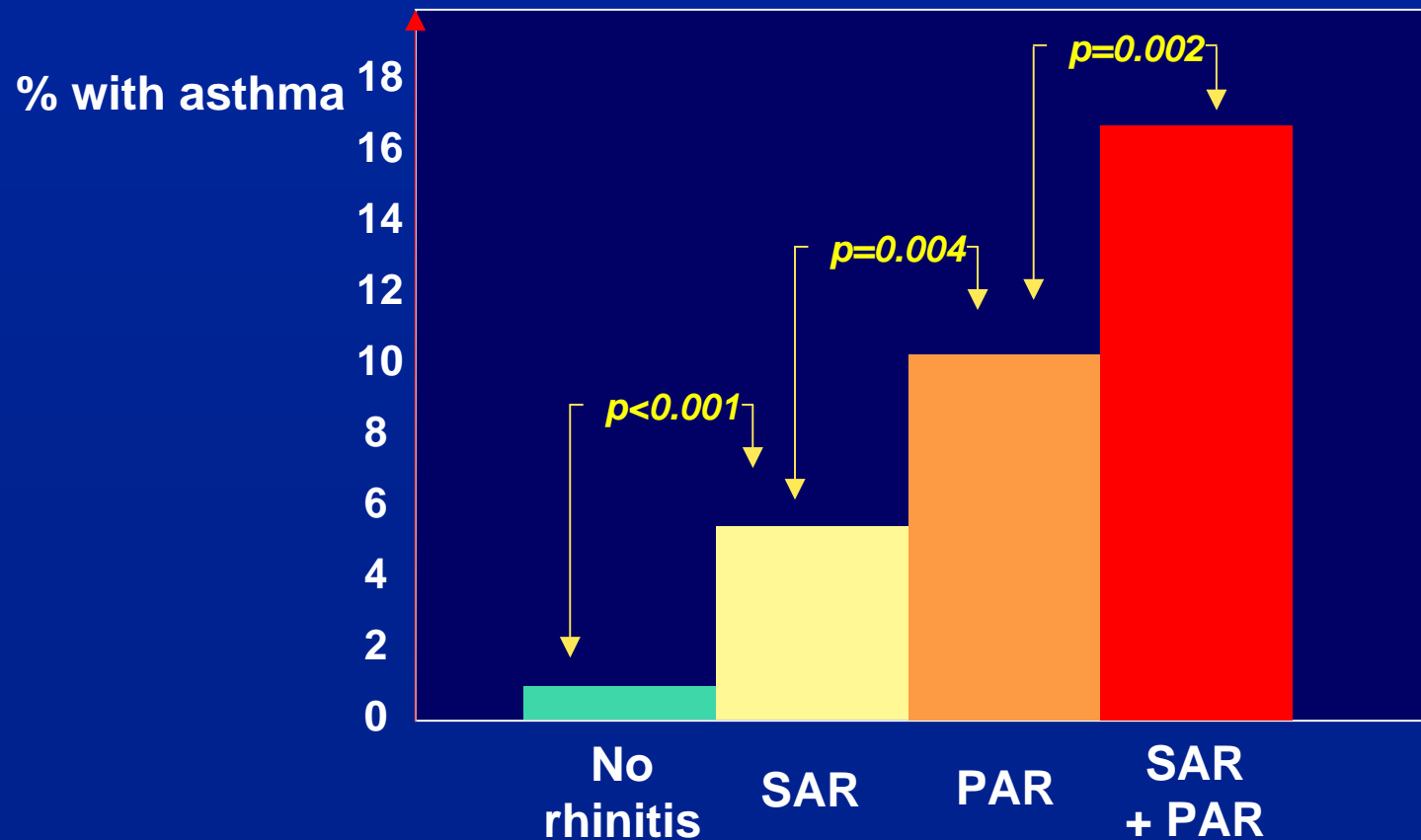
Συσχέτιση μεταξύ ρινίτιδας και άσθματος

– Άσθμα παρατηρείται στο 13.4% των ασθενών με χρόνια ρινίτιδα (PAR) έναντι 3.8% αυτών χωρίς ρινίτιδα



Asthma prevalence in rhinitis patients

Leynaert et al, J Allergy Clin Immunol 2004



Συνδέσεις μεταξύ ρινίτιδας και άσθματος

Ομοφωνία ARIA

Η αλλεργική ρινίτιδα θα πρέπει να θεωρείται παράγοντας κινδύνου για το άσθμα



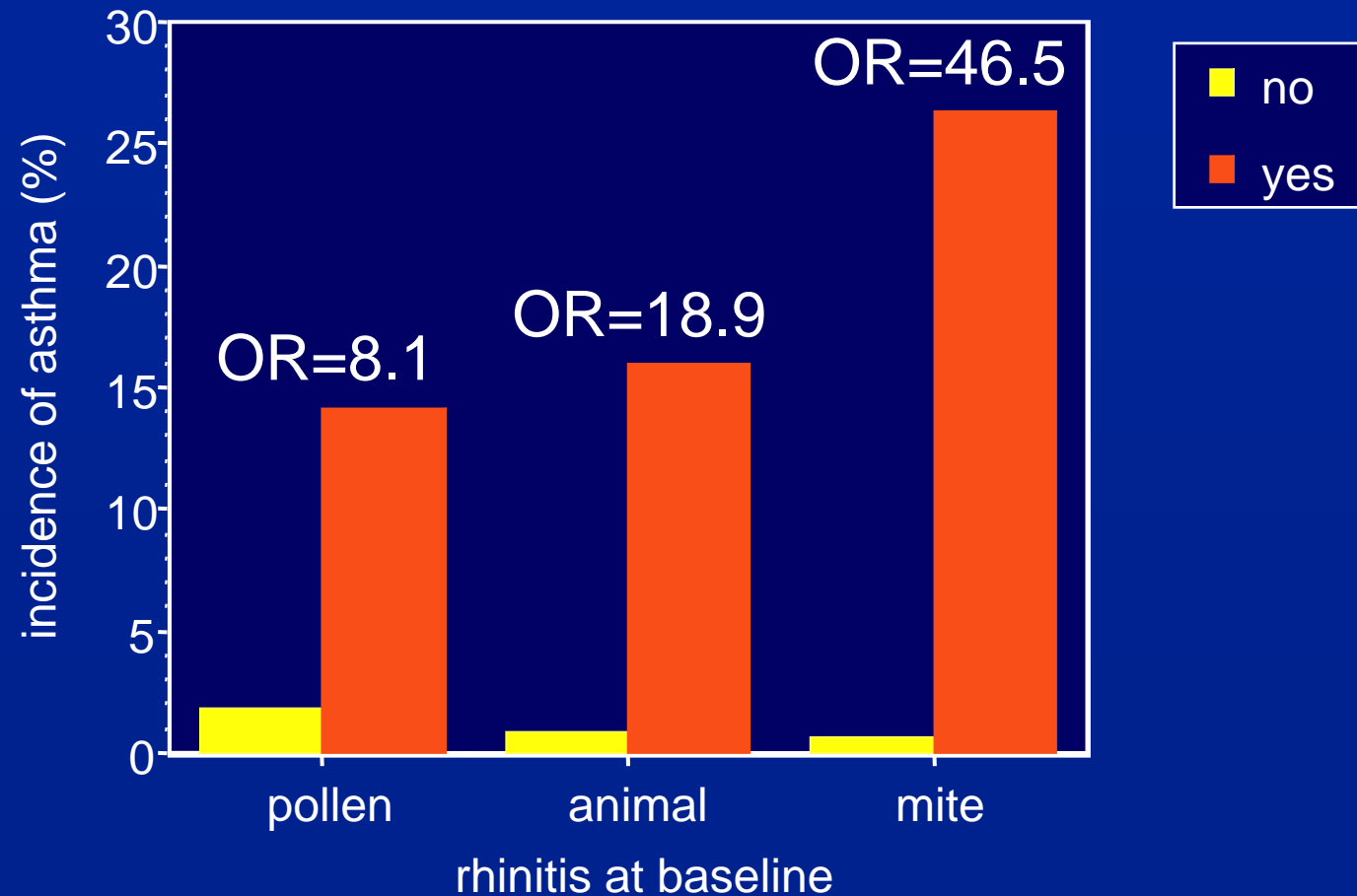
Αλλεργική ρινίτιδα → x 3 κίνδυνος άσθματος

Rhinitis is a risk factor for asthma

The Copenhagen Allergy Study

Linneberg et al, Allergy 2002

- 734 subjects
- 15-69 yr
- Followed from 1990 to 1998

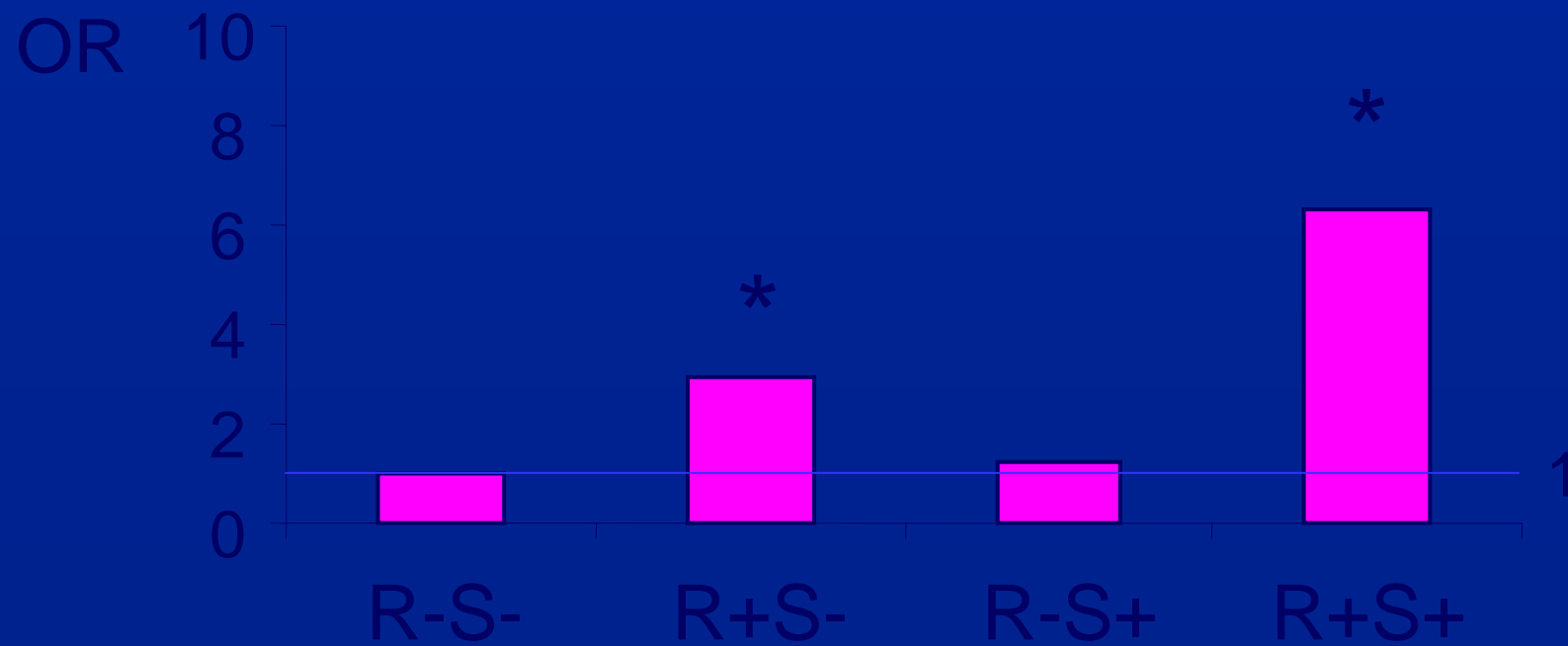


RHINITIS IS A RISK FACTOR FOR ASTHMA IN ADULTS

Epidemiological evidence

Reference	Age	Sample Size	Study Design	O.R. for asthma
Huovinen et al. Chest 1999	18-45	11,540 Finland	Gen. Population – twin cohort Questionnaire Prospective cohort study – 1975/81/90	3.2 (1.5-7.7)
Plaschke et al. AJRCCM 2000	20-44	1,370 Sweden	Gen. Population – random sample Questionnaire Prospective – two stages 1990/93	4.9 (2.3-10.4)
Montnémyery et al. ERJ 2001	20-59	8,469 South Sweden	Gen. Population - random sample Questionnaire Cross-sectional	3.61 (2.98-4.38)
Guerra et al. JACI 2002	20-75	2,350 Arizona (US)	Gen. Population – nested case-control Questionnaire Prospective – multiple stages 1972-92	4.13 (2.88-5.92)
Leynaert et al. JACI 2004	20-44	10,210 Europe	Gen. Population – random sample Questionnaire Cross-sectional	7.03 (6.25-7.91)

Συνδέσεις μεταξύ ρινίτιδας ιγμορίτιδας και άσθματος



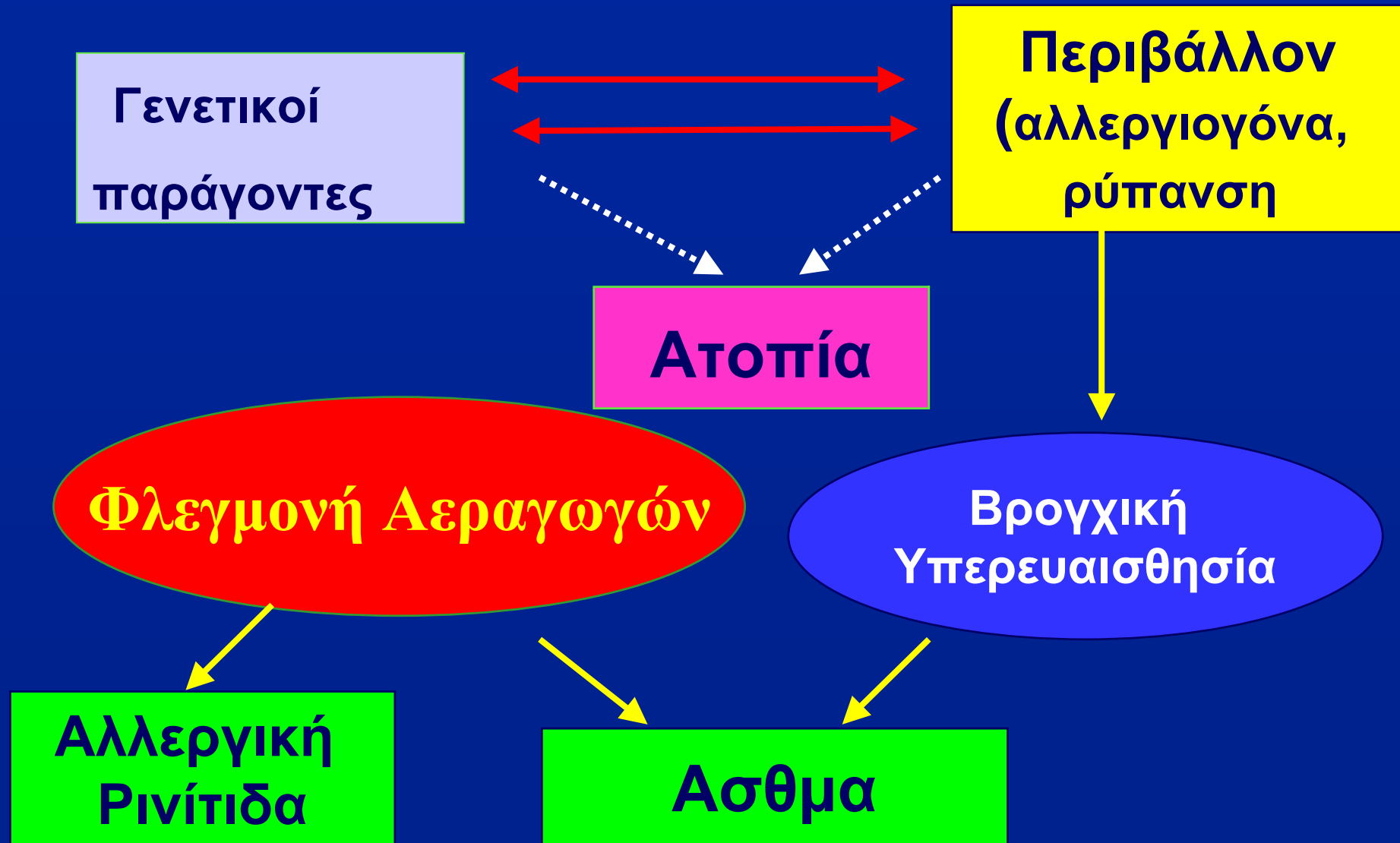
* $p < 0.001$

Guerra, J Allergy Clin Immunol 2002

Ομοιότητες μεταξύ ρινίτιδας και άσθματος

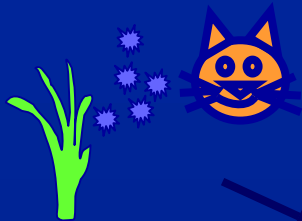
- **Επιδημιολογία**
- **Παθοφυσιολογία**
- **Κλινικές εκδηλώσεις**
- **Θεραπευτική αντιμετώπιση**

