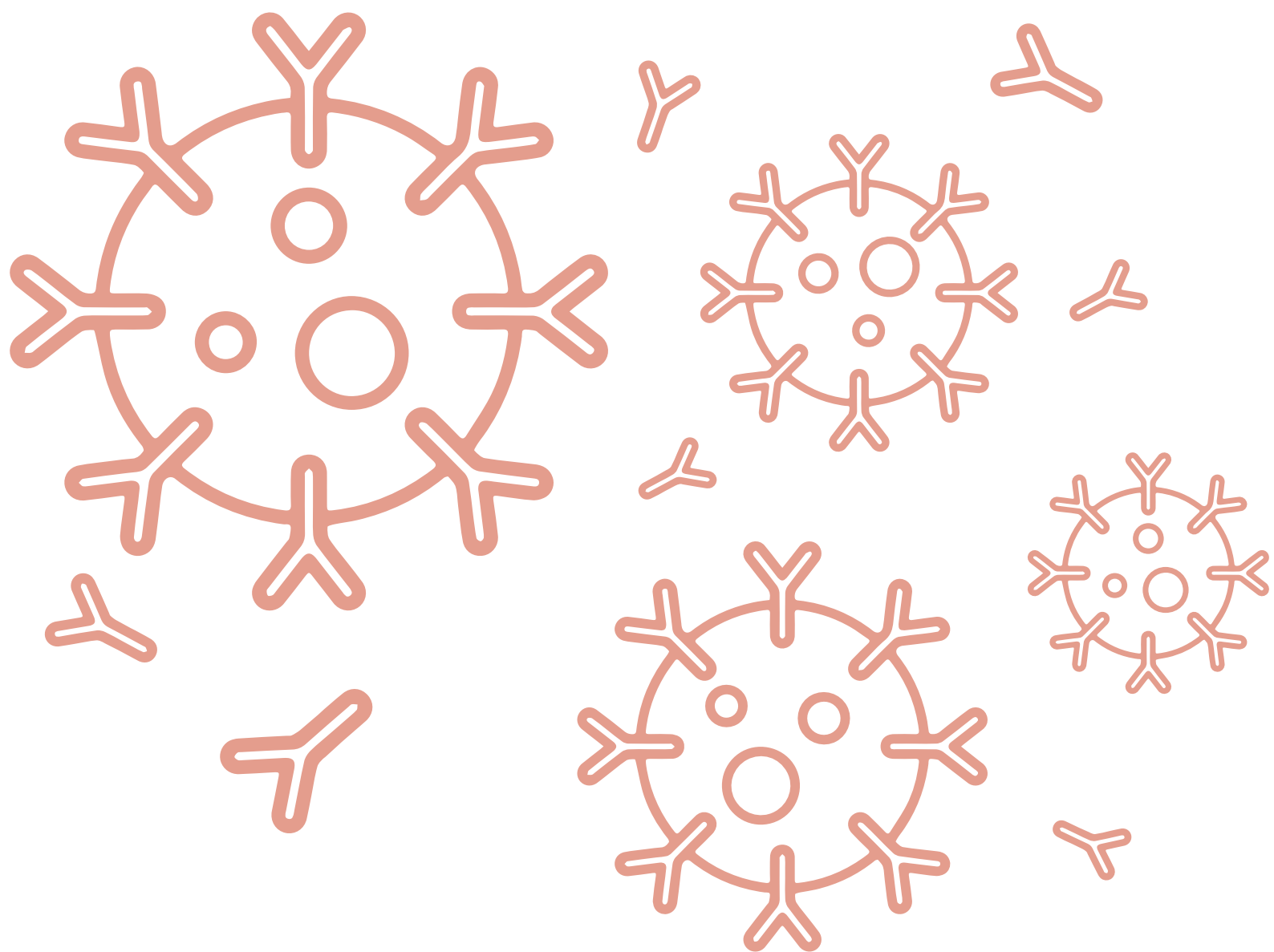


JESENSKI SESTANEK

ALERGOLOŠKE IN IMUNOLOŠKE SEKCIJE SZD



JESENSKI SESTANEK

ALERGOLOŠKE IN IMUNOLOŠKE SEKCIJE SZD

Četrtek, 7. oktober 2021, Domus Medica, Ljubljana

Urednik zbornika	Mitja Košnik
Strokovni odbor srečanja	Mitja Košnik, Mihaela Zidarn, Peter Korošec, Tina Vesel Tajnšek, Mark Kačar
Organizacija srečanja	Robert Marčun, Mitja Košnik
Oblikovanje	Zala Košnik
Izdajatelj	Alergološka in imunološka sekcij SZD
Leto izdaje	2021
Naklada	150 izvodov
Tisk	Karun

Sestanek Alergološke sekcije SZD 7. oktobra 2021, v Domus medici v Ljubljani so omogočili:

Takeda

SOBI

Swixx Biopharma

Astra Zeneca

BerlinChemie

Chiesi

Ewopharma

IRIS

LKB

Medis

Novartis

Sanofi

Sapio

Stada

PROGRAM

Četrtek, 7 oktober 2021, Domus Medica, Ljubljana

12:30		COVID: NEUGODNE REAKCIJE POVEZANE S CEPLJENJEM (moderator Tadej Avčin)
13:15	Mitja Košnik	Uvod
13:30	Alojz Ihan	Preobčutljivostni zapleti cepljenja
14:00	Lidija Bojanić	Revakcinacija bolnikov, ki so imeli zaplet po prvem odmerku kovidnega cepiva
14:15	Dan Ažman	Uspešnost telemedicine glede cepljenja proti covid pri bolnikih, ki so imeli zadržke do cepljenja
14:30		Razprava
14:45	Natalija Edelbaher	SATELITSKI SIMPOZIJ SWIXX: Bolniku z alergijo na cvetni prah dreves lahko pomagamo obvladati bolezen
		SATELITSKI SIMPOZIJ TAKEDA: Prevention of HAE attacks – a new era in life of patients (moderator Mihaela Zidarn)
15:00	Mihaela Zidarn	Slovenian HAE situational analysis and lanadelumab patient profiles
15:10	Matija Rijavec	Advances in genetics and HAE diagnostics
15:20	Gašper Markelj	Importance of long-term prophylaxis for paediatric HAE patients
15:30	Markus Mauer	Meet the expert session
15:50		Questions and answers, closing remarks
		ANAFILAKSIJA (moderator Peter Korošec)
16:40	Mojca Bizjak	Anafilaksija na hlad
17:00	Nina Frelj	Smrti zaradi anafilaksije v Sloveniji
17:15	Julij Šelb	Familiarna anafilaksija-klinični vidik
17:30	Matija Rijavec	Familiarna anafilaksija-laboratorijski vidik
17:45		Razprava
		ORGANIZACIJSKI SKLOP (moderator Tina Vesel)
18:00	Tina Vesel Tajnšek	Možnosti napotitev otrok z alergijo v Sloveniji
18:20	Peter Kopač	Preobčutljivost za biološka zdravila
18:35	Mitja Košnik, Zdravko Marič	Zapis preobčutljivosti za zdravila v sistemu on-line
18:50		Razprava
19:00	TBA	SATELITSKI SIMPOZIJ SOBI
		SKLOP PODMLADKA ALERGOSEKCIJE (moderator Mark Kačar)
19:15	Klara Cvenkel	Trajanje remisije kronične urtikarije po ukinitvi zdravljenja z omalizumabom
19:30	Maruša Rihar	Komunikacija med efektorskimi celicami alergijske reakcije
19:45	Jerneja Debeljak	Identifikacija epitopov poglobitnega alergena ose Ves v 5
20:00	Mark Kačar	Perceptorship program za mastocitozo

PREOBČUTLJIVOSTNI ZAPLETI CEPLJENJA

Alojz Ihan. Inštitur za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

POVZETEK

Cepiva so namenjena za učinkovito in varno ustvarjanje zaščitnega imunskega odziva na okužbo. Cepiva se med postopkom registracije posebej skrbno presoja z vidika učinkovanja, neželenih učinkov, pa tudi delovanja na posebne skupine ljudi. Hude imunološko posredovane reakcije so redke in veliko manj pogoste kot pri okužbah, proti katerim cepimo. Vendar lahko hujši neželeni učinki povzročijo izguba zaupanja v varnost cepljenja. V tem prispevku opisujemo pregled imunske posredovanih neželenih učinkov cepiv ter njihove znane in predlagane mehanizme.

UVOD

Cepiva so visoko regulirani biološki pripravki, namenjeni za učinkovito in varno ustvarjanje zaščitnega imunskega odziva na okužbo (aktivna imunost). Cepiva se med postopkom registracije posebej skrbno presoja z vidika učinkovanja, neželenih učinkov, pa tudi delovanja na posebne skupine ljudi, pri katerih v času cepljenja morda še ne vemo za njihove zdravstvene posebnosti, ki bi lahko vplivale na potek, učinkovitost in varnost cepljenja. (1)

Infekcijske bolezni, pri katerih so cepiva učinkovita, praviloma tudi že naravno delujejo tako, da za njimi ljudje zbolijo samo enkrat in potem nikoli več. Značilno za take bolezni je, da se proti njim razvije učinkovit in razmeroma trajen imunski odziv. Zato zbolimo samo pri prvem stiku s povzročiteljem, ko imunski sistem še nima zadostnega števila specifičnih obrambnih celic. Po tednu ali dveh od okužbe se specifične imunske celice (limfociti T in B) v zadostni količini namnožijo v dolgoživeče spominske celice (spominske limfocite T in B). S svojim delovanjem (tvorbo protiteles in citotoksičnostjo) zamejijo bolezen, obenem pa namnoženi spominski limfociti ostanejo v telesu. Ob vsaki naslednji okužbi z enakim povzročiteljem že razmnoženi spominski limfociti takoj izdelajo zaščitno raven protiteles (v 4 do 7 dneh) in preprečijo nastanek bolezni po ponovnih okužbah. Takojšen odziv na ponovno okužbo imenujemo imunski spomin, ker se za razliko od prve okužbe zgodi brez zakasnitve. Nastanek imunskega spomina izkoristimo pri cepljenju tako, da človeku lahko prihranimo klinične težave prve okužbe, če v njegovo telo vnesemo povzročitelja (oslabljenega, mrtvega, delno razgrajenega ali pa v obliki ključnih antigenskih molekul, pridobljenih s pomočjo rekombinantne, vektorske ali mRNK tehnologije), ki ne more povzročiti bolezni, zmore pa spodbuditi imunski odziv in nastanek spominskih limfocitov. Cepljenje je zato podobna zaščita pred okužbami kot že prebolela bolezen, seveda pa so razlike glede na različno vrsto in aplikacijo cepiv. (2)

