

GOLNIŠKI SIMPOZIJ 2022

Zbornik prispevkov

UNIVERZITETNA KLINIKA
ZA PLJUČNE BOLEZNI IN
ALERGIJO GOLNIK
27. – 29. OKTOBER 2022
BLED

 Univerzitetna
Klinika Golnik

Izdajatelj

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Urednik zbornika

Kristina Ziherl

Recenzenta

Peter Korošec

Mateja Marc Malovrh

Predsednik simpozija

Aleš Rozman

Organizacija simpozija

Izidor Kern

Bled, 27.-29.oktober 2022

Besedilo ni lektorirano.

Naklada: 200 USB ključkov

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.24(082)(0.034.2)

GOLNIŠKI simpozij (2022 ; Golnik)

Golniški simpozij 2022 [Elektronski vir] : zbornik prispevkov : Bled, 27.- 29. oktober 2022 / [urednik zbornika Kristina Ziherl]. - Golnik : Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, 2022

ISBN 978-961-6633-55-0
COBISS.SI-ID 126646787

Organizacijski odbor

Predsednik Izidor Kern

Aleš Rozman

Katja Adamič

Lea Ulčnik

Jana Bogdanovski

Tina Peklenik

Kristina Zihelr

Irena Šarc

Strokovni odbor

Predsednik Aleš Rozman

Katarina Osolnik

Katja Mohorčič

Peterk Kopač

Mihaela Zidarn

Mateja Marc Malovrh

Irena Šarc

VABLJENA PREDAVANJA

1. *Darja Novakovič, Eva Bitežnik, Barbara Bitežnik, Tomaž Logar, Matjaž Fležar*
Primerjava kliničnega in imunološkega poteka kovidne bolezni pri bolnikih, hospitaliziranih na Kliniki Golnik z delta in omikron različico.....8
2. *Rok Lombar, Barbara Bitežnik, Kristina Cerk Porenta, Urška Bidovec Stojkovič, Matjaž Fležar*
Citokinski vihar in uporaba tocilizumaba – klinični potek in imunološki parametri.....15
3. *Urška Bidovec-Stojkovič, Urška Janžič, Julij Šelb, Petra Lorber, Peter Korošec, Matija Rijavec*
Protitelesni imunski odziv proti SARS-CoV-2 – prebolevanje in cepljenje.....23
4. *Julij Šelb, Peter Korošec*
Uporaba strojnega učenja za boljše razumevanje patofiziologije COVIDne bolezni.....29
5. *Žiga Rotar*
Prizadetost pljučnega intersticija pri bolnikih z revmatoidnim artritisom34
6. *Igor Požek*
Radološka diagnostika progresivne pljučne fibroze.....38
7. *Katarina Osolnik*
Obravnavanje progresivne pljučne fibroze v multidisciplinarnem timu.....41
8. *Julij Šelb, Matija Rijavec, Peter Korošec*
Genetika in progresivne fibrozirajoče intersticijske bolezni46
9. *Maja Gašperšič, Katarina Osolnik*
Pregled našega dela: zdravljenje progresivne pljučne fibroze.....51
10. *Katja Adamič*
"Radikalno" zdravljenje bolnikov z NDPR stadija I in II, ki niso sposobni klasične lobektomije.....55
11. *Katja Mohorčič*
Novosti v sistemski terapiji pri zdravljenju resektabilnega raka pljuč.....60
12. *Martina Vrankar*
Zdravljenje bolnikov z neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom stadija I in II65

13. Igor Požek, Vesna Nišević	
Zdravljenje bolnikov z NDPR z mikrovalovno ablacijo (MWA) - naše izkušnje.....	70
14. Vladimir Dimitrić	
Diagnostika in zdravljenje zgodnjih lezij pri krhkih bolnikih - prikaz primera.....	73
15. Marko Bitenc, Martina Miklavčič	
Izhodi zdravljenja z začetno kirurgijo pri bolnikih z resektabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč stadija I-IIIa v vsakodnevni praksi.....	77
16. Mateja Marc Malovrh	
Načrt invazivne diagnostike pri metastatskem NDPR.....	83
17. Izidor Kern	
NGS v redni praksi. Kaj nam pove izvid?.....	89
18. Urška Janžič	
Sistemsko zdravljenje NDPR brez prisotnih prediktivnih molekularnih označevalcev.....	92
19. Julij Šelb, Anže Smole	
Novi pristopi v zdravljenju NDPR z imunoterapijo – neoantigeni.....	97
20. Mihalea Zidarn	
Prenovljene mednarodne smernice za anafilaksijo... ..	101
21. Mark Kačar	
Mastocitoza in sindrom aktivacije mastocitov.....	106
22. Julij Šelb, Matija Rijavec, Peter Korošec	
Kdo potrebuje genetsko diagnostiko anafilaksije?.....	115
23. Matija Rijavec, Julij Šelb, Nina Rupar, Manca Svetina, Peter Korošec	
Kako izvajamo genetsko diagnostiko anafilaksij?.....	122
24. Mišja Košnik	
Klinični primeri smrtnih anafilaksij.....	128
25. Peter Kopač	
Nova biološka zdravila pri težki astmi – kje smo in kam gremo?.....	134
26. Kristina Zihlerl	
Obstruktivna spalna apneja pri bolnikih s težko astmo.....	139
27. Irena Šarc, Peter Kopač	
Biološka zdravila pri bolnikih s KOPB – naše izkušnje.....	144

RAZISKAVE / ANALIZE LASTNEGA DELA

28. *Ariana Šuligoj, Eva Uršič Plaznik, Mitja Košnik*
 Klinične značilnosti alergije pri osebah s pozitivnim kožnim testom z alergenom mačke.....151
29. *Eva Uršič Plaznik, Urška Bidovec-Stojković, Mitja Košnik*
 Zanesljivost ISAC mikromreže pri ugotavljanju preobčutljivosti za lateks.....153
30. *Nina Đorđević, Kristina Arih, Mitja Košnik, Matija Rijavec*
 Referenčne vrednosti diaminooksidaze v krvi pri diagnostiki histaminske intoleranc.....155
31. *Anja Ilovar Bezjak, Igor Požek, Irena Šarc*
 Analiza bolnikov s traheobronhomalacijo na Kliniki Golnik.....158
32. *Jan Bitežnik, Irena Šarc*
 Fiziološki učinki neinvazivne ventilacije na izmenjavo plinov pri stabilni KOPB – vpliv dodajanja kisika.....160
33. *Katja Adamič, Aleš Rozman, Mateja Marc Malovrh*
 Fibulin-3 v plazmi in plevralnem izlivu kot biomarker mezotelioma.....162
34. *Kristina Ziherl, Iris Gramc, Irena Šarc, Pika Meško Brguljan*
 Eritroblasti kot označevalci hipoksemije pri bolnikih z motnjami dihanja v spanju.....164
35. *Nina Frelih, Anja Žargaj, Irena Šarc, Kristina Ziherl*
 Težave bolnikov z uporabo Philipsovih aparatov za podporo dihanju med spanjem ob odpoklicu zaradi razgradnje izoacijske pene.....166
36. *Adriana Jurjevec, Brigita Čadež, Irena Šarc, Kristina Ziherl*
 Telemonitoring bolnikov na PAP aparatih v klinični praksi – kako zanesljivo je presejalno orodje?.....168
37. *Jan Tehovnik, Igor Požek*
 Natančnost in zapleti punkcij pljučnih sprememb pod računalniško tomografijo: izkušnje Univerzitetne Klinike Golnik.....170
38. *Jerneja Debeljak, Peter Korošec, Julij Šelb, Matija Rijavec, Mitja Košnik, Mojca Lunder*
 Uporaba eksperimentalnih in bioinformacijskih orodij, za identifikacijo epitopov poglobitnega alergena strupa ose VES V 5.....172
39. *Nuša Japelj, Mojca Kerec Kos, Maja Jošt., Lea Knez*
 Spremembe antihipertenzivnega zdravljenja ob in 30 dni po odpustu s Klinike Golnik.....174

40. <i>Nina Ravbar, Maja Jošt., Mojca Kerec Kos, Lea Knez</i>	
Ocena možnosti zmanjšanja intenzivnosti zdravljenja z zaviralci protonske črpalke v bolnišnici.....	176
41. <i>Tiva Nemanič, Katja Adamič, Mateja Marc Malovrh</i>	
Različni načini zdravljenja bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč stadija I in II – naše izkušnje.....	178
42. <i>Tiva Nemanič, Jan Šrajner, Vladimir Dimitrić, Mateja Marc Malovrh</i>	
Ustreznost EBUS-TBNA vzorcev pri diagnostiki in načrtovanju zdravljenja pljučnega raka.....	180
43. <i>Dominika Jurca, Mateja Marc Malovrh, Katja Adamič</i>	
Analiza zapletov pri bolnikih z noak ob bronhoskopiji.....	182
44. <i>Jan Šrajner, Aleš Rozman, Mateja Marc Malovrh</i>	
Ustreznost vzorcev perifernih bezgavk za pravilno opredelitev raka pljuč.....	184
45. <i>Jasna Črešnovar, Boštjan Rituper</i>	
Klinične in demografske značilnosti bolnikov s hudim potekom COVID-19 ob sprejemu v bolnišnico.....	186
46. <i>Elena Pelivanova, Mihaela Zidarn</i>	
Vpliv omalizumaba, predpisanega v sklopu težke astme, na alergijski rinitis.....	188
47. <i>Eva Bitežnik, Vanda Kukec, Boštjan Rituper</i>	
Tvorba protiteles pri bolnikih s SARS-COV-2.....	191
48. <i>Ines Hasanović, Mitja Košnik, Vojko Berce, Jasna Volfand, Peter Korošec, Urška Bidovec-Stojković</i>	
Raznolikost senzibilizacijskih profilov LTP (lipid transfer protein) pri slovenskih bolnikih.....	193
Seznam avtorjev.....	195
Sponzorji.....	197

PRIMERJAVA KLINIČNEGA IN IMUNOLOŠKEGA POTEK KOVIDNE BOLEZNI PRI BOLNIKI, HOSPITALIZIRANIH NA KLINIKI GOLNIK Z DELTA IN OMIKRON RAZLIČICO

Darja Novakovič, Eva Bitežnik¹, Barbara Bitežnik², Tomaž Logar², Matjaž Fležar²

¹ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

² Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Klinični potek kovidne bolezni se je pri bolnikih z delta in omikron različico precej razlikoval. V naši analizi hospitaliziranih bolnikov s to boleznijo smo pokazali, da je veliko kliničnih izhodov boljsh pri omikron različici. To smo dokazali z retrospektivno analizo s podatkov iz informacijskega sistema Birpis. V raziskavo je bilo vključenih 772 bolnikov, od tega 589 z delta različico in 174 z omikron različico.

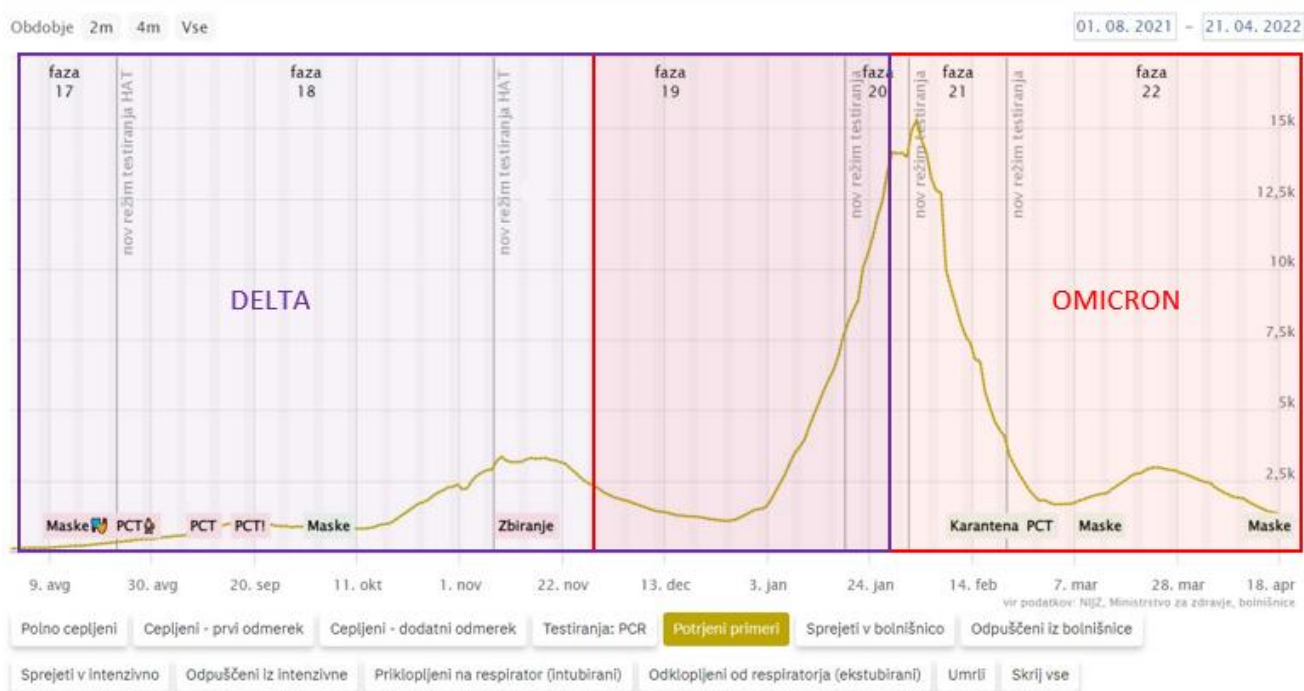
KLJUČNE BESEDE COVID-19, omikron, delta, klinični potek

UVOD

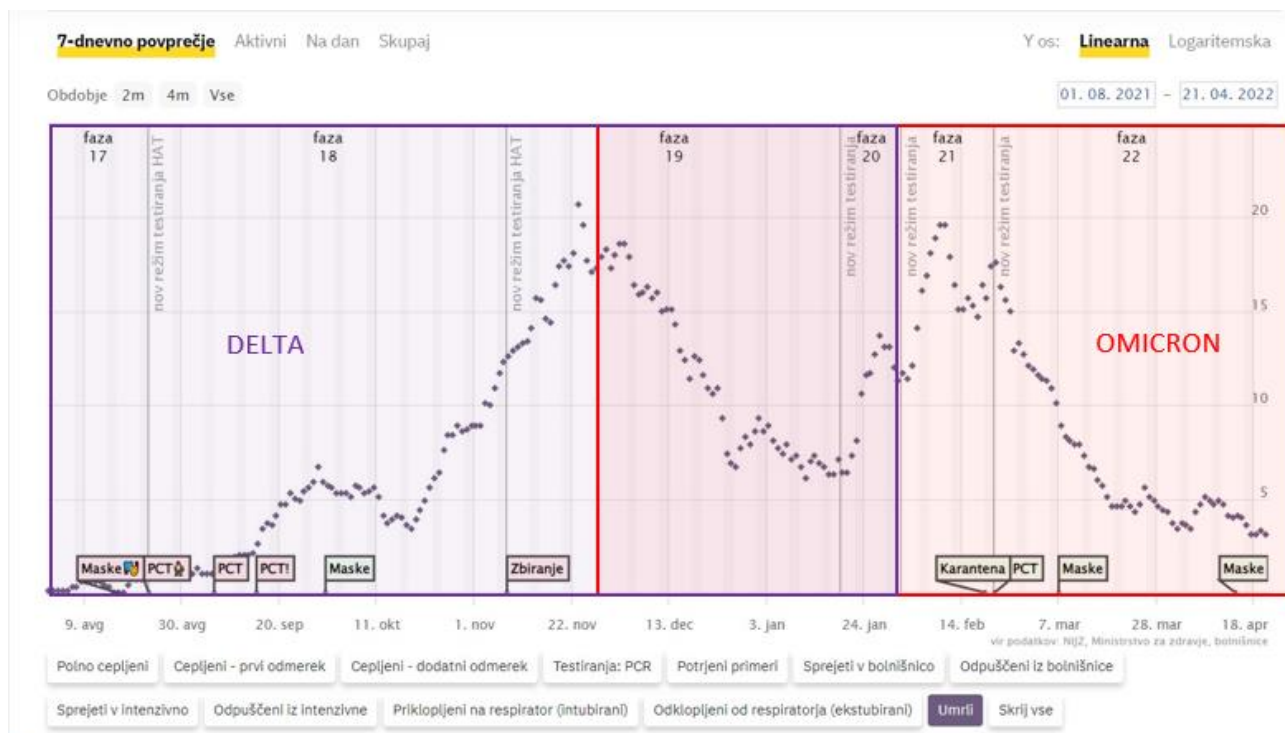
COVID-19 je infekcijska bolezen, ki jo povzroča virus SARS-CoV-2. (1) Na Kliniki Golnik smo v obdobju od 1. 8. 2021 do vključno 20. 4. 2022 hospitalizirali 838 pacientov z okužbo SARS-CoV-2. V tem obdobju sta se na Kliniki Golnik pojavljali dve različici SARS-CoV-2 virusa, delta in omikron. V tem članku raziskujemo razlike v klinični prezentaciji bolezni COVID-19 glede na prej omenjeni varianti SARS-CoV-2 virusa.

Po poročanju CDC, je različica delta postala skrb vzbujajoča različica oz. VOC (variant of concern) z junijem 2021 (2) in je bila prisotna v več kot 90% vseh testiranih variant virusa vse do oktobra 2021. (3) Trenutno prevladujoča različica SARS-CoV-2 virusa je različica omikron, ki je bila s strani WHO 26. novembra 2021 označena kot VOC in je do februarja 2022 dosegla več kot 98% vseh testiranih variant virusa. (3)

Priložena grafa prikazujeta novo potrjene primere in novo potrjene smrti v Sloveniji za obdobje od 1.8.2021 do vključno 20.4.2022.



Slika 1. Graf prikazuje novo potrjene primere SARS-CoV-2 v Sloveniji za obdobje od 1. 8. 2021 do 21. 4. 2022 (4). Na grafu je z vijolično barvo označeno obdobje pojavnost delta različice, z rdečo pa je označeno obdobje pojavnosti omikron različice. Vmes je interval od 26. 11. 2021 do 31. 1. 2022, ko sta bili prisotni tako delta kot omikron različica.



Slika 2. Graf prikazuje novo potrjene smrti ljudi, okuženih s SARS-CoV-2 v Sloveniji za obdobje od 1. 8. 2021 do 21. 4. 2022 (4). Na grafu je z vijolično barvo označeno obdobje pojavnosti delta različice, z rdečo pa je označeno obdobje pojavnosti omikron različice. Vmes je interval od 26. 11. 2021 do 31. 1. 2022, ko sta bili prisotni tako delta kot omikron različica.

Na podlagi zgoraj prikazanih grafov je možno ugotavljati razliko v poteku okužbe z delta in omikron različico SARS-CoV-2. Za opazovano obdobje je ob hitrem porastu okužb v času visoke pojavnosti omikron variante (konec januarja 2022 in začetek februarja 2022) glede na obdobje visoke okuženosti z delta varianto (november 2021) bistveno več potrjenih primerov v prid omikrona, število smrti pa je sorazmerno enako.

HIPOTEZA

Kovidna bolezen povzročena z delta različico v primerjavi z omikron različico je klinično potekala drugače. Omikron varianta je bila povezana z manjšo smrtnostjo in lažjim potekom bolezni.

METODE

V naši raziskavi smo z retrospektivno analizo zbrali podatke iz hospitalnega informacijskega sistema Birpis Klinike Golnik za obdobje od 1. 8. 2021 do vključno 20. 4. 2022. Hospitalizirane paciente smo iskali glede na sledeči diagnozi: B97.2, coronavirus kot vzrok bolezni, uvrščen drugje (torej coronavirusna okužba kot glavna bolezen, 588 pacientov) in B34.2, coronavirusna infekcija, neopredeljena (torej coronavirusna okužba kot spremljajoča bolezen, 245 pacientov), skupaj 833 pacientov. Od tega smo 61 pacientov izključili iz raziskave zaradi sopojsnosti okužbe z delta in omikron različico ali zaradi pomanjkljivih podatkov.

Glavni predmet raziskave so bile klinične lastnosti pacientov okuženih z delta ali omikron različico. Opredeljeni so bili naslednji parametri (kot kazalci kliničnega poteka pacientov): starost, spol, cepilni status, status prebolevnosti, število pridruženih bolezni, rentgensko potrjena pljučnica, trajanje hospitalizacije, potreba po kisiku, potreba po visokopretočnem kisiku (HFO), potreba po sprejemu na enoto intenzivne terapije (EIT), potreba po anti-IL6 terapiji, zapleti (venski trombotični, krvavitve, sekundarne okužbe in drugo), odpust na kisiku (vztrajajoča respiracijska insuficienca) in smrtni izid bolezni.

Za analizo podatkov smo uporabili Fischerjev test binomske razporeditve podatkov.

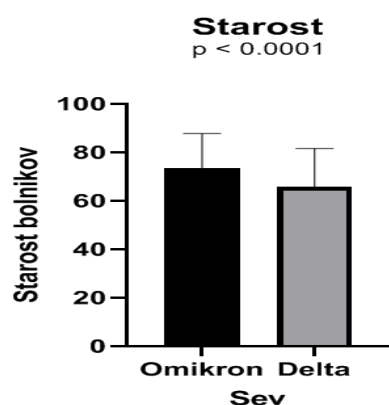
REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 772 pacientov, od tega 322 ženskega spola in 450 moškega spola. 589 pacientov je prebolevalo okužbo z delta različico (od tega 40% žensk in 60% moških) in 174 pacientov omikron različico (od tega 48% žensk in 52% moških). Glede na cepilni status smo ugotavljali okužbo z delta varianto pri 403 necepljenih (67%), 167 delno cepljenih (28%) in 28 polno cepljenih (5%) pacientih. Med pacienti okuženimi z omikron varianto pa jih je bilo 75 necepljenih (43%), 52 delno cepljenih (30%) in 47 polno cepljenih (27%).

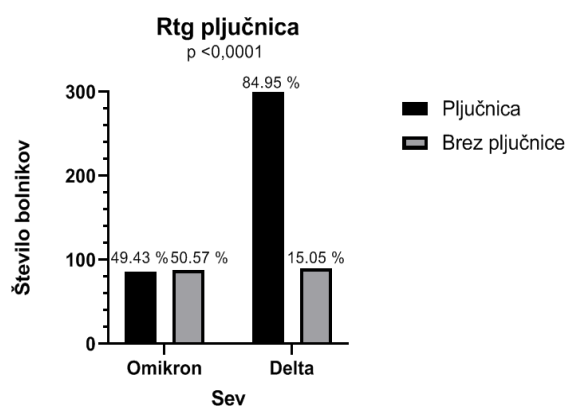
Trajanje hospitalizacije je bilo pri okužbi z delta različico v povprečju 9 dni, pri okužbi z omikron različico pa 8 dni. Od 598 pacientov z delta različico jih je 508 razvilo pljučnico (glede na RTG sliko), kar je kar 85%. 466 pacientov (75%) je potrebovala podporo s kisikom, od tega 86 (14%) podporo z visoko pretočnim kisikom. 29 pacientov (5%) je bilo odpuščenih na kisiku. Od 174 pacientov z omikron različico pa jih je 86 razvilo pljučnico, kar je 49%. 104 pacienti (60%) so potrebovali kisik, od tega 17 (10%) visoko pretočni kisik. 9 pacientov (5%) je bilo odpuščenih na kisiku.

Pri pacientih, ki so imeli hujši potek COVID19 bolezni z delta različico, jih je 119 (20%) potrebovalo premestitev v Enoto intenzivne terapije (EIT). Pri omikron različici pa je premestitev v EIT potrebovalo 13 pacientov (7%). Terapijo z anti-IL6 je prejelo 105 pacientov (18%) z delta različico, od tega sta jo dva bolnika prejela dvakrat in 11 pacientov (6%) z omikron različico.

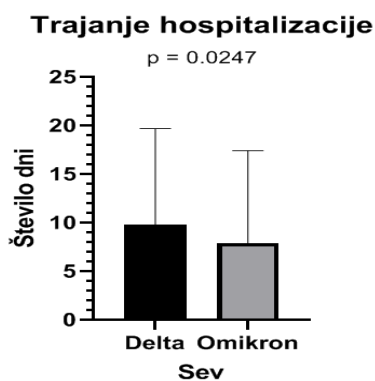
Tekom prebolevanja COVID19 bolezni smo beležili različne zaplete. Med njimi so bile najpogostejše sekundarne okužbe, in sicer smo jih pri pacientih z delta različico beležili 171 (29%), pri pacientih z omikron različico pa 44 (25%). Pri pacientih z delta različico so bile drugi najpogostejši zaplet krvavitve, pri omikron različici pa venske trombembolije. Krvavitve je utrpelo 98 pacientov (17%) z delta različico in 4 pacienti (2%) z omikron različico. Venske trombembolije so bile zaplet pri 53 pacientih (9%) z delta različico in 10 pacientih (6%) z omikron različico. Drugi zapleti so bili redkejši, in sicer smo jih beležili pri 11 pacientih (2%) z delta različico in 2 pacientih (1%) z omikron različico. 69 (12%) pacientov z delta različico je umrlo, 26 (15%) pa pacientov, okuženih z omikron različico.



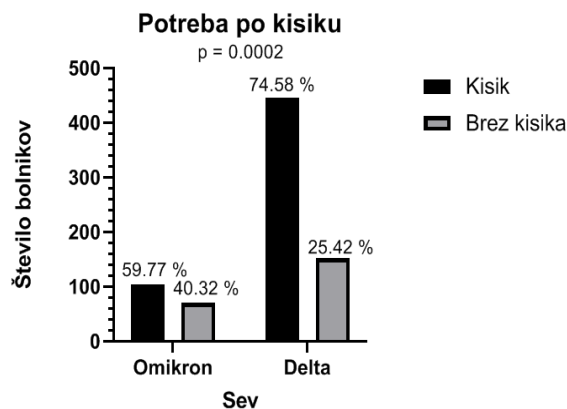
Slika 3. Bolniki z omikron različico so bili mlajši



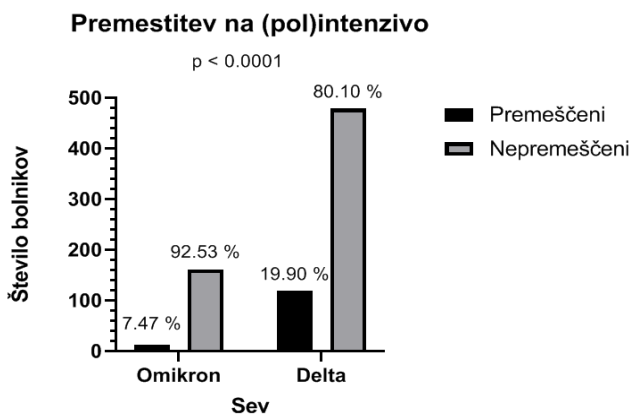
Slika 5. Kovidna pljučnica je bila pri delta različici veliko pogostejša



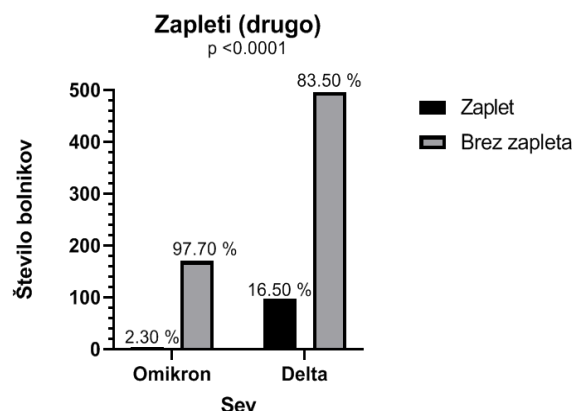
Slika 4. Trajanje hospitalizacije je bilo krajše pri omikron različici



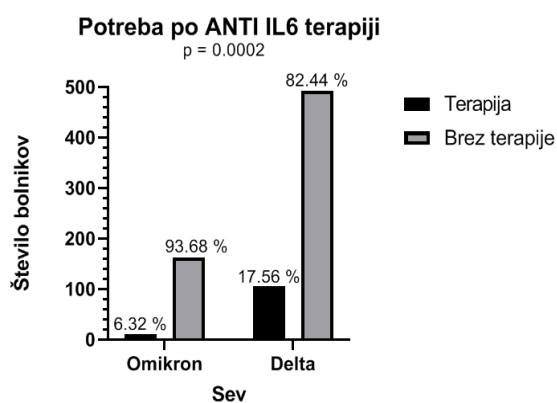
Slika 6. Bolniki z delta različico so imeli večjo potrebo po dodatku kisika



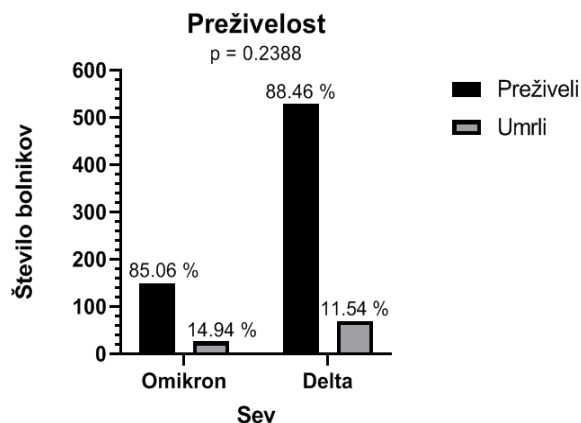
Slika 7: Pri delta različici je bilo več kritično bolnih bolnikov



Slika 9: Delta različica je bila povezana z več zapleti



Slika 8: Bolniki z delta različico so imeli pogosteje citokinski vihar (potreba po nati IL-6 terapiji)



Slika 10: Celotno preživetje obeh skupin se ni razlikovalo

ZAKLJUČEK

Zaključujemo torej, da je omikron varianta kovidne bolezni v kliničnem poteku različna od variante delta. Okužba z omikron različico se je kazala z blažjo pljučno prizadetostjo, manjšo potrebo po kisiku, protivnetni in intenzivni terapiji.

ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujemo dr. Juliju Šelbu, dr. med. za izvedeno statistično analizo.

LITERATURA

1. WHO: Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. [place unknown]: WHO; c2022 [cited 2022 Jul 24]. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1.
2. CDC: SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Internet]. [place unknown]: CDC; [updated 2022 Apr 26; cited 2022 Jul 24]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvariants%2Fvariant-info.html#anchor_1632154493691.
3. WHO: Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [place unknown]: WHO; c2022 [cited 2022 Jul 24]. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
4. Sledilnik.org: COVID-19 sledilnik [Internet]. Sledilnik.org; c2020-2022 [updated 2022 Oct 14; cited 2022 Jul 24]. Available from: <https://covid-19.sledilnik.org/sl/stats>. Slovenian.

CITOKINSKI VIHAR IN UPORABA TOCILIZUMABA – KLINIČNI POTEK IN IMUNOLOŠKI PARAMETRI

Rok Lombar, Barbara Bitežnik, Kristina Cerk Porenta, Urška Bidovec Stojković, Matjaž Fležar

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Hude oblike COVID-ne bolezni predstavljajo velik izziv v bolnišnicah in predvsem enotah intenzivne terapije širom sveta. Po razkritju, da je za težak potek bolezni večinoma odgovorna prekomerna aktivacija imunskega odziva oziroma tako imenovani citokinski vihar, so se v svetu hitro razširili poskusi uporabe protivnetne terapije, tako nespecifične, kot specifične. Eden izmed ključnih provnetnih mediatorjev v razvoju citokinskega viharja je interlevkin-6. Tocilizumab je kompetitivni antagonist receptorja za interlevkin-6, ki so ga že pred pandemijo COVID-19 uspešno uporabljali pri sorodnih kliničnih sindromih. Za učinkovitega se je izkazal tudi v primeru hudih oblik bolezni COVID-19. Kljub nedvoumni učinkovitosti pa obstaja nekaj dilem glede optimalnega trenutka aplikacije v fazi razvoja COVID-ne bolezni. Opravljene so bile že številne študije s preučevanjem kliničnih ter imunoloških parametrov, ki bi nam lahko bili v pomoč pri odločitvi glede aplikacije tocilizumaba pri posameznem bolniku. Klinične in imunološke parametre pri aplikaciji tocilizumaba pri bolnikih s hudo obliko COVID-19 smo spremljali tudi na naši kliniki.

KLJUČNE BESEDE COVID-19, tocilizumab, citokinski vihar, interlevkin-6

UVOD

Konec decembra 2019 so v Wuhanu na Kitajskem opisali prve primere pljučnice neznanega izvora. Izvor bolezni so povezali z lokalno tržnico, kjer so prodajali žive živali. 7. januarja 2020 so izolirali tako imenovani »novi koronavirus«. Do 10. januarja 2020 je bilo na Kitajskem potrjenih 41 okužb: 6 bolnikov je bilo odpuščenih v domačo oskrbo, 7 jih je bilo v kritičnem stanju, 1 bolnik je umrl. Šlo je za 61-letnega bolnika s kroničnimi boleznimi, ki je bil v bolnišnico sprejet zaradi dihalne odpovedi ob obojestranski pljučnici. Tekom hospitalizacije je pri bolniku prišlo do razvoja ARDS in multiorganske odpovedi. (1)

SARS-CoV-2

Novo izolirani virus so poimenovali SARS-CoV-2: sekvenca nukleotidov se v 82% ujema z SARS-CoV-1. Sodi v skupino betakoronavirusov. Od prvih okužb do danes se je zvrstilo že več različnih sevov (npr. alfa, beta, gama, delta, omikron), ki nosijo različne mutacije in s tem različne lastnosti (kužnost, patogenost). Prenos virusa je predvsem kapljični in preko kontaminiranih površin. Do marca 2022 so okužbo potrdili že v 223 državah, skupno je bilo okuženih skoraj pol milijarde ljudi, virus je povzročil že preko 6 milijonov smrti. Bolniki, ki nosijo tveganje za težji potek bolezni, so starejši od 60 let, in tisti, s pridruženimi boleznimi (prekomerna prehranjenost, kardiovaskularne bolezni, kronična ledvična bolezen, kronična pljučna bolezen, kadilci, bolniki z rakavimi obolenji, bolniki po transplantaciji). (2)

OBLIKE OKUŽBE OZ. BOLEZNI

SARS-CoV-2 lahko povzroči več različnih oblik okužbe oz. bolezni:

- **Asimptomatska/presimptomatska oblika**
- **Blaga bolezen** – prisotni so tipični simptomi okužbe, bolniki ne navajajo težkega dihanja, ni radioloških znakov okužbe
- **Srednje huda bolezen:** prisotni so klinični in radiološki znaki okužbe, izmerjena SpO₂ > 94% na sobnem zraku
- **Huda bolezen:** prisotne so znižane vrednosti SpO₂ (< 94% na sobnem zraku), razmerje PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg, frekvenca dihanja > 30/min, infiltrati zajemajo > 50% pljučnega parenhima
- **Kritična bolezen:** dihalna odpoved s potrebo po mehanski ventilaciji, septični šok, ARDS in multiorganska odpoved. (2)

PATOGENEZA

V poteku bolezni ločimo 2 fazi:

1. **Zgodnja faza bolezni**, ki je posledica virusne replikacije in posledične direktne poškodbe tkiva
2. **Pozna faza bolezni** se pojavi po 7.-10. dneh in je posledica imunskega odgovora z aktivacijo limfocitov T, monocitov, nevtrofilcev in obsežnim sproščanjem provnetnih citokinov. (2)

IMUNOPATOLOŠKE ZNAČILNOSTI TEŽKEGA POTEKA OKUŽBE S SARS-COV-2

Vzročni mehanizmi, preko katerih naj bi prišlo do težkega poteka COVID-ne bolezni, so:

- Limfopenija (znižane so tako vrednosti CD4⁺ in CD8⁺ T celic, citotoksičnih limfocitov T, kakor tudi celic NK in B celic)
- Mehanizem ADE (antibody dependent enhancement)
- Nevtrofilija
- Spremenjena regulacija monocitov in makrofagov
- Zmanjšan oziroma zakasnen interferonski odziv
- Citokinski vihar (3)

CITOKINSKI VIHAR

Termin »citokinski vihar« je bil prvič uporabljen v letu 1993 v primeru graft-versus-host bolezni. Srečamo ga predvsem pri avtoimunskih boleznih, transplantaciji organov ter CAR T-celični terapiji. Opredelimo ga kot hitro potekajoče, (lahko) življenje ogrožajoče klinično stanje, ki je posledica obsežne aktivacije imunsko zmožnih celic in sproščanja obsežne količine provnetnih citokinov. Posledica naštetih mehanizmov so lahko kompleksni klinični sindromi, kot na primer vztrajno povišana telesna temperatura, nespecifične bolečine v mišicah, hipotenzija, DIK, ARDS, multiorganska odpoved in smrt. Do razvoja citokinskega viharja lahko pride tudi pri najhujših oblikah COVID-ne bolezni. Po okužbi s SARS-CoV-2 se iz epitelnih in imunsko zmožnih celic začnejo sproščati provnetni citokini (predvsem IL-1, IL-6, IL-12 in TNF α). Aktivirata se prirojeni in pridobljeni imunski odziv, po kompleksnem mehanizmu se obsežno aktivirajo imunsko zmožne celice in tvori prekomerna količina provnetnih citokinov. Razvije se diseminirana intravaskularna koagulacija, ki posledično privede do multiorganske odpovedi. (3)

INTERLEVKIN-6

Interlevkin-6 (IL-6) je eden izmed ključnih provnetnih mediatorjev v razvoju citokinskega viharja. Sintetizirajo ga predvsem monociti, makrofagi, dendritične celice ter limfociti. IL-6 se po sprostitvi v krvni obtok veže na receptorje za IL-6 (IL-6R). Ločimo dve obliki receptorja za IL-6:

1. mIL-6R – vezan je na membrani imunsko zmožnih celic
2. sIL-6R– topen v plazmi, preko proteina gp130 lahko aktivira praktično katerokoli celico v telesu.

Po vezavi IL-6 na ustrezen receptor se aktivira JAK/STAT signalna pot, kar privede do kaskade dogodkov, ki v končni fazi lahko vodijo do razvoja citokinskega viharja. (4)

Več meta-analiz je potrdilo, da so izmerjene serumske koncentracije IL-6 pri težjih oblikah koronavirusne okužbe višje, kot pri blažjih, umrli bolniki imajo pomembno višje izmerjene vrednosti IL-6 kot preživeli. (5)

TOCILIZUMAB

Tocilizumab je rekombinantno humanizirano monoklonalno protitelo proti receptorju za IL-6 (IL-6R). Uporablja se predvsem pri zdravljenju revmatoidnega artritisa, poliartrikularnega in sistemskega juvenilnega artritisa. Uspešno ga uporabljajo tudi za zdravljenje CRS (cytokine release syndrome), sproženega s CAR (chimertic antigen receptor) T –celicami. (6)

Študija RECOVERY (randomizirana, kontrolirana, raziskava odprtega tipa) je potrdila učinkovitost tocilizumaba pri bolnikih, ki so bili hospitalizirani zaradi COVID-ne okužbe s prisotno hipoksijo ($SpO_2 < 92\%$) in evidentnim sistemskim vnetjem ($CRP > 75\text{ mg/L}$). V skupini bolnikov, ki je prejela tocilizumab, je bila opazovana umrljivost 28. dan po randomizaciji manjša kot v kontrolni skupini, bolniki so imeli večjo verjetnost za odpust iz bolnišnice v opazovanem časovnem obdobju. (7)

UPORABA TOCILIZUMABA NA KLINIKI GOLNIK

V obdobju med 10.5.2021 in 2.1.2022 je na Kliniki Golnik tocilizumab skupno prejelo 86 bolnikov s težjim potekom koronavirusne okužbe. Pri vseh bolnikih je bila okužba potrjena s PCR testom. Bolniki so prejeli tocilizumab v odmerku 8 mg/kg TT, maksimalni odmerek je znašal 800 mg. Upoštevali smo kriterije za aplikacijo tocilizumaba, ki so navedeni v protokolu naše klinike, in vključujejo predvsem bolnike,:

- ki imajo znano COVID-19 pljučnico s prizadetostjo 70% pljučnega parenhima ali več (glede na CT preiskavo),
- ki so v zgodnji vnetni fazi COVID-19 s hitrim poslabšanjem - do 24 ur od uvedbe dodajanja kisika po maski Ohio,
- ki imajo povišane kazalce vnetja (CRP > 75 mg/L),
- ki ne prebolevalo aktivne bakterijske ali glivične okužbe (klinično in laboratorijsko)
- pri katerih je poslabšanje posledica akutne COVID-ne okužbe.

Med opazovanimi bolniki so prevladovali moški. Povprečna starost med obema spoloma je bila primerljiva. 26 bolnikov je umrlo, smrtnost je bila v primerjavi med spoloma višja pri moških. Vsi bolniki so prejeli sistemski glukokortikoid. Večina bolnikov je bila obravnavna na enoti za intenzivno terapijo, večina je prejela dodatek kisika preko visokopretočne kanile. Manj kot 20% bolnikov je bilo popolno ali nepopolno cepljenih. Celotni podatki so navedeni v tabeli 1.

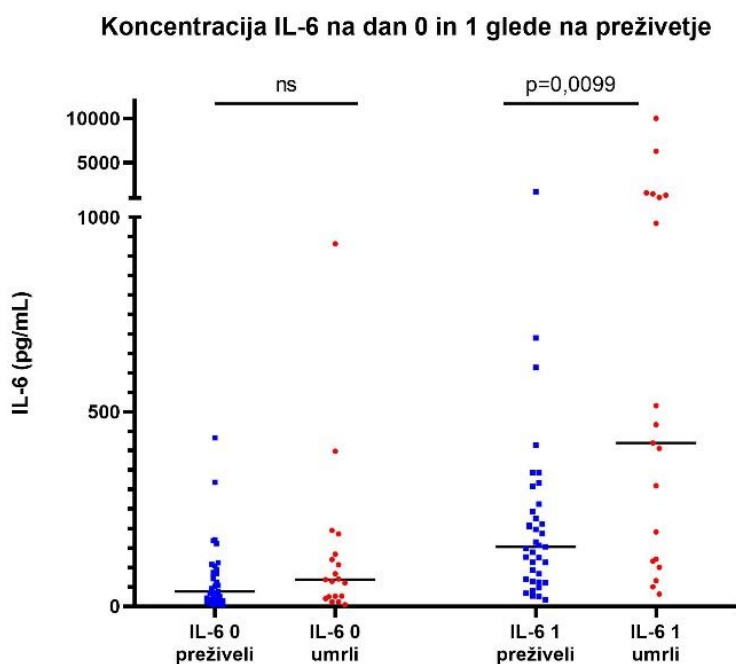
Značilnost	Moški	Ženske	Skupno
Spol	56 (65,1%)	30 (34,9%)	86 (100%)
Povprečna starost (leta)	62 (28-87)	63 (34-82)	62 (28-87)
Umrli	19 (33,9%)	7 (23,3%)	26 (30,2%)
Prejemanje sist. steroida	56 (100%)	30 (100%)	86 (100%)
Obravnava na EIT	44 (78,6%)	26 (86,7%)	70 (81,4%)
BNK/VM	15 (26,8%)	6 (20%)	21 (24,4%)
NIMV/HF	25 (44,6%)	16 (53,3%)	41 (47,7%)
MV	16 (28,6%)	8 (26,7%)	24 (27,9%)
Cepljeni	10 (17,9%)	5 (16,7%)	15 (17,4%)

Tabela 1: značilnosti bolnikov, ki so prejeli tocilizumab zaradi COVID-19.

VREDNOSTI SERUMSKIH KONCENTRACIJ IL-6 GLEDE NA POTEK COVID-19

Pri bolnikih, ki so bili zaradi hude oblike COVID-19 hospitalizirani na Kliniki Golnik, smo redno spremljali serumske koncentracije IL-6. Po aplikaciji tocilizumaba pri večini bolnikov serumska koncentracija IL-6 poraste zaradi blokade prostih vezavnih mest na receptorjih za IL-6. Opažali smo, da je pri bolj prizadetih bolnikih in tistih, s slabšim izhodom zdravljenja, porast serumske koncentracije za IL-6 izrazitejši, kot pri preostalih. Serumske koncentracije IL-6 smo merili pred aplikacijo tocilizumaba (dan -1 in 0) ter po aplikaciji (dan 1, 2, 3) in jih primerjali glede na prizadetost bolnika oziroma izhod zdravljenja.

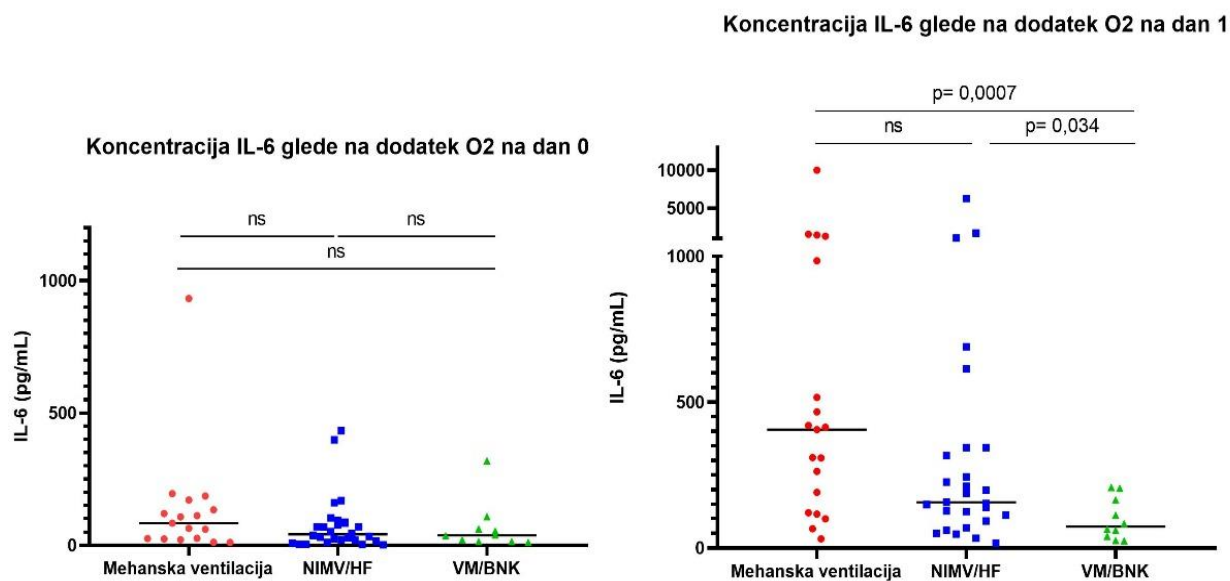
Vrednosti IL-6 glede na preživetje



Slika 3. Serumske koncentracije IL-6 pred in po aplikaciji tocilizumaba glede na preživetje

- Serumska koncentracija IL-6 pri bolnikih s težko obliko COVID-19, ki so prejeli tocilizumab, se pred aplikacijo tocilizumaba pri preživelih in umrlih bolnikih statistično pomembno ne razlikuje
- Dan po aplikaciji tocilizumaba je pri bolnikih, ki so umrli, porast serumske koncentracije IL-6 bistveno izrazitejši, kot pri preživelih

Vrednosti IL-6 glede na dodatek kisika



Slika 4: Serumske koncentracije IL-6 pred in po aplikaciji tocilizumaba glede na dodatek O2

- Nižja serumska koncentracija IL-6 oz. njen nižji porast po aplikaciji tocilizumaba dobro razlikuje bolnike, ki bodo potrebovali dodatek kisika preko bi-nazalnega katetra oz. Venturijeve maske, od tistih, ki bodo potrebovali neinvazivno ventilacijo, dodatek kisika preko visokopretočne kanilo ali mehansko ventilacijo

Vrednosti IL-6 glede na ostale opazovane kategorije

- Serumska koncentracija IL-6 po aplikaciji tocilizumaba ne korelira s stopnjo prizadetosti pljuč glede na CT preiskavo, potrebo po hospitalizaciji v enoti za intenzivno terapijo in hudo obliko ARDS glede na indeks $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$

ZAKLJUČEK

Posamezna meritev serumske koncentracije IL-6 pri bolnikih, s hudo obliko COVID-19, znotraj 24 ur pred aplikacijo tocilizumaba, ne korelira s stopnjo bolnikove prizadetosti in izhodom zdravljenja. Posamezna meritev koncentracije IL-6 pred aplikacijo tocilizumaba ima zato omejeno vrednost glede napovedi o primernosti aplikacije omenjenega zdravila za posameznega bolnika, bistveno bolj bi nam pomagal trend meritev več zaporednih dni. Koncentracija oz. porast koncentracije IL-6 po aplikaciji tocilizumaba v primerjavi z izhodno vrednostjo pa dobro korelira tako z bolnikovo prizadetostjo v nekaterih opazovanih kategorijah, kot tudi izhodom zdravljenja. V primeru pojava novih terapevtskih učinkovin za zdravljenje citokinskega viharja v sklopu COVID-19, bi koncentracija IL-6 oz. porast le-te po aplikaciji tocilizumaba lahko dobro razlikovala »tocilizumab-rezistentne« bolnike (ki potrebujejo dodatno terapijo) od »tocilizumab-odzivnih«.

LITERATURA

1. Hui, ds, et al. The continuing 2019-ncov epidemic threat of novel coronaviruses to global health - the latest 2019 novel coronavirus outbreak in wuhan, china. *Int j infect dis*, 2020, 91: 264-266
2. Cascella, marco, et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (covid-19). *Statpearls [internet]*, 2022.
3. Yang, l., xie, x., tu, z. *Et al.* The signal pathways and treatment of cytokine storm in covid-19. *Sig transduct target ther*, 2021, 6: 255.
4. Moore, j.b., juune, c.h. Cytokine release syndrome in severe covid-19. *Science*, 2020, 368.6490: 473–474
5. Udomsinprasert, wanvisa, et al. Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis factor-alpha, as potential biomarkers of severity and mortality for covid-19: systematic review with meta-analysis. *Journal of clinical immunology*, 2021, 41.1: 11-22.
6. Sheppard, m. Et al. Tocilizumab (actemra). *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2017, 13.9: 1972-1988
7. Recovery collaborative group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with covid-19 (recovery): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 1.397(10285):1637-1645.

PROTITELESNI IMUNSKI ODZIV PROTI SARS-COV-2 - PREBOLEVANJE IN CEPLJENJE

Urška Bidovec-Stojković, Urška Janžič, Julij Šelb, Petra Lorber, Peter Korošec, Matija Rijavec

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Povezava med humoralnim imunskim odzivom proti SARS-CoV-2, patogenim vnetjem, limfociti in smrtonosnim COVID-19 do dandanes še ni povsem razjasnjena. Okužba s SARS-CoV-2 lahko povzroči različne klinične manifestacije, od asimptomatskih do hudih akutnih bolezni dihal. Številne študije kažejo, da disregulacija prirojenih in adaptivnih imunskih odzivov verjetno prispeva k resnosti bolezni. Protitelesa med okužbo s SARS-CoV-2 napovedujejo preživetje COVID-19, zapoznani protitelesni odziv je povezan s hujšo obliko bolezni. Celice T so ključni element protivirusnega imunskega odziva in znižanje SARS-CoV-2-reaktivnih CD4⁺ celic T je bilo močno izraženo pri hospitaliziranih bolnikih s COVID-19. COVID-19 spremljata limfocitopenija in zmanjšanje krožečih celic T. K resnosti lahko prispeva tudi nenadzorovano vnetje. Visoke ravni IL-6 in TNF- α v serumu so ostale neodvisne in pomembne napovedovalke preživetja bolnikov, tudi če so bile prilagojene dejavnikom klinične resnosti. Kljub vsemu je razmerje med humoralnim odzivom, odzivi celic T in nenadzorovanim vnetjem med bolniki s COVID-19 ter kako različni vzorci teh odzivov vplivajo na potek bolezni COVID-19 slabo razumljeno. Domnevamo, da obstaja več imunofenotipov = imunskih odzivov proti SARS-CoV-2, ki se razlikujejo glede na potek COVID-19 in da lahko z različnimi tehnološkimi pristopi identificiramo takšne imunofenotipske vzorce na podlagi humoralnega odziva, kvantitativnih podskupin limfocitov in vrednosti IL-6. (1)

KLJUČNE BESEDE COVID-19, SARS-CoV-2 anti S1 IgG, smrtni COVID-19, onkološki bolniki

DINAMIKA PROTITELESNEGA ODZIVA PROTI SARS-CoV-2

Razvoj cepiv proti bolezni COVID-19 je potekal revolucionarno hitro in uspešno. Cepiva nudijo visoko in učinkovito zaščito proti težjemu poteku bolezni COVID-19. V Sloveniji sta na voljo dve mRNA cepivi (BNT162b Pfizer/Biontech in mRNA-1273 Moderna) in dve vektorski adenovirusni cepivi (AZD1222 AstraZeneca in Ad26.COV2.S Janssen). Obe vrsti cepiv sta se v kliničnih raziskavah izkazali za visoko učinkoviti – več kot 90 % v smislu preprečevanja težjega poteka bolezni ob sprejemljivih neželenih učinkih. (2)

S cepivom povzročena populacijska imunost je ključna globalna strategija za obvladovanje okužb s SARS-CoV-2. Vendar je zaradi upadanja imunskega odziva, ki ga povzroča cepivo in pojava novih sevov SARS-CoV-2 ta cilj pogosto težko dosegljiv. (3) Kljub dejstvu, da lahko cepiva na osnovi mRNA zagotovijo trajno humoralno imunost, se zdi, da vezava na beljakovine in učinkovitost protiteles, ki nevtralizirajo virus, sčasoma upadeta. (4) Pojav novih sevov, proti katerim so cepiva manj učinkovita, bo verjetno upravičilo uvajanje dodatnih poživitvenih odmerkov cepiva. Pri COVID-19 naj bi višji titri protiteles (Ab) zagotovili večjo zaščito pred okužbo. Tako cepljenje kot tudi prebolevanje povzročita imunološki odziv, ki ga lahko merimo z nivojem Ab. Zato smo želeli preveriti dinamiko Ab pri cepljenih zdravih posameznikih v različnih časovnih obdobjih v primerjavi s posamezniki, ki so bili pred cepljenjem okuženi s SARS-CoV-2. Na neki točki bi to lahko pomenilo informacijo, koristno za nadaljnje sheme cepljenja.

V okviru slovenske nacionalne strategije cepljenja je bila vsem zaposlenim na Univerzitetni Kliniki Golnik že konec decembra 2020 ponujena možnost cepljenja s cepivom BNT162b2 [Pfizer]. Za ugotavljanje imunskega odziva na cepljenje je bilo vsem omogočeno merjenje ravni protiteles IgG po prejemu drugega odmerka. Kvantitativno merjenje protiteles SARS-CoV-2 anti S1 IgG (IgG) je bilo opravljeno z uporabo IDK anti-SARS-CoV-2 ELISA kompleta (Immundiagnostik AG Bensheim, Nemčija). Rezultati kvantitativnega testa IDK® anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA kažejo odlično korelacijo z mednarodnim standardom SZO za merjenje IgG proti SARS-CoV-2 ($R^2=0,9909$; koda NIBSC: 20/136) in močno korelacijo z nevtralizacijo SARS-CoV-2. Protitelesa so bila izmerjena v ng/ml in jih je mogoče pretvoriti v mednarodne enote, npr. enote vezavnih protiteles na mililiter (BAU/mL), ki so sledljive mednarodnemu standardu WHO za IgG proti SARS-CoV-2. Raziskovalno skupino je sestavljalo 285 zdravih odraslih oseb, 222 žensk in 63 moških. Bili so v celoti cepljeni s cepivom BNT162b2, z drugim odmerkom v 21 do 23 dneh po prvem odmerku. Čas med drugim odmerkom cepljenja in meritvijo IgG se giblje med 3-10 mesecev. Od 285 jih je 82 (28,8 %) okužbo s COVID-19 prebolelo pred prejemanjem prvega odmerka cepiva. Znano je, da cepljenje s cepivi mRNA povzroči močan imunski odziv IgG.