Ασθμα και Αλλεργική Ρινίτιδα Παθοφυσιολογία



Ασθμα και Αλλεργική Ρινίτιδα Παθοφυσιολογία

Environmental factors



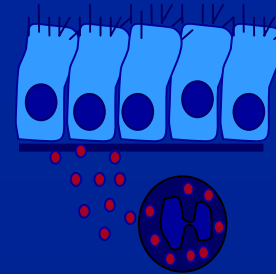
Atopic sensitization



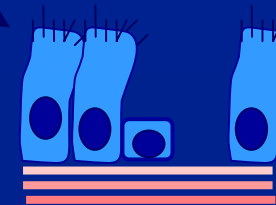
Genetic factors



Mucosal inflammation



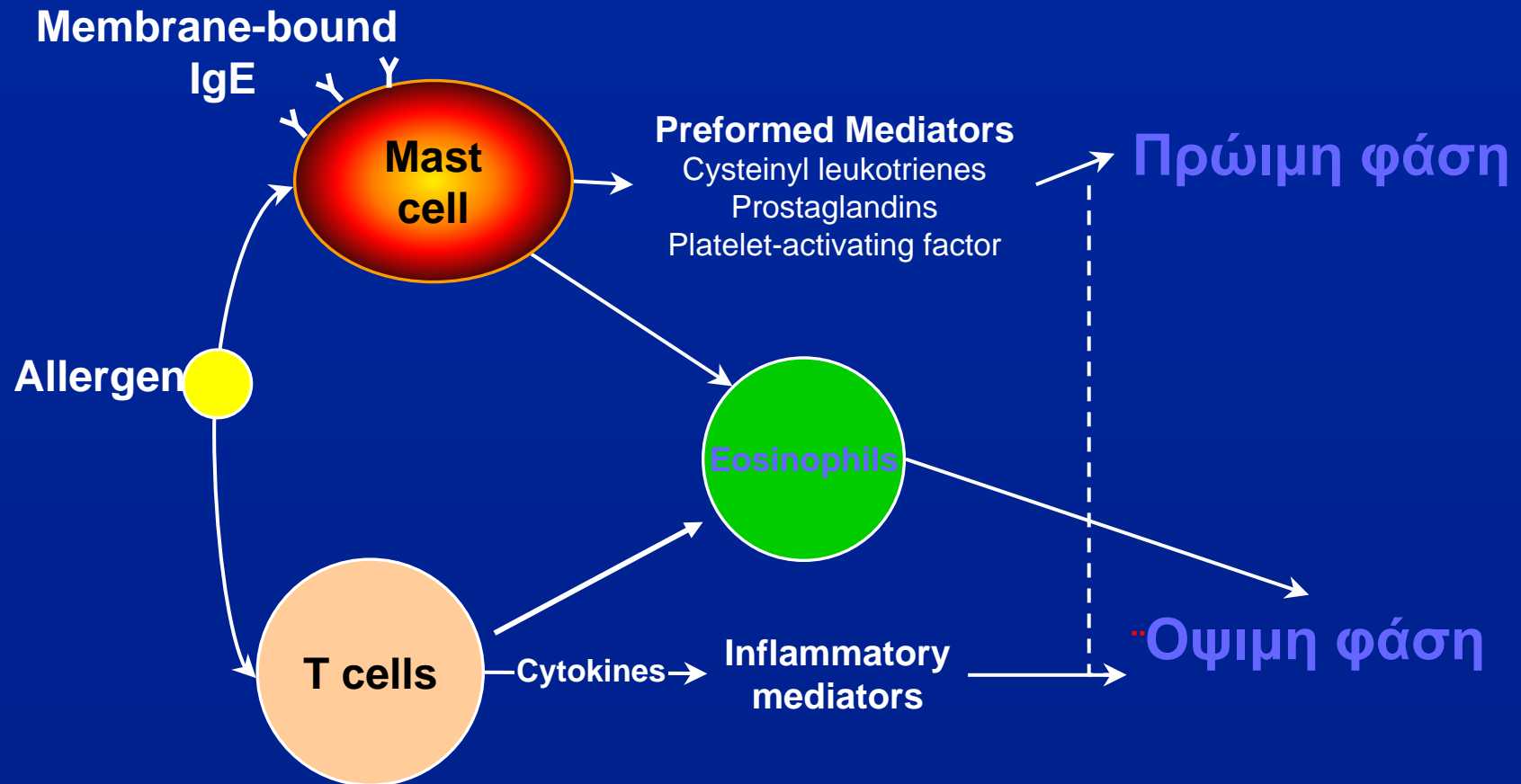
Phenotype



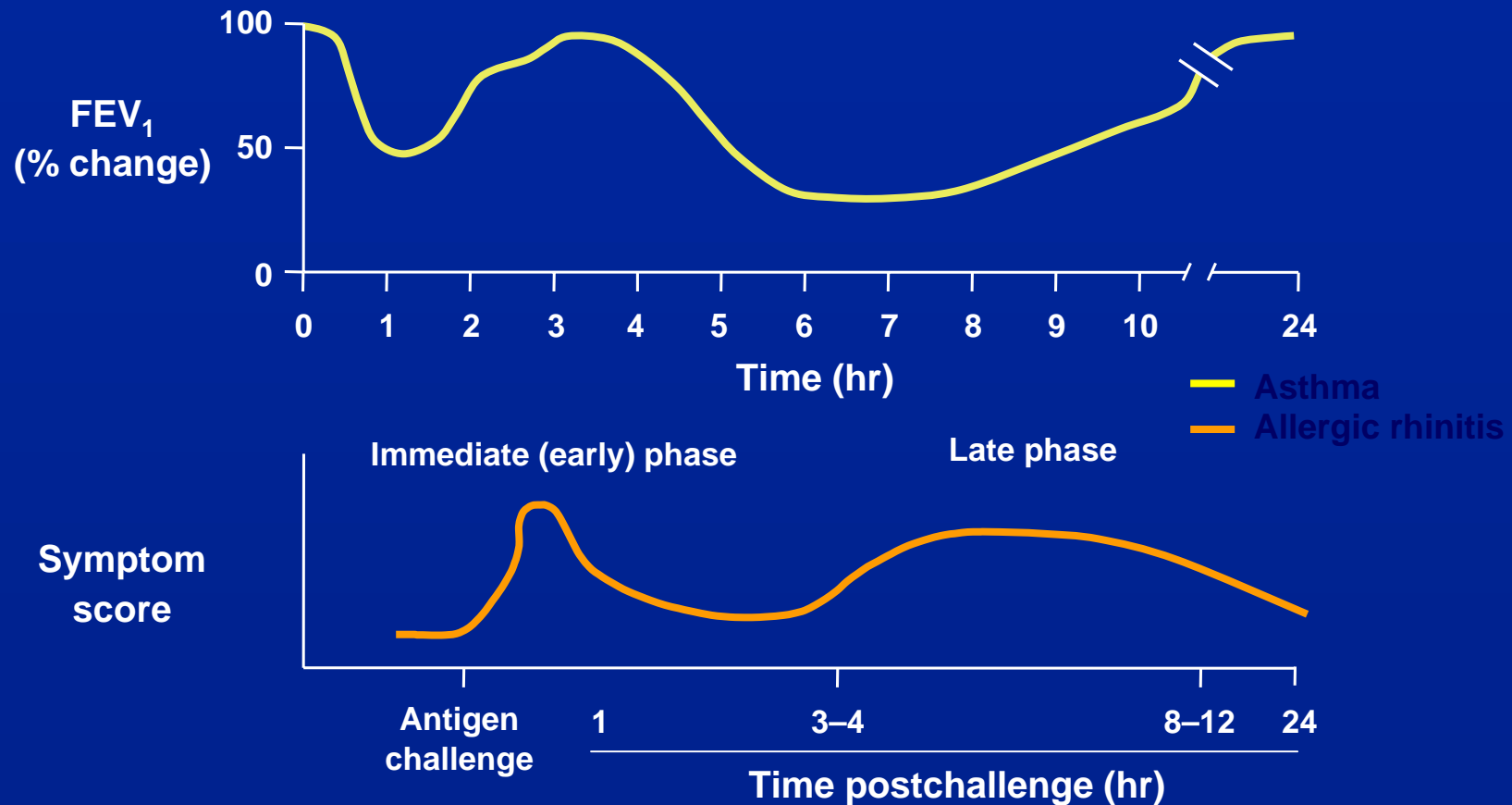
Structural changes



Φλεγμονώδης απάντηση σε αλλεργιογόνα



Allergic Rhinitis and Asthma Have Similar Early- and Late-Phase Responses

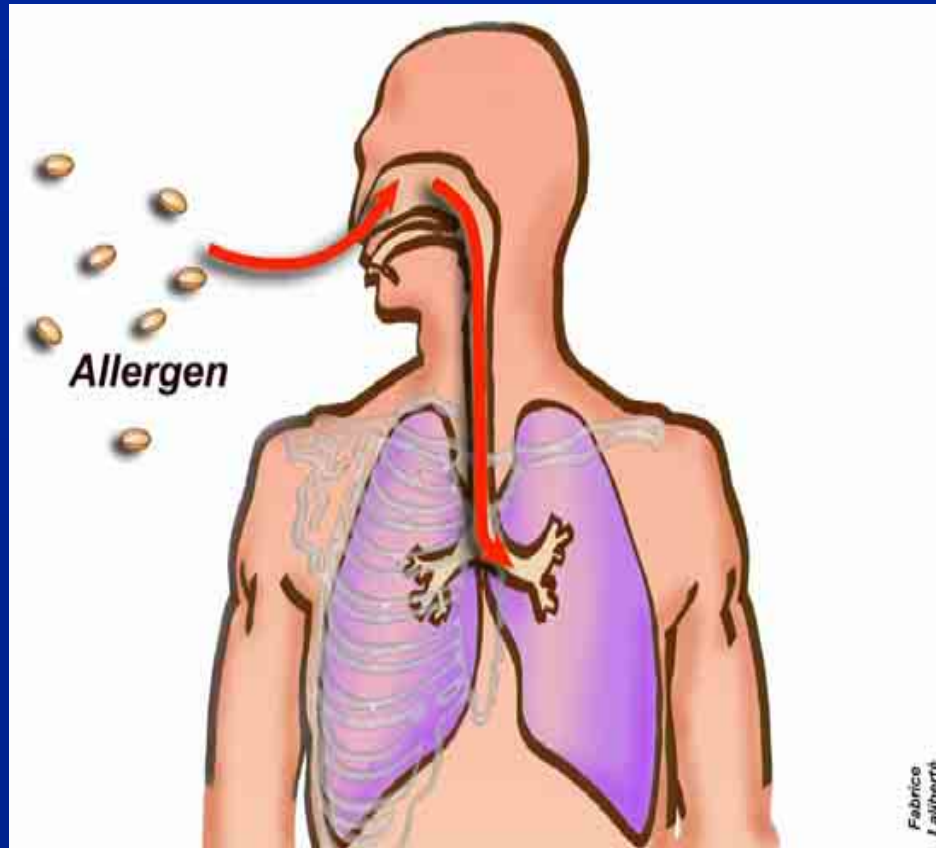


Adapted from Varner AE, Lemanske RF Jr. In: *Asthma and Rhinitis*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 2000:1172-1185; Togias A *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 pt 2):S599-S604.

Ασθμα και Αλλεργική Ρινίτιδα Κοινή Παθοφυσιολογία

- Η φλεγμονώδης αντίδραση είναι η ίδια στο επίπεδο της ρινός και των βρόγχων:
 - Κοινοί διαμεσολαβητές (ισταμίνη, Th2 κυτοκίνες, χυμοκίνες, μόρια προσκόλλησης) και κοινά κύτταρα δράσης (ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα, Tα-λεμφοκύτταρα)
- Ο τρόπος απάντησης είναι επίσης ίδιος:
 - **Πρώιμη και όψιμη απάντηση**

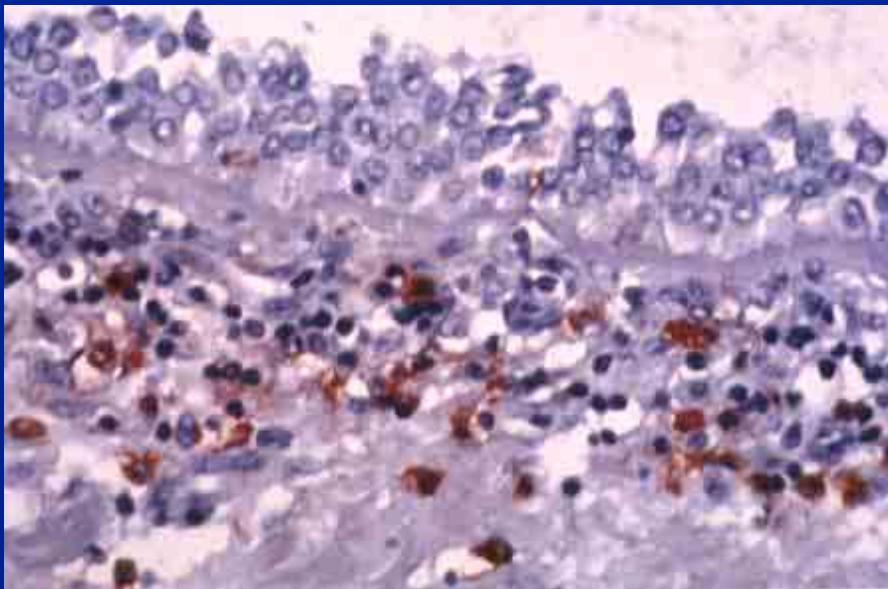
Άσθμα και Αλλεργική ρινίτις



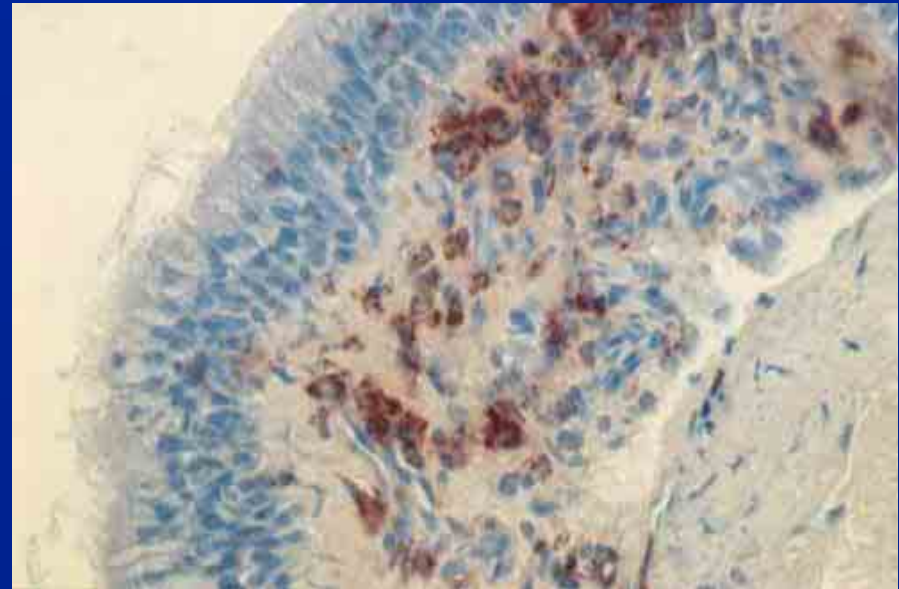
1. Κοινά χαρακτηριστικά φλεγμονής ρινικού βλεννογόνου και βρόγχων