PREOBČUTLJIVOSTNE REAKCIJE

Alergija je imunske posredovan preobčutljivostni vnetni odziv. Klinično-diagnostično jih razvrščamo na tiste, ki jih posredujejo protitelesa IgE, in na tiste, ki jih ne posredujejo protitelesa IgE. Alergeni, ki sprožijo tvorbo specifičnih protiteles IgE, so večinoma beljakovine ali lipidi, pogosto z ogljikohidratno stransko verigo. Da beljakovina postane alergen, ki sproži tvorbo specifičnih protiteles IgE, se z vezanim ogljikohidratnim ali lipidnim delom poveže z receptorji prirojenega (nespecifičnega) imunskega odziva in preusmeri imunski sistem v tip odziva Th2. Alergijo, posredovano z IgE, imenujemo tudi preobčutljivostna reakcija tipa 1. Poleg nje v grobem ločimo še tri tipe preobčutljivostnih reakcij. (1, 2)

Reakcije tipa 2 povzročajo protitelesa IgG in IgM, ki se vežejo na normalne (avtoprotitelesa) ali spremenjene molekule (zdravila, virusni delci) na površinah celic organizma. Specifična vezava protiteles na celice povzroči uničenje teh celic. Glede na obseg uničenja ter seveda pomen in lokalizacijo uničenih celic se razvijejo posamezne bolezni. Nastanek preobčutljivosti tipa 2 lahko povzroči tudi vnos nekaterih zdravil v telo. Skupno vsem tem reakcijam je, da nastajajo protitelesa proti molekulam zdravila ali proti kompleksu zdravila in celične makromolekule, vrsta nastalega obolenja pa je odvisna od tega, na katere celice in tkiva se zdravilo veže.

V tip 3 uvrščamo preobčutljivostne reakcije, ki nastanejo zaradi kopičenja imunskih kompleksov, to je skupkov, ki nastanejo po reakciji med tujki in protitelesi. Nakopičeni imunski kompleksi aktivirajo

nekatero vnetno snovi (npr. Komplementne protein) in vnetne celice (npr. nevtrofilce, mastocite). Kompleksi, ki nastajajo v krvi, povzročijo vnetne poškodbe krvnih žil (vaskulitis). Zmožnost imunskih kompleksov, da povzročijo bolezen, je odvisna od njihove velikosti, razreda protitelesa in električnega naboja. Velike imunske komplekse hitro očistijo celice mononuklearnega fagocitnega sistema, manjši imunski kompleksi pa lahko ostanejo v topni obliki in povzročajo manjše tkivne poškodbe. V največji meri pa je sposobnost imunskih kompleksov, da poškodujejo tkivo, odvisna od aktivacije komplementa.

Ob tem velja omeniti, da je nastajanje imunskih kompleksov vsakodneven pojav v zdravem organizmu, katerega imunski sistem se normalno odziva na molekule, ki vdirajo v telo iz okolja. Imunske komplekse fagocitirajo fagocitne mononuklearne celice (zlasti nevtrofilci in monociti) in jih tako odstranjujejo iz krvnega obtoka. Zapleti navadno nastanejo pri preveliki tvorbi imunskih kompleksov, ki jih fagocitne celice ne zmorejo odstraniti. To se dogaja, kadar se v telesu v kratkem času pojavi velika količina tujih molekul – antigenov, hkrati pa je v organizmu tudi velika količina pripravljeni protiteles IgG ali IgM proti tovrstnim antigenom. Največkrat gre za infekcije, pri katerih obsežnemu vdoru mikrobov sledi nagel porast protiteles zaradi predhodno oblikovanega spominskega imunskega odziva. Včasih velike količine antigenskih molekul pridejo v telo hoteno, z injiciranjem – zlasti zdravil, cepiv, pa tudi drugih snovi (heroin). Poleg eksogenih antigenov, ki povzročijo nastanek imunskih kompleksov, lahko pri nekaterih boleznih protitelesa nastajajo proti svojim lastnim tkivom, celicam, proteinom in razumljivo je, da pri tem nastaja veliko imunskih kompleksov, ki jih fagocitne celice ne zmorejo odstraniti (avtoimunske in maligne bolezni). (2,3)

Reakcije tipa 4 so preobčutljivostne reakcije, ki jih poznamo tudi kot tuberkulinski tip preobčutljivosti. Pri tem tipu preobčutljivostne reakcije se limfociti T navadno odzovejo na antigen in inducirajo kronično vnetno reakcijo v 24–72 urah, zato imenujemo preobčutljivostne reakcije tipa 4 tudi pozna preobčutljivost. Klasično reakcijo tipa 4 so opisali pri ugotavljanju imunskega odziva proti antigenom *M. tuberculosis*. Reakcije tipa 4 začenjajo senzibilizirani limfociti T. Gre pravzaprav za osnovno reakcijo kakršnega koli specifičnega imunskega odziva, ki se začne, ko celica T pomagalke z antigenskim receptorjem prepozna antigen, nato pa s svojimi izločki (limfokini) usmeri druge imunske celice (limfocite B, citotoksične limfocite T) v specifično imunsko reakcijo.

Ob prvem stiku z antigenom prepoznavajo limfociti T antigene samo, če jih prej fagocitirajo antigen predstavljajoče celice APC (tkivni makrofagi). Pri poznejšem stiku z antigenom lahko limfocitom T predstavljajo antigene tudi druge celice (limfociti B, endotelne celice), zato je aktivacija limfocitov, ki so že bili v stiku z antigenom, lažja kot pri limfocitih T ob prvem stiku z antigenom. Aktivirane celice T pomagalke z limfokini omogočajo aktivacijo citotoksičnih limfocitov T. Slednji vsebujejo citotoksične granule, katerih vsebino izločajo proti celicam, ki na površinah izražajo antigenske molekule. Hkrati s citotoksično reakcijo izločanje limfokinov (IL-2, IFN, TNF) tudi privablja vnetne celice (nevtrofilce, monocite) in povzroča njihovo aktivacijo. Izločki limfocitov in preostalih celic povečajo prepustnost žilja in povzročijo nabiranje fibrina ob žilju in v tkivu, medtem ko aktivacija koagulacijskih mehanizmov povzroči induracijo tkiva. Vnetna poškodba tkiva je odvisna od obsega reakcije, saj močna reakcija lahko povzroči tudi odmrtnje (nekrozo) vnetega tkiva. Ker je reakcija tipa 4 pravzaprav temeljni celični imunski odziv, govorimo o preobčutljivosti tipa 4 samo, če presodimo, da reakcija organizmu bolj škoduje zaradi vnetne okvare tkiva, kot mu koristi zaradi imunske obrambe proti antigenu. (2)

Preobčutljivostne reakcije tipa 4 podrobneje delimo v tri skupine, tj. preobčutljivost (poznega) tuberkulinskega tipa, granulomatozno vnetje in kontaktno preobčutljivost.

Pri pozni preobčutljivosti topne proteinske antigene predelajo makrofagi ali dendritične celice in jih predstavijo limfocitom Th1 v okviru molekul MHC II. Celice Th1 izločajo IL-2, IFN- γ in TNF- β . Posebej pomemben mediator te reakcije je zaradi zmožnosti aktiviranja makrofagov IFN- γ . Pri kontaktni preobčutljivosti je vnetni odgovor omejen na epidermis. V tem primeru celice T reagirajo na epidermalne antigene, ki so predstavljeni Langerhansovim celicam. To se zgodi, če se majhne molekule obnašajo kot hapteni, ko se vežejo na normalne proteine v stiku s kožo. V bršljanu je to pentadekatehol, medtem ko alergijsko kontaktno preobčutljivost povzročajo tudi nikelj, krom in dinitroklorobenzen. Reakcije tipa 4b so povsem drugačna skupina, saj citotoksični limfociti T neposredno uničijo tarčne celice, kar se zgodi pri virusnih okužbah, zavrnitvenih reakcijah in reakciji presadka proti gostitelju. (2)

Vsi štirje opisani tipi imunskih reakcij so del normalnega imunskega dogajanja pri zdravem človeku, patološki (bolezenski) fenomeni sledijo v primeru preobsežnega imunskega dogajanja, navadno zaradi prevelike količine antigena v kratkem času, zaradi motenj v uravnavnih protivnetnih mehanizmih ali zaradi stimulusev, ki poleg osnovne alergijske reakcije dodatno stimulirajo vnetje (napr. dodatno draženje toličnih receptorjev z alergenskimi ali dodatnimi molekulami v alergogeni snovi).

SESTAVA CEPIV IN NJIHOVI POTENCIALNI ALERGENI

Živa in oslabiljena (atenuirana) cepiva vsebujejo oslabiljene mikrobe (bakterije, viruse), ki so kultivirani ali obdelani (selekcionirani, genotipsko spremenjeni) na način, da izgubijo virulenco, a obdržijo zmožnost razmnoževanja v gostitelju. Živa cepiva se v organizmu razmnožujejo enako kot patogeni mikrobi, zato spodbudijo nastanek dolgotrajnega in močnega imunskega odziva.