Predhodna okužba s COVID-19 je bila pomemben napovedovalec višjih vrednosti IgG, izmerjenih 3-6, 6-10 ali 3-10 mesecev po drugem odmerku cepiva (Slika 1A). Po drugi strani starost in spol nista vplivala na nivo IgG. Za oceno nivoja, ki naj bi nudil zaščito pred okužbo, smo analizirali 19 cepljenih posameznikov, ki so bili po cepljenju okuženi s SARS-CoV-2 in so imeli pozitiven PCR med septembrom 2021 in januarjem 2022. Naša opažanja potrjujejo priporočila proizvajalca, da je nivo protiteles nad 1.000 BAU/ml zelo zaščiten in lahko v večini primerov zaščiti posameznike pred okužbo s SARS-CoV-2 ali vsaj nudi zaščito pred hudim potekom bolezni, saj nihče od cepljenih posameznikov, ki so se pozneje okužili s SARS-CoV-2, ni imel hudega poteka bolezni. Poleg tega smo učinkovitost cepljenih posameznikov proti COVID-19 opazili tudi pri opazovanju petih posameznikov, ki so bili v tesnem stiku s PCR pozitivnimi družinskimi člani, pri katerih se je razvila aktivna bolezen COVID-19.

Z omenjeno študijo potrjujemo dokaze, da predhodna okužba s COVID-19 vpliva na dolgoročno dinamiko protiteles IgG po cepljenju s cepivom mRNA (BNT162b2). Poleg tega smo dokazali, da cepljenje s cepivi mRNA ponuja visoko zaščito, ki posameznikom brez dodatnih dejavnikov tveganja omogoča, da se lahko izognejo okužbi z virusom SARS-CoV-2 ali vsaj v primeru okužbe v primeru naših preiskovancev prepreči hud potek bolezni COVID-19.

SPREMLJANJE NIVOJA PROTITELES PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKI

V zadnjih dveh letih, ko se svet spopada s pandemijo bolezni COVID-19, je veliko pozornosti namenjene tudi posebej ranljivim skupinam. Ena od teh so onkološki bolniki, ki so še posebej ogroženi in imajo v primeru okužbe s SARS-CoV-2 običajno hujši potek bolezni in višjo stopnjo umrljivosti. Po nekaterih podatkih je pri onkoloških bolnikih tudi bistveno manj zdravljenja v enotah intenzivne terapije, umrljivost pa znaša tudi do 57 %. (5, 6, 7) Onkološki bolniki so pogosto obravnavani v zdravstvenih ustanovah, kjer se nevarnost prenosa okužbe še poveča, po drugi strani so pogosti obiski potrebni, če želimo na ustrezen način izpeljati zastavljeno onkološko zdravljenje. Slovenska strokovna skupina za cepljenje je priporočala cepljenje onkoloških bolnikov z mRNA cepivi. Ker v nobeno od raziskav ni bilo vključenih onkoloških bolnikov na aktivnem zdravljenju, so bili podatki zanje skopi. Iz izkušenj vemo, da učinkovitost cepiv pri onkoloških bolnikih ni vedno optimalna (na primer cepljenje onkoloških bolnikov proti gripi). Zato je izvedba raziskav, ki so usmerjene posebno na to populacijo pomemben vir informacij za njihovo nadaljnjo varno obravnavo. Glede na to, da so podatki o sočasnem sistemskem zdravljenju raka in cepljenju proti COVID-19 redki, vendar za cepljenje ni bistvenih zadržkov, se cepljenje sicer priporoča, vendar najbolje v okviru prospektivnih ali opazovalnih raziskavah. (8) Zastavili smo prospektivno opazovalno raziskavo, v katero vključujemo onkološke bolnike s solidnimi raki na sistemskem onkološkem zdravljenju v dveh centrih v Sloveniji (UK Golnik

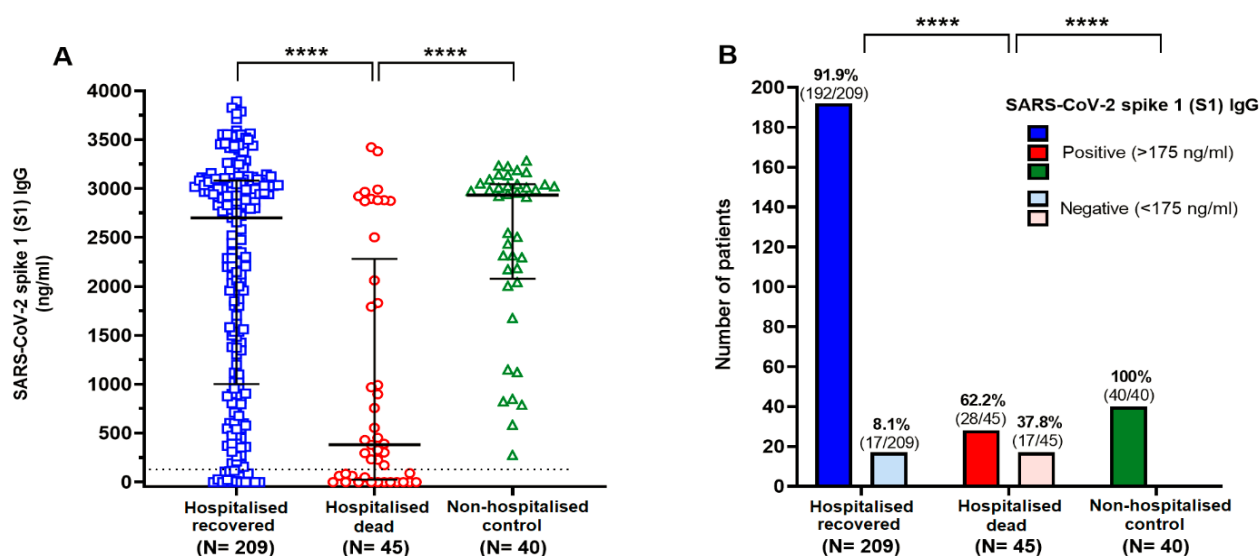
in Oddelek za onkologijo UKC Maribor). Bolniki so prejeli tudi eno od dostopnih mRNA cepiv proti COVID-19 – v sklopu rutinskega zdravljenja. Naša raziskava je namenjena spremljanju razvoja protiteles IgG proti proteinu S1 SARS-CoV-2 (imunogenost, IgG), pojavnosti okužb s SARS-CoV-2 pri cepljenih osebah, spremljanju poteka morebitne bolezni v primeru okužbe s COVID-19 pri cepljenih z dvema odmerkoma cepiva (učinkovitost) ter pojavu neželenih učinkov po cepljenju (varnost). Vključevanje bolnikov se je pričelo v marcu 2021, vključeni so bili bolniki s solidnimi raki na sistemskem zdravljenju in so bili ob tem prostovoljno cepljeni proti COVID-19 z odobrenimi mRNA cepivi v skladu z navodili proizvajalca. Ob vnaprej določenih časovnih točkah je bila bolnikom odvzeta kri za analizo prisotnosti IgG, in sicer pred cepljenjem, 14-21 dni po prvem odmerku, 14-21 dni po drugem odmerku in 3, 6 in 12 mesecev po drugem odmerku cepiva. V kolikor so bili bolniki cepljeni tudi s tretjim (poživitvenim) odmerkom cepiva, odvzem krvi poteka tudi 1 mesec, 3 mesece in 6 mesecev po tretjem odmerku cepiva. Nivo IgG onkoloških bolnikov je primerjan s splošno populacijo zdravih prostovoljcev, katerim je bila kri odvzeta ob podobnih časovnih točkah.

V študijo smo vključili 112 bolnikov, od tega 112 v analizo. Srednja starost bolnikov je bila 62 let, 58% je bilo žensk. Večina se je zdravila zaradi napredovale metastatske bolezni, od tega 71% zaradi raka pljuč. Predhodno okuženih je bilo 22 bolnikov – ti so imeli pozitiven titer protiteles pred samim cepljenjem. Rezultate smo primerjali s titri protiteles 64 zdravih prostovoljcev, ki so bili cepljeni v podobnem časovnem okviru.

Razen štirih bolnikov, so vsi ostali uspešno proizvedli protitelesa IgG, torej je bila serokonverzija v 96 %. Kar zadeva sistemsko onkološko terapijo, je bila serokonverzija najnižja pri bolnikih, ki so prejeli sistemsko onkološko terapijo z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk (91 %), sledili so bolniki zdravljeni s kemoterapijo (97 %) in tisti na tarčni ali hormonski terapiji (100 %). Tri mesece po zaključenem cepljenju smo opazili znaten upad nivoja protiteles IgG ($P < 0.001$). V primeru cepljenja s tretjim (poživitvenim) odmerkom se je titer protiteles ponovno ustrezno dvignil na visok nivo, ki je nudil ustrezno zaščito proti okužbi s COVID-19 (Slika 1B). (9, 10)

Od vseh bolnikov so se v času prve analize podatkov decembra 2021 okužili le 3 bolniki, od tega noben ni imel težjega poteka bolezni. Kar se tiče neželenih učinkov po cepljenju, so bili le-ti večinoma blagi in pričakovani, podobno kot pri kohorti zdravih prostovoljcev.

IL-6, neodvisno od zaščitnega humoralnega odziva. (11) Ta opažanja smo nadalje raziskali z uporabo v klinični praksi v enoti intenzivne terapije v naslednjem pandemičnem valu (1. 2021).



Slika 2. Nivo protiteles IgG pri bolnikih okuženih s SARS-CoV-2. Nivo protiteles IgG pri preživelih in umrlih hospitaliziranih bolnikih v primerjavi z nivojem protiteles pri ne-hospitaliziranih osebah okuženih s SARS-CoV-2. Vsi izmerjeni rezultati treh primerjalnih skupin (2A), rezultati treh primerjalnih skupin ločeni glede referenčno mejo (<175 ng/ml) (2B) (11).

LITERATURA

- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636-1643. doi:10.1038/s41591-020-1051-9
- Baden, L. R. et al. (2021) 'Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine', *New England Journal of Medicine*, 384(5), pp. 403–416. doi: 10.1056/nejmoa2035389.
- Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med.* Published online March 16, 2021:NEJMoa2102214.
- Widge AT, Roupael NG, Jackson LA, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(1):80-82.
- Fillmore, N. R. et al. (2020) 'Prevalence and outcome of COVID-19 infection in cancer patients: a national Veterans Affairs study', *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 00(July), pp. 1–8. doi: 10.1093/jnci/djaa159
- Garassino, M. C. et al. (2020) 'COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study', *The Lancet Oncology*, 21(7), pp. 914–922. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30314-4.
- Kuderer, N. M. et al. (2020) 'Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study', *The Lancet*, 395(10241), pp. 1907–1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
- Baden, L. R. et al. (2021) 'Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine', *New England Journal of Medicine*, 384(5), pp. 403–416. doi: 10.1056/nejmoa2035389.
- Janzic U, Bidovec-Stojkovic U, Mohorcic K, Mrak L, Dovnik NF, Ivanovic M, Ravnik M, Caks M, Skof E, Debeljak J, Korosec P, Rijavec M. Solid cancer patients achieve adequate immunogenicity and low rate of severe adverse events after SARS-CoV-2 vaccination. *Future Oncol.* 2022;18(23):2537-2550.
- Janzic, U. et al. (2022) 'Solid cancer patients achieve adequate immunogenicity and low rate of severe adverse events after SARS-CoV-2 vaccination', *Future Oncology*, (June). doi: 10.2217/fon-2022-0148.
- Šelb J, Bitežnik B, Bidovec Stojković U, Rituper B, Osolnik K, Kopač P, Svetina P, Cerk Porenta K, Šifrer F, Lorber P, Trinkaus Leiler D, Hafner T, Jerič T, Marčun R, Lalek N, Frelj N, Bizjak M, Bizjak M, Nikolić V, Adamič K, Mohorčič K, Grm Zupan S, Šarc I, Debeljak J, Koren A, Demšar Luzar A, Rijavec M, Kern I, Fležar M, Rozman A, Korošec P. Immunophenotypes of anti-SARS-CoV-2 responses associated with fatal COVID-19. *ERJ Open Research* 2022; DOI: 10.1183/23120541.00216-2022

UPORABA STROJNEGA UČENJA ZA BOLJŠE RAZUMEVANJE PATOFIZIOLOGIJE COVIDNE BOLEZNI

Julij Šelb, Peter Korošec

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Specifični in nespecifični imunski odziv sta bila povezana z resnostjo bolezni po okužbi z virusom COVID-19. Z namenom razjasnitve vloge obeh odzivov v patogenezi težkega poteka okužbe s COVID-19 smo 254 bolnikom, ki so bili hospitalizirani na Kliniki Golnik ob prebolevanju SARS-CoV-2, izmerili vrednosti IgG protitelesnega odziva proti proteinu špice virusa COVID-19 in longitudinalno spremljali vrednosti limfocitnih podskupin in citokina IL-6 v periferni krvi. Z metodo nenadzorovanega gručenja in nadaljnimi regresijskimi metodami, s katerimi smo nadzorovali klinične dejavnike tveganja (starost, potrebo po kisiku ob hospitalizaciji), smo ugotovili, da različni imunofenotipi korelirajo s tveganjem za smrt ob okužbi. Najvišje tveganje so imeli bolniki, pri katerih je bil prisoten zapoznjen specifični imunski odziv (merjen kot IgG protitelesni odziv na 4. dan hospitalizacije) in bolniki, pri katerih je prišlo do prekomernega nespecifičnega imunskega odziva (merjen kot najvišje vrednosti citokina IL-6 kadarkoli med hospitalizacijo). Prav tako so imeli težji potek bolniki, pri katerih je prišlo do selitve CD3+ limfocitov na periferijo (nizki CD3+ limfociti v periferni krvi). Imunofenotipi so bili napovedni dejavnik težkega poteka okužbe ne glede na klinične dejavnike tveganja (starost in potreba po kisiku ob hospitalizaciji).

KLJUČNE BESEDE COVID-19, SARS-CoV-2, imunofenotipi, IgG protitelesa, IL-6, CD3+

UVOD

SARS-CoV-2 lahko povzroči raznolike klinične odzive - od asimptomatske bolezni do resne dihalne prizadetosti; številne raziskave kažejo na pomen tako prirojenega kot pridobljenega imunskega odziva pri patofiziologiji bolezni.(1,2) Bolj potentna indukcija nevtralizirajočih protiteles med okužbo s SARS-CoV-2 je bila pokazana kot ugodni prognostični dejavnik preživetja (2), po drugi strani je bil zakasnen protitelesni odgovor povezan z bolj resno obliko bolezni. (3) Limfociti T predstavljajo glavne celice proti-virusnega imunskega odziva (4) in deregulacija razmerja med citotoksičnimi in regulatornimi limfociti T CD4+ je bila ugotovljena pri posameznikih hospitaliziranih zaradi COVID-19. (5) Nadalje sta limfocitopenija in upad cirkulirajočih T celic prisotna pri posameznikih z resnim COVID-19. (6,7) Prav tako lahko k nastanku resnega COVID-19 pripomore nekontrolirano vnetje (8), kar se odraža v dejstvu, da je pri resni bolezni prisoten porast vnetnih dejavnikov (1,6-8). Na primer visoko povišana serumskia IL-6 in TNFa sta bila pomembna napovedna dejavnika preživetja posameznikov s SARS-CoV-2 tudi po prilagoditvi analize na klinične dejavnike resnosti bolezni.(1)

Kljub vsemu pa povezava med imunološkimi dejavniki tveganja za težji potek bolezni/smrt zaradi COVID-19 ostaja slabo razumljena. Z namenom raziskati doprinos različnih imunoloških dejavnikov tveganja, smo pri prospektivni skupini bolnikov, ki so bili na Kliniki Golnik hospitalizirani zaradi SARS-CoV-2, izmerili/longitudinalno spremljali vrednost IgG protiteles proti proteinu špice SARS-CoV-2, vrednosti cirkulirajočih limfocitov v krvi in vrednosti citokina IL-6 v serumu. Vrednosti imunoloških dejavnikov smo nato z metodo nenadzorovanega strojnega učenja (gručenje) obdelali in dobljene gruče (imunološke fenotipe) korelirali s preživetjem bolnikov.

METODE

Bolniki

V raziskavo smo vključili 254 bolnikov, ki so bili na Kliniki Golnik hospitalizirani zaradi okužbe s COVID-19 v drugem pandemičnem valu (September-December 2020). Mediano četrty dan po začetku hospitalizacije smo vsem bolnikom izmerili IgG protitelesa proti proteinu špice virusa COVID-19. Tekom hospitalizacije smo bolnikom longitudinalno merili vrednosti različnih limfocitnih podskupin (T-celice, NK celice B-celice) ter vrednosti citokina IL-6 v periferni krvi.

Strojno učenje in statistična analiza

Kot vhodne podatke za model strojnega učenja smo uporabili vrednosti IgG protiteles proti proteinu špice virusa COVID-19 (le-te so bile izmerjene mediano 4. dan po začetku hospitalizacije), najvišje vrednosti citokina IL-6 zabeležene med hospitalizacijo in najnižje vrednosti limfocitnih podskupin (CD3+ T-celic, CD8+ T-celic, CD4+T-celic, B-celic in NK celic) zabeleženih med hospitalizacijo. Pred gručenjem smo podatke normalizirali. Optimalno skupino gruč (n=6) smo zbrali s pomočjo kriterija BIC (angl. »Bayesian Information Criterion«); dobljene gruče (imunofenotipe) smo nato korelirali s smrtnostjo zaradi COVID-19. Imunofenotip, kot dejavnik tveganja za smrt zaradi COVID-19 smo uporabili v multifaktorski regresijski analizi preživetja, ki je vključevala še klinične dejavnike tveganja za težji potek bolezni in sicer starost ter potrebo po kisiku ob sprejemu v bolnišnico.

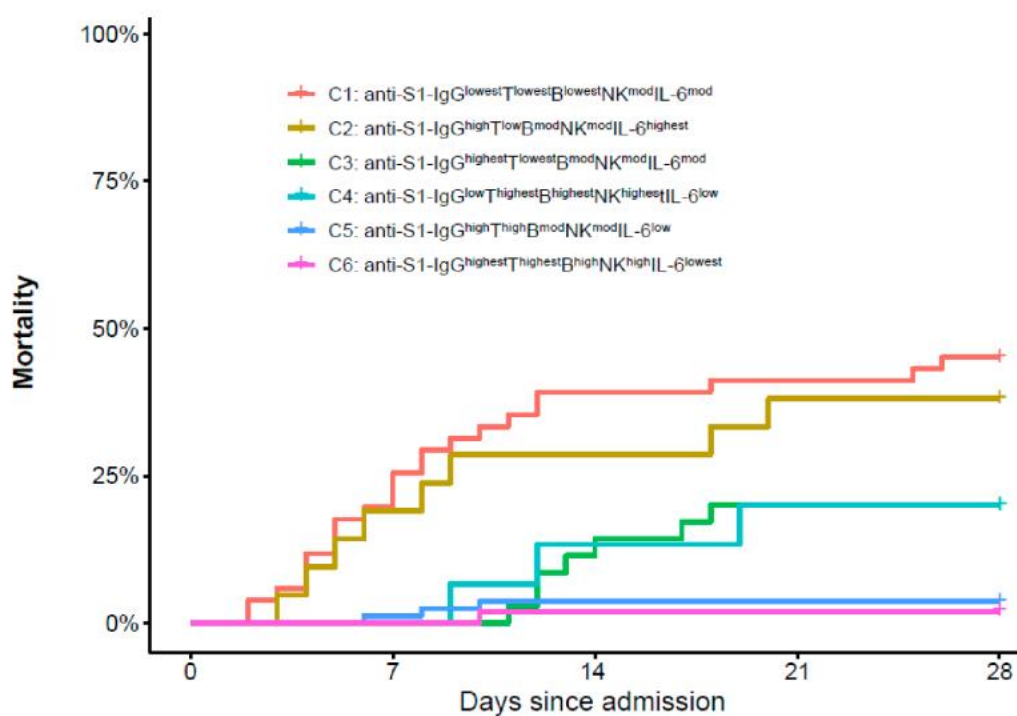
REZULTATI

Model nenadzorovanega strojnega učenja, je identificiral 6 gruč (imunofenotipov). Dva izmed šestih imunofenotipov (C1 in C2 - Slika 1) sta statistično značilno korelirala s tveganjem za smrt zaradi okužbe s COVID-19 (9). Za ta dva imunofenotipa je bil značilen ali nizek protitelesni odgovor proti proteinu špice virusa SARS-CoV-2 na mediano 4. dan hospitalizacije ali pa visok citokinski odgovor (izražen kot najvišja vrednost citokina IL-6 merjenega kadarkoli med hospitalizacijo). Dva imunofenotipa (C5 in C6) praktično nista bila povezana s smrtnostjo zaradi SARS-CoV-2; za ta dva imunofenotipa je bil značilen izrazit protitelesni odgovor in šibak citokinski odziv. Posamezniki, ki so imeli nizke vrednosti CD3+ limfocitnih podskupin v krvi, so imeli višje tveganje za smrt kot posamezniki z visokimi vrednostmi CD3+ limfocitnih podskupin. Tudi ko smo imunofenotipe uporabili kot napovedne dejavnike v multifaktorski regresiji preživetja, so le ti ostali statistično značilni napovedni dejavniki, ne glede na prisotnost kliničnih dejavnikov tveganja za smrt (starost in potreba po kisiku ob hospitalizaciji).

ZAKLJUČKI

V trenutni raziskavi smo s pomočjo nenadzorovanega strojnega učenja ugotovili 2 imunofenotipa, in sicer imunofenotip, za katerega je značilen odsoten/nizek specifični imunski odziv in imunofenotip, za katerega je značilen presežek nespecifičnega imunskega odziva, ki močno korelirata s smrtnostjo ob hospitalizaciji po okužbi z virusom COVID-19. Ta 2 imunofenotipa predstavljata statistično značilen napovedni dejavnik smrtnosti, tudi ko upoštevamo ostale, klinične dejavnike, ki so povezani s smrtnostjo (in sicer starost ter potrebo po kisiku ob hospitalizaciji). Patofiziološki poti tveganja za smrt po okužbi predstavlja možno prijemališče zdravljenja težkega poteka okužbe.

Figure 4. Kaplan–Meier survival curves for 28-day mortality according to the membership of the 6 clusters.



No. at Risk

Cluster 1 -	51	41	31	30	28
Cluster 2 -	21	17	15	13	13
Cluster 3 -	35	35	31	28	28
Cluster 4 -	15	15	13	12	12
Cluster 5 -	82	81	79	79	79
Cluster 6 -	50	50	49	49	49

Slika 1 Imunofenotipi SARS-CoV-2 okužbe in korelacija s smrtnostjo (kot prikazano v referenci (9))

LITERATURA

1. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, idr. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636–43.
2. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Astudillo MG, Yang D, Miller TE, Feldman J, idr. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell.* 21. 2021;184(2):476-488.e11.
3. Kawasuji H, Morinaga Y, Tani H, Kimura M, Yamada H, Yoshida Y, idr. Delayed neutralizing antibody response in the acute phase correlates with severe progression of COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):16535.
4. Sallusto F. Heterogeneity of human cd4(+) t cells against microbes. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:317–34.
5. Meckiff BJ, Ramírez-Suástegui C, Fajardo V, Chee SJ, Kusnadi A, Simon H, idr. Imbalance of regulatory and cytotoxic sars-cov-2-reactive cd4+ t cells in covid-19. *Cell.* 25. november 2020;183(5):1340-1353.e16.
6. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, idr. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020;584(7821):463–9
7. Zhang X, Tan Y, Ling Y, Lu G, Liu F, Yi Z, idr. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature.* 2020;583(7816):437–40.
8. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 1. maj 2020;368(6490):473–4.
9. Šelb J, Bitežnik B, Bidovec Stojković U, Rituper B, Osolnik K, Kopač P, idr. Immunophenotypes of anti-SARS-CoV-2 responses associated with fatal COVID-19. *ERJ Open Res.* 2022;00216–2022.

PRIZADETOST PLJUČNEGA INTERSTICIJA PRI BOLNIKI Z REVMATOIDNIM ARTRITISOM

Žiga Rotar

KO za revmatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Revmatoidni artritis (RA) je sistemska avtoimunska bolezen, ki pri ne zanemarljivem deležu bolnikov prizadene tudi pljučni intersticij. Bolj so ogroženi starejši bolniki, moški, kadilci, serološko pozitivni, tisti s slabo zdravljeno revmatoidnim artritisom z velikim vnetnim bremenom in strukturnimi okvarami sklepov. Bolniki z RA, ki imajo intersticijsko bolezen pljuč umirajo mlajši od vrstnikov brez nje. Pogosto so asimptomatski kljub že pomembno okrnjeni pljučni funkciji, zato je potrebno »pulmološko« presejanje vseh bolnikov z revmatoidnim artritisom in ob potrjeni diagnozi pogosto tudi prilagoditev imunosupresivnega zdravljenja. Zelo pomembno je prepoznati podskupino bolnikov s progresivno pljučno fibrozo, ki imajo najslabšo prognozo, napredovanje bolezni pa lahko od nedavna upočasnimo z antifibrotiki.

Revmatoidni artritis (RA) je ena najpogostejših avtoimunskih bolezni, ki prizadene približno odstotek populacije. Ženske zbolijo 2–3-krat pogostje kot moški. Ženske najpogosteje zbolijo po menopavzi med 40 in 60 letom, moški pa še nekoliko starejši. Etiologija bolezni je več vzročna. Pogosteje zbolijo tisti z dednim nagnjenjem (npr. nosilci t. i., shared epitope) in npr. kadilci. Bolniki z RA imajo pogosto visoke koncentracije revmatoidnega faktorja (ki v nizkih koncentracijah ni nujno povezan z RA) ali protiteles proti citruliniranim peptidom (ACPA). Najbolj značilna prezentacija bolezni je simetrični poliartritis malih sklepov rok in stopal, ki ob nezadostnem zdravljenju hitro vodi v trajne strukturne okvare sklepov, oviranost pri vsakdanjih aktivnostih in zmanjšano kakovost življenja. RA ni samo bolezen sklepov, temveč je sistemska bolezen, ki lahko prizadene tudi kožo, oči, dihala, osrčnik, osrednji in periferni živčni sistem. Slabo zdravljena sklepna simptomatika RA zveča tveganje za sistemske manifestacije bolezni, okužbe in pospešuje aterosklerozo ter posledično srčno žilne bolezni v podobni meri kot sladkorna bolezen. Do pred nekaj desetletji so bolniki z RA umirali mlajši od vrstnikov, odkar pa imamo na voljo boljše protokole zdravljenja in širši nabor učinkovitih zdravil, je preživetje primerljivo s tistim v splošni populaciji.

Revmatoidni artritis lahko prizadene pljučni intersticij, dihalne poti in plevro. Pljučni intersticij je prizadet najpogosteje in je spremenjen pri 30-40% bolnikov (RA-ILD),(1) ki opravijo visokoločljivostno računalniško tomografijo (HRCT). Bolniki z RA-ILD umirajo 3-krat pogosteje kot ostali bolniki z RA.(2)

Prizadetost dihal je treba prepoznati pravočasno, da ne zamujamo z zdravljenjem. Namreč, zdravila, ki jih najpogosteje uporabljamo za zdravljenje RA (metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, zaviralci TNF), niso učinkovita za zdravljenje bolezni dihalnih poti in RA-ILD. Poleg tega imamo za zdravljenje progresivne pljučne fibroze (PPF) v sklopu RA-ILD od nedavno na voljo tudi protifibrotike.(3)

Med bolniki s prizadetostjo pljučnega intersticija v sklopu sistemskih vezivnotkivnih bolezni je 40% bolnikov z RA-ILD. RA-ILD se najpogosteje kaže kot običajna intersticijska (UIP, 8–66%), nespecifična intersticijska (NSIP, 19–57%), ali organizirajoča (OP, <11%) pljučnica. (1) Ocenjujejo, da jih ima okoli 40% progresiven potek bolezni, ki zahteva zdravljenje. Težko je napovedati, kateri bolniki z RA-ILD bodo razvili PPF, vemo pa, da so to pogosteje moški, starejši bolniki, tisti, ki so z RA zboleli v višji starosti, kadilci in bivši kadilci, serološko in ACPA pozitivni, še posebno tisti z visoko koncentracijo ACPA, bolj pospešeno sedimentacijo eritrocitov, bolj aktivno boleznijo, večjo oviranostjo, strukturnimi okvarami sklepov, revmatoidnimi vozlički in nosilci različice promoterja MUC5B. (2,4,5)

RA-ILD je klinično pogosto nema. Samo vsak deseti bolnik z RA z znaki RA-ILD na HRCT pljuč ima respiratorne simptome in znake (6), zato je smiselno presejanje vseh bolnikov z novoodkritim RA na RA-ILD. S presejalnim testiranjem, ki vključuje poleg anamneze respiratornih simptomov, avskultacije pljuč ter pregledne slike prsnih organov še meritve forsirane vitalne kapacitete (FVC) odkrijemo vsakega četrtega bolnika z RA-ILD, z dodatno meritvijo difuzije ogljikovega monoksida (DLco) pa štiri petine bolnikov z RA-ILD. (6,7) Diagnozo in obseg prizadetosti pljučnega intersticija opredelimo s HRCT pljuč pri vseh simptomatskih bolnikih in tistih z odkloni v pljučni funkciji.

Ključno je prepoznati bolnike s PPF, ki imajo v primerjavi s tistimi s stabilno RA-ILD 28,6% proti 4,4% 2-letno in 55% proti 18,7% 5-letno umrljivost. O PPF govorimo, če sta v enem letu izpolnjena 2/3 pogojev: a) poslabšanje respiratornih simptomov; b) absolutno zmanjšanje $FVC \geq 5\%$, ali zmanjšanje $DLco \geq 10\%$; c) radiološki progres (več trakcijskih bronhiektazij in bronhioloektazij ali nove zgostitve mlečnega stekla s trakcijskimi bronhiektazijami ali nove fine retikulacije ali več, intenziviranje retikularnih sprememb ali novonastala/obsežnejša satasta pljuča ali dodatna izguba alveolarnega volumna pljuč)(3). Spremljanje je potrebno na 6–12 mesecev in vključuje klinični pregled, pljučno funkcijo vključno z DLco, funkcionalne teste in po presoji pulmologa tudi HRCT pljuč.

Če ugotovimo RA-ILD, moramo največkrat razmisliti o prilagoditvi imunosupresivnega zdravljenja RA in v primeru PPF razmisliti o dodatnem zdravljenju s protifibrotikom. Ravno bolniki z najbolj prevalentnim vzorcem UIP so slabo odzivni na imunosupresivno zdravljenje, zato je potrebno skrbno pretehtati pričakovane koristi in tveganja stopnjevanja tega. Pri načrtovanju in spremljanju zdravljenja je nujno sodelovanje revmatologa, pulmologa, radiologa.

Skupina slovenskih revmatologov in pulmologov je pripravila algoritem za presejanje in spremljanje bolnikov s sistemskimi vezivno tkivnimi boleznimi povezanih z intersticijsko boleznijo pljuč in revmatoidnim artritismom. Prispevek z algoritmom je trenutno v postopku recenzije v Zdravstvenem vestniku. Po mnenju delovne skupine je najracionalneje, da revmatolog novo odkritega bolnika z RA, ne glede na simptomatiko, za presejanje napoti na pregled k področnemu pulmologu, ki opravi presejalno testiranje in poskrbi za obdobjo spremljanje bolnikov brez RA-ILD ali s stabilno, zamejeno RA-ILD. Bolnike z obsežno RA-ILD, ki zahteva zdravljenje in tiste s PPF pa preusmeri v terciarni pulmološki center za multidisciplinarno obravnavo.

Če povzamem; RA-ILD je pogosto klinično nema in je, kadar se kaže kot PPF, povezana z zvečano umrljivostjo bolnikov z RA. Ključno je sistematično presejanje vseh novoodkritih bolnikov z RA in pravočasna prepoznavna PPF. Zdravljenje RA-ILD, ki se najpogosteje kaže kot UIP, slabo odgovori na imunosupresivno terapijo, zato je potrebno zgodaj razmišljati o dodatku protifibrotika, kar je v pristojnosti multidisciplinarnih timov v terciarnih pulmoloških centrih.

LITERATURA

1. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur. Respir. Rev. Off. J. Eur. Respir. Soc.* 2021;30:210011.
2. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1583–91.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022;205:e18–47.
4. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 2014;53:1676–82.
5. McDermott GC, Doyle TJ, Sparks JA. Interstitial lung disease throughout the rheumatoid arthritis disease course. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2021;33:284–91.
6. Chen J, Shi Y, Wang X, Huang H, Ascherman D. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin. Dev. Immunol.* 2013;2013:406927.
7. Solomon JJ, Swigris JJ, Kreuter M, Polke M, Aronson K, Hoffmann-Vold AM, et al. The attitudes and practices of physicians caring for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an international survey. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 2022;61:1459–67.

RADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA PROGRESIVNE PLJUČNE FIBROZE

Igor Požek

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Radiološki znaki napredovanja pljučne fibroze so eden od treh kriterijev s katerimi opredelimo fibrozirajočo intersticijsko pljučno bolezen kot napredujočo (PF IBP oz. PPF). Zanesljiv radiološki znak napredovanja je povečan obseg oz. novo nastale fibrozne spremembe, ki se kažejo kot traksijske bronhiektazije (z ali brez zgostitev mlečnega stekla), mrežaste spremembe ali satasta pljuča ter zmanjšan volumen pljuč. Napredovanje je običajno ocenjeno vizualno na podlagi deleža volumna pljuč, ki vsebuje fibrozne spremembe. Bolj natančna in objektivna je računalniška kvantitativna ocena (QCT), ki zaenkrat še ni primerna za širšo klinično uporabo.

KLJUČNE BESEDE pljučna fibroza, progresivna pljučna fibroza, intersticijska pljučna bolezn, idiopatska pljučna fibroza

Pljučne fibroza je zanesljivo radiološko prepoznana, ko na CT ju odkrijemo trakcijske bronhiektazije/bronhiolektazije in/ali satasto spremenjena pljuča, ki jih moramo razlikovati od paraseptalnega emfizema ali razširjenih zračnih prostorov s fibrozo (AEF/SRIF). Manj zanesljivi znaki fibroze so mrežaste spremembe z ali brez pridruženih zgostitev mlečnega stekla in zmanjšan volumen pljuč.

O progresivni pljučni fibrozi (PPF) govorimo, kadar pri bolniku z intersticijsko pljučno boleznijo (IPB) znanega ali neznanega vzroka, ki ni idiopatska pljučna fibroza (IPF) in ki ima radiološke znake pljučne fibroze, odkrijemo dva od naslednjih treh kriterijev, ki so se zgodili v zadnjem letu brez alternativne razlage:

1. poslabšanje respiratornih simptomov
2. fiziološki znaki napredovanja bolezni
 - a. Absolutno zmanjšanje FVC za $>5\%$
 - b. Absolutno znižanje DLCO (popravljen za Hb) $>10\%$
3. radiološki znaki napredovanja bolezni (en ali več znakov):
 - a. Povečan obseg ali stopnja trakcijskih bronhiektazij/bronhiolektazij
 - b. Nove zgostitve mlečnega stekla s trakcijskimi bronhiektazijami
 - c. Nove mrežaste spremembe
 - d. Povečan obseg ali bolj grobe mrežaste spremembe
 - e. Novo nastala ali povečan obseg satastih pljuč
 - f. Zmanjšanje volumna pljuč

RADIOLOŠKA MERILA ZA PPF

Napredovanje fibroze je običajno ocenjeno vizualno na podlagi deleža volumna pljuč, ki vsebuje fibrozne spremembe v zgornjem, srednjem in spodnjem pljučnem polju. Primerjajo se aksialni, koronarni in sagitalni posnetki začetne in kontrolne CT preiskave z upoštevanjem sprememb pljučnega volumna. Povečan obseg fibroze pomeni napredovanje bolezni. To lahko vključuje povečanje trakcijskih bronhiektazij, nove zgostitve mlečnega stekla s trakcijskimi bronhiektazijami, nove mrežaste spremembe, bolj grobe mrežaste spremembe, novo nastala satasta pljuča ali povečan obseg satastih pljuč in zmanjšanje volumna pljuč.

Pri IPF se napredovanje običajno kaže v povečanem obsegu UIP vzorca. Število in velikost satastih cist se običajno poveča, ko bolezen napreduje. Napredovanje trakcijskih bronhiektazij in bronhiolektazij je močan neodvisen napovednik umrljivosti pri IPF. Pri IPB, ki niso IPF, pa je vzorec napredovanja

spremenljiv in lahko vključuje prehod zgostitev mlečnega stekla v mrežaste spremembe, razvoj mrežastih sprememb v satasta pljuča in/ali povečanje traksijskih bronhiektazij/bronhioliktazij. Pri bolnikih z nespecifično intersticijsko pljučnico (NSIP) lahko pride ob napredovanju do prehoda v vzorec UIP s satastimi pljuči.

Spremljanje bolnikov s HRCT-jem je indicirano, ko obstaja klinični sum na poslabšanje fibroze. Optimalen interval kontrolnega slikanja za odkrivanje napredovanja ni znan. Omejeni podatki kažejo, da je pri bolnikih s sistemsko sklerozo in stabilno pljučno funkcijo, spremljanje na 1-2 leti lahko koristno za zgodnje odkrivanje napredovanja in prognozo. V luči zgodnjega odkrivanja pljučnega raka je zaradi povečane incidence raka pri pljučni fibrozi smiselno CT slikanje enkrat letno.

Delež bolnikov z IPB, ki bodo imeli progresivni fibrotični potek je težko napovedati, vendar pa nekateri radiološki vzorci pri posameznih pacientih lahko predvidijo napredovanje bolezni. Znana slaba prognostična vzorca sta prisotnost satastih pljuč in traksijskih bronhiektazij, pomemben pa je tudi skupni obseg fibroznih sprememb, ki je povezan z večjo smrtnostjo pri pacientih z IPF, RA-IPB, SS-IPB, fibroznem preobčutljivostnem pneumonitisu, sarkoidozi in uILD.

CT značilnosti zgodnje pljučne fibroze so fine mrežaste spremembe, intralobularne linije in spremenjena arhitektura pljuč, vidne bodisi samostojno ali v kombinaciji z zgostitvami mlečnega stekla. Ta vzorec, ki nakazuje intersticijske spremembe v zgodnji fazi lahko naključno opazimo na CT posnetkih prsnega koša ali trebuha, ki je bil narejen zaradi drugega vzroka in je pogosto povezan s histološkimi znaki fibroze. Te naključno odkrite spremembe imenujemo intersticijske pljučne nepravilnosti (ILA) in so neodvisen dejavnik tveganja za smrtnost. Vsaj 40 % pacientov z ILA kaže napredovanje sprememb na CT-ju ob spremljanju več kot 4–6 let.

Kvantitativna ocena napredovanja pljučne fibroze. Računalniška kvantitativna analiza CT posnetkov (QCT) lahko zagotovi bolj objektivno in ponovljivo merilo napredovanja fibroze kot vizualna ocena. QCT se je razvila iz relativno preproste tehnike, ki temelji na analizi histograma do metod strojnega učenja, ki temeljijo na teksturni analizi in razvrščanja na podlagi »globokega učenja«. Ti pristopi so uspešno opredelili obseg in napredovanje bolezni in napovedano umrljivost, vendar zaenkrat še niso primerni za širšo klinično uporabo.

LITERATURA

1. Raghu G et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med Vol 205, Iss 9, pp e18–e47, May 1, 2022.

OBRAVNAVA PROGRESIVNE PLJUČNE FIBROZE V MULTIDISCIPLINARNEM TIMU

Katarina Osolnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Obravnava bolnikov v multidisciplinarnem timu (MDT) je v skladu z vsemi veljavnimi smernicami zlati standard diagnostike in zdravljenja bolnikov z intersticijskimi pljučnimi boleznimi. V skupini bolnikov s progresivno pljučno fibrozo (PPF) je ta obravnava ključna in nujna v vsaj dveh točkah opazovanja, ki sta potrebni za odločitev o progresivnem poteku bolezni.

V prispevku so predstavljeni podatki o številu obravnav v MDT UKPA Golnik (Intersticijski konzilij), diagnoze s katerimi so bili obravnavani in pomembne odločitve, ki so bile v MDT sprejete glede diagnostičnih in terapevtskih ukrepov.

KLJUČNE BESEDE intersticijske pljučne bolezni, progresivna pljučna fibroza, multidisciplinarna obravnava

UVOD

Intersticijske pljučne bolezni (IPB) so velika (po številu entitet) in heterogena skupina bolezni od katerih jih kar nekaj spada v skupino redkih bolezni. V skupino IPB spadajo bolezni znanega in neznanega vzroka, z ali brez sistemskih manifestacij, z akutnim ali kroničnim pojavom, benignega ali hitro napredujočega poteka in zelo različnih možnosti in uspešnosti zdravljenja. Klasifikacije IPB so zelo kompleksne, zajemajo etiologijo, klinični potek in prognozo posameznih entitet.

Obravnava bolnikov z IPB v multidisciplinarnem timu (MDT) je v skladu z vsemi veljavnimi smernicami zlati standard diagnostike in zdravljenja in ima pomemben vpliv na ukrepe (tako diagnostične kot terapevtske) v nadaljevanju pulmološke obravnave(1).

V skupini bolnikov s PPF je ta obravnava ključna in nujna v vsaj dveh točkah opazovanja, ki sta potrebni za odločitev o progresivnem poteku bolezni. Pri obravnavi bolnikov iz te skupine so, tako nam kot ekspertnim centrom v svetu, v pomoč izkušnje, ki smo jih pridobili pri skupini bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF), ki predstavlja prototip progresivne pljučne fibroze (2).

V prispevku so predstavljeni podatki o številu obravnav v MDT UKPA Golnik, diagnoze s katerimi so bili obravnavani in pomembne odločitve, ki so bile v MDT sprejete glede diagnostičnih in terapevtskih ukrepov.

MATERIALI IN METODE

Retrospektivno sem pregledala dokumentacijo Intersticijskega konzilija na UKPA Golnik v času od januarja 2018 do septembra 2022. Med obravnavanimi bolniki so tudi bolniki iz UKC Ljubljana, ki jih lečeči pulmologi redno predstavljajo na tem konziliju.

Za isto časovno obdobje sem pregledala tudi številčne podatke o obravnavah na Intersticijskih konzilijih, ki jih imamo 1x mesečno skupaj z UKC Maribor in Bolnišnico Topolšica.

REZULTATI

V času od od januarja 2018 do septembra 2022 smo na Intersticijskem konziliju UKPA Golnik imeli 1774 obravnav bolnikov: v letu 2018: 319, 2019: 311, 2020: 376, 2021: 425, do septembra 2022: 343.

V istem časovnem obdobju na Intersticijskem konziliju z UKC Maribor: 471 obravnav: v letu 2018: 101, 2019: 95, 2020: 97, 2021: 92, do septembra 2022: 86.

V istem časovnem obdobju na Intersticijskem konziliju z Bolnišnico Topolšica: 466 obravnav: v letu 2018: 88, 2019: 107, 2020: 91, 2021: 86, do septembra 2022: 94.

Skupno: 2711 obravnav bolnikov (posameznih tudi večkrat), ki so imeli v diferencialni diagnozi možnost IPB. V želji za čimbolj standardizirano obravnavo bolnikov, ki pomembno vpliva na kakovost obravnave (3) so MDT sestavljeni pri vseh treh konzilijih z relativno majhno fluktuacijo prisotnih članov.

Podrobneje sem po diagnozah, s posebnim poudarkom na bolnikih pri katerih smo v MDT sprejeli odločitev, da imajo PPF, pregledala bolnike, ki so bili v MDT UKPA Golnik obravnavani v letu 2021.

V tem letu smo v MDT-Intersticijskem konziliju UKPA Golnik imeli 425 obravnav bolnikov, (med njimi 18 bolnikov iz UKC Ljubljana).

Ob upoštevanju sklepa konzilija (v primeru večih obravnav je upoštevano zadnje mnenje) sem obravnave razvrstila v skupine po diagnozah, upoštevaje v različnih prispevkih najpogosteje uporabljene razvrstitve (4).

Razvrščenih 349 (100%) bolnikov:

Ekstrinzični alergijski bronhioloalveolitis (EABA) 67 (19 %)

S sistemskimi boleznimi veziva (SBV) in revmatoidnim artritidom (RA) povezane IPB (SBV - IPB 64 (18 %); med njimi 24 z RA, 21 s sistemsko sklerozo, 8 s Sjogrenovo boleznijo, 7 z diagnozo vaskulitisa.

Sarkoidoza 45 (13 %)

Idiopatska pljučna fibroza (IPF) 40 (11 %)

S kajenjem povezane IPB (RB-ILD/DIP/HX) 26 (7 %)

Z zdravili povezane IPB 21 (6 %)

Neopredeljena fibroza 20 (6 %)

Idiopatska nespecifična intersticijska pljučnica (NSIP) 13 (4 %)

Kriptogena organizirajoča pljučnica (KOP) 14 (4 %)

Ostale diagnoze: (LAM, azbestoza, pnevmokonioze, IPAF,PPFE, bronhiolitis, pljučna meningoendoteliomatoza, okužbe, eozinofilna pljučnica) 17 (5 %)

Brez diagnoze IPB 22 (6 %).

Pri 36 (10%) bolnikih smo ocenili, da gre za PPF.

V 18 primerih obravnav smo indicirali bronhoskopsko kriobiopsijo, v 8 primerih obravnav VATS kirurško biopsijo, v 11 primerih ponovitev bronhoskopije. Pri 7 obravnavah smo svetovali genetsko obravnavo. Za 6 bolnikov smo podali mnenje, da so kandidati za presaditev pljuč. 50 (15%) bolnikov je imelo v anamnezi prebolel COVID-19, ki smo ga v MDT upoštevali kot pomemben dejavnik, ki je vplival na prezentacijo IPB. V 22 primerih smo v MDT ocenili, da ne gre za intersticijsko patologijo.

RAZPRAVA

Rezultati pregleda dela MDT s področja IPB v Sloveniji za čas od januarja 2018 do septembra 2022 pokažejo, da je število obravnav relativno konstantno in da so konziliji dosegljivi na celotnem področju države. To dejstvo, je tudi v literaturi navajano kot pomemben člen pri pravočasni diagnostiki (5).

Za dokončno potrditev diagnoze fibrozirajočih intersticijskih pljučnih bolezni včasih potrebujemo histološko diagnozo, v primerih, ko so bolniki zanje sposobni (6), če spremembe na visoko ločljivostnem CT ne govorijo za definitivno fibrozo tipa UIP (angleško: usual interstitial pneumonia). Za to največkrat potrebujemo kriobiopsijo, včasih tudi kirurško pljučno biopsijo, ker so, s transbronhialno biopsijo med bronhoskopijo odvzeti, vzorci pljuč največkrat premajhni.

Bronhoskopska kriobiopsija je po zadnjih smernicah za obravnavo PPF priporočena kot diagnostični postopek, vendar le v centrih, ki imajo z njo dovolj izkušenj (7). Najpogostejša dilema, ki jo z indikacijo kriobiopsije želimo razrešiti je ločevanje med idiopatsko pljučno fibrozo in spremembami pri kronično potekajočem preobčutljivostnem pnevmonitisu. Ta dilema ima konkretne terapevtske posledice in za bolnika tudi pomembno prognostično vrednost. Še posebej za vse tiste bolnike, ki so, glede na svoja leta, spremljajoče bolezni in psihofizično stanje, kandidati za presaditev pljuč. Za kriobiopsijo se odločimo tudi v primerih, ko ocenimo, da bi bila za bolnika kirurška pljučna biopsija preveliko tveganje: vedno, kadar je po multidisciplinarni obravnavi na konziliju možnost diagnoze idiopatske pljučne fibroze na prvem mestu: upoštevamo namreč možno nevarnost z operativnim posegom sprožene akutne eksacerbacije idiopatske pljučne fibroze.

Žal pa vsi bolniki v času obravnave niso sposobni za invazivnejše posege. Pri teh bolnikih mora biti obravnavo v MDT še posebej natančna, z vsemi dosegljivimi funkcionalnimi, radiološkimi in kliničnimi podatki prejšnjih obravnav (6).

Postavitev diagnoze je mogoča le s timskim pristopom (multidisciplinarno) – nujno je sodelovanje klinika pulmologa, patologa, radiologa. Vsi morajo imeti primerno teoretično znanje in dovolj kliničnih izkušenj na področju intersticijskih pljučnih bolezni.

ZAKLJUČEK

MDT ima v obravnavi bolnikov z intersticijskimi pljučnimi boleznimi pomembno vlogo tako v diagnostiki in zdravljenju ter vedno večji pomen tudi pri nastajanju priporočil in smernic za obravnavo bolnikov (7). V tem kontekstu se pojavlja potreba po standardizaciji obravnave v MDT v posameznih ustanovah, regijah, državah in v svetu (8), še pred tem pa potreba po omogočeni dostopnosti vsem bolnikom do take obravnave, ko jo potrebujejo.

V Sloveniji, glede na zgoraj navedene številke obravnavanih bolnikov, ne zaostajamo za razvitim svetom.

Izzivi se ponujajo na področju potrebne integracije novih diagnostičnih možnosti na področju genetike in biomarkerjev predvsem kot pomoč pri uporabi za personaliziran terapevtski pristop k posameznemu bolniku.

LITERATURA

1. Ageely G, Souza C, De Boer K, Zahra S, Gomes M, Voduc N. The Impact of Multidisciplinary Discussion (MDD) in the Diagnosis and Management of Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *Can Respir J*. 2020 Aug 15;2020:9026171
2. Robalo-Cordeiro C, Morais A. Translating Idiopathic pulmonary fibrosis guidelines into clinical practice. *Pulmonology*. 2021 Jan-Feb;27(1):7-13
3. Biglia C, Ghaye B, Reyhler G, Koenig S, Yildiz H, Lacroix V, Tamirou F, Hoton D, Pieters T, Froidure A. Multidisciplinary management of interstitial lung diseases: A real-life study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2019;36(2):108-115.
4. De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, Slabbynck H, Verschakelen JA, Verbeken EK, Weynand B, De Langhe E, Lenaerts JL, Nemery B, Van Raemdonck D, Verleden GM, Wells AU, Wuyts WA. Diagnostic Ability of a Dynamic Multidisciplinary Discussion in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Observational Study of 938 Cases. *Chest*. 2018 Jun;153(6):1416-1423.
5. Grewal JS, Morisset J, Fisher JH, Churg AM, Bilawich AM, Ellis J, English JC, Hague CJ, Khalil N, Leipsic J, Mayo J, Muller NL, Murphy D, Wright JL, Ryerson CJ. Role of a Regional Multidisciplinary Conference in the Diagnosis of Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Apr;16(4):455-462.
6. Chaudhuri N., Spencer L., Greaves M., Bishop P., Chaturvedi A., Leonard C. A review of the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective analysis in a single UK specialist centre. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;5(8)
7. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline
Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205.
8. Glenn LM, Troy LK and Corte TJ (2022) Diagnosing interstitial lung disease by multidisciplinary discussion: A review. *Front. Med*. 9:1017501. doi: 10.3389/fmed.2022.1017501

GENETIKA IN PROGRESIVNE FIBROZIRAJOČE PLJUČNE BOLEZNI

Julij Šelb, Matija Rijavec, Peter Korošec

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Idiopatska pljučna fibroza (IPF) spada med najpogostejše intersticijske pljučne bolezni. Za IPF je značilen progresivni fibrozirajoči fenotip z upadom pljučne funkcije in zgodnjo smrtnostjo. Poleg okoljskih dejavnikov (kajenje) na nastanek IPF vpliva tudi genetika. Genetski dejavnik tveganja za nastanek IPF predstavlja polimorfizem rs35705950 v promotorju gena MUC5B; prav tako so med posamezniki z IPF (predvsem med posamezniki, ki imajo familiarno obliko IPF) pogoste tudi patogene različice v genih telomeraznega kompleksa. Polimorfizem rs35705950 in patogene različice v genih telomeraznega kompleksa so dejavnik tveganja/vzrok za bolezen tudi pri ostalih fibrozirajočih intersticijskih pljučnih boleznih (npr. preobčutljivostni pnevmonitis, avtoimunske intersticijske pljučne bolezni ...), vendar pa je genetski doprinos tu manj izrazit, kot je pri IPF.

KLJUČNE BESEDE: idiopatska pljučna fibroza, intersticijske bolezni pljuč, kratke telomere, MUC5B, telomerazni kompleks

INTERSTICIJSKE PLJUČNE BOLEZNI

Intersticijske pljučne bolezni (IPB) predstavljajo heterogeno skupino parenhimskih pljučnih bolezni s podobno klinično sliko in vzorci pljučne prizadetosti.(1) Med najpogostejše IPB spada idiopatska pljučna fibroza (IPF).(1) Za IPF je značilen progresivni fibrozirajoči fenotip z upadom pljučne funkcije in zgodnjo smrtnostjo. Progresivni fibrozirajoči fenotip je lahko prisoten tudi pri nekaterih drugih oblikah IPB, kot npr. nespecifična intersticijska pljučnica, avtoimunske IPB, kronična sarkoidoza, konični preobčutljivostni pnevmonitis, bolezni parenhima, ki so posledica kronične izpostavitve npr. azbestoza, silikoza ... (1)

IDIOPATSKA PLJUČNA FIBROZA

Idiopatska pljučna fibroza predstavlja 20–50 % vseh intersticijskih pljučnih bolezni. (2) Navadno prizadene starejše posameznike. Pri starejših od 65 let pojavnost ocenjujejo na približno 94/100.000 ljudi-let.(3) Srednje preživetje po diagnozi ocenjujejo na 2,5–3,5 let, a je klinični potek bolezni variabilen.(4)

Genetski dejavniki

Pogoste različice

Definicija pogostih (genetskih) različic se med avtorji razlikuje. Nekateri avtorji menijo, da so to različice, ki se nahajajo pogosteje kot v 5 % populacije, drugi, da gre za različice, ki se nahajajo pri več kot 1 % populacije.(5) Zaradi pogostosti je njihov doprinos k nastanku bolezni/stanja majhen in se zato smatrajo kot dejavniki tveganja za določeno bolezen/stanje (saj povečajo tveganje razvoja bolezni oz. stanja, ni pa njihova prisotnost zagotovilo, da bo do bolezni/stanja dejansko prišlo). Tak dejavnik tveganja za IPF je prisotnost polimorfizma rs35705950 v promotorju gena MUC5B.(6) Ta polimorfizem poveča proizvodnjo proteina MUC5B (ena izmed glavnih komponent respiratornega mukusa), kar je najverjetneje povezano z nastankom IPF.(5) Vendar sam polimorfizem rs35705950 za razvoj IPF ni niti potreben (približno 60 % posameznikov z IPF nima polimorfizma rs35705950) niti zadosten (približno 10 % normalne populacije je nosilcev rs35705950) dejavnik.(5)

Redke (patogene) različice

Definicija frekvence redkih različic prav tako ni uniformna in se med avtorji razlikuje.(5) Nekateri zagovarjajo, da je pojavnost redkih različic manj kot 1 %, spet drugi, da se pojavljajo redkeje kot v 0,1 % populacije (5). Pri redkih različicah moramo razlikovati med redkimi različicami, ki so redke zgolj

na osnovi populacijske frekvence, in redkimi (patogenimi) različicami – to je različicami, ki so redke in tudi vzročne za pojav bolezni. Med redke vzročne različice pri IPF uvrščamo predvsem patogene različice v genih telomeraznega kompleksa (GTK).

Telomere, telomerazni kompleks in GTK

Telomere so zaščitni DNK-proteinski kompleksi, ki se nahajajo na koncih kromosomov v evkariontskih celicah. Telomerno zaporedje je sestavljeno iz ponovitev DNK, ki so navadno bogate z nukleotidom gvanin (zaporedje TTAGGGn pri ljudeh in ostalih vretenčarjih). (7)

Med deljenjem celic pride do napredujočega krajšanja telomernih zaporedij na koncih kromosomov, saj DNK-polimeraza ne more opraviti podvojitve genetskega materiala popolnoma do njihovih koncev. (8) Telomerazni kompleks zmanjša učinek krajšanja telomer ob delitvi, a s staranjem zaradi tesnega uravnavanja aktivnosti telomeraznega kompleksa vseeno pride do neto krajšanja telomernih zaporedij. (8) Ko kratkost telomer preseže določeno kritično dolžino, pride do celičnega odgovora, ki vodi v apoptozo.