Eosinophils (EG2+cells) in biopsies of asthmatics in bronchi and in the nose

Bronchial mucosa

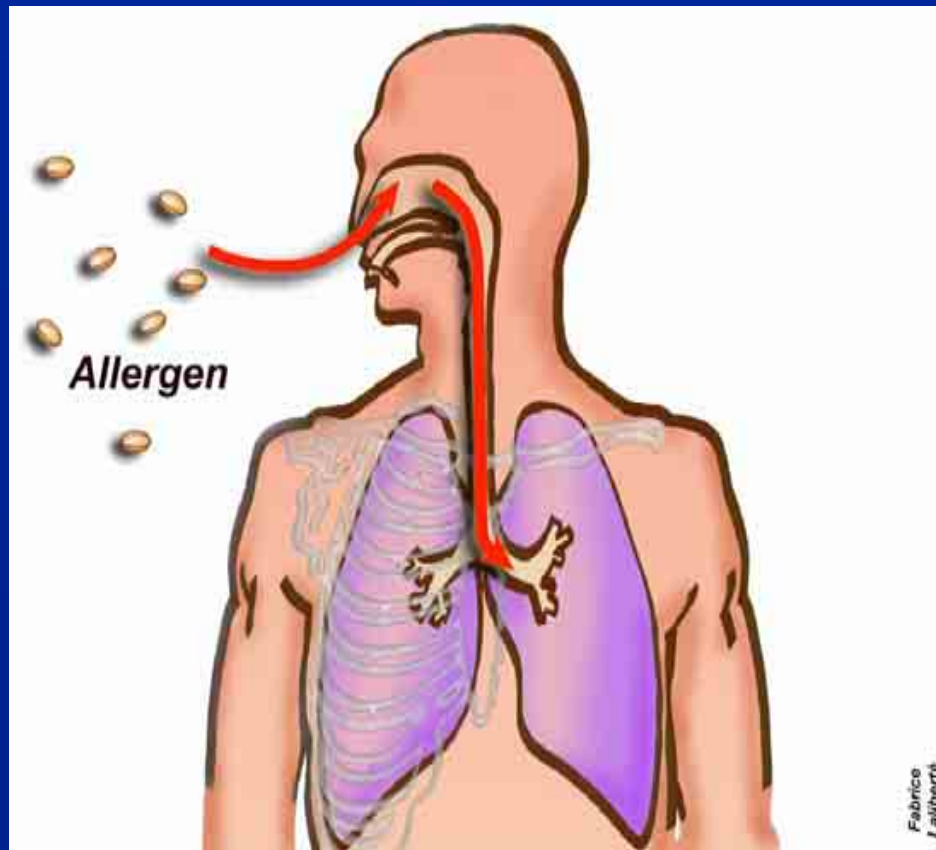


Nasal mucosa



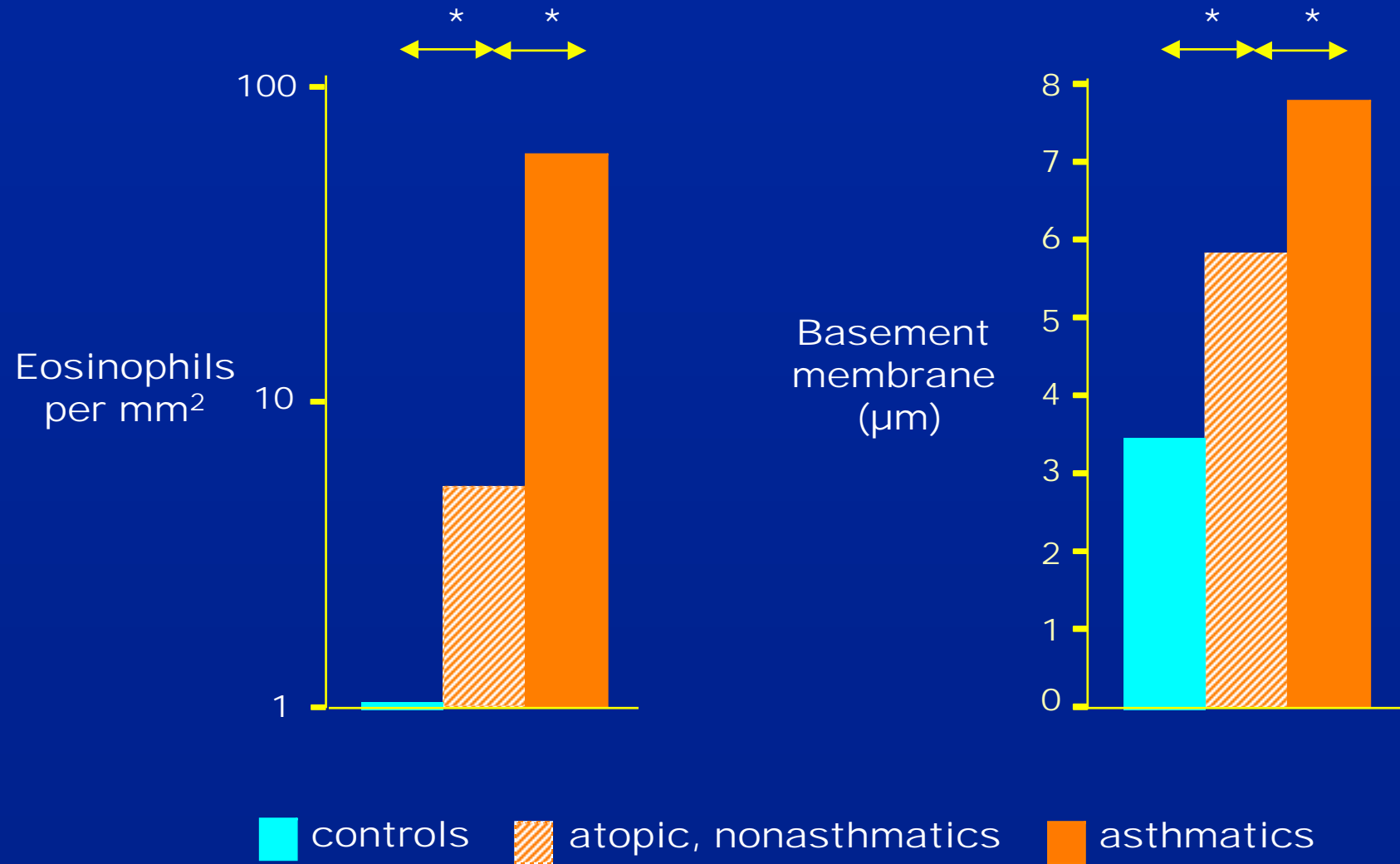
Bousquet J *et al.* N Engl J Med 1990 Chanez P *et al.* Am J Respir Crit Care Med 1999

Άσθμα και Αλλεργική ρινίτις



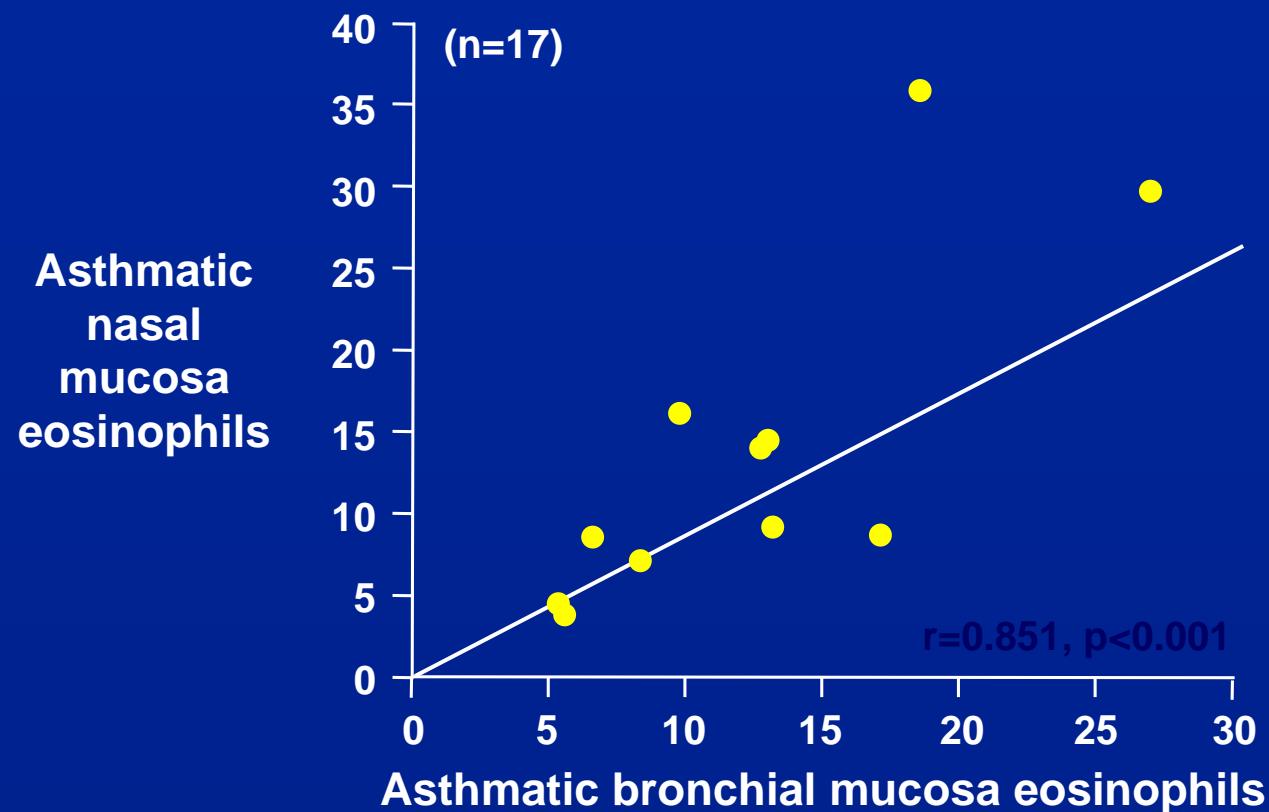
1. Κοινά χαρακτηριστικά φλεγμονής ρινικό βλεννογόνο και βρόγχων
 - Φλεγμονή ρινικού βλεννογόνου και στο άσθμα
 -

Bronchial inflammation in atopy



Djukanovic R et al. *Eur Respir J* 1992

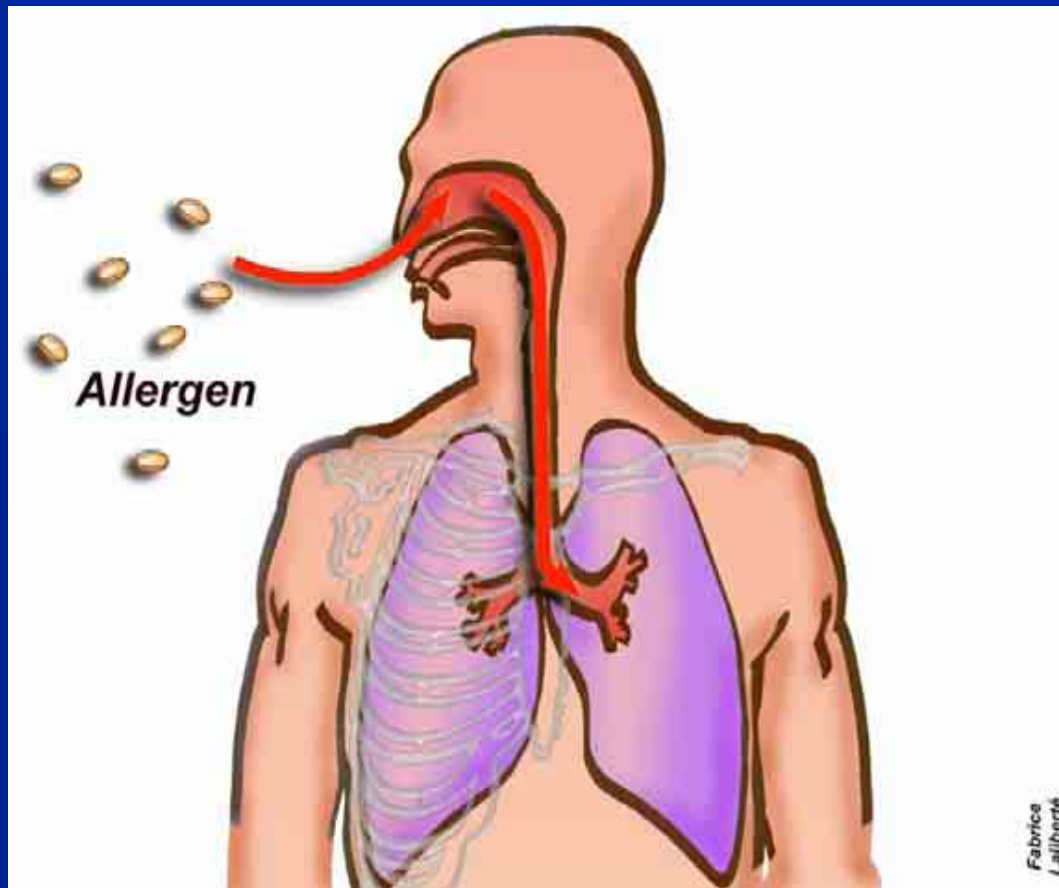
Inflammatory Changes in the Nasal and Bronchial Mucosa Are Correlated



Study of whether nasal mucosal inflammation exists in asthma regardless of the presence of allergic rhinitis in atopic subjects 20 to 66 years of age.

Adapted from Gaga M et al *Clin Exp Allergy* 2000;20:663-669.

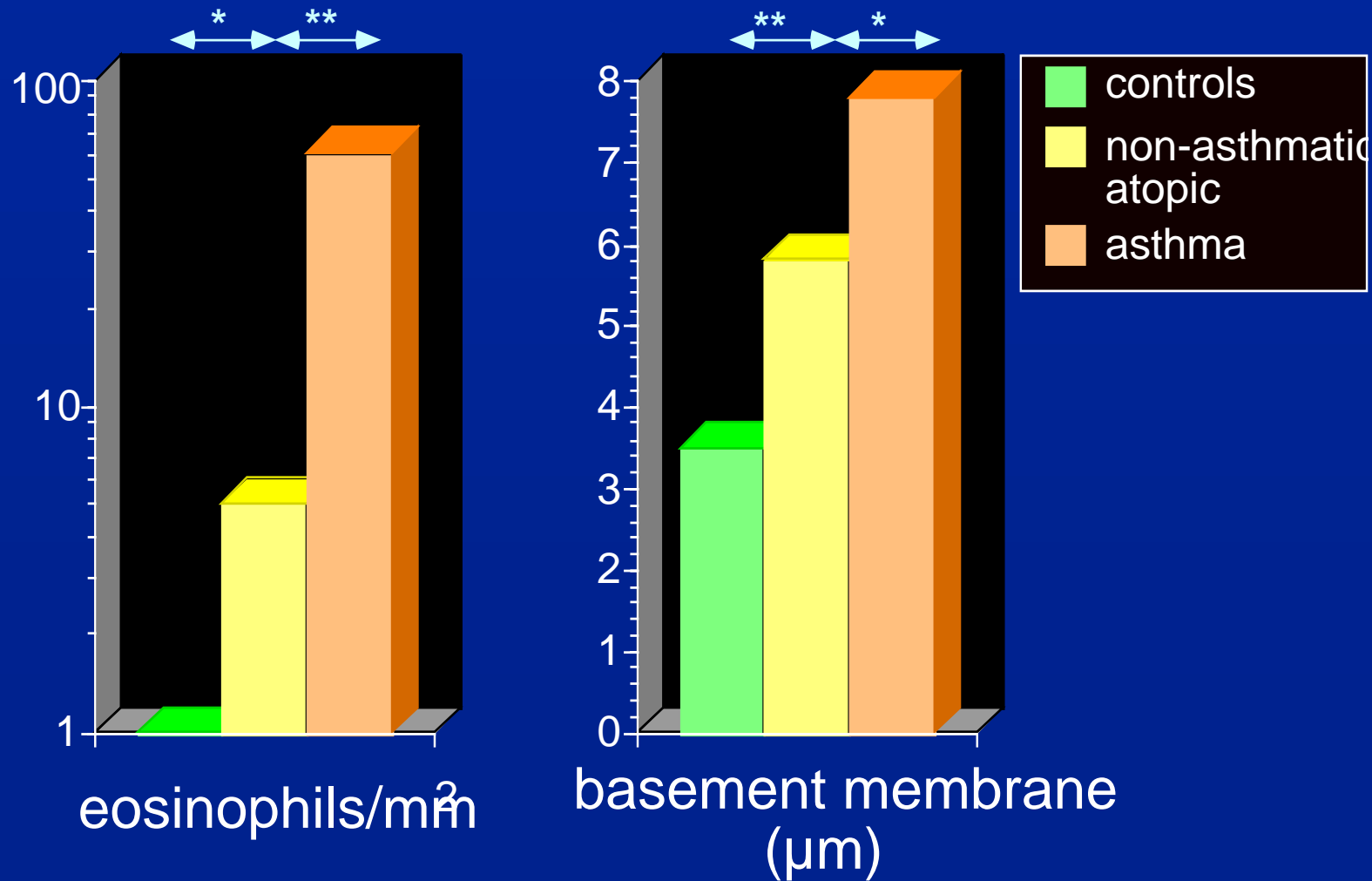
Άσθμα και Αλλεργική ρινίτις



- Κοινά χαρακτηριστικά φλεγμονής ρινικού βλεννογόνου και βρόγχων
 - Φλεγμονή ρινικού βλεννογόνου και στο άσθμα
 - Φλεγμονή βρόγχων και στη αλλεργική ρινίτιδα