Mrtva (inaktivirana) cepiva. Patogene mikrobe (bakterije, viruse) inaktiviramo z vročino ali s kemičnimi snovmi (npr. formaldehidom, β -propiolaktonom), lahko tudi z razgraditvijo z ustreznim detergentom. V nasprotju z atenuiranimi cepivi, pri katerih navadno za dolgotrajno imunost zadošča samo en odmerek, moramo mrtva cepiva za vzdrževanje imunosti dajati večkrat.(2)

Cepiva iz očiščenih delov mikroorganizmov (komponentna cepiva) so sestavljena iz očiščenih (navadno površinskih) mikrobnih antigenov (glikoproteinov ali polisaharidov). Površinske antigene večine mikroorganizmov imunski sistem najprej spozna in se nanje odzove. Tradicionalno "čiščenje" poteka s proteinsko tehnologijo (adsorpcijske in afinitetne kolone). Čiščenje in oblikovanje primernih antigenov lahko poteka tudi z gensko tehnologijo v mikrobih (bakterija E. Coli, kvasovka Saccharomyces cerevisiae); gre za rekombinantna cepiva, pri katerih genski zapis za želeno proteinsko podenoto vstavimo v izbrani vektor. Antigene lahko z gensko tehnologijo oblikujemo v nove, bolj imunogene kombinacije molekul. Polisaharidni antigen npr. povežemo (konjugiramo) s proteinom, kar imenujemo konjugirano cepivo.(2,3)

Vektorska cepiva: Gre za uporabo že vnaprej pripravljenih "modelnih" virusov, katerih priprava, gojenje in čiščenje ni potrebno na novo "izumljati" in optimizirati, saj so bili že v preteklosti narejeni za namen priprave cepiv. V take modelne viruse je potrebno z biotehnološkimi postopki samo vstaviti gensko informacijo o proteinu povzročitelja covid-19, proti katerem bi želeli izzvati delovanje imunskega sistema. Potem je mogoče tak "predprogramirani" virus po že optimiziranih postopkih gojenja na celičnih kulturah razmnoževati do neomejenih količin in ga po že optimiziranem postopku pripraviti kot cepivo. Lastnosti in formulacije vektorskih cepiv proti covid-19 so zaradi uporabe nereplikativnih vektorjev (t.j. modelni virusi se ne razmnožujejo v človeku) zelo podobne kot bi uporabili inaktivirane viruse. Ker so nereplikativna vektorska cepiva po lastnostih zelo podobna klasičnim inaktiviranim virusnim cepivom, glede stranskih učinkov ni pričakovati odstopanj od klasičnih inaktiviranih cepiv, možen pa je dodaten vnetni (imunski) odziv proti modelnemu virusu – vektorju, kar lahko prinese dodaten vnetni odziv in zmanjšano učinkovitost cepljenja.(3,4)

Tehnologija cepljenja z molekulami informacijske RNK (mRNK). Cepiva z mRNK so velik dosežek v razvoju cepiv. Molekule mRNK je mogoče industrijsko izdelovati z biokemijskimi postopki sinteze, kar na koncu privede do kemijsko zelo čistega produkta, brez bioloških primesi, kot so v klasičnih cepivih (ostanki gojenja na celičnih kulturah). Molekule informacijske RNK (mRNK) v mašineriji naših celic služijo kot navodila za nastanek različnih beljakovin, tudi virusnih, če to želimo. Življenska doba mRNK v celični citoplazmi je kratka, saj se hitro razgradi in nikoli ne vstopi v celično jedro, zato je nastanek kakršnihkoli genetskih sprememb v celici izključen. Nekatera farmacevtska podjetja (Moderna, BioNTech, CureVac, GSK) so pred epidemijo razvijala potencialna zdravljenja, zlasti tumorjev, pri katerih bi celice začasno preprogramirali z dostavljanjem izbranih mRNK, zapakiranih v lipidne nanovezikle velikosti okoli 100 nm. S pojavom pandemije so ta podjetja uporabila preizkušeno tehnologijo vstavljanja mRNK v lipidne nanovezikle, s tem da so uporabila sintetizirano virusno mRNK za protein bodice S. S tem pride po cepljenju virusna genska informacija za protein bodice S v naše lastne celice in te začnejo izdelovati delčke virusa, ki jih opazi imunski sistem in začne izdelovati imunski odziv proti virusu. (5)



POMOŽNE SNOVI V CEPIVIH KOT POTENIALNI ALERGENI IN SPROŽITELJI DODATNEGA VNETJA

Tako kot vsa druga zdravila tudi cepiva sestavljajo zdravilne učinkovine in pomožne snovi. Antigenska učinkovina je lahko preprosta homogena biomolekula (npr. iz vrst peptidov, proteinov, polisaharidov itd.) ali kompleksna snov, kot so inaktivirani ali oslabljeni mikroorganizmi ali njihovi delci. Dodatne pomožne snovi so nosilci fizikalno-kemijskih lastnosti, ki podpirajo učinek cepiva. Mednje uvrščamo adjuvanse, ki povečajo imunski odziv na dano cepivo. Z dodatkom adjuvansov lahko zmanjšamo potrebno količino antigena za doseganje enakega učinka. Kot klasične adjuvanse uporabljamo aluminijeve spojine (aluminijev hidroksid, aluminijev fosfat), v novejših cepivih pa so adjuvansi agonisti receptorjev TLR (napr. različne modifikacije lipida A). Konzervansi zmanjšujejo tveganje kontaminacije cepiva v primeru pakiranja več odmerkov cepiv. Stabilizatorji (npr. magnezijev klorid, sladkorji, aminokisljine, albumini, želatina itd.) ohranjajo učinkovitost cepiva, tenzidi preprečujejo agregacijo (Tween, polisorbitat itd.), soli pa omogočajo stabilno uravnavanje vrednosti pH (npr. fosfatni pufri). (6,7)

Cepiva z mRNK vsebujejo modificirano mRNA (metilacija zaradi zmanjševanja vnetne stimulacije prek toličnih receptorjev), poleg nje pa še lipide, ki sestavljajo lipidne nanovezikle: ((4-hidroksibutil)azandiil) bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat), 2-[(polietilen glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin in holesterol. Vse komponente, razen holesterola, lahko do določene mere povzročijo tudi vnetne odzive, zlasti prek vezave na tolične receptorje in komplement. Vektorska cepiva vsebujejo virusne delce (napr. nereplikativne adenoviruse), ki se ob aplikaciji vežejo na receptorje PRR makrofagov in dendritičnih celic, komplementne protein, pa tudi na receptorje drugih vnetnih celic (napr. mastocitne CAR (ang. Cocksackievirus and Adenovirus Receptor)), kar lahko povzroči dodatne vnetne odzive ob aplikaciji cepiva.

Med imunsko posredovane neželene učinke po cepljenju uvrščamo alergijo (posredovano s protitelesi in limfociti T) in nealergijske reakcije, pri katerih gre za aktivacijo neadaptivnih mehanizmov naravne imunosti, zlasti različnih vnetnih mediatorjev. Med slednjimi so zelo pogoste lokalne reakcije, ki lahko vključujejo oteklino in eritem na mestu injiciranja. Te reakcije se lahko pojavijo tudi ure ali nekaj dni po dajanju in tudi v tem primeru niso nujno imunsko posredovane. Med sistemske nealergijske reakcije, ki so razmeroma pogoste, štejemo zvišano telesno temperaturo in vazovagalne reakcije, kot so hipotenzija, slabost in omedlevico. Čeprav so nekatere od teh reakcij imunsko posredovane, ne gre za alergijo, ampak za aktivacijo prirojenih (vnetnih) imunskih odzivov. (8)

Tudi obsežne sistemske reakcije po cepljenju, kot je anafilaksija, so lahko nealergijskega izvora, in navadno nastanejo zaradi nenadne, močne degranulacije mastocitov in/ali bazofilcev v odsotnosti specifičnih imunoglobulinov proti komponentam cepiva. Pri tem gre za aktivacijo nekaterih receptorjev na mastocitih, (napr. TRPV4 - transient receptor potential cation receptor). Anafilaktične, nealergijske reakcije so lahko tudi posledica aktivacije komplementa z nanodelci, koloidnimi raztopinami, oz. liposomi brez tvorbe imunskih kompleksov (CARP - complement activation-related pseudoallergy). Alergija (IgE preobčutljivost) nastane po predhodni senzibilizaciji z alergenom, ob kateri nastanejo specifična protitelesa IgE, ki se vežejo na visoko afinitetne receptorje FcεRI na mastocitih in bazofilih. Kasnejša izpostavljenost alergenom povzroči aktivacijo FcεRI in degranulacijo mastocitov. Čeprav so klinični znaki obeh vrst anafilaksij, alergijski in neimunološki, zelo podobni, pa lahko meritve triptaze (marker degranulacije mastocitov) in topnega terminalnega komplementnega kompleksa (sc5b-9 marker aktivacije komplementa) pomagajo razlikovati med eno in drugo vrsto anafilaksije.

ALERGIJE NA mRNA CEPIVA

Cepiva z mRNA sestavljajo lipidni nanodelci, ki kljub zelo omejenemu številu komponent lahko povzročijo nekaj vrst hujših alergijskih in nealergijskih reakcij. Med sprožilce tovrstnih reakcij prištevamo delovanje mRNA na sproženje vnetja, aktivacijo komplementnega sistema z lipidnimi komponentami, neposredno aktivacijo mastocitov (oz. njihovih receptorjev) s komponentami cepiv in alergijsko aktivacijo mastocitov zaradi protiteles proti polietilenglikolu 2000 (v cepivih mRNA) ali nizkomolekularnem derivatu PEG - polisorbitatu 80 (v vektorskih in drugih klasičnih cepivih).

Polisorbat 80 je emulgator, ki se ga pogosto uporablja pri pripravi živil in zdravil, vključno s cepivi. Ta neionski detergent lahko, vendar zelo redko, povzroča lokalne in sistemske alergijske reakcije, vključno z IgE-posredovano in tudi nealergijsko anafilaksijo. Hidrofilni polimerni polietilen glikol (PEG) je po strukturi podoben polisorbatu 80, njegove derivate pa pogosto najdemo v gospodinjstvu v različnih izdelkih, vključno z zobno pasto, kozmetiko, farmacevtskimi izdelki in živilii. Poleg tega je PEG pogosto konjugiran z biološkimi zdravili za injiciranje. Kot razmeroma velika molekula lahko povzroči nastanek protiteles IgE, ta zmožnost narašča z njegovo molekulsko maso, visokomolekularni PEG (med katerimi je tudi PEG 2000) povzročajo bolj pogosto nastanek anti-PEG IgE. Protitelesa proti PEG so lahko navzkrižno reaktivna proti polisorbatom. (7,9)

Protitelesa IgE proti PEG ima razmeroma veliko ljudi in za oceno ogroženosti, ki jo pomeni njihova navzočnost, še ni dovolj podatkov. Že zdaj pa velja, da so protitelesa IgE proti konjugiranim PEG najverjetnejši vzrok za večino anafilaksij po cepivih mRNA proti covid-19. Poleg PEG -a pa so lahko za nastanek alergij pomembne še druge pomožne snovi, kot je distearoil fosfatidilholin, trometamol, polisorbat 80 in EDTA.

ZAPLETI PO CEPLJENJU Z VEKTORSKIMI CEPIVI

V začetku marca 2021 so v Avstriji zaznali neobičajno smrti 49-letne medicinske sestre, ki je umrla zaradi venske tromboze po cepljenju s cepivom AstraZeneca. Na isti kliniki v mestu Zwettl so nato po cepljenju z istim cepivom sprejeli na zdravljenje še 35-letno medicinsko sestro zaradi pljučne embolije. Ker je šlo za dva skoraj hkratna dogodka, se je sprva zdelo, da gre za napako v seriji pri izdelavi cepiva. Vendar je vstrijsko opozorilo po EU sprožilo večjo pozornost do podobnih zapletov in kmalu so nemški raziskovalci, ki so preverjali trideset hujših zapletov s strjevanjem krvi (po 1,6 milijonov cepljenj), pri precejšnjem delu sumljivih trombemboličnih primerov, našli protitelesa ki se vežejo na trombocite (na njihov receptor PF4) in so že od prej znana, da povzročajo trombotične zaplete (HIT protitelesa). Tovrstna protitelesa so do zdaj največkrat opazili kot zaplet med zdravljenjem s heparinom (zdravilom proti strjevanju krvi) živalskega izvora, vendar podobna protitelesa lahko nastanejo tudi po različnih okužbah.