Pri bolnikih s patogenimi različicami v GTK je mehanizem vzdrževanja zadostne dolžine telomer moten, kar privede do hitrejšega krajšanja telomer kot v splošni populaciji, in se kaže s sindromom kratkih telomer (SKT). Klinična slika SKT je odvisna od starosti in gena telomeraznega kompleksa (večinoma je patogeneza avtosomno dominantna), v katerem se nahaja vzročna patogeneza različica, in je podvržena genetski anticipaciji. (8) Ne glede na vse je najpogostejši fenotip SKT idiopatska pljučna fibroza.

Pogostost patogenih različic v GTK pri IPF

Po podatkih starejših raziskav – pred obdobjem NGS (*angl.* Next Generation Sequencing) – so vzročne različice (večinoma v GTK) ugotovili pri približno 10 % bolnikov z družinsko obliko (IPF (vsaj dva sorodnika z idiopatsko intersticijsko pljučnico v prvem kolenu) in pri približno 2 % bolnikov s sporadično obliko (IPF). (9) Po drugi strani so v dveh novejših raziskavah (10,11) na vzorcu več kot 1.700 bolnikov z IPF ugotovili, da so vzročne različice (v GTK) prisotne pri 24,2 % bolnikov z družinsko obliko IPF (10) in pri 9–11,3 % bolnikov s sporadično obliko IPF. (10,11)

V nekaterih kliničnih kontekstih je 10-odstotna predtestna verjetnost, da ugotovimo prisotnost patogene različice v genu(-ih), ki povzroča določeno bolezen/stanje, tista stopnja predtestne verjetnosti, pri kateri je testiranje tega gena(-ov) za prisotnost patogenih različic upravičena (12). Ob upoštevanju teh priporočil in razširjenosti patogenih različic v GTK pri bolnikih z IPF je smiselno razmisliti o genetskem testiranju pri vseh bolnikih s prisotnostjo IPF (ne glede na družinsko anamnezo). Dodaten argument za

genetsko testiranje (pri bolniku z IPF) je prisotnost simptomov oz. znakov SKT v osebni/družinski anamnezi, in sicer (13):

- prezgodnje sivenje (pomembna osivelost pred 30. letom starosti);
- intersticijska bolezen pljuč v družini;
- prisotnost kriptogene jetrne ciroze pri posamezniku/v družini;
- prisotnost aplastične anemije pri posamezniku/v družini;
- prisotnost mielodisplazije/levkemije pri posamezniku/v družini.

Klinična utemeljitev smiselnosti iskanja patogenih različic v GTK pri bolnikih z IPF

Če pri posamezniku z IPF ugotovimo patogeno različico v GTK, to vpliva na njegovo obravnavo oz. obravnavo družine:

- reproduktivna obravnava – poznavanje vzročne različice nudi možnost prenatalnega genetskega diagnosticiranja (pri posamezniku/družinskih članih) (9);
- obravnava potomcev glede na možnost genetske anticipacije (družine s SKT kažejo znake genetske anticipacije – zgodnejši in resnejši nastop bolezni v kasnejših generacijah) (8), saj posamezniki od staršev (lahko) podedujejo tako patogeno različico v GTK kot tudi kratke telomere, prisotne na semenčicah/jajčecih. V tem primeru torej okvarjeni encim deluje na okvarjenem substratu, kar privede do bolj zgodnjega nastopa bolezni. Poleg zgodnejšega nastopa bolezni v kasnejših generacijah pride tudi do spremembe v prizadetosti tkiv. Od počasi delečih se tkiv, katerih prizadetost se kaže kot bolezen v starejših generacijah (npr. pljučna fibroza), bolezen napreduje na hitro deleča se tkiva, katerih prizadetost se kaže v mlajših generacijah (npr. odpoved kostnega mozga). (8) Zato se moramo pri obravnavi potomcev bolnikov z IPF v kontekstu SKT osredotočati na težave, povezane tudi z drugimi tkivi (npr. kostni mozeg, jetra) in ne le na težave s pljuči.
- obravnava bolnika:
 - če pri bolniku z IPF, ki ima patogeno različico v GTK, pride do presaditve pljuč, moramo po presaditvi prilagoditi imunosupresivno zdravljenje (14,15);
 - prisotnost/odsotnost patogenih različic v GTK lahko vpliva na izbiro zdravljenja pri bolnikih z IPF (16).

OSTALE INTERSTICIJSKE PLJUČNE BOLEZNI

Kratke telomere (najverjetneje kot posledica patogenih različic v genih telomeraznega kompleksa) in prisotnost MUC5B rs35705950 polimorfizma so opisovali tudi pri bolnikih z ostalimi oblikami IBP, kot je preobčutljivostni pnevmonitis (17), avtoimunske IPB (18) ter nerazvrščene IPB (19), vendar je vpliv genetskih dejavnikov pri teh oblikah manjši, kot pri IPF.

LITERATURA

1. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180100.
2. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, natural history, phenotypes. *Med Sci (Basel)* 2018;6:E110.
3. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, idr. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):566-72.
4. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:431-40.
5. Saint Pierre A, Genin E. How important are rare variants in common disease? *Brief Funct Genomics* 2014;13:353-61.
6. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, idr. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1503-12.
7. Chan SRWL, Blackburn EH. Telomeres and telomerase. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004;359:109-21.
8. Stanley SE, Armanios M. The short and long telomere syndromes: paired paradigms for molecular medicine. *Curr Opin Genet Dev* 2015;33:1-9.
9. Talbert JL, Schwartz DA. Pulmonary Fibrosis, Familial. 2005 Jan 21 [Updated 2015 Mar 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews®*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993-2020. Dosegljivo 10.10.2021: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1230/>.
10. Petrovski S, Todd JL, Durham MT, Wang Q, Chien JW, Kelly FL, idr. An exome sequencing study to assess the role of rare genetic variation in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(1):82-93.
11. Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, Reeder J, Ramalingam TR, Neighbors M, idr. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(8):603-14.
12. Dosegljivo 04.10.2021 na URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/chapter/Recommendations#genetic-testing>.
13. Kropski JA, Young LR, Cogan JD, Mitchell DB, Lancaster LH, Worrell JA, idr. Genetic evaluation and testing of patients and families with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(11):1423-8.
14. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, Snyder LD, Riise GC, Wagner CL, idr. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2014;44(1):178-87.
15. Courtwright AM, El-Chemaly S. Telomeres in interstitial lung disease: the short and the long of it. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:175-81.
16. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, idr. Danazol treatment for telomere diseases. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1922-31.
17. Ley B, Newton CA, Arnould I, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, idr. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(8):639-47.
18. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, idr. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1602314.
19. Ley B, Liu S, Elicker BM, Henry TS, Vittinghoff E, Golden JA, idr. Telomere length in patients with unclassifiable interstitial lung disease: a cohort study. *Eur Respir J.* avgust 2020;56(2):2000268.

PREGLED NAŠEGA DELA: ZDRAVLJENJE PROGRESIVNE PLJUČNE FIBROZE

Maja Gašperšič, Katarina Osolnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Na Kliniki Golnik smo od januarja 2020 do oktobra 2022 obravnavali 23 bolnikov s progresivno pljučno fibrozo. Ugotavljamo, da je med bolniki pomembno večji delež moških, več kot polovica bolnikov je nekadilcev. Najpogostejša intersticijska pljučna bolezen pri opazovanih bolnikih je kronični ekstrinzični alergijski bronhioloalveolitis, sledita revmatoidni artritis s pljučno prizadetostjo, ter sistemska skleroza s pljučno prizadetostjo, v manjšem deležu je prisoten fibrozirajoči NSIP, pri enem bolniku je prisoten fibrotičen tip NSIP z avtoimunimi značilnostmi. Večina bolnikov je bila ob osnovni intersticijski pljučni bolezni zdravljena z imunosupresivno terapijo. Ob progresu fibroze smo ugotavljali poslabšanje simptomov s strani dihal, fiziološki ter radiološki progres bolezni. Po sklepu intersticijskega konzilija je bila pri vseh bolnikih indicirana uvedba protifibrotične terapije. Pri manj kot 5 % je prišlo do hujšega stranskega učinka. Skoraj tretjina bolnikov ob progresu potrebuje trajno zdravljenje s kisikom na domu, desetina je v postopku transplantacije pljuč.

KLJUČNE BESEDE progresivna pljučna fibroza, antifibrotična terapija

UVOD

Progresivna pljučna fibroza je definirana kot poslabšanje stanja pri bolniku z intersticijsko pljučno boleznijo znane ali neznane etiologije, izključujoč idiopatsko pljučno fibrozo, z izpolnitvijo vsaj dveh od treh kriterijev: poslabšanje simptomov s strani dihal, fizioloških znakov progressa bolezni (upad FVC in/ali DLCO) in slikovnim progresom bolezni v obdobju 1 leta ob izključitvi alternativnih vzrokov poslabšanja. (1)

NAMEN

Pregled bolnikov, ki jih zdravimo zaradi progresivne pljučne fibroze (PPF) na Kliniki Golnik.

METODE

Retrospektivno smo pregledali bolnišnično dokumentacijo 23 bolnikov, ki so od januarja 2020 do oktobra 2022 zdravljeni zaradi PPF.

REZULTATI

Od januarja 2020 do oktobra 2022 smo na Kliniki Golnik obravnavali 18 moških in 5 žensk zaradi PPF. Povprečna starost moških je bila 69 let (najmlajši 50 let, najstarejši 81 let), povprečna starost žensk pa 65 let (najmlajša 39 let, najstarejša 80 let). 14 bolnikov je bilo nekadilcev, 7 bivših kadilcev, ter 2 kadilca.

V skupini je bilo 13 bolnikov s kroničnim ekstrinzičnim alergijskim bronhioloalveolitisom (kEABA) (M : Ž = 11 : 2), 3 s sistemsko sklerozo s pljučno prizadetostjo po tipu NSIP (M : Ž = 2 : 1), 4 z revmatoidnim artritismom s pljučno prizadetostjo (M : Ž = 3 : 1, vsi moški so bili dolgoletni kadilci), 2 s fibrotičnim tipom NSIP (M) in 1 bolnica s fibrotičnim tipom NSIP z avtoimunimi značilnostmi.

18 bolnikov ima vsaj eno pridruženo bolezen. 9 bolnikov ima ugotovljeno tudi pljučno hipertenzijo (kEABA: 5, RA: 2, SS: 2, fNSIP z AI: 1). Od pridruženih bolezni so prisotne OSAS, emfizem, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 2, ishemična bolezen srca in osteoporoza.

V klinični sliki je pri vseh bolnikih prisotna dispneja, pri 18 je pridružen kašelj z občasnim belkastim izmečkom, pri 4 bolnikih je prišlo do nenamerne izgube telesne teže. Nad pljuči so bili pri vseh bolnikih

slišni inspiratorni poki, pri 2 bolnikih s kroničnim EABA so opisovani betičasti prsti. Pri bolnikih s sistemsko sklerozo s pljučno prizadetostjo so prisotne teleangiektazije, sklerodaktilija ter Raynaudov fenomen, pri bolnikih z revmatoidnim artritisom s pljučno prizadetostjo pa revmatske spremembe sklepov.

21 bolnikov je takoj po postavitvi diagnoze intersticijske pljučne bolezni prejelo imunosupresivno terapijo, 18 bolnikov je prejelo metilprednizolon, 7 bolnikov (RA, SS) še dodatno ali samo drugo imunosupresivno terapijo (metotrexat, azatioprin, mikofenolat-mofetil, etanercept, rituximab, tocilizumab). Za 1 bolnika nimamo podatkov, 1 bolnik pa se je v sklopu diagnoze kroničnega EABA izogibal alergenu. Nihče od bolnikov ni potreboval trajnega zdravljenja s kisikom na domu.

Ob progresu pljučne fibroze smo v klinični sliki pri vseh bolnikih ugotavljali napredujočo dispnejo, pri 22 smo v funkcionalnih meritvah izmerili absolutni upad vitalne kapacitete za $\geq 5\%$ in/ali absolutni upad DLCO za $\geq 10\%$, pri vseh bolnikih so bile na HRCT vidne spremembe skladne s progresom pljučne fibroze.

Pri 3 bolnikih s kronično EABA smo ugotavljali progres pljučne fibroze po okužbi z virusom Sars Cov-2.

Po sklepu intersticijskega konzilija je bila pri vseh bolnikih indicirana uvedba protifibrotične terapije z nintedanibom, 1 bolnik je terapijo zavrnil, pri 1 pa je ni bilo mogoče uvesti zaradi trombocitopenije. 10 bolnikov dodatno prejema metilprednizolon v nizkih odmerkih, bolniki s pljučno prizadetostjo v sklopu revmatoidnega artritisa in sistemske skleroze prejema še dodatno imunosupresivno terapijo.

Sedem bolnikov sedaj potrebuje trajno zdravljenje s kisikom na domu. 3 bolniki so v postopku priprave na transplantacijo pljuč.

Stranske učinke protifibrotične terapije smo opazili pri 7 bolnikih. Pri 5 bolnikih je šlo za blage stranske učinke z občasno diarejo, slabostjo, ter občasnimi bolečinami v trebuhu; zdravljenja nismo prekinjali.

Pri dveh pacientih pa je v času zdravljenja bilo potrebno protifibrotično terapijo prekiniti: pri 1 bolniku je prišlo do krvavitve v steklovino; kasneje se je izkazalo, da le-to ni bilo povezano z zdravljenjem in bolnik nadaljuje zdravljenje, pri 1 bolniku pa je prišlo do krvavitve v veznico ter obsežnih podkožnih krvavitev. Pri slednjem je bila potrebna ukinitvev antifibrotične terapije (pri obeh bolnikih oddano poročilo o stranskem učinku zdravila).

ZAKLJUČEK

Od januarja 2020 do oktobra 2022 je bilo 23 bolnikov na Kliniki Golnik obravnavano zaradi progresivne pljučne fibroze. V 57% je bila osnovna intersticijska pljučna bolezen kronični ekstrinzični alergijski bronhioloalveolitis, pri 17% revmatoidni artritis pljučno prizadetostjo, v 13 % sistemska skleroza s pljučno prizadetostjo po tipu NSIP, pri 9 % fibrotični tip NSIP, ter pri 4% fibrotični tip NSIP z avtoimunimi značilnostmi. 61% bolnikov je nekadilcev, 30 % bivših kadilcev in 9 % kadilcev. Med bolniki je pomembno večji delež moških in sicer 78 %. 91% bolnikov je pred progresom pljučne fibroze prejelo imunosupresivno terapijo. 91% bolnikov prejema antifibrotično terapijo, do hujšega stranskega učinka je prišlo pri 4 % . 30% bolnikov potrebuje trajno zdravljenje s kisikom na domu. Pri 13% bolnikov je predvidena transplantacija pljuč.

LITERATURA

1. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults
An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline
Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2022;205.

»RADIKALNO« ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ STADIJA I IN II, KI NISO SPOSOBNI KLASIČNE LOBEKTOMIJE

Katja Adamič

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Osnovno radikalno zdravljenje nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDPR) stadija I in II je operacija (lobektomija ali anatomska segmentektomija z mediastinalno limfadenektomijo). Najbolj optimalna je minimalno invazivna videotorakoskopska ali robotska tehnika. Okoli 30% bolnikov ima preveliko tveganje za peri in postoperativne zaplete. Tem bolnikom lahko z namenom ozdravitve omogočimo zdravljenje s stereotaktičnem obsevanjem tumorjev pljuč (SBRT, angl. Stereotactic Body Radiation Therapy) ali lokalnimi perkutanimi ablativnimi tehnikami: radiofrekvenčna ablacija (RFA) in mikrovalovna ablacija (MWA). Zaradi vzpona presejalnih programov pljučnega raka z nizkodozno računalniško tomografijo (CT, angl. Computer Tomography) se pričakuje porast naključno odkritih nodulov na pljučih in posledično NDPR nizkega stadija. Bolnikom, ki imajo kontraindikacije za kirurško zdravljenje, ponudimo alternativno s SBRT in perkutanimi ablativnimi tehnikami, ki so učinkovite in povezane z dobro stopnjo lokalne kontrole bolezni. Tudi ti postopki so povezani z zapleti: pri SBRT obstaja tveganje radiacijskega pnevmonitisa, pri tehnikah perkutane ablacije pa tveganje za pnevmotoraks in bronhoplevralno fistulo. Nova tehnika lokalnega zdravljenja NDPR stadija I je bronhoskopska transbronhialna mikrovalovna ablacija, ki se je v prvih raziskavah izkazala kot varna, izvedljiva in potencialno učinkovita. Ta nova tehnika lahko v prihodnosti predstavlja način zdravljenja zgodnjih stadijev pljučnega raka. Skupaj z endobronhialno biopsijo in takojšnjo patološko potrditvijo malignoma lahko bronhoskopska mikrovalovna ablacija v hibridni dvorani zagotovi enkratno diagnostiko in zdravljenje sumljivih pljučnih nodulov.

KLJUČNE BESEDE operacija, obsevanje, ablacija, mikrovalovi, bronhoskopija.

IZHODIŠČE

Operativno zdravljenje

Po zadnji, 8. klasifikaciji pljučnega raka, v stadij I in II spadajo lokalno omejeni pljučni karcinomi, ki nimajo patoloških mediastinalnih bezgavk. Ta dva stadija zajemata okoli 30% vseh pljučnih karcinomov. Osnovno radikalno zdravljenje nedrobnoceličnih pljučnih karcinomov (NDPR) stadija I in II je operacija. Pri tumorjih, ki so večji od 4cm in/ali imajo prizadete hilarne bezgavke se operativno zdravljenje dopolnjuje z adjuvantno kemoterapijo.

Bolniki s pljučnim rakom imajo zaradi starosti in pridruženih bolezni, ki so v večini posledica kajenja, kot skupnega dejavnika tveganja, omejene možnosti za priporočeno operativno zdravljenje z lobektomijo in mediastinalno limfadenektomijo. Radikalno kirurško zdravljenje karcinomov manjših od 2 cm je tudi anatomska segmentektomija z mediastinalno limfadenektomijo, ki je za preživetje bolnikov enakovredna lobektomiji, ostane pa bolniku po operaciji več zdravega pljučnega tkiva. Torakalna kirurgija ima v zadnjih letih pomemben napredek z minimalno invazivnimi tehnikami, videotorakoskopsko in robotsko, ki bolniku omogočata manj bolečin, manj postoperativnih zapletov ter krajšo hospitalizacijo in rehabilitacijo. To omogoča radikalno operativno zdravljenje tudi pri bolnikih, ki imajo večje tveganje za peri in postoperativni potek. Druge neanatomske robne resekcije niso tretirane kot radikalno zdravljenje in so upravičene samo pri zgostitvah »mlečnega stekla« (GGO, angl. ground glass of opacity), minimalno invazivnih adenokarcinomih ter pri adenokarcinomih »in situ«. (1-5)

Radioterapija

Poleg napredka na področju kirurgije je v zadnjih letih prišlo do velikega razvoja na področju radioterapije bolnikov z NDPR zgodnjih stadijev. Radioterapija se je uveljavila kot alternativna možnost kurativnega zdravljenja pri bolnikih z zgodnjim stadijem bolezni, zlasti pri bolnikih, ki imajo zaradi spremljajočih bolezni preveliko tveganje za operativni poseg. Stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč (SBRT, angl. Stereotactic Body Radiation Therapy) uporabljamo v zgodnjem stadiju NDPR pri tumorjih velikosti do 5 cm brez prizadetih hilarnih in mediastinalnih bezgavk, kadar operacija ni mogoča zaradi medicinskih kontraindikacij ali odklonitve bolnika. Po nekaterih podatkih s SBRT-tehniko obsevanja dosežemo primerljivo lokalno kontrolo in preživetje bolnikov kot z lobektomijo ter boljše rezultate kot s konvencionalnim obsevanjem. (1-4)

Perkutane ablacije

Periferni pljučni tumorji, manjši od 3 cm, pri bolnikih s prevelikim tveganjem za operacijo so lahko zdravljeni tudi z radiofrekvenčno ablacijo (RFA) ali mikrovalovno ablacijo (MWA). Uporaba omenjenih tehnik bi lahko konkurirala SBRT ali neanatomski robni resekciji v zgodnjih stadijih NDPR. RFA in MWA sta minimalno invazivna posega za lokalno zdravljenje pljučnega raka. Gre za slikovno vodeni tehniki, ki z visokofrekvenčnimi električnimi tokovi oziroma z mikrovalovi s temperaturo nad 60°C uničujeta rakave celice. Pri pljučnih tumorjih se za vodenje igelne elektrode v tumor uporablja računalniška tomografija (CT). MWA ima zaradi krajšega terapevtskega časa (hitrejše segrevanje in doseganje višjih temperatur) prednost pred RFA. (6,7)

Transbronhialne ablacije

Pri majhnih naključno odkritih pljučnih tumorjih se vedno več govori o sočasni diagnostiki in terapiji. Med bronhoskopijo bi z odvzemom materiala iz tumorja in takojšnji patološki potrditvi karcinoma že takoj izvedli lokalno zdravljenje. Opisane so tehnike bronhoskopske transbronhialne ablacije z uporabo radiofrekvenčne ali mikrovalove energije za izkoreninjenje tumorskih celic. Mikrovalovna energija ustvari večje in bolj predvidljivo območje ablacije, saj nanjo minimalno vpliva impedanca pljučnega tkiva in ima manjši učinek toplotnega odvoda. Ugodne radiološke značilnosti za izbor so vključevale prisotnost bronhialnega znaka (prisotnost bronha, ki vodi neposredno do tumorja), periferno lokacijo, velikost tumorja manj kot 3 cm in oddaljenost vsaj 5 mm od velikih krvnih žil ali mediastinalnih struktur, da bi se izognili pomembnemu učinku odvajanja toplote ali toplotni poškodbi drugih visceralnih organov. Posebno pozornost je treba nameniti temu, da v načrtovano območje ablacije ne bi vključili brahialnega pleteža ali freničnega živca. Bolniki z mikroskopsko dokazanim pljučnim rakom morajo imeti CT ali PET/CT za izključitev oddaljenih metastaz, medtem ko naj bi se prizadetost bezgavk izključila z endobronhialno ultrazvočno biopsijo, če so bile bezgavke velike ali hipermetabolne, tako da so primerni stadiji T1N0M0. (8)

RAZPRAVA

Pričakuje se, da se bo pojavnost zgodnjega stadija NDPR povečala zaradi večje dostopnosti CT in uvedbe presejanja v populacijah z visokim tveganjem za pljučnega raka. To bo povečalo kirurško delovno obremenitev. Večje tveganje za kirurške zaplete pri bolnikih s številnimi spremljajočimi boleznimi skupaj s staranjem prebivalstva kaže, da se bo verjetno povečalo tudi nekirurško zdravljenje zgodnjega stadija NDPR. Do danes ni bila zaključena nobena veljavna prospektivna randomizirana

kontrolirana raziskava, ki bi primerjala operacijo in SBRT pri medicinsko operabilnih bolnikih z NSCLC v zgodnjem stadiju, zato vprašanje, ali SBRT daje podobne rezultate kot popolna kirurška resekcija, ostaja brez odgovora. Kljub majhnemu številu podatkov kažejo na klinično enakopravnost med obema načinoma zdravljenja. Pri SBRT se uporabljajo napredne tehnike načrtovanja in izvajanja radioterapije, ki omogočajo natančno dajanje visokih doz sevanja na frakcijo v majhne diskretne tarče z visoko konformnostjo in hitrim padcem doze v okoliških normalnih tkivih. Kljub dobremu prenašanju SBRT ostaja pomemben izbor bolnikov. Večina objavljenih raziskav SBRT je vključevala lezije s premerom do 5 cm. Pomembna relativna kontraindikacija za SBRT pa je aktivna intersticijska pljučna bolezen, pri kateri so v retrospektivnih serijah poročali o več primerih hudega ali smrtnega pnevmonitisa. Ob ustreznem protifibrotičnem zdravljenju se zapleti zmanjšajo. SBRT ostaja standard oskrbe za medicinsko neoperabilne bolnike s perifernim NSCLC v zgodnjem stadiju.

V raziskavah pri neoperabilnem NDPR stadija I ima SBRT prednost glede lokalne ponovitve bolezni in preživetja bolnikov glede na RFA in MWA. Polega tega imata omejeni invazivni perkutani tehniki tudi visoko tveganje za pnevmotoraks in bronhoplevralno fistulo.

Nova tehnika lokalnega zdravljenja NDPR stadija I je bronhoskopska transbronhialna mikrovalovna ablacija, ki se je v prvih raziskavah izkazala kot varna, izvedljiva in potencialno učinkovita. V prihodnosti lahko predstavlja način zdravljenja zgodnjih stadijev pljučnega raka. Skupaj z endobronhialno biopsijo in takojšnjo patološko potrditvijo malignoma lahko bronhoskopska mikrovalovna ablacija v eni epizodi zagotovi diagnostiko in zdravljenje sumljivih pljučnih nodulov.

ZAKLJUČEK

Za vsakega bolnika z zgodnjim stadijem NDPR je potrebno določiti terapevtski načrt. Potrebna je temeljita razprava v okviru multidisciplinarnega konzilija. Ocena kardio-pulmonalnega tveganja, stanja zmogljivosti, starost, spremljajoče bolezni in želja bolnika so pomembne za odločitev o načinu zdravljenja. Bolnikom, ki imajo preveliko tveganje za operativni poseg, je potrebno ponuditi možnost zdravljenja z namenom ozdravitve, kar trenutno predstavljata SBRT in MWA.

LITERATURA

1. Boc N, Vrankar M, Kern I, Rozman A, Stanič K, Štupnik T et al (2019). Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. URN:NBN:SI:DOC-FD5GW4P6 from <http://www.dlib.si>
2. John A. Howington, Matthew G. Blum, Andrew C. Chang, Alex A. Balekian, Sudish C. Murthy. Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, Chest, Volume 143, Issue 5, Supplement, 2013, Pages e278S-e313S, ISSN 0012-3692, <https://doi.org/10.1378/chest.12-2359>.
3. J. Vansteenkiste, L. Crinò, C. Doooms, J.Y. Douillard, C. Faivre-Finn, E. Lim et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Special Articles| Volume 25, Issue 8, P1462-1474, August 01, 2014doi.org/10.1093/annonc/mdu089
4. Fiona McDonald, Michèle De Waele, Lizza E. L. Hendriks, Corinne Faivre-Finn, Anne-Marie C. Dingemans, Paul E. Van Schil Management of stage I and II nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory Journal* Jan 2017, 49 (1) 1600764; DOI: 10.1183/13993003.00764-2016
5. Shi Y, Wu S, Ma S, Lyu Y, Xu H, Deng L, Chen X. Comparison Between Wedge Resection and Lobectomy/Segmentectomy for Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer: A Bayesian Meta-analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol.* 2022 Mar;29(3):1868-1879. doi: 10.1245/s10434-021-10857-7. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34613537; PMCID: PMC8493945.
6. Smith SL, Jennings PE. Lung radiofrequency and microwave ablation: a review of indications, techniques and post-procedural imaging appearances. *Br J Radiol.* 2015 Feb;88(1046):20140598. doi: 10.1259/bjr.20140598. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25465192; PMCID: PMC4614249.
7. Yang X, Ye X, Zhang L, Geng D, Du Z, Yu G et al. Microwave ablation for lung cancer patients with a single lung: Clinical evaluation of 11 cases. *Thorac Cancer.* 2018 May;9(5):548-554. doi: 10.1111/1759-7714.12611. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29527825; PMCID: PMC5928380.
8. Chan JWY, Lau RWH, Ngai JCL, Tsoi C, Chu CM, Mok TSK, Ng CSH. Transbronchial microwave ablation of lung nodules with electromagnetic navigation bronchoscopy guidance—a novel technique and initial experience with 30 cases. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(4):1608-1622. doi: 10.21037/tlcr-20-1231

NOVOSTI V SISTEMSKI TERAPIJI PRI ZDRAVLJENJU RESEKTABILNEGA NEDROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA

Katja Mohorčič

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju rak pljuč velja za vodilni vzrok zbolewnosti in umrljivosti raka po svetu. 5 – letno celokupno preživetje bolnikov v vseh stadijih je komaj 23%. Tudi pri operiranih bolnikih se bolezen pogosto ponovi z oddaljenimi metastazami, zato je napredek v zdravljenju s perioperativno sistemsko terapijo ključnega pomena. Standardno zdravljenje z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo na bazi platine izboljša celokupno 5- letno preživetje pri bolnikih z operiranim rakom pljuč za okrog 5%. Glede na zelo majhno dobrobit in visoko možnost neželenih učinkov kemoterapije je potrebno to možnost zdravljenja skrbno pretehtati pri vsakem bolniku individualno. V tarčnem zdravljenju je že odobreno 3 letno adjuvantno zdravljenje z osimertinibom pri bolnikih z operiranim *EGFR* mutiranim rakom pljuč. Raziskave za ostale molekularne tarče so še v teku. Pravi razcvet pa doživlja premik imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk iz zdravljenja metastatske oblike v zdravljenje zgodnjih oblik raka pljuč (neoadjuvanten ali adjuvanten pristop) z ali brez sočasnega zdravljenja s kemoterapijo. V Sloveniji je že odobreno zdravljenje z adjuvantnim atezolizumabom.

KLJUČNE BESEDE nedrobnocelični pljučni rak, sistemska terapija, adjuvantna terapija, neoadjuvantna terapija

UVOD

Rak pljuč še vedno velja za vodilni vzrok zbolewnosti in umrljivosti zaradi raka po svetu, saj letno zboli in umre skoraj 2 milijona ljudi. Od tega v Sloveniji okrog 1500 ljudi/leto. (1,2). Kljub hitremu napredku v diagnostiki in zdravljenju raka pljuč ostaja 5- letno preživetje vseh bolnikov z rakom pljuč slabo, le okrog 23%. Približno 20%-30% bolnikov ima ob diagnozi resektabilno obliko bolezni in kljub operaciji in dopolnilni terapiji (kemoterapija, radioterapija) je tveganje za ponovitev bolezni zelo visoko ter predvsem odvisno od inicialnega stadija bolezni (3) (Tabela 1)

Inicialni stadij raka pljuč	Možnost ponovitve bolezni (%)
I	25
II	35-50
III	75

Tabela 1. Tveganje za ponovitev bolezni po radikalnem zdravljenju glede na inicialni stadij bolezni raka pljuč

Na boljše preživetje v skupini bolnikov z rakom pljuč z resektabilno boleznijo vpliva ustrezno izveden diagnostični postopek, ki omogoča razvrstitev v pravilni stadij že pred samim zdravljenjem (prepoznavanje višjih stadijev s pomočjo PET CT, EBUZ, medisatinoskopije...). Izboljšanje preživetja dosežemo tudi z modernejšimi kirurškimi tehnikami, predvsem pa z novimi pristopi v sistemskem zdravljenju, saj se večini bolnikov bolezen ponovi lokoregionalno ali v obliki oddaljenih metastaz. Nove oblike sistemske terapije (tarčna terapija in imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT)) se zadnja leta uspešno premikajo iz zdravljenja metastatske oblike bolezni v zgodnejše stadije in s tem perioperativna sistemska terapija doživlja pravi preporod.

STANDARD ZDRAVLJENJA - DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE S KEMOTERAPIJO

Objavljene prospektivne klinične raziskave in dve zaporedni metaanalizi so pokazale, da pooperativna (adjuvantna) kemoterapija na osnovi platine zmanjša tveganje za smrt pri bolnikih z operabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR) po radikalni operaciji ali radikalni operaciji in obsevanju za okoli 5 %. (4) Popolnoma enako učinkovitost je pokazala tudi metaanaliza za zdravljenje z neoadjuvantno kemoterapijo.(5) V klinični praksi se je uveljavil adjuvantni pristop predvsem zaradi

slabe učinkovitosti kemoterapije, ki v primeru rasti tumorja med neoadjuvantnim zdravljenjem nekaterim bolnikom onemogoči operacijo. Dobrobit adjuvantne kemoterapije pri NDPR se je pokazala pri bolnikih s prizadetimi bezgavkami, s tumorjem ≥ 4 cm, ne glede na starost bolnikov (do 75 let) in z dobrim splošnim stanjem zmogljivosti po lestvici WHO (PS WHO) do 2.(4) Adjuvantna in neoadjuvantna kemoterapija sta pri bolnikih z rakom pljuč (starostna struktura, spremljajoče bolezni, socialni status itn.) povezani z visokim tveganjem zapletov in tudi smrti zaradi kemoterapije. (6) Zato je treba tveganja in dobrobiti dopolnilne kemoterapije pri vsakem bolniku individualno skrbno pretehtati.

TARČNA TERAPIJA

Odkar so bile pred približno desetletjem odkrite molekularne tarče pri raku pljuč in nanje vezana zelo učinkovita tarčna zdravila v obliki malih molekul (*EGFR*, *ALK*, *ROSI*, *BRAF*, *RET*, *MET*, *KRAS* *G12C*..), ta zdravila pri bolnikih z razsejanim NDPR uspešno uporabljamo v redni klinični praksi, nabor novih molekularnih tarč in nanje vezanih zdravil pa se iz leta v leto veča. Poskusi raziskovalcev, da bi ta zdravila vpeljali v zgodnejše faze bolezni, so prvič obrodili sadove v letu 2020 z raziskavo ADAURA pri bolnikih z operiranim *EGFR* mutiranim rakom pljuč. V tej raziskavi je 3-letno dopolnilno zdravljenje z osimertinibom pri bolnikih z NDPR patološkega stadija IB-IIIa s potrjenimi aktivirajočimi mutacijami *EGFR*, del19 in L858R, po radikalni operaciji z ali brez dopolnilne kemoterapije, značilno zmanjšalo tveganje za ponovitev bolezni oziroma smrt (angl. DFS- disease free survival) za 80%. Absolutna dobrobit dopolnilnega zdravljenja z osimertinibom v 2-letnem preživetju brez bolezni znaša 37 % in je največja v stadiju IIIa. Rezultati raziskave so bili razkriti prej, kot je bilo sicer planirano, zato so rezultati za celokupno preživetje še nezreli in še ne vemo, ali se bo dobrobit DFS dejansko pretvorila v podaljšanje celokupnega preživetja. Podaljšanje celokupnega preživetja pa je edini pravi cilj neo/adjuvantnih zdravljenj.(7) Tudi raziskave z drugimi tarčnimi zdravili so v teku in si obetamo pozitivnih rezultatov v naslednjih letih. (8)

ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK (ZINT)

ZINT pri metastatskem NDPR brez molekularnih tarč z ali brez kemoterapije uporabljamo v redni klinični praksi že približno 5 let. Gre za zdravila iz skupine monoklonskih protiteles, zaviralce PD-1(angl. programmed cell death protein) ali PD-L1(angl. programmed cell death protein ligand) atezolizumab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab, in CTLA-4 (angl. cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) ipilimumab in tremelimumab. Zdravljenje z ZINT je povezano z višjimi deleži odgovorov

na zdravljenje, izboljšanjem celokupnega preživetja bolnikov in zmanjšanjem toksičnosti v primerjavi s kemoterapijo. Ravno zato je uporaba v zgodnejših stadijih smiselna.(9) Predklinične raziskave so sugerirale, da bo ZINT verjetno učinkovitejši, če ga uporabimo v neoadjuvantnem zdravljenju kot v adjuvantnem pristopu (višja aktivacija T limfocitov, če je v telesu še prisoten tumor, višji delež odgovorov, manj ponovitev bolezni...). Prve raziskave na ljudeh so vključevale neoadjuvantno zdravljenje samo z imunoterapijo. Kasneje je bilo pri metastatski obliki dokazano sinergistično delovanje med kemoterapijo in ZINT (kemoterapija inducira lizo tumorjev in sproščanje antigenov, kar vzpodbudi imunski odziv) in tudi ta pristop se zdaj seli v zgodnejše stadije bolezni. Dokazano je tudi, da je zdravljenje z ZINT v zgodnjih stadijih varno in da ne vodi v zamike pri operaciji. Trenutno je v teku veliko število kliničnih raziskav faze 3 z različnimi pristopi v perioperativnem (neoadjuvantnem in adjuvantnem) zdravljenju: (10)

- **Adjuvantna imunoterapija po operaciji in adjuvantni kemoterapiji** (raziskave Impower010, PEARLS, BR.31, ANVIL)
- **Adjuvantna kemoimunoterapija po operaciji** (raziskava ACCIO)
- **Neoadjuvantna kemoimunoterapija, po operaciji pa +/- adjuvantna imunoterapija** (raziskave Checkmate 816, Keynote 671, Impower 030, Checkmate 771, AEGEAN, NCT04158440, RATIONALE 315)
- Neoadjuvantna kemoimunoterapija, po operaciji pa +/- adjuvantna kemoimunoterapija (raziskava NCT0515776)

V Evropi in tudi Sloveniji je od junija 2022 odobreno prvo zdravljenje z adjuvantnim ZINT atezolizumabom na osnovi rezultatov raziskave faze 3 Impower 010. V tej raziskavi je eno letno dopolnilno zdravljenje z atezolizumabom po radikalni resekciji in dopolnilni kemoterapiji pri bolnikih z NDPR, patološkega stadija IB-IIIa in s prisotno izraženostjo PD-L1 na tumorskih celicah, za 34 % značilno zmanjšalo tveganje za ponovitev bolezni oziroma smrt. (11) V ZDA je odobreno tudi že neoadjuvantno zdravljenje v kombinaciji ZINT nivolumaba in kemoterapije na osnovi platine, saj je klinična raziskava faze 3 Checkmate 816 pokazala, da pri bolnikih z NDPR, kliničnega stadija IB-IIIa ta kombinacija zveča delež patoloških pomembnih odgovorov (*ang.* – MPR-major pathological response= manj kot 10 % vitalnega tkiva) v primerjavi s samo kemoterapijo. Podatkov, ali se to pretvori tudi v dobrobit preživetja, še ni.(12)

ZAKLJUČEK

Opazovalni čas bolnikov, ki so bili v zadnjih letih vključeni v raziskave z neo- ali adjuvantnim zdravljenjem z novimi oblikami sistemske terapije (s tarčnimi zdravili in imunoterapijo), je prekratek, da bi nam ponudil odgovor na vprašanje, ali novi pristopi vplivajo na podaljšanje celokupnega preživetja operiranih bolnikov z rakom pljuč. Vsekakor pa so obeti dobri in upamo, da je to korak naprej v boju s to zahrbtno boleznijo.

LITERATURA

1. Sung H et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
2. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
3. Howlader N. *SEER Cancer Statistics Review. 1975-2018.* National Cancer Institute, 2021. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/
4. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *The Lancet* 2010;375:1267–77.
5. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014 May 3;383(9928):1561-71.
6. Petrelli F, Barni S. Non-cancer-related mortality after cisplatin-based adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: a study-level meta-analysis of 16 randomized trials. *Med Oncol* 2013;30:641.
7. Herbst RS, Tsuboi M, John T, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *JCO* 2020;38:LBA5-LBA57
8. Liu SY, Zhang JT, Zeng KH et al. Perioperative targeted therapy for oncogene-driven NSCLC. *Lung Cancer.* 2022 Oct;172:160-169.
9. Li F, Chen Y, Wu J et al. The earlier, the better? A review of neoadjuvant immunotherapy in resectable non-small-cell lung cancer. *Chronic Dis Transl Med.* 2022 May 25;8(2):100-111.
10. Passaro A, Attili I, de Marinis F. Neoadjuvant Chemotherapy Plus Immunotherapy in Early-Stage Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Sep 1;40(25):2871-2877.
11. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2021;398:1344–5.
12. Forde PM, Spicer J, Lu S et al.; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 May 26;386(21):1973-1985.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NEOPERABILNIM NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM STADIJA I IN II

Martina Vrankar

Onkološki Inštitut Ljubljana

IZVLEČEK

Pljučni rak je v Sloveniji po pojavnosti na tretjem, po umrljivosti pa na prvem mestu med vsemi raki. Preživetje bolnikov s pljučnim rakom je odvisno od razširjenosti bolezni in ob diagnozi ima okoli 20 % bolnikov zgodnjo obliko raka. Standardno zdravljenje teh bolnikov je kirurška odstranitev. Bolnike s tumorji velikosti do 5 cm in brez prizadetih bezgavk (N0), ki niso kandidati za kirurško zdravljenje zaradi slabega funkcionalnega stanja ali operacijo odklonijo, lahko zdravimo s stereotaktičnim obsevanjem. Stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč predstavlja visoko natančno slikovno vodeno tehniko obsevanja, pri čemer uporabljamo visoke ablativne celokupne doze v 1 do 8-ih frakcijah. Po podatkih raziskav s stereotaktičnim obsevanjem dosežemo primerljivo lokalno kontrolo in preživetje bolnikov kot z lobektomijo ter boljše rezultate kot s konvencionalnim obsevanjem. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo s stereotaktičnim obsevanjem pljučnih tumorjev pričeli leta 2015 in naše izkušnje kažejo, da gre za malo toksično in učinkovito zdravljenje. Stereotaktično obsevanje je za starejše bolnike in bolnike s pridruženimi boleznimi udobno, hitro in varno.

KLJUČNE BESEDE stereotaktično obsevanje, pljučni rak

UVOD

Pljučni rak je v Sloveniji po pojavnosti na tretjem, po umrljivosti pa na prvem mestu med vsemi raki. Leta 2019 je za pljučnim rakom v Sloveniji zbolelo 1605, umrlo pa 1221 ljudi.(1) Kot pri drugih rakah tudi pri pljučnem velja, da je preživetje odvisno od razširjenosti bolezni ob diagnozi. Okoli 20 % bolnikov ima ob diagnozi omejeno obliko bolezni, 30 % lokalno razširjeno bolezen in kar 50 % razsejano bolezen. Standardno zdravljenje bolnikov z omejeno obliko bolezni je kirurška odstranitev z odstranitvijo anatomske enote pljuč.(2) Preživetje bolnikov v zgodnjih stadijih pljučnega raka je med 60 in 90 %. Bolniki s pljučnim rakom so starejši in imajo pogosto spremljajoče bolezni, povezane s kajenjem, kot so srčno-žilne bolezni, KOPB, in so pogosto tudi v slabšem stanju zmogljivosti, zato kirurško zdravljenje za nekatere bolnike nosi veliko tveganje za zaplete. Bolnike z nedrobnoceličnim pljučnim rakom v zgodnjih stadijih bolezni, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje zaradi funkcionalnih razlogov ali pa operacijo odklonijo, lahko zdravimo s stereotaktičnim obsevanjem.(3)

STEREOTAKTIČNO OBSEVANJE

Stereotaktično obsevanje tumorjev pljuč (SBRT, angl. *Stereotactic Body Radiation Therapy*) predstavlja visoko natančno slikovno vodeno tehniko obsevanja, pri kateri uporabljamo ablativne celokupne doze v 1 do 8-ih frakcijah z dozo na frakcijo ≥ 6 Gy.(4) S SBRT zdravimo bolnike v zgodnjem stadiju nedrobnoceličnega pljučnega raka pri tumorjih velikosti do 5 cm (izjemoma tudi pri večjih) in pri tistih bolnikih, ki nimajo prizadetih bezgavk (N0).

Po podatkih nekaterih raziskav s SBRT tehniko obsevanja dosežemo primerljivo lokalno kontrolo in preživetje bolnikov kot z lobektomijo.(5-10) Skupna analiza dveh randomiziranih raziskav, ki sta primerjali SBRT in lobektomijo pri operabilnih bolnikih, vendar zaradi slabega odziva nista zaključili vključevanja, je pokazala manjšo toksičnost in daljše preživetje v skupini bolnikov, zdravljenih s SBRT v primerjavi z lobektomijo. (11) Analiza ni podala dovolj trdnih dokazov, da bi obsevanje s SBRT tehniko nadomestilo standardno zdravljenje z lobektomijo. V primerjavi s konvencionalnim radikalnim obsevanjem pa so imeli po podatkih raziskave faze 3 bolniki v stadiju I, zdravljeni z obsevanjem s SBRT tehniko, značilno boljše lokalno kontrolo bolezni.(12)

Več retrospektivnih raziskav pri starostnikih z zgodnjim stadijem pljučnega raka je pokazalo, da SBRT v primerjavi z opazovanjem pomembno zviša preživetje teh bolnikov.(13) Nizozemska populacijska raziskava je pokazala, da je bila uvedba SBRT povezana s 16 % povečanjem uporabe radioterapije,

zmanjšanjem deleža nezdravljenih starejših bolnikov ter izboljšanjem preživetja.(14)

SBRT tehniko obsevanja uporabljamo tudi pri bolnikih s citološko ali histološko nepotrjenem tumorjem v pljučih, kadar bi diagnostični postopek življenjsko ogrozil bolnika. Za obsevanje se odločamo v primeru, da je na posnetkih ^{18}F -FDG PET CT opisano patološko kopičenje v tumorju in/ali potrdimo rast tumorja na osnovi vsaj dveh zaporednih CT preiskav prsnega koša.(15)

POSTOPEK PRIPRAVE IN IZVEDBE STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Stereotaktično obsevanje zahteva natančne postopke priprave na obsevanje, izdelave obsevalnega načrta, izvedbo obsevanja in preverjanje natančnosti obsevanja.

Priprava na obsevanje poteka na simulatorju s štiridimenzionalno računalniško tomografijo (4D CT tehniko), ki posname več faz dihanja. Bolnike imobiliziramo v stabilnem položaju s posebnimi tehnikami imobilizacije in fiksacije, kot npr. termoplastična maska ali vakuumška blazina, kar omogoča ponovljivo lego med vsakim obsevanjem. Na pridobljene CT posnetke označimo tarčni volumen in zdrave organe ter predpišemo dozo na tarčni volumen. Medicinski fiziki s pomočjo računalniškega programa izdelajo najbolj optimalen načrt obsevanja, ki upošteva visoko predpisano dozo na tarčni volumen, v okolici tarče pa doza strmo pade. Med izvajanjem obsevanja lego tumorja preverjamo neposredno pred obsevanjem in po njem s slikovno vodeno radioterapijo. Z vsemi temi postopki zagotovimo visoko natančnost zdravljenja in zmanjšamo možnost poškodbe sosednjih zdravih tkiv.

Odmerek obsevanja predpišemo tako, da upoštevamo tveganja za toksičnost na zdrava tkiva in za vsakega bolnika uporabimo najprimernejše število zaporednih frakcij obsevanja. Odmerek in število frakcij obsevanja morata biti takšna, da je biološko ekvivalentni odmerek (BED) večji od 100 Gy. V veliki retrospektivni raziskavi so pokazali, da so tako obsevani bolniki imeli lokalno kontrolo bolezni v 83 %, bolniki, ki so prejeli manj kot 100 Gy, pa le v 36 %.⁷ Uporabljamo različne doze in število frakcij: 25–34 Gy v eni frakciji, 15-18 Gy v treh frakcijah, 12 Gy v štirih frakcijah, 10 ali 11 Gy v petih frakcijah ali 7,5 Gy v osmih frakcijah.(5-10)

NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA

Toksičnost zdravljenja s SBRT pljučnih tumorjev je odvisna od lege tumorja in doze obsevanja na sosednja zdrava tkiva. Neželeni učinki obsevanja perifernih tumorjev vključujejo bolečino v prsni steni in zlom rebra.(16,17) Bolečina je kasen neželeni učinek zdravljenja in ga bolniki pričnejo opazati v 6 do 9 mesecih po zdravljenju, zlom rebra pa še kasneje. O pojavnosti teh neželenih učinkov v raziskavah poročajo v 8 do 46 %. V zgodnjih prospektivnih raziskavah obsevanja centralnih pljučnih tumorjev s SBRT tehniko so poročali o visoki toksičnosti in umrljivosti zdravljenih bolnikov. Zapleti obsevanja centralnih tumorjev v bližini glavnih bronhov, traheje, večjih žil in požiralnika so bili poslabšanje pljučne funkcije, pljučnica, plevralni ali perikardialni izliv, krvavitev in fistula.(18-21) Na osnovi teh poročil so bile določene in izračunane omejitve doz za kritične organe, ki jih upoštevamo pri načrtovanju obsevanja. S tem zmanjšamo tveganje za toksičnost na zdrava tkiva na najmanjšo možno mero.

ZAKLJUČEK

Obsevanje je pomemben način zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom v vseh stadijih bolezni. Bolniki z nedrobnoceličnim pljučnim rakom v zgodnjem stadiju bolezni brez prizadetosti bezgavk (N0), ki niso kandidati za kirurško zdravljenje zaradi funkcionalnega stanja ali pa operacijo odklonijo, so lahko zdravljeni s SBRT tehniko obsevanja. Rezultati nekaterih raziskav kažejo, da zdravljenje s SBRT omogoča primerljivo lokalno kontrolo in preživetje kot standardna kirurška resekcija.

Začetki zdravljenja s SBRT tehniko pri bolnikih s pljučnim rakom na Onkološkem inštitutu v Ljubljani segajo v leto 2015. Po naših izkušnjah je zdravljenje za bolnike udobno, hitro in varno.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2022.
2. Rosen JE, Keshava HB, Yao X, et al. The Natural History of Operable Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101: 1850–1855.
3. Rieber J, Streblov J, Uhlmann L, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases- A pooled analysis of the German working group “stereotactic radiotherapy”. *Lung Cancer.* 2016;97:51–8.
4. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, et al. Definition of stereotactic body radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkol.* 2014;190(1):26–33.
5. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for operable early stage lung cancer: Findings from the NRG Oncology RTOG 0618 Trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 1263–1266.
6. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3290–3296.
7. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: S94–100.
8. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 1352–1358.
9. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84: 1060–1070.
10. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003; 124: 1946–1955.
11. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 630–637.
12. Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019 Apr;20(4):494–503.
13. Nanda RH, Liu Y, Gillespie TW, et al. Stereotactic body radiation therapy versus no treatment for early stage non-small cell lung cancer in medically inoperable elderly patients: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer.* 2015 Dec 1;121(23):4222–30.
14. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol.* 2010 Dec 10;28(35):5153–9.
15. Louie AV, Senan S, Patel P, et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: A decision analysis. *Chest.* 2014; 146: 1021–1028.
16. Park Y, Kim HJ, Chang AR. Predictors of chest wall toxicity after stereotactic ablative radiotherapy using real-time tumor tracking for lung tumors. *Radiat Oncol* 2017;12:66.
17. Stam B, van der Bijl E, Peulen H, et al. Dose-effect analysis of radiation induced rib fractures after thoracic SBRT. *Radiother Oncol* 2017;123:176–81.
18. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Primary Study Endpoint Analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94: 5–6.
19. Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol* 2016;6:E27–33.
20. Modh A, Rimner A, Williams E, et al. Local Control and Toxicity in a Large Cohort of Central Lung Tumors Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:1168–76.
21. Stam B, Grills IS, Kwint M, et al. SBRT for Central Tumors in Early Stage NSCLC Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:S17.

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NDPR Z MIKROVALOVNO ABLACIJO (MWA) - NAŠE IZKUŠNJE

Igor Požek, Vesna Nišević

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Perkutana slikovno vodena termična ablacija (IGTA) je minimalno invazivna možnost zdravljenja nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDRP) in torakalnih metastaz, ki prihrani pljučni parenhim in jo je podprlo več strokovnih združenj. IGTA nudi alternativno lokalno terapijo pljučnih tumorjev namesto kirurške resekcije in radioterapije. Namen prispevka je predstavitev mikrovalovne ablacije (MWA), ki je ena od novejših oblik termične ablacije pljuč in naše izkušnje.

KLJUČNE BESEDE: termična ablacija pljuč, IGTA, MWA, SBRT, sublobarna resekcija

UVOD

Vloga ablacije v pljučih je osredotočena predvsem na zdravljenje zgodnjega stadija primarnega pljučnega karcinoma pri medicinsko neoperabilnih pacientih, multifokalnega primarnega NDPR, oligometastatske ali oligorekurentne bolezni. Uporablja se tudi pri paliaciji malignoma v torakalni steni. Dokazi iz literature potrjujejo, da je metoda varna, učinkovita, z izboljšanim preživetjem pacientov in zadovoljivo lokalno kontrolo tumorja. Poleg tega termična ablacija ne izključuje prihodnje resekcije, stereotaktičnega obsevanja (SBRT) ali ponovne termične ablacije. Izbor bolnikov in lezij, primernih za termično ablacijo, zahteva multidisciplinarno oceno.

Uporabljajo se različne termalne tehnike, najbolj razširjena in najstarejša je radiofrekventna ablacija (RFA), ki z visokofrekventnim tokom med elektrodo in ozemljitveno elektrodo povzroči segrevanje tkiva okoli ablacijske elektrode in s tem nekrozo tkiva. Sposobnost povzročitve popolne nekroze je neposredno povezana z velikostjo tumorja. Novejši metodi sta mikrovalovna ablacija (MWA) in krioablacija. Glavne prednosti MWA pred RFA so: neodvisnost impedance od vrste tkiva, ni zoglonevanja tkiva ob elektrodah, ki oslabi prevajanje toplote, višje temperature kot pri RFA z večjo in bolj homogeno ablacijo tkiva, krajši čas ablacije, relativna neobčutljivost na fenomen »kradeža toplote«, ki se pojavi ob večjih žilah in bronhih, manj bolečin med posegom. Kljub temu več prospektivnih kliničnih študij ni dokazalo bistvene prednosti MWA pred RFA v pogostosti komplikacij, deležu lokalnih ponovitev tumorja in preživetju. Prednost krioablacije je predvsem ohranitev kolagenske arhitekture tkiva, zato je bolj varna za posege blizu vitalnih struktur (traheja, velike žile), manj je tudi občutljiva na fenomen kradeža toplote.

MWA je varna metoda, smrtnost je poročana v 0-2,2%. Pnevotoraks, ki se pojavi v 20–50 %, velja za pričakovan izid in ne za zaplet, razen če ni potrebna vstavitve torakalnega drena. Bronhoplevralna fistula je redka. Pogostejši zaplet so bolečine in hemoptize. Plevralni izliv se običajno pojavi, kadar je prizadeta plevra.

Študije, ki so primerjale uspeh zdravljenja NDPR s termično ablacijo z drugimi načini lokalnega zdravljenja, kot sta SBRT in sublobarna resekcija pljuč, niso odkrile pomembne razlike v celotnem preživetju ali preživetju brez napredovanja bolezni.

NAŠE IZKUŠNJE

Na Kliniki Golnik smo od februarja 2006 do avgusta 2016 opravili 22 CT vodenih RF ablacij pljučnih tumorjev (21 NDRP stadij I, 1 stadij IV) pri 20 pacientih (starih od 54 do 88 let). Velikost tumorjev je bila od 9 do 45 mm, povprečno 23,4 mm.

Leta 2017 smo pričeli z MWA in do leta 2020 izvedli ablacijo 11 pljučnih tumorjev (NDRP) pri 7 pacientih (starih od 61 do 85 let). Tumorji so bili veliki od 11 do 30 mm, povprečno 20,5 mm. Pri treh pacientih je šlo za oligometastatsko oz. oligoproredientno bolezen z ablacijo treh, dveh in enega zasevka v pljučih, pri eni pacientki smo opravili ablacijo recidiva tumorja po RFA primarnega tumorja pred 4 leti, trije pacienti so imeli primarni tumor stadija I, neoperabilnen zaradi pridruženih bolezni. Posege smo izvedli po lokalni anesteziji kože in plevre (Xylocain) in v kratki analgesedaciji (Fentanyl, Midazolam), po posegu so prejeli antibiotično zaščito.

Komplikacije: Po posegu so imeli trije pacienti manjši asimptomatski pneumotoraks, ki se je spontano resorbiral v nekaj dneh, pri enem je bila zaradi zmerno velikega fluidopneumotoraksa potrebna torakalna drenaža. Pri enem smo beležili febrilno stanje, ki je trajalo nekaj dni po posegu. Pri dveh so se pojavile plevritične bolečine, pri eni bolečine v roki po ablaciji tumorja v apeksu pljuč.

Sledenje: Ablacija ni bila popolna pri 4 tumorjih s prikazano ponovno rastjo tumorjev 6 mesecev po posegu. V enem primeru je bil viden recidiv ob ablaciji po 1 letu, v enem po 20 mesecih. V enem primeru je prišlo do progressa v hilarni bezgavki 11 mesecev po ablaciji, brez znakov za lokalni recidiv tumorja. V 5 primernih ni znakov za lokalni recidiv ali oddaljene zasevke po 3 letih spremljanja.