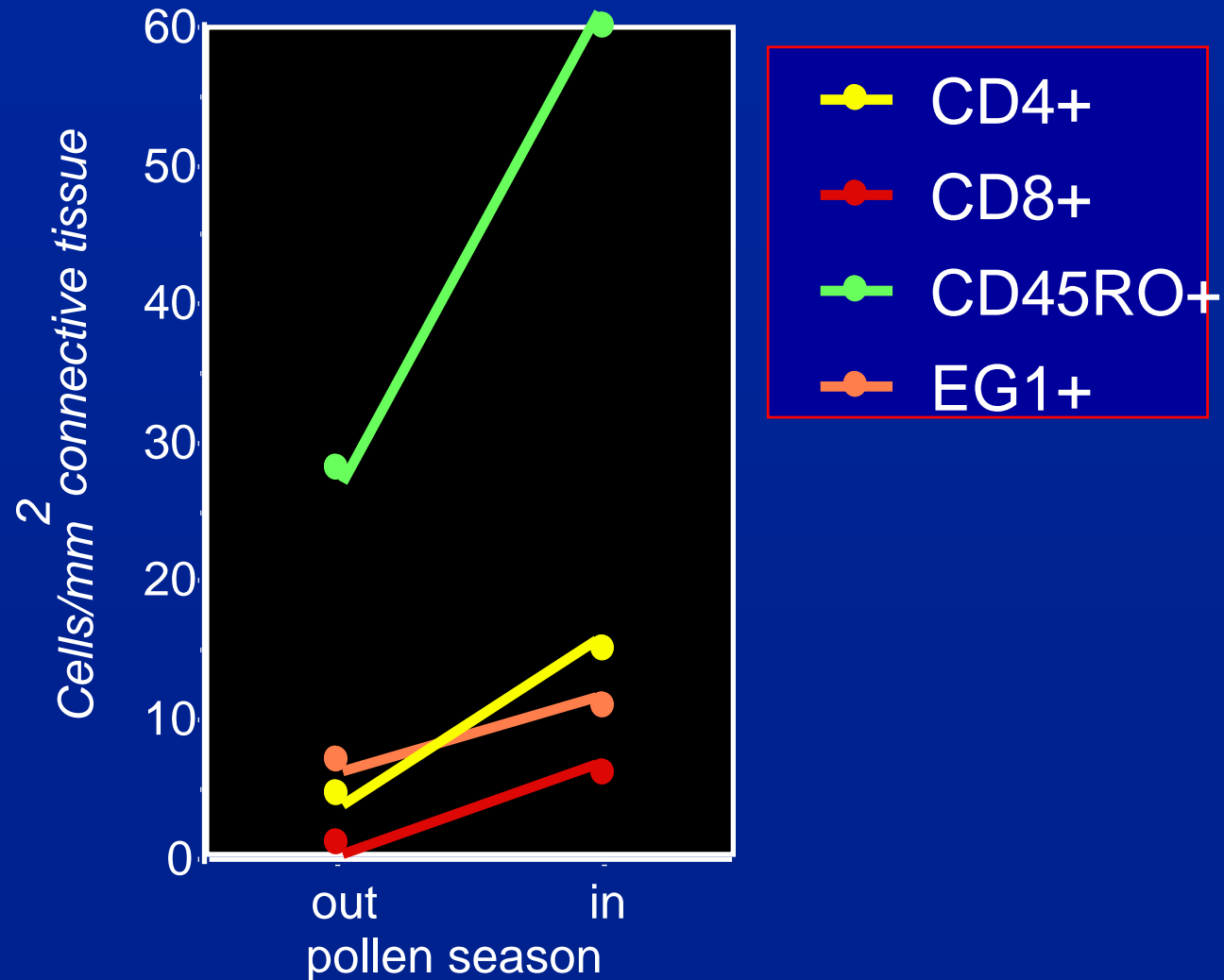
Bronchial inflammation in atopics

Djukanovic et al, Eur Respir J 1992



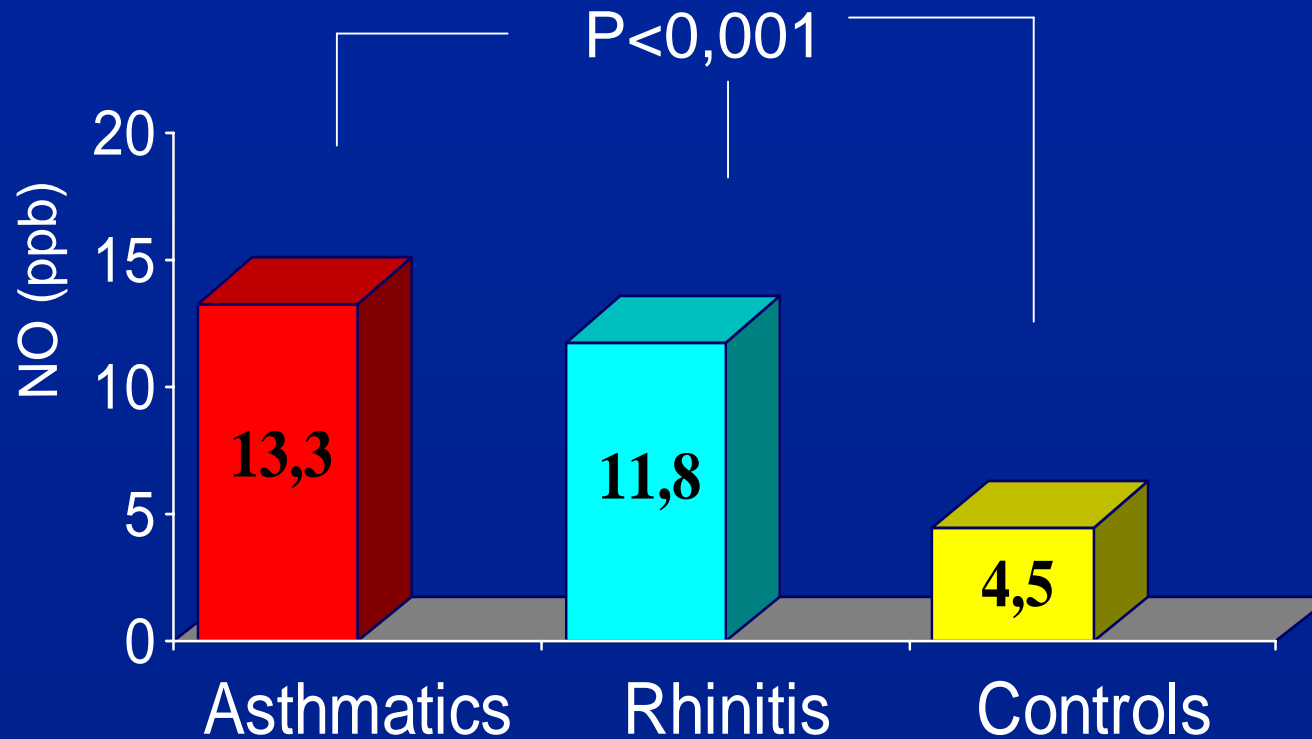
Bronchial biopsies in patients with SAR

Chakir et al, Allergy Clin Immunol 2000

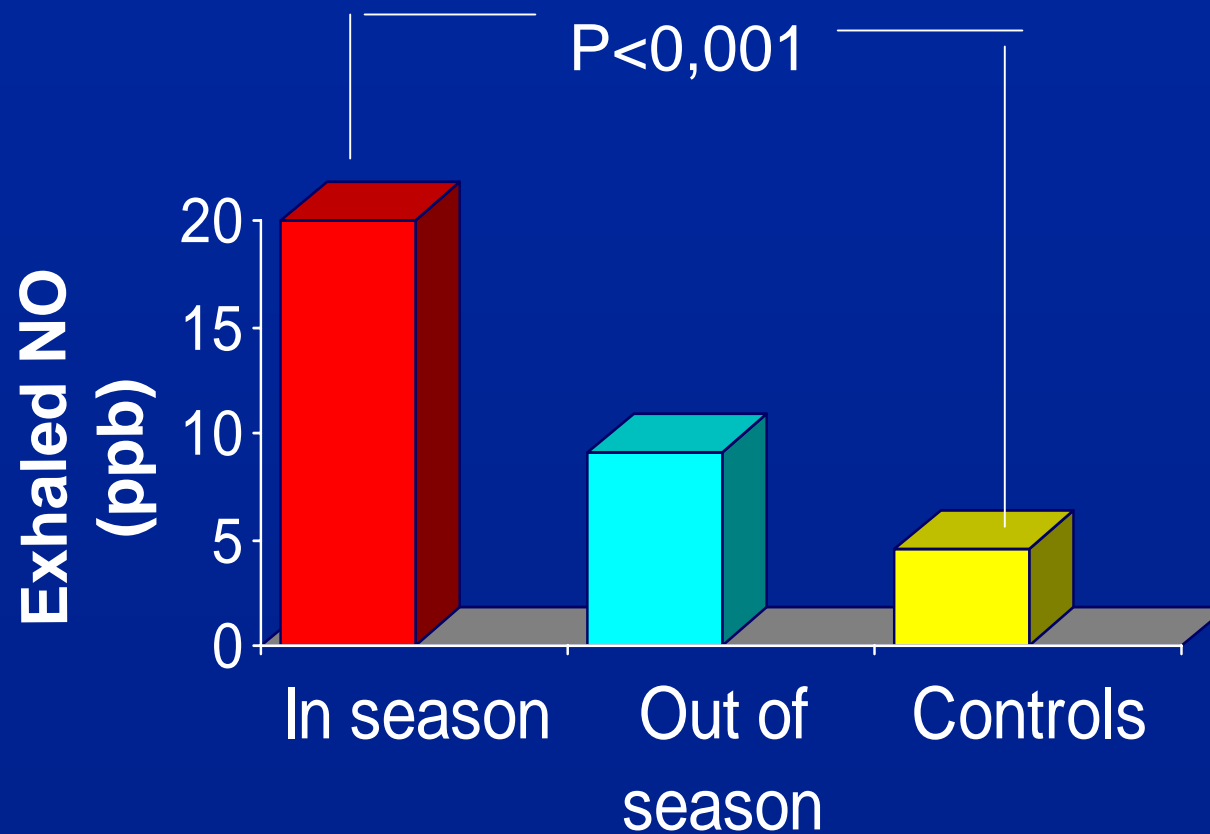


Exhaled NO in Asthma and Rhinitis

Gratziou et al. Clin. Exp. Allergy 2001



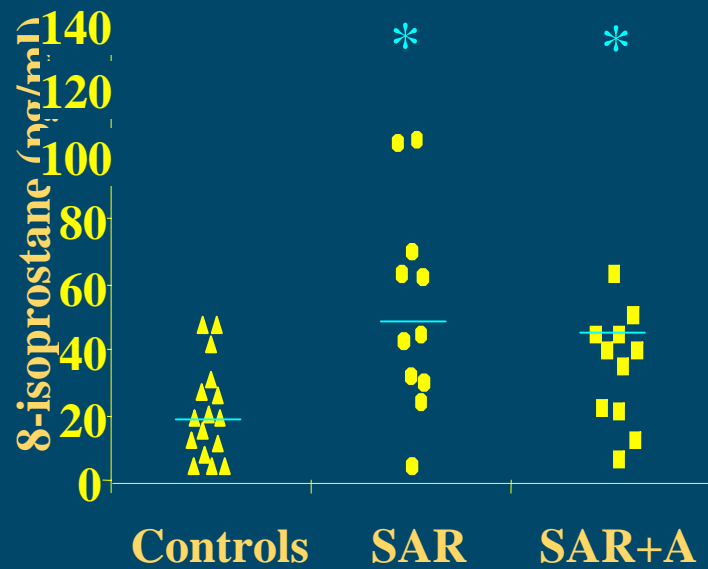
Exhaled NO in Patients with Rhinitis in and out of allergen season



Gratziou et al. Clin. Exp. Allergy 2001

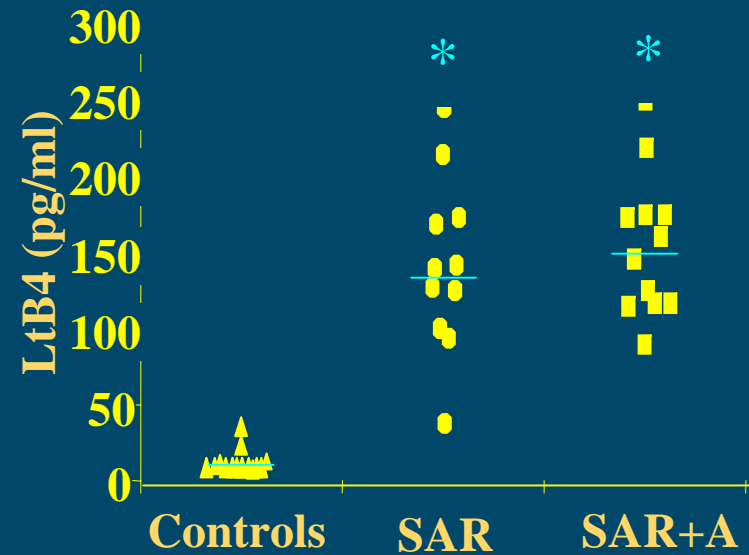
Exhaled Breath Markers in Allergic Rhinitis

8-Isoprostane



*p < 0.01 compared with controls

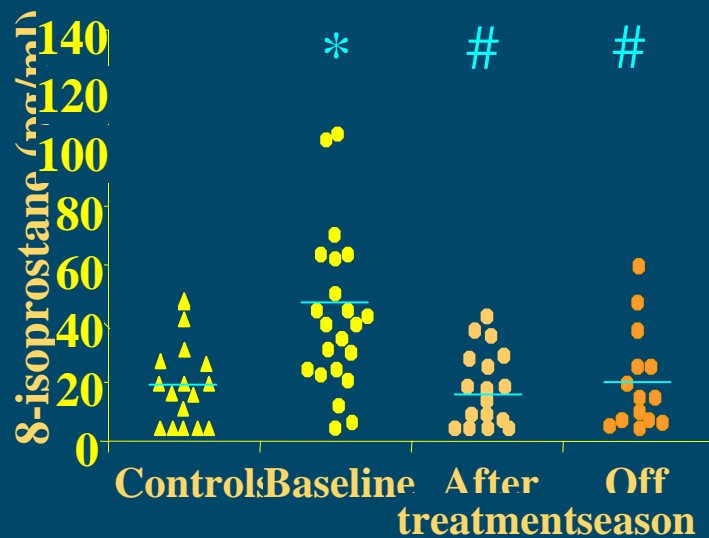
LtB4



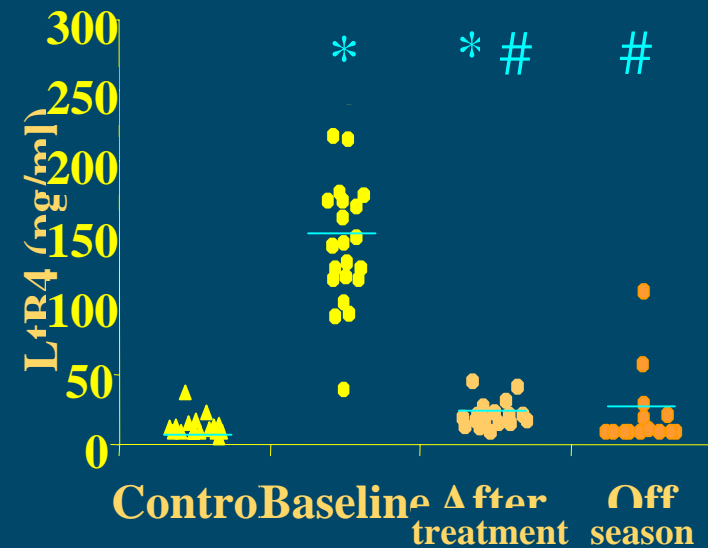
*p < 0.01 compared with controls

Exhaled Breath Markers in Allergic Rhinitis out of pollen season and following therapy

8-Isoprostane



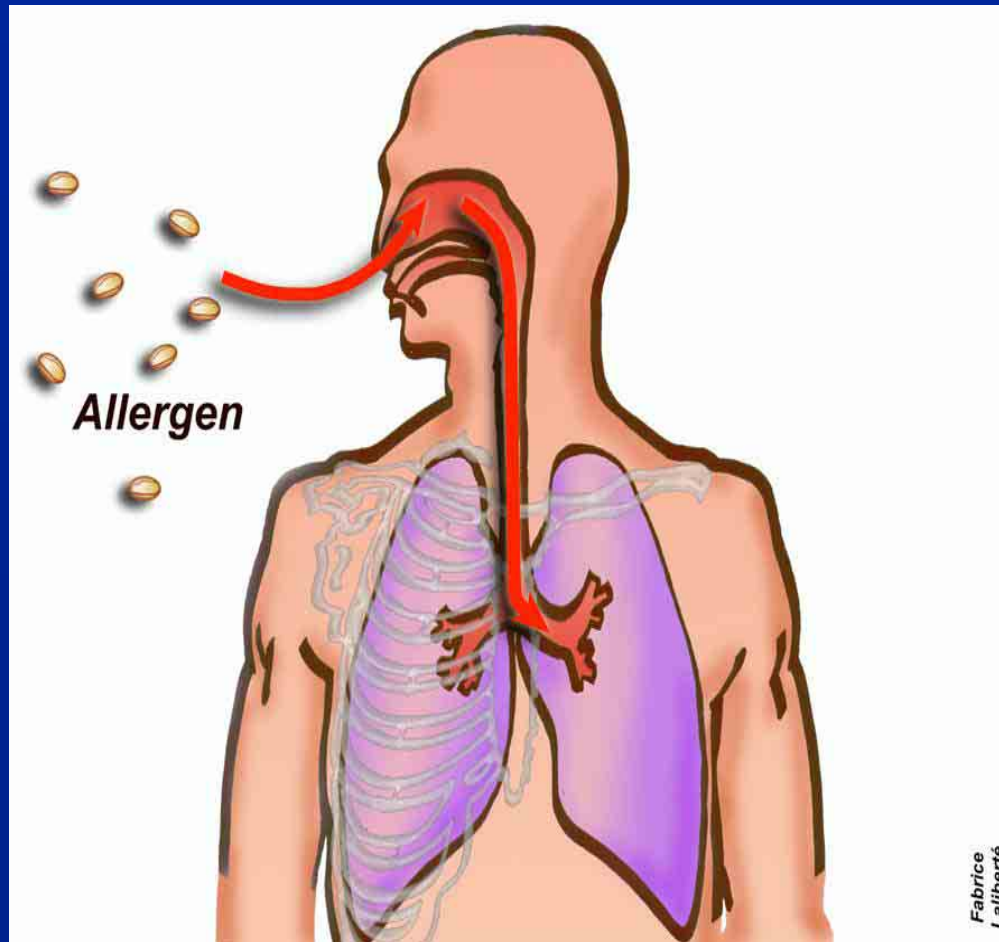
LtB4



*p < 0.01 compared with Control # p < 0.01 compared with baseline

Άσθμα και Αλλεργική ρινίτις

Κοινή Παθοφυσιολογία



Ενδοβρογχική πρόκληση στην αλλεργική ρινίτιδα προκαλεί ασθματικού τύπου συμπτώματα και εικόνα φλεγμονής των αεραγωγών

Παρόμοια ευρήματα εντός εποχής

Άσθμα και Αλλεργική ρινίτις

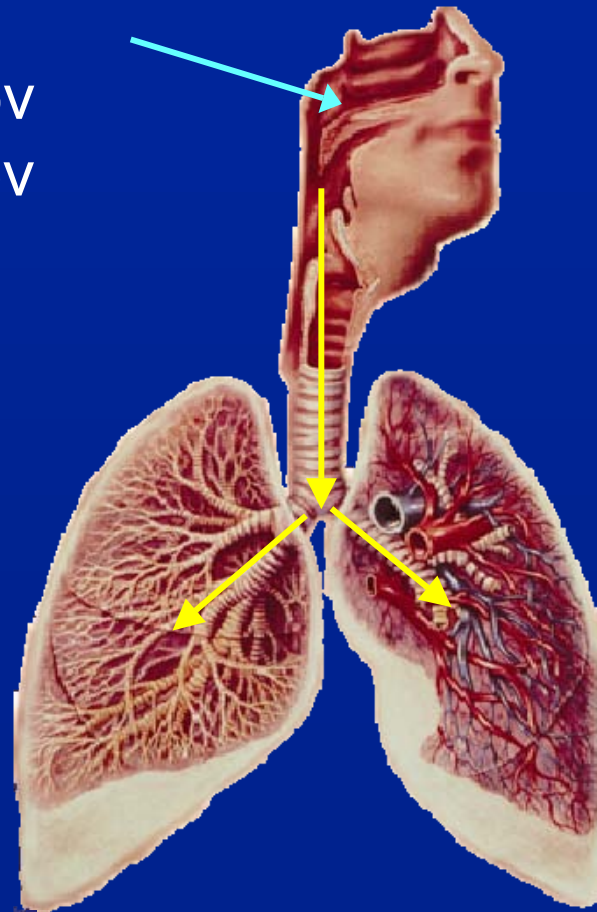
Αλληλεπίδραση
ανώτερων και
κατώτερων
αεραγωγών



Αλληλεπίδραση ανώτερων - κατώτερων αεραγωγών

Πιθανοί μηχανισμοί

Οπισθορινική
έκκριση
φλεγμονωδών
Μεσολαβητών



DOES ASPIRATION OF NASAL/SINUS SECRETIONS TAKE PLACE IN NORMAL ADULTS ?