Zaradi odkritja tovrstnih protiteles ob zapletih po cepljenju z vektorskimi cepivi so raziskovalci postavili hipotezo, da morda neka snov v cepivu ob vezavi na PF4 vzbudi nastanek patoloških protiteles na podoben način kot heparin. Vemo, da je funkcija trombocitnega receptorja PF4 predvsem vezava na naš lastni heparin in njegova inaktivacija (zato se "patološko" veže tudi na živalski heparin – ki se daje kot zdravilo), vendar pa se PF4 lahko veže tudi na številne druge kompleksne sladkorne molekule, ki jih imajo mikroorganizmi, ki pridejo v kri – od bakterij (na primer iz obzobnih žepov) do različnih virusov. Pri vektorskih cepivih bi bil za vezavo na PF4 lahko odgovoren del adenovirusnega vektorja, zlasti njegova DNA, ki po cepljenju zaide v kri.

Študije v zadnjem času so pokazale, da ima okoli 5% ljudi že "naravno" protitelesa HIT, ki so verjetno posledica kroničnih bakterijskih okužb, na primer ob parodontalni bolezni. Ker je teh protiteles ob pretežno zamejenih sluzničnih okužbah razmeroma malo, nimajo kliničnih posledic. Te pa lahko v večji meri nastanejo ob vdoru večje količine adenovirusnega vektorja v kri in z njegovo vezavo na PF4. To lahko sproži močno aktivacijo in razpad trombocitov, po drugi strani pa močno aktivacijo spominskih avtoimunskih limfocitov B, ki v nekaj dneh začnejo tvoriti velike količine dodatnih avtoimunskih protiteles. V takem primeru nastopi zaplet že med petim in desetim dnevom po cepljenju. Pri delu zapletov pa tovrstna patološka protitelesa nastanejo na novo, in zato se tudi simptomi pojavijo kasneje, 10 do 20 dni po cepljenju. (10)

Epidemiološke študije so ugotovile, da se zaplet VITT (angl. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia) pojavlja pri vektorskih cepivih proti covid-19 s pogostnostjo 1-2 zapleta na 100 000 cepljenj. Glede na to pogostost zapletov doslej opisani fiziološki dogodki (vezava adenovirusa na receptor PF4 in vzbuditev nastanka avtoprotiteles) še niso dober odgovor na vprašanje, kdaj in zakaj se pojavi zaplet. Že ljudi s protitelesi, ki eventuelno lahko sprožijo zaplet, je vsaj nekaj odstotkov, in tudi različnih okužb, ob katerih v kri pride večja količina bakterij in virusov, ki se lahko vežejo na receptorje PF4, ni malo. Če torej sledimo samo predlaganim mehanizmom, ki sprožijo VITT, bi pričakovali mnogo več zapletov kot enega na 100 000 odmerkov.

Zato se trenutno raziskovalci ukvarjajo predvsem z vprašanjem, kaj je pri ljudeh, ki po cepljenju doživijo zaplet, genetsko tako posebnega, da se na razmeroma "normalno" motnjo, kot jo pomeni vdor adenovirusa v kri, odzovejo z razpadom trombocitov in venskimi trombozami. Ena od možnih sledi je dedna motnja mastocitnega receptorja za adenoviruse (CAR), pri kateri lahko adenovirusi povzročijo veliko aktivacijo vnetnih celic mastocitov. Te celice pa v odziv proizvedejo veliko količino heparina in ob navzočnosti protiteles HIT sprožijo podobne dogodke, kot bi bolniku dali terapevtski heparin. Tretjo posebnost bi lahko iskali v anatomski razporeditvi receptorjev ACE2 v žilah, na katere se lahko veže beljakovina S, ki nastaja po cepljenju.

Kombinacija dveh ali treh "posebnosti", ki se sicer brez zdravstvenih posledic pojavljajo pri nekaj odstotkih ali nekaj desetih odstotka ljudi, bi na ta način hkrati lahko privedla do usodnega zapleta s pogostnostjo 1/100 000. (10)

ZAKLJUČEK

Najboljši način za spoznavanje mehanizmov, ki jih povzročajo razmeroma nova cepiva proti covid-19, je natančno sledenje vseh, ki so imeli alergijam podobne težave. Poskusi in vitro, vključno z analizo IgE ter aktivacijo bazofilcev in mastocitov lahko pomagajo bolje opredeliti potencialne alergene in identificirati ljudi, ki jim grozi anafilaksa. Klinična testiranja, vključno s kožnimi vbodnimi testi in intradermalnimi testi lahko pomagajo tudi pri prepoznavanju alergenov in ogroženih posameznikov. (11, 12)

LITERATURA

1. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:463-72.
2. Ihan A: Osnove medicinske imunologije, Ljubljana: Univerza v Ljubljani Medicinska fakulteta, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, 2020.
3. Stone CA Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:2694-706.
4. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1423-37.
5. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
6. Shimabukuro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *JAMA* 2021;325:780-1.
7. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 vaccine — United States, December 21, 2020–January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:125-9
8. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Selb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased alpha-tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:622-32.
9. Greiner G, Sprinzl B, Gorska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, et al. Hereditary alpha tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood* 2021;137:238-47.
10. Ribo P, Guo Y, Aranda J, Ainsua-Enrich E, Navines-Ferrer A, Guerrero M, et al. Mutation in Kars: a novel mechanism for severe anaphylaxis [published online ahead of print December 29, 2020]. *J Allergy Clin Immunol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.637>.
11. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383: 2603-15.
12. aden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.

REVAKINACIJA BOLNIKOV, KI SO IMELI ZAPLETE PO PRVEM ODMERKU KOVIDNEGA CEPIVA

Lidija Bojanić, Mitja Košnik, Peter Kopač, Nissera Bajrović, Mihaela Zidarn. Univerzitetna klinika Golnik

Cepiva proti koronavirusni bolezni (Covid-19) so najučinkovitejši javno zdravstveni ukrep za nadzor pandemije. Večina prijavljenih neželenih učinkov cepiva je posledica spodbudne imunskega odziva, kar je namen cepljenja. Po cepljenju se lahko pojavijo neželeni učinki med drugim tudi alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo. V cepivih proti Covidu-19 so potencialni alergeni polietilen glikol (PEG), polisorbitat 80 ter trometamol. Cepivo Pfizer-BioNTech ima v svoji sestavi PEG, cepivo Moderne vsebuje PEG ter trometamol, cepivo Oksford- AstraZeneca ter Janssen vsebujeta polisorbitat 80.(1)

Cepljenje je preventiva, zato moramo biti pri tem še bolj previdni, da osebi s preventivnim ukrepom ne naredimo več težav, kot bi jih naredila bolezen, ki jo želimo preprečiti. Eden od previdnostnih ukrepov je izvedba cepljenja v bolnišničnem okolju (žargonsko temu rečemo »cepljenje pod nadzorom«) pri osebah, kjer utemeljeno sumimo, da je večja verjetnost razvoja anafilaksije po cepljenju.

Cepljenje je preventiva, zato moramo biti pri tem še bolj previdni, da osebi s preventivnim ukrepom ne naredimo več težav, kot bi jih naredila bolezen, ki jo želimo preprečiti. Eden od previdnostnih ukrepov je izvedba cepljenja v bolnišničnem okolju (žargonsko temu rečemo »cepljenje pod nadzorom«) pri osebah, kjer utemeljeno sumimo, da je večja verjetnost razvoja anafilaksije po cepljenju.

PRISTOP K TESTIRANJU PREOČUTLJIVOSTI ZA CEPIVO PROTI COVID

V prvih dneh po začetku cepljenja proti COVID 19 smo prejeli tudi prve napotnice zaradi preobčutljivostnih reakcij po cepljenju. Pripravili smo protokol testiranja, ki je v začetku vključeval kožne vbodne, intradermalne in krpične teste z ostanki cepiv proti COVID 19 in s potencialno alergogenimi sestavinami cepiv. Razvili smo tudi in vitro testiranje s testom aktivacije bazofilcev in limfocitov. Izkazalo se je, da so intradermalni testi pozitivni pri vseh osebah, tudi pri tistih, ki so cepljenje prenesli povsem brez težav. Tudi intradermalni testi z razredčenim ostankom cepiva do 1:100 so bili pozitivni pri vseh kontrolah, kar je najverjetneje posledica reaktogenosti cepiva. Zaradi tega smo intradermalne teste opustili. Ker se je kmalu izkazalo, da se po drugem odmerku domnevne preobčutljivostne reakcije ne ponavljajo, smo prenehali z in vitro testiranjem. Po tem, ko je imela prva bolnica pozitiven vbodni test s cepivom, kljub temu pa je prenesla cepljenje povsem brez težav, smo tudi to testiranje opustili. Pri večini bolnikov smo nadaljevali samo z vbodni testi s potencialno alergogenimi sestavinami cepiva. Intradermalne teste smo izvedli samo pri bolnikih z anamnezo možne preobčutljivosti za PEG.

AMBULANTA ZA »CEPLJENJE POD NADZOROM« NA KLINIKI GOLNIK

V ambulanto za »cepljenje pod nadzorom« sodijo bolniki s suspektno anafilaksijo po prvem odmerku cepljenja proti covid, bolniki z anafilaksijo po predhodnih cepljenjih z drugimi cepivi, bolniki s suspektno takojšnjo preobčutljivostjo za sestavine cepiv ter bolniki z idiopatsko anafilaksijo. Dejansko smo v to ambulanto povabili še precej drugih bolnikov. V prvih mesecih cepljenja proti covid je bilo stališče, da se morajo v bolnišničnem okolju cepiti bolniki s sistemsko mastocitozo, kar pa se sedaj ne izvaja več. Nekateri bolniki imajo anamnezo burne urtikarije ali celo anafilaksije ob vnetjih (npr okužbah). Nekaj takih bolnikov smo cepili v naši ambulanti in jih hospitalizirali preko noči. Precej bolnikov pa smo cepili v bolnišnični ambulanti, kljub temu, da ni bilo imunološkega razloga za to. Na primer, nekateri bolniki so bili zaradi predhodnih alergijskih anafilaksij tako zaskrbljeni, da se ne bi cepili, če jim ne bi omogočili cepljenja pri nas.