LITERATURA

1. Tafti BA, Genshaft S, Suh R, Abtin F. Lung Ablation: Indications and Techniques. *Semin Intervent Radiol* 2019;36:163-175.
2. Murphy MC, Wrobel MM, Fisher DA et al. Update on Image-Guided Thermal Lung Ablation: Society Guidelines, Therapeutic Alternatives, and Postablation Imaging Findings. *AJR* 2022; 219:471-485

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE ZGODNJIH LEZIJ PRI KRHKIH BOLNIKI - PRIKAZ PRIMERA

Vladimir Dimitrić

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Diagnostika in zdravljenje pljučnega raka pri polimorbidnih in krhkih bolnikih zahteva multidisciplinarno obravnavo in je pogosteje povezana z zapleti. Invazivno diagnostiko je potrebno utemeljiti s terapevtskimi posledicami za bolnika. Pri krhkih bolnikih v zgodnjem stadiju raka pogosto namesto operativnega zdravljenja razmišljamo o manj agresivni stereotaktični radioterapiji lezij. V prispevku prikazujemo diagnostiko in predloge zdravljenja pljučnega raka pri bolnici s pomembnim deficitom v pljučni funkciji.

KLJUČNE BESEDE pljučni rak, funkcionalna opredelitev, stereotaktična radioterapija, operativno zdravljenje

IZHODIŠČE

Diagnostika pljučnega raka pri polimorbidnih bolnikih nosi povečano tveganje za zaplete. Pred začetkom diagnostike, je potrebno opraviti funkcionalno opredelitev in se na podlagi kliničnih podatkov ter objektivnih ugotovitev z različnimi funkcionalnimi testi odločiti o možnosti oz. utemeljenosti invazivne diagnostike: ali bi le-ta imela terapevtske posledice, oziroma ali povečano tveganje za resne zaplete invazivne diagnostike pretehta morebitne koristi.

Staranje populacije in dostopnost diagnostike, v prvi vrsti CT-ja, je pripeljala do odkrivanja zgodnjih stadijev raka pri polimorbidnih - krhkih bolnikih, ki so velikokrat nesposobni za radikalno zdravljenje maligne bolezni. Standardno zdravljenje omejenega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDPR) je lobektomija in limfadenektomija ustreznih bezgavk.(1) Pri večini bolnikov je to terapija izbora, v kolikor ni medicinskih kontraindikacij ali odklonilnosti s strani bolnika,. Glede na to, da nekateri bolniki niso sposobni operativnega posega zaradi v prvi vrsti slabe pljučne funkcije ali pomembnih pridruženih bolezni, pri slednjih razmišljamo o manj "agresivnih" načinih zdravljenja. Stereotaktična radioterapija (SBRT, angl. Stereotactic Body Radiation Therapy) je postala standardno zdravljenje bolnikov z medicinsko neoperabilnim zgodnjim stadijem pljučnega raka. Vendar pa učinkovitost SBRT pri bolnikih, ki so medicinsko primerni za operacijo, ni jasna.(4)

PRIKAZ PRIMERA

61- letna bolnica v postopku spremljanja po glosektomiji ter radioterapiji zaradi ploščastoceličnega karcinoma jezika (stadij T4N0), z arterijsko hipertenzijo, hiperlipidemijo, sistemskim lupus eritematosusom, kadilsko okvaro pljuč in deficitom v pljučni funkciji, je bila sprejeta zaradi bolečine v desni rami in radiološko suspektnih sprememb v pljučih. CT prsnih organov je pokazal tri lezije suspektne za primarne pljučne malignome, in sicer 3 cm veliko lezijo v levem spodnjem pljučnem režnju, 1.3 cm veliko lezijo v desnem zgornjem pljučnem režnju in ploščato zgostitev v levem zgornjem pljučnem režnju. Verificirani sta bili lezija v levem spodnjem pljučnem režnju- KRAS mutiran adenokarcinom, stadij T2aN0M0 in lezija v desnem zgornjem pljučnem režnju- KRAS mutiran adenokarcinom, stadij T1aN0M0, lezija v levem zgornjem pljučnem režnju je bila premajhna za verifikacijo. Stadij bolezni je bil potrjen s PET CT-jem. Zaradi deficita v pljučni funkciji (FVC 2310 ml 87%, FEV1 1750 ml 83%, TLCO 55%) in ob tem povečanega tveganja za peri in kooperativne zaplete je bila pred dokončno odločitvijo o zdravljenju omejenega raka pljuč opravljena dodatna

funkcionalna opredelitev - kardiopulmonalno obremenitveno testiranje. Glede na doseženo obremenitev in maksimalno porabo kisika (11ml/kg(min)) je bilo zaključeno, da bolnica ni sposobna za radikalni operativni poseg in splošno anestezijo. Kirurško onkološko pulmološki konzilij je predlagal radikalno zdravljenje z radioterapijo -SBRT tumorjev v levem spodnjem in desnem zgornjem pljučnem režnju ter spremljaje lezije v levem zgornjem pljučnem režnju.

ZAKLJUČEK

Diagnostika pljučnega raka pri polimorbidnih bolnikih ostaja trd oreh. Pred odločitvijo o optimalnem zdravljenju, ki naj bo sprejeta na multidisciplinarnem konziliju, je nujna natančna anamneza, klinični pregled, funkcionalna opredelitev, poleg tega pa tudi upoštevanje želja in pričakovanj bolnikov. Paciente z omejenim NDPR, pri katerih je prisotna medicinska kontraindikacija za operativni poseg, ali zavračajo operacijo, lahko zdravimo s stereotaktičnim obsevanjem (SBRT).(7) Stereotaktično lahko obsevamo lezije velikosti do 5 cm brez prizadetih bezgavk (N0). Glede na dostopne študije s SBRT dosežemo podobno lokalno kontrolo, kot če bi pacientu naredili lobektomijo, ali ga konvencionalno obsevali, vendar te študije niso bile randomizirane. SBRT je varna in obetavna radikalna metoda zdravljenja medicinsko neoperabilnega NDPR. Stopnja preživetja pri SBRT je potencialno primerljiva s tisto pri operaciji.(3)

S SBRT tehniko lahko zdravimo tudi histološko neverificirane tumorje pljuč, če bi diagnostika življenjsko ogrožala bolnika. (6)

Pričakuje se, da se bo pojavnost zgodnjega stadija NDPR med starejšimi odraslimi povečala zaradi demografskih trendov in presejanja na podlagi računalniške tomografije, kljub temu optimalno zdravljenje starejših ostaja odprto vprašanje. V prvi vrsti so potrebne večje randomizirane študije, ki bodo primerjale SBRT z operacijo pri operabilnih bolnikih.

LITERATURA

- a. Vrankar M, Boc N, Kern I, Rozman A, Stanič K, Štupnik T, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of patients with lung cancer [Internet]. *Onkologija*. [cited 2022Oct18]. Available from: <https://revijaonkologija.si/Onkologija/article/view/448>
- b. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore EM, Edelman MJ, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for operable early-stage lung cancer. *JAMA Oncology*. 2018;4(9):1263.
- c. Onishi H;Shirato H;Nagata Y;Hiraoka M;Fujino M;Gomi K;et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: Can SBRT be comparable to surgery? [Internet]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. U.S. National Library of Medicine; [cited 2022Oct18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638194/>
- d. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84: 1060-1070.
- e. Chang JY;Senan S;Paul MA;Mehran RJ;Louie AV;Balter P;et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: A pooled analysis of two randomised trials [Internet]. *The Lancet. Oncology*. U.S. National Library of Medicine; [cited 2022Oct18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981812/>
- f. Louie AV;Senan S;Patel P;Ferket BS;Lagerwaard FJ;Rodrigues GB et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer?: A decision analysis [Internet]. *Chest*. U.S. National Library of Medicine; [cited 2022Oct18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853550/>
- g. Bezzjak A, Paulus R, Gaspar L, Timmerman R, Straube W, Ryan WF, et al. Primary Study Endpoint Analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for centrally located non-small cell lung cancer (NSCLC): Semantic scholar [Internet]. undefined. 1970 [cited 2022Oct18]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Primary-Study-Endpoint-Analysis-for-NRG-0813-Trial-Bezzjak-Paulus/d9d5531193da5f007685267960e78e1cff4814f2>

IZHODI ZDRAVLJENJA Z ZAČETNO KIRURGIJO PRI BOLNIKI Z RESEKTABILNIM NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ STADIJA I-III V VSAKODNEVNI PRAKSI

Marko Bitenc, Martina Miklavčič

Kirurgija Bitenc, Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča: Priča smo napredku v oskrbi zgodnjega nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP). Ob uvedbi novosti so izrednega pomena podatki o učinkovitosti oskrbe v dosedanji vsakodnevni klinični praksi. Proučili smo preživetja bolnikov z NDRP stadijev I-III, ki so bili v obdobju 2010-2017 zdravljeni z začetno radikalno kirurgijo v vsakodnevni praksi.

Material in metode: Podatki o 539 zaporednih bolnikih so bili pridobljeni iz prospektivnega bolnišničnega registra. Primarni cilj raziskave je bila analiza celokupnega preživetja (CP), glede na kliničen (k) in patološki (p) TNM (tumor, bezgavke, metastaze) stadij. Z metodama univariabilne (UV) in multivariabilne regresijske analize (MVA) pa smo analizirali tudi vpliv drugih klinično patoloških značilk.

Rezultati: Po srednji opazovalni dobi 53,9 mesecev, je bilo srednje CP in 5-letno CP celotne kohorte 90,4 mesecev in 64%. 5-letno CP bolnikov pTNM stadijev I, II in IIIA je bilo 70,2%, 60,21%, in 49,9%. S CP sta bila značilno povezana kTNM in pTNM stadij, vendar pa je samo pTNM v MVA ohranili neodvisno napovedno vrednost ($p=0,003$). Skladnost med kTNM in pTNM je bila 69,0%. Poleg pTNM stadija sta starost ($p=0,001$) in spol ($p=0,004$) neodvisno vplivala na CP.

Zaključek: Raziskava je pokazala dobro CP bolnikov z operabilnim NDRP zdravljenih z začetno kirurgijo v vsakodnevni praksi. Nepopolno ujemanje med kTNM in pTNM stadijem in neodvisen napovedni pomen samo pTNM za CP pa kažeta, da začetna kirurgija še vedno zagotavlja najzaneslivejšo določitev anatomskega stadija in ostaja pomembno zdravljenje zgodnjega NDRP.

Ključne besede: Rak pljuč, začetno kirurško zdravljenje, celokupno preživetje, prognostični dejavniki

IZHODIŠČA

V zadnjih dveh desetletjih smo z izboljšano diagnostiko in zdravljenjem priča postopnemu izboljšanju preživetja pri bolnikih z rakom pljuč, predvsem pri lokaliziranem nedrobnoceličnem raku pljuč (stadij I in II). (1) Začetno kirurško zdravljenje ostaja ključno zdravljenje pri bolnikih s stadijem I in II ter pri določenih bolnikih stadija IIIA. Z uvedbo novih minimalno invazivnih operacijskih tehnik in izboljšano perioperativno oskrbo so se izboljšali tudi izhodi zdravljenja pri bolnikih z operabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč. (2,3).

Brez dvoma lahko v bližnji prihodnosti prikačujemo dodatne spremembe pri diagnostiki in zdravljenju zgodnjega nedrobnoceličnega raka pljuč. Ob uvedbi novosti pa so izrednega pomena podatki o učinkovitosti oskrbe v dosedANJI vsakodnevni klinični praksi.

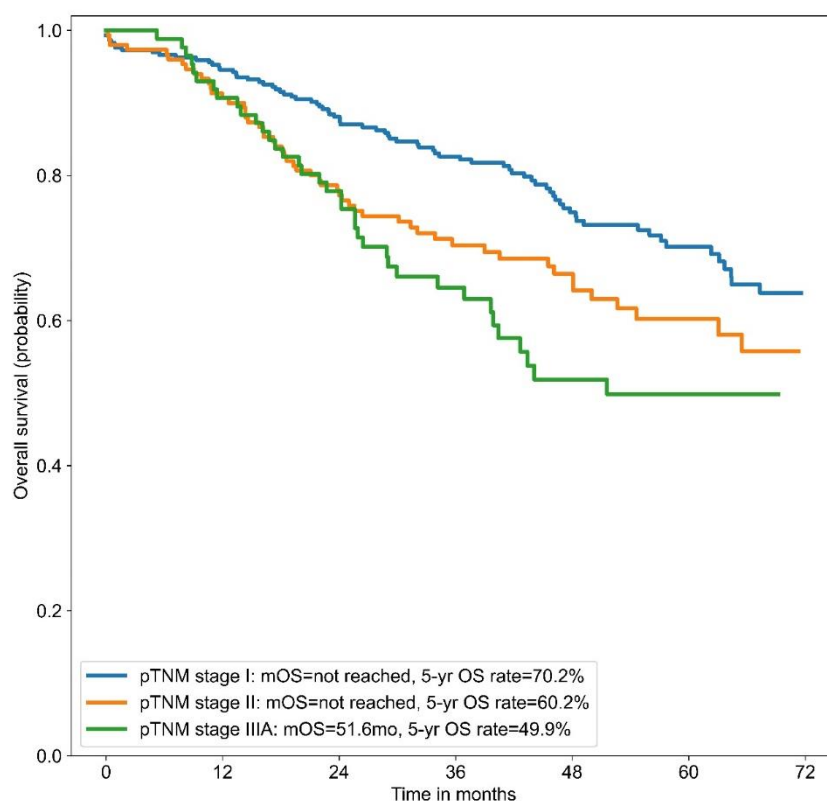
Z našo študijo smo želeli s pomočjo prospektivno zbranih podatkov iz kliničnega registra pljučnega raka oceniti celokupno preživetje pacientov z operabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč stadija I-IIIa, ki so bili operirani v naši ustanovi. Poleg tega smo želeli oceniti tudi vpliv kliničnopatoloških značilnosti na preživetje.

METODE

Opravili smo retrospektivno analizo podatkov zbranih v prospektivnem kliničnem registru pacientov z rakom pljuč. Vključili smo vse paciente z operabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč stadija I-IIIa, ki so bili zdravljeni z začetnim kirurškim zdravljenjem v naši ustanovi med letoma 2010 in 2017. Vsa diagnostika, zdravljenje in sledenje bolnikov je bilo izvedeno v skladu s takrat veljavnimi smernicami. Primarni cilj naše raziskave je bila analiza celokupnega preživetja (CP), glede na kliničen (k) in patološki (p) TNM (tumor, bezgavke, metastaze) stadij. CP smo izračunali z uporabo krivulj preživetja po metodi Kaplan-Meier, z metodama univariabilne (UVA) in multivariabilne regresijske analize (MVA) pa smo analizirali tudi vpliv drugih klinično patoloških značilnk na preživetje.

REZULTATI

Zbrali in analizirali smo podatke 539 zaporednih pacientov z resektabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč stadija I-IIIa, zdravljenih v naši ustanovi med letoma 2010 in 2017. Po srednji opazovalni dobi 53,9 mesecev, je bilo srednje CP in 5-letno CP celotne kohorte 90,4 mesecev in 64%. 5-letno CP bolnikov pTNM stadijev I, II in IIIa je bilo 70,2%, 60,21%, in 49,9% (Slika 1).



At risk	0	12	24	36	48	60	72
pTNM stage I	294	279	247	195	129	76	43
pTNM stage II	150	136	110	82	58	32	19
pTNM stage IIIa	86	78	63	42	26	17	11

Slika 1. Celokupno preživetje glede na pTNM stadij.

S CP sta bila v UVA značilno povezana tako kTNM kot pTNM stadij, vendar pa je samo pTNM v MVA ohranil neodvisno napovedno vrednost ($p=0,003$). Poleg pTNM stadija sta starost ($p=0,001$) in spol ($p=0,004$) neodvisno vplivala na CP (Tabela 1).

Coxov regresijski model s kliničnim stadijem	<i>p-vrednost</i>	<i>HR (95% CI)</i>
Starost		1
< 65		
≥ 65	0.003	1.58 (1.17 – 2.14)
Spol		
Moški		1
Ženski	0.006	0.63 (0.46 – 0.88)
Klinični TNM stadij	0.092*	
I		1
II	0.078	1.36 (0.97 – 1.91)
IIIA	0.068	1.46 (0.97 – 2.18)
Coxov regresijski model s patološkim stadijem	<i>p-vrednost</i>	<i>HR (95% CI)</i>
Starost		1
< 65		
≥ 65	0.001	1.68 (1.24 – 2.28)
Spol		
Moški		1
Ženski	0.004	0.62 (0.45 – 0.86)
Patološki TNM stadij	0.003*	
I		1
II	0.076	1.37 (0.97 – 1.93)
IIIA	0.001	1.95 (1.32 – 2.88)

* za celotno spremenljivko

Tabela 1. Multivariatna analiza celokupnega preživetja (ločeno za klinični in patološki TNM stadij)

Celokupno ujemanje med kTNM and pTNM stadijem je bilo 69,0% za celotno kohorto (367 od 532 primerov). Tabela 2 prikazuje ujemanje med posameznimi kliničnimi in patološkimi stadiji.

	klinični stadij I (N=303) N (%)	klinični stadij II (N=144) N (%)	klinični stadij IIIA (N=85) N (%)
patološki stadij I	246 (81%)	38 (26%)	12 (14%)
patološki stadij II	40 (13%)	79 (55%)	31 (36%)
patološki stadij IIIA	17 (6%)	27 (19%)	42 (49%)

Tabela 2. ujemanje med kliničnim in patološkim TNM stadijem

RAZPRAVLJANJE

Ta študija predstavlja preživetja bolnikov z resektabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč stadija I-IIIa zdravljenih z začetnim kirurškim posegom v vsakodnevni klinični praksi med letoma 2010 in 2017. Preživetja bolnikov v naši študiji kažejo občutno izboljšanje v primerjavi z retrospektivno analizo slovenskih bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč iz leta 2006 [5]. Naši rezultati so primerljivi s predhodno poročanimi vrednostmi iz drugih delov sveta v podobnem časovnem oknu [6–8]. Radikalna kirurgija, ki ji sledi adjuvantno zdravljenje, je v naši kohorti pokazala spodbudne rezultate tudi pri izbranih bolnikih s stadijem IIIa, kar podpira prepričanje, da je določenim bolnikom s stadijem IIIa smiselno ponuditi primarno kirurško zdravljenje.

Po pričakovanjih se je preživetje bolnikov slabšalo z naraščanjem stadija. MVA je kot pomembne prognostične dejavnike preživetja potrdila le pTNM, starost in spol, ne pa tudi kTNM. Ob tem smo v naši kohorti opazali tudi veliko neujemanje med pTNM in kTNM stadijem, kljub rutinski uporabi PET-CT in vse pogostejši uporabi ultrazvočno vodene punkcije bezgavk med bronhoskopijo. Velika odstopanja med pTNM in kTNM opisujejo tudi druge študije [9]. Operacija raka pljuč tako ni ključna le pri zdravljenju pljučnega raka, temveč nam zagotavlja tudi najbolj natančno določitev stadija.

ZAKLJUČKI

Raziskava je pokazala dobro CP bolnikov z operabilnim nedrobnoceličnim rakom pljuč zdravljenih z začetnim kirurškim zdravljenjem v vsakodnevni klinični praksi. Nepopolno ujemanje med kTNM in pTNM stadijem in neodvisen napovedni pomen samo pTNM za CP pa kažeta, da začetna kirurgija še vedno zagotavlja najzaneslivejšo določitev anatomskega stadija in ostaja pomembno zdravljenje zgodnjega NDRP.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet (London, England)* 2018;391:1023–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
3. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S, Lokar K, Duratović Konjević A, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom. Onkološki inštitut Ljubljana; 2020.
4. Montagne F, Guisier F, Venissac N, Baste JM. The role of surgery in lung cancer treatment: Present indications and future perspectives—state of the art. *Cancers (Basel)* 2021;13:1–24. <https://doi.org/10.3390/cancers13153711>.
5. Debevec L, Jerič T, Kovač V, Bitenc M, Sok M. Is there any progress in routine management of lung cancer patients? A comparative analysis of an institution in 1996 and 2006. *Radiol Oncol* 2009;43:47–53. <https://doi.org/10.2478/V10019-009-0008-X>.
6. Taber S, Pfannschmidt J. Validation of the 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system in a German cohort of surgically resected patients. *Innov Surg Sci* 2020;5:1–9. <https://doi.org/10.1515/iss-2020-0010>.
7. Cai B, Fulcher N, Boyd M, Spira A. Clinical outcomes and resource utilization after surgical resection with curative intent among patients with non-small cell lung cancer treated with adjuvant therapies in a community oncology setting: A real-world retrospective observational study. *Thorac Cancer* 2021;12:2055–64. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14007>.
8. Abrão FC, Moreira FR, de Abreu IRLB, Marciano MG, Younes RN. Real-Life Long-Term Cohort of Patients With Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Overall Survival Related to Patients' Characteristics and Multiple Treatment Models. *JCO Glob Oncol* 2021;1572–85. <https://doi.org/10.1200/go.21.00219>.
9. DJ H, N B, MW W, TJ van B, JM D, WH S, et al. The dutch national clinical audit for lung cancer: A tool to improve clinical practice? An analysis of unforeseen ipsilateral mediastinal lymph node involvement in the Dutch Lung Surgery Audit (DLA). *Eur J Surg Oncol* 2018;44:830–4. <https://doi.org/10.1016/J.EJSO.2017.12.002>.

NAČRT INVAZIVNE DIAGNOSTIKE PRI METASTATSKEM RAKU PLJUČ

Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Pri metastatskem raku pljuč je namen invazivne diagnostike pridobiti dovolj tumorskih celic za natančno opredelitev histološkega tipa tumorja in prediktivnih označevalcev. Priporočeno je, da kot invazivno tehniko prvega izbora uporabimo tisto, s katero bomo pridobili dovolj materiala na za pacienta čim bolj varen in čim manj zahteven način. Pridobitev vzorcev tumorja omogoča bronhoskopija ali transtorakalna CT vodena biopsija, vendar sta pri metastatski bolezni v primeru dobro dostopnih zasevkov zaradi večjega tveganja za zaplete šele metodi drugega izbora. Zelo dobro mesto vzorčenja so metastatske bezgavke (intratorakalne ali periferne) ali pleuralni izliv. Glede na rezultate študij pleuralni izliv in metastatske bezgavke omogočajo pridobitev dovolj tumorskih celic tudi za določanje prediktivnih označevalcev, pomembna pa je količina vzorca. Določanje tarčnih mutacij je možno tudi s pomočjo proste DNA iz periferne krvi (cfDNA, tekoča biopsija), kar pacientom s povečanim tveganjem za zaplete lahko prihrani bolj invazivne preiskave in olajša odločitev o zdravljenju. Dodatno strategija določanja mutacij s sekvenciranjem naslednje generacije - NGS v cfDNA ob prvem stiku s pacientom z metastatskim RP lahko skrajša čas do pričetka zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE metastatski nedrobnocelični rak pljuč, invazivna diagnostika, prediktivni označevalci, NGS

ZNAČILNOSTI METASTATSKEGA RAKA PLJUČ

Rak pljuč (RP) je pri več kot 50% bolnikov ob postavitvi diagnoze metastatski (stadij IV) in je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Prognoza bolnikov je slaba, petletno obdobje po diagnozi preživi približno 7% pacientov v stadiju IV - odstotek je nekoliko višji pri ženskah kot pri moških in je odvisen od tipa raka in predvsem prisotnosti tarčnih mutacij. Zdravljenje metastatskega RP temelji na sistemskem onkološkem zdravljenju (SOZ), ki bolj ali manj uspešno zmanjšuje tumorsko maso in zavira razmnoževanje in rast tumorskih celic. Najdlje uporabljani kemoterapiji sta se v zadnjih letih s precej večjim uspehom pri izbranih pacientih pridružili tarčna terapija in imunoterapija. Izbor vrste SOZ je odvisen od histološkega tipa in prisotnosti prediktivnih označevalcev.

HISTOLOŠKI TIPI RP IN PREDIKTIVNI OZNAČEVALCI

Histološko ločimo dva tipa RP; v 80-90% potrdimo nedrobnocelični rak pljuč (NDRP), v manjšem deležu pa drobnocelični rak pljuč (DRP). Velik napredek v zdravljenju metastatskega NDRP je sprožilo odkritje prediktivnih označevalcev – mutacij v nekaterih genih rakavih celic (EGFR, BRAF, MET mutacije, ALK, ROS1, RET in NTRK translokacije), ki so povezane z občutljivostjo za zdravljenje z določenimi tarčnimi zdravili (zaviralci tirozin kinaz, zaviralci ALK); seznam mutacij in tarčnih zdravil se sčasoma večja, v fazi testiranja so zdravila za KRAS G12C substitucije in HER2 aktivirajoče alteracije.

Testiranje prediktivnih označevalcev se pri pacientih z NDRP stadija IV izvaja rutinsko, saj je pridobitev rezultata nujna pred odločitvijo o vrsti sistemskega zdravljenja. Testirajo se lahko posamezni biomarkerji, običajno sekvenčno, saj so mutacije med seboj praviloma izključujoče (PCR: EGFR, KRAS, BRAF, IHC: ALK, ROS1, NTRK, PDL1). Metoda sekvenciranja naslednje generacije - NGS (next generation sequencing) je optimalna metoda za hkratno testiranje več prediktivnih biomarkerjev in se čedalje bolj uveljavlja v redno prakso. PDL1 sicer ni optimalen označevalec uspešnosti imunoterapije, vendar pa se je po rezultatih nekaterih študij, ki so prikazale povezanost uspeha zdravljenja z imunoterapijo s prisotnostjo PDL1, določanje PDL1 z IHC uveljavilo v redni praksi kot nujen test pri vseh napredovalih NDRP. (1)

NAČRT INVAZIVNE DIAGNOSTIKE RAKA PLJUČ

Za pulmologa, ki se ukvarja z diagnostiko RP, je pomembno, da dobro načrtuje invazivno diagnostiko, ki je individualno prilagojena vsakemu pacientu. Ključno vprašanje pred invazivno diagnostiko je, ali je pacient sposoben za zdravljenje s trenutno obstoječimi sistemskimi zdravili in ali od diagnostike in zdravljenja pričakujemo več koristi kot zapletov. Pri tem je pomembno poznavanje pridruženih bolezni (bolniki z napredovalo srčno ali pljučno boleznijo niso kandidati za SOZ, avto-imune bolezni predstavljajo kontraindikacijo za zdravljenje z imunoterapijo) in ocena splošnega funkcionalnega stanja (bolniki s PS po WHO > 2 niso kandidati za SOZ). (2)

Pri izboru invazivne preiskave je pomembno, da pridobimo dovolj tumorskih celic za natančno opredelitev histološkega podtipa in prediktivnih označevalcev na za pacienta čim bolj enostaven in varen način. Lokacija vzorčenja ni pomembna, testiranje prediktivnih markerjev se lahko uspešno izvede na različnih vzorcih, tako na primarnem tumorju kot zasevkih v različnih organih, če je v vzorcu zadostna količina viabilnega tumorja. Izbor prediktivnega biomarkerja in uporabljene metode določata najmanjšo količino ohranjenega tumorskega tkiva v vzorcu za izvedbo testiranja. Komercialni validirani testi zahtevajo vsaj 10% tumorja. Za testiranje s tehniko fluorescenčne in situ hibridizacije (FISH) je potrebno imeti v vzorcu vsaj 50 ohranjenih jeder celic tumorja, ki se med seboj ne prekrivajo. Tehnika sekvenciranja nove generacije (NGS) se čedalje bolj uveljavlja v redno prakso in izpodriva stopenjsko testiranje posameznih mutacij, saj je optimalna metoda za hkratno testiranje več prediktivnih biomarkerjev in zahteva minimalno količino 20% tumorja. Ob testiranju na PD-L1 moramo imeti v vzorcu vsaj 100 variabilnih tumorskih celic. (3)

Bronhoskopija je idealna za odvzem vzorcev centralno lociranih tumorjev, največji diagnostični izplen prinaša kombinacija biopsije s kleščicami in z iglo ali s kriobiopsijsko sondo. Če lezija leži v bližini sapnika, večjega bronha ali požiralnika, lahko punkcijo opravimo transmuralno s pomočjo bronhoskopa z ultrazvočno sondo (EBUS-TBNA / EUS-FNA). Biopsijo pri perifernih lezijah opravimo s pomočjo kombinacije dveh komplementarnih navigacijskih tehnik (fluoroskopija v dveh ravninah, endobronhialni ultrazvok z vodilnim katetrom, elektromagnetna navigacija, cone-beam CT). Diagnostični izplen je odvisen od velikosti, predvsem pa od lege in odnosa z bronhi, poveča ga kombinacija biopsijskih orodij in uporaba dveh ali več navigacijskih tehnik hkrati. Zapleti bronhoskopije so redki, pojav pnevmotoraksa v manj kot 2%, krvavitve so večinoma manjše in obvladane tekom samega posega. Bronhoskopsko lahko na malo invaziven način pridobimo vzorce metastatskih intratorakalnih bezgavk z EBUS-TBNA.

Transtorakalna punkcija pod kontrolo CT ima pri perifernih tumorjih boljši diagnostični izplen, poleg tega pa tudi več zapletov. Pnevmotoraks je kot zaplet punkcije poročan pri 15%, pri 7% je potrebna drenaža. Večje krvavitve so poročane pri 1% pacientov. Zaradi večjega pojava zapletov pacienta običajno opazujemo 24 ur po posegu.

Plevralna punkcija je malo invazivna preiskava, ki je ob določitvi vstopnega mesta za iglo z ultrazvokom in uporabo manometrije zelo varna. Omogoča tudi določanje prediktivnih označevalcev. Poleg diagnostične ima v primeru odstranitve večje količine izliva tudi terapevtsko-paliativno vrednost.

Punkcija perifernih bezgavk (supraklavikularnih-SCL, vratnih, aksilarnih) je minimalno invazivna preiskava. Če sprememba leži globlje in ni tipna, punkcijo izvedemo s pomočjo UZ. Je varna in učinkovita metoda za potrjevanje stadija N3 ali M1, v 50-90% primerih omogoča tudi določitev prediktivnih označevalcev.

RAZLIČNI VZORCI ZA TESTIRANJE PRISOTNOSTI MUTACIJ Z NGS

Primarni tumor

Tumorsko tkivo je sicer smatrano kot optimalen vzorec za molekularno testiranje. Vzorce pri centralnih tumorjih pridobimo bronhoskopsko z bronhialno biopsijo (BB) ali z UZ vodeno transbronhialno punkcijo (EBUZ-TBNA). Pri perifernih tumorjih pridobivamo vzorce bronhoskopsko s transbronhialno biopsijo (TBB) ali s CT vodeno transtorakalno igelno biopsijo (CT-TTNA). Pri operativnem zdravljenju pridobimo kirurške vzorce celotnega tumorja.

Primerjava uspešnosti analize NGS med različno pridobljenimi vzorci je prikazala boljše rezultate pri kirurških vzorcih, vzorci pridobljeni s TBB, EBUZ-TBNA in CT vodeno biopsijo so imeli podobno uspešnost (4).

Citološki vzorci – intratorakalne in periferne bezgavke, plevralni ali perikardni izliv

Za NGS testiranje so ustrezni tudi citološki vzorci; v več študijah so se kot uporabni izkazali citološki vzorci pridobljeni s punkcijo intratorakalnih bezgavk (bronhoskopsko, EBUZ-TBNA), perifernih bezgavk, plevralnega ali perikardnega izliva. Slednje je pomembno, saj pri pacientih z metastatsko boleznijo praviloma odvezujemo vzorce z najmanj invazivno preiskavo in iz najlažje dostopnega metastatskega mesta, pogosto so to citološke punkcije bezgavk (periferne, intratorakalne) ali plevralnega izliva. Za čim boljši rezultat je pomembno, da v analizo pošljemo dovolj materiala (vsaj 100ml plevralnega punktata, 4 ali več punkcij bezgavk). Metaanaliza je prikazala, da je bilo skupno

86.5% z EBUZ-TBNA pridobljenih vzorcev ustreznih za NGS, rezultati so bili sicer precej heterogeni, ustreznost vzorca se je povečevala s številom opravljenih punkcij. (5)

Periferna kri

Možen vzorec za NGS testiranje je tudi periferna kri – analiza proste DNA v krvi (cfDNA), med katero je pomešana tudi DNA tumorskih celic. Raziskave analize cfDNA z NGS, so prikazale visok delež vzorcev z uspešnim sekvencioniranjem DNA (>90% vzorcev). Vsaj eno gensko varianto so zaznali pri več kot 50% vzorcev, od tega je več kot polovica predstavljala patogene variante. Pri 14-22% so zaznali mutacijo, za katero je poznano tarčno zdravljenje. Ujemanje mutacij zaznanih iz tumorja in cfDNA je bilo poročano v razponu od 50-100%, najboljše ujemanje je bilo zaznано pri skvamoznih in nekrotičnih tumorjih. Lažno negativni rezultati so bili poročani v 12% metastatskih NSCLC, predvsem pri zgodnjih stadijih brez zasevkov izven prsnega koša. Raziskave pa so ugotovljale tudi dodatno povečanje deleža pacientov z zaznanimi tarčnimi mutacijami ob analizi cfDNA pri sicer odsotnih mutacijah v tumorskem tkivu. V 2% so prisotni tudi lažno pozitivni rezultati zaradi klonalne hematopoeze nedoločenega potenciala (6-8). Kljub vsem prednostim analiza cfDNA ne more povsem nadomestiti tkivnih vzorcev, je pa lahko dobra dopolnilna metoda pri terapevtskih odločitvah, saj lahko pri pacientih s povečanim tveganjem za zaplete in sposobnostjo le za tarčno zdravljenje na najmanj invaziven način priskrbi vzorec za testiranje tarčnih mutacij, dodatno pa lahko skrajša čas do končne tipizacije in pričetka sistemskega onkološkega zdravljenja. (9)

LITERATURA

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 May;30(5):863-870. PMID: 30285222.
2. Boc N, Kern I, Rozman A, Stanič K, Štupnik T, Unk M, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom [Internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo; 2019 [citirano 2022 Maj 30]. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_s_pljucnim_rakom_2019.pdf
3. Patil SS, Godoy MC, Sorensen JI, Marom EM. Lung cancer imaging. *Semin Diagn Pathol*. 2014 Jul;31(4):293-305.
4. Kei Kunimasa, Shingo Matsumoto², Kazumi Nishino¹, Keiichiro Honma³, Noboru Maeda⁴, Hanako Kuhara¹ et al. Comparison of sampling methods for next generation sequencing for patients with lung cancer. *Cancer Med*. 2022; 00:1-11.
5. Hidenori Kage¹, Shinji Kohsaka², Aya Shinozaki-Ushiku³, Yoshihisa Hiraishi¹, Jiro Sato⁴, Kazuhiro Nagayama⁵ et al. Small lung tumor biopsy samples are feasible for high quality targeted next generation sequencing. *Cancer Sci*. 2019 Aug;110(8):2652-2657.
6. Stepan M Esagian¹, Georgia I Grigoriadou^{1,2}, Ilias P Nikas³, Vasileios Boikou^{1,4}, Peter M Sadow⁵, Jae-Kyung Won⁶ et al. Comparison of liquid-based to tissue-based biopsy analysis by targeted next generation sequencing in advanced non-small cell lung cancer: a comprehensive systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Aug;146(8):2051-2066.
7. Heitzer E, van den Broek D, Denis MG, Hofman P, Hubank M, Mouliere F et al. Recommendations for a practical implementation of circulating tumor DNA mutation testing in metastatic non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 2022 Apr;7(2)
8. Charu Aggarwal^{1,2}, Jeffrey C Thompson³, Taylor A Black¹, Sharyn I Katz⁴, Ryan Fan¹, Stephanie S Yee¹ et al. Clinical Implications of Plasma-Based Genotyping With the Delivery of Personalized Therapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):173-180.
9. Wanyuan Cui¹, Charlotte Milner-Watts¹, Terri P McVeigh², Anna Minchom¹, Jaishree Bholse¹, Michael Davidson¹ et al. A pilot of Blood-First diagnostic cell free DNA (cfDNA) next generation sequencing (NGS) in patients with suspected advanced lung cancer. *Lung Cancer*. 2022 Jan 20;165:34-42.

NGS V REDNI PRAKSI. KAJ NAM POVE IZVID?

Izidor Kern

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

V prispevku je opisana trenutna metodologija testiranja prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka v naši državi, ki sledi različnim mednarodnim priporočilom, upoštevajoč naše razmere. Testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka izvajamo z metodo sekvenciranja naslednje generacije. Rezultati testiranja so vključeni v patološki izvid. Interpretacija bolj zapletenih in nenavadnih je predmet predstavitve v multidisciplinarni obravnavi.

KLJUČNE BESEDE pljučni rak, prediktivni biomarkerji, sekvenciranje naslednje generacije

Sekvenciranje naslednje generacije (NGS, next generation sequencing) je molekularna metoda, s katero hkrati izvedemo večgensko panelno testiranje prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka. (1) Metoda je v zadnjem času postala časovno in stroškovno učinkovita, saj v relativno kratkem času opravimo testiranje več genov v enem koraku. Testiranje z metodo NGS izvajamo refleksno ne glede na stadij bolezni ob postavitvi patološke diagnoze za vse paciente z diagnosticiranim adenokarcinomom pljuč, nedrobnoceličnim karcinomom pljuč brez natančnejše opredelitve in različne karcinome, ki vsebujejo adenokarcinomske komponente. Za takšen pristop ne potrebujemo naročila lečečega onkologa, zadostuje odločitev patologa, ki diagnosticira v odvzetem vzorcu tumorja enega od prej navedenih karcinomov. Testiranje s to metodo opravimo tudi v vzorcih tumorja ali tekoče biopsije, ko bolezen napreduje in tarčno zdravljenje ni več učinkovito. Takšen pristop k testiranju prediktivnih biomarkerjev temelji na mednarodnih priporočilih. (2-4) Laboratorij, ki izvaja testiranje prediktivnih biomarkerjev z metodo NGS, mora uporabljati validirane testne kite, pri čemer upošteva evropsko regulativo za to področje (IVDR), in je vključen v zunanjo kontrolo kakovosti.

Za metodo NGS lahko uporabljamo različne vzorce tumorja, tkivne ali citološke. Ista metoda je primerna tudi za tekočo biopsijo. Metoda je visoko občutljiva in specifična. Priporočeno je, da je najmanjša vsebnost tumorja v tkivnem ali citološkem vzorcu vsaj 20 %. (5) Na zanesljivost testiranja zelo vplivajo predanalitični dejavniki, predvsem čas in vrsta fiksacije. Testiranje genskih preureditev (npr. fuzije) je najbolj zanesljiva na izolirani RNK, za katero pa vemo, da je njena obstojnost kratkotrajna. V primerih nižje vsebnosti tumorja v vzorcu pridejo v poštev rezervne metode, ki temeljijo na verižni reakciji s polimerazo ali imunohistokemiji. Metoda NGS, ki jo uporabljamo, vključuje hkratno testiranje genskih sprememb, ki temelji tako na DNK kot tudi RNK. V osnovi izvajamo tarčno večgensko testiranje, ki vključuje 50 genov. Za posebne primere, ki so multidisciplinarno obravnavani, izvedemo testiranje, ki vključuje od 160 do 500 genov.

Različna priporočila usmerjajo vsebino, ki naj bo posredovana naročniku v izvidu testiranja prediktivnih biomarkerjev pljučnega raka z metodo NGS. Interpretacija dobljenih rezultatov testiranja ni vedno enostavna zaradi številnih somatskih genetskih sprememb, za katere je ali ni znana klinična pomembnost. Po eni strani bi lahko varno sledili priporočilom in poročali le o tistih vodilnih mutacijah, za katere je na voljo tarčno zdravljenje. V naših razmerah bi tako upoštevali posodobljena Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom (6) in registrirana tarčna zdravila s strani Evropske agencije za zdravila. To bi pomenilo, da v izvidu navedemo rezultate glede genetskih sprememb EGFR, KRAS, BRAF, ALK, ROS, RET, MET, HER2 in NTRK. Po drugi strani vemo, da prisotnost različnih komutacij lahko pomembno vpliva na uspeh tarčnega zdravljenja. V tej luči je smiselno navesti vse dokazane genetske spremembe, četudi morda niso klinično pomembne. Rezultat testiranja prediktivnih

biomarkerjev mora biti vključen v patološki izvid, iz katerega so jasno razvidni pacientovi podatki (ime in priimek, datum rojstva, spol, identifikacijska oznaka), naročnikovi podatki (ime in priimek zdravnika, ustanova), indikacija za testiranje, podatki o laboratoriju, ki je opravil testiranje oziroma izdal patološki izvid, datum vzorčenja in sprejema vzorca v laboratorij, vrsto vzorca, podatki o testu (metoda, aparat, kit, občutljivost), vsebnost tumorskega tkiva, rezultat testiranja, interpretacijo rezultatov (v kolikor je to skladno z nacionalnimi priporočili), datum izdaje izvida, patolog, ki je pripravil in avtoriziral izvid.

Zelo pogosto rezultat testiranja vsebuje zapletene in nenavadne genetske spremembe. Za tovrstne primere je najboljši pristop multidisciplinarna obravnava na tako imenovanem molekularnem konziliju, ki se ga udeležujejo:

- pulmologi, ki sodelujejo v diagnostični obravnavi,
- onkologi, ki pacienta zdravijo,
- klinični farmacevti,
- molekularni biolog, ki je izvedel testiranje,
- patolog, ki je diagnosticiral raka in avtoriziral izvid vključujoč rezultat testiranja.

Za obravnavo je v veliko pomoč bolj ali manj izčrpen povzetek iskanja relevantnih objav kliničnih študij in zdravljenih primerov ter potekajočih kliničnih študij. Pri tem si pomagamo s programsko opremo, ki nam olajša iskanje po dostopni literaturi.

LITERATURA

1. Kerr KM, Bibeau B, Thunnissen E, Botling J, Ryska A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing of non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2021;154:161-175.
2. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
3. Pisapia P, Pepe F, Iaccarino A, Sgariglia R, Nacchio M, Conticelli F, et al. Next Generation Sequencing in Cytopathology: focus on non-small cell lung cancer. *Frontiers in Medicine* 2021; doi: 10.3389/fmed.2021.633923
4. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:321–46.
5. Roy-Chowdhuri S, Dacic S, Ghofrani M, Illei PB, Layfield LJ, Lee C, et al. Collection and handling of thoracic small biopsy and cytology specimens for ancillary studies: guideline from the College of American Pathologists in collaboration with the American College of Chest Physicians, Association for Molecular Pathology, American Society of Cytopathology, American Thoracic Society, Pulmonary Pathology Society, Papanicolaou Society of Cytopathology, Society of Interventional Radiology, and Society of Thoracic Radiology. *Arch Pathol Lab Med.* (2020) 144:933–58.
6. Priporočila za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom. Druga dopolnjena izdaja 2021.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE NEDROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA BREZ PRISOTNIH PREDIKTIVNIH MOLEKULARNIH OZNAČEVALCEV

Urška Janžič

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk je vnesla novo upanje na dolgotrajnejše preživetje pri bolnikih z metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč. Terapija, ki v osnovi ne napada malignih celic, ampak le omogoči učinkovito borbo proti slednjim s spodbujanjem bolnikovega lastnega imunskega sistema, predstavlja neslutene možnosti. Še vedno ni čisto jasno, kateri bolniki naj prejmejo imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk kot samostojno zdravljenje in kateri v kombinaciji z drugo imunoterapijo ali celo kemoterapijo. Vsekakor pa je za bolnike z metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč že sedaj ob tovrstnem učinkovitem zdravljenju preživetje bistveno daljše v primerjavi samo s kemoterapijo, ki smo jo uporabljali do sedaj, in to ob sprejemljivih neželenih učinkih imunoterapije, ki so večinoma reverzibilni.

KLJUČNE BESEDE nedrobnocelični pljučni rak, sistemska terapija, imunoterapija zaviralci imunskih nadzornih točk

UVOD

Bolniki s pljučnim rakom imajo navkljub vsem napredkom v medicini še vedno bistveno slabše preživetje. Poleg tega se letno povečuje število novo obolelih, ob tem pa tudi ne upada število umrlih. Vsako leto na svetu zboli preko 2 milijona ljudi s pljučnim rakom, za to boleznijo jih umre skoraj 1,8 milijona. (1) Tudi v Sloveniji letno za to boleznijo zboli okoli 1600 oseb, to je po podatkih Registra raka Republike Slovenije 10% vseh novo odkritih bolnikov z rakom. Rak pljuč se je po tako dvignil na prvo mesto najpogostejših rakov med slovenskim prebivalstvom in je po številčnosti prisoten v večjem številu kot rak dojke ali rak prostate. Za posledicami te bolezni letno umre približno 1200 Slovencev. Preživetja bolnikov z rakom pljuč so sicer še vedno slabša kot pri drugih rakih, se pa z leti postopno izboljšujejo, kar opažamo predvsem pri bolnikih z napredovalo, neozdravljivo boleznijo. (2) Po nekaterih izračunih naj bi se ob napredku zdravljenja umrljivost zmanjševala do 6% vsakih 5 let. (3) V tem prispevku se bomo osredotočili predvsem na napredek, ki je bil dosežen ob zdravljenju bolnikov z metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDPR) brez tarčnih molekularnih označevalcev, zdravljenih z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk. (4)

IMUNOTERAPIJA Z ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Revolucionarna sprememba v zdravljenju bolnikov z metastatskim NDPR je prišla z uvedbo imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT). Deset let po odkritju in vpeljavi te terapije v klinično prakso praktično ni več bolnika, ki te terapije tekom zdravljenja ne bi prejel, z izjemo bolnikov, ki imajo prisotne na tumorju molekularne tarčne spremembe. (5) Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk predstavlja predvsem nov način pristopa k zdravljenju malignih bolezni - delovanje zdravila ni uperjeno direktno proti tumorskim celicam, temveč omogoči bolnikovemu lastnemu imunskemu sistemu, da se spopade z njimi. Tekom razvoja tumorske celice na svoji površini namreč razvijejo molekule, s pomočjo katerih se učinkovito zakrijejo pred limfociti, ki bi jih sicer prepoznali kot tujek, uničili in odstranili iz telesa. ZINT pa omogoči, da limfociti ponovno prepoznajo tumorske celice, jih napadejo in povzročijo sistemsko reakcijo, ki pomaga odstranjevati tumorsko tkivo iz telesa. Ne glede na to, da je bolezen neozdravljiva, pa v primeru dobrega učinka omogoča zelo dolge zazdravitve bolezni. (6)

Imunoterapija je bila pri raku pljuč preučevana pri različnih tipih NDPR in v različnih linijah bolezni. Izkazalo se je, da je seveda najbolj učinkovita, če jo bolniki prejmejo v 1. liniji terapije, v kolikor za to ni kontraindikacij.

Imunoterapija v 1. Liniji zdravljenja pri bolnikih s pdl1 \geq 50%

Tri velike randomizirane raziskave so pokazale, da je imunoterapija z ZINT izredno učinkovita pri bolnikih z metastatskim NDPR brez prediktivnih molekularnih označevalcev, pri katerih je status PDL1 (angl. programme death ligand 1) visoko izražen (\geq 50%). V tej obliki zdravljenja so učinkoviti tako ZINT v monoterapiji (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab), kot tudi dvojna inhibicija z nivolumabom in ipilimumabom, ki je CTLA-4 inhibitor. Učinkovitost terapije v smislu objektivnih odgovorov na zdravljenje se giblje med 40 in 45% in srednje preživetje med 19 in 26 mesecev. To je še posebej navdušujoče, če primerjamo srednje preživetje bolnikov, zdravljenih samo s kemoterapijo, ki znaša okoli 12 mesecev. Približno 5 – 10 % bolnikov zaključi predvideno dvoletno zdravljenje in so smatrani kot dolgotrajno zazdravljeni ter nimajo nobenih težav s strani rakave bolezni. (7–10) Za večino teh zdravil je dokazan tudi boljši varnostni profil zdravljenja z manj neželenimi učinki kot standardno zdravljenje s kemoterapijo, več neželenih učinkov je prisotnih le pri bolnikih, ki prejmejo dvojno blokado z nivolumabom in ipilimumabom, vendar so ti neželeni učinki drugačni kot smo jih vajeni ob zdravljenju s kemoterapijo. (10)

Imunoterapija v 1. Liniji zdravljenja pri bolnikih s katerokoli izraženostjo pdl1

Bolniki lahko prejmejo ZINT v 1. liniji kot samostojno zdravljenje (če je tumor PDL1 \geq 50% pozitiven) sicer pa v kombinaciji s kemoterapijo oz. drugim imunskim zaviralcem (npr. CTLA4), če je status PDL1 0 – 49%. Pembrolizumab je bil preučevan v kombinaciji s kemoterapijo na bazi platine tako za bolnike s ploščatoceličnim NDPR kot tudi pri bolnikih z neploščatoceličnim NDPR. Bolniki s ploščatoceličnim rakom pljuč so imeli izboljšano srednje celokupno preživetje iz 11 na 17 mesecev, po 2 letih je bilo živih 30% bolnikov, medtem ko so imeli bolniki z neploščatoceličnim NDPR izboljšano srednje preživetje v primerjavi samo s kemoterapijo iz 10 na 22 mesecev, po 2 letih pa je bilo živih skoraj 40 % bolnikov. (11,12) Obe terapiji sta odobreni tako v EU, kot tudi v Sloveniji in se rutinsko uporabljata. Podobno je bila zastavljena tudi klinična raziskava z atezolizumabom v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnikih z neploščatoceličnim rakom pljuč, vendar ni pokazala statistično signifikantnega izboljšanja preživetja in tudi ni odobrena v EU. Nasprotno pa je raziskava s kombinacijo KT na osnovi platine in paklitaksela, z dodatkom tako bevacizumaba kot tudi atezolizumaba pokazala izboljšanje srednjega preživetja iz 14 na 19 mesecev. (13) Tudi pri bolnikih z metastatskim NDPR, ki imajo nizko izraženost PDL1, je bila preizkušena možnost zdravljenja s kombinacijo PD1 inhibitorja nivolumaba in CTLA4 inhibitorja ipilimumaba z ali brez dodatka kemoterapije. Izkazalo se je, da imajo bolniki dobrobit ne glede na histološko podvrsto NDPR tako v kombinaciji nivolumab + ipilimumab, kot tudi, če se omenjena kombinacija uporabi še z dvema dodatnima cikloma kemoterapije na bazi platine. Tudi pri tej obliki zdravljenja lahko pričakujemo, da bo po 2 letih zdravljenja živih približno 40 % bolnikov z

metastatskim NDPR. (10,14) Prav tako se je za pozitivno izkazala raziskava s kombinacijo tremelimumaba, durvalumaba in kemoterapije, ki je podaljšala srednje preživetje iz 13 na 17 mesecev, po 3 letih pa je bilo živih več kot 25% bolnikov z metastatskim NDPR. (15)

Imunoterapija v 2. Liniji zdravljenja metastatskega ndr

V kolikor bolniki z napredovalim ali metastatskim NDPR iz kateregakoli razloga v 1. liniji zdravljenja prejmejo zgolj kemoterapijo, se v 2. liniji priporoča zdravljenje z imunoterapijo v monoterapiji, in sicer pembrolizumab, v kolikor je PDL1 > 1% ali nivolumab oz atezolizumab ne glede na pozitivnost PDL1 označevalca. Potrebna pa je previdnost pri uporabi ZINT pri zdravljenju bolnikov s prisotnimi molekularnimi alteracijami, saj tam ZINT načeloma niso učinkoviti, še posebej ne kot monoterapija. (16–19)

Neželeni učinki ob zdravljenju z zint

Zaradi mehanizma delovanja ZINT so tudi neželeni učinki precej drugačni od doslej znane in uporabljane onkološke terapije, predvsem kemoterapije. Neželeni učinki posnemajo avtoimuna obolenja in se kot taka tudi zdravijo z različnimi vrstami imunosupresivnih zdravil. Večina neželenih učinkov imunoterapije je dokaj dobro reverzibilnih ob dovolj hitri prepoznavi in ukrepanju. Večinoma je potrebna uvedba imunosupresivnih zdravil, začenši z glukokortikoidi.

V primeru hudih in življenjsko ogrožajočih neželenih učinkov z imunoterapijo navadno ne nadaljujemo, opazamo pa, da je v tem primeru tudi nadzor nad agresivnostjo in napredovanjem NDRP izboljššan. (7,17,20)

ZAKLJUČEK

Kljub temu, da je imunoterapija z ZINT sedaj v rutinski uporabi nekaj več kot 5 let, navdušuje tako lahkotnost aplikacije, kot tudi uporabe in prenašanja teh zdravil. Predvsem pa je moč opaziti, da imajo bolniki izjemno dobrobit v smislu dolgotrajnega preživetja in nadzora nad rakavo boleznijo, česar doslej nismo videli še z nobeno drugo sistemsko terapijo metastatskih rakov. Možno je namreč doseči zelo dolge zazdravitve bolezni, ko bolniki pravzaprav ne potrebujejo več onkološke terapije, njihov imunski sistem pa je sam sposoben učinkovite borbe proti malignim celicam. Žal vnaprej še vedno ne vemo, kdo so bolniki, ki bodo imeli tako izvrsten odgovor na zdravljenje, niti kako pomagati bolnikom, ki tega odziva ne dosežejo.

LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Sep;
2. Zadnik V, Gašljević G, Hočevar M, Jarm K, Pompe-Kirn V, Strojan P, et al. Rak v Sloveniji 2019. Letno poročilo. Register raka Republike Slovenije.; 2022.
3. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med*. 2020;383(7):640–9.
4. Suraya R, Tachihara M, Nagano T, Nishimura Y, Kobayashi K. Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancers: Current Status and Updates. *Cancer Manag Res*. 2022;14(June):2079–90.
5. Pearce OMT, Läubli H. Cancer Immunotherapy. *Science* (80-). 2013;28(9):1432–3.
6. Mielgo-Rubio X, Uribealrrea EA, Cortés LQ, Moyano MS. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: update and new insights. *J Clin Transl Res*. 2021;7(1):1–21.
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(19):1823–33.
8. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328–39.
9. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10274):592–604.
10. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Lee JS, Urban L, Caro RB, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2022;17(2):289–308.
11. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505–17.
12. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2020;15(10):1657–69.
13. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021;16(11):1909–24.
14. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198–211.
15. Johnson M, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + chemotherapy (CT) in 1L metastatic (m) NSCLC: Overall survival (OS) update from POSEIDON after median follow-up (mFU) of approximately 4 years (y). *Ann Oncol* [Internet]. 2022;33(S7):S1424–5.
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(17):1627–39.
17. Brahmer JR, Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(17):1627–39.
18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–50.
19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–65.
20. Hryniewicki AT, Wang C, Shatsky RA, Coyne CJ. Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities: A Review and Clinical Guideline for Emergency Physicians. *J Emerg Med* [Internet]. 2018;55(4):489–502. 5

NOVI PRISTOPI V ZDRAVLJENJU NDPR Z IMUNOTERAPIJO – NEOANTIGENI

Julij Šelb¹, .Anže Smole^{2,3,4}

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Center for Cellular Immunotherapies, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania

³Parker Institute for Cancer Immunotherapy

⁴Nacionalni Inštitut za Biologijo

IZVLEČEK

Učinkovito protitumorsko imunost pri ljudeh je v veliki meri mogoče pripisati T-celicam, usmerjenim proti neoantigenom, ki so prisotni na tumorskih celicah. Neoantigeni so skupina proteinov, vezanih na HLA, ki nastanejo zaradi tumorsko specifičnih mutacij. Ker zaobidejo centralno timično toleranco, imajo visok imunogeni potencial. Posledično predstavljajo idealno tarčo protitumorske imunosti. Neoantigeni so bili do sedaj v klinični praksi uspešno uporabljeni pri napovedovanju odgovora na zdravljenje z zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva (ZKTIO) in tudi za izdelavo na neoantigenih temelječih protitumorskih cepiv. Nadaljnje raziskovanje vloge neoantigenov pri patogenezi/zdravljenju rakov, ki imajo visoko tumorsko mutacijsko breme (med le-te spada tudi nedrobnocelični pljučni rak) ima velik potencial tako za bazično, kot tudi za klinično znanost.