-- Pharyngeal Aspiration in Normal Adults and Patients with Depressed Consciousness

H *Huxley E et al. Am J Med 1978; 64:564*

-- Absence of Pulmonary Aspiration of Sinus Contents in Patients with Asthma and Sinusitis

B *Bardin PG et al. J Allergy Clin Immunol 1990;86:82*

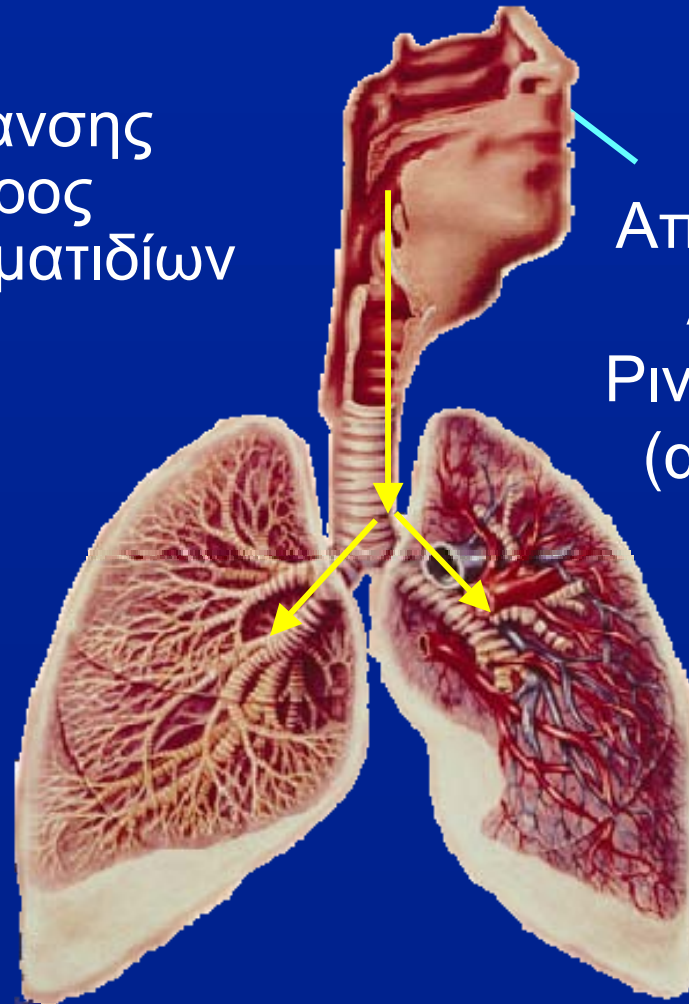
DOES ASPIRATION HAVE EFFECTS ON THE LOWER AIRWAYS ?

- Increased Lower Airways Responsiveness Associated with Sinusitis in a Rabbit Model
Brugman SM et al. *Am Rev Respir Dis 1993; 147:314*

Αλληλεπίδραση ανώτερων - κατώτερων αεραγωγών

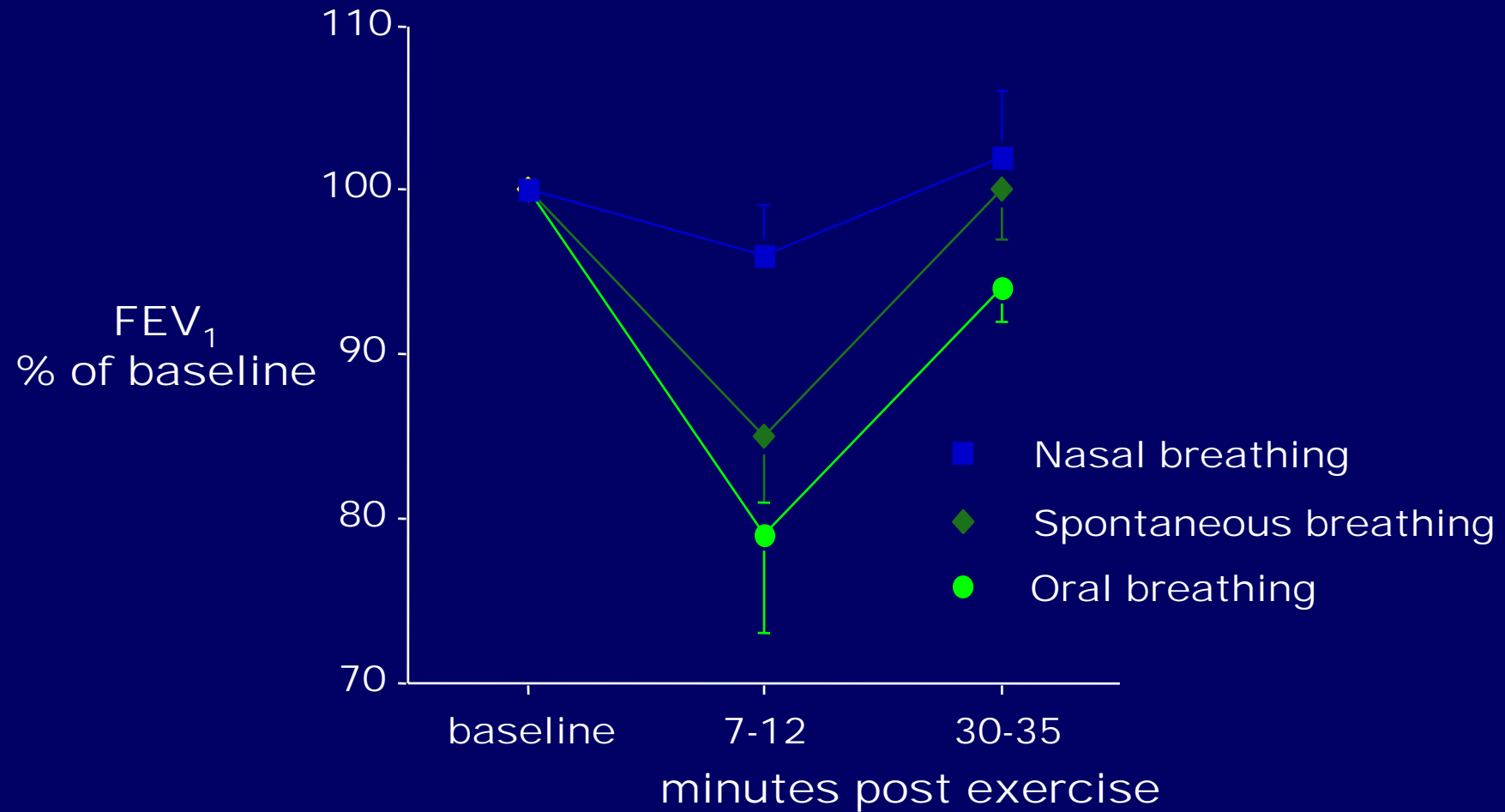
Πιθανοί μηχανισμοί

Απώλεια Θέρμανσης
Υγρανσης αέρος
Παγίδευσης σωματιδίων
σκόνης



Απώλεια ρινικής
λειτουργίας
Ρινική απόφραξη
(αναπνοή απο
στόμα)

Oral vs. nasal breathing in exercise-induced bronchospasm

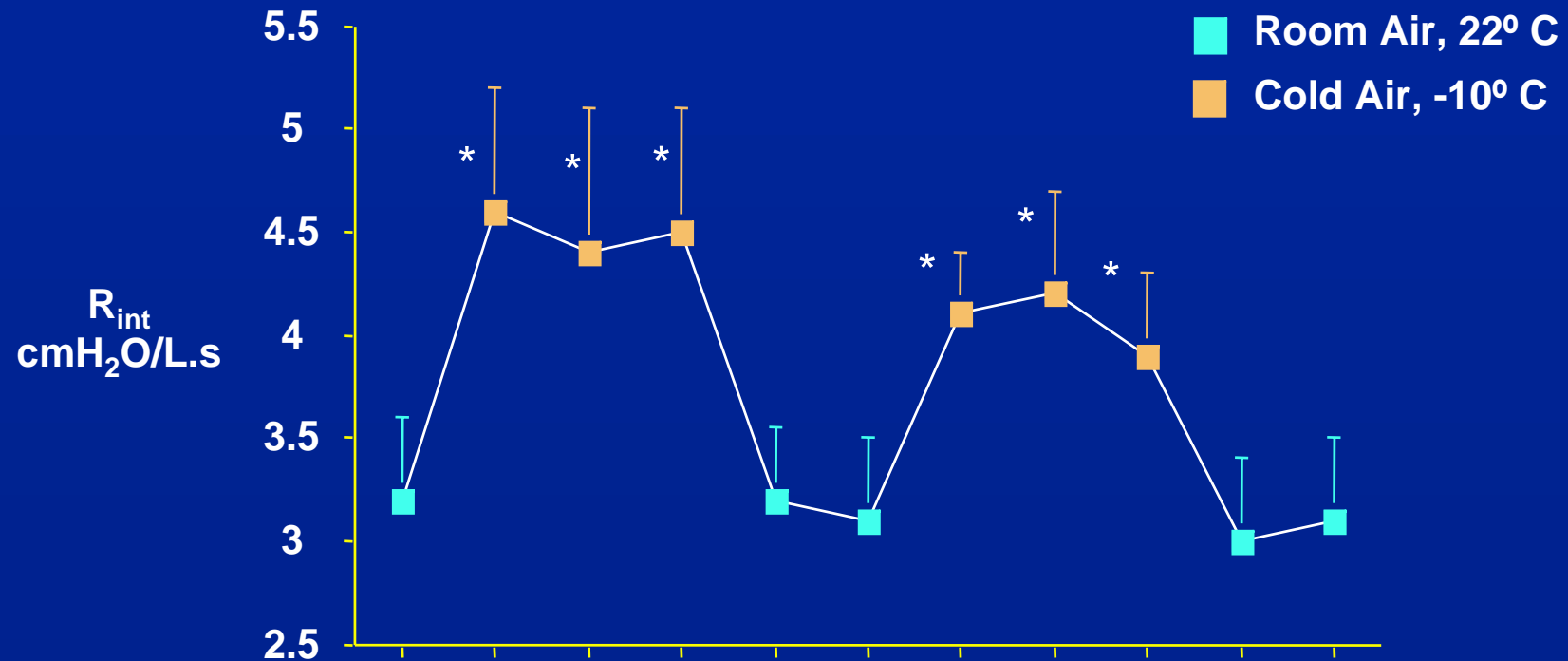


Αλληλεπίδραση ανώτερων - κατώτερων αεραγωγών Πιθανοί μηχανισμοί

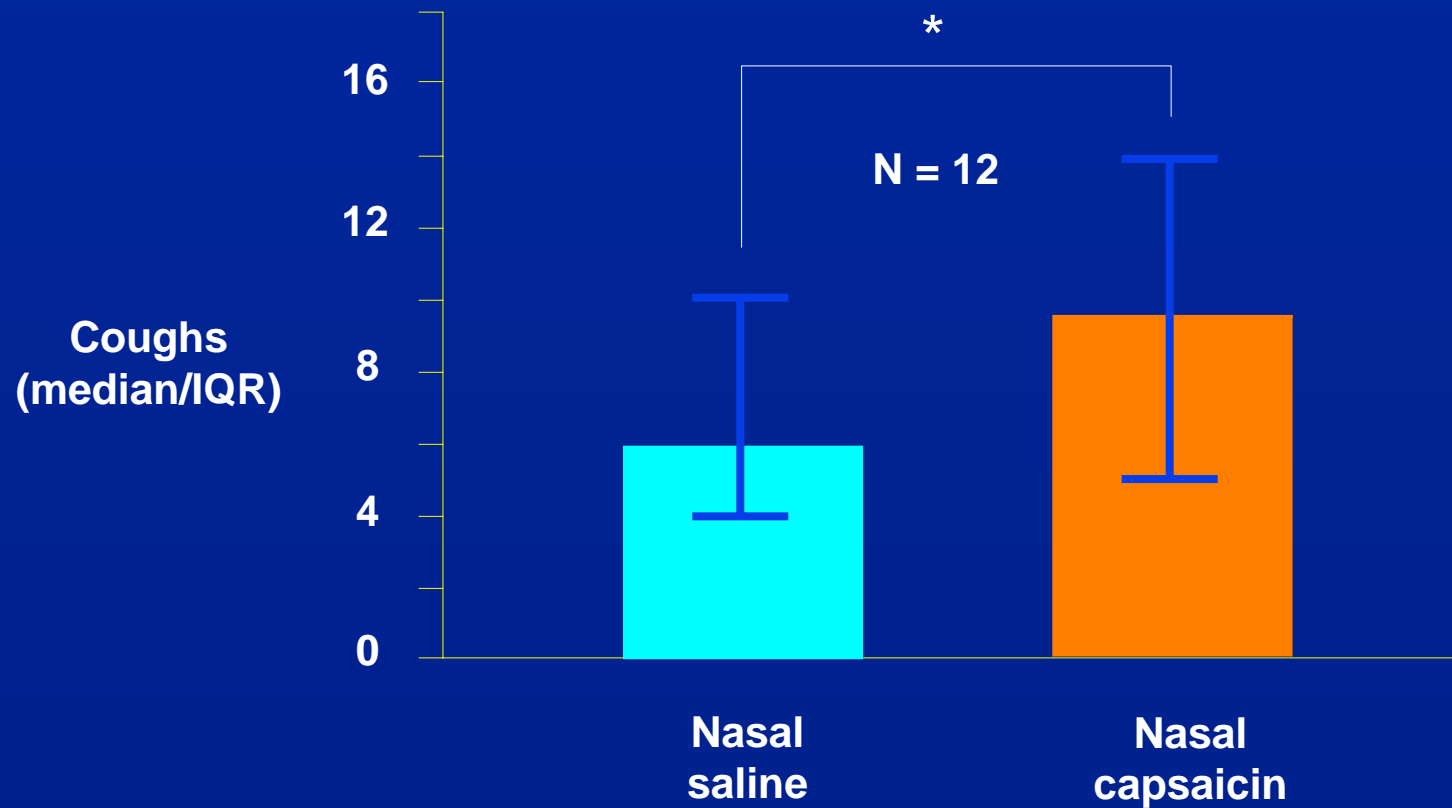
Nasopharyngo-bronchial
reflexes



Nasobronchial reflex: Effect of nasal cold air inhalation on airway resistance, in healthy subjects

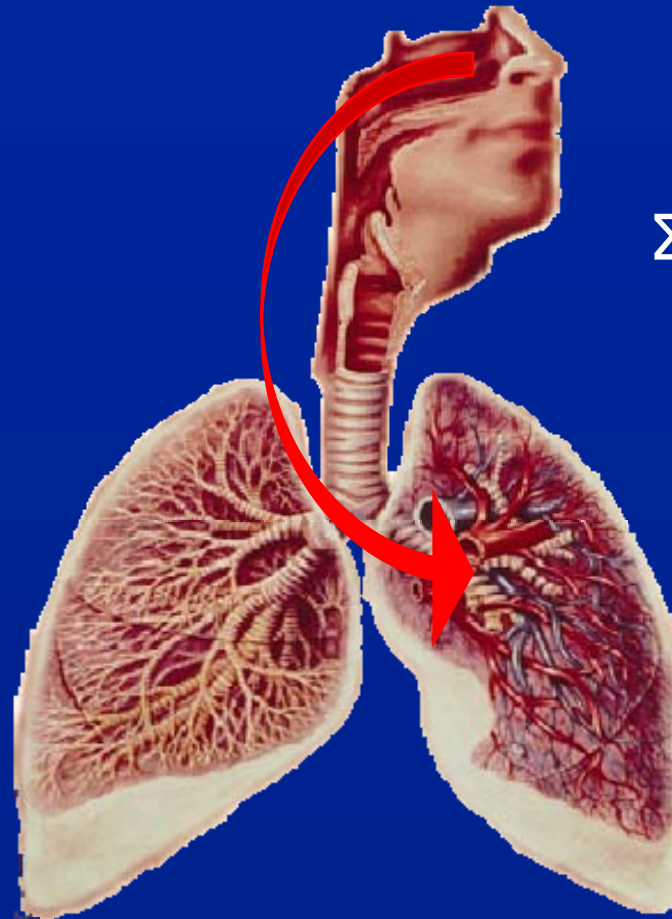


Potentialiation of the cough reflex with neural stimulation of the nose (healthy humans)