REZULTATI

Na Kliniki Golnik smo od 12.2. do 15.8.2021 proti COVID-19 cepili pod nadzorom 259 bolnikov (82,89% žensk).

76 (29,34 %) bolnikov je imelo neželene reakcije po cepljenju s prvim odmerkom cepiva proti Covid-19.

Največ prijavljenih težav so imeli pacienti po cepljenju s prvim odmerkom cepiva Pfizer-BioTech in sicer 36 bolnikov (skupaj porabljenih odmerkov Pfizer-BioTech cepiva v Sloveniji je 1.348.789), 29 bolnikov je imelo reakcijo po cepljenju z AstraZeneco (porabljenih je 321.517 odmerkov cepiva AstraZeneca v Sloveniji), 11 bolnikov je imelo neželene učinke po cepljenju z Moderna (porabljenih 186.867 odmerkov cepiva Moderna v Sloveniji). Takojšnje reakcije po cepljenju je imelo 66 (86,84%) bolnikov, pozne reakcije pa 10 bolnikov (13,15%).

Reakcije na cepiva so bile različne. Najpogostejše reakcije so bili izpuščaji, večinoma zdravljeni z antihistaminikom in metilprednizolonom. Izpuščaje po cepljenju proti Covid-19 je navajalo 50,81% bolnikov. Na drugem mestu je bil občutek otekanja v jeziku, ustnicah ter občutek „cmoka“ v žrelu (16,39% pacientov). Manj pogoste težave so bile občutek težkega dihanja ter občutek oviranega dihanja (8,19%), lokalne otekline na mestu apliciranja cepiva (6,55%), občutek tiščanja v prsih ter razbijanja srca (4,91%), občutek slabosti ter bruhanje (4,91%).

Pri 16 bolnikih, ki so bili cepljeni s prvim odmerkom proizvajalca AstraZeneca, smo se ne glede na negativne teste z alergogenimi sestavinami cepiv, odločili za drugega proizvajalca pri cepljenju z drugim odmerkom tudi zaradi boljše učinkovitosti mRNA cepiva, po tem, ko so bila le ta širše dostopna. Po cepljenju z drugim odmerkom drugega proizvajalca pacienti niso poročali o preobčutljivostnih reakcijah.

Pri eni bolnici je v petih dneh po cepljenju s prvim odmerkom cepiva Pfizer-BioNtech prišlo do alergijskega kontaktnega dermatitisa, ki je najverjetneje nastal zaradi kontaktne preobčutljivosti za kozmetične izdelke, za katere smo tudi dokazali kontaktno preobčutljivost. Kontaktni alergijski dermatitis je najverjetneje časovno, ne pa vzročno slučajno sovpadel s cepljenjem. Na njeno željo smo pri drugem odmerku uporabili cepivo Moderna, po katerem nismo zabeležili ponovitve težav.

Zaradi težav s cepljenjem s prvim odmerkom se 7 bolnikov (9,5%) ni odločilo za ponovno cepljenje, ne glede na negativne kožne teste. Glavni razlog za to je bil strah pred ponovnim cepljenjem, oziroma strah pred ponovno neželjeno reakcijo po cepljenju.

Posebej skrbno smo obravnavali bolnike, ki so imeli suspektno anamnezo preobčutljivosti za PEG. Kožni testi, so bili pri vseh negativni, cepljenje je nato minilo brez težav.

Vsi bolniki, ki so bili cepljeni pod nadzorom, so bili na opazovanju 60 min. V tem obdobju nismo beležili anafilaktičnih reakcij. Dodatno so dobili navodila za samoopazovanje v naslednjih dneh po cepljenju. Vse bolnike, ki so bili napoteni zaradi kasne reakcije po prvem odmerku (več kot eno uro po cepljenju), smo po cepljenju poklicali, da bi izvedeli, če so imeli poovitev kasne reakcije. Oglasilo se je 65 (86,30%) kontaktiranih. Pri večini je ponovno cepljenje potekalo brez težav, kot neželene učinke cepiva so navajali lokalno oteklino ter rahlo bolečino na mestu cepljenja. Dve bolnici sta imeli podobne težave kot po cepljenju s prvim odmerkom in sicer se je pri eni bolnici ponovil izpuščaj, ki je trajal nekaj dni. Pri drugi bolnici se je ponovilo težko dihanje, ki je po nekaj dneh spontano izzvenelo. Zaradi omenjenih težav bolnici nista iskali medicinske pomoči, tako da simptomi niso bili objektivizirani.

Poleg bolnikov z zapleti po prvem cepljenju proti covid, smo v naši ambulanti obravnavali še druge bolnike. Glavna indikacija za cepljenje pod nadzorom je bila znana anafilaktična reakcija v preteklosti. 68 bolnikov (26,25%) je imelo anamnezo reakcije po predhodnih cepljenjih z drugimi cepivi. Obravnavali smo 48 bolnikov (18,53%) z reakcijami po zdravljenju, 30 bolnikov (11,58%) z idiopatsko anafilaksijo, 23 bolnikov (8,88%) z dokazanimi alergijskimi reakcijami na več različnih snovi (hrana, trave itd.), 11 (4,24%) s kronično urtikarijo, angioedemom (zaradi česar so bili zavrnjeni na cepilnih mestih) ter sistemsko mastocitozo, z reakcijami po pikih žuželk 3 (1,15%).

ZAKLJUČEK

Tveganje za alergijske reakcije po cepljenju je pri večini cepiv, ki jih uporabljamo za cepljenje proti različnim boleznim, zelo nizko (1 na 1.000.000 odmerkov). Glede na to da so anafilaktične reakcije potencialno smrtno nevarne, je potrebno pravočasno prepoznavanje, preprečevanje in zdravljenje. (3)

Trenutna priporočila glede ponovnega cepljenja z drugim odmerkom cepiva in relativnih kontraindikacij, za bolnike, ki so imeli neželene reakcije po prvem odmerku so :

1. Posamezniki, ki so imeli zaplet po cepivu Astra-Zeneca, se lahko ponovno cepijo z nadomestnim mRNA cepivom, v katerem koli okolju, vendar z opazovanjem do 30 minut.
2. Če ni bilo objektivnih znakov anafilaksije ter da so subjektivni simptomi hitro minili, je mogoče cepljenje z istim cepivom.
3. Ob sumu, da je šlo za anafilaksijo, se svetuj cepljenje, lahko tudi z istim cepivom, po predhodni alergološki obravnavi in pod nadzorom zdravnika v bolnišničnem okolju.
4. Po do sedaj objavljenih podatkih, lahko nekateri posamezniki, ki so imeli predhodno alergijsko reakcijo na zdravila, ki vsebujejo PEG (npr. PEG-asparginaza) prejmejo cepivo PfizerBioNTech. (4) Revakcinacija pacientov v naši bolnišnici, ki so imeli zaplete po prvem cepljenju s cepivom proti COVID-19, je potekala brez težjih zapletov. Nismo zabeležili nobene anafilaktične reakcije, zaradi česar menimo, da tudi reakcija po prvem odmerku ni bila anafilaksija. Vendar je pri interpretaciji potrebna previdnost, kajti 7 obravnavanih bolnikov ni prejelo drugega odmerka. Na podlagi naše analize lahko zaključimo, da je cepljenje s cepivi proti Covid-19 varno tudi pri bolnikih, ki so po prvem cepljenju navajali simptome suspektne preobčutljivostne reakcije.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se medicinskim sestram Pulmološko alergološke ambulante in Alergo enote ter osebju Laboratorija za klinično imunologijo in molekularno genetiko za sodelovanje pri obravnavi teh bolnikov.

LITERTURA

1. Mi-AeKim , YongWon Lee , So RiKim , Joo-HeeKim , Taek ki Min , Hae-Sim Park , MeeyongShin , Young-Min Ye , Sooyoung Lee, Jeongmin Lee , Jeong-HeeChoi , GwangCheon Jang , Yoon-SeokChang ,COVID-19 Vaccine-associated Anaphylaxis and Allergic Reactions: Consensus Statements of the KAAACI Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis
2. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. World Allergy Organ J 2021;14:100517.
3. Su JR, Moro PL, Ng CS, Lewis PW, Said MA, Cano MV. Anaphylaxis after vaccination reported to the vaccine adverse event reporting system, 1990–2016. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1465-73.
4. Greenbook COVID-19, chapter 14a (publishing.service.gov.uk)

USPEŠNOST E-POSVETOV GLEDE CEPLJENJA PROTI COVID PRI BOLNIKI, KI SO IMELI ZADRŽKE DO CEPLJENJA

Dan Ažman P.¹, Mihaela Zidarn^{1,2}, Mitja Košnik^{1,2}

¹. Medicinska fakulteta Ljubljana, ². Univerzitetna klinika Golnik

UVOD

Z razmahom cepljenja proti covid se je začelo napotovanje bolnikov, pri katerih njihovi osebni zdravniki, zdravniki v cepilnih centrih ali bolniki sami vidijo zadržek glede cepljenja. Ker je cepljenje preventiva, moramo biti pri njem previdni, da osebi s preventivnim ukrepom ne bi naredili več težav, kot bi jih naredila bolezen, ki jo želimo preprečiti. Zato je primerno, da se razčisti tudi najmanjši sum, da bi bilo cepljenje tvegano.

E-POSVETI

E-posvet je zdravstvena storitev, pri kateri osebni zdravnik kliničnemu specialistu pisno predstavi klinični problem svojega bolnika in zaprosi za mnenje, klinični specialist pa tako mnenje napiše. Storitve e-posvet je s stani ZZZS posebej plačana (11 E za posvet), seveda s pogojem, da klinični specialist bolnika ne usmeri v ambulantno oziroma hospitalno obravnavo.

METODE

Na Kliniki Golnik trižiramo vse napotnice, ki pridejo za pregled v ambulantah. Pri napotnicah, ki so prišle zaradi suma zapleta po cepljenju proti covid ali za posvet glede varnosti cepljenja, smo e-posvet naredili, če je osebni zdravnik zaprosil zanj, ali pa če je bilo na napotnici dovolj podatkov, da se je dalo odgovoriti tudi brez pregleda bolnika. Velikokrat smo dodatne podatke pridobili s pregledom dosedanje bolnikove dokumentacije, na primer predhodnih pregledov na Kliniki Golnik, odpustnic v Centralnem registru podatkov o pacientih (CRPP), nekajkrat pa smo bolnika poklicali po telefonu. Če smo po pregledu podatkov na napotnici ocenili, da je potreben pregled bolnika v ambulanti ali cepljenje v bolnišničnem okolju, e-pregleda nismo naredili in smo bolnika naročili v ambulanto. Če pa zadržka za cepljenje v regionalnem cepilnem centru nismo videli, smo napisali e-posvet in priporočilo, da naj se bolnik cepi v regionalnem cepilnem centru.