KLJUČNE BESEDE neoantigeni, tumorsko mutacijsko breme, zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva

NEOANTIGENI IN PROTITUMORSKA IMUNOST

Učinkovito protitumorsko imunost pri ljudeh je v veliki meri mogoče pripisati T-celicam, usmerjenim proti neoantigenom, ki so prisotni na tumorskih celicah.(1) Neoantigeni so skupina proteinov, vezanih na HLA, ki nastanejo zaradi tumorsko specifičnih mutacij. Ker zaobidejo centralno timično toleranco, imajo visok imunogeni potencial. Posledično predstavljajo idealno tarčo protitumorske imunosti. (2) Njihovo sistematično odkrivanje in potencial za uporabo v klinični praksi sta postala na voljo šele pred kratkim s prihodom tehnologije sekvenciranja naslednje generacije (NGS), saj NGS omogoča identifikacijo mutacij, prisotnih v regijah genoma, ki kodirajo beljakovine tumorskega tkiva, ki jih je mogoče prevesti v neoantigene. Možnost njihove rutinske uporabe so dodatno povečale nedavne izboljšave različnih algoritmov strojnega učenja. V procesu učenja, ti algoritmi prepoznavajo več bioloških korakov, ki so vključeni v predstavitev neoantigenov imunskemu sistemu (npr. vezavna afiniteta neoantigenov na molekule HLA; izražanje transkripta, ki vsebuje neoantigen v tumorskem tkivu itd.), s čimer se izboljša napoved njihove imunogenosti. (3)

KLINIČNI POTENCIAL NEOANTIGENOV

Neoantigeni kot napovedni dejavnik odziva na zdravljenje z zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva

Ugodne rezultate zdravljenja z zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva (ZKTIO) so opazili pri različnih tumorjih, bogatih s somatskimi mutacijami (in s tem verjetno tudi z neoantigeni), od pljučnih karcinomov in melanomov do raka mehurja in mikrosatelitsko nestabilnih tumorjev.(4–7) Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) je odobrila tumorsko mutacijsko breme (TMB) pri solidnih tumorjih kot determinanto zdravljenja s pembrolizumabom (ZKTIO).(8) Nadalje je bilo TMB, v različnih modelih napovedovanja odziva na zdravljenje z ZKTIO, enotno opredeljeno kot najpomembnejši napovedni dejavnik.(9,10) Vendar ne zgolj TMB. Nedavna študija je pokazala, da je neoantigensko breme boljši napovedni dejavnik odziva na zdravljenje z ZKTIO kot le TMB.(3) To nadalje poudarja pomen priznavanja vseh bioloških korakov, ki so vključeni v odziv imunskega sistema na tumor in ne le osredotočanja na številčnost somatskih mutacij.

Neoantigeni kot tarče za proizvodnjo cepiv proti raku

Ne samo, da je cepljenje, usmerjeno proti neoantigenom, pokazalo obetavne rezultate *in vitro* (širjenje antigenskega nabora in klonske raznolikosti protitumorske imunost),(11) dve nedavni študiji sta pokazali tudi *in vivo* (klinično) uporabnost takega pristopa. (12,13)

PLJUČNI RAK V SLOVENIJI

Tako v Sloveniji kot v drugih državah je pljučni rak eden najpogostejših in najsmrtonosnejših vrst raka (<http://www.slora.si/stevilo-umrlih>). Enoletno preživetje v Sloveniji po diagnozi je približno 50 %; 5-letna stopnja preživetja pade na okoli 15 %, 10-letna pa na približno 7 % (<http://www.slora.si/opazovano-prezivetje>).

PLJUČNI RAK, NEOANTIGENSKO BREME IN ODZIV NA TERAPIJO Z ZKTIO

Zaradi domnevne visoke neoantigenske obremenitve, ki je prisotna pri pljučnem raku (zaradi navadno dolgotrajne izpostavljenosti mutagenemu tobačnemu dimu), so bili zaviralci kontrolnih točk imunskega odziva uspešno uvedeni kot način zdravljenja pljučnega raka, (14) večinoma pri metastatski bolezni.

Kljub klinični učinkovitosti terapije z ZKTIO pri pljučnih (in drugih z neoantigeni bogatih) tumorjih, zdravljenje z ZKTIO kot tako ni brez stranskih učinkov. Do 60 % posameznikov, zdravljenih z ZKTIO, doživi neželeni dogodek med zdravljenjem; pri do 30 % posameznikov pa so ti neželeni učinki resni (potrebna je hospitalizacija in/ali invazivna intervencija). (15)

Zaradi visokega bremena neželenih učinkov ZKTIO in visokih stroškov zdravljenja, (16) je izjemnega pomena identificirati posameznike, ki se bodo odzvali na zdravljenje, saj se veliko bolnikov na zdravljenje ne odzove - npr. pri splošni populaciji bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDPR) se bo le okoli 20 % bolnikov odzvalo na zdravljenje. (17) Že omenjeno TMB (8) in ekspresija PD-L1, ocenjena z imunohistokemijo (IHC) na tumorskih in/ali imunskih celicah, sta edina, klinično veljavna napovedna dejavnika odziva na zdravljenje z ZKTIO; napoved odziva zgolj s tema dejavnikoma je nepopolna (18) in posledično so potrebne nadaljnje raziskave, da bi našli optimalne napovedne dejavnike odziva na zdravljenje z ZKTIO.

Uporabo neantigenov v napovedovanju učinka zdravljenja z ZKTIO bomo raziskovali v 3-letnem projektu sofinanciranem s strani Agencije za Raziskovanje Republike Slovenije, ki smo ga raziskovalci iz Klinike Golnik pridobili v sodelovanju z raziskovalci iz Nacionalnega Inštituta za Biologijo.

LITERATURA

- Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348(6230):69–74.
- Hacohen N, Fritsch EF, Carter TA, Lander ES, Wu CJ. Getting personal with neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *Cancer Immunol Res*. 2013;1(1):11–5.
- Wells DK, van Buuren MM, Dang KK, Hubbard-Lucey VM, Sheehan KCF, Campbell KM, idr. Key parameters of tumor epitope immunogenicity revealed through a consortium approach improve neoantigen prediction. *Cell*. 2020;183(3):818–834.e13.
- Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, idr. Pd-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509–20.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, idr. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67–76.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, idr. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–39.
- Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, idr. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–23.
- Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, Yuan M, Rodriguez L, Gallagher PS, idr. Fda approval summary: pembrolizumab for the treatment of tumor mutational burden-high solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2021;27(17):4685–9
- Chowell D, Yoo SK, Valero C, Pastore A, Krishna C, Lee M, idr. Improved prediction of immune checkpoint blockade efficacy across multiple cancer types. *Nat Biotechnol*. 2022;40(4):499–506.
- Litchfield K, Reading JL, Puttick C, Thakkar K, Abbosh C, Bentham R, idr. Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition. *Cell*. 2021;184(3):596–614.e14.
- Carreno BM, Magrini V, Becker-Hapak M, Kaabinejadian S, Hundal J, Petti AA, idr. Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science*. 2015;348(6236):803–8.
- Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, idr. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017;547(7662):222–6.
- Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, idr. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*. 13. julij 2017;547(7662):217–21.
- Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, idr. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348(6230):124–8.
- Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, idr. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563–80.
- Andrews A. Treating with checkpoint inhibitors-figure \$1 million per patient. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(Spec Issue):9.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, idr. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443–54.
- Uruga H, Mino-Kenudson M. Predictive biomarkers for response to immune checkpoint inhibitors in lung cancer: PD-L1 and beyond. *Virchows Arch*. januar 2021;478(1):31–44.

PRENOVLJENE MEDNARODNE SMERNICE ZA ANAFILAKSIJO

Mihaela Zidarn

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

IZVLEČEK

V obnovljenih smernicah je nekoliko popravljena definicija in klinična merila za postavitve diagnoze anafilaksije med akutno epizodo. Pri značilnih kožnih simptomih mora biti prisotna prizadetost vsaj še enega organskega sistema. Samo urtikarija z ali brez angioedema, tudi po izpostavitvi alergenu, ni anafilaksija. Ker pa lahko anafilaksija poteka tudi brez kožne simptomatike, je drugo klinično merilo za postavitve diagnoze izpostavitve znanemu ali verjetnemu alergenu, z dihalno in/ali srčno-žilno prizadetostjo. Glavni namen spremenjene definicije je poudarek na čim bolj zgodnji prepoznavi anafilaksije in takojšnjem zdravljenju z adrenalinom intramuskularno. Pri vztrajajočih simptomih je priporočeno ponavljanje aplikacije adrenalina intramuskularno na 5 do 15 minut. Antihistaminiki so zdravila tretjega reda pri zdravljenju anafilaksije. Uporaba glukokortikoidov pri anafilaksiji je kontroverzna.

KLJUČNE BESEDE anafilaksija, adrenalin, sIgE

UVOD

V letu 2020 je svetovna alergološka organizacija (angl. World Allergy Organization (WAO)) pripravila prenovljene smernice za anafilaksijo s posebnim poudarkom na regije, v katerih ni nacionalnih smernic. (1) Nastale so na podlagi predhodnih smernic WAO iz leta 2011. (2) Ključna sprememba so nekoliko spremenjeni diagnostični kriteriji za anafilaksijo. Slovenski dogovor o obravnavi anafilaksiji je bil objavljen leta 2015. (3) Spremenjena priporočila bo treba upoštevati tudi pri prenovi priporočil, ki naj veljajo v Sloveniji.

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca anafilaksije je med 50 do 112 epizod na 100000 oseb-let. Ocenjena vseživljenjska prevalenca pa med 0,3-5,1%. Tako velike razlike odražajo tudi težave pri definiciji in prepoznavanju anafilaksije. Med 26,5-54,0% oseb z anafilaksijo v naslednjih letih doživi ponovno epizodo. V svetu se kaže trend naraščanja hospitalizacij zaradi anafilaksije, smrtnost pa je še vedno majhna, do največ 0,5 na milijon ljudi na leto.

DEFINICIJA IN KLINIČNI DIAGNOSTIČNI KRITERIJI

Anafilaksija predstavlja najtežjo manifestacijo v spektrumu takojšnih alergijskih reakcij. Praviloma gre za prizadetost več organov, vendar se najtežje oblike anafilaksije lahko kažejo samo s kolapsom ali samo z nenadno hudo dihalno stisko, brez očitnih simptomov in znakov prizadetosti drugih organskih sistemov. Namen popravljene definicije je predvsem v poudarku, da je vse anafilaktične reakcije treba zdraviti z intramuskularno (i.m.) aplikacijo adrenalina.

Glede na popravljeno definicijo je anafilaksija resna sistemska preobčutljivostna reakcija, ki je običajno hitro potekajoča in lahko povzroči smrt. Za težko anafilaksijo je značilna življenje ogrožajoča ovira v dihalni poti, dihanju ali krvnem obtoku in se lahko zgodi brez tipičnih kožnih simptomov ali šoka. Klinični kriteriji za pomoč pri prepoznavi so navedeni v tabeli 1.

Anafilaksija je zelo verjetna, če je izpolnjen katerikoli od dveh naslednjih kriterijev:

<p>1. Nenaden začetek bolezni (v minutah ali urah) s hkratno prizadetostjo kože, sluznic ali obeh (npr. generalizirana urtikarija, srbenje, rdečica, otečene ustnice, jezik ali uvula), tahikardija</p> <p>IN ŠE VSAJ EDEN IZMED NASLEDNJIH:</p> <p>a. Prizadetost dihal (npr. dispnea, bronhospazem, stridor, hipoksija, padec PEF).</p> <p>b. Prizadetost kardiovaskularnega sistema (npr. hipotenzija, sinkopa, kolaps, inkontinenca).</p> <p>c. Hudi gastrointestinalni simptomi (količne bolečine v trebuhu, bruhanje), še posebej po izpostavitvi ne-prehranskemu alergenu.</p>
<p>2. Akutni nastanek hipotenzije ali bronhospazma ali prizadetosti grla po izpostavitvi bolnika znanem ali zelo verjetnem alergenu (v minutah do urah) tudi v odsotnosti značilnih kožnih simptomov.</p>

Tabela 1. Klinični kriteriji za postavitve diagnoze anafilaksije

PATOGENEZA ANAFILAKSIJE

Klasičen in najbolj pogost mehanizem nastanka anafilaksije je IgE posredovan. Ne-IgE mehanizem je lahko imunološki ali ne-immunološki. Najbolj pomemben imunološki ne-IgE mehanizem vključuje aktivacijo komplementa, kontaktnega, koagulacijskega sistema ali IgG posredovano anafilaksijo. Ne-immunološki mehanizmi so opisani predvsem pri zdravilih. Kadar ni možno identificirati sprožilca, govorimo o idiopatski anafilaksiji, pri čemer je potrebno izključiti bolezni mastocitov. Predlagana je določitev mutacije KIT p.D816V v krvi ali kostnem mozgu. Iskati je potrebno tudi redkejša sprožilca, oziroma tiste, ki jih je težje identificirati, kot so omega 5-gliadin, alpha-Gal in oleosini.

SPROŽILCI IN KOFAKTORJI PRI ANAFILAKSIJI

Glede na starost in geografsko pokrajino iščemo najbolj pogoste sprožilce. Pri odraslih na našem področju so to strupi kožekrilcev (čebela, osa, sršen), hrana (arašidi, drevesni oreščki, sezam, moka, morski sadeži) in zdravila (antibiotiki, nesteroidni antirevmatiki). Med pomembnimi so še razkužilo klorheksidin, polietilenglikol, metilceluloza, lateks, rentgenska kontrastna sredstva, medicinska barvila, semenska tekočina in učinkovine, ki se uporabljajo perioperativno (mišični relaksanti, tiopental, propofol, opiodi...). Ker so bolezni mastocitov pogost kofaktor, jih je potrebno iskati tudi pri bolnikih z znanim sprožilcem, še posebej pri anafilaksiji po piku kožekrilca.

AKUTNA TERAPIJA ANAFILAKSIJE

Ključna je takojšna prepoznavna in zdravljenje z adrenalinom intramuskularno. Slediti je treba naslednjim korakom:

1. Prekinitev sitka za alergenom (ustavitev infuzije zdravila ali drugega terapevtskega sredstva)
2. Ocena dihalne poti, dihanja, cirkulacije, stanja zavesti in kože
3. Aplikacija adrenalina i.m. v anterolateralno stran stegna
4. Položaj bolnika glede na klinično stanje:
 - a) Leže, lahko s podloženimi nogami (Trendelburgov položaj)
 - b) Polesede, v primeru dihalne stiske
 - c) Na polovičnem levem boku, za nosečnice
 - d) Nezavestne je potrebno obrniti na bok, v položaj za ponesrečenca

Prvi odmerek adrenalina je 0,01 mg na kg telesne teže oziroma največ 0,5 mg i.m. Odmerek se ponovi na 5 do 15 minut, če ni izboljšanja. Intravenska aplikacija ni priporočljiva zaradi možnosti smrtno nevarnih aritmij. Če se adrenalin uporabi intravensko, je potrebno bolnika monitorizirati in adrenalin aplicirati razredčen, najbolje z infuzijsko črpalko. Pri zapori zgornjih dihal koristi dodatek adrenalina v inhalaciji. Pri hipoksiji dodamo kisik. Vzpostaviti je potrebno intravensko pot in bolnikom s srčnožilno prizadetostjo aplicirati kristaloide v odmerku 20ml/kg v bolusu. Če ima bolnik med anafilaksijo simptome in znake bronhokonstrikcije, koristi vdihovanje kratkodelujočih bronhodilatatorjev (salbutamol), ni pa to alternativa za i.m aplikacijo adrenalina.

V smernicah se še omenjajo H1-antihistaminik, s poudarkom, da imajo omejeno vlogo v zdravljenju anafilaksije, tudi zaradi sedativnega učinka antihistaminikov prve generacije, ki pa je edina na voljo v obliki za sistemsko uporabo. Hitra intravenska aplikacija H1-antihistaminikov lahko povzroči ali poslabša hipotenzijo. Mnoge nacionalne smernice, med njimi tudi slovenske, uvrščajo antihistaminike v tretjo linijo zdravljenja, tudi zaradi skrbi, da njihova aplikacija odloži bolj nujne ukrepe, kot je ponavljajoča se aplikacija i.m. adrenalina.

Glukokortikoidi se še vedno uporabljajo pri anafilaksiji, s predpostavko, da preprečujejo drugo fazo anafilaksije pri bolnikih z astmo in podaljšane simptome. Kopicijo se dokazi, da v resnici nimajo nobene vloge pri akutnem obvladovanju anafilaksije in da so potencialno lahko škodljivi. Njihova rutinska uporaba je kontroverzna. Pri bolnikih z anafilaksijo po pikih žuželk preprečijo razvoj velikih lokalnih reakcij, ki pri nekaterih bolnikih nastanejo na mestu pika.

Pri podaljšani anafilaksiji, ki se ne odziva optimalno na adrenalin, še posebej pri bolnikih, ki jemljejo betablokatorje, se lahko uporabi glukagon.

Bolnike s hudo anafilaksijo, še posebej če je bilo potrebnih več odmerkov adrenalina, je potrebno po dogodku opazovati še najmanj 12 ur.

Po dogodku je bolnika treba poučiti o izogibanju alergena in naučiti uporabe samoinjektorja adrenalina. Izročiti jim je treba osebno prilagojen pisni načrt samozdravljenja anafilaksije.

DIAGNOSTIČNI TESTI PRI AKUTNI ANAFILAKSIJI

Triptaza začne naraščati v serumu že 15 minut po začetku anafilaksije in je najvišja 1 do 2 uri po tem. Določitev triptaze po epizodi anafilaksije je pomembna, kadar glede na klinično sliko diagnoza ni prepričljiva ali za potrditev sindroma aktivacije mastocitov. Normalne vrednosti triptaze po dogodku, anafilaksije ne izključujejo. Predvsem pri anafilaksiji po hrani pri otrocih je možno, da ne pride do porasta triptaze. Proizvajalec testa definira zgornjo mejo normalne triptaze pri 11,4 ng/l. Vendar so lahko pomembne tudi spremembe v triptazi, ki so še v normalnem območju. Za aktivacijo mastocitov govori porast, ki je večji kot 1,2 x bazalni nivo triptaze +2 ng/l.(4) Bazalno koncentracijo triptaze je treba izmeriti več kot 24 ur po dogodku. Ta formula je v pomoč pri potrditvi anafilaksije tudi pri osebah s povišano bazalno koncentracijo triptazo.

DOLGOROČNA OBRAVNAVA ANAFILAKSIJE

Potrebna je alergološka diagnostika z potrditev sprožilca in uvedbo imunoterapije z alergenom, kadar je to mogoče. Poglobiti je treba znanje o izogibanju alergena in uporabi samoinjektorja in preveriti ter ustrezno dopolniti osebi prilagojen pisni načrt za samozdravljenje anafilaksije.

LITERATURA

1. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. World Allergy Organ J. 2011;4:13–37.
2. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisava M et al. World allergy organization guidelines 2020. World Allergy Organization Journal (2020) 13:100472
3. Košnik M. et al. Dogovor o obravnavi anafilaksije. Golnik 2015:3-27.
4. Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell activation syndromes: a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157

MASTOCITOZA IN SINDROM AKTIVACIJE MASTOCITOV

Mark Kačar

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

IZVLEČEK

Sistemska mastocitoza predstavlja spekter bolezni variabilnega malignega potenciala od kutane mastocitoze do indolentne, tleče in agresivne mastocitoze ter mastocitne levkemije. Pri veliki večini bolnikov je prisotna patogena mutacija p.D816V gena *KIT*. Povezava med anafilaksijo (posebno po piku kožekrilcev) in klonskimi boleznimi mastocitov je znana že desetletja. Razvoj novih diagnostičnih metod v zadnjih letih je razkril, kako visoka je prava prevalenca mutacije p.D816V. Tako so nedavne obsežne študije izpostavile prisotnost *KIT* p.D816V pri skoraj četrtini bolnikov s hudo anafilaksijo po piku kožekrilcev. Velika večina teh bolnikov ima normalne ravni bazalne serumske triptaze (BST) in nima kožnih sprememb (npr. urticaria pigmentosa) ali drugih sistemskih znakov, ki bi kazali na prisotnost hematološkega obolenja (npr. splenomegalija). Te ugotovitve o povečani prevalenci kažejo, da bi lahko bil vpliv klonskih bolezni mastocitov na anafilaksijo klinično podcenjen in da bi lahko vodilno vprašanje za klinike spremenili iz "koliko bolnikov s klonsko boleznijo mastocitov ima anafilaksijo?" v "koliko bolnikov z anafilaksijo ima klonsko bolezen mastocitov?". Nedavno odkrita hereditarna α -triptazemija (H α T), posledica povečanega števila kopij gena *TPSAB1*, ki kodira α -triptazo, je odgovorna za večino primerov povišane BST pri preiskovancih brez klonske bolezni mastocitov ali kronične ledvične bolezni. H α T je prvi opisani dedni modifikator anafilaksije in je povezan s povečanim tveganjem za hudo anafilaktično reakcijo po piku kožekrilca, idiopatsko anafilaksijo in povečano incidenco anafilaksije pri bolnikih s klonskimi boleznimi mastocitov.

KLJUČNE BESEDE klonske bolezni mastocitov, mastocitoza, triptaza, anafilaksija, alfa-triptazemija

ALERGIJA ZA STRUP KOŽEKRILCEV

Alergija za strup kožekrilcev je pogosta in se lahko kaže kot lokalna ali sistemska reakcija. Incidenca lokalnih preobčutljivostnih reakcij za pik kožekrilcev je 2.4-26.4%, sistemske reakcije pa so prisotne v 0.3-7.5% splošne populacije.(1–3) Posamezniki z anamnezo lokalnih reakcij lahko kasneje utrpijo sistemske reakcije v 0.8-10%.(4,5) Za klasifikacijo sistemskih reakcij najpogosteje uporabljamo Muellerjevo lestvico, ki reakcije razvršča v štiri razrede glede na prisotnost kožnih (I. stopnja), prebavnih (II. stopnja), dihalnih (III. stopnja) ali srčno-žilnih (IV. stopnja) simptomov.(6)

KLONSKKE BOLEZNI MASTOCITOV

Med klonske bolezni mastocitov tradicionalno uvrščamo kožno in sistemska mastocitozo (SM), slednja pa je razdeljena na manj (indolentna, tleča SM) in bolj napredovale (agresivna SM, SM s pridruženo hematološko boleznijo, mastocitna levkemija) oblike. (7) Za postavitev diagnoze najpogosteje so najpogosteje uporabljajo WHO kriteriji (glej tabelo 1), ki temeljijo na histoloških, molekularnodiaognostičnih in laboratorijskih najdbah. Mednje uvrščamo tudi določitev prisotnosti patogene mutacije p.D816V v genu *KIT*, ki kodira receptor s kinazno aktivnostjo in je odgovoren za nenadzorovano proliferacijo pri klonskih boleznih mastocitov. Razvoj novih molekularnodiaognostičnih metod je omogočil identifikacijo novih klonskih bolezni mastocitov, ki jih ne moremo umestiti v obstoječo klasifikacijo, prav tako pa ne dosegajo uveljavljenih diagnostičnih kriterijev, kar je botrovalo razvoju novih klasifikacijskih shem in diagnostičnih kriterijev. (7,8)

	<i>2016 WHO criteria</i>	<i>2021 Updated criteria for SM</i>
<i>Veliko merilo</i>	Multifokalni gosti infiltrati mastocitov (≥ 15 mastocitov v skupkih) v biopsiji kostnega mozga in/ali v prerezih drugih zunajkožnih organov.	Multifokalni gosti infiltrati mastocitov (≥ 15 mastocitov v skupkih) v biopsiji kostnega mozga in/ali v prerezih drugih zunajkožnih organov. ¹
<i>Manjše merilo</i>	<p>> 25 % vseh mastocitov je atipičnih celic (tip I ali tip II) na brisih kostnega mozga ali vretenaste oblike v mastocitnih infiltratih, odkritih na prerezih visceralnih organov</p> <p>točkovna različica <i>KIT</i> na kodonu 816 v kostnem mozgu ali drugem zunajkožnem organu</p> <p>Mastociti v kostnem mozgu, krvi ali drugem zunajkožnem organu kažejo CD2 in/ali CD25</p> <p>Osnovna raven triptaze v serumu > 20 ng/ml (v primeru nepovezane mieloične neoplazme to ne velja kot merilo SM).</p>	<p>≥ 25 % vseh mastocitov je atipičnih celic (tip I ali tip II) na brisih kostnega mozga ali so vretenaste oblike v mastocitnih infiltratih, odkritih v prerezih kostnega mozga ali drugih zunajkožnih organov</p> <p>točkovna(-e) varianta(-e) <i>KIT</i>, ki aktivira <i>KIT</i>, na kodonu 816 ali v drugih kritičnih območjih <i>KIT</i>² v kostnem mozgu ali drugem zunajkožnem organu</p> <p>Mastociti v kostnem mozgu, krvi ali drugem zunajkožnem organu izražajo enega ali več: CD2 in/ali CD25 in/ali CD30³</p> <p>Osnovna koncentracija triptaze v serumu > 20 ng/ml (v primeru nepovezane mieloične neoplazme se povišana koncentracija triptaze ne šteje kot merilo SM. V primeru znane HαT je treba raven triptaze prilagoditi⁴)</p>
	Če je izpolnjeno vsaj 1 večje in 1 manjše ali 3 manjša merila, se lahko postavi diagnoza SM.	

Tabela 1. Primerjava sprejetih meril WHO iz leta 2016 (7) in predlaganih novih meril (8). Vse predlagane spremembe (v krepkem tisku) odražajo razvoj nehistoloških diagnostičnih parametrov (tj. pretočne citometrije, analize *KIT* in *TPSAB1*). ¹V tkivnih preparatih se pri nenormalni morfologiji mastocitov štejeta tako kompaktni infiltrat kot difuzni (ali mešani difuzni + kompaktni) mastocitni infiltrat. Vendar se vretenčasta oblika ne šteje kot merilo SM, kadar mastociti oblagajo žilne celice, maščobne celice, živčne celice ali plast celic, ki oblagajo endost. V razmazu kostnega mozga atipična morfologija mastocitov ne šteje kot merilo SM, kadar se mastociti nahajajo v delcih kostnega mozga ali ob njih. Morfološka merila atipičnih mastocitov so bila opisana že prej. ²Katera koli vrsta različice *KIT* se šteje kot manjše merilo SM, kadar so na voljo objavljeni trdni dokazi o njenem transformacijskem obnašanju. ³Vsi trije markerji izpolnjujejo to manjše merilo SM, kadar je izražanje v mastocitih mogoče potrditi s pretočno citometrijo, imunohistokemijo ali z obema tehnikama. ⁴Čeprav je treba optimalni način prilagoditve še določiti, je eden od načinov delitev osnovne ravni triptaze z 1 in dodatnim številom kopij gena za triptazo alfa. Primer: če je raven triptaze 30 in sta pri bolniku s H α T ugotovljeni 2 dodatni kopiji gena za triptazo alfa, je raven triptaze, korigirana s H α T, 10 ($30/3 = 10$) in zato ni doseženo manjše merilo SM. H α T = hereditarna alfa-triptazemija; SM = sistemska mastocitoza.

KLONSKKE BOLEZNI MASTOCITOV IN ANAFILAKSIJA

Večina bolnikov s klonskimi boleznimi mastocitov ima simptome degranulacije mastocitov, ki so lahko prisotni vseskozi ali pa nastopijo v obliki hude anafilaktične reakcije, najpogosteje po piku kožekrilcev, ki je v več kot 50% primerov lahko prvi ali edini simptom bolezni mastocitov. (9–14) Anafilaksija v sklopu bolezni mastocitov je edinstvena klinična entiteta, ki se kaže predvsem s cerebro- in kardiovaskularnimi simptomi (kolaps, šok) v odsotnosti drugih tipičnih znakov anafilaksije, kot so prizadetost kože in prebavnega trakta. (15–17) Dve nedavni študiji sta pokazali, da so znaki klonalne bolezni mastocitov prisotni v kar 21.3% bolnikov s hudo anafilaksijo (Mueller IV), pri bolnikih z blažjimi oblikami (Mueller I-III) pa le v 3.1%, kar dodatno govori v prid povezave med klonalnimi boleznimi mastocitov in posebno hudo anafilaksijo. (15,18) Tudi sama klonalna bolezen mastocitov pri teh bolnikih je atipična – večina bolnikov ne dosega histoloških kriterijev za sistemsko mastocitozo, celo več kot 80% ima normalno BST, lahko pa v njihovi periferni krvi dokažemo patogeno mutacijo *KIT* p.D816V, kar mnogi označujejo za premaligno stanje, ki ga imenujejo bodisi pre-mastocitoza, bodisi monoklonski sindrom aktivacije mastocitov (ang. monoclonal mast cell activation syndrome - MMAS), ki je tako kot »prava« SM povezan s hudo anafilaksijo, praviloma pa ne napreduje v bolj maligne oblike bolezni mastocitov. (13,15,19–21)

HEREDITARNA ALFA-TRIPTAZEMIJA

Tako kot MMAS je tudi hereditarna alfa-triptazemija (H α T) bolezen, čigar diagnozo so omogočila nova odkritja na področju molekularne diagnostike. H α T je posledica pomnožitve števila kopij gena *TPSAB1*, ki kodira α -triptazo, kar vodi v porast BST (vsaka dodatna kopija vodi v porast BST za vsaj 8ng/mL). H α T je prisotna v vsaj 3-5.5% splošne populacije in je odgovorna za skoraj vse primere povišane BST pri bolnikih brez klonske bolezni mastocitov ali kronične ledvične bolezni. (22) H α T je bila sprva identificirana pri posameznikih s povišano BST in raznovrstnimi simptomi, kot so zardevanje, urtikarija in angioedem, sindrom razdražljivega črevesja, gastroezofagealni refluks, hipermobilnost sklepov, nevropsihiatrični simptomi (t.i. možganska megla), disavtonomija ter anafilaksija po piku kožekrilcev. Naknadne študije so potrdile povezavo z anafilaksijo, zardevanjem, urtikarijo/angioedemom in abdominalnimi simptomi, z drugimi znaki in simptomi pa ne. Poleg tega so populacijske študije pokazale, da je vsaj tretjina nosilcev H α T asimptomatskih. (23–25) Najbolj presenetljivo odkritje zadnjih let je povezava med H α T in klonskimi boleznimi mastocitov, saj so dodatne kopije *TPSAB1* prisotne pri kar 12-21.5%

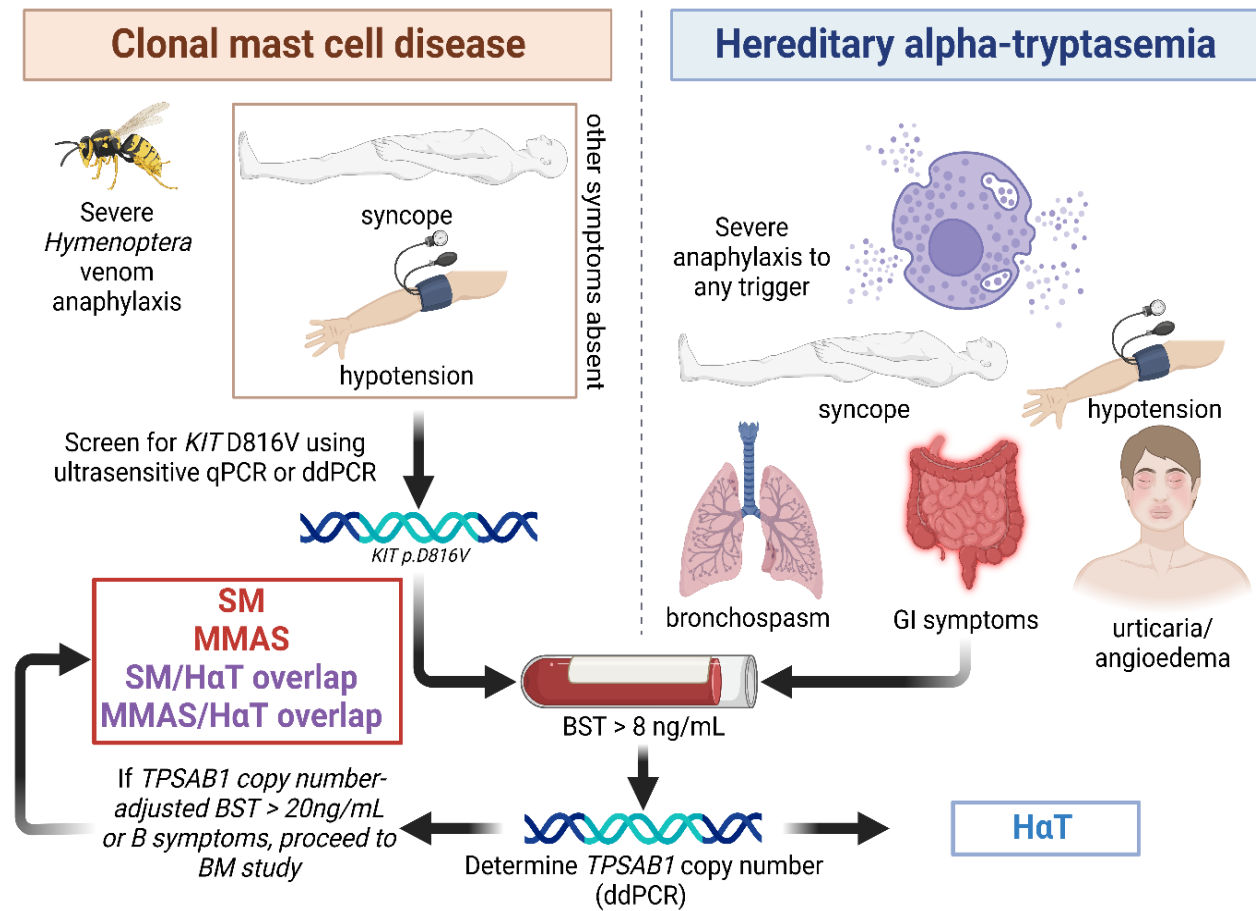
bolnikov s SM ali MMAS, ti bolniki pa imajo še pogosteje hudo anafilaksijo po pikih kožekrilcev. (16,23,26,27)

POMEN NOVIH ODKRITIJ ZA KLINIKE

Priporočeno je, da vsi bolniki s potrjeno klonsko boleznijo mastocitov (tudi tisti, ki niso nikoli utrpeli anafilaktične reakcije) prejmejo adrenalinski avtoinjektor zaradi visokega rizika anafilaktične reakcije s smrtnim izidom, posameznikom s potrjeno preobčutljivostjo za strup kožekrilcev pa je smiselno nuditi doživljenjsko imunoterapijo zaradi povišanega rizika relapsa po zaključenem standardnem desenzitizacijskem protokolu. (28,29) Ker so klonske bolezni mastocitov lahko povezane z anafilaksijo, sproženo z zdravili in radiokontrastnimi sredstvi, se marsikateri zdravniki vnaprej po nepotrebnem izogibajo širokemu naboru zdravil in diagnostičnih modalitet, namesto da bi odločitve priredili posamezniku in njegovi anamnezi predhodnih anafilaktičnih reakcij za zdravila, kontrastna sredstva ali druge sprožilce. Če posameznik nima anamneze anafilaksije ali če je določeno zdravilo toleriral v preteklosti, ga lahko praviloma prejema tudi po postavitvi diagnoze klonske bolezni mastocitov. Obstaja vrsta priporočil in seznamov »varnih« zdravil, ki se med seboj pomembno razlikujejo, a vsem je skupno izogibanje nespecifičnim degranulatorjem mastocitov, kot so tiopental (hipnotik), mivakurij/rokuronij (nevromišični relaksansi), kodein/nefopam/morfij (analgetiki), prokainamid (lokalni anestetik) ter hidroksietil škrob (nadomestek plazme). (30)

Pri posameznikih s H α T do sedaj niso ugotovili povezave z drugimi oblikami anafilaksije, prav tako še nimamo podatkov o morebitnih zapletih med ali po imunoterapiji s strupom kožekrilcev, zato praviloma veljajo smernice za splošno populacijo. Posamezniki s H α T brez anamneze anafilaksije ne potrebujejo adrenalinskega avtoinjektorja, medtem ko naj posamezniki s H α T in klonsko boleznijo mastocitov prejmejo dva, saj je H α T neodvisni rizični dejavnik za hudo anafilaksijo v kontekstu klonske bolezni mastocitov.

Na podlagi značilne klinične slike in laboratorijskih izvidov predlagamo diagnostično pot z uporabo minimalno invazivnih diagnostičnih metod (glej sliko 1) za začetni pregled bolnikov z anafilaksijo v okviru suma na cMCD in/ali H α T.



Slika 5. Predlagana diagnostična pot za klonske bolezni mastocitov in HaT. Pri vseh bolnikih z anafilaksijo po piku kožekrilca Mueller IV, ki se kažejo predvsem s kardiovaskularnimi in nevrološkiimi simptomi brez vpletenosti drugih organskih sistemov, je treba imeti visok indeks suma; pri vseh teh bolnikih je treba opraviti genotipizacijo KIT iz periferne krvi z ultrasenzitivnimi metodami PCR. Pri vseh anafilaktičnih reakcijah IV. stopnje, ne glede na sprožilec, je treba izmeriti bazalno raven triptaze v serumu (BST), pri bolnikih z BST > 8 ng/ml pa je treba opraviti ddPCR za oceno števila kopij TPSAB1. Prisotnost preštevilnih kopij α -triptaze zadostuje za postavitvev diagnoze HaT. Pri bolnikih s potrjenim KIT p.D816V in povišanimi vrednostmi BST je treba opraviti oceno TPSAB1, da se ugotovi, ali so potrebne invazivne preiskave kostnega mozga; pri posameznikih s številom kopij TPSAB1 prilagojenim BST > 20ng/ml in/ali opozorilnimi znaki hematološke malignosti je treba opraviti preiskave KM, medtem ko se pri preostalih bolnikih lahko postavi okvirna diagnoza MMAS ali prekrivanja MMAS/HaT. Prirejeno po Kačar et al., 2022.

ZAKLJUČEK

Klonske motnje mastocitov so veliko pogostejše, kot so mislili prej, in njihova resnična razširjenost postaja očitna šele z razširitvijo sodobnih molekularnih diagnostičnih metod.. Nove, ultraobčutljive metode so omogočile odkrivanje variante *KIT* iz periferne krvi pri posameznikih z normalno BST, kar je spodbudilo pomembno spremembo klinične paradigme. Če so prej hematologi pri večini bolnikov diagnosticirali SM (zaradi simptomov B in C) in jih nato napotili k alergologom, se je zdaj breme diagnosticiranja preneslo s prvih na druge - glavno vprašanje se je spremenilo iz "koliko bolnikov s cMCD ima anafilaksijo?" v "koliko bolnikov z anafilaksijo ima cMCD?".

Pri bolnikih, katerih edini simptom je (običajno s pikom kožekrilcev povezana) anafilaksija, klonske bolezni mastocitov sedaj diagnosticira in jih spremlja njihov lečeči alergolog, le pri majhni podskupini bolnikov z opozorilnimi simptomi pa je potrebna napotitev k hematologom za biopsijo kostnega mozga. Večina teh bolnikov ne izpolnjuje meril za SM, zato so diagnosticirani z MMAS; zdi se, da je splošno preživetje teh bolnikov primerljivo s splošnim prebivalstvom, kljub temu pa se zaradi nagnjenosti k hudi anafilaksiji soočajo z velikimi izzivi. Poleg tega so potrebne nadaljnje raziskave za oceno tveganja drugih zapletov, povezanih s SM, vključno z osteoporozo in zlomi ter napredovanjem v napredovale oblike SM.

H α T predstavlja še eno stanje, katerega diagnosticiranje so omogočili šele nedavni preboji v diagnostičnih metodah; za bolnike s povišanim BST je bilo že prej znano, da trpijo za hujšimi oblikami anafilaksije.

Nov nabor diagnostičnih orodij je klinikom omogočil prepoznavanje posameznikov, pri katerih obstaja tveganje za hudo anafilaksijo, povezano s pikom kožekrilcev, ali idiopatsko anafilaksijo, bodisi zaradi klonske bolezni mastocitov, H α T ali obeh. Še vedno pa obstajajo številna stanja, ki so bila prej povezana s povišanimi ravnmi BST ali simptomi aktivacije mastocitov, ki jih je treba poglobljeno raziskati z uporabo teh obetavnih novih orodij, vključno z inducibilno urtikarijo/anafilaksijo, anafilaksijo na zdravila in radiokontrastna sredstva, anafilaksijo na hrano v odrasli dobi, urtikarijskimi avtoinflamatornimi motnjami ter "tradicionalnimi" atopijskimi boleznimi, vključno z atopijskim dermatitisom in astmo. Edini način za odkrivanje resnične razširjenosti klonskih bolezni mastocitov in H α T pri bolnikih s temi boleznimi bi bil, da bi v okviru prihodnjega raziskovalnega dela pri teh boleznih ocenili bolnikov status *KIT* p.D816V in število kopij α -triptaze.

LITERATURA

1. Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2002 [cited 2022 Aug 23];2(4):341–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12130949/>
2. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: Clinical implications. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2009 Oct [cited 2022 Aug 23];39(10):1467–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622088/>
3. Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2022 Jun 21];8(4):330–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18596590/>
4. Pucci S, Alò S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):1–3.
5. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74(4):494–8.
6. Mueller UR. Clinical presentation and pathogenesis. *Insect sting allergy Stuttgart: Gustav Fischer*. 1990;33–65.
7. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1420–7.
8. Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *HemaSphere* [Internet]. 2021 Nov;5(11):e646. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HS9.0000000000000646>
9. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: A study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008;63(2):226–32.
10. Zanotti R, Bonifacio M, Isolan C, Tanasi I, Crosera L, Olivieri F, et al. A Multidisciplinary Diagnostic Approach Reveals a Higher Prevalence of Indolent Systemic Mastocytosis: 15-Years' Experience of the GISM Network. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Dec 20;13(24):6380. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/24/6380>

11. González De Olano D, De La Hoz Caballer B, Núñez López R, Sánchez Muñoz L, Cuevas Agustín M, Diéguez MC, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Aug 24];37(10):1547–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17883734/>
12. 1Gülen T, Häggglund H, Dahlén B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. *Clin Exp Allergy*. 2014 Jan;44(1):121–9.
13. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):680–6.
14. 1Bonadonna P, Zanotti R, Müller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;10(4):347–53.
15. Šelb J, Rijavec M, Eržen R, Zidarn M, Kopač P, Škerget M, et al. Routine *KIT* p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021 Aug 1;148(2):621-626.e7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674921004231>
16. Lyons JJ, Chovanec J, O’Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase–encoding germline copy number at *TPSAB1*. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021 Feb 1;147(2):622–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674920310290>
17. Dölle-Bierke S, Siebenhaar F, Burmeister T, Worm M. Detection of *KIT* D816V mutation in patients with severe anaphylaxis and normal basal tryptase—first data from the Anaphylaxis Registry (NORA). *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1448-1450.e1.
18. 1Lyons JJ, Chovanec J, O’Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase–encoding germline copy number at *TPSAB1*. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2021 Feb 1;147(2):622–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674920310290>
19. Sonneck K, Florian S, Müllauer L, Wimazal F, Födinger M, Sperr WR, et al. Diagnostic and Subdiagnostic Accumulation of Mast Cells in the Bone Marrow of Patients with Anaphylaxis: Monoclonal Mast Cell Activation Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2007;142(2):158–64. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/96442>
20. Álvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Esteban-López MI, Vega A, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Aug 24];125(6):1269-1278.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434205/>
21. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2019 Dec 8;94(3):363–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536695>
22. Lyons JJ. Hereditary Alpha Tryptasemia: Genotyping and Associated Clinical Features. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2018 Aug 1;38(3):483–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.003>
23. hollet MB, Akin C. Hereditary alpha tryptasemia is not associated with specific clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2022 Feb;149(2):728-735.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.017>
24. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grattan C, et al. Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(10):3549–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.057>
25. Giannetti MP, Weller E, Bormans C, Novak P, Hamilton MJ, Castells M. Hereditary alpha-tryptasemia in 101 patients with mast cell activation–related symptomatology including anaphylaxis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2021;126(6):655–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.01.016>
26. Greiner G, Sprinzel B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, et al. Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood* [Internet]. 2021 Jan 14;137(2):238–47. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/137/2/238/461781/Hereditary-tryptasemia-is-a-valid-genetic>
27. Arock M, Hoermann G, Sotlar K, Hermine O, Sperr WR, Hartmann K, et al. Clinical impact and proposed application of molecular markers, genetic variants, and cytogenetic analysis in mast cell neoplasms: Status 2022. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2022 Jun;149(6):1855–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674922004869>
28. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Bonifacio M, Scaffidi L, Olivieri E, et al. Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018 Jul;6(4):1368–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219817309133>
29. González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Vega A, Orfao A, Escribano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy*. 2011 May;3(5):637–51.
30. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Biló MB, Brockow K, Elberink HO, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(7):755–63.

KDO POTREBUJE GENETSKO DIAGNOSTIKO ANAFILAKSIJE?

Julij Šelb, Matija Rijavec, Peter Korošec

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Anafilaksija je življenje ogrožajoča s strani IgE posredovana sistemska preobčutljivostna reakcija, katere glavne efektorske celice so mastociti. Povišana bazalna triptaza (BT) je dejavnik tveganja za težko anafilaksijo (predvsem po piku kožekrilcev). Povišana BT in s tem tudi povečano tveganje za težko anafilaksijo je ponavadi posledica dveh bolezenskih entitet in sicer: i.) klonalnih bolezni mastocitov (KBM – KBM so lahko prisotne tudi ob normalni BT) in ii.) dedne alfa-triptazemije. Klonalne bolezni mastocitov so v veliki večini posledica pridobljene aktivirajoče patogene različice p.D816V v genu *KIT* (cKIT), ki jo lahko zaznamo v periferni krvi. Pri posameznikih s težko anafilaksijo je zato smiselno testirati prisotnost različice cKIT ne glede na vrednosti BT, saj so klonalne bolezni mastocitov lahko prisotne tudi ob normalnih vrednostih BT. Dedna alfa-triptazemija je posledica povečanega števila kopij gena *TPSAB1* in kot omenjeno predstavlja dejavnik tveganja za težko anafilaksijo. Zaradi vpliva števila kopij gena *TPSAB1* na vrednosti BT je za prisotnost dedne alfa-triptazemije smiselno testirati posameznike s težko anafilaksijo z vrednostmi BT nad 6 µg/L.

KLJUČNE BESEDE: cKIT, HaT, TPSAB1, anafilaksija, bazalna triptaza

ANAFILAKSIJA IN TRIPTAZA

Anafilaksija je resna sistemska preobčutljivostna reakcija. Pojavi se hitro po stiku z antigenom/alergenom (npr. določena hrana, pik kožekrilca, zdravila) in lahko povzroči življenje ogrožajoče težave povezane z dihalnim ter srčno-žilnim sistemom, katere običajno spremljajo spremembe na koži in sluznicah. (1) Je eklatanten primer neravnotežja med koristni in kvarnimi posledicami (prekomerne) aktivacije imunskega sistema. Pomembno vlogo pri nastanku/obravnavi anafilaksije igrajo triptaze - serinske proteaze, ki jih proizvajajo tkivni mastociti. Le-ti so glavne efektorske celice IgE-posredovane anafilaksije. (1)

Vrednost triptaze v serumu s stališča časovnega odnosa do anafilaktične reakcije delimo v dve kategoriji in sicer:

- Triptaza med reakcijo – vrednosti prisotne v krvi med samo anafilaktično reakcijo (torej ob IgE-posredovani degranulaciji mastocitov).
- Bazalna triptaza (BT) – vrednosti triptaze v krvi, ko ni prisotne s strani IgE-posredovane degranulacije mastocitov.

BAZALNA TRIPTAZA, TEŽKA ANAFILAKSIJA IN GENETSKI VZROKI LE-TE

Povišana BT je dejavnik tveganja za težko anafilaksijo po piku kožekrilca.(2) Kot povišana BT se smatra vrednost le-te nad 11,4 µg/L – je vrednost BT, nad katero se nahaja 5 % vrednosti BT v splošni populaciji.(2) Glavna genetska razloga za povišano BT in tudi glavna genetska razloga za povišano tveganje za težko anafilaksijo sta: i.) klonalne bolezni mastocitov (večinoma posledica pridobljene aktivirajoče različice p.D816V v genu *KIT*) in ii.) dedna alfa triptazemija (posledica prirojenih podvojitev gena *TPSAB1*).

KLONALNE BOLEZNI MASTOCITOV

Klonalne bolezni mastocitov ob povišani bazalni triptazi

Posamezniki s klonalnimi boleznimi mastocitov, prototip katerih predstavlja sistemska mastocitoza (SM), imajo visoko tveganje za nastanek anafilaksije – še posebej anafilaksije po piku kožekrilcev. (4)

Kot omenjeno je aktivirajoča, pridobljena, različica p.D816V v genu *KIT* (cKIT) prisotna pri več kot 90 % posameznikov s SM. (3) Zamenjava aspartama z valinom na mestu 816 receptorja KIT povzroči od vezave liganda neodvisno aktivacijo receptorja ter na ta način spodbuja rast in razmnoževanje

mastocitov.(3) Zaradi pogostosti same cKIT različice pri SM in zaradi njene vloge pri patogenezi bolezni se prisotnost različice p.D816V v genu *KIT* smatra kot pomožni (angl. 'minor') kriterij pri potrjevanju diagnoze SM.(5) Nadalje se kot pomožni (angl. 'minor') kriterij smatra tudi vrednost BT nad 20 µg/L.(5) Upoštevajoč dejstvo, da je SM povezana z visoko BT in dejstvo, da je SM dejavnik tveganja za nastanek anafilaktičnih reakcij, del težkih anafilaksij v skupini bolnikov, ki imajo povišano BT, lahko razložimo s prisotnostjo SM, kije v več kot 90 % povezana s prisotnostjo aktivirajoče različice p.D816V v genu *KIT* (katero ponavadi lahko zaznamo v periferni krvi).

Klonalne bolezni mastocitov ob normalni bazalni triptazi

Sistemska mastocitoza predstavlja le ekstrem na spektru (ponavadi) klonalnih bolezni mastocitov. Kot rečeno, je potrebno za diagnozo SM izpolniti skupino diagnostičnih kriterijev – enega glavnega in 1 pomožnega ali pa 3 pomožne.(5) Posamezniki, ki izpolnjujejo zgolj 1 ali 2 pomožna kriterija (od katerih je en kriterij prisotnost različice p.D816V v genu *KIT* – potreben za dokaz klonalnosti), in imajo simptome/znake sproščanja mediatorjev iz mastocitov, imajo t.i. »klonalni sindrom mastocitne aktivacije« (angl. clonal mast cell activation syndrome oz. cMCAS).(6) Dočim za diagnozo SM potrebujemo biopsijo kostnega mozga (KM) (večino kriterijev, potrebnih za diagnozo, lahko dokažemo zgolj na biopsiji KM), lahko diagnozo cMCAS postavimo že na podlagi klinične slike in prisotnosti različice p.D816V v genu *KIT* v perifernih tkivih (ponavadi na vzorcu krvi). Tudi cMCAS je povezan z anafilaksijo. Pred kratkim smo pokazali, da je prisotnost različice p.D816V v genu *KIT* (indikator cMCAS) napovedni dejavnik težke anafilaktične reakcije po piku kožekrilca, ne glede na vrednosti BT. (7) Večina posameznikov (~75 %), pri katerih smo zaznali različico p.D816V v genu *KIT* v krvi, je imelo vrednosti BT pod zgornjo mejo vrednosti BT v normalni populaciji (<11,4µg/L). Prisotnost različice p.D816V v genu *KIT* v krvi (ne glede na vrednosti BT) poviša tveganje za nastanek težke anafilaksije in kot taka, najverjetneje zaradi svojega delovanja na biologijo mastocitov, predstavlja genetski razlog za težko anafilaksijo.

Hkrati smo v zgoraj omenjeni raziskavi pokazali, da večina posameznikov, ki imajo anafilaksijo po piku kožekrilcev in povišano BT (>11.4 µg/L), nima klonalne bolezni mastocitov, ampak dedno alfa-triptazemijo (HAT – angl. »hereditary alpha tryptasemia«). Dedna alfa triptazemija je prirojeno genetsko stanje, ki je prav tako, kot so klonalne bolezni mastocitov (pridobljeno genetsko stanje), povezano s težjim potekom anafilaktičnih reakcij. (8)

DEDNA ALFA TRIPTAZEMIJA - HAT

Kot omenjeno, je povišana BT ($>11.4 \mu\text{g/L}$) prisotna pri okoli 5 % splošne populacije.(2) Pred kratkim so ugotovili, da se povišana vrednost BT v kontekstu sindroma atopije z/brez nepravilnosti vezivnega tkiva deduje na Mendelski (avtosomno dominanten) način. Ta sindrom, poimenovan sindrom »dedne alfa triptazemije«, so povezali s triptaznim lokusom na kromosomu 16 (v regiji p13.3) (9). Klinično sliko sindroma, ki med drugim vključuje tudi povišano BT, definira število ponovitev gena *TPSAB1* na prej omenjenem lokusu (Slika 1, Razpredelnica 1).

Dedna alfa-triptazemija, povezava z anafilaksijo ter mastocitozo

Pred kratkim smo pokazali, da prisotnost HAT statistično značilno poveča tveganje za težko reakcijo (Mueller IV) po piku kožekrilca (OR = 2,2; $p < 0,05$); na ta način smo ugotovili prvi dedni dejavnik tveganja za težko anafilaksijo.(8) Dedna alfa triptazemija je bila prisotna pri 9,2 % bolnikov s težko anafilaksijo (Mueller IV), dočim je bila pri bolnikih z blažjo obliko anafilaksije (Mueller I-III) prisotna v zgolj 4,3 %. Nadalje smo v isti raziskavi pokazali, da delež posameznikov s HAT še naraste pri bolnikih s težko reakcijo po piku kožekrilca in s SM.(8) Med temi bolniki je delež posameznikov s HAT znašal 14,3 %, ampak je bil vzorec bolnikov majhen ($n=21$; 3-je bolniki v skupini so imeli HAT).

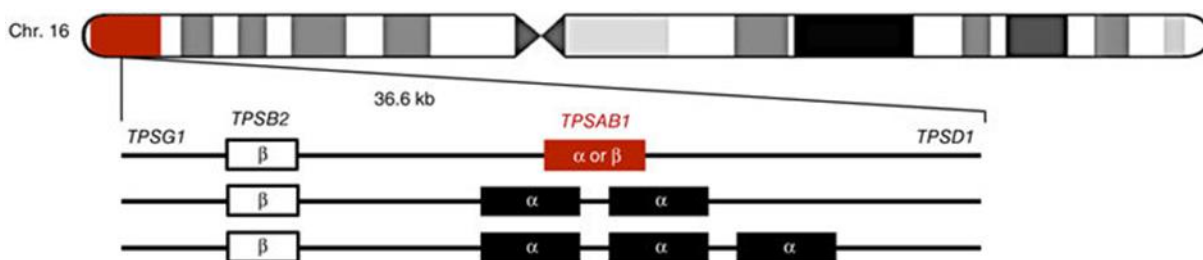
Podoben delež posameznikov s HAT so ugotovili tudi v mnogo večji skupini bolnikov z mastocitozo. (10) Med 180 bolniki (velika večina z ISM) jih je 31 (17,2 %) imelo HAT (10); delež je bil statistično značilno višji od pričakovanega (4-6 %). Med bolniki z mastocitozo in HAT (v primerjavi z bolniki z 'zgolj' mastocitozo) jih je imel statistično značilno višji delež anafilaksijo po piku kožekrilca (30 % proti 9,9 %; $p=0,007$). Prav tako je bil med bolniki z mastocitozo in HAT statistično značilno višji delež posameznikov, ki so imeli simptome/znake sproščanja mediatorjev (vaskularna nestabilnost, hipotenzija, anafilaksija itd.) visoke stopnje (35,5 % proti 11 %; $p=0,002$).

Ti rezultati kažejo na povezavo med podvojitvami gena *TPSAB1* in mastocitozo ter na vlogo podvojitve *TPSAB1* pri anafilaksiji, tako v kontekstu kot tudi izven konteksta mastocitoze (ki ima že sama po sebi vlogo pri nastanku anafilaksije).