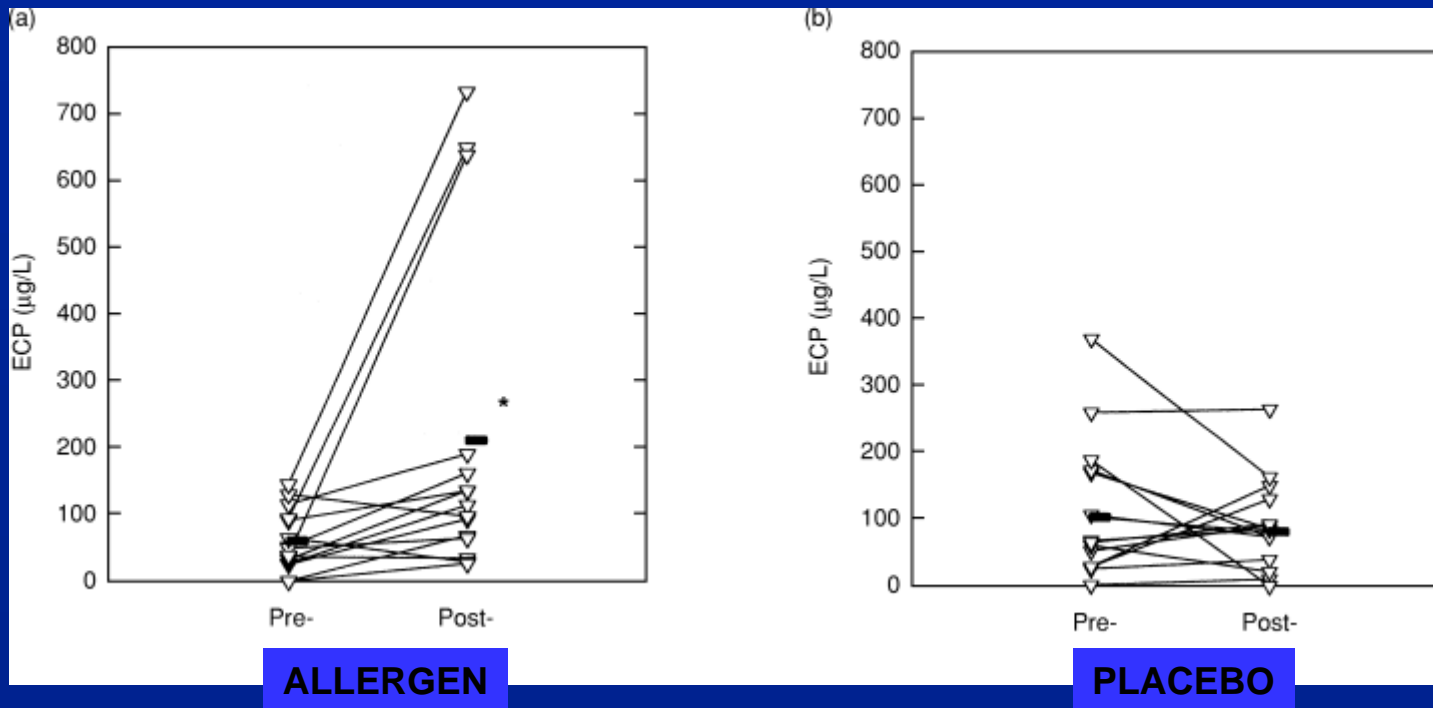
Αλληλεπίδραση ανώτερων - κατώτερων αεραγωγών

Πιθανοί μηχανισμοί



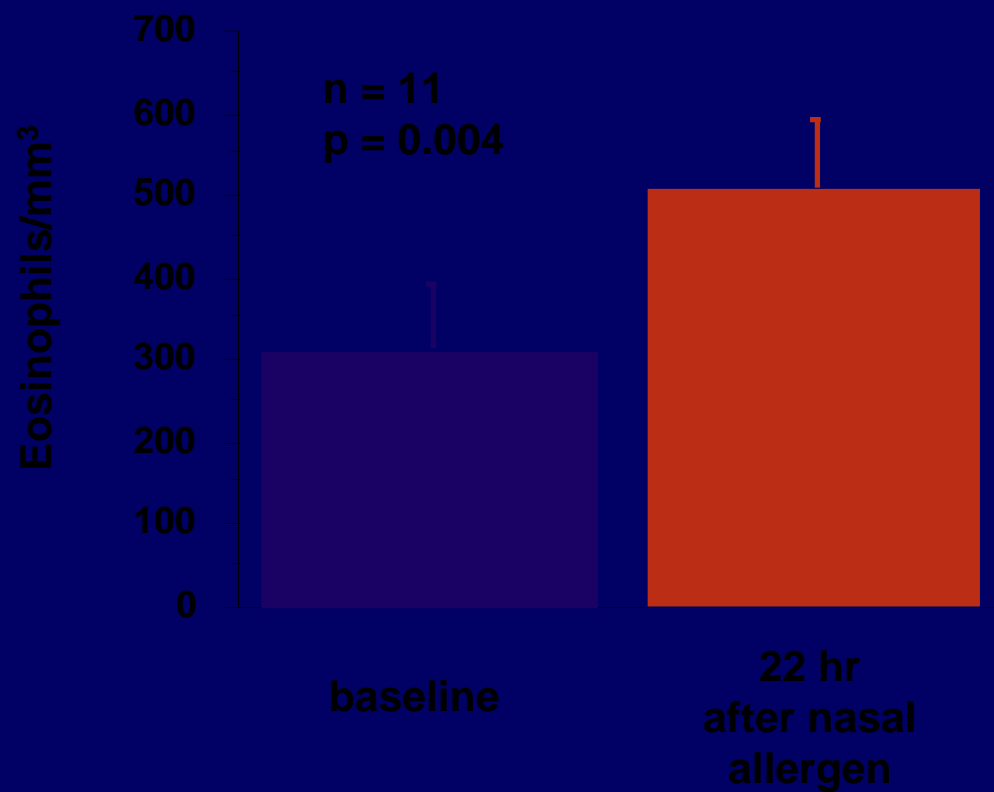
Συστηματική επαγωγή
φλεγμονής

Nasal allergen challenge increases sputum ECP and IL-5



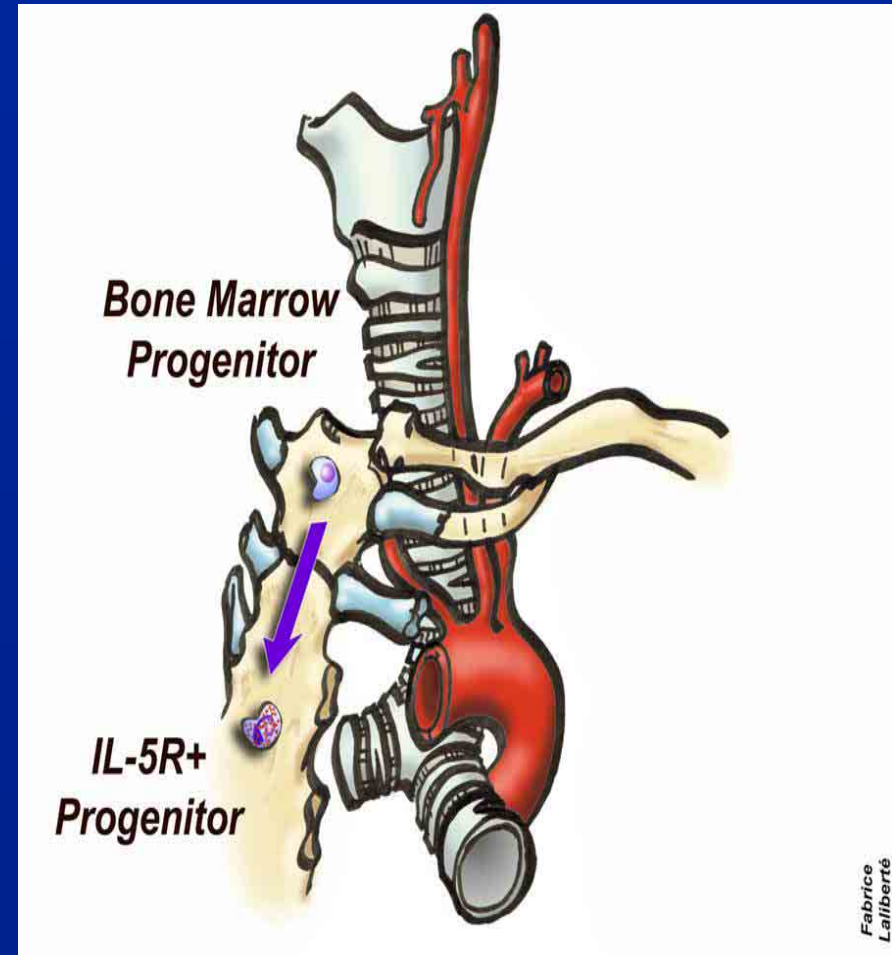
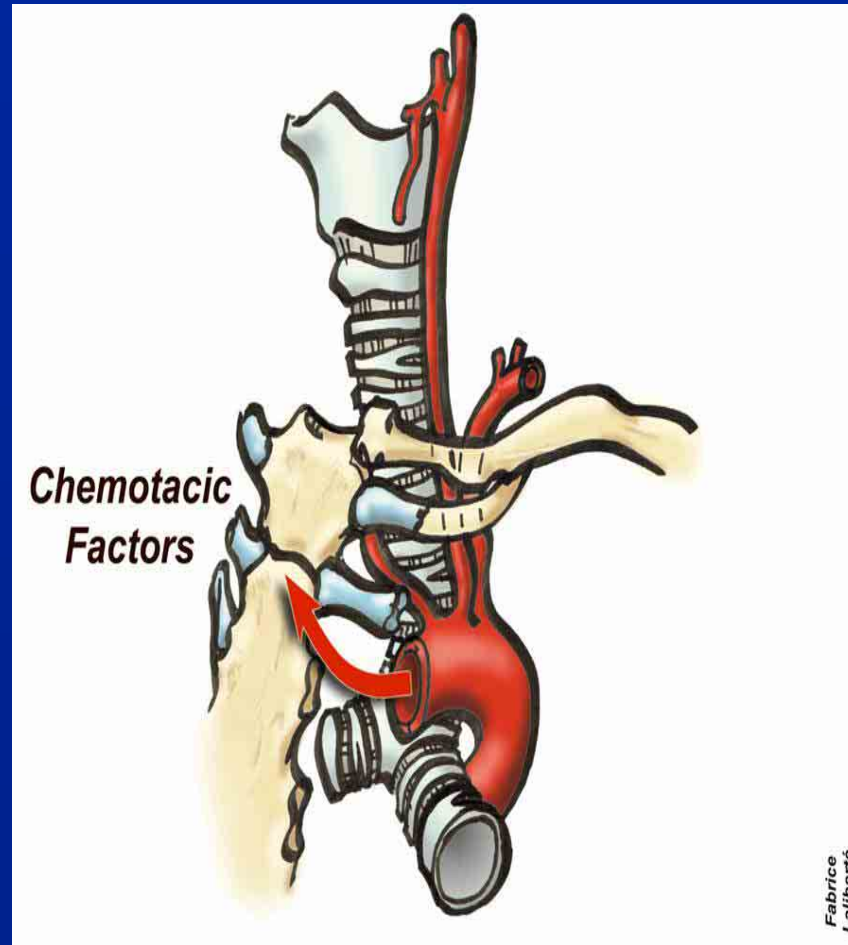
Systemic effects of nasal allergic reactions

peripheral blood eosinophils in subjects with asthma



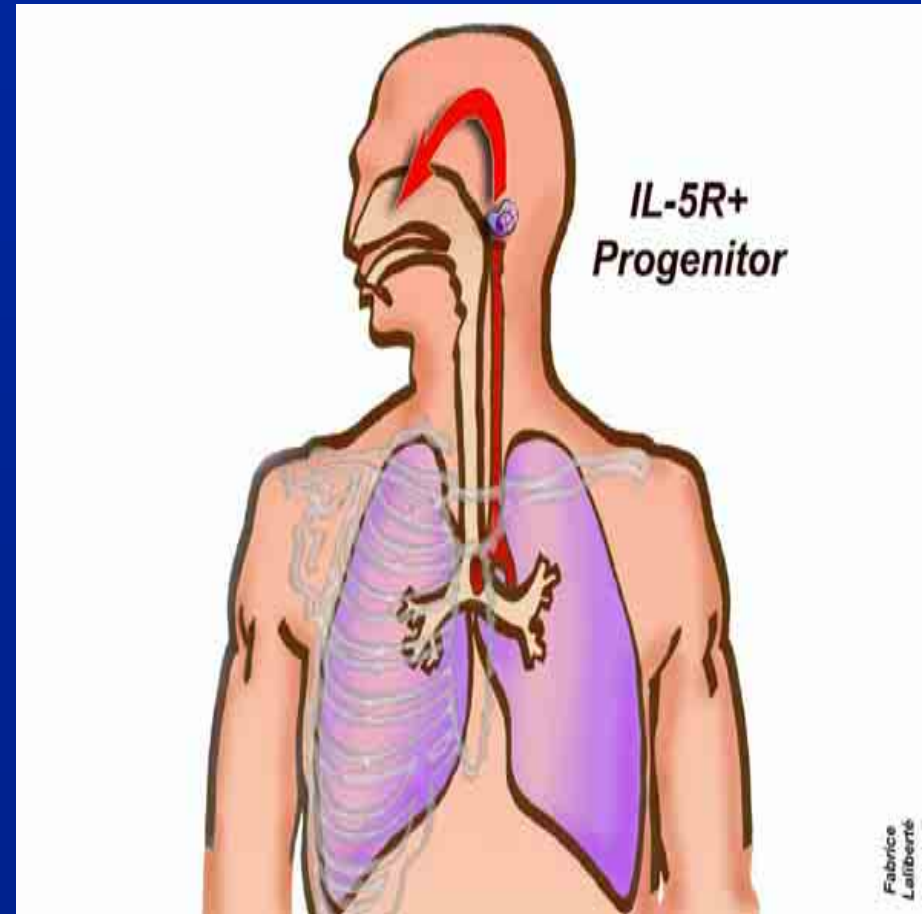
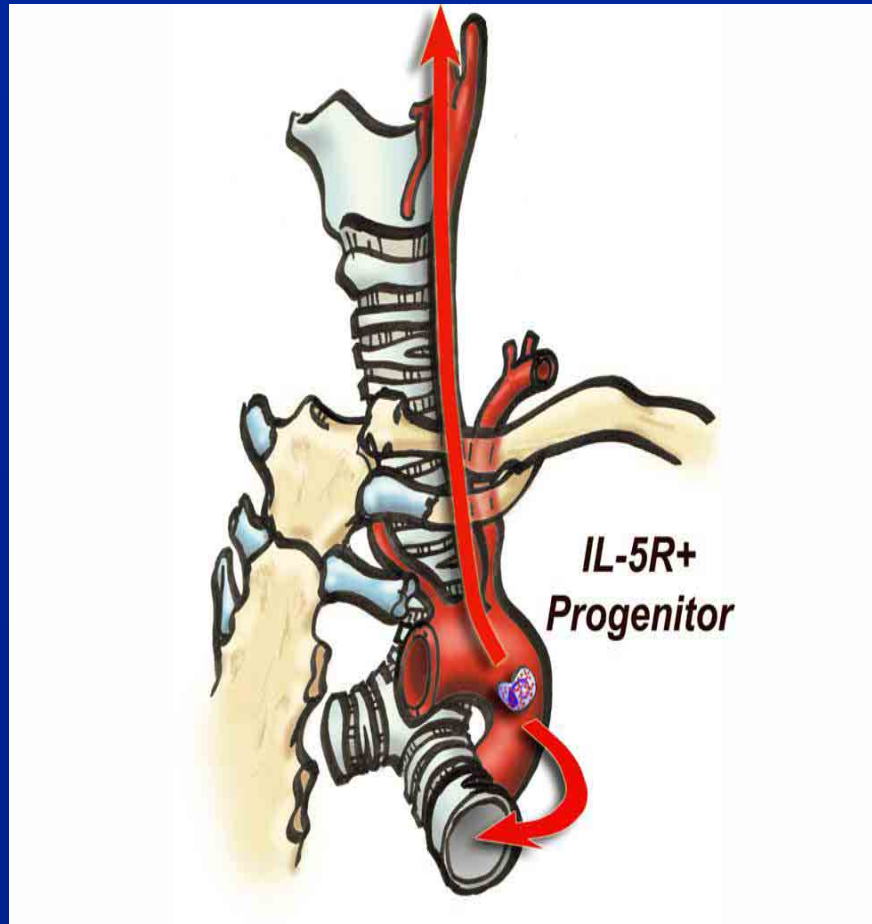
Άσθμα και Αλλεργική ρινίτις

τοπική φλεγμονή η και συστηματική νόσος ?



Άσθμα και Αλλεργική ρινίτις

τοπική φλεγμονή η και συστηματική νόσος ?