REZULTATI

V obdobju od 1. januarja do 31. avgusta 2021 smo med napotitvami na alergološko obravnavo naredili 367 e-posvetov zaradi odločitve glede cepljenja proti covid. 25. septembra 2021 smo v Centralnem registru podatkov o pacientih pogledali za vse te bolnike zapis o prejetih cepljenjih. Ugotovili smo, da je bilo 287 bolnikov (78,2 %) na ta dan že polno cepljenih, dodatnih 24 (6,5 %) pa cepljenih zgolj z enim odmerkom. Za te bolnike nimamo podatka, koliko od njih je covid prebolelo in jim eno cepljenje že zagotovi status polno cepljenega.

Od vseh napotitev je bilo 49 (13,1 %) bolnikov, ki so se proti covid cepili s prvim odmerkom in so doživeli blažji zaplet, ki so ga pripisali cepljenju: generaliziran kožni izpuščaj ali veliko lokalno reakcijo ali nespecifično simptomatiko. Bolnikom smo svetovali revakvacijo v regionalnem cepilnem centru. 35 od teh bolnikov se je kasneje cepilo z enakim cepivom, 7 pa z drugim. 7 bolnikov (14,6 %) se do sedaj še ni ponovno cepilo.

Za teh 367 storitev e-posvet je s stani ZZZS zdravstvena ustanova prejela dodatnih 4000 E. Če računamo na 1 e-posvet cca. 15 minut dela (večina e-posvetov je krajših), potem smo to delo opravili v 12 delovnih dneh. Če bi te bolnike naročili v ambulanto, bi to število predstavljalo približno 30 ambulantnih dni (14 pregledov na dan) oziroma 6 tednov, če bi to delali v eni specializirani ambulanti. V tem primeru bi bilo to delo brez dodatnega plačila s strani ZZZS.

ZNAČILNI VZORCI NAPOTOVANJA K ALERGOLOGU ZARADI CEPLJENJA PROTI COVID

Sicer tega nismo prešteli vendar ja vtis, da so v prvih mesecih prihajale v glavnem napotnice oseb, ki so se želele cepiti, pa so hotele preveriti, ali se glede na druge bolezni smejo. Večkrat so se na nas obrnili potem, ko so jih na cepilnem mestu zaradi anamneze alergije zavrnil. V tem obdobju smo v

ambulante za testiranje ali cepljenje pod nadzorom usmerili približno 10% napotnih.

V zadnjih mesecih prevladujejo napotnice, kjer bolniki iščejo potrdila, da se jim ne bi bilo treba cepiti. Velikokrat je razlog za to tudi nevrotičen strah pred zapleti. Ker želimo precepiti čim več ljudi, sedaj v ambulante povabimo približno četrtno napotnih pacientov.

Spodaj so zapisi na napotnicah za najbolj tipične napotitve:

- Reakcije po zdravilih

Bolnica je pred 30 leti po aplikaciji kontrastnega sredstva Telebrix utrpela alergijsko reakcijo. Želi potrdilo, da se ne sme cepiti.

- Dramatične alergijske bolezni

Gospa je alergična na penicilin in na ubod čebele.

Gospa je imela akutni alergijski kontaktni dermatitis po barvanju las, potrdila se je kasna preobčutljivost za parafenilen-diamine.

Gospod ima alergijo na arašide, trave in zgodnje ter pozne pelode dreves. V osnovnošolskem obdobju je utrpel anafilaktični šok. Zaradi tega je bil na Gospodarskem razstavišču za cepljenje zavržen.

Pacientka je alergična na streptomycin, amoksiklav in fromilid. Po streptomycinu je doživela anafilaktični šok. Odklanja cepljenje na Gospodarskem razstavišču zaradi bojazni pred težjo alergijsko reakcijo.

- Zapleti ob cepljenjih v preteklosti

Gospod je bil kot otrok cepljen s 1. dozo, ob tem je postal popolnoma cianotičen, reakcija je po 10 minutah spontano izzvenela. Nato je bil normalno cepljen, a vedno na kliniki. Prosim za cepljenje proti COVID-u pod nadzorom.

Gospa naj bi pri 5 letih po cepljenju dobila meningitis. Tedaj naj bi bilo veliko otrok, ki so bili cepljeni proti mumpsu in potem dobili meningitis. Sedaj jo zanima kako je s cepljenjem proti covid.

Gospod je bil pred 10 leti cepljen proti gripi. Po dveh dneh se je pojavil po celem telesu pojavil srbeč in rdeč izpuščaj, zato se je obravnaval pri dermatologu, ki mu je predpisal Medrol, antihistaminik, mazilo. Odsvetovana so mu bila nadaljnja cepljenja.

Gospod ni opravil obveznega cepljenja proti tetanusu. Mati pravi, da je v otroštvu po cepljenju dobil epi napad.

- Druge nevarne imunske bolezni

Zaradi preobčutljivostnega pnevmonitisa se gospod vodi v vaši ambulanti. Želi opraviti cepljenje proti COVID-19.

Kot otrok prebolela Guillan-Barre, pozimi je prebolela covid, sedaj bi želela posvet o cepljenju COVID. Gospa ima Sweet sindrom od leta 2016, verjetno sprožen po jemanju klindamicina. Zanima jo, če se lahko varno cepi proti COVID-u.

- Zapleti po prvem odmerku COVID cepiva

V Cepilnem centru so zavržili cepljenje z drugim odmerkom Pfizerja zaradi hudega srbenja kože po rokah in nogah, brez kožnih eflorescenc ali kakršnih drugih sopojavov, kar se je pojavilo 11 ur po prvem odmerku in spontano izzvenelo po dveh dneh.

- Tromboze ali krvavitve

Pacientka se želi cepiti proti Covidu. Prebolela je znotrajmožgansko krvavitev ki je najverjetneje posledica amiloidne angiopatije. Želi si cepljenja pod nadzorom.

- Ostalo

Dokazana fizikalna urtikarija, prosim za izvedbo cepljenja proti covid.

Pacientka ima od decembra lani srbeče izpuščaje po koži. Prejema antihistaminik, v začetku je bila potrebna tudi sistemska glukokortikoidna terapija. Opravila alergološke epikutane teste, ki so pozitivni na nikelj in Quaternium-15. Sedaj želi potrdilo, da se ne bi cepila proti covidu.

Pacientka po obojestranski mastektomiji. Navaja alergijo na penicilin, Aspirin, Nolicin in neprenašanje več zdravil (kašelj po ACEI, rdečica, edemi po Ca antagonistih, glavobol, diplopija po propranololu, pruritus, glavobol po Moxogammi, vrtoglavice, slabost po Kamirenu). Glede na to se boji cepljenja proti covid.

Sem vaša pacientka. Že več kot 20 let imam astmo. Ker se sporočila za javnost ves čas spreminjajo, me zanima, ali je po vašem strokovnem mnenju primerno katerokoli cepivo proti covid?

ZAKLJUČEK

S triažiranjem napotnic smo identificirali veliko bolnikov, ki so potrebovali le nasvet glede cepljenja, ne pa pregleda v ambulanti. Spodbuda k cepljenju preko e-posveta je bila dovolj, da se je cepilo preko 80 % bolnikov, ki so imeli zadržek glede cepljenja, kar je precej več od splošne precepljenosti v državi (okrog 50 %). S pomočjo e-posvetov smo precej razbremenili ambulante. Ocenjujemo, da je pristop k spodbujanju cepljenja proti covid z e-posveti stroškovno učinkovit.

LITERATURA

1. Greenbook COVID-19, chapter 14a (publishing.service.gov.uk)

COLD-INDUCED ANAPHYLAXIS

Mojca Bizjak, Mitja Košnik, Dejan Dinevski, Dorothea Terhorst-Molawi, Marcus Maurer; University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

INTRODUCTION

Cold urticaria (ColdU) is a subtype of chronic inducible urticaria (CIndU) where wheals, angioedema or both, with or without systemic signs or symptoms (i.e., respiratory, cardiovascular or gastrointestinal) occur rapidly in response to cooling of the skin and/or mucosal tissue and/or the whole body.¹⁻³ Patients react to variable triggers including cold air, contact with solid surfaces, contact with cold liquids, and the ingestion of cold food or drinks.^{2,3} ColdU is classified into typical (i.e., cold contact urticaria, CCU) and atypical ColdU.¹ The diagnosis of CCU relies on immediate whealing at the tested site on the volar forearm in response to local cold stimulation testing (CST) with an ice cube and/or the thermoelectric provocation device TempTest®.^{1,4} In atypical ColdU, specific provocation methods are needed to produce whealing (e.g., general body cooling) or local CST induces atypical responses (e.g., delayed whealing).¹ The CST can also define the critical stimulation time threshold (CSTT) and the critical temperature threshold (CTT), i.e. the shortest contact time and the highest TempTest® temperature that induce a wheal.³⁻⁶ TempTest® 4.0 has a single Peltier element (length: 350 mm, width: 2 mm) that provides a continuous gradient of temperatures from 4 to 44°C.^{4,5}

Anaphylaxis is a clinical emergency and all healthcare professionals should be familiar with its recognition, treatment and prevention. Physical triggers such as cold and heat have been described as rare causes of anaphylaxis.^{7,8} The term cold-induced anaphylaxis (ColdA) has been used in a few prior studies of ColdU,^{3,9,10} but a consensus on its precise definition has not yet been established. ColdA is potentially life-threatening, although the fatality rate remains unknown.^{1,11} Systemic reactions to cold exposure have been reported in 4 to 47% of ColdU patients.^{3,10,12-22} Some clinical features linked to severe systemic reactions were already described (i.e., positive local CST,¹³ shorter CSTTs,^{15,20} higher CTTs,¹⁵ longer ColdU duration,¹⁵ and oropharyngeal angioedema¹⁹), but predictors for ColdA remain ill defined.