KLINIČNA UPORABNOST MERJENJA GENETSKIH MARKERJEV ANAFILAKSIJE

Glede na vlogo različice p.D816V v genu *KIT* pri nastanku anafilaksije in glede na dejstvo, da je pri večini posameznikov s pridobljeno različico p.D816V v genu *KIT* bazalna triptaza v mejah normale (<11,4 µg/L), je priporočljivo, da se pri vseh bolnikih, ki imajo težko anafilaksijo (Mueller 3/4), opravi testiranje prisotnosti mutacije v genu *KIT* v krvi. Nadalje je priporočljivo testiranje za HAT pri vseh bolnikih s težko anafilaksijo in BT nad 6 µg/L.(11)

Določitev zgoraj omenjenih genetskih dejavnikov tveganja za težko anafilaksijo nam omogoči razvrstitev bolnikov v skupine tveganja za težko anafilaksijo in pri modelih anafilaksije, kjer obstajajo možnosti zdravljenja (npr. imunoterapija s strupom žuželke pri anafilaksijah, ki so posledica pika žuželke), vpliva tudi na odločitev o obravnavi bolnika (npr. doživljenjska imunoterapija).



Slika 1. Grafična predstavitev triptaznega lokusa na kromosomu 16p13.3 (1.2)

Manifestacija	HAT	HAT duplikacija <i>TPSAB1</i> ($\alpha\alpha$)	HAT triplikacija <i>TPSAB1</i> ($\alpha\alpha\alpha$)
Sistemska reakcija na strup kožekrilca	16 %	15 %	27 %
Kronična srbečica/rdečica (angl. flushing/pruritus)	51 %	45 %	80 %
Sindrom razdražljivega črevesja	49 %	49 %	58 %
Kronični gastroezofaealni refluks	65 %	49 %	100 %
Kongenitalne skeletne nepravilnosti	26 %	19 %	53 %
Ohranjena primarna denticija	21 %	16 %	47 %
Hipermobilnost sklepov	28 %	37 %	23 %
Artralgiija	45 %	42 %	73 %
Prisotnost bolečine/glavobolov	47 %	44 %	73 %
Motnje spanja	39 %	32 %	39 %

Tabela 1. Simptomi/znaki HAT – počrnjeni so simptomi/znaki, ki se statistično značilno razlikujejo med bolniki z duplikacijo in triplikacijo gena *TPSAB1*.

LITERATURA

1. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):335–48.
2. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, idr. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):1047–54.
3. Chatterjee A, Ghosh J, Kapur R. Mastocytosis: a mutated KIT receptor induced myeloproliferative disorder. *Oncotarget.* 2015 30;6(21):18250–64.
4. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(1):121–9.
5. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017;129(11):1420–7.
6. Onnes MC, Tanno LK, Elberink JNGO. Mast cell clonal disorders: classification, diagnosis and management. *Curr Treat Options Allergy.* 2016;3(4):453–64.
7. Šelb J, Rijavec M, Eržen R, Zidarn M, Kopač P, Škerget M, idr. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):621-626.e7.
8. Lyons JJ, Chovanec J, O’Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, idr. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):622–32.
9. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, idr. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet.* 2016;48(12):1564–9.
10. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, idr. Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood.* 2021;137(2):238–47.
11. Giannetti MP, Weller E, Bormans C, Novak P, Hamilton MJ, Castells M. Hereditary alpha-tryptasemia in 101 patients with mast cell activation-related symptomatology including anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(6):655–60.

KAKO IZVAJAMO GENETSKO DIAGNOSTIKO ANAFILAKSIJ?

Matija Rijavec, Julij Šelb, Nina Rupar, Manca Svetina, Peter Korošec

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

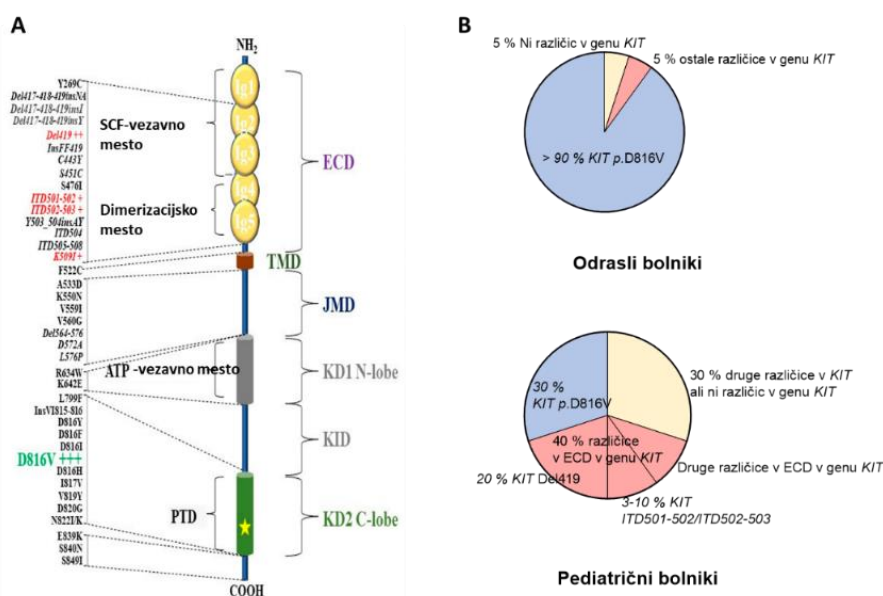
IZVLEČEK

Genetska diagnostika anafilaksije trenutno temelji na določanju pridobljene različice p.D816V v genu *KIT* in genotipizaciji triptaznega lokusa. Prisotnost različice p.D816V (c.2447A>T) v genu *KIT* lahko z uporabo zelo občutljivih molekularno genetskih metod, kot sta kvantitativni PCR ali digitalni kapljični PCR, zaznamo tudi v krvi. Aktivirajoča različica p.D816V v genu *KIT* vodi do kinazne aktivnosti neodvisno od liganda in s tem do nekontrolirane rasti in proliferacije mastocitov ter posledično klonalne bolezni mastocitov. Zaradi zapletene genetske strukture in velike podobnosti med zaporedji, ki kodirajo α - in β -triptazo je za zahtevno genotipizacijo triptaznega lokusa potrebna uporaba digitalnega kapljičnega PCR. Le-ta omogoča natančno določitev števila kopij genov *TPSB2* in *TPSAB1*. Dedna α -triptazemija je posledica povečanega števila kopij gena *TPSAB1*, ki kodira α -triptazo. Tako prisotnost različice p.D816V v genu *KIT* v krvi kot tudi dedna α -triptazemija sta povezani s višjim tveganjem za težjo anafilaksijo.

KLJUČNE BESEDE *KIT* p.D816V, mastocitoza, PCR, dedna α -triptazemija, triptazni lokus.

RECEPTOR KIT IN AKTIVIRAJOČE RAZLIČICE V GENU *KIT*

KIT je transmembranski receptor tipa III z intrinzično aktivnostjo tirozin kinaz v svoji znotrajcelični domeni. Aktivira se s SCF (angl. stem cell factor). V liniji mastocitov je KIT izražen tekom diferenciacije in zdi se, da ima ključno vlogo v diferenciaciji, proliferaciji, preživetju in migraciji mastocitov ter njihovih progenitorjev. (1,2) Somatske različice v genu *KIT* naj bi bile vključene v patogenezo večine—če ne vseh—oblik bolezni mastocitov. Večina teh različic povzroči konstitutivno aktivacijo receptorja KIT in s tem avtonomen (od SCF neodvisen) razvoj in kopičenje mastocitov. Velika večina odraslih bolnikov z boleznimi mastocitov (več kot 80 % vseh primerov s sistemsko mastocitozo (SM) in več kot 90 % bolnikov z indolentno SM (ISM)) ima aktivirajočo različico p.D816V v genu *KIT* (*KIT* p.D816V; c.2447A>T), kar vodi do kinazne aktivnosti neodvisno od liganda in nekontrolirane rasti in proliferacije mastocitov. (1,3) Nahaja se v drugi kinazni domeni (ang. second kinase domain (KD2)) gena *KIT*. Druge različice v genu *KIT* pri bolnikih s sistemsko mastocitozo najdemo redkeje. Pri sistemski mastocitozi se *KIT* p.D816V običajno pojavi v hematopoetskih matičnih in prekuzorskih celicah. Tako je poleg mastocitov različno vpletenih več hematopoetskih (mieloidnih ali limfoidnih) celičnih linij. Medtem ko *KIT* p.D816V najdemo le pri ~30 % otrok s kožno mastocitozo, pri ~40 % otrok s kožno mastocitozo najdemo druge različice v *KIT*, ki se nahajajo predvsem v zunajcelični domeni receptorja (Slika 1).



Slika 1. (A) različice v *KIT*, ki jih najdemo pri mastocitozi in (B) pogostost različic v *KIT* pri odraslih in otrocih z mastocitozo. Prirejeno po. (1) Patogena različica *KIT* p.D816V, ki jo najdemo pri večini odraslih bolnikov, je prikazana zeleno. Različice, ki jih pogosto najdemo pri otrocih s kožno mastocitozo so prikazane rdeče.

Okrajšave: ECD: Zunajcelična domena; JMD: Juxtamembranska domena; KID: Domena vstavljanja kinaz; PTD: Fototransferazna domena; KD1: Tirozin kinazna domena; TMD: Transmembrana.

DOLOČITEV RAZLIČICE P.D816V V GENU *KIT* V KRVI

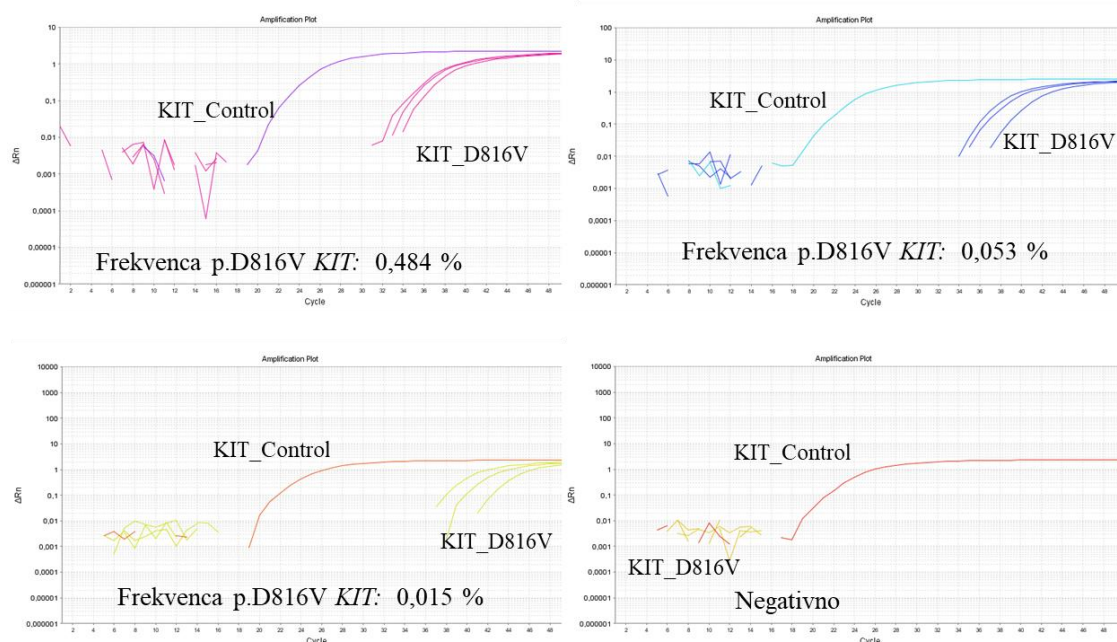
Prisotnost somatske različice v genu *KIT* v izven-kožnih organih velja za enega izmed pomožnih kriterijev za postavitev diagnoze sistemske mastocitoze. (3) Dokazovanje prisotnosti le-te predstavlja velik tehnični izziv, ker je delež celic z omenjeno različico pogosto nizek v vseh tkivih. Analizo se običajno opravi na aspiratu kostnega mozga, saj se predvideva, da je delež mutiranih mastocitov tam najvišji. (3,4) Vendar lahko različico *KIT* p.D816V z zelo občutljivimi molekularno genetskimi metodami, kot sta kvantitativni PCR (qPCR) ali digitalni kapljični PCR (ddPCR), določimo tudi v krvi. (4–8) Z omenjenima metodama so v krvi zaznali okrog 90 % različic p.D816V v genu *KIT*, ki so jih pri bolnikih z mastocitozo določili v kostnem mozgu, dočim pri zdravih osebah omenjene somatske različice niso zaznali. (4–8) Za določitev *KIT* p.D816V v krvi sta se obe metodi, qPCR in ddPCR, izkazali za primerni, rezultati primerjave metod so bili skladni (8).

V Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko Klinike Golnik določamo prisotnost različice p.D816V (c.2447A>T) v genu *KIT* v krvi s pomočjo metode qPCR z uporabo specifičnih začetnih oligonukleotidov in fluorescentne sonde ter aparata ABI 7500 Fast Real-Time PCR system in programske opreme SDS 2.3 software (Thermo Fisher Scientific). Na podlagi pomnoževanja in vrednosti C_t referenčne/kontrolne (*KIT_Control*) in tarčne/mutacijske (*KIT_D816V*) reakcije izvedene v trojnikih, določimo vzorec za pozitivnega v primeru, da je C_t tarčne/mutacijske (*KIT_D816V*) reakcije nižji od 44, podobno kot je bilo že predhodno opisano (Slika 2) (4–6).

Frekvenco omenjene različice (angl. variant allele frequency, VAF) določimo s pomočjo formule:

$$\frac{E(KIT_D816V)^{\Delta Ct, KIT_D816V(kontrola(HMC1.2)-vzorec)}}{E(KIT_control)^{\Delta Ct, KIT_Control(kontrola(HMC1.2)-vzorec)}} \times 100.$$

Meja detekcije omenjene metode je 0,01 % različice p.D816V *KIT* v izolirani DNA, saj pri taki frekvenci prisotnost različice p.D816V v genu *KIT* še zanesljivo določimo.



Slika 2. Prikaz rezultatov določanja različice p.D816V (c.2447A>T) v genu *KIT* v krvi s pomočjo metode kvantitativni PCR.

DEDNA α -TRIPTAZEMIJA IN GENETIKA TRIPTAZNEGA LOKUSA

Dedna α -triptazemija (H α T, angl. hereditary alpha tryptasemia) je genetska lastnost, ki je posledica presežnih kopij gena *TPSAB1*, ki kodira α -triptazo, kar vodi do povišane bazalne triptaze v serumu. (9,10) Dedovanje je avtosomno dominantno, s popolno penetranco, tako da imajo skoraj vse osebe s H α T povišano bazalno triptazo (običajno nad 8 ng/mL). (7,9–14) H α T je prisotna v 4-6 % splošne populacije, in tako predstavlja najpogostejši vzrok za povišano bazalno triptazo v serumu. (9,11,13)

Genetika človeškega triptaznega lokusa je kompleksna. Lokus je sestavljen iz štirih paralognih genov (*TPSG1*: γ -triptaza, *TPSB2*: β 1-3-triptaza, *TPSAB1*: α / β 1-2-triptaza in *TPSD1*: δ -triptaza), ki se nahajajo v nestabilni subtelomerni regiji (p13.3) kromosoma 16 (Slika 1). (7,9) Čeprav vsi ti geni kodirajo triptaze, samo gena *TPSB2* in *TPSAB1* kodirata štiri glavne izomerne oblike (β 1 (β), β 2, β 3 in α), ki predstavljajo glavno, biološko pomembno triptazo, ki jo običajno merimo kot triptazo v serumu. Gen *TPSB2* kodira samo β -triptazo, medtem ko *TPSAB1* nosi zapis bodisi za izoobliko α ali β . Ker so posamezne izooblike izjemno podobne (več kot 97 % podobnost), je razlikovanje med različnimi izooblikami izjemno težavno. (9,10)

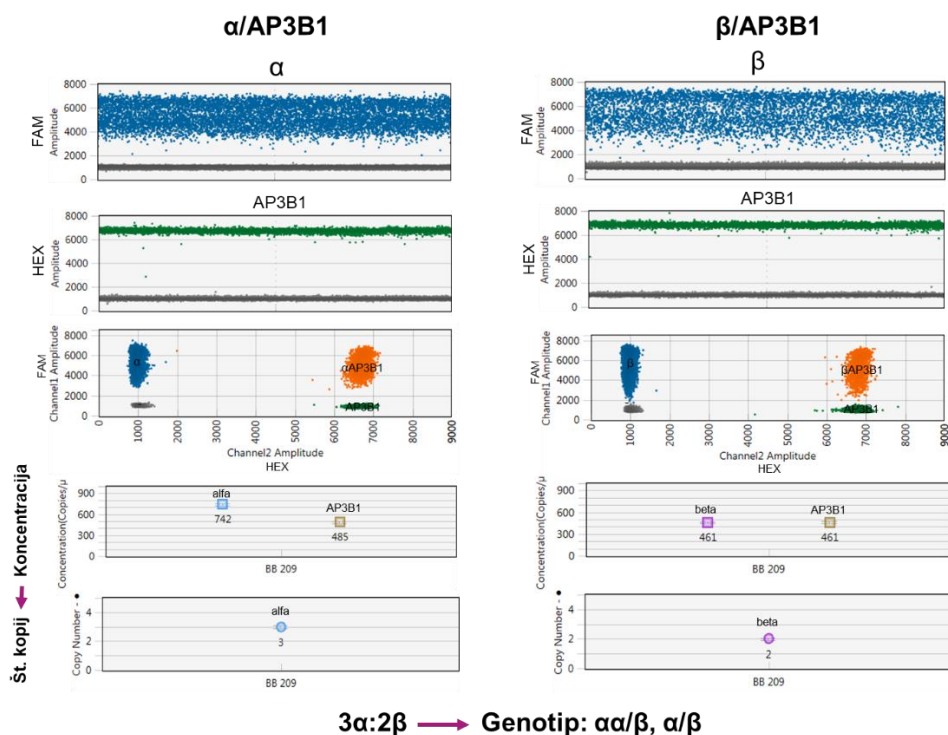
Do nedavnega je veljalo, da imajo posamezniki po eno kopijo *TPSB2* in *TPSAB1*. Najpogostejši genotipi *TPSAB1* so α/α , α/β in β/β , medtem ko sta na *TPSB2* prisotni dve dodatni kopiji β -triptaze. (9) Posamezniki z genotipom $2\alpha:2\beta$ ($\alpha,\beta/\alpha,\beta$) imajo dve kopiji α -triptaze na nasprotnih alelih (po ena kopija podedovana od vsakega starša), kar ne predstavlja povečanega števila kopij *TPSAB1*. Približno 5 % oseb pa

podeduje dodatne kopije zaporedij, ki kodirajo α -triptazo na istem alelu (duplikacija ($\alpha\alpha$), triplikacija ($\alpha\alpha\alpha$)), kar privede do povišane bazalne triptaze v serumu in H α T. (9,11)

GENOTIPIZACIJA TRIPTAZNEGA LOKUSA

Zaradi zapletene genetske strukture, prisotnosti zaporedij z visokim deležem GC, in velike podobnosti med zaporedji, ki kodirajo izoobliki α -triptaze in β -triptaze, ter prisotnosti več paralogov na enem lokusu, je natančna določitev števila kopij posamezne izooblike na triptaznem lokusu tehnično zahtevna.(10,13) Zaradi te strukturne kompleksnosti in podobnosti zaporedij je eksomsko ali genomsko sekvenciranje omenjenega lokusa težavno, podobno kot tudi razlikovanje med različnimi izooblikami triptaz na proteinskem nivoju. Metode genotipizacije triptaznega lokusa, kot so npr. sekvenciranje po Sangerju, prenos po Southernu ali kvantitativni PCR, temeljijo na izračunu razmerja med zaporedji α - in β -triptaze. Težava omenjenih metod je, da so semikvantitativne ter ne omogočajo razlikovanja pri posameznikih z več kopijami posamezne izooblike (> 4). (10) Kot rešitev za zahtevno genotipizacijo triptaznega lokusa so Lyons in sodelavci (9,10) razvili metodo, ki s pomočjo digitalnega kapljičnega PCR (ddPCR, angl. Digital Droplet PCR), omogoča natančno določitev števila kopij *TPSAB1*.

V Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko Klinike Golnik s pomočjo ddPCR direktno kvantificiramo število kopij α -triptaze in β -triptaze s pomočjo specifičnih oligonukleotidov in sond za α - in β -triptazo (Lyons *et al.* 2016, 2021). Omenjene sonde ne hibridizirajo na γ - oziroma δ -triptazo- genov *TPSG1* oziroma *TPSD1* (Lyons *et al.* 2016). DNA predhodno tretiramo z restrikcijsko endonukleazo, kot referenčni gen pa uporabljamo AP3B1 oz. AGO1. Za izvedbo ddPCR uporabljamo ročni generator kapljic in čitalec QX200 (Bio-Rad) ter programsko opremo QX Manager (Bio-Rad). Iz števila pozitivnih kapljic za α -/ β -triptazo ter referenčni gen *AP3B1/AGO1* natančno določimo število kopij α -triptaze in β -triptaze (Slika 3). Čeprav ima tudi omenjena metoda še vedno pomanjkljivosti in je v določenih primerih za natančno določitev genotipa potrebna tudi genotipizacija triptaznega lokusa pri starših, se je le-ta izkazala kot uporabna.(6,7)



Slika 3. Prikaz rezultatov genotipizacije triptaznega lokusa (določitev števila kopij α -triptaze in β -triptaze) s pomočjo digitalnega kapljičnega PCR.

LITERATURA

- Nedoszytko B, Arock M, Lyons JJ, Bachelot G, Schwartz LB, Reiter A, et al. Clinical impact of inherited and acquired genetic variants in mastocytosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):1–18.
- Muñoz-González JI, García-Montero AC, Orfao A, Álvarez-Twose I. Pathogenic and diagnostic relevance of KIT in primary mast cell activation disorders. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2021;127(4):427–34.
- Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *HemaSphere.* 2021;5(11):e646.
- Kristensen T, Vestergaard H, Møller MB. Improved detection of the KIT D816V mutation in patients with systemic mastocytosis using a quantitative and highly sensitive real-time qPCR assay. *J Mol Diagnostics.* 2011;13(2):180–8.
- Kristensen T, Vestergaard H, Bindsløv-Jensen C, Møller MB, Broesby-Olsen S. Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol.* 2014;89(5):493–8.
- Šelb J, Rijavec M, Eržen R, Zidarn M, Kopač P, Škerget M, et al. Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):621–6.
- Lyons JJ, Chovanec J, O’Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase–encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):622–32.
- Greiner G, Gurbisz M, Ratzinger F, Witzeneder N, Simonitsch-Klupp I, Mitterbauer-Hohendanner G, et al. Digital PCR: A sensitive and precise method for KIT D816V quantification in mastocytosis. *Clin Chem.* 2018;64(3):547–55.
- Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet.* 2016;48(12):1564–9.
- Lyons JJ. Hereditary Alpha Tryptasemia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(3):483–95.
- Glover SC, Carter MC, Korošec P, Bonadonna P, Schwartz LB, Milner JD, et al. Clinical relevance of inherited genetic differences in human tryptases. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2021;127(6):638–47.
- Wu R, Lyons JJ. Hereditary Alpha-Tryptasemia: a Commonly Inherited Modifier of Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(5):33.
- Luskin KT, White AA, Lyons JJ. The Genetic Basis and Clinical Impact of Hereditary Alpha-Tryptasemia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2235–42.
- O’Connell MP, Lyons JJ. Hymenoptera venom-induced anaphylaxis and hereditary alpha-tryptasemia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(5):431–7.

KLINIČNI PRIMERI SMRTNIH ANAFILAKSIJ

Mitja Košnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

IZVLEČEK

Približno 0,3 % anafilaksij se konča s smrtjo. Največkrat je smrtna prva anafilaksija v življenju. Dejavniki tveganja za smrtni izid so pridružene bolezni (astma, kardiovaskularne bolezni, bolezen mastocitov), antihipertenzivna zdravila (zaviralci ACE, blokatorji beta adrenergičnih receptorjev), starost (otroci, najstniki, starostniki), anafilaksija po intravenskih zdravilih, nepravilno ukrepanje oziroma neprepoznana anafilaktična reakcija. Pri zadnjih treh bolnikih, za katere smo izvedeli, da so umrli med anafilaksijo, smo dokazali mutacijo KIT p.D816V, torej indoletno mastocitozo ali vsaj klonalni sindrom aktivacije mastocitov.

KLJUČNE BESEDE adrenalin, triptaza, mutacija KIT p.D816V, receptor c-KIT, mastocitoza, kožekrilci

EPIDEMIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Približno 0,3% anafilaksij se konča s smrtjo. Na leto zaradi anafilaksije umre približno ena oseba na 2 milijona prebivalcev. V nedavni evropski raziskavi, v kateri so primerjali zapise v registru smrti prebivalcev, so ugotovili, da je največ registriranih smrti zaradi anafilaksije v Estoniji (0,61), Avstriji (0,6) in Sloveniji (0,55). (1) Incidenca smrti zaradi anafilaksije je najverjetneje precej podcenjena. (2) Najpogostejši vzroki anafilaksije v Evropi so kožekrilci (48%), zdravila (22%) in hrana (20%).(3)

Smrt zaradi anafilaksije je posledica sledečih patofizioloških mehanizmov (4):

- distributivni šok zaradi zmanjšane žilne upora in povečane permeabilnosti žilnih sten s posledično izgubo znotrajžilnega volumna (v glavnem pri anafilaksiji po intravenskih zdravilih in po pikih žuželk),
- zadušitev zaradi angioedema v področju ustne votline in zgornjih dihal (v glavnem pri anafilaksiji po hrani in peroralnih zdravilih),
- srčne aritmije, akutna ishemija miokarda,
- bronhokonstrikcija (v glavnem pri otrocih z astmo).

Dejavniki tveganja za smrtni izid anafilaksije so pridružene bolezni (astma, kardiovaskularne bolezni, bolezen mastocitov), antihipertenzivna zdravila (zaviralci ACE, blokatorji beta adrenergičnih receptorjev), starost (otroci, najstniki, starostniki), nepravilno ukrepanje oziroma neprepoznana anafilaktična reakcija. (6)

TRIPTAZA

Povišanje triptaze v krvi je biomarker anafilaksije. Določanje triptaze uporabimo kot diagnostično merilo pri umrlih, kadar sumimo, da bi smrt lahko bila posledica anafilaksije. Vrednost triptaze v krvi se po smrti poveča, najverjetneje zaradi citolize in/ali travme. Če vzorec vzamemo po smrti, priporočajo, da je diagnostična spodnja meja triptaze za anafilaksijo 44,3 µg/l, namesto 11,4 µg/l, ki je mejna vrednost pri živih. (6). Vendar so tudi drugačna stališča. Pri 20 bolnikih, ki niso umrli zaradi anafilaksije, so spremljali koncentracijo triptaze. Sicer je triptaza po smrti naraščala, ampak je po 48 urah presegla mejno vrednost 11,4 µg/l le pri enem. (7)

SMRTI ZARADI ANAFILAKSIJE V SLOVENIJI

Po podatkih registra vzrokov smrti (NIJZ) je bilo v 10-letnem obdobju (2010-2019) 27 smrti zaradi anafilaksije. Na Inštitutu za sodno medicine so med leti 2010 in 2020 obducirali 15 oseb, ki so umrle zaradi anafilaksije (povprečna starost 55,6 let, 60% moških). 47 % smrti je bilo zaradi pika kožekrilca (57 % ose). Razen v enem primeru je bila to prva anafilaksija v življenj. (8)

ALI ZARADI ANAFILAKSIJE UMIRAJO ZGOLJ BOLNIKI Z INDOLENTNO MASTOCITOZO?

Pri zadnjih treh bolnikih, za katere smo izvedeli, da so umrli med anafilaksijo, smo uspeli pridobiti vzorec krvi/kostnega mozga. Prvi bolnik je že zaključil z imunoterapijo z osjim strupom in je umrl, ko ga je pičilo več os. Pri vseh treh bolnikih smo dokazali mutacijo KIT p.D816V, torej indolentno mastocitozo ali vsaj klonalni sindrom aktivacije mastocitov. Drugi je bil mlajši bolnik, ki je več let prejemal imunoterapijo z osjim strupom in je umrl po tem, ko ga je pičila osa. Tretji bolnik je bil starejši čebelar brez anamneze alergijskih reakcij po pikih čebel, ki je umrl, ko ga je pičilo več 100 čebel.

RAZPRAVLJANJE

V Veliki Britaniji so leta 1992 naredili register smrtnih anafilaksij in analizirali razloge, zakaj je prišlo do smrtnega izida. Analizirali so 164 smrti v obdobju 7 let. Polovica jih je bila posledica zdravil (od tega polovica med anestezijo in to kljub optimalnim medicinskim ukrepom), po četrtina pa hrane in pikov žuželk. Samo 20 % bolnikov je dobilo adrenalin pred srčnim zastojem. Pri 91 % umrlih zaradi pika žuželke in 62 % umrlih zaradi alergije za hrano se je srčni zastoj zgodil prej kot v 30 minutah. Nekaj smrti je bilo tudi zaradi dajanja cefalosporinov bolnikom z anamnezo anafilaksije po penicilinu in uživanja drugih vrst oreščkov pri bolnikih z anamnezo anafilaksije po eni vrsti oreškov.

Ugotovili so tudi, da sta dva bolnika umrla zaradi prevelikega odmerka adrenalina in sploh nista imela anafilaksije (3,5 mg i.v. pri 13 letni deklici in 2,5 mg i.v. pri 63 letni ženski). (9)

Odporna anafilaksija pomeni, da se ne odzove na vsaj dva 300 µg odmerka adrenalina. Taka anafilaksija je pogosto tudi smrtna. V evropskem registru anafilaksije (NORA) je med 11596 primeri le 42 odpornih anafilaksij. Najpogostejši razlog je anafilaksija po zdravljenju. Skoraj polovica jih je posledica intravenskih zdravil uporabljenih med anestezijo. Smrtnost je bila 26,2%. (10)

Indolentna mastocitoza in klonalni sindrom aktivacije mastocitov močno povečata nagnjenost k hudemu poteku anafilaksije in povečata verjetnost, da se po koncu imunoterapije alergija povrne.

Opisanih je kar nekaj smrtnih anafilaksij po pikih žuželk med bolniki z indolentno mastocitozo. Na primer smrt mlajše ženske s poznano indolentno mastocitozo, ki je doživela prvo anafilaksijo po piku ose. (11) Ali pa smrt po piku sršena pri bolniku, ki je sicer imel le nekoliko večje lokalne reakcije po pikih os. Pri tem bolniku so diagnozo klonalnega sindroma aktivacije mastocitov postavili po smrti. (12)

Na Nizozemskem so analizirali vse bolnike z indolentno mastocitozo, ki so jih v odrasli dobi pičile ose. Med 153 bolniki jih je po naslednjem piku s sistemsko reakcijo reagirali 83 (54,2 %). 41 bolnikov je doživelo še en pik in kar 40 jih je ponovno reagiralo z zelo težko reakcijo. Vseh 70 bolnikov, ki po piku ose niso reagirali, je imelo nezaznavne sIgE proti osjemu strupu. Optimalna mejna vrednost za diagnozo alergijske senzibilizacije je bila 0,17 kIU/L. Zaključek analize je bil, da je pri bolnikih z mastocitozo primerno aktivno iskati prisotnost sIgE proti strupu kožekrilcev in bolnikom s pozitivnim rezultatom ponuditi možnost imunoterapije. (13)

Pri 19 bolnikih, ki so bili zaradi hude sistemske reakcije (izguba zavesti) zdravljeni s specifično imunoterapijo in se je huda anafilaksija po piku ponovila 1-11 let po koncu imunoterapije, so naredili biopsijo kostnega mozga. Pri 18 so ugotovili klonsko bolezen mastocitov. (14)

Opisani so tudi smrtni primeri po piku pri bolnikih, ki so dokončali zdravljenje s specifično imunoterapijo, tako kot se je zgodilo našem prvem bolniku. Ena bolnica je umrla 9 let po zaključeni 5-letni imunoterapiji. Druga bolnica pa je umrla leto in pol po tem, ko je bila njena imunoterapija zaradi sistemskih reakcij prekinjena. (15)

Težje je razumeti, kako lahko nekdo, ki se zdravi s specifično imunoterapijo in prenese injekcijo strupa, ki je večkratnik tistega, ki ga dobi pri piku ene žuželke, umre po piku žuželke, kot je bil primer pri našem drugem bolniku. Pred kratkim so objavili primer skoraj smrtne anafilaksije z asistolijo pri 35-letnem moškem, ki so mu po 5-letni imunoterapiji s čebeljim trupom opravili provokacijski test s pikom čebele. Pri bolniku so potem ugotovili visoko koncentracijo IgE proti epitope Api m 10, hkrati pa nizko koncentracijo protiteles IgG4 proti tem epitopom, s čimer so razložili neučinkovitost imunoterapije. Ta »minor« epitop namreč v pripravkih za imunoterapijo pogosto manjka. (16)

Pri tretjem bolniku pa je vprašanje, ali je do anafilaksije prišlo zaradi šibke senzibilizacije preko protiteles IgE ob izpostavljenosti zelo veliki količini alergena, ali so se mastociti aktivirali preko drugih receptorjev. Mellitin, melectin in peptid MCP so namreč sposobni neposredno aktivirati mastocite. (17)

Vsekakor pa bolnik ni umrl zaradi toksičnega učinka velike količine strupa. Pri toksičnih reakcijah smrt nastopi zaradi rabdomiolize, hemolize, trombocitopenije, akutne odpovedi ledvic, miokardne nekroze in diseminirane intravaskularne koagulacije značilno po več kot enem dnevu. (18)

ZAHVALA

Za pomoč pri zbiranju kliničnih podatkov se zahvaljujem Tanji Carli in doc Andreji Kukec iz Katedre za javno zdravje, družinskemu zdravniku Primožu Kuharju, patologinjami Jezeri Inkret in Tinki Mohar Hajnšek. Laboratorijske analize so bile narejene v Laboratoriju za imunologijo in klinično genetiko Klinike Golnik.

LITERATURA

1. Feás X, Vidal C, Remesar S. What We Know about Sting-Related Deaths? Human Fatalities Caused by Hornet, Wasp and Bee Stings in Europe (1994-2016). *Biology (Basel)*. 2022 Feb 11;11(2):282.
2. Bilò MB, et al. Fatal anaphylaxis in Italy: Analysis of cause-of-death national data, 2004-2016. *Allergy*, 2020, 75.10: 2644-2652)
3. Worm M., et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*, 2014, 69.10: 1397-1404.
4. Greenberger PA. Fatal and near-fatal anaphylaxis: factors that can worsen or contribute to fatal outcomes. *Immunology and Allergy Clinics*, 2015, 35.2: 375-386.
5. Košnik M, et al.: Dogovor o obravnavi anafilaksije. *Alergološka in imunološka sekcija SZD*, 2015.
6. Garland J, et al. Post mortem tryptase: a review of literature on its use, sampling and interpretation in the investigation of fatal anaphylaxis. *Forensic Science International*, 2020, 110415.
7. Woydt L, Bernhard M, Kirsten H, Burkhardt R, Hammer N, Gries A, et al. Intraindividual alterations of serum markers routinely used in forensic pathology depending on increasing post-mortem interval. *Sci Rep* 2018;8:12811.
8. Frelih N. Smrti zaradi anafilaksije v sloveniji. Zbornik sestanka Alergološke in imunološke sekcije SZD, oktober 2021. <https://www.szd.si/wp-content/uploads/2021/10/szd-zbornik-jesenski-sestanek-alergoloske-in-imunoloske-sekcije-szd-oktober-2021.pdf>
9. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*. 2000 Aug;30(8):1144-50.
10. Francuzik W, Döller-Bierke S, Knop M, Scherer Hofmeier K, Cichocka-Jarosz E, García BE, et al. Refractory Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol*. 2019 Oct 18;10:2482.
11. Wagner N, Fritze D, Przybilla B, Hagedorn M, Ruëff F. Fatal anaphylactic sting reaction in a patient with mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146(2):162-3.
12. Blank S, Pehlivanli S, Methe H, Schmidt-Weber CB, Biedermann T, et al. Fatal anaphylaxis following a hornet sting in a yellow jacket venom-sensitized patient with undetected monoclonal mast cell activation syndrome and without previous history of a systemic sting reaction. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):401-403.e2.
13. Vos BJPR, van Anrooij B, van Doormaal JJ, Dubois AEJ, Oude Elberink JNG. Fatal Anaphylaxis to Yellow Jacket Stings in Mastocytosis: Options for Identification and Treatment of At-Risk Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep-Oct;5(5):1264-1271.
14. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Bonifacio M, Scaffidi L, Olivieri E, et al. Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1368-1372.
15. Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jan;99(1 Pt 1):153-4.
16. Micaletto S, Ruetzler K, Bruesch M, Schmid-Grendelmeier P. Honey bee venom re-challenge during specific immunotherapy: prolonged cardio-pulmonary resuscitation allowed survival in a case of near fatal anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022 Jun 2;18(1):44.
17. Ruëff F, Dugas-Breit S, Przybilla B. Stinging Hymenoptera and mastocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;9(4):338-42.
18. Hughes RL. A Fatal Case of Acute Renal Failure From Envenoming Syndrome After Massive Bee Attack: A Case Report and Literature Review. *Am J Forensic Med Pathol*. 2019 Mar;40(1):

NOVA BIOLOŠKA ZDRAVILA PRI TEŽKI ASTMI – NAŠE IZKUŠNJE

Peter Kopač

Univezitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Nova biološka zdravila so spremenila potek bolezni pacientov s težko astmo. Zdravljenje z biološkimi zdravili uspešna zniža število poslabšanj in breme sistemskih steroidov. Trenutno imamo na voljo biološka zdravila za paciente, ki imajo izražene biomarkerje T2 vnetja, v prihodnosti si obetamo še novo biološko zdravilo tezepelumab ki ga bodo lahko prejeli tudi pacienti brez izražene T2 vnetja. Na Kliniki Golnik trenutno zdravimo z biološko terapijo 124 pacientov. Od tega jih omalizumab prejema 26%, mepolizumab 45%, reslizumab 1%, benralizumab 25% ter dupilumab 3%. Pri večini pacientov (86%) pa opazamo dober odziv na biološko terapijo in z zdravljenjem nadaljujemo, pri 14% pacientov pa smo biološko zdravilo zaradi slabšega odziva zamenjali.

KLJUČNE BESEDE težka astma, biološka zdravila, klinične izkušnje

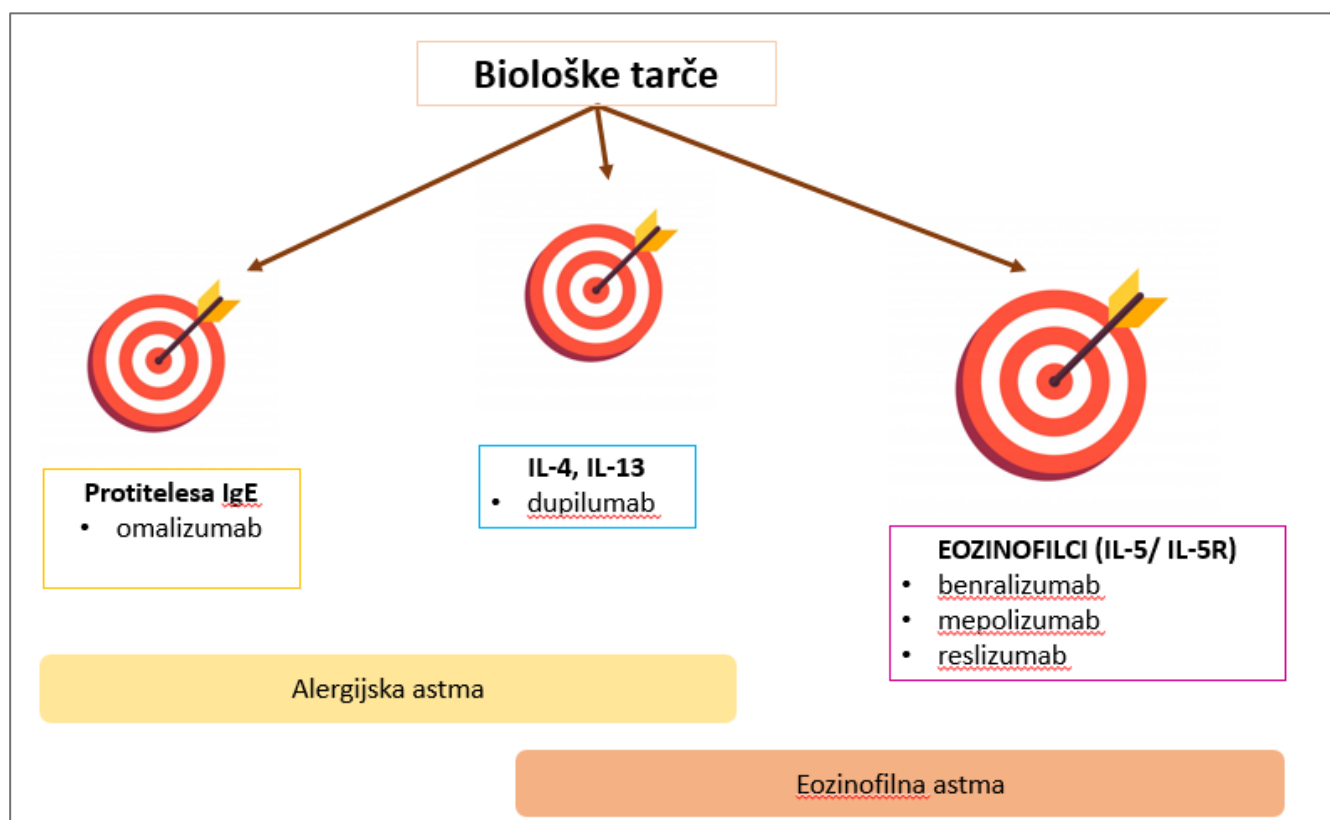
Astma je kronična, neozdravljiva, vnetna bolezen dihalnih poti. Prevalenca astme v Sloveniji pri odraslih osebah v starosti od 18 do 65 let je dokaj velika, saj znaša 16 %. (1) Bolezen prizadene velike in male dihalne poti. Kadar je bolnik z astmo simptomatski kljub zdravljenju z visokimi odmerki inhalacijskih zdravil ali celo s sistemskimi glukokortikoidi in smo ob tem ustrezno obravnavali vse pridružene bolezni in možne vzroke pogostih poslabšanj, govorimo o težki astmi. Približno 5-10% vseh bolnikov z astmo ima težko astmo. (2) Čeprav težka astma zajema manjši delež med pacienti z astmo, pa je povezana s povečano smrtnostjo in hospitalizacijo, zmanjšano kakovostjo življenja in posledično višjimi stroški zdravstvenega varstva. Pacienti s težko astmo imajo pogosta poslabšanja in zaradi tega tudi zmanjšano kvaliteto življenja in pogostejše obiske urgenc, hospitalizacije ter več bolniške odsotnosti z dela. Zaradi stranskih učinkov dolgotrajne uporabe zdravil, predvsem sistemskih glukokortikoidov, imajo pogosto pridružene stranske učinke in zaplete zdravljenja kot so osteoporoza, sladkorna bolezen, zvišan krvni tlak in pridobivanje telesne teže, tanjšanje kože, akne, siva mrena, glavkom, odpoved nadledvične žleze, nagnjenost k okužbam, pešanje mišic, otekanje obraza, motnje razpoloženja in spanja. Težka astma tako pomeni veliko breme za bolnike, družbo in zdravstveni sistem.

V zadnjih letih beležimo izjemen napredek pri poznavanju etiopatogeneze in posledično tudi zdravljenju astme. Pojav bioloških zdravil za astmo predstavlja velik korak naprej za zdravljenje težke astme. Za razliko od inhalacijskih in sistemskih glukokortikoidov biološka zdravila delujejo tarčno, so učinkovitejša in imajo manj stranskih učinkov. Pri vseh pacientih s težko astmo se moramo opredeliti do tega, kateri imunološki mehanizmi so gonilo za neugoden potek bolezni t.i. fenotip bolezni (Tabela 1). (2–5)

Eozinofilija v periferni krvi ≥ 150 mcg/ml
FeNO ≥ 20 ppb
Eozinofilija v sputumu ≥ 3 %
Klinično pomembna alergija
Potreba po sistemskem steroidu
Ocena celokupnih IgE

Tabela 1. Klinični in laboratorijski znaki T2-vnetja

Pri pacientih, ki imajo izražen T2 tip vnetja, ki se kaže z eozinofilijo, zvišanim FeNO v izdihanem zraku, atopijo, imamo na voljo zdravljenje z biološkimi zdravili. Pri težki eozinofilni astmi so gonilo za napredovanje in poslabšanja bolezn eozinofilci. Zmanjšanje aktivnosti in bremena eozinofilcev posledično vodi v izboljšanje simptomov bolezn. Trenutno so dostopna biološka zdravila, ki so usmerjena proti IgE protitelesom, proti IL-5/ IL-5R ter proti IL-4/IL-13 (Slika 1). V prihodnjem letu si obetamo, da bo dostopno tudi zdravilo proti TSLP – tezepelumab. (6)



Slika 1. Trenutno dostopna biološka zdravila za zdravljenje težke astme

Indikacije ter napovedni dejavniki za ugodnejši odziv za trenutno dostopna biološka zdravila so predstavljeni v Tabeli 2. (2)

	Anti IgE	Anti IL-5/IL-5R	Anti IL4R
Biološko zdravilo	Omalizumab	Mepolizumab, Benralizumab Reslizumab	dupilumab
Indikacije	- cIgE 30-1500 IE/ml - dokazana senzibilizacija z inhalacijskim alergenom	Eozinofilci nad 300 /ul	Eozinofilci nad 300 /ul
Napovedni dejavniki za ugodnejši odziv	- Eozinofilija nad 260 /ul - FEnO nad 20 ppb - klinično pomembna alergija - začetek astme v otroški dobi	- Višji eozinofilci v periferni krvi - Več poslabšanj - Začetek astme v odrasli dobi - Nosna polipoza	- Višji eozinofilci v periferni krvi - Višji FeNO - Nosna polipoza

Tabela 2. Indikacije ter napovedni dejavniki za ugodnejši odziv za trenutno dostopna biološka zdravila.

Veliko pacientov s težko astmo, ki imajo znake T2 vnetja, pa izpolnjuje indikacije ter napovedne dejavnike za ugodnejši odziv za vsa trenutno dostopna biološka zdravila. Ker trenutno še ni bolj natančnih navodil, je izbira biološke terapije prepuščana izkušnjam lečečega pulmologa. Po uvedbi biološke terapije je potrebna re-evaluacija čez 6-12 mesecev. V kolikor odgovor na biološko terapijo ni optimalen – ni znižanja števila poslabšanj astme ali porabe systemskega steroida, se lahko biološko zdravilo tudi zamenja. Po podatkih iz literature je menjava biološke terapije storjena v prvih 12 meseceih zdravljenja v 10%. Najpogostejša je bila menjava anti IgE za anti IL5 terapijo (v 50%), sledi menjava med dvema različnima biološkima zdraviloma iz skupine anti IL- 5 (30%), menjava anti IL-5 za anti IL-4 (8%), anti –IL-5 za anti IgE (6%) ter anti IgE za anti IL-4 (6%). (7)

Na Kliniki Golnik trenutno zdravimo z biološko terapijo 124 pacientov. Od tega jih omalizumab prejema 35 (26%), mepolizumab 61 (45%), reslizumab 1 (1%), benralizumab 33 (25%) ter dupilumab 4 (3%). Pri 17 pacientih smo eno biološko zdravilo že zamenjali za drugo. Pri 15 smo omalizumab zamenjali za anti IL-5 terapijo. Pri 4 izmed njih smo po 12 mesecih zaradi slabega odziva ponovno menjali biološko terapijo. Pri večini pacientov (86%) pa opazamo dober odziv na biološko terapijo in z zdravljenjem nadaljujemo.

Biološka zdravila so močno spremenila zdravljenje težke astme. V večini primerov smo uspešni pri zniževanju poslabšanj astme ter zniževanju bremena sistemskih steroidov. V prihodnje si obetamo zdravila ki bodo delovala tudi na ne-T2 astmo (tezepelumab). Potrebne pa so še raziskave za identifikacijo biomarkerjev ki bi napovedali dober odziv pacienta na določeno biološko zdravilo in s tem močno olajšala izbiro med posamezni zdravili v klinični praksi.

LITERATURA

1. Šuškovič S, Camlek T, Gril M, Hudoklin I, Klobučar A, Koren I, Koterle M, Terzin Krajnovič L, Mežnar B SA. Prevalence of asthma in adults in Slovenia | Slovenian Medical Journal. ZdravVestn 2011-06-01.
2. 2022 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2022 Sep 24]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
3. Škrbat S, Triller N, Košnik M, Poplas Susič T, Petek D, Vodopivec Jamšek V, et al. Priporočila za obravnavo bolnika s kronično obstruktivno pljučno boleznijo na primarni in specialistični pulmološki ravni v Sloveniji. Slov Med J [Internet]. 2017 Mar 1;86(1–2):1–12.
4. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. Allergy [Internet]. 2021 Jan 10;76(1):14–44.
5. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. Front Immunol [Internet]. 2020 Nov 30 [cited 2022 Oct 16];11.
6. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. N Engl J Med [Internet]. 2021 May 13 [cited 2022 Oct 16];384(19):1800–9.
7. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, Porsbjerg CM, Al-Ahmad M, Ambrose CS, et al. Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study. J Asthma Allergy [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 16];15:63–78.

OBSTRUKTIVNA SPALNA APNEJA PRI BOLNIKI S TEŽKO ASTMO

Kristina Ziherl

Univezitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

IZVLEČEK

Obstruktivna spalna apneja (OSA) in astma sta zelo pogosti kronični bolezni dihalnega sistema. Kadar sta prisotni skupaj, medsebojno neugodno vplivata na resnost bolezni, poleg tega si delita dejavnike tveganja – rinitis, debelost in gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB). Pri bolnikih, ki imajo OSA in astmo, je astma pogosteje slabo nadzorovana, večja je poraba bronhodilatatorjev, večji je upad FEV1 skozi čas in znižana je kvaliteta življenja. Zdravljenje s CPAP zmanjša tveganja za slabše izhode astme, upočasni upad FEV1, izboljša subjektivne in objektivne karakteristike astme. Pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi poslabšanja astme, je komorbidna OSA povezana s slabšimi izhodi, večjim tveganjem za uporabo neinvazivne mehanske ventilacije in podaljšano hospitalizacijo. OSA lahko preko Th1 vnetnega odziva in preoblikovanja dihalnih poti vpliva na pojavnost astme. Preoblikovanje dihalnih poti lahko vodi v slabšo odzivnost na kortikosteroide. Tudi ostale značilnosti OSA – ponavljajoče epizode povečanega dihalnega dela, intermitentna hipoksemija in fragmentacija spanja, lahko vplivajo na lastnosti dihalnih poti in preko mehanskega stresa dodatno vplivajo na vnetje v dihalnih poteh. Debelost, GERB in rinitis preko znanih mehanizmov lahko povzročajo OSA pri astmatiku, ob tem pa obstajajo pri astmatikih neodvisni dejavniki, ki lahko povzročajo OSA. Astmatsko vnetje lahko preko perifernih in centralnih kemoreceptorjev destabilizira dihanje. Ob tem zaradi dolgotrajne rabe inhalacijskih kortikosteroidov pride do anatomskih sprememb v zgornji dihalni poti, kar vodi v OSA. Pri bolnikih s težko astmo je, glede na sicer majhne prospektivne študije, OSA zelo pogosta. Glede na neugodno sovplovanje bolezni je pomembo odkrivanje in zdravljenje OSA pri astmatikih, posebej pri bolnikih s težko astmo.

KLJUČNE BESEDE obstruktivna spalna apneja, težka astma

UVOD

Astma in obstruktivna apneja v spanju (OSA) sta eni izmed najpogostejših kroničnih obolenj dihalnega sistema. Klinično pomembna OSA je prisotna pri 14% moških in 5% žensk.(1) Povezana je z večjo bronhialno preodzivnostjo, sistemskim in lokalnim vnetjem v žrelu, tako lahko predstavlja neodvisni dejavnik tveganja za poslabšanja astme. (2) Astma po drugi strani je v Sloveniji prisotna pri 16% odrasle populacije.(3) Bolniki z astmo pogosto poročajo o slabem spancu, poslabšanju astme ponoči, prekomerni dnevni zaspanosti in pogosteje smrčijo kot neastmatiki. Bolniki z astmo in OSA imajo lahko podobne nočne simptome. Poleg tega obe boleznici povezujejo skupni dejavniki tveganja – debelost, rinitis in gastroezofagealna reflukna bolezen (GERB). Zdi se, da boleznici medsebojno neugodno vplivata na resnost boleznici. (2)

PROBLEMATIČNA IN TEŽKA ASTMA

Problematična astma je astma, ki ni nadzorovana kljub predpisu srednje visokih ali visokih odmerkov inhalacijskih kortikosteroidov skupaj z olajševalcem ali stalni terapiji z oralnimi kortikosteroidi, oziroma če bolnik potrebuje visoke odmerke zdravil za kontrolo simptomov in preprečevanje poslabšanj. Pogosto je vzrok zanjo neustrezna inhalacijska tehnika, slaba aderenza, kajenje ali pridružena obolenja. Težka astma pa je podvrsta problematične astme, ki ostaja slabo nadzorovana kljub visokim odmerkom inhalacijskih kortikosteroidov in olajševalcu, ter kadar so pri bolniku odpravljani drugi dejavniki, ki lahko vodijo v slabši nadzor. Približno 3.7% astmatikov ima težko astmo. (4)

TEŽKA ASTMA IN OBSTRUKTIVNA SPALNA APNEJA - PREVALENCA

Le tri prospektivne študije so zaenkrat preučevale pogostnost OSA pri težki astmi. Gre za majhne kohorte. V študiji Yigla et al so pri 22 bolnikih s težko astmo pri kar 21-tih ugotavljali motnje dihanja v spanju, 41% jih je imelo zmerno ali hudo OSA, v 64% so imeli dokazan atopijski status, v 45% GERB in rinitis. (5) V drugi študiji so primerjali bolnike s težko astmo, zmerno astmo in kontrolno skupino glede pojavnosti OSA. V vsaki skupini je bilo vključenih 26 bolnikov. Ugotovili so, da je imelo kar 88% bolnikov s težko astmo apneja hipopneja indeks (AHI) $>15/h$, v skupini z zmerno astmo je bilo takih bolnikov 58%, pri kontrolni skupini pa 31%. (6) V zadnji študiji so opravili polisomnografijo pri 47 bolnikih in ugotovili visoko prevalenco OSA – 75%, kar polovica jih je imelo zmerno ali hudo OSA. (7)

VPLIV OBSTRUKTIVNE APNEJE V SPANJU NA ASTMO

Pri bolnikih, ki imajo povečano tveganje za OSA ali diagnozo OSA in astmo, je astma pogosteje slabo nadzorovana, večja je poraba bronhodilatatorjev, večji je upad FEV1 skozi čas in znižana je kvaliteta življenja. (8) Zdravljenje s CPAP vsaj po nekaterih študijah zmanjša riziko za slabše izhode astme, (9) zmanjša upad FEV1, (10) izboljša subjektivne (simptomi in kvaliteta življenja (11,12)) in objektivne karakteristike astme (manj uporabe bronhodilatatorja, višji PEFi (13)). Pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi poslabšanja astme, je komorbidna OSA povezana s slabšimi izhodi, večjim tveganjem za uporabo neinvazivne mehanske ventilacije in podaljšano hospitalizacijo. (14)

OSA lahko preko Th1 vnetnega odziva in preoblikovanja dihalnih poti vpliva na pojavnost astme. Za OSA pri astmi je značilno kronično neutrofilno vnetje v zgornjih dihalnih poteh, (15) višje vrednosti IL-8 in MMP-9, tudi bazalna membrana je stanjšana. (16) Ti vplivi lahko skupaj s preoblikovanjem dihalnih poti vodijo v slabšo odzivnost na kortikosteroide. (17)

Tudi ostale značilnosti OSA – ponavljajoče epizode povečanega dihalnega dela, intermitentna hipoksemija in fragmentacija spanja, lahko vplivajo na lastnosti dihalnih poti. Nihanja intratorakalnega tlaka vplivajo na spremenjeno mehaniko dihanja, znižane dihalne volumne, kar vodi v občasno, ponavljajoče se, zapiranje distalnih dihalnih poti. Prav ta ponavljajoči se mehanski stres pa vpliva dodatno na neutrofilno vnetje v dihalnih poteh. Intermitentna hipoksemija vodi tudi v fibroziranje in preoblikovanje dihalnih poti s Th1 vnetjem in dodatnim oksidativnim stresom, to vodi v tanjšanje bazalne membrane in je verjetno razlog za neodzivnost na terapijo. (17)

VPLIV ASTME NA OBSTRUKTIVNO APNEJO V SPANJU

V patogenezi OSA pri astmatikih so pomembni trije dejavniki tveganja in sicer kronični rinitis, debelost in GERB. Rinitis je pogost pri astmi – 80-90% astmatikov ga ima. Rinitis je zaradi posredne zožitve zgornje dihalne poti na nivoju nosu dejavnik tveganja za višji AHI in je tudi dejavnik tveganja za OSA pri astmatikih. (17) Rinitis in astma lahko vodita v težjo OSA. Bolniki z OSA in astmo imajo pogosteje alergijski rinitis. (18) Debelost je glavni rizični dejavnik, ki povezuje astmo in OSAS. Bolniki z astmo se pogosteje zredijo, ker so manj telesno aktivni in prejemo oralne kortikosteroide, poleg tega so zaradi razdrobljenega spanca pogosteje bolj utrujeni preko dneva. Pri bolnikih s slabo nadzorovano astmo in debelostjo, trebušno maščevje in razrahljanje gastroezofagealnega stika lahko vodita v gastroezofagealni refluks, ta pa lahko povzroča spazem mišičja zgornje dihalne poti, edem, vnetje sluznice in posledično OSA. (17)

Poleg opisanih mehanizmov obstajajo tudi neodvisni dejavniki, ki pri astmatiku lahko povzročajo OSA. Astmatsko vnetje, tako lokalno kot sistemsko, lahko preko perifernih in centralnih kemoreceptorjev destabilizira dihanje. Ob tem zaradi dolgotrajne rabe inhalacijskih kortikosteroidov pride do anatomskih sprememb v zgornji dihalni poti – disfunkcija mišičja jezika ter depoziti maščevja v vratu in jeziku, kar vodi v OSA. (17).