Ομοιότητες μεταξύ ρινίτιδας και άσθματος

- **Επιδημιολογία**
- **Παθοφυσιολογία**
- **Κλινικές εκδηλώσεις**
- **Θεραπευτική αντιμετώπιση**

Κλινικές εκδηλώσεις Ρινίτιδας

- Παρμοί
- Ρινική Φαγούρα
- Ρινόρροια
- Ρινική Απόφραξη
- Οφθαλμικά συμπτώματα

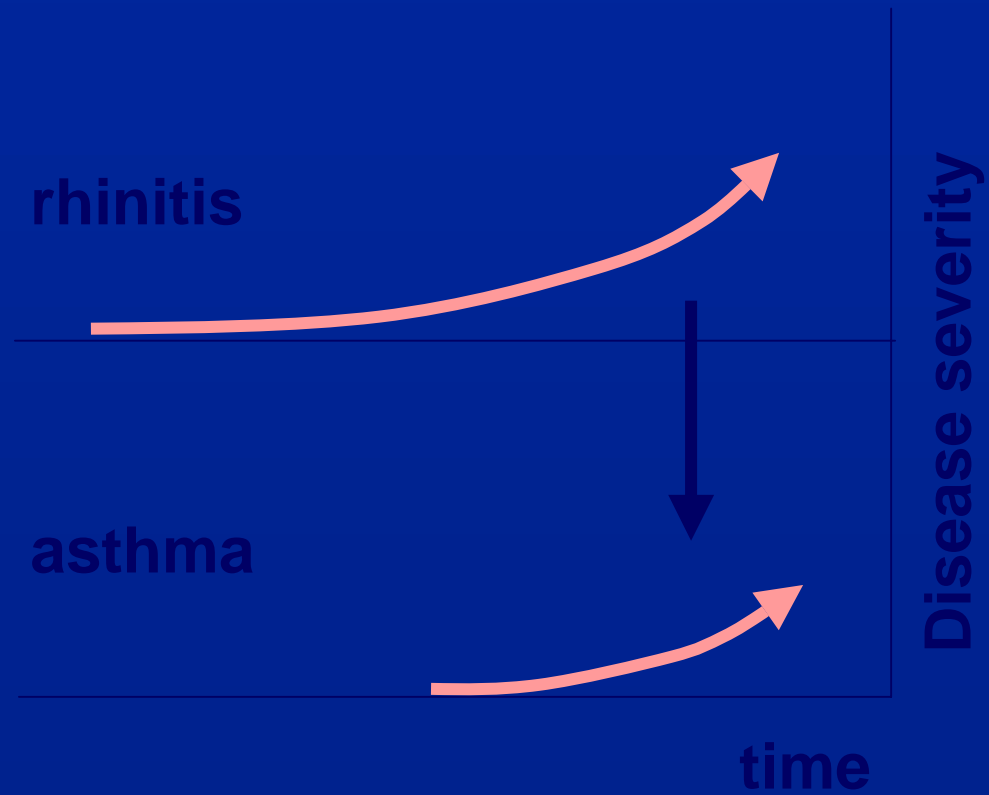


Συνδέσεις μεταξύ ρινίτιδας και άσθματος

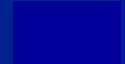
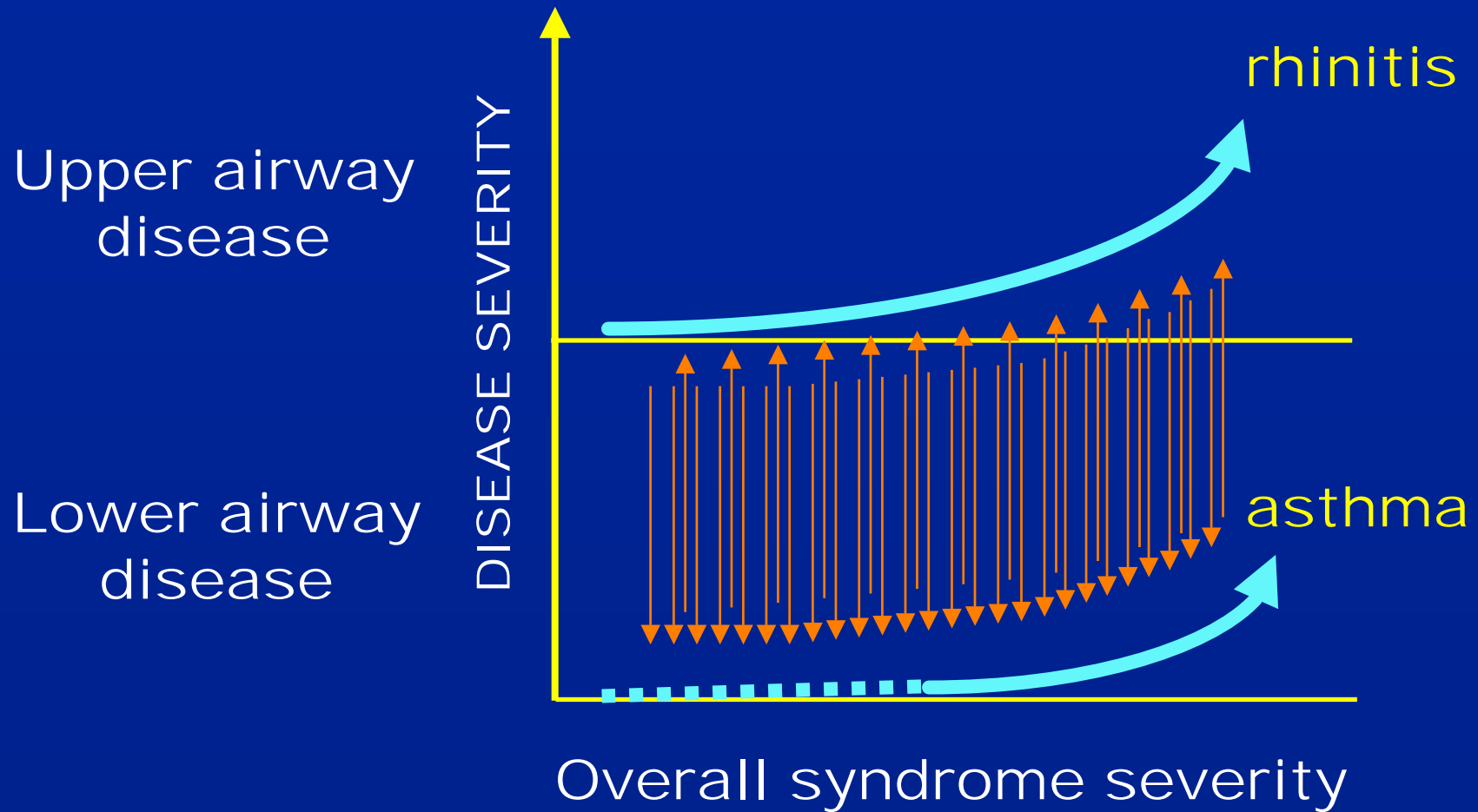
- **Χρονο-εξαρτώμενη σχέση**

- Η ρινίτιδα συχνά προηγείται της εμφάνισης του άσθματος (συμπεριλαμβανομένου και του άσθματος που επάγεται από την ασπιρίνη)
- Ωστόσο, τα συμπτώματα και από τις δύο καταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν ταυτόχρονα (25% των περιπτώσεων)

Συνδέσεις μεταξύ ρινίτιδας και άσθματος



Συνδέσεις μεταξύ ρινίτιδας και άσθματος



Συνδέσεις μεταξύ ρινίτιδας και μη-ειδικής βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (BHR)

- Πολλοί ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα έχουν BHR
- Παρατηρήσεις σε ασθενείς με SAR:
 - Εποχιακή αύξηση της BHR
- Σε ασθενείς με PAR:
 - BHR εμφανίζεται συχνότερα και με σοβαρότερη μορφή από ότι στους ασθενείς με SAR

Ομοιότητες μεταξύ ρινίτιδας και άσθματος

- **Επιδημιολογία**
- **Παθοφυσιολογία**
- **Κλινικές εκδηλώσεις**
- **Θεραπευτική αντιμετώπιση**



Ταξινόμηση Αλλεργικής Ρινίτιδας (ARIA)

Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

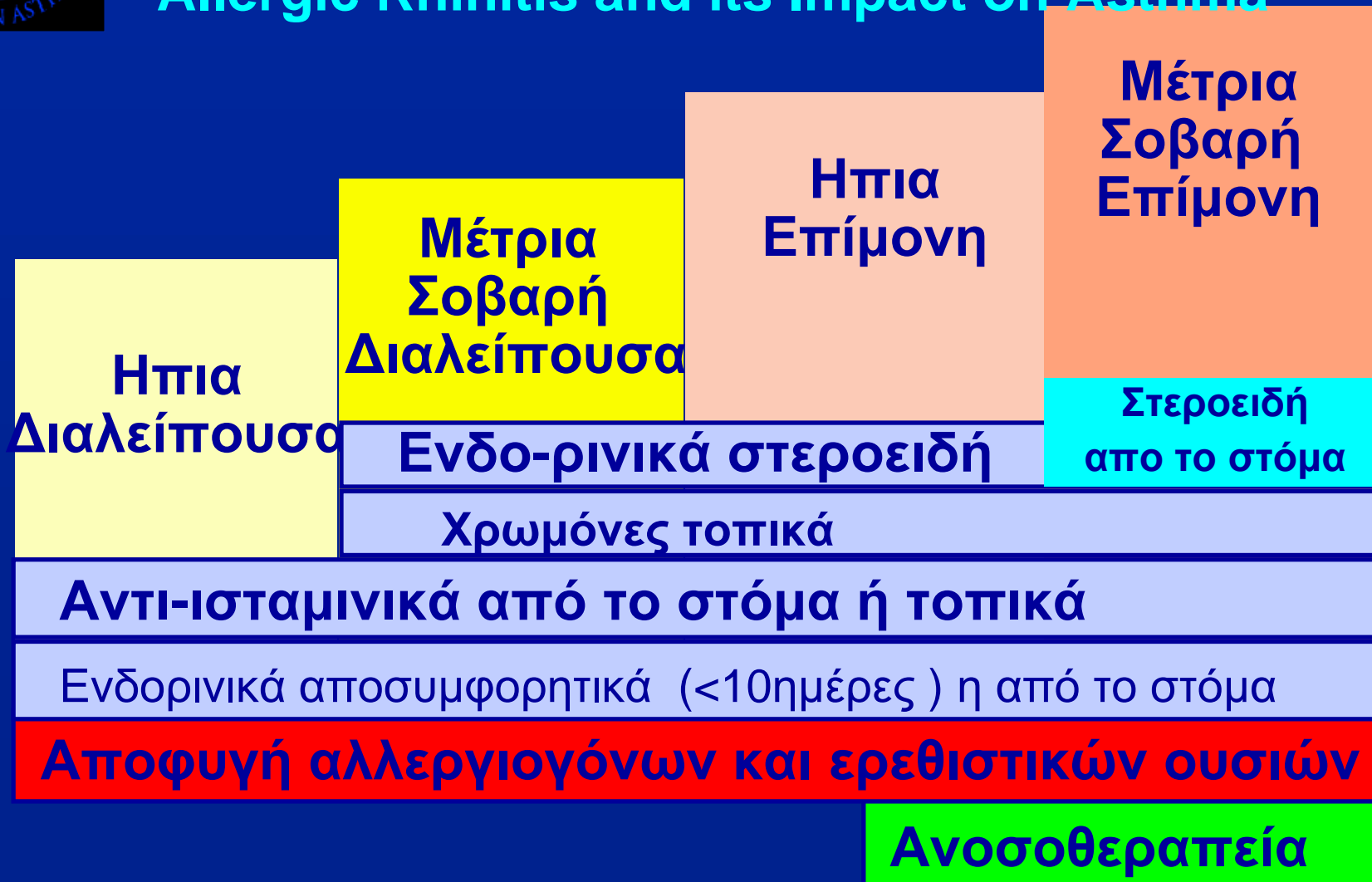


Συχνότητα και διάρκεια συμπτωμάτων
« 4 ημέρες « 4 εβδομάδες » 4 ημέρες » 4 εβδομάδες



Θεραπεία Αλλεργικής Ρινίτιδας (ARIA)

Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma



Ρινίτιδα και άσθμα: συστάσεις από την ομοφωνία ARIA



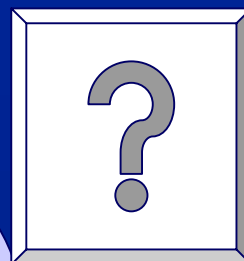
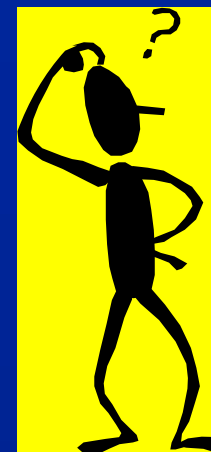
- Οι ασθενείς με εμμένουσα αλλεργική ρινίτιδα θα πρέπει να εξετάζονται για άσθμα
- Οι ασθενείς με άσθμα θα πρέπει να εξετάζονται κατάλληλα (ιστορικό και φυσική εξέταση) για ρινίτιδα

Ρινίτιδα και άσθμα: συστάσεις από την ομοφωνία ARIA



- Για μέγιστη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, είναι ιδανική η χρήση μιας συνδυασμένης στρατηγικής για την αντιμετώπιση της νόσου της ανώτερης και κατώτερης αεροφόρου οδού

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΡΙΝΙΤΙΔΑΣ

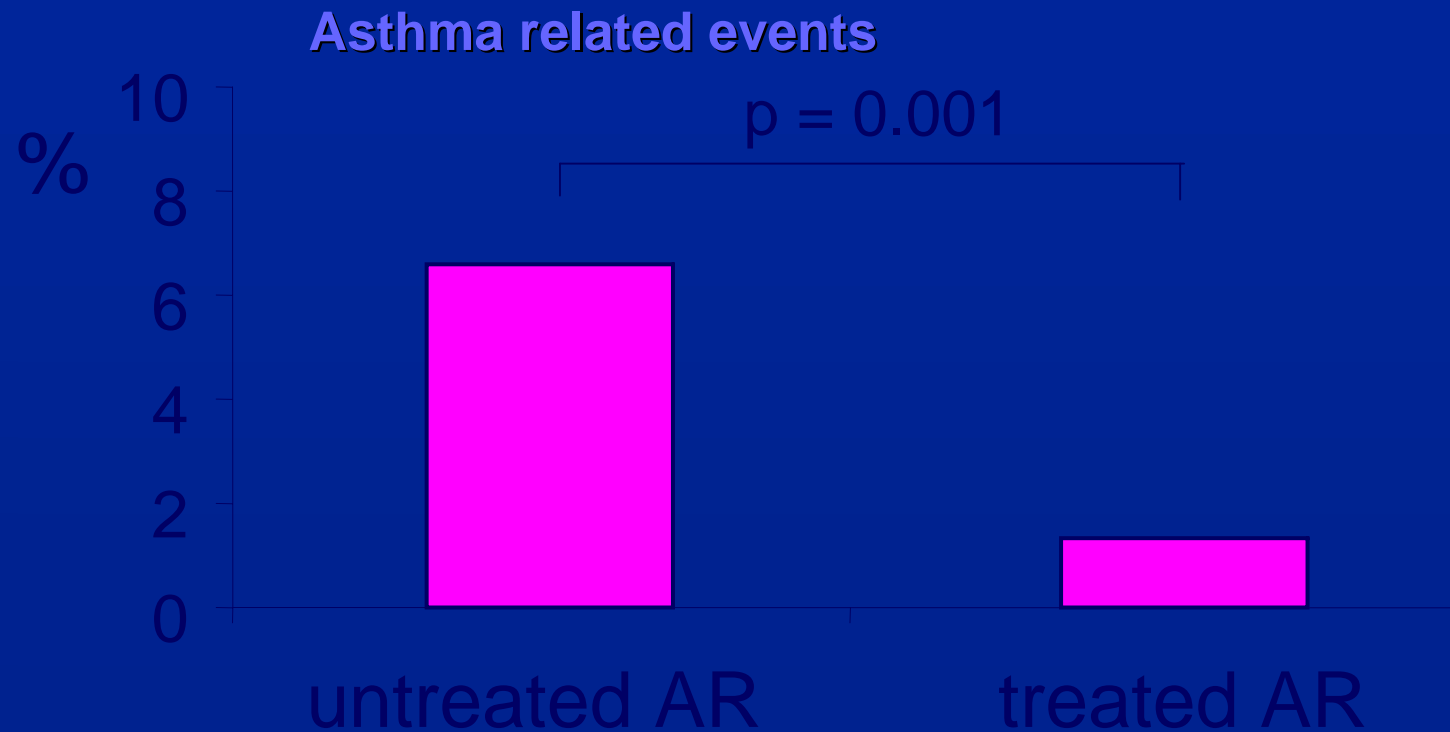


ΡΙΝΙΤΙΔΑ



ΑΣΘΜΑ

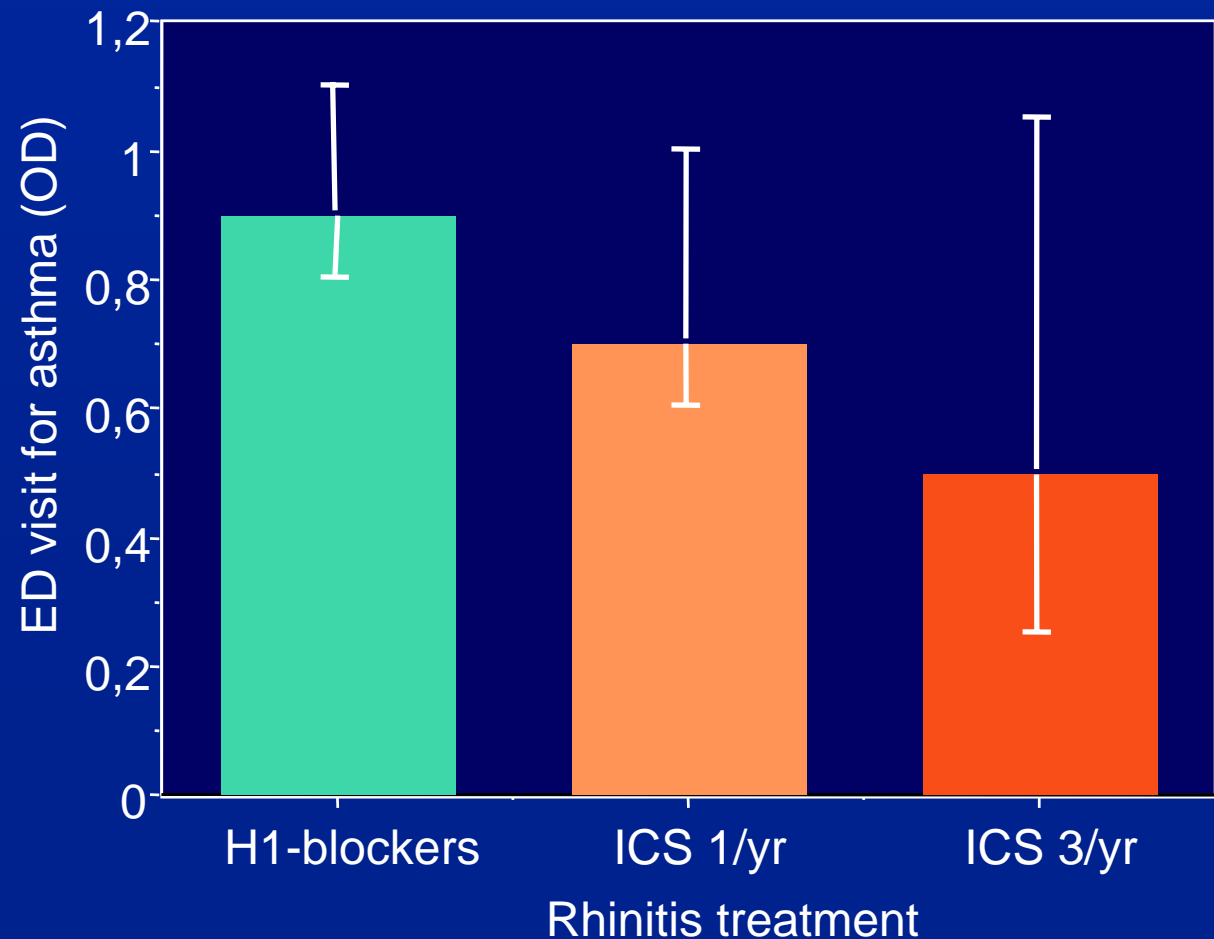
Θεραπεία ρινίτιδας
Πως επηρεάζει το άσθμα ;