PATIENTS AND METHODS

COLD-CE (i.e., comprehensive evaluation of ColdU)¹ is an international, cross sectional, observational study that was lead by the University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Slovenia and Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany between May 2019 and May 2021. It was conducted in 30 additional GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) UCAREs (Urticaria Centers of Reference and Excellence)²³ from 17 countries. This study included 551 ColdU patients who reported the presence of signs and/or symptoms of ColdU ≤ 12 months prior to evaluation. H1-antihistamines and systemic glucocorticoids were discontinued at least 3 and 7 days before CST, respectively.⁴

Patients were asked whether they had ever experienced the following 9 cold-induced reactions (CRs): itch (CR1), localized wheals only (CR2), generalized wheals (CR3), angioedema (CR4), swelling on acral body parts (i.e., fingertips, knuckles, or ears; CR5), hypotension or loss of consciousness (CR6) or other signs or symptoms suggestive of hypotension (i.e., dizziness, sensation of fainting, weakness; CR7), difficulty breathing (CR8) or gastrointestinal symptoms (CR9). Secondly, they were asked whether the following 5 cold triggers caused at least one CR: complete cold water immersion (T1, CWI), cold ambient air exposure (T2), transition from colder outdoors to warmer indoors (T3), local contact with cold liquids (without immersion) or ice (T4), and contact with cold surfaces (T5). Thirdly, we explored the link between these CRs and triggers and analyzed 2 additional reactions induced by unspecified cold triggers: oropharyngeal or laryngeal symptoms (i.e., indicating swelling of the tongue and pharynx, hoarseness) and itch of earlobes.

CST consisted of a 5 minute stimulation with an ice cube melting in a small amount of water in a non-latex medical glove and/or TempTest® 4.0. Skin responses were assessed 10 minutes after the end of stimulation. In patients with a positive ice cube test, shorter stimulation with an ice cube was done to determine the CSTT. In patients with a positive TempTest®, CTT and a maximal wheal diameter were measured. The diagnosis of CCU was made based on immediate whealing at CST. We defined ColdA as an acute cold-induced involvement of the skin, visible mucous tissue, or both and at least

one of the following: cardiovascular manifestations (CR6 and/or CR7), difficulty breathing (CR8), or gastrointestinal symptoms (CR9).^{1,3,24,25} Cardiovascular manifestations were considered the most severe and reliable criterion for ColdA and were also analyzed separately (Table 1, Figure 1). Descriptive measures included frequencies, proportions, ranges, and medians with the first and third quartile range. Since all data showed non-normal distribution, the non-parametric Mann-Whitney U test was used. Categorical variables were assessed by the Fisher's Exact test. Univariate and multivariate logistic regression analysis was done to assess the effect of studied variables to 3 possible binary outcomes in CCU (Figure 1).

RESULTS

Of 551 patients with ColdU, 372 were diagnosed with CCU, 69% were females, and 91% were adults. Their median age was 36 years (IQR 26–48), age at CCU onset 30 years (IQR 18–42), and CCU duration 41 months (IQR 17–99). ColdA based on our broad definition and induced by at least one of triggers T1–5 occurred in 39% of patients. It was triggered by CWI in 29% and by cold ambient air exposure in 14% of them. Patients with ColdA induced by T1–5, CWI and cold air had a longer CCU duration than those without it, and patients with generalized wheals (n=231), angioedema (n=184) and acral swelling (n=126) had a higher frequency of ColdA. A history of oropharyngeal/laryngeal symptoms (n=117) and itchy earlobes (n=146) was also associated with a higher frequency of ColdA. Patients with ColdA (and also those with cardiovascular manifestations) induced by CWI had lower CSTTs and larger maximal TempTest®-induced wheal diameters than non-ColdA patients. There were no significant differences in these CST-parameters when patients with and without ColdA induced by cold air were compared. CTT values in our study were not associated with increased likelihood of ColdA. Hypotension and/or loss of consciousness caused by CWI (n=41) was significantly more common in patients with a previous systemic reaction to a Hymenoptera sting (n=22) than those without it.

Of 17 analyzed categorical variables, 7 were risk factors for ColdA based on univariate logistic regression analysis. Further multivariate logistic regression analysis identified the following 5 independent risk factors for ColdA: angioedema (aOR=2.38, CI: 1.47–3.86, p<0.001), oropharyngeal/laryngeal symptoms (aOR=2.28, CI: 1.39–3.75, p=0.001), itchy earlobes (aOR=2.00, CI: 1.24–3.23, p=0.005), asthma (aOR=2.11, CI: 1.15–3.85, p=0.015), and a previous systemic reaction to a Hymenoptera sting (aOR=3.30, CI: 1.24–8.79, p=0.017) (Figure 1A). The results showed the following independent risk factors for cardiovascular manifestations: angioedema (aOR=2.12, CI: 1.29–3.49, p=0.003), oropharyngeal/laryngeal symptoms (aOR=2.03, CI: 1.23–3.34, p=0.006), itchy earlobes (aOR=1.85, CI: 1.13–3.03, p=0.014), and a previous systemic reaction to a Hymenoptera sting (aOR=3.11, CI: 1.21–7.97, p=0.018) (Figure 1B). Pediatric onset of CCU was associated with a 2.4 fold increased risk of difficulty breathing in CCU patients without asthma (CI: 1.17–4.96, p=0.018). Oropharyngeal/laryngeal symptoms and itchy earlobes were also predictors and increased the risk of difficulty breathing by 4.9 and 2.1 fold (CI: 2.55–9.56, p<0.001; CI: 1.08–4.08, p=0.030; Figure 1C).

DISCUSSION

This study demonstrates that more than a third of patients with CCU develop ColdA, which is within a range of previous reports.^{3,10,12–22} ColdA was mostly triggered by CWI and this is also consistent with previous studies.^{10,13,15,18,19,22} Trigger-based ColdA phenotypes have never before been reported. Cold-induced generalized wheals have already been used in description of severe CCU.^{12,13,15,17–19,26} We identified angioedema as an additional severe sign and acral swellings present a novel sign in chronic urticaria. In a French study of 35 patients oropharyngeal angioedema after eating cold food was predictive of the risk of ColdA triggered by CWI, but statistical significance of this finding was not reported.¹⁹ Our study showed that oropharyngeal/laryngeal symptoms and itchy earlobes are markers of a severe CCU. Studies to date have not analyzed itch of earlobes.

We found that shorter CSTTs are associated with a higher frequency of ColdA induced by CWI. In a study of 50 ColdU patients Wanderer et al made a more general (i.e., not trigger-specific) conclusion that CSTT of ≤180 sec was associated with a higher incidence of severe systemic reactions.²⁰ In studies to date TempTest® has been used to confirm CCU and to measure the CTT. Deza et al¹⁵ and

Mlynek et al²⁷ reported the association between higher CTT and higher ColdU severity, but CTTs in our study were not associated with increased likelihood of ColdA. On the other hand, larger TempTest®-induced wheal diameters obtained by our novel method were associated with an increased frequency of ColdA and cardiovascular manifestations induced by CWI. In a study by Yee et al median diameter of wheals induced by an ice cube (a non standardized method) was higher in ColdA patients than patients with no ColdA, but the difference did not reach significance.¹³ Since TempTest® testing has been validated for identifying CTTs, further studies are needed to evaluate its usefulness in wheal-diameter assessment. Concomitant asthma was associated with an increase in the odds of ColdA. It is known that cold air may induce bronchospasm in asthma²⁸, thereby mimicking ColdA with respiratory manifestations. Asthma has already been described as a risk factor for anaphylaxis in general,²⁹ but it has been identified as predictor for ColdA for the first time.

We recommend at least the following criteria for adrenaline autoinjector prescription in CCU: (i) previous ColdA and particularly cardiovascular manifestations, (ii) no previous ColdA, but the patient experienced the following predictors for cardiovascular manifestations: angioedema, oropharyngeal/laryngeal symptoms, and itchy earlobes. Attention also needs to be paid to ColdA patients with a history of a systemic reaction to a Hymenoptera sting to verify whether their ColdA is associated with an underlying mastocytosis similarly to a well known link between Hymenoptera venom triggered anaphylaxis and mastocytosis. Bizjak et al recently reported a patient who was diagnosed with a clonal mast cell disorder solely based on CCU features indicative of a severe urticaria which have also been confirmed by COLD-CE results.³ High-risk CCU patients and their treating physicians need to be educated about the disease, with a particular focus on: (i) avoidance of relevant cold triggers, (ii) identification of predictors for severe reactions, (iii) knowledge of how and when to self-inject adrenaline autoinjector, and (iv) the relevance of timely follow-up with a specialist if ColdA occurs.

Table 1. Characteristics of CCU patients stratified by ColdA and specific systemic reactions.

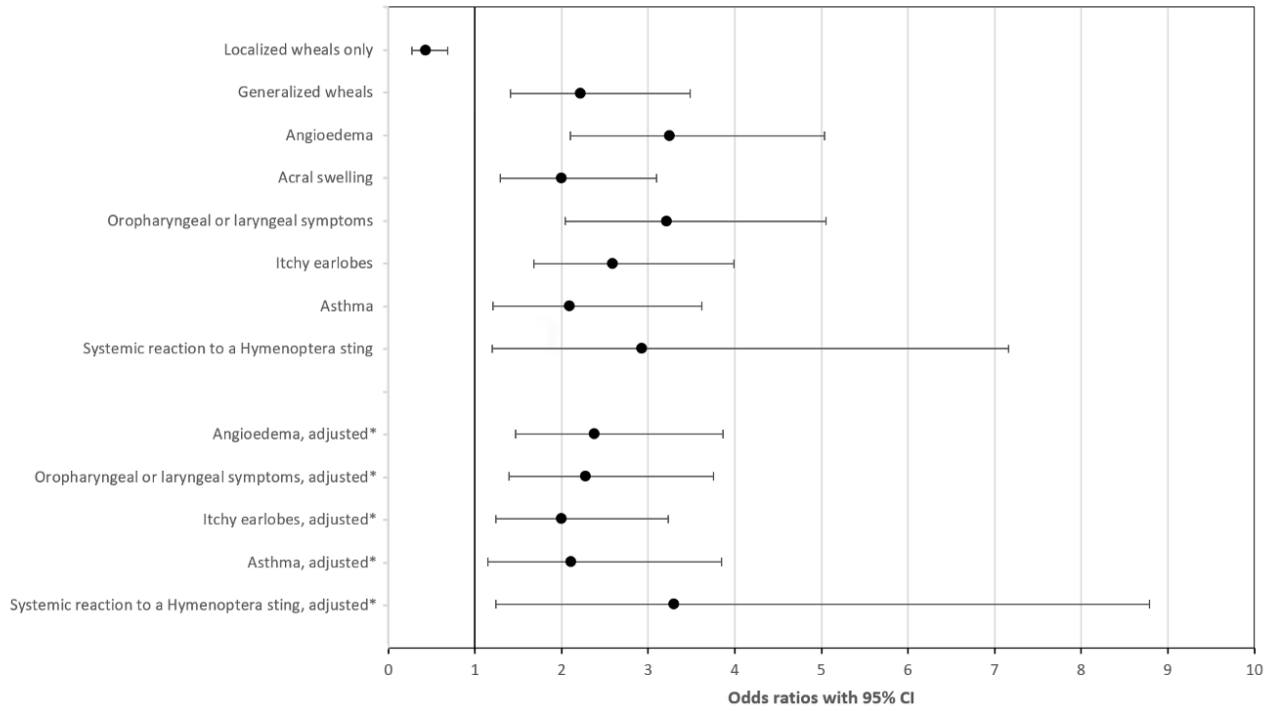
Trigger	ColdA - broad definition*			Cardiovascular manifestations (CR6 and/or CR7)			Hypotension and/or loss of consciousness (CR6)			Difficulty breathing (CR8), no asthma			Gastrointestinal symptoms (CR9)		
	Any [†]	CWI	Air	Any [†]	CWI	Air	Any [†]	CWI	Air	Any [†]	CWI	Air	Any [†]	CWI	Air
	T1-5	T1	T2	T1-5	T1	T2	T1-5	T1	T2	T1-5	T1	T2	T1-5	T1	T2
No.	145	107	53	116	88	31	48	41	10	57	40	26	39	23	20
% of total (n=372)	39%	29%	14%	31%	24%	8%	13%	11%	3%	18%	13%	8%	11%	6%	5%
↑ CCU duration	▲	○	○	○		○			○	○					
Generalized wheals [†]	▲	○	▲	○		▲	○		○	○		○			
Angioedema, unknown location [†]	▲	▲	▲	▲	○	▲	○	○	▲	▲	○	○	○		○
Acral swelling [†]	○		▲	▲		▲	○		▲			○	○		○
Oropharyngeal/laryngeal symptoms	▲	▲	▲	▲	○	▲			○	▲	▲	▲	○		○
Itchy earlobes	▲	○	▲	▲	○	○	○			▲		○	○		○
↓ CSTT		○		○	▲										
↑ Max TempTest® 4.0-wheal diameter		○		○	○								○	○	
Systemic reaction to Hymenoptera	○			○			○	○							
Asthma	○		○												