ZAKLJUČEK

OSA je pri bolnikih s težko astmo verjetno zelo pogosta in pomeni pomemben dejavnik tveganja za slabši nadzor nad astmo, hitrejši upad FEV₁, slabšo kvaliteto življenja, večje tveganje za hospitalizacijo. OSA preko različnih mehanizmov poveča tveganje za slabši nadzor nad astmo. Obratno pa astma lahko poslabšuje OSA in jo morda lahko tudi povzroča preko posrednih mehanizmov. Z zdravljenjem OSA vplivamo na zmanjšanje simptomov astme in izboljšamo tudi objektivne kazalce urejenosti astme.

LITERATURA

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: THE HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2015;3(4):310–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
2. Ragnoli B, Pochetti P, Raie A, Malerba M. Interrelationship Between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Severe Asthma: From Endo-Phenotype to Clinical Aspects. *Front Med*. 2021;8(June):1–8.
3. Šuškovič S, Camlek T, Gril M, Hudoklin I, Klobučar A, Koren I, et al. Izvirni članek / Original article Prevalenca astme pri odraslih v Sloveniji Prevalence of asthma in adults in Slovenia. :451–7.
4. GINA committee. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 Update [Internet]. Global Initiative for Asthma. 2022. p. 225. Available from: <http://www.ginasthma.org>
5. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AE, Harlev D. Difficult-to-Control Asthma and Obstructive Sleep Apnea. 2003;40(8):865–71.
6. Jy J, Jg M. Chapter 1 – Asthma and Cystic Fibrosis / 45 Prevalence of obstructive sleep apnea – hypopnea in severe versus moderate asthma Julien JY , Martin JG , Ernst P , et al (McGill Univ , Quebec , Canada ; et al) Background .— Previous studies have suggested a. 2009;45–7.
7. Guven SF, Dursun AB, Ciftci B, Erkeköl FO, Kurt OK. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with difficult-to-treat asthma. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2014;32(2):153–9.
8. Alanazi TM, Alghamdi HS, Alberreer MS, Alkewaibeen AM, Alkhalefah AM, Omair A, et al. The prevalence of sleep disturbance among asthmatic patients in a tertiary care center. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–7.
9. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López-Viña A, Picado C, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;72(5):802–12.
10. Wang TY, Lo YL, Lin SM, Huang C Da, Chung FT, Lin HC, et al. Obstructive sleep apnoea accelerates FEV1 decline in asthmatic patients. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):1–6.
11. Kauppi P, Bachour P, Maasilta P, Bachour A. Long-term CPAP treatment improves asthma control in patients with asthma and obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* [Internet]. 2016;20(4):1217–24.
12. Ulukavak T, Ciftci B, Firat S, Kokturk O, Turktas H. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. 2005;529–34.
13. Rogers L. Role of Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux in Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin NA* [Internet]. 2016;36(3):461–71.
14. Oka S, Goto T, Hirayama A, Faridi K, Hasegawa K, Prefectural O, et al. HHS Public Access. 2021;124(May 2018):165–70.
15. Teodorescu M, Broytman O, Curran-Everett D, Sorkness RL, Crisafi G, Bleecker ER, et al. Obstructive sleep apnea risk, asthma burden, and lower airway inflammation in adults in the severe asthma research program (SARP) II. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2015;3(4):566–575.e1.
16. Taillé C, Rouvel-Talleg A, Stoica M, Danel C, Dehoux M, Marin-Esteban V, et al. Obstructive sleep apnoea modulates airway inflammation and remodelling in severe asthma. *PLoS One*. 2016;11(3):1–12.
17. Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I, Siddiqi A, Teodorescu M. CONCISE TRANSLATIONAL REVIEW Asthma and Obstructive Sleep Apnea Overlap : What Has the Evidence Taught Us ? 2020;201:1345–57.
18. Lin JL, Feng XK, Zhang DM, Sun HY. Clinical features and risk factors in patients with asthma complicated with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a hospital-based study. *Sleep Breath*. 2021;25(1):339–45

BIOLOŠKA ZDRAVILA PRI BOLNIKI S KOPB – NAŠE IZKUŠNJE

Irena Šarc, Peter Kopač

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

IZVLEČEK

Akutna poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) so značilnost te bolezni ter povzročajo večjo obolevnost in umrljivost bolnikov. Ključni cilj pri zdravljenju KOPB je zmanjšati število in resnost poslabšanj. Pri eozinofilnem fenotipu KOPB, ki je prisotno pri do 40% bolnikov, je prisotno povečano eozinofilno vnetje v sputumu in krvi. Eozinofilno vnetje je dobro odzivno na zdravljenje s glukokortikoidi. Zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi zmanjšuje tveganje za poslabšanja KOPB pri bolnikih s povišano ravno eozinofilcev v krvi. Kljub zdravljenju s trojno inhalacijsko terapijo ima približno 30 do 40 % bolnikov še naprej poslabšanja KOPB. V skrbno izbrani podskupini bolnikov z eozinofilno KOPB, pri katerih vztraja nagnjenost k poslabšanjem kljub trojni inhalacijski terapiji, lahko zdravljenje z antieozinofilnimi (anti-IL 5) monoklonski protitelesi pomembno zniža tveganje za poslabšanja in potrebo po zdravljenju z oralnimi glukokortikoidi. V raziskavi naših izkušenj se je v majhni skupini bolnikov s KOPB 60% bolnikov dobro odzvalo in imelo jasne klinične koristi anti-IL 5 zdravljenja. Za pojasnitev mesta anti-IL 5 pri zdravljenju KOPB so potrebne nadaljnje raziskave, ki bodo boljše opredelile lastnosti bolnikov in kazalce, kateri bolniki se dobro odzivajo na zdravljenje z anti-IL 5.

KLJUČNE BESEDE KOPB, mepolizumab, eozinofilci, poslabšanja KOPB

UVOD

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je pogosta bolezen, največkrat povzročena z dolgoletnim kajenjem cigaret, za katero je značilna napredujoča obstruktivna motnja ventilacije, kronično vnetje v pljučih ter pojav trajnih respiratornih simptomov in akutnih poslabšanj. Akutna poslabšanja kronične obstruktivne pljučne bolezni (AEKOPB) so značilnost te bolezni ter povzročajo večjo obolevnost in umrljivost.(1) AEKOPB povzročajo napredovanje bolezni, slabšo kakovost življenja in so povezani s povečano porabo zdravstvenih storitev in povečanimi stroški. Ključni cilj pri zdravljenju KOPB je zmanjšati število in resnost poslabšanj. Pomemben sprožilec poslabšanj so okužbe (2), del poslabšanj pa je intrinzičnih, pogosto izmerimo povišano vrednost eozinofilcev v krvi in izmečku.

Trenutno veljavne smernice svetovne pobude za KOPB (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD) za zdravljenje KOPB priporočajo trojno inhalacijsko zdravljenje, ki vključuje kombinacijo inhalacijskih glukokortikoidov, dolgodelujočih β_2 -agonistov ter dolgodelujočih antagonistov muskarinskih receptorjev pri bolnikih s pogostimi poslabšanji in vrednostjo eozinofilcev v krvi nad $300/\mu\text{l}$ oz. po presoji tudi pri bolnikih z eozinofilci med 100 in $300/\mu\text{l}$. (3) Kljub zdravljenju s trojno inhalacijsko terapijo ima približno 30 do 40 % bolnikov še naprej zmerna ali huda poslabšanja KOPB.

FENOTIPI IN ENDOTIPI KOPB

KOPB je heterogena bolezen z različnimi kliničnimi slikami (fenotipi) in patobiološkimi mehanizmi (endotipi). V znanstveni literaturi se pojavljata znotraj KOPB med drugim fenotip prekrivanja KOPB in astme ter fenotip eozinofilne KOPB kot dve ločeni entiteti. Pri opredeljevanju endotipov stabilne KOPB so raziskave razkrile različne vzorce vnetja v pljučih: bolniki s prevlado eozinofilcev v dihalnih poteh, bolniki s prevlado nevtrofilnega vnetja ter tretja skupina bolnikov s KOPB z mešanim granulocitnim vnetjem dihalnih poti. (4) Nevtrofilna KOPB je najpogostejši vnetni fenotip. Pri do 40 % bolnikov s KOPB je prisotno povečano eozinofilno vnetje v sputumu in krvi (5). Eozinofilni fenotip je opredeljen kot število eozinofilcev v periferni krvi 2 % ali več, kar ustreza približno 150 do 200 eozinofilcev/ μL .(5) Število eozinofilcev v periferni krvi je povezano s tveganjem bolnikov za poslabšanja KOPB. Eozinofilno vnetje je dobro odzivno na zdravljenje z glukokortikoidi, zato ne preseneča, da je na tveganje za poslabšanja KOPB mogoče ugodno vplivati z zdravljenjem z inhalacijskimi glukokortikoidi, v času akutnega poslabšanja pa bolnike uspešno zdravimo s sistemskimi glukokortikoidi.

S podobnim pristopom analize vnetnih vzorcev kot pri stabilni KOPB so tudi za poslabšanja KOPB opredeljeni štirje biološki profili: "provnetna poslabšanja", povezana z bakterijami, "Th1 poslabšanja", povezana z virusi, "Th2 poslabšanja", povezana z eozinofilijo, in četrta skupina, ki je bila označena kot "malo-vnetna". (4) Tudi za poslabšanja velja, da je učinkovitost posameznega načina zdravljenja (protimikrobno ali glukokortikoidno zdravljenje) odvisna od tipa vnetnega profila poslabšanja.

ANTIEOZINOFILNA BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE KOPB

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, ki zmanjšuje število eozinofilcev v krvi in tkivih z blokiranjem interlevkina 5 (IL-5); učinkuje tako, da se veže na prosti IL-5. IL-5 je ključni citokin pri uravnavanju rasti, diferenciacije, aktivacije in preživetja eozinofilcev. (6) Pri bolnikih s težko eozinofilno astmo je bilo ugotovljeno, da je zdravljenje z mepolizumabom povezano s pomembno nižjo stopnjo poslabšanj in simptomov ter z izboljšanjem kakovosti življenja. Benralizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti alfa verigi receptorja za IL-5 (IL-5R α), ki preprečuje vezavo in učinke IL-5. (7) Poleg tega se to protitelo veže na receptorje na celicah NK, makrofagih in nevtrofilcih ter sproža od protitelesa odvisno, s celicami posredovano citotoksičnost tako pri eozinofilcih v obtoku kot tudi v tkivih. To dvojno delovanje benralizumaba povzroči skoraj popolno, hitro in trajno izničenje eozinofilcev, ki je veliko večje od tistega, ki ga povzročijo druga monoklonska protitelesa, usmerjena na pot IL-5, kot sta mepolizumab in reslizumab. (8)

DOSEDANJE RAZISKAVE

Eozinofilno vnetje je tisti del bolezni pri KOPB, na katerega lahko vplivamo z zdravljenjem z glukokortikoidi in pri težjih bolnikih z antieozinofilno biološko terapijo. Učinki teh zdravil pri KOPB so bili različni, izvedenih je bilo nekaj klinični raziskav. Učinke mepolizumaba pri bolnikih s KOPB z zmernimi do hudimi poslabšanji so raziskovali v dveh randomiziranih raziskavah; v prvi so bili bolniki razvrščeni glede na vrednosti eozinofilcev v periferni krvi (METREX) in v drugi, v kateri so vsi bolniki imeli eozinofilni fenotip, definiran kot število krvnih eozinofilcev $\geq 150/\mu\text{L}$ ob presejanju ali $\geq 300/\mu\text{L}$ kadar koli v preteklem letu (METREO). (6) Pri bolnikih z eozinofilnim fenotipom je bila povprečna letna stopnja zmernih ali hudih poslabšanj nižja pri mepolizumabom v obeh raziskavah, kar je bilo statistično pomembno le v raziskavi METREX ($p=0,04$). Mepolizumab 100 mg zmanjša stopnjo zmernih ali hudih poslabšanj za 19 % pri osebah s številom eozinofilcev vsaj $150/\mu\text{L}$. Večji učinek

mepolizumaba so zaznali pri bolnikih z večjim številom eozinofilcev v krvi ob vključitvi (zmanjšanje poslabšanj za 23%).

Podobne rezultate so dobili tudi v dveh raziskavah z benralizumabom pri bolnikih s KOPB, ki so imeli povišano število eozinofilcev v krvi (≥ 220 celic/ μ l) in zmerna ali huda poslabšanja v zadnjih 12 mesecih - raziskavi GALATHEA in TERRANOVA. (7) V obeh raziskavah je bilo letno tveganje za zmerna in huda poslabšanja KOPB nižje z benralizumabom, vendar statistična pomembnost skupne analize ni bila dosežena. V podanalizi je benralizumab v odmerku 100 mg pomembno zmanjšal pogostost hudih poslabšanj, ki zahtevajo hospitalizacijo, za 37%. Benralizumab v odmerku 10 mg pa je zmanjšal stopnjo hudih poslabšanj, ki zahtevajo hospitalizacijo, za 32%. Benralizumab ni vplival na kakovost življenja ali umrljivost. Zdravljenje z mepolizumabom in benralizumabom je bilo v vseh opravljenih raziskavah varno, brez zaznanih resnih neželenih dogodkov ali neželenih učinkov.

V naknadni analizi raziskav METREO in METREX so ugotovili, da so imeli večji učinek zdravljenja z mepolizumabom bolniki z višjim številom eozinofilcev pred vključitvijo; dodatno se je pokazalo tudi, da zdravljenje z mepolizumabom vpliva predvsem na zmanjšanje poslabšanj, zdravljenih s sistemskimi glukokortikoidi, ne pa na tista, zdravljena z antibiotiki. To kaže na morebiten različen odziv na mepolizumab glede na vzrok poslabšanja (mikrobni ali nemikrobni). Tudi znotraj učinka na znižanje št. poslabšanj, ki so zahtevala zdravljenje s sistemskim glukokortikoidom, je bil učinek tem večji, čim višje je bilo število eozinofilcev pred vključitvijo.

Te ugotovitve kažejo, da eozinofilno vnetje prispeva k poslabšanju KOPB, vendar ne tako izrazito kot pri bolnikih s težko eozinofilno astmo, kjer je tarčno zdravljenje eozinofilnega vnetja z biološkimi zdravili korenito spremenilo klinično prakso. Nedavno izvedena Cochranova metanaliza učinka anti-IL5 na bolnike s KOPB (vključenih 6 raziskav bolnikov s KOPB) je ugotovila, da je zdravljenje lahko učinkovito v skupini zelo izbranih bolnikov s KOPB. (9) Raziskave so pokazale, da se niso vsi bolniki odzvali z zmanjšanjem števila poslabšanj na enak način. Patogenetski procesi v ozadju posameznih endotipov KOPB zaenkrat niso zadostno pojasnjeni in opredeljeni, kar nam onemogoča učinkovito identifikacijo tistih bolnikov, ki se bodo ugodno odzvali na zdravljenje, sploh glede na visoke stroške tega zdravljenja.

NAŠE IZKUŠNJE

Od leta 2020 smo dobro opredeljene bolnike s KOPB in verjetno astmo, ki so bili izrazito nagnjeni k poslabšanjem in/ali odvisni od oralnih glukokortikoidov za vzdrževanje stabilnosti bolezni ter so imeli hkrati zabeleženo vrednost krvnih eozinofilcev nad 300/mcl za poskusno obdobje 6 mesecev po predhodni predstavitvi na obstruktivnem konziliju zdravili z mepolizumabom (100mg). Bolniki so v preteklosti kadili vsaj 20 zavojčkov let in imeli na HRCT pljuč opisan emfizem. Po 6 mesecih zdravljenja z mepolizumabom smo bolnike ponovno ocenili glede nagnjenosti k poslabšanjem in potrebe po zdravljenju z oralnimi glukokortikoidi.

Lastnosti bolnikov so navedene v Tabeli 1. Od 12 vključenih bolnikov se je 7 bolnikov dobro odzvalo na zdravljenje z mepolizumabom. Pri bolnikih s pogostimi poslabšanji je pri 4 bolniki prišlo do popolne stabilizacije bolezni, pri 2 bolnikih se je pogostost poslabšanj zelo zmanjšala, pri 1 bolnici smo lahko ukinili oralne glukokortikoide in TZKD. V skupini bolnikov, ki se niso odzvali na zdravljenje, pri 2 bolnikih odmerka oralnih glukokortikoidov nismo mogli znižati, pri drugih 3 bolnikih pa se bolezen glede nagnjenosti k poslabšanjem ni izboljšala. Pri odzivnih bolniki je prišlo tudi do statistično pomembnega izboljšanja FEV1 (+ 120 ml, p 0,04). Pri vseh bolnikih se je raven eozinofilcev z zdravljenjem pomembno znižala. Pri dve bolnicah, ki se nista odzvali na zdravljenje, smo izmerili izrazito povišano vrednost TSLP. Odzivni bolniki se od neodzivnih bolnikov niso statistično razlikovali glede na raven eozinofilcev in TSLP v krvi, FeNO, celokupne IgE, starost ali parametre pljučne funkcije.

Ugotovili smo, da mepolizumab v skupini dobro izbranih bolnikov s KOPB in z višjo ravni eozinofilcev v krvi lahko zelo ugodno vpliva na njihovo nagnjenost k poslabšanjem ali zelo zmanjša kumulativno izpostavljenost oralnim glukokortikoidom; v našem vzorcu se je ugodno odzvalo 60% bolnikov. Naš rezultat poudarja pomen dobre fenotipizacije bolezni pri KOPB in identifikacije bolnikov, ki bi lahko imeli korist antieozinofilnega biološkega zdravljenja. Ključno je tudi spremljanje bolnikov in ukinitvev zdravljenja, če kliničnih ciljev nismo dosegli.

ZNAČILNOSTI	VSI	RESPONDERJI	NONRESPONDERJI	P
N št. bolnikov	12	7	5	
SPOL (ženske) %	75	71	80	NS
STAROST	68	69	66	NS
ITM	27,5	27	29	NS
FEV1 ml PRED	1029	1210	780	NS
FEV1 %	42	49	33	NS
DLCO %	56	61	50	NS
FEV1 ml PO	1147	1330	825	NS
Δ FEV1 ml	97	123	52	<0,05
Eozinofilci/μl MAX	820	825	810	NS
Eozinofilci/μl PRED	291	204	414	NS
Eozinofilci/μl PO	60	46	77	NS
FeNO ppb	74	87	57	NS
Celokupni IgE	205	250	106	NS
TSLP, srednja v.	40	28	68	NS
IGK, odmerek	1100	1100	1150	NS
Poslabšanja PRED	4,3	5	3	NS
Poslabšanja PO	1,1	0,6	2	<0,05

Tabela 1. Značilnosti bolnikov zdravljenih z anti-IL 5

ZAKLJUČEK

Kljub maksimalnemu inhalacijskemu zdravljenju pri znatnem delu bolnikov s KOPB vztraja nagnjenost k poslabšanjem, kar pomembno vpliva na njihovo obolevnost in kakovost življenja. Bolniki z eozinofilnim vnetnim fenotipom in pogostimi poslabšanji imajo potencialno lahko korist od antieozinofilnega biološkega zdravljenja. Za opredelitev mesta zdravljenja z anti-IL 5 pri obravnavi KOPB v klinični praksi so potrebne nadaljnje raziskave, ki bodo bolje opredelile lastnosti bolnikov in kazalce, kateri bolniki se dobro odzivajo na zdravljenje z anti-IL 5. V naši raziskavi se na majhnem vzorcu bolnikov raven eozinofilcev ali TSLP v krvi nista izkazala kot dobra napovednika odziva.

LITERATURA

1. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370(9589):786-796.
2. Ko FW, Chan KP, Hui DS, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016;21(7):1152-1165.
3. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
4. Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1900651
5. David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021;76(2):188-195.
6. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1613-1629.
7. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al; GALATHEA Study Investigators; TERRANOVA Study Investigators. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381:1023-1034
8. Dávila González I, Moreno Benítez F, Quirce S. Benralizumab: A New Approach for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(2):84-93.
9. Donovan T, Milan SJ, Wang R, Banchoff E, Bradley P, Crossingham I. Anti-IL-5 therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 ;12(12):CD013432.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI ALERGIJE PRI OSEBAH S POZITIVNIM KOŽNIM TESTOM Z ALERGENOM MAČKE

Ariana Šuligoj¹, Eva Uršič Plaznik², Mitja Košnik^{1,2}

¹Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Med bolniki, napotenimi na teste takojšnje preobčutljivosti, pogosto ugotovimo pozitiven rezultat kožnih vbodnih testov z alergenom mačke. Klinične slike teh pacientov pa se med seboj precej razlikujejo – od takšnih, ki ob stiku z mačko sploh nimajo težav, do takšnih, pri katerih se težave pojavijo ob tesnejšem stiku z mačko, do takšnih, ki občutijo simptome že ob minimalni izpostavljenosti (npr. ob prihodu v prostor, kjer je bila mačka).

V raziskavi želimo ugotoviti, kako pogosto je senzibilizacija z alergenom mačke klinično pomembna, kakšna mora biti izpostavljenost alergenu, da bolnik čuti simptome, kateri so simptomi, ki kažejo na klinično pomembno senzibilizacijo ter težo alergije. Zanima nas, kako pogosto pri tej alergiji pride v poštev zdravljenje s specifično imunoterapijo.

METODE

V raziskavo smo povabili ambulantne bolnike Klinike Golnik s pozitivnim kožnim testom z alergenom mačke. Analizirali smo njihove anamnestične podatke v zvezi z alergijo za mačko. Preiskovance smo nato razdelili v štiri fenotipe, in sicer: 1) brez težav ob stiku z mačko, 2) težave ob stiku z mačko, 3) simptomatika v prostoru, kjer je bila pred kratkim mačka in 4) simptomatika v stiku z osebo, ki ima mačko.

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 354 bolnikov. Senzibilizacija je bila klinično pomembna pri 75% bolnikov. 25% je imelo težave zgolj ob stiku z mačko, 40% že v prostoru, kjer je bila mačka, 10% pa že v stiku z osebo, ki ima doma mačko. Graf 1 prikazuje, kolikšen delež simptomov je prisotnih pri posameznem fenotipu bolnikov. Bolniki so kot najpogostejše simptome navajali kihanje (223 oseb),

srbeče oči (215 oseb), izcedek iz nosu (205 oseb) in mašenje nosu (194 oseb). Simptomatike praskanja v grlu (121 oseb), težav s spanjem (103 osebe), s kašljem (58 oseb), dušenjem (78 oseb) ali urtikami na koži (113 oseb) je bilo manj. Nekaj bolnikov je imelo hude simptome, kot npr. težave s spanjem (8 oseb) in dušenje (5 oseb), že pri stiku z osebo, ki ima mačko.

ZAKLJUČEK

Glede na našo analizo je pomemben delež pacientov navajal simptomatiko že ob stiku z osebo, ki ima mačko ali v prostoru, kjer je bila pred kratkim mačka. Slednji bolniki se izpostavljenosti alergenu za mačko ne morejo zavestno izogniti, kot to lahko storijo tisti, pri katerih se težave pojavijo šele ob tesnejšem stiku z mačko. Delež bolnikov, ki ima hude simptome že pri stiku osebe, ki ima mačko, ni zanemarljiv.

ZANESLJIVOST ISAC MIKROMREŽE PRI UGOTAVLJANJU PREOČUTLJIVOSTI ZA LATEKS

Eva Uršič Plaznik.¹, Urška Bidovec-Stojković¹, Mitja Košnik²

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

UVOD

V diagnostiki alergije za lateks (NRLA) uporabljamo kožne vbodne teste in merjenje specifičnih IgE za lateks. Zaradi navzkrižne reaktivnosti (profilini, ogljikohidratni epitopi) lahko ugotovimo pozitiven rezultat sIgE za lateks tudi pri pacientih brez klinične preobčutljivosti. Preiskava ISAC mikromreže omogoča določanje neglikoziliranih rekombinantnih komponent, s čimer pomaga pri razumevanju navzkrižne reaktivnosti in razločevanju klinično pomembne alergije od klinično malo pomembne senzibilizacije. Za najpomembnejše biomarkerje klinično pomembne NRLA so se izkazali rHev b 5, 6, 1 in 3. Senzibilizacija za profilin (rHev b 8) največkrat ni klinično pomembna. Pri pacientih z NRLA je pogost sindrom lateks-sadje, navzkrižna preobčutljivost prek različnih epitopov lateksa.

METODE

V raziskavo smo vključili bolnike, obravnavane na Kliniki Golnik, pri katerih smo ugotovili pozitivne sIgE za lateks z metodama ImmunoCAP (Thermo Fisher) ali z mikromrežo ISAC (Thermo Fisher). Primerjali smo rezultate laboratorijskih testov senzibilizacije za lateks in klinično sliko. Prva skupina so bili bolniki, katerim smo ob kliničnem sumu NRLA ugotovili pozitivne sIgE za lateks z metodo ImmunoCAP (Thermo Fisher). Druga skupina so bolniki, pri katerih smo z mikromrežo ISAC (Thermo Fisher), opravljeno zaradi drugih indikacij, naključno ugotovili sIgE proti vsaj enemu epitopu lateksa. Pri bolnikih, ki so imeli pozitiven rezultat z vsaj enim epitopom lateksa v testu ISAC, smo izmerili tudi sIgE proti naravnemu lateksu z metodo ImmunoCAP.

REZULTATI

Od 1. 2009 do aprila 2022 smo opravili 817 preiskav ISAC mikromreže. Pozitivne sIgE proti vsaj eni komponenti lateksa smo ugotovili pri 46 pacientih. Pri 34 smo od sIgE proti komponentam lateksa beležili izolirano senzibilizacijo za profile, pri 12 so bili prisotni sIgE (tudi) za druge rekombinantne komponente lateksa. Telefonsko smo kontaktirali 22 bolnikov: 8 (36,4%) jih je navajalo lokalno simptomatiko ob stiku z lateksom, sistemske reakcije pa nihče. 11 (50%) klicanih je navajalo

simptomatiko po nekaterih z lateksom navzkrižnih alergenih: 5 oralni alergijski sindrom po kiviju ali orehu, 1 zamašen nos po kostanju, 1 se kiviju izogiba zaradi znane preobčutljivosti iz otroštva. Med pacienti z monosenzibilizacijo za profilino, ki naj ne bi povzročali sistemskih simptomov, sta 2 navajala izpuščaj po paradižniku, 1 želodčne bolečine po kostanju in krompirju, 1 pa anafilaksijo po banani. 43 pacientom s pozitivnimi sIgE proti vsaj eni komponenti lateksa v ISAC mikromreži smo sIgE proti lateksu izmerili še z metodo ImmunoCAP. Pozitiven rezultat sIgE smo ugotovili pri 32 pacientih (76,2%). Med pacienti, ki so anamnestično navajali simptomatiko ob stiku z lateksom (9 pacientov), je bil delež pozitivnih sIgE za lateks (ImmunoCAP) 77,8%, med tistimi, ki so navajali simptomatiko ob stiku z lateksu navzkrižnimi živili (11 pacientov) pa 81,8%, pri vseh z negativnim izvidom je šlo anamnestično le za lokalne težave. Bolnikov s sumljivo anamnezo NRLA in pozitivnim sIgE za lateks je bilo 10. 5 z izrazito sumljivo anamnezo (anafilaksija ob stiku z izdelki iz lateksa oziroma ob stiku z navzkrižnim alergenom – banano), v tej skupini smo v mikromreži ugotovili pozitiven rezultat pri 4 (rHev b 6). 5 je bilo bolnikov z nekoliko manj značilnimi simptomi (lokalni dermatitis po lateksovih rokavicah oziroma anafilaksija po navzkrižnem alergenju, vendar brez težav z lateksom), pri 1 smo ugotovili senzibilizacijo za rHev b 5 in rHev b 6, pri 1 za rHev b 8.

ZAKLJUČEK

Glede na izkušnje analiziranih bolnikov je naključna ugotovitev sIgE za lateks v mikromreži lahko klinično nepomembna tudi v primeru prisotnih sIgE za komponente, ki naj bi povzročale sistemske reakcije. To lahko povzroči dodatne nejasnosti tekom obravnave in včasih celo nepotrebno izogibanje alergenom. Po drugi strani pa so zaradi nižje občutljivosti mikromreže možne zgrešene senzibilizacije. V skupini pacientov z izrazito sumljivo anamnezo bi namreč z metodo mikromreže zgrešili 20% alergičnih bolnikov. Pri bolnikih, kjer smo primerjali rezultate ImmunoCAP in ISAC, smo ugotovili, da ImmunoCAP zazna tudi bolnike, ki so senzibilizirani samo s profilinom, navzkrižno reagirajočim epitopom, prisotnim v cvetnem prahu in sadju. Pred indikacijo laboratorijskih preiskav določanja sIgE za lateks, interpretacijo izvidov in postavitvijo oz. izključitvijo diagnoze NRLA je tako nujna kritična presoja s skrbnim upoštevanjem anamnestičnih podatkov.

REFERENČNE VREDNOSTI DIAMINOOKSIDAZE V KRVI PRI DIAGNOSTIKI HISTAMINSKE INTOLERANCE

Nina Dorđević¹, Kristina Arih¹, Mitja Košnik^{1,2}, Matija Rijavec²

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Histaminska intoleranca (HIT) nastane zaradi motene razgradnje zaužitih biogenih aminov. Vzrok je najverjetneje zmanjšano delovanje encima DAO, ki katalizira njihovo razgradnjo. DAO se med drugim izraža tudi v terminalnem ileumu, zato lahko njena bazalna koncentracija korelira z integriteto črevesja. Receptorji za histamin so v telesu široko razporejeni, kar botruje pestri klinični sliki HIT. Simptome in znake lahko razdelimo na: gastrointestinalne, kardiovaskularne, kožne, simptome na dihalih, simptome na očeh ter ostale. Diagnostika je zato težavna in temelji na subjektivnem poročanju simptomov. Diagnozo HIT postavimo ob dveh tipičnih simptomih ter ob izboljšanju simptomov ob upoštevanju diete z majhno vsebnostjo biogenih aminov ter z jemanjem antihistaminikov. Kot laboratorijsko metodo za potrditev diagnoze HIT nekateri priporočajo določanje koncentracije encima DAO v krvi, a hkrati obstajajo dvomi, da koncentracija DAO v krvi ne odraža aktivnosti tega encima v črevesju. Poleg tega proizvajalec testa za določanje koncentracije DAO ni navedel, na kakšen način je določil mejne vrednosti. Zato smo v naši raziskavi želeli ugotoviti, kakšna je razporeditev koncentracije DAO v krvi zdravih odraslih ljudi in bolnikov s HIT ter tako opredeliti relevantnost referenčnih vrednosti, ki jih proizvajalec predlaga za postavitev diagnoze HIT. Določili smo specifičnost in občutljivost testa.

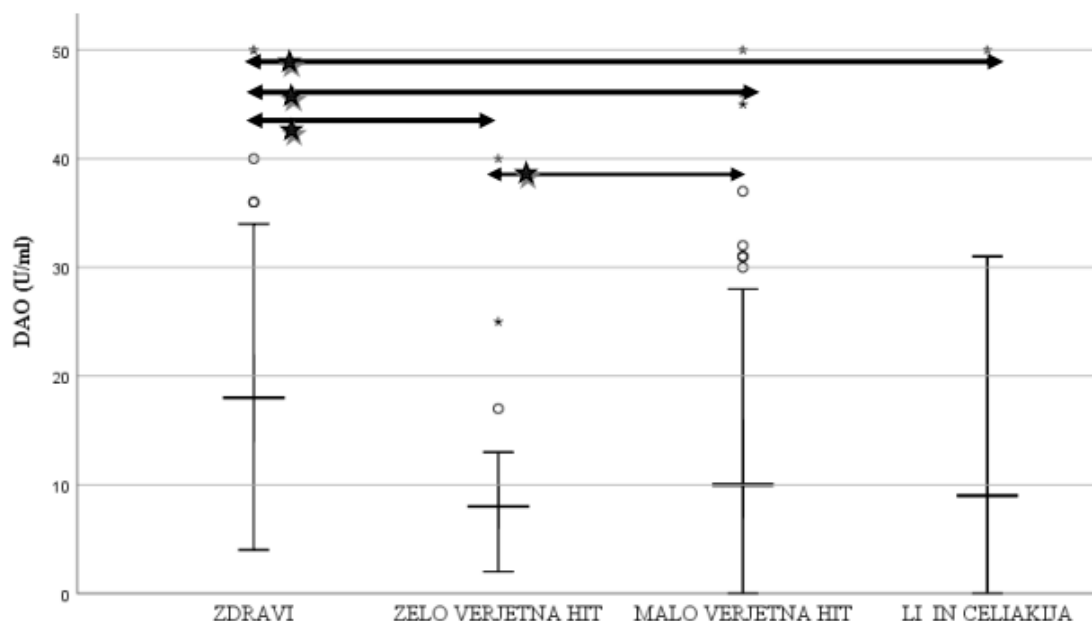
METODE

Preiskovance smo razdelili na skupini bolnikov in skupino zdravih preiskovancev. V bazi podatkov Laboratorija za klinično imunologijo in molekularno genetiko smo poiskali zadnjih zaporednih 300 izmerjenih vrednosti DAO v krvi in ustvarili seznam meritev tistih, za katere smo imeli klinične podatke bolnikov. Na podlagi kliničnih podatkov smo bolnike razdelili v skupini "zelo verjetna HIT" in "malo verjetna HIT". Kot posebno entiteto smo ločili skupino "preiskovanci z LI in celiakijo", pri katerih gre najverjetneje za sekundarno pomanjkanje encima DAO zaradi vnetja črevesne sluznice. Skupino zdravih odraslih smo izbrali iz seznama zaposlenih na Kliniki Golnik, in so bili po starosti in spolu primerljivi skupini bolnikov. Določanje DAO v serumu smo izvedli s pomočjo encimsko-immunskega testa ELISA in seta reagentov IDK DAO ELISA (Immunodiagnostik AG, Nemčija). S pomočjo ROC

krivulje smo preverili in ovrednotili specifičnost ter občutljivost testa pri potrditvi HIT, diskriminativnost pa preverili s primerjavo površine pod krivuljo (AUC). Za zelo diskriminativen test smo upoštevali površino pod krivuljo vsaj 90%, pri vrednostih med 50 – 70% pa smo test ovrednotili kot malo diskriminativen.

REZULTATI

Ugotovili smo statistično pomembno razliko v koncentraciji DAO med skupinami: "zdravi preiskovanci in "zelo verjetna HIT", "zdravi preiskovanci" in "malo verjetna HIT", "zdravi preiskovanci" in "preiskovanci z LI in celiakijo" ter "zelo verjetna HIT" in "malo verjetna HIT" (vse $p < 0,01$, Mann Whitney test). Pri izračunu specifičnosti in občutljivosti testa smo upoštevali dve različni meji, ki se pojavljata v literaturi. Vrednosti pod 10 U/mL proizvajalec testa navaja kot znižane, vrednosti pod 3 U/mL pa kot močno znižane. Pri meji 10 U/mL je specifičnost testa 92% ter občutljivost 71%. Pri meji 3 U/ml je specifičnost testa 100%, občutljivost pa 2%. Diskriminatorna koncentracija DAO, ki najbolje loči med skupino "zdravi preiskovanci" in "zelo verjetna HIT" določena z ROC analizo je 13,5 U/mL. Občutljivost testa je pri tej vrednosti je 93 % (95% CI, 81 % – 97 %) ter specifičnost 76% (95% CI, 63 % – 86 %). Površino pod krivuljo (AUC) je 0,872 (95% CI, 0,79 – 0,95). Test pri tej vrednosti dobro loči med skupino zdravih asimptomatskih oseb in skupino oseb z veliko verjetnostjo za HIT. Diskriminatorna koncentracija DAO, ki najbolje loči med skupinama "zelo verjetna HIT" in "malo verjetna HIT" je 9,5 U/mL. Občutljivost testa pri tej vrednosti je 71 % (95% CI, 56 % – 82 %) ter specifičnost 61 % (95% CI, 54 % – 67 %). Površina pod krivuljo (AUC) je 0,667 [95% CI: 0,583 – 0,751] diskriminativnost testa je majhna.



Slika 6: primerjava razporeditev vrednosti DAO med skupinami "zelo verjetna HIT", "malo verjetna HIT", "zdravi preiskovanci" ter skupino "preiskovanci z LI in celiakijo. Legenda: Zgornje črte s puščicami ponazarjajo skupini med katerima je bila ugotovljena statistično pomembna razlika. Zvezdica označuje $p < 0,01$ (Mann Whitney test). Daljša vodoravna črtica prikazuje mediano, krajši vodoravni črtici pa interkvartilni razmik.

ZAKLJUČKI

Podatki govorijo v prid slabe točnosti testa za ločevanje med simptomatskimi osebami, ki nimajo HIT in simptomatskimi osebami, ki HIT zelo verjetno imajo. Meja 10 U/mL, ki jo je postavil proizvajalec, je primerna za ločevanje med zdravimi/asimptomatskimi osebami in osebami, ki imajo zelo verjetno HIT. Vendar ločevanje asimptomatskih oseb od bolnikov s HIT za klinično prakso nima velikega pomena. Sklepamo, da je test merjenja koncentracije DAO v krvi kot samostojna metoda neustrezen za namen diagnostike HIT in svetujemo njegovo uporabo le kot dopolnilno metodo v kombinaciji s kliničnimi komponentami: simptomi in znaki HIT, preizkusom z dieto z nizko vsebnostjo biogenih aminov ter preizkusom z rednim jemanjem antihistaminikov.

ANALIZA BOLNIKOV S TRAHEOBRONHOMALACIJO NA KLINIKI GOLNIK

Anja Ilovar Bezjak¹, Igor Požek¹, Irena Šarc^{1,2}

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

UVOD

Traheobronhomalacija (TBM) je bolezen velikih dihalnih poti, pri kateri pride do dinamičnega zoženja lumna traheje in bronhov predvsem v izdihu. Glede na anatomsko lokacijo ločimo: traheomalacijo (prizadeta traheja - TM), traheobronhomalacijo (TBM), kadar sega v enega ali oba glavna bronha, ter bronhomalacijo (BM), ko so prizadeti bronhi, traheja pa ne. T(B)M povzroča simptome kot so kašelj, težko dihanje, piskanje T(B)M lahko napačno zdravimo kot astmo ali kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB), lahko pa T(B)M spremlja druge bolezni dihalnih poti, ko prispeva k nesorazmerno hujšim simptomom. T(B)M je bila v nekaterih dosedanjih raziskavah povezana z gastroezofagealno refluksno boleznijo (GERB) in jemanjem višjih odmerkov inhalacijskih glukokortikoidov. Mehanizem nastanka T(B)M pri odraslih ni dokončno pojasnjen. Diagnozo postavimo s pomočjo dinamične CT preiskave prsnega koša ter bronhoskopije. Namen naše raziskave je opisati klinične, laboratorijske in radiološke značilnosti bolnikov s T(B)M.

METODE

Opravili smo retrospektivno raziskavo bolnikov, obravnavanih na Kliniki Golnik v obdobju med marcem 2014 in julijem 2022. Skupno smo vključili 36 bolnikov. Vključitveni kriterij v raziskavo je bila s CT preiskavo potrjena TM ali/in BM. Izkušen torakalni radiolog je opravil revizijo vseh opravljenih preiskav CT prsnega koša za zagotovitev enotnih kriterijev. Vključili smo bolnike z vsaj 50% zmanjšanjem površine prečnega prereza lumna dihalne poti. Zabeležili smo klinične podatke bolnikov vključno s pridruženimi boleznimi, meritve pljučne funkcije ter laboratorijske vrednosti pomembnih parametrov.

REZULTATI

Bolniki so bili v povprečju stari $71,8 \pm 10,6$ let, 51,4% jih je bilo moškega spola, 71,4% bolnikov je bilo kadilcev ali bivših kadilcev. Povprečen ITM je bil $29,4 \pm 5,2$ kg/m², 40% bolnikov je imelo BMI nad 30 kg/m². 80% bolnikov je imelo postavljeno diagnozo astme, 57% KOPB, 43% bolnikov je imelo fenotip prekrivanja astme/KOPB. Pri 27 (77%) bolnikih je bila opravljena diagnostična poligrafija, od tega smo potrdili obstruktivno spalno apnejo (OSA) pri 77,8% bolnikov (21 oseb), terapijo s pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP/BIPAP) je prejelo 24 (68,4%) oseb. 9 (25,7%) oseb je imelo postavljeno klinično diagnozo GERB, pri 16 (45,7%) pa je bila potrjena hiatalna hernija na CT prsnega koša. Spremljali smo pljučno funkcijo, povprečni FEV1 je bil 1483 ± 771 ml ($61,6 \pm 25,0\%$), FVC 3021 ± 1137 mL ($90,9 \pm 21,8\%$), indeks Tiffenau $50,1 \pm 18,1\%$, izmerjen povprečen FeNO je 62 ± 32 ppb. V laboratorijskih izvidih smo poiskali najvišje število eozinofilcev v krvi, izmerjenih kadarkoli v obdobju spremljanja bolnika, povprečna vrednost je bila 459 ± 424 oziroma $5,0 \pm 3,7\%$. Pri 22 bolnikih smo preverili vrednost celokupnih IgE, ki so znašali 193 ± 235 . Po reviziji CT preiskav je imelo 49% bolnikov znake emfizema, 46% bronhiektazije, 80% sluzne čepke in 94% zadebeljene bronhe.

ZAKLJUČEK

Bolniki vključeni v našo raziskavo so bili v večini kadilci, prekomerno težki, postavljeno so imeli diagnozo astme ali/in KOPB. Pri skoraj polovici bolnikov smo ugotavljali radiološke znake za hiatalno hernijo, večina bolnikov je imela OSA. Pri bolnikih smo ugotavljali razmeroma visoko število eozinofilcev v periferni krvi ter povišane markerje T2 vnetja. Pogostost eozonofilnega fenotipa boleznih dihalnih poti in OSA pri T(B)M dosedaj ni bila opisana. Za opredelitev pomembnosti T2 vnetja, GERB in OSA v etiologiji T(B)M bi bile potrebne nadaljnje raziskave.

FIZIOLOŠKI UČINKI NEINVAZIVNE VENTILACIJE NA IZMENJAVO PLINOV PRI STABILNI KOPB – VPLIV DODAJANJA KISIKA

Jan Bitežnik¹, Irena Šarc^{2,3}

¹Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta Maribor

²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

³Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

UVOD

Pri ventilatorjih za oskrbo na domu dodajamo v aparat kisik z nizkim pretokom, dosežen delež kisika (FiO_2) je odvisen od namernega (ekshalacijski sistem) in nenamernega puščanja zraka med neinvazivno ventilacijo (NIV) ter od mesta dovajanja kisika v sistemu. Raziskave so pokazale, da se najnižji FiO_2 doseže z dodajanje kisika neposredno v aparat. Sodobni ventilatorji za oskrbo na domu kompenzirajo puščanje zraka z večjim pretokom. Pretok se poveča z dodatnim zajemom zraka iz prostora (tj. FiO_2 0,21), tako da brez spreminjanja pretoka O_2 to povzroči znižanje FiO_2 . Sistemi z ekshalacijskim sistemom z odprtim puščanjem («leak port circuit») povzročijo največje znižanje FiO_2 v maski. Malo je kliničnih raziskav, ki bi ocenjevale FiO_2 , dosežen z ventilatorji na domu in primerjala pretoke kisika med TZKD in NIV. Nedavna raziskava, ki je specifično naslovila to vprašanje, je ugotovila, da med NIV pride do pomembnega znižanja FiO_2 v vdihanem zraku v primerjavi s TZKD in ocenila, da je za primerljivo raven FiO_2 potrebno med NIV dodati 2,5x pretoka kisika kot med spontanim dihanjem. V tej raziskavi želimo primerjati pO_2 , ko je kisik dobavljen z nosnim katetrom med spontanim dihanjem s pO_2 , ko je bolnik na NIV.

METODE

V raziskavo smo vključili 9 bolnikov s KOPB s predpisano nočno NIV in TZKD zaradi dihalne odpovedi. Vključili smo bolnike, ki so bili obravnavani v stabilni fazi v ambulantni. Določili smo arterijske pline med spontanim dihanjem in dodajanjem kisika preko binazalnega katetra na pretoku kisika kot v domačem okolju. Zatem smo določili arterijske pline po 30 min NIV na lastnem aparatu na domačih nastavitvah in dodatku kisika v aparat kot ponoči v domačem okolju. Vsi bolniki so podpisali informirano soglasje.

REZULTATI

V končnem vzorcu 9 bolnikov s stabilno KOPB je bila povprečna starost $66,4 \pm 11,2$, delež moških 56 %, povprečen je znašal FEV1 $0,5 \pm 0,1$ L, povprečen BMI $22 \pm 3,9$ kg/m², povprečen pretok dodatka kisika med spontanim dihanjem $1,0 \pm 0,7$ l/min, med NIV $0,8 \pm 0,6$ l/min (p 0,25). Pri vseh aparatih smo kisik dodajali neposredno v aparat, vsi bolniki so uporabljali »vented« maske s sistemom odprtega puščanja. Vrednost pO₂ se ni statistično razlikovala med spontanim dihanjem in NIV ($9,0 \pm 1,1$ vs $9,2 \pm 1,3$ kPa, p 0,68). Med NIV smo ugotavljali nižji pCO₂ kot med spontanim dihanjem ($7,5 \pm 1,67$ vs $6,0 \pm 1,57$ kPa, p<0,0001). Med NIV se je pomembno znižala tudi dihalna frekvenca ($21 \pm 2,8$ /min vs $17,7 \pm 1,9$ /min, p< 0,01).

ZAKLJUČKI

Med NIV smo ugotavljali pomembno nižji pCO₂ in nižjo dihalno frekvenco v primerjavi s spontanim dihanjem. Bolniki so imeli v povprečju enake pretoke dodanega kisika med spontanim dihanjem in NIV, kar pa ni povzročilo pomembnih razlik v oksigenaciji. Zaključkov predhodnih raziskav, da verjetno nižji FiO₂ na enakih pretokih kisika med NIV in spontanim dihanjem negativno vpliva na pO₂ bolnikov s KOPB med NIV, nismo potrdili.

FIBULIN-3 V PLAZMI IN PLEVRALNEM IZLIVU KOT BIOMARKER MEZOTELIOMA

Katja Adamič, Aleš Rozman, Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za bolezni dihal in alergije Golnik

UVOD

Pri bolnikih z azbestno prizadetostjo plevre se lahko tekom dolge latentne dobe razvije mezoteliom. Plevralni mezoteliom ima slabo prognozo zaradi slabega odziva na trenutno znana zdravljenja in tudi zato, ker so bolniki pogosto odkriti v napredovali fazi bolezni. Po poročilih je s pomočjo fibulina-3 v plazmi in pleuralnem izlivu mogoče razlikovati bolnike z mezoteliomom (tudi v začetni fazi bolezni) od tistih z benignim ali malignim pleuralnim izlivom druge etiologije. Namen naše študije je bil preučiti potencial fibulina-3 v plazmi in pleuralnem izlivu kot biomarker mezotelioma.

METODE

V prospektivno študijo smo vključili bolnike z eksudativnim pleuralnim izlivom, pri katerih je bila med januarjem 2013 in oktobrom 2014 na Univerzitetni kliniki Golnik opravljena torakoskopija. Ob torakoskopiji so bili odvzeti vzorci krvi in pleuralnega izliva, v katerih je bila koncentracija fibulina-3 določena z encimsko-immunsko metodo (USCN Life Science). Bolnike z maligno prizadetostjo plevre smo spremljali do smrti, bolnike z benignimi plevritisi pa vsaj tri leta.

REZULTATI

Od 90 bolnikov je bil mezoteliom potrjen pri 32 bolnikih, karcinoma plevre pri 24, benigna bolezen plevre pa pri 34 bolnikih, od slednjih je bila pri 13 bolnikih pleuralna prizadetost posledica izpostavljenosti azbestu. Pri bolnikih z benigno prizadetostjo plevre v povezavi z azbestom smo ugotovili pomembno nižje vrednosti fibulina-3 v plazmi v primerjavi z bolniki z mezoteliomom ($p < 0,02$), karcinoma ($p < 0,03$) in drugimi benignimi boleznimi plevre ($p < 0,05$). Kljub trendu nižjih vrednosti pleuralnega fibulina-3 pri benignih boleznih plevre v primerjavi z malignimi, razlika ni bila statistično značilna.

ZAKLJUČEK

Na podlagi plazemskih vrednosti fibulina-3 lahko ločujemo med bolniki z izpostavljenostjo azbestu in z benigno prizadetostjo plevre ter bolniki z mezoteliomom že v začetnih stadijih bolezni. Razlik med vrednostmi plazemskega fibulina-3 pri mezoteliomu in bolnikih s karcinozo plevre ali benignim plevralnim izlivom druge etiologije ni bilo.

ERITROBLASTI KOT MARKERJI HIPOKSEMIJE PRI BOLNIKIH Z MOTNJAMI DIHANJA V SPANJU

Kristina Zihlerl, Iris Gramc, Irena Šarc, Pika Meško Brguljan

Univerzitetna klinika za bolezni dihal in alergije Golnik

UVOD

Eritroblasti so predhodniki rdečih krvnih celic z jedrom, ki običajno niso prisotni v periferni krvi. Njihovo odkritje v periferni krvi je lahko povezano z obolenji kostnega mozga, pa tudi s kronično hipoksemijo. Podatkov o pojavu eritroblastov kot potencialnih označevalcev kronične intermitentne hipoksemije pri bolnikih z motnjami dihanja v spanju ni. Namen te študije je bil oceniti pojavnost eritroblastov pri bolnikih z motnjami dihanja v spanju in nočno hipoksemijo.

METODE

Za to retrospektivno analizo smo zbrali podatke vseh bolnikov, ki so bili sprejeti na prvo diagnostično polisomnografijo zaradi suma na motnje dihanja v spanju v letu 2020. Vsem bolnikom je bila opravljena kompletna krvna slika (KKS) in izmerjeno število eritroblastov. Medicinski podatki in polisomnografska poročila so bili zbrani iz bolnišnične baze podatkov.

REZULTATI

Končni vzorec je zajemal 279 bolnikov, 157 (56 %) moških, starih 57.1 ± 12.5 let, indeks telesne mase (ITM) 32 ± 6.2 kg/m², 260 (93 %) jih je imelo diagnozo motenj dihanja v spanju, 106 (38 %) hudo spalno apnejo (apneja hipopenja indeks (AHI) $>30/h$), srednji AHI v skupini je bil $29.3/h \pm 21.2/h$. Najpogostejše spremljajoče bolezni so bile arterijska hipertenzija 133 (48 %), sladkorna bolezen 39 (14 %), ishemična bolezen srca 32 (12 %), kronično srčno popuščanje 32 (12 %), atrijska fibrilacija 25 (9 %), astma 36 (13 %) in KOPB 13 (5 %) bolnikov, 15 (6 %) bolnikov je imelo predhodno diagnozo raka in 6 (2 %) bolnikov je imelo predhodno diagnozo policitemije. 35 (13 %) bolnikov je imelo anemijo, 13 (5 %) policitemijo in 18 (6,5 %) je imelo prisotne eritroblaste v periferni krvi. V univariantni logistični regresiji, kjer smo testirali BMI, AHI, desaturacijski indeks $>30/h$, AHI $>30/h$, čas z nasičenostjo kisika pod 90 %, anemijo, KOPB, astmo, kronično srčno popuščanje, predhodno maligno obolenje, je samo kronično srčno popuščanje (OR 3.08, CI 1.02-9.30) napovedalo prisotnost eritroblastov v periferni krvni sliki.

ZAKLJUČKI

Eritroblasti so redko prisotni v periferni krvi bolnikov z motnjami dihanja v spanju in ne napovedujejo niti niso marker hude apneje v spanju. V naši kohorti bolnikov je njihova prisotnost napovedala samo kronično srčno popuščanje.

TEŽAVE BOLNIKOV Z UPORABO PHILIPSOVIH APARATOV ZA PODORO DIHANJU MED SPANJEM OB ODPOKLICU ZARADI RAZGRADNJE IZOLACIJSKE PENE

Nina Frelih, Anja Žargaj, Irena Šarc, Kristina Zihlerl

Univerzitetna klinika za bolezni dihal in alergije Golnik

UVOD

Ob objavi podjetja Philips, da bi lahko zaradi razgradnje izolacijske pene v njihovih aparatih za terapijo s pozitivnim zračnim tlakom (PAP aparati) prihajalo do zdravstvenih težav pri bolnikih, ki uporabljajo PAP aparate, razsežnost problema ni bil znana. Namen te študije je bilo oceniti obseg težav morebiti vezanih na uporabo Philipsovih aparatov pri bolnikih in njihove klinične posledice.

METODE

Od našega nacionalnega Philipsovega ponudnika smo zahtevali, da vsem uporabnikom Philipsovega PAP aparata pošlje vprašalnik o morebitnih zdravstvenih težavah. Bolniki so dobili strukturiran obrazec; v kolikor so obrazec vrnili ponudniku ali nam, smo jih telefonično kontaktirali. Prav tako smo odprli posebno telefonsko linijo, kjer smo bile zdravnice Laboratorija za motnje dihanja v spanju dosegljive za podporo bolnikom. Med telefonskim pogovorom smo glede na naravo poročanih težav presodili ali so potrebne dodatne diagnostične preiskave in se zanje dogovorili. Z bolniki smo praviloma vstopili v kontakt vsaj dvakrat.

REZULTATI

Od 2887 bolnikov na Philipsovih PAP aparatih, ki smo jih predpisali zdravniki Univerzitetne klinike Golnik, se jih je odzvalo 242 (8.3 %), 212 (7.3 %) jih je poročalo o težavah. Povprečna starost bolnikov, ki so se odzvali, je bila 64.4 ± 11.1 let, povprečna uporaba 6.2 ± 1.7 ur na noč, povprečna uporaba 5.2 ± 8.9 let, povprečni apenja-hiponeja indeks ob postavitvi diagnoze $43.5/h \pm 21.2/h$, povprečni ESS 10.8 ± 5.8 . 193 (76.3 %) bolnikov je bilo adherentnih za PAP terapijo (>4 ure na noč v 70 % noči). V primerjavi s tistimi, ki vprašalnika niso vrnili, so se pogosteje odzvale ženske (38.8 % proti 25.4 %, $p < 0.001$).