Treatment of rhinitis reduces emergency visits for asthma

Adams et al, J Allergy Clin Immunol 2002

- retrospective cohort study
- members of a managed care organization
- aged > 5 years
- 13,844 eligible persons
- asthma + rhinitis
- 1031 (7.4%) had an ED visit for asthma



ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΣ και ΑΣΘΜΑ

◆ Αντιισταμινικά ;;;

- ✘ Βελτίωση συμπτωμάτων εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας και άσθματος, PFs και QoL.(Corren et al 1997)

Θεραπεία με Αντιισταμινικά (Αντι- H_1)

- Οι αντι- H_1 παράγοντες είναι περισσότερο δραστικοί στη ρινίτιδα παρά στο άσθμα ⁽¹⁾
- Η αντι- H_1 θεραπεία για τη ρινίτιδα μπορεί να είναι ωφέλιμη για το άσθμα:
 - μείωσε τη BHR σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα ⁽²⁾
 - μείωσε τα εποχιακά συμπτώματα του άσθματος όταν χορηγήθηκε προφυλακτικά σε ασθενείς με εποχιακή ρινίτιδα και άσθμα ⁽³⁾

1. ARIA workshop report - Bousquet J et al. JACI 2001; 108: S147-334.

2. Aubier Allergy 2001; 56(1): 35-42.

3. Grant JA et al. JACI 1995; 95: 923-32.

Θεραπεία με Ρινικά Εισπνεόμενα Κορτικοειδή

- Τα τοπικά γλυκοκορτικοειδή είναι δραστικά και στη ρινίτιδα και στο άσθμα
- Τα ρινικά στεροειδή **προλαμβάνουν** την εποχιακή BHR σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα και άσθμα

Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis

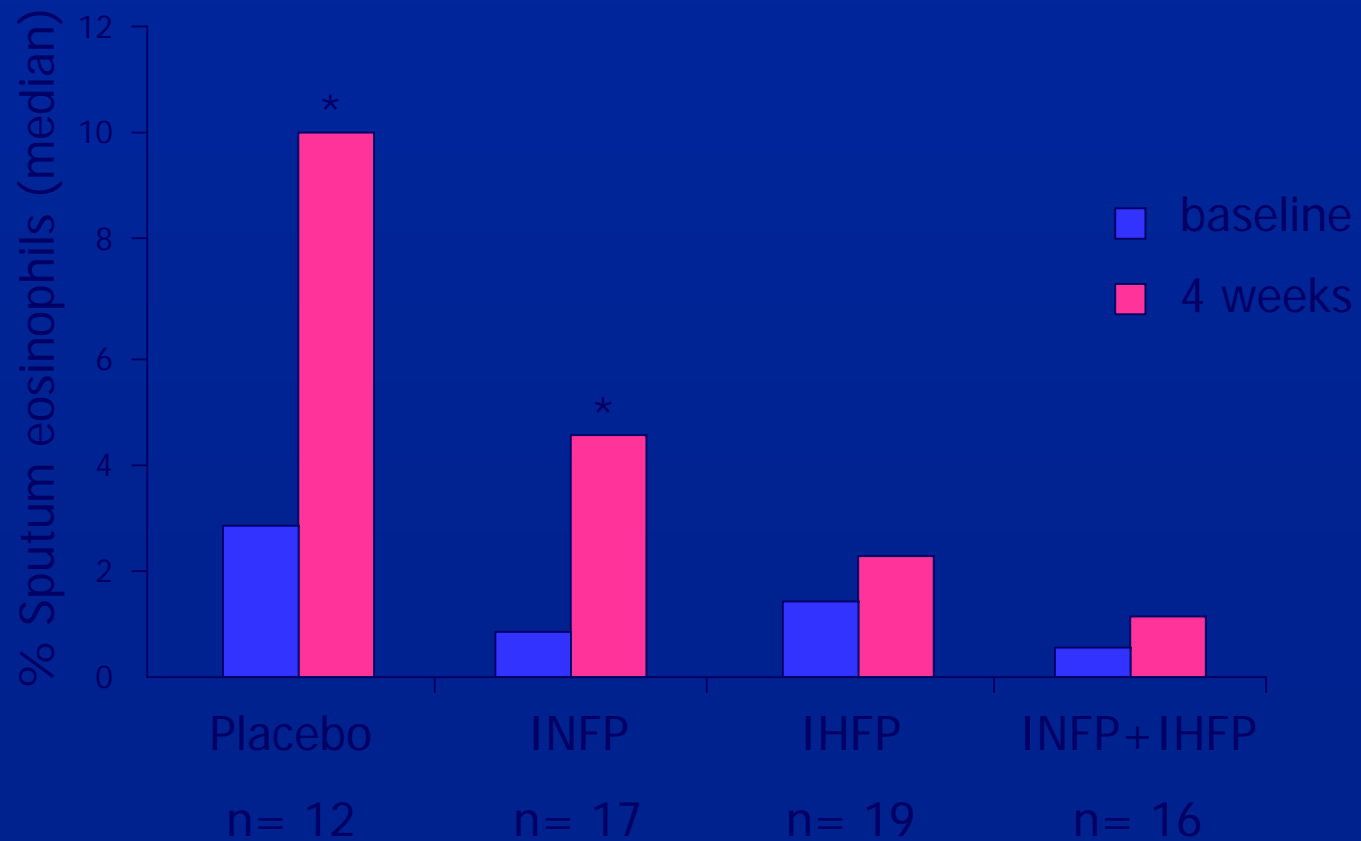
Taramarcaz & Gibson.

Cochrane Database Syst Rev 2003

- **14 trials involving 477 people were included.**
- **Meta-analysis for asthma outcomes failed to show a statistically significant benefit of INCS in asthma.**
- **However, for symptom scores and FEV₁ the trend favoured a beneficial effect of INCS.**

Intranasal vs Inhalation

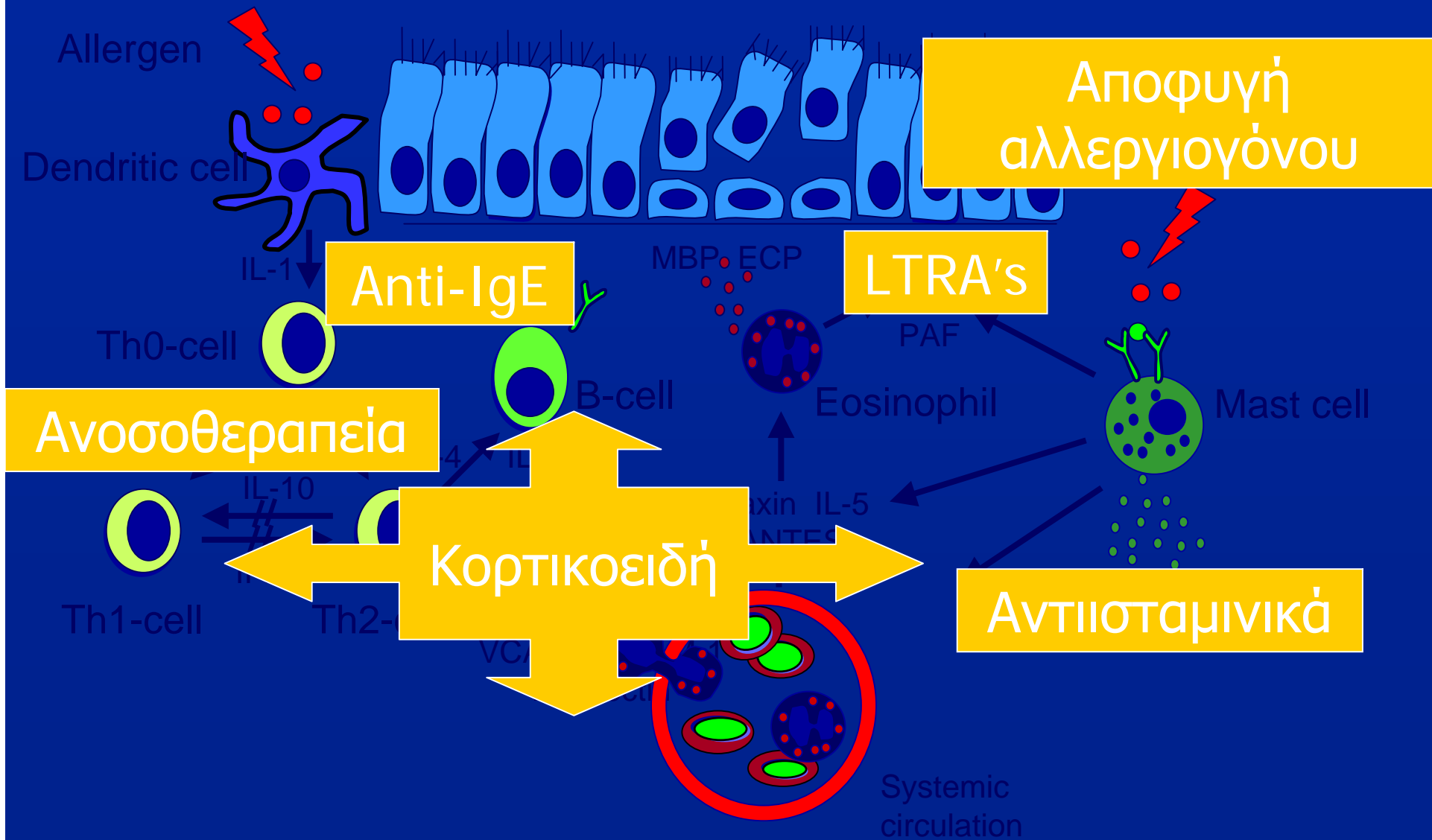
and the effect on lower airway inflammation



* = p < 0.05

Dahl *et al.*, Allergy 2005

Θεραπεία ρινίτιδας και άσθματος



Θεραπεία ρινίτιδας και άσθματος

	ASTHMA	RHINITIS
Beta ₂ agonists	+	-
Alpha agonists	-	+
Antihistamines	±	+
Leukotriene receptor antagonists	+	+
Corticosteroids	+	+
Anti-IgE	+	+
<i>Immunotherapy</i>	<i>selected patients + (seasonal symptoms)</i>	

+ = positive effect

- = no effect

± = possible effect

Lund et al (1994)

Mygind et al (1997)

Donnelly et al (1995)

Knapp (1990)

Delafuente et al (1989)

Holgate et al (2005)

World Health Organisation position paper on immunotherapy

ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΣ και ΑΣΘΜΑ

Θεραπεία

- 1- Intra-nasal CS have a small and inconsistent effect on bronchial symptoms and BHR : Evidence A ?
- 2- Intra-bronchial CS have an unknown effect on nasal symptoms: B
- 3- Intra-nasal CS reduce asthma exacerbations: B
- 4- LTRAs improve seasonal rhinitis and asthma: A
- 5- Anti-IgE is effective in the treatment of rhinitis and asthma induced by pollens (rhinitis) and mites: A

ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΣ και ΑΣΘΜΑ

Μελλοντικές Θεραπείες

- Εναντι κυτταροκινών e.g. IL-4, -5, -13
- Anti-CCR αντισώματα
- Αναστολείς PDE-4
- Anti-TNF-alpha
- Αναστολείς VLA-4
- Αναστολείς P38 MAPK



Φλεγμονή Αεραγωγών



Ασθμα

+ Αλλεργική Ρινίτιδα

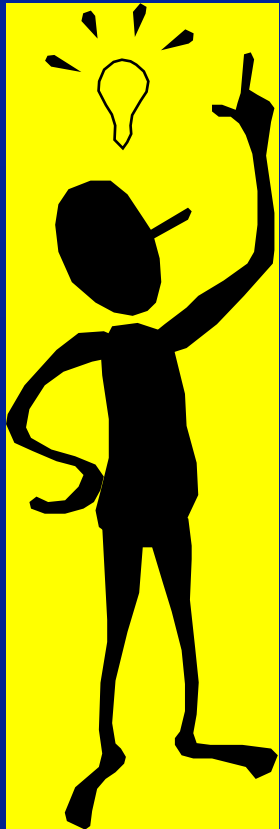
**ΜΙΑ “ΟΔΟΣ”
ΕΝΑ ΝΟΣΗΜΑ**

ΙΔΑΝΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

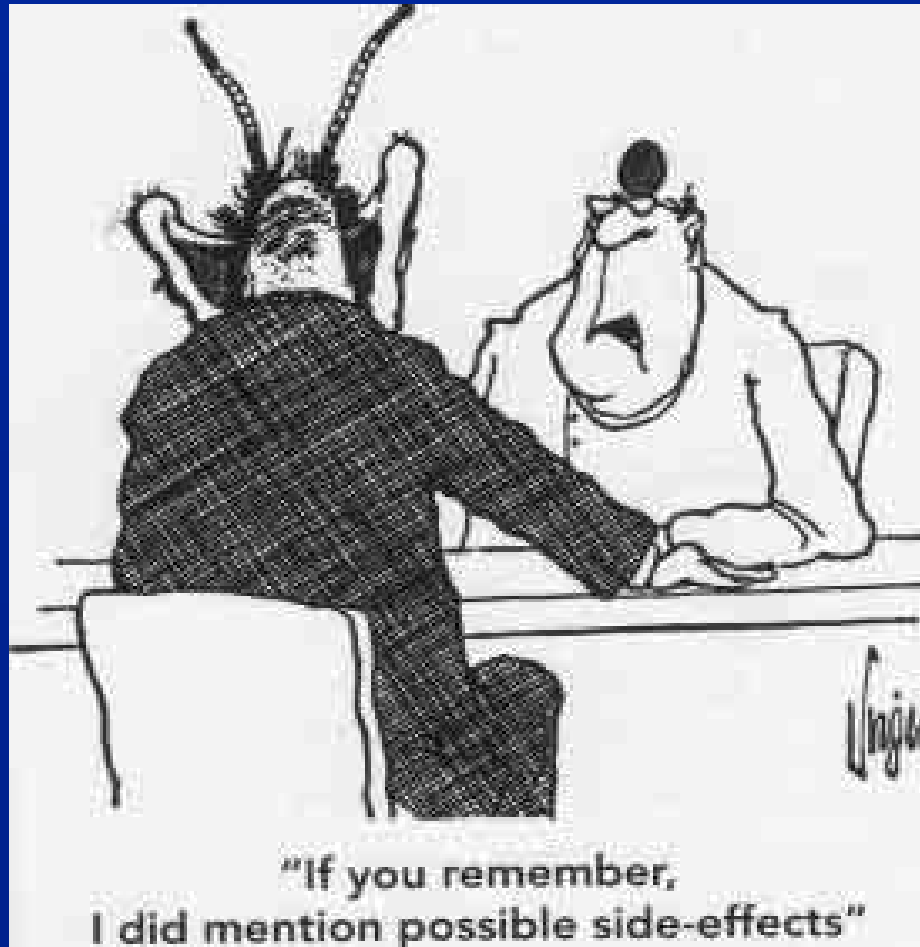
Φλεγμονή Αεραγωγών

Ασθμα

+ Αλλεργική Ρινίτιδα



Συστηματική αγωγή ;;



Ασθμα και Αλλεργική Ρινίτιδα

Μυνήματα

- Η Αλλεργική ρινίτιδα συχνά προηγείται του άσθματος .
- Υπάρχει καθαρή σύνδεση άνωτερων και κατώτερων αεραγωγών.
- Η θεραπεία της ρινίτιδας επηρεάζει την πορεία και την εμφάνιση του άσθματος
- Χρειάζεται μία ολιστική προσέγγιση για τον έλεγχο της έκφρασης μίας κοινής νόσου.

Βιβλιογραφία

- [Holgate St.](#) Asthma and Rhinitis . Textbook 2002
- [Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization.Related Articles.](#) Links Allergic rhinitis and its impact on asthma.
J Allergy Clin Immunol. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334. Review. No abstract available.
- [Pawankar R.](#) Links Allergic rhinitis and asthma: the link, the new ARIA classification and global approaches to treatment.
Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004 Feb;4(1):1-4. Review.