Bolniki so večinoma poročali o težavah z draženjem zgornjih dihalnih poti - 147 (58 %), kašljem 119 (47 %), glavobolom 99 (39 %), neugodjem v prsah 81 (32 %) in sinuzitisom 52 (21 %). Pri 73 (30 %)

smo smatrali, da bi lahko bile zdravstvene težave potencialno povezane s PAP aparatom. Pri 37 (15 %) smo predlagali prednostno zamenjavo aparata, drugi pa so imeli manj težav ob uporabi bakterijskega filtra. Pri 48 (19 %) bolnikih smo menili, da so bile težave povezane z drugimi deli aparata (vlažilec zraka, maska itd.). Pri 53 (21 %) bolnikih smo opravili dodatne diagnostične preiskave in pri 45 (18 %) ugotovili, da so težave povezane z drugimi obolenji. Pri 85 (35 %) bolnikih ni bilo dejanskih zdravstvenih težav in niso bili potrebni nobeni dodatni ukrepi.

ZAKLJUČKI

Manjšina bolnikov je odgovorila na vprašalnik. Od bolnikov, ki so poročali o težavah z Philipsovimi aparati, je le slaba tretjina potencialno imela težave, povezane z razgradnjo izolacijske pene. Ženske so pogosteje poročale o težavah.

TELEMONITORING BOLNIKOV NA PAP APARATIH V KLINIČNI PRAKSI – KAKO ZANESLJIVO JE PRESEJALNO ORODJE?

Adriana Jurjevec, Brigita Čadež, Irena Šarc, Kristina Ziherl

Univerzitetna klinika za bolezni dihal in alergije Golnik

UVOD

Novejši aparati, ki omogočajo terapijo s pozitivnim zračnim tlakom (PAP aparati) imajo tudi možnost spremljanja na daljavo oziroma telemonitoring. Ponavadi v aplikaciji za sledenje obstaja t.i. presejalna stran, ki nam takoj pokaže kateri bolniki uporabljajo aparat premalo – so neadherentni. V praksi ti podatki niso povsem natančni. Aplikacija ResMed AirView omogoča hitro identifikacijo neadherentnih bolnikov na presejalni strani, hkrati nam omogoča natančen vpogled v uporabo in učinkovitost PAP terapije za zadnje leto dni. Namen te analize je preveriti kako zanesljiva je aplikacija RESMed AIRView v presejanju neadherentnih bolnikov na PAP terapiji.

METODE

V tej retrospektivni analizi smo analizirali podatke iz ResMed AirView aplikacije za bolnike, ki jim je bil predpisan ResMed-ov PAP aparat na Univerzitetni kliniki Golnik. Vključeni so bili vsi bolniki, ki so možnost spremljanja na daljavo uporabljali vsaj eno leto in so bili trenutno aktivni uporabniki. Zbrali smo demografske podatke iz naše medicinske zbirke podatkov in podatke o adherenci, apneja-hipopneja indeksu (AHI) na PAP aparatu in povprečnem času uporabe. Primerjali smo podatke o adherenci in povprečnem času uporabe s presejalne strani z ustvarjenimi natančnimi poročili iz iste programske opreme za zadnjih 30, 90 in 365 dni. Pri primerjavi povprečnega časa uporabe smo tolerirali 20% varianco.

REZULTATI

V analizo je bilo na koncu vključenih 514 bolnikov, 374 moških (73 %), starih $62,4 \pm 11,9$ let. 341 (66 %) bolnikov je bilo glede na presejalno stran adherentnih, s povprečno uporabo PAP aparata $5,0 \pm 2,3$ ure. Pri pregledu podrobnega poročila je bila dobra adherenca (> 4 ure za > 70 % noči) za 30, 90 in 365 dni prisotna pri 71 %, 68 % in 52 % bolnikov, podatki o adherenci pa so se ujemali s podatki na presejalni strani v 86 %, 85 % in 71 %. Občutljivost presejalnih podatkov za adherenco je bila 93 %, 87 % in 68 %, specifičnost pa 72 %, 78 % in 77 %. Povprečna uporaba je bila $5,6 \pm 2,4$, $5,5 \pm 2,4$ in $4,8 \pm 2,4$ ure ter

se je razlikovala od povprečne uporabe na presejalni strani ($p < 0,001$ za vse). V 76 %, 61 % in 54 % se je povprečni čas uporabe v podrobnem poročilu ujemal s časom uporabe javljenem na presejalni strani.

ZAKLJUČEK

Presejalno orodje ResMed Airview kaže dobro občutljivost za adherenco v zadnjih treh mesecih uporabe in zmerno specifičnost v vseh obdobjih. Razlike v povprečni uporabi med presejalno stranjo in natančno izmerjeni povprečni uporabi PAP naprave so pogosto prevelike, da bi se lahko zanašali samo na presejalne podatke.

NATANČNOST IN ZAPLETI PUNKCIJ PLJUČNIH SPREMEMB POD RAČUNALNIŠKO TOMOGRAFIJO: IZKUŠNJE UNIVERZITETNE KLINIKE GOLNIK

Jan Tehovnik, Igor Požek

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

IZHODIŠČE

Punkcija organa pod računalniško tomografijo (CT) je diagnostični postopek za opredelitev omejenih sprememb v pljučih. Trenutno je vzorčenje tkiva torakalne lezije indicirano, kadar predvidena klinična diagnoza ni potrjena z endobronhialno tehniko, obstaja pa velik sum na maligno bolezen. Gre za preiskavo, ki v zadnjih letih pridobiva na pomenu pri potrjevanju malignih obolenj bolnikov, zato smo se odločili njene značilnosti dodatno preiskati.

NAMEN

Želeli smo zagotoviti osnovne podatke o diagnostični točnosti histoloških izvidov in incidenci pnevmotoraksa pri perkutani transtorakalni CT-vodeni igelni biopsiji pljučnih sprememb. Želeli smo preveriti vpliv razdalje od mesta vboda plevre do fokalne spremembe v pljučih na pojav pnevmotoraksa in preveriti vpliv debeline igle in števila odvzetih vzorcev na diagnostično točnost histološkega izvida in pojav pnevmotoraksa.

METODE

V raziskavo smo vključili 334 bolnikov, ki so leta 2020 obiskali Kliniko Golnik z namenom nadaljnje diagnostike sprememb na pljučih. Opravljenih je bilo 338 CT punkcij. Za histološko analizo smo uporabili koaksialne 18G in 20G biopsijske igle z rezalno konico. Na CT slikah smo ugotovili debelino igle, izmerili velikost fokalne spremembe, merili razdaljo od plevre do spremembe in velikost pnevmotoraksa. Zabeležili smo si debelino plasti zraka pri pnevmotoraksu in njegovo zdravljenje. Pnevmtoraks smo spremljali na kontrolnih RTG posnetkih in v BIRPISU preverili potek zdravljenja ter število odvzetih histoloških vzorcev in histološki izvid biopsije. Za statistično analizo podatkov smo uporabili program R. Kot statistično značilne smo upoštevali vrednosti p pod 0,05. Rezultate smo statistično ovrednotili s pomočjo Fisherjevega eksaktnega testa in Mann-Whitney U testa.

REZULTATI

Leta 2020 je bilo na kliniki Golnik opravljenih 338 punkcij pljučnih sprememb pod CT. Preiskavo je opravilo 334 bolnikov, od tega 53,6% moških in 46,4% žensk. Tehnično uspešnih punkcij je bilo 335 (99,1%). Povprečna velikost opazovane spremembe na pljučih je bila $28,1 \pm 19,7$ mm. Patologom smo v pregled poslali 335 vzorcev. Glede na histološki izvid je bilo skupno število malignih diagnoz 256 (76,4%). 51 bolnikov (15,2%) je dobilo diagnozo benigne spremembe. 11 (3,3%) sprememb je bilo sumljivih za maligno bolezen. Za histološke analizo nereprezentativnih vzorcev je bilo 17 (5,1%). Končna diagnoza je bila pri 278 (83,0%) bolnikih maligne, pri 54 (16,1%) bolnikih pa benigne narave. Trije bolniki niso dobili dokončne diagnoze. Občutljivost histološkega izvida CT punkcije, da zazna maligno bolezen je 92,1% (256/278). Diagnostična natančnost je 91% (305/335). Občutljivost histološkega izvida CT punkcije, da zazna maligno bolezen, ki je manjša od 10 mm je 78,8%. Občutljivost za lezije velikosti večje od 11 mm je 93,9%. Pnevotoraks je bil po punkciji prisoten pri 98 (29,0%) preiskovancih. Povprečna debelina plasti zraka je bila na kontrolnem RTG posnetku po punkciji $10,7 \pm 8,7$ mm. Le trije pnevmotoraksi so bili simptomatski. Potrdili smo povezavo med številom vzorcev in diagnostično skladnostjo histološkega vzorca in končnega izvida. Ovrgli smo povezavo med oddaljenostjo pljučne spremembe od plevre in pnevmotoraksom in povezavo med številom odvzetih histoloških vzorcev in pnevmotoraksom. Dokazali smo, da je diagnostična skladnost histološkega in končnega izvida boljša pri debelejših iglah. Povezave med debelino igle in pogostostjo pnevmotoraksa nismo potrdili.

ZAKLJUČKI

V raziskavi smo ugotovili, da je pnevmotoraks ob CT punkciji relativno pogost, vendar redko potrebuje ukrepanje, nanj pa ne vpliva debelina igle, niti število odvzetih vzorcev. Potrdili smo, da sta občutljivost za odkrivanje malignoma in diagnostična točnost visoka, odvisna pa sta od števila odvzetih vzorcev, debeline igle in velikosti pljučne spremembe.

UPORABA EKSPERIMENTALNIH IN BIOINFORMACIJSKIH ORODIJ, ZA IDENTIFIKACIJO EPITOPOV POGLAVITNEGA ALERGENA STRUPA OSE VES V 5

Jerneja Debeljak^{1,2}, Peter Korošec^{1,3}, Julij Šelb^{1,2}, Matija Rijavec^{1,4}, Mitja Košnik^{1,2}, Mojca Lunder³

¹ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

³ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

⁴ Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta

UVOD

Odkar smo se za boljše razumevanje alergijskih reakcij začeli poglobljati v strukturo molekul alergena in dinamiko interakcij antigena s protitelesi, je identifikacija epitopov postala tarča zanimanja raziskovalnih skupin. Ena pogosteje uporabljenih metod za identifikacijo konformacijskih epitopov je tehnologija bakteriofagnega prikaza, ki se, zaradi svoje dostopnosti in enostavnosti izvedbe, pogosto uporablja tudi v drugih raziskovalnih panogah. Metodologija je v kombinaciji s sekvenciranjem naslednje generacije (NGS) in bioinformacijsko analizo postala še uporabnejša, saj nam omogoča pridobitev velike količine podatkov.

METODE

Iz bakteriofagnih predstavitev knjižnic smo bakteriofage, ki izražajo peptide dolžine 7 ali 12 aminokislin, v ciklični ali linearni obliki (10^9 različnih kombinacij), s tremi cikli selekcije (vezava peptidov na protitelesa α -Ves v 5, spiranje nevezanih bakteriofagov, elucija vezanih bakteriofagov, pomnoževanje eluiranih bakteriofagov), pridobili peptide z močno vezavno afiniteto za protitelesa. DNK izolirano iz bakteriofagov smo sekvencirali z metodo NGS. Bioinformacijska analiza je vključevala uporabo programske opreme BBDuk za določitev visoko-kvalitetnih sekvenc, PuLSE za pridobitev fragmentov, ki kodirajo zapis za vezavo na protitelesa, MEME za identifikacijo motivov, SAROTUP za izločitev ne-tarčnih sekvenc in Pepitope za lokalizacijo na alergenu.

REZULTATI

Po treh ciklih selekcije smo pridobili najpogostejše peptide. Ne-tarčne vezalce smo identificirali in odstranili iz nadaljnje analize. Zaznali smo med 8 in 15% ne-tarčnih vezalcev v linearnih, in manj kot 1% v ciklični knjižnici. Zaznali smo izrazito obogatitev določenih aminokislin in identificirali tri motive, ki predstavljajo potencialno poglobitve regije za vezavo protiteles. Nenazadnje smo lokalizirali regije vezave protiteles na alergenu, glede na peptide in motive pridobljene po analizi.

ZAKLJUČEK

Kombinacija eksperimentalnih in bioinformacijskih pristopov nam je omogočila identifikacijo in lokalizacijo konformacijskih epitopov, kateri so v interakciji s protitelesi α -Ves v 5.

SPREMEMBE ANTIHIPERTENZIVNEGA ZDRAVLJENJA OB IN 30 DNI PO ODPUSTU S KLINIKE GOLNIK

Nuša Japelj, Mojca Kerec Kos¹, Maja Jošt², Lea Knez^{1,2}

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

²Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Ob odpustu iz bolnišnice skoraj vsak bolnik doživi spremembe v zdravljenju z zdravili in spremembe antihipertenzivnih zdravil so med najpogostejšimi. Te spremembe lahko vplivajo na intenzivnost antihipertenzivnega zdravljenja ter povečajo tveganje za neželene dogodke zdravljenja z zdravili (NDZ).

NAMEN

Namen raziskave je bil opisati vrste in pogostost sprememb v antihipertenzivnih zdravilih pri odraslih internističnih bolnikih ob in 30 dni po odpustu s Klinike Golnik ter ovrednotiti, koliko te spremembe vplivajo na intenzivnost antihipertenzivnega zdravljenja.

METODE

V opazovalno prospektivno raziskavo smo vključili 299 bolnikov, ki so imeli predpisana antihipertenzivna zdravila pred sprejemom in/ali ob odpustu iz bolnišnice. Podatke o zdravljenju z zdravili smo pridobili iz zdravstvene dokumentacije. Podatke o zgodovini zdravljenja z zdravili pred sprejemom smo preverili preko pogovora z bolnikom, podatke o zdravilih 30 dni po odpustu pa preko telefonskega pogovora z bolnikom. Vpliv sprememb na intenzivnost antihipertenzivnega zdravljenja smo ovrednotili s TIS (angl. Total antihypertensive therapeutic intensity score). Pridobili smo tudi podatke o izbranih NDZ po odpustu.

REZULTATI

Bolniki so imeli mediano starosti 73 let, 55 % je bilo moških. Ob sprejemu so imeli mediano vseh zdravil 8 (medkvartilni interval 6–11) in antihipertenzivnih zdravil 2 (medkvartilni interval 1–3). Najpogosteje so imeli predpisana zdravila izbora za začetno zdravljenje povišanega krvnega tlaka. Spremembo antihipertenzivnih zdravil ob odpustu je imelo 62 % bolnikov (184/299) in najpogostejša je bila ukinitvev (16 % antihipertenzivnih zdravil; 128/804). Bolniki s spremembo antihipertenzivnih zdravil so imeli mediano spremembe TIS -0.21 (medkvartilni interval -0.79–0.50), torej se jim je intenzivnost antihipertenzivnega zdravljenja zmanjšala, a spremembe krvnega tlaka ne bodo večje od 5 mmHg. Trideset dni po odpustu je imelo spremembo antihipertenzivnih zdravil 37 % bolnikov (88/239) in večina teh bolnikov je imela spremembo antihipertenzivnih zdravil že ob odpustu (79/88; 90 %). Omotico ali vrtoglavico je poročalo 28 % (43/153), padec pa 5 % bolnikov (6/133).

ZAKLJUČKI

V raziskavi so bile spremembe antihipertenzivnih zdravil ob odpustu iz bolnišnice pogoste, ampak niso pomembno vplivale na intenzivnost antihipertenzivnega zdravljenja. Spremembe ob odpustu so izpostavile bolnike nadaljnjim spremembam po odpustu. Ključno je, da antihipertenzivno zdravljenje v bolnišnici optimiziramo s skrbnim premislekom in obenem načrtujemo spremljanje in prilagajanje terapije v ambulantnem okolju že v prvem mesecu po odpustu.

OCENA MOŽNOSTI ZMANJŠANJA INTENZIVNOSTI ZDRAVLJENJA Z ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE V BOLNIŠNICI

Nina Ravbar¹, Maja Jošt,² Mojca Kerec Kos¹, Lea Knez^{1,2}

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

²Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Zaviralci protonske črpalke (ZPČ) sodijo med najpogosteje uporabljena zdravila v Sloveniji. Zdravljenje pogosto ni skladno s smernicami, saj se velikokrat uporabljajo brez veljavne indikacije in dlje od priporočenega. Nepotrebna uporaba predstavlja tveganje za dolgotrajne neželene učinke in potencialne interakcije z zdravili, kot tudi stroškovno obremenitev. Namen naše prospektivne opazovalne raziskave je bil pri odraslih internističnih bolnikih, hospitaliziranih na Kliniki Golnik, opisati značilnosti zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in oceniti možnosti zmanjšanja intenzivnosti tega zdravljenja.

METODE

Podatke o bolnikih in zdravljenju z ZPČ smo pridobili iz bolnišničnega informacijskega sistema, iz zgodovine zdravljenja z zdravili, ki jo je za namen raziskave pridobil farmacevt. Pri 120 bolnikih (podskupina 1) smo pridobili še dodatne podatke o uporabi ZPČ, ki so potrebni za oceno možnosti zmanjšanja intenzivnosti zdravljenja z ZPČ.

REZULTATI

Od 555 pregledanih bolnikov jih je 227 prejelo zaviralce protonske črpalke (40,9 %), kar dokazuje njihovo pogosto uporabo. Od 227 bolnikov jih je 166 (73,1 %) prejelo pantoprazol, najpogosteje v dvakratnem odmerku (120/227; 52,9 %), večinoma so jih jemali redno (199/227; 87,7 %) in dlje kot eno leto (169/227; 74,4%). Najpogostejši indikaciji za zdravljenje sta bili gastroezofagealna refluksna bolezen (85/227; 37,4%) in preprečevanje gastrointestinalnih neželenih učinkov nesteroidnih antirevmatikov (73/227; 32,2%). Večina bolnikov iz podskupine 1 (89/120; 74,2 %) ni imela zdravljenja skladnega s smernicami. Med najpogostejšimi neskladji so bili neveljavna indikacija za zdravljenje z ZPČ (47/120; 39,2 %), predolgo zdravljenje (64/120; 53,3%), tipično pri bolnikih z GERB, dispepsijo,

kljub odsotnosti simptomov ter previsok odmerka ZPČ (72/120; 60%), tipično pri bolnikih, ki so ZPČ jemali kot profilakso pred gastrointestinalnimi neželenimi učinki nesteroidnih antirevmatikov. Pri 72/120 (60,0 %) bolnikih bi lahko zmanjšali intenzivnost zdravljenja bodisi z ukinitvijo (46/120; 38,3 %) ali znižanjem odmerka (26/120; 21,7 %).

ZAKLJUČEKI

Skoraj polovica hospitaliziranih bolnikov jemlje zaviralce protonske črpalke in pri več kot polovici izmed teh bolnikov je možno zmanjšanje intenzivnosti zdravljenja z ZPČ. Pri teh bolnikih bi se tako izognili neželenim učinkom ZPČ, interakcijam z drugimi zdravili, in zmanjšali stroške zdravljenja.

RAZLIČNI NAČINI ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z NEDROBNOCELIČNIM RAKOM PLJUČ STADIJA I IN II – NAŠE IZKUŠNJE

Tiva Nemanič, Katja Adamič, Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Pljučni rak je tretji najpogostejši rak v Sloveniji in povzroči največ smrti povezanih z rakom. Letno zboli približno 1500 ljudi, pri čemer je le pri polovici bolnikov bolezen lokalno omejena, kjer se poslužujemo predvsem operativnih načinov zdravljenja. Kadar operativno zdravljenje zaradi različnih razlogov (starost, slaba psihofizična zmogljivost, pridružene bolezni) ni mogoče, se lahko odločamo za radioterapijo ali perkutano ablacijo, kamor spadata radiofrekvenčna (RFA) in mikrovalovna ablacija (MWA). Z raziskavo želimo prikazati, kako so zdravljeni bolniki z lokalno omejenim (stadij I in II) nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDPR) na Kliniki Golnik in opredeliti njihovo 5-letno preživetje.

METODE

V retrospektivno analizo smo vključili bolnike, ki so bili predstavljeni na našem kirurškem-onkološkem-pulmološkem konziliju leta 2010-2017. Demografske podatke, podatke o načinu zdravljenja in preživetju smo pridobili iz Registra raka Klinike Golnik. V analizo preživetja smo vključili bolnike, ki so bili predstavljeni na konziliju leta 2010-2017. Številске spremenljivke so predstavljene z mediano in interkvartilnimi razmiki, opisne pa s frekvencami in deleži. 5-letno preživetje je podano kot delež bolnikov, ki so bili živi 5 let po postavitvi diagnoze.

REZULTATI

Od leta 2010 do 2017 je bilo pri nas obravnavanih 1109 bolnikov z NDPR s stadijem I in II, ki so bili napoteni na specifično zdravljenje. Večina bolnikov je bila napotena na operativno zdravljenje. Od tega je bilo 623 zdravljenih na Kliniki Golnik (Kirurgija Bitenc), 219 v UKC Ljubljana in 8 v UKC Maribor. 442 (70.9%) bolnikov zdravljenih na Golniku je imelo opravljeno lobektomijo, 90 (14.4%) sublobarno resekcijo, 38 (6.1%) pulmektomijo, 18 (2.9%) bilobektomijo. Za druge načine zdravljenja omejene oblike NDPR smo se odločili pri 141 bolnikih, ki so prejeli radioterapijo in 12 bolnikih, kjer je bil NDPR zdravljen s perkutano ablacijo (RFA ali MWA). Mediana starosti in 5-letno preživetje glede na posamezne načine zdravljenja sta podana v Tabeli 1.

ZAKLJUČEK

Z raziskavo ugotavljamo primerljive rezultate 5-letnega preživetja pri naših bolnikih z NDPR stadij I in II z do sedaj objavljenimi tujimi podatki. Primerjava preživetja med posameznimi načini zdravljenja ni mogoča, saj se poslužujemo radioterapije in perkutane ablacije le v primerih, ko je operativno zdravljenje kontraindicirano. Največkrat na račun slabe pljučne funkcije, starosti ali pridruženih bolezni, kar so tudi dejavniki za večjo smrtnost v splošni populaciji.

NAČIN ZDRAVLJENJA	ŠT. VSEH PACIENTOV	5-LETNO PREŽIVEJTE	STAROST
<i>OPERACIJA</i>	623	62.6%	67 (61-73)
Lobektomija	442	65.8%	65 (60-71)
Bilobektomija	18	61.1%	71 (65-72.8)
Pulmektomija	38	57.9%	64.5 (57-68.8)
Sublobarna resekcija	90	62.2%	68.5 (62-76)
<i>RADIOTERAPIJA</i>	141	17.7%	76 (67-81)
<i>PERKUTANA ABLACIJA</i>	12	41.7%	72 (65-82.3)

Tabela 2. Načini zdravljenja omejenega NDPR in njihovo preživetje na Kliniki Golnik

USTREZNOST EBUS-TBNA VZORCEV PRI DIAGNOSTIKI IN NAČRTOVANJU ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA

Tiva Nemanič, Jan Šrajner, Vladimir Dimitrić, Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za respiratorne in alergijske bolezni Golnik

UVOD

EBUS-TBNA (angl. endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration) je zaradi minimalne invazivnosti in visoke natančnosti pomembno diagnostično orodje pri bolnikih s pljučnim rakom. Poleg vloge pri zamejitvi pljučnega raka v mediastinalnih bezgavkah, lahko zagotovi tudi natančno molekularno diagnostiko nedrobnoceličnega pljučnega raka (NDPR) pri večini bolnikov z neresektabilno ali razsejano boleznijo. Namen raziskave je opredeliti ustreznost EBUS-TBNA vzorcev bezgavk, pri naših bolnikih, za določitev prediktivnih biomarkerjev.

METODE

Retrospektivno smo analizirali 78 bolnikov s pljučnim rakom, pri katerih je bila diagnostično opravljena EBUS-TBNA bezgavk v letih 2019-2021 na Kliniki Golnik. Stopenjsko testiranje prediktivnih biomarkerjev je bilo izvedeno v skladu z veljavnimi smernicami. V kolikor nismo dokazali EGFR ali KRAS mutacij (PCR-verižna reakcija s polimerazo), je bilo opravljeno imunohistokemijsko testiranje za ALK mutacijo, nato je sledilo testiranje za NTRK, ROS1 (FISH- fluorescentna in situ hibridizacija) in BRAF (PCR).

REZULTATI

Pri 75 (96.2%) bolnikih smo s pomočjo EBUS-TBNA postavili histološko diagnozo; in sicer pri 47 (60%) bolnikih smo potrdili adenokarcinom, 17 (22%) drobnocelični karcinom, 5 (6%) ploščatocelični karcinom in 6 (8%) neopredeljen NDPR. Pri 79.2% bolnikov smo z EBUS-TBNA pridobili ustrezno tkivo za testiranje PD-L1. Prisotnost mutacije smo z EBUS-TBNA potrdili v 96.2% pozitivnih primerih za EGFR in KRAS, v 84.6 % za ALK, v 92% za ROS1, v 88% za NTRK in pri 81.5% za BRAF. Pri 14 (17.9 %) bolnikih so bili potrebni nadaljnji diagnostični postopki za optimalno terapevtsko odločitev.

ZAKLJUČEK

Naši podatki kažejo, da nam EBUS-TBNA omogoča pridobitev ustreznih vzorcev bezgavk za histološko opredelitev in določitev prediktivnih biomarkerjev pri večini bolnikov (82.1 %). Pri tem ugotavljamo predvsem visoko stopnjo uspešnosti pri opredelitvi mutacij in mesto za izboljšave pri zagotavljanju ustreznih vzorcev za oceno PD-L1.

ANALIZA ZAPLETOV PRI BOLNIKI Z NOAK OB BRONHOSKOPIJI

Dominika Jurca, Mateja Marc Malovrh, Katja Adamič

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

UVOD

Bronhoskopija sodi med posege z velikim tveganjem za krvavitve, saj je krvavitev v pljučih zaradi možnosti zadržitve tvegana. Bronhoskopija, tako diagnostična kot interventna, je običajno načrtovan poseg, tako da lahko bolnika, ki prejema antikoagulantno in/ali antiagregacijsko terapijo primerno pripravimo. Indikacije novih oralnih antikoagulantov (NOAK) se v zadnjih letih širijo. V Sloveniji so bili leta 2021 registrirani apiksaban, dabigatran, edoksaban in rivaroksaban.

Cilj raziskave je bil opredeliti trombembolične zaplete in krvavitve pred, med in po bronhoskopiji glede na priporočen protokol za ukinitve NOAK (Tabela 1).

Učinkovina	Čas ukinitve pred posegom (ure)	
	oGF > 50 mL/min	oGF 30-50 mL/min
Apiksaban	48	48-72
Dabigatran	48-96	≥96
Rivaroksaban	48	48-72

Tabela 3. Protokol prehodne ukinitve NOAK za posege z velikim tveganjem za krvavitve

METODE

Iz bolnišničnega informacijskega sistema BIRPIS in popisov hospitalnih obravnav bolnikov smo dobili podatke o bolnikih, ki so od 1.1.2021 do 31.12.2021 imeli opravljeno bronhoskopijo. V izbrani skupini smo iz dokumentacije iskali čas ukinitve NOAK pred posegom, eventualne trombembolične zaplete in

krvavitve. Krvavitev med bronhoskopijo je bila definirana po stopnjah glede na terapijo, ki jo je bolnik dobil med posegom.

- Stopnja 1 - blaga (lokalna terapija, preiskava izpeljana do konca).
- Stopnja 2 - srednja (poleg lokalne terapije še i.v. traneksaminska kislina, prekinitev preiskave zaradi ustavljanja krvavitve).
- Stopnja 3 - velika (krvavitev več kot 5 minut, močno podaljšanje posega, potreba po večkratni i.v. aplikaciji traneksaminske kisline).

REZULTATI

V letu 2021 je imelo opravljeno bronhoskopijo 1127 bolnikov, skupno 1180 bronhoskopij. 71 pacientov je ob sprejemu v bolnišnico prejelo NOAK. NOAK je bil ukinjen skladno s priporočili v Tabeli 1. Trombemboličnih dogodkov ni bilo. Pri 4 bolnikih (5.6%) smo tekom diagnostične bronhoskopije z odvzemom transbronhialne biopsije beležili krvavitve, ki je zahtevala prekinitev preiskave. Večjih, življenjsko ogrožujočih, krvavitve ni bilo.

ZAKLJUČEK

Izvedba diagnostičnih bronhoskopij je bila pri pacientih na NOAK ob upoštevanju protokola ukinitve varna, brez trombemboličnih zapletov ali večjih krvavitve. Za ugotavljanje dejanskega vpliva NOAK na krvavitve pri 5.6% predčasno zaključenih bronhoskopij so potrebne dodatne analize, razširitev in vključitev kontrolne skupine.

USTREZNOST VZORCEV PERIFERNIH BEZGAVK ZA PRAVILNO OPREDELITEV RAKA PLJUČ

Jan Šrajner, Aleš Rozman, Mateja Marc Malovrh

Univerzitetna klinika za bolezni dihal in alergije Golnik

UVOD

Pri bolnikih z metastatskim rakom pljuč je pridobitev ustreznega vzorca za popolno karakterizacijo raka ključnega pomena za optimalno izbiro sistemskega zdravljenja. Naš cilj je bil ugotoviti, v kolikšnem deležu vzorci perifernih bezgavk zagotovijo dovolj materiala za postavitve diagnoze in napovedno testiranje biomarkerjev.

METODE

Retrospektivno smo analizirali 85 bolnikov z rakom pljuč, ki so imeli punktirane periferne bezgavke (z ali brez ultrazvočnega - UZ vodenja) v sklopu prvega invazivnega diagnostičnega posega v triletnem obdobju na Univerzitetni kliniki Golnik (2018-2021). Pri 32 bolnikih je bila opravljena punkcija tipnih perifernih bezgavk brez UZ vodenja, pri 53 bolnikih pa je bila opravljena UZ vodena punkcija (pri 27 s citološko in pri 26 s histološko iglo). Odločitev, kateri molekularni testi so bili potrebni, je bila sprejeta v skladu z veljavnimi smernicami. Med mutacijami smo najprej testirali EGFR in KRAS (PCR), če sta bila oba testa negativna, smo nato opravili test na ALK (IHC), v primeru negativnega testa ALK pa test na NTRK, ROS1 (FISH) ali BRAF (PCR).

REZULTATI

Vzorci, pridobljeni s punkcijo tipnih perifernih bezgavk, so zagotovili ustrezen material za odločitev o zdravljenju v 50 % primerov, molekularni testi na PDL1 so bili možni v 48 %, za EGFR in KRAS v 52,1%, za ALK v 38,9% in ROS1, NTRK, BRAF v 33,3%. UZ vodena punkcija perifernih bezgavk s citološko iglo je zadostovala za odločitev o zdravljenju pri 70,4 % bolnikov. Molekularni testi so bili možni za PDL1 v 63,6%, za EGFR in KRAS v 61,1%, za ALK, ROS1, NTRK, BRAF pri 33,3%. UZ vodena punkcija perifernih bezgavk s histološko iglo pa je zadostovala za odločitev o zdravljenju pri

57,7 % bolnikov, za PLD1 pri 50 %, za EGFR in KRAS pri 52,9%, ALK ter ROS1 pri 42,9%, NTRK in BRAF pri 30%. Zapletov zaradi punkcije perifernih bezgavk ni bilo.

ZAKLJUČKI

Punkcija metastatskih perifernih bezgavk je zagotovila dovolj materiala za odločitev o zdravljenju pri več kot polovici bolnikov. Naši rezultati nadalje kažejo superiornost citološke punkcije pod nadzorom UZ v primerjavi z drugima dvema tehnikama.

KLINIČNE IN DEMOGRAFSKE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV S HUDIM POTEKOM COVID-19 OB SPREJEMU V BOLNIŠNICO

Jasna Črešnovar¹, Boštjan Rituper^{1,2}

¹Univerzitetna Klinika Golnik

²Medicinska fakulteta v Ljubljani, Inštitut za patološko fiziologijo

UVOD

Okužba z virusom SARS-CoV-2 zlasti v populaciji starejših bolnikov s pridruženimi kroničnimi boleznimi pogosto poteka v težji obliki. Približno petina bolnikov, ki zaradi koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) potrebuje hospitalizacijo, umre. V raziskavi smo analizirali vpliv epidemioloških, demografskih in kliničnih značilnosti bolnikov ob sprejemu v bolnišnico na izid zdravljenja.

METODE

Retrospektivna kohortna študija na 254 bolnikih, ki so bili zaradi težkega poteka molekularno dokazane okužbe s SARS-CoV-2 hospitalizirani na Univerzitetni kliniki Golnik med septembrom in decembrom leta 2020.

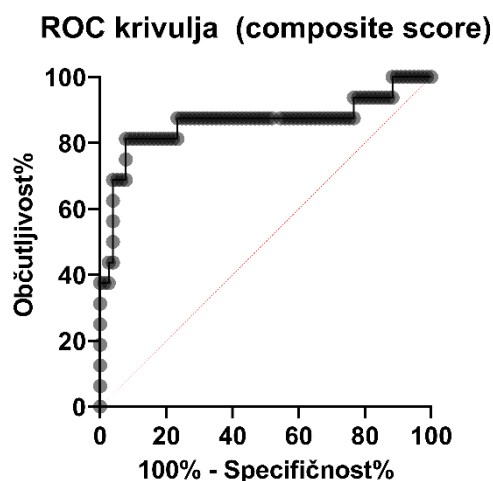
REZULTATI

138 bolnikov od 254 je bilo moškega spola. Vsi bolniki so bili kavkaške rase. Bolniki, ki so umrli, so bili statistično značilno starejši, spol bolnika ni vplival na izid zdravljenja. Bolniki, ki niso preživeli, so imeli ob sprejemu statistično značilno višje vrednosti prokalcitonina, serumskega kreatinina, D-dimera in alveoloarterijskega gradienta. ROC krivulja, izračunana iz sestavljenih vrednosti (angl. composite score) iz prvih treh navedenih laboratorijskih spremenljivk je bila statistično značilna ($P < 0.001$) s površino pod krivuljo (AUC) 0.86 ter občutljivostjo 92.2 % in specifičnostjo 81.2 % ob mejni vrednosti > 0.2044 . Korelacije med indeksom telesne mase in slabšim izidom zdravljenja nismo našli. Od pridruženih boleznih so imeli bolniki najpogostejše arterijsko hipertenzijo in sladkorno bolezen. Statistično značilnih korelacij, z izjemo ledvičnih boleznih (OR 3.4), med pridruženimi boleznimi in slabšim izidom zdravljenja nismo našli. Število simptomatskih dni do hospitalizacije je bilo pri

umrlih bolnikih statistično značilno krajše (7.5 in 5.6 dni). Splošna umrljivost bolnikov zaradi covid-19 je v naši kohorti znašala 17.7 %.

ZAKLJUČKI

V skupini bolnikov s hudim potekom covid-19 slabši izhod zdravljenja napoveduje višja starost, negativni napovedni dejavniki so še povišane vrednosti prokalcitonina, serumskega kreatinina in D-dimera. Površina pod ROC krivuljo sestavljenih vrednosti (angl. composite score) znaša 0.86 z občutljivostjo 92.2 % in specifičnostjo 81.2 % ob mejni vrednosti > 0.2044. Spol, indeks telesne mase in pridružene bolezni z izjemo ledvičnih bolezni ne vplivajo na umrljivost bolnikov s težkim potekom covid-19. Rezultati so primerljivi z že objavljenimi študijami.



Slika 1. ROC krivulja, izračunana iz sestavljenih laboratorijskih vrednosti (angl. composite score; PCT, kreatinin, D-dimer) je statistično značilna ($P < 0.001$) s površino pod krivuljo (AUC) 0.86 ter občutljivostjo 92.2 % in specifičnostjo 81.2 % ob mejni vrednosti > 0.2044.

VPLIV OMALIZUMABA, PREDPISANEGA V SKLOPU TEŽKE ASTME, NA ALERGIJSKI RINITIS

Elena Pelivanova, Mihaela Zidarn^{1,2}

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

UVOD

Omalizumab je humanizirano, monoklonsko protitelo, ki razpozna CH3 domen Fc receptorja na IgE molekuli. Vezava omalizumaba na proste IgE molekule blokira vezavo IgE na FcεRI in s tem ekspresijo IgE na alergijskih celicah. Omalizumab se uporablja v prvi vrsti za zdravljenje težje oblike alergijske astme in kronične urtikarije. Posamezna poročila navajajo tudi uspešno uporabo pri idiopatski anafilaksiji in sindromu aktivacije mastocitov. Glede na mehanizem delovanja je pričakovati, da je omalizumab učinkovit tudi pri alergijskem rinitisu (AR), kar je potrdila tudi metaanaliza. Večina bolnikov z astmo ima hkrati tudi težave z zgornjimi dihalni. Astmo ima do 30% bolnikov z AR, rinitis ima preko 80% bolnikov z astmo. Alergijska astma brez AR načeloma ne obstaja. Želeli smo ugotoviti, kakšen je vpliv omalizumaba, ki je bil uveden zaradi težke alergijske astme, na simptome alergijskega rinitisa (AR).

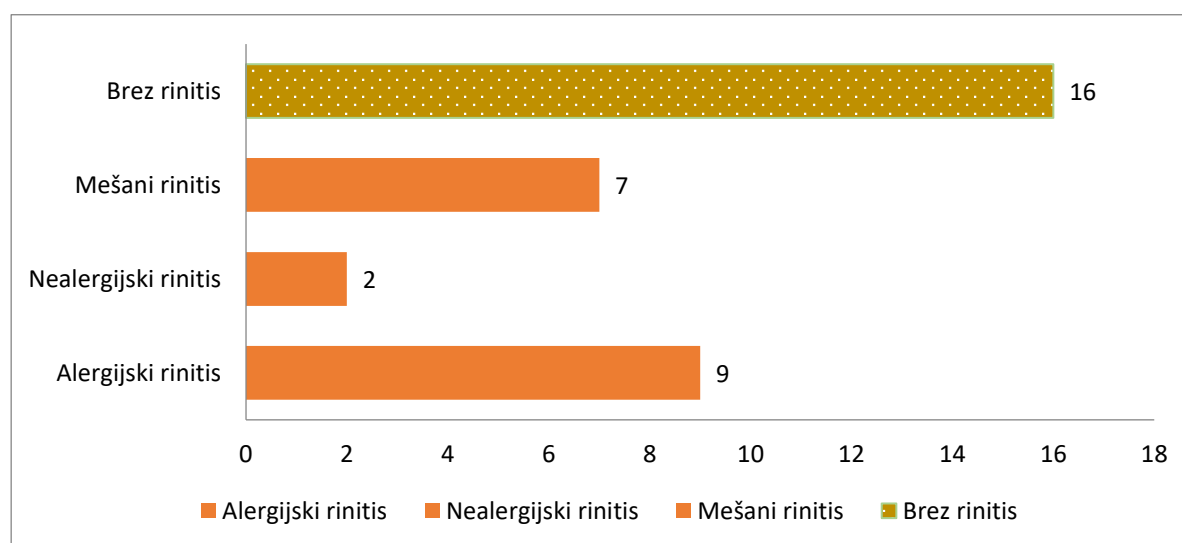
METODE

Vključili smo bolnike, ki jim je bil omalizumab zaradi težke alergijske astme uveden na Kliniki Golnik in niso bili nikoli na imunoterapiji z alergeni ter niso prejeli druge biološke terapije za astmo. Najprej smo poslali anonimne vprašalnike za rinitis. Prvi vprašalnik je vseboval podroben opis težav v sklopu rinitisa, na vprašanja pa so bolniki odgovarjali z da in ne. Iz tega smo razbrali ali je pri bolnikih prisoten alergijski, nealergijski rinitis ali mešani rinitis. V tem vprašalniku so bolniki opisali tudi v katerem časovnem obdobju so težave prisotne. Drugi vprašalnik je vseboval oceno simptomov rinokonjunktivitisa in astme z 9 vprašanji (ali je prisotna rdečina oči, solzenje oči, srbenje nosu, kihanje, zamašenost nosu, izcedek iz nosu, kašelj, težko dihanje, piskanje v prsih) ter oceno uporabljenih zdravil, ki jih jemljejo v povezavi z AR (antihistaminiki, nosna pršila, antilevkotrieni). Na vsako vprašanje je bil možen odgovor s številko na VAS lestvici od 0 do 10 (maksimalne možen rezultat 90 točk). Poslali smo 68 kompletov vprašalnikov, prejeli smo 34 odgovorov (50%). Pregledali smo tudi vse bolnike, ki se zdravijo z

omalizumabom zaradi astme od leta 2014, so še aktivno na terapiji ter se vodijo v pulmoloških ambulantah Klinike Golnik. Takih bolnikov je bilo 27. Pri vsakem smo iz dosedanjih zapisov/izvidov/kontrolnih pregledov in dvigov e-receptov razbrali ali imajo še vedno aktiven AR. Primerjali smo simptome rinitisa in dvige zdravil za rinitis, leto dni pred začetkom uvedbe omalizumaba, prvo leto od uvedbe omalizumaba in zadnje leto uporabe omalizumaba.

REZULTATI

Z anonimnim vprašalnikom o simptomih rinitisa smo ugotovili da 16 (47%) oseb na terapiji z omalizumabom nima rinitisa, 2 osebi (5,9%) imata nealergijski rinitis. 7 oseb (20,6%) ima mešani rinitis (Slika 1). 9 bolnikov (26,5%) je navajalo simptome značilne za AR, od tega 6 za sezonski AR, 2 za celoletni AR, pri 1 bolniku ni bil naveden čas prisotnosti težav. Ugotovili smo, da za 27% bolnikov omalizumab ni bil povsem učinkovit za AR. Po VAS lestvici je bil skupen rezultat od 21 do 65 točk. Pri pregledu preteklih podatkov smo ugotovili, da 11 bolnikov (40,7%) glede na zapisano, ni imelo rinitisa in niso nikoli jemali zdravil za AR. Pri 12 bolnikih (44,5%) je bila terapija z omalizumabom učinkovita tudi za alergijski rinitis, predvsem pri bolnikih z rinitisom, ki so imeli dokazano senzibilizacijo s pršico. Pri 4 bolnikih (14,8%), je bil še vedno aktiven alergijski rinitis kljub terapiji. Pri vseh 4 je bila ugotovljena senzibilizacija s celoletnim alergenom, pri 2 dodatno še s sezonskim alergenom. Glavna pomanjkljivost raziskave je majhno število bolnikov, ki so na biološki terapiji z omalizumabom in se vodijo na Kliniki Golnik. V izvidih pogosto ni bilo jasno zavedeno, ali bolnik ima alergijski rinitis. Iz dvigov receptov lahko samo posredno sklepamo o terapiji, saj ni nujno, da je bolnik ta zdravila tudi uporabil. Pri kontrolnih pregledih se neredko na zdravljenje alergijskega rinitisa pozabi, tako s strani bolnika, kot tudi s strani zdravnika.



Slika 1. Bolniki glede na vrsto rinitisa

ZAKLJUČEK

Omalizumab ugodno vpliva tudi na simptome alergijskega rinitisa, vendar ga v celoti ne odpravi pri vseh bolnikih. Glede na našo analizo je omalizumab, ki je bil uveden zaradi astme, popolnoma pozdravil rinitis pri 44% bolnikov, pri 15% do 27% bolnikov pa je še potrebno dodatno zdravljenje. Pomembno je, da bolnike z astmo, tudi tiste, ki prejemajo biološko terapijo, redno spremljamo in zdravimo tudi hkratne simptome rinitisa.

TVORBA PROTITELES PRI BOLNIKI S SARS-COV-2

Eva Bitežnik, Vanda Kukec¹, Boštjan Rituper^{2,3}

¹Gimnazija Kranj,

²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

³Medicinska fakulteta v Ljubljani, Inštitut za patološko fiziologijo

UVOD

Serološke študije so pokazale, da protitelesa proti SARS-CoV-2 igrajo pomembno zaščitno vlogo pri infekciji in reinfekciji z navedenim virusom. Časovni okvir pojavljanja anti-SARS-CoV-2 protiteles tipa IgG in IgM pri okuženih, necepljenih bolnikih še ni jasno opredeljen. Cilj raziskave je bil ugotoviti, ali starost, spol, pridružene bolezni in terapija s sistemskim steroidom vplivajo na čas nastanka specifičnih protiteles IgM in IgG pri hospitaliziranih bolnikih.

METODE

Raziskava je retrospektivna, kohortna. Protitelesa smo s pomočjo encimsko imunske metode (ELISA) sekvenčno določali pri 177 bolnikih, starih 24 – 99 let, ki so bili zaradi molekularno dokazane okužbe s SARS-CoV-2 hospitalizirani v Univerzitetni kliniki Golnik med 4. 9. in 27. 11. 2020. Demografske in klinične podatke smo pridobili iz bolnišničnega informacijskega sistema. Podatki so bili statistično obdelani v programu GraphPad Prism.

REZULTATI

Protitelesa smo zaznali pri 128 (72,3%) bolnikih, pri katerih smo imeli zanesljive podatke o datumu pojava simptomov. Protitelesa tipa IgM smo zaznali pri 102 (57,6%), tipa IgG pa pri 124 (70%) bolnikih. Statističnih razlik v času nastanka obeh tipov protiteles ni bilo (11 ± 5 dni). Prav tako nismo zaznali statistično značilnih razlik v hitrosti nastanka protiteles med mlajšimi (< 65 let) in starejšimi (> 65 let) bolniki ter med bolniki moškega in ženskega spola. Zanimivo je, da smo protitelesa zaznali pri 89,58% preživelih in le pri 63,64 % umrlih bolnikih ($p = 0,0007$). Značilnih razlik v času nastanka protiteles med bolniki, ki so prejeli sistemski kortikosteroid in bolniki brez te terapije, nismo našli. Tudi prisotnost različnih kroničnih bolezni (arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni, hiperlipidemije, drugih kardiovaskularnih bolezni, bolezni dihal, revmatoloških bolezni in ledvičnih bolezni) ni

statistično značilno vplivala na hitrost nastanka protiteles, le pri bolniki z maligno boleznijo se je ta čas statistično značilno podaljšal v povprečju za 7,22 dni.

ZAKLJUČEK

Rezultati študije so pokazali statistično značilno počasnejši nastanek anti-SARS-CoV-2 protiteles pri bolniki z maligno boleznijo. Pri zaradi okužbe s SARS-CoV-2 hospitaliziranih bolniki, ki so okužbo preživeli, so se protitelesa pojavila statistično značilno pogosteje (90%), kot pri umrlih bolnikih (64%). Statistično značilnega vpliva starosti, spola, drugih analiziranih pridruženih bolezni in terapije s sistemskim steroidom na čas nastanka protiteles nismo zaznali.

RAZNOLIKOST SENZIBILIZACIJSKIH PROFILOV LTP (LIPID TRANSFER PROTEIN) PRI SLOVENSКИH BOLNIKI

Ines Hasanović¹, Mitja Košnik^{1,2}, Vojko Berce³, Jasna Volfand⁴, Peter Korošec¹, Urška Bidovec-Stojković¹

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

²Univerza v Ljubljani Medicinska fakulteta

³Univerzitetni klinični center Maribor

⁴Diagnostični center Bled

UVOD

Proteini za prenos lipidov (LTP; Lipid Transfer Protein) so družina stabilnih alergenov, zato so odporni na visoke temperature in delovanje pepsina, ki je glavni encim prebavnega sistema. Najdemo jih v številnih rastlinskih živilih in cvetnem prahu. So pogost vzrok anafilaksije pogojene s hrano pri odraslih, najpogosteje v Sredozemlju. Namen naše študije je bil opisati klinične značilnosti in raznolikost profilov preobčutljivosti za alergene pri bolnikih s pozitivnimi LTP, ki so bili določeni z metodo mikromreže ImmunoCAP ISAC.

METODE

V retrospektivno raziskavo smo vključili rezultate mikromreže ImmunoCAP ISAC (ISAC) vzorcev bolnikov, ki smo jih analizirali v Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko na Kliniki Golnik, v obdobju med oktobrom 2009 in februarjem 2022. Metoda ISAC je multipleks za določanje specifičnih IgE. Omogoča hkratno določitev 112 različnih komponent alergenov. Podrobneje smo analizirali 9 LTP komponent, ki se nahajajo na testu ISAC: Ara h 9, Cor a 8, Jug r 3, Pru p 3, Tri a 14, Art v 3, Ole e 7, Pla a 3 in Par j 2. Vrednost pozitivnega rezultata pri testu ISAC je 0,3 ISU (standardizirane enote ISAC). Rezultati testa ISAC so bili klinično ovrednoteni.

REZULTATI

V omenjenem obdobju je bilo opravljenih 949 testov ISAC pri 949 bolnikih. Pozitivne rezultate za LTP smo našli pri 101 (10,6 %) bolniku. Najpogosteje pozitivna komponenta LTP je bila Jug r 3 (73,3 %), ki so ji sledile komponente Pru p 3 (64,4 %), Ara h 9 (59,4 %), Art v 3 (53,5 %), Pla a 3 (51,5 %), Cor a 8 (51,5 %), Tri a 14 (23,8 %), Ole e 7 (16,8 %) in Par j 2 (11,9 %). Vsi bolniki (101) s pozitivnimi

rezultati LTP so bili klinično ovrednoteni. Pri 46 (45,5 %) bolnikih od 101 je bil LTP verjeten vzrok simptomov. Klinične oblike preobčutljivosti so se izražale na zelo različne načine; od anafilaktične reakcije, oralnega alergijskega sindroma (OAS), urtikarije, dispneje in alergijskega rinitisa, pri čemer je bil prevladujoči opaženi alergen Jug r 3 (86,9 %), sledila sta mu Pru p 3 (76,1 %) in Cor a 8 (67,4 %). Anafilaksija je bila prisotna pri 29 (29/46, 63,0 %) bolnikih, pri katerih je bil LTP zelo verjetno vzrok simptomov, pri čemer je bil Jug r 3 (93,1 %) še vedno najpogostejši pozitiven alergen, sledila sta mu Pru p 3 (75,9 %) in Cor a 8 (72,4 %). V nekaterih primerih so za sprožitev anafilaksije potrebni še dodatni dejavniki, kot je na primer napor. V skupini 29 bolnikov z anafilaktično reakcijo je 9 (9/29, 31,0 %) bolnikov doživelo anafilaksijo, povzročeno z naporom. Prevladujoči alergen LTP je ostal enak, Jug r 3 (88,9 %), z dodatnima Cor a 8 (88,9 %) in Pla a 3 (88,9 %).

Med 55 (55/101, 54,5 %) bolniki s pozitivnimi rezultati za LTP, kjer senzibilizacija ni bila povezana z anamnezo, je bila senzibilizacija za Jug r 3 še vedno najbolj pogosta (61,8 %), sledila sta Ara h 9 in Pru p 3 s 54,5 %, Art v. 3 v 47,3 %, Pla a 3 v 41,8 %, Cor a 8 v 38,2 %, Par j 2 v 21,8 % in Ole e 7 s Tri a 14 v 16,4 %.

ZAKLJUČEK

Sindrom LTP je zapleten klinični vzorec zaradi pogostih navzkrižnih reakcij z rastlinsko hrano in cvetnim prahom. Naši podatki kažejo, da ima približno 10 % slovenskih bolnikov s sumom na kompleksne alergije preobčutljivost za LTP. Medtem ko je v južni Evropi najpogostejši LTP alergen Pru p 3, so slovenski bolniki pretežno senzibilizirani za Jug r 3. Skoraj polovica jih je doživela anafilaktično reakcijo, pri nekaterih je bila povzročena z naporom. V teh primerih je bila ob Jug r 3 in Cor a 8 prisotna tudi senzibilizacija za Pla a 3. Asimptomatski bolniki, senzibilizirani za LTP, so pokazali različne vzorce senzibilizacije s še vedno prevladujočim Jug r 3, ki sta mu sledila Pru p 3 in Ara h 9. Par j 3 je bil pozitiven le pri bolnikih z asimptomatsko senzibilizacijo za LTP, zato v primeru naših bolnikov ni pokazal kliničnega pomena.

SEZNAM AVTORJEV

Katja Adamič, dr.med., spec. pnevmologije

Kristina Arih, študent medicine

izr. prof. dr. Vojko Berce, dr. med., specialist pediatrije

Urška Bidovec Stojković, univ. dipl. biol.

mag. Marko Bitenc, dr. med. spec. torakalne kirurgije

Asist. Barbara Bitežnik, dr. med., spec.infektologije

Eva Bitežnik, študent medicine

Jan Bitežnik, študent medicine

Mag. Kristina Cerk Porenta, dr. med., spec. interne medicine

Brigita Čadež, dipl.med.sestra

Jasna Črešnovar, dipl.med.sestra

Jerneja Debeljak, Msc.

Vladimir Dimitrić, dr.med., spec.pnevmologije

Nina Đorđević, študent medicine

Izr. prof. dr. Matjaž Fležar, dr. med., spec. interne medicine in pnevmologije

Nina Frelj, dr.med. spec.pnevmologije

Maja Gašperšič, dr.med.

Iris Gramc, dipl. delovna terapevtka

Ines Hasanović, dipl. inženir laboratorijske biomedicine

Anja Ilovar Bezjak, dr.med.

Urška Janžič, dr. med., spec. internistične onkologije

Nuša Japelj, mag.farm.

Maja Jošt., mag.farm.

Dominika Jurca, dr.med.

Adriana Jurjevec, dipl.med.sestra

Asist.Mark Kačar, dr.med.

Izr.prof.dr.Mojca Kerec Kos, mag.farm

Prim.Izidor Kern, dr.med, spec patologije

Doc.dr.Lea Knez, mag.farm, spec.klin.farm

Asist.dr.Peter Kopač, dr.med., spec. interne medicine ter alergologije in klinične imunologije

Izr.prof.dr.Peter Korošec, univ.dipl.biol., spec.lab.med.genetike

Prof. dr. Mitja Košnik, dr.med., spec.interne medicine, pnevmologije ter alergologije in klinične imunologije

Vanda Kukec, prof.biol.

Tomaž Logar, dr. med.

Rok Lombar, dr. med., spec.pnevmologije
Asist. Petra Lorber, dr.med., spec.interne medicine
Prof.dr.Mojca Lunder, mag.farm.
Doc.dr. Mateja Marc Malovrh, dr.med.spec.pnevmologije
doc. dr. Pika Meško Brguljan, univ. dipl. kem., spec. med. biokem., EuSpLM
Martina Miklavčič, dr. med.
Katja Mohorčič, dr.med., spec.pnevmologije
Tiva Nemanič, dr.med.
Dr. Vesna Nišević, dr, med., spec. anesteziolog
Darja Novakovič, dr. med.
Prim. Katarina Osolnik, dr.med., spec. interne medicine in pnevmologije
Elena Pelivanova,dr.med.
mag. Igor Požek, dr. med., spec. radiolog
Nina Ravbar, mag.farm
Doc.dr.Matija Rijavec, univ.dipl.mikr.
Asist.dr. Boštjan Rituper, dr.med.
Dr. Žiga Rotar, dr.med., spec.revmatologije
Doc.dr. Aleš Rozman, dr.med., spec.pnevmologije
Nina Rupar, dipl.bioteh.
Dr.Anže Smole, univ.dipl.biotehnologije
Manca Svetina, mag.biotehnol.
Asist.mag.Irena Šarc, dr.med., spec.pnevmologije
Asist. dr.Julij Šelb,dr.med., spec. klinične genetike
Jan Šrajner, dr.med.
Ariana Šuligoj, študent medicine
Jan Tehovnik, študent medicine
Eva Uršič Plaznik, dr.med.
Jasna Volfand dr.med, spec.internist gastroentrolog
Doc. dr. Martina Vrankar, dr. med., spec.radioterapije in onkologije
Doc.dr. Mihaela Zidarn, dr.med. specialistka interne medicine, pneumologije in alergologije
Asist. Kristina Zihlerl, dr.med, spec. pnevmologije, E.S.
Anja Žargaj, dr.med