Statistical significance of differences between patient groups was calculated by Fisher's Exact test and Mann-Whitney U test. Statistically significant results are shown as ▲ (p≤0.001) and ○ (p<0.05). †Induced by at least one of triggers: complete cold water immersion (T1; CWI), cold ambient air exposure (T2), transition from cold outdoors to warm indoors (T3), local contact with cold liquids or ice (T4), and contact with cold surfaces (T5).

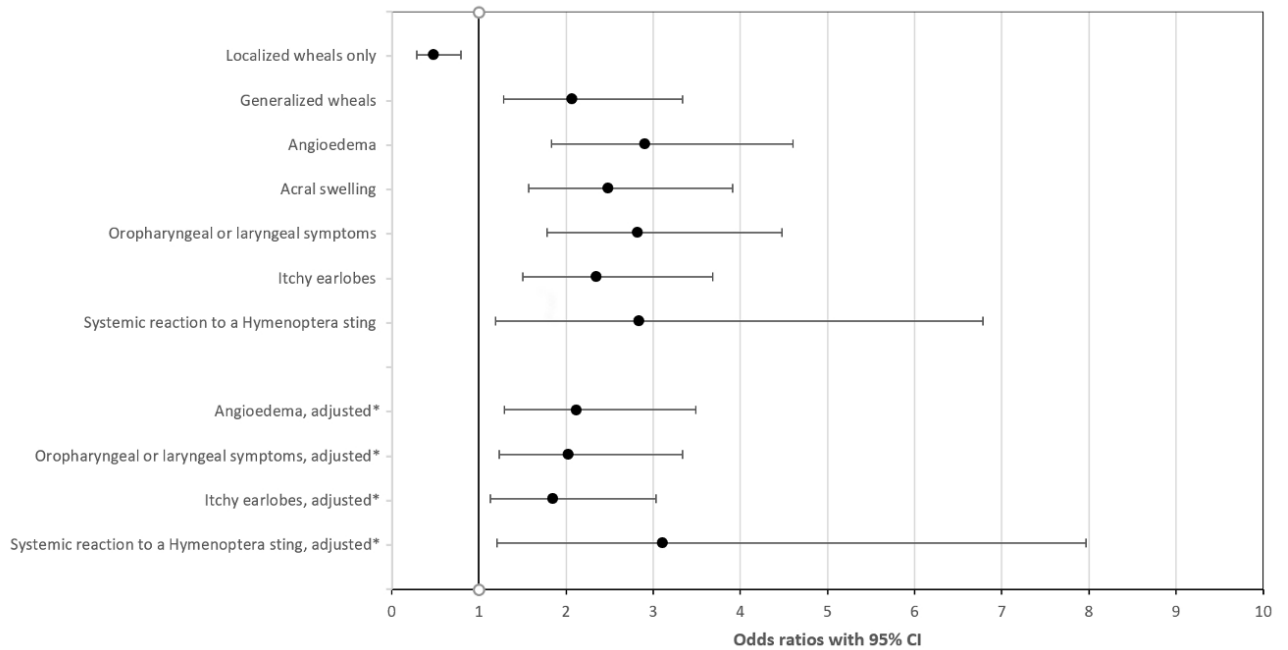
Abbreviations: BMI, body mass index; CCU, cold contact urticaria; ColdA, cold-induced anaphylaxis; CR, cold-induced reaction; CSTT, critical stimulation time threshold; CSU, chronic spontaneous urticaria; CWI, complete cold water immersion; T, cold trigger; y, year(s).

Figure 1. Risk factors for ColdA, cardiovascular manifestations, and difficulty breathing triggered by at least one of T1-5.

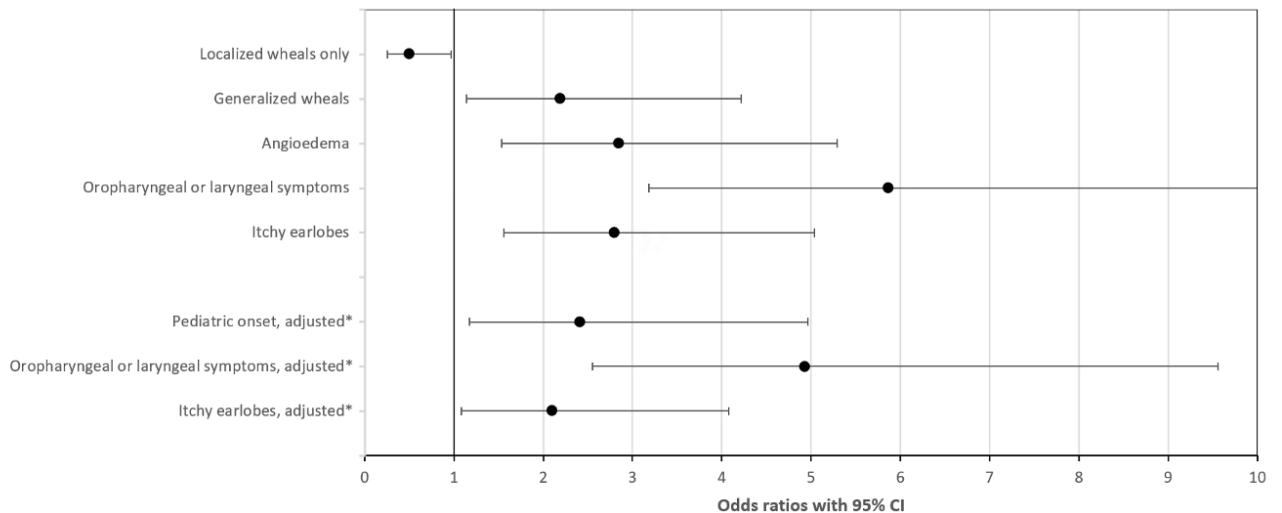
A



B



C



The figure shows statistically significant ($p < 0.05$) results of the univariate (OR) and multivariate (aOR) logistic regression analysis for 3 binary outcomes in CCU: (i) ColdA in 372 CCU patients (Figure 1A, $R^2 = 0.238$), (ii) cardiovascular manifestations in 372 CCU patients (Figure 1B, $R^2 = 0.184$), and difficulty breathing in 309 CCU patients without asthma (Figure 1C, $R^2 = 0.246$).

Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; CCU, cold contact urticaria; ColdA, cold-induced anaphylaxis; CR, cold-induced reaction; OR, odds ratio; R^2 , Nagelkerke's R Square; T, cold trigger.

REFERENCES

1. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, et al. Cold urticaria - What we know and what we do not know. *Allergy*. 2021;76(4):1077-1094.
2. Bizjak M, Kosnik M, Terhorst-Molawi D, Dinevski D, Maurer M. Cold Agglutinins and Cryoglobulins Associate With Clinical and Laboratory Parameters of Cold Urticaria. *Front Immunol*. 2021;12:665491.
3. Bizjak M, Maurer M, Kosnik M, et al. Severe cold urticaria can point to an underlying clonal mast cell disorder. *Allergy*. 2021;76(8):2609-2613.
4. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-802.
5. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1224-1225.
6. Magerl M, Abajian M, Krause K, Altrichter S, Siebenhaar F, Church MK. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(10):2043-2045.
7. Ewan P, Brathwaite N, Leech S, et al. BSACI guideline: prescribing an adrenaline auto-injector. *Clinical & Experimental Allergy*. 2016;46(10):1258-1280.
8. Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1999;17(4):387-399.
9. Ginter K, Ahsan DM, Bizjak M, et al. Cryoglobulins, Cryofibrinogens, and Cold Agglutinins in Cold Urticaria: Literature Review, Retrospective Patient Analysis, and Observational Study in 49 Patients. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.
10. Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2066-2071.
11. Fernando SL. Cold-induced anaphylaxis. *J Pediatr*. 2009;154(1):148-148 e141.
12. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Kiratiwongwan R. Cold Urticaria: Clinical Features and Natural Course in a Tropical Country. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(4):538-547.
13. Yee CSK, El Khoury K, Albuhairei S, Broyles A, Schneider L, Rachid R. Acquired Cold-Induced Urticaria in Pediatric Patients: A 22-Year Experience in a Tertiary Care Center (1996-2017). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):1024-1031 e1023.
14. Stepaniuk P, Vostretsova K, Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14:85.
15. Deza G, Brasileiro A, Bertolin-Colilla M, Curto-Barredo L, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):918-924 e912.
16. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(3):672-679.
17. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(12):1405-1411.
18. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics*. 2004;113(4):e313-317.
19. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, Chabane MH, Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol*. 1998;134(1):106-107.
20. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: Recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1986;78(3):417-423.
21. Doeglas HM, Rijnten WJ, Schroder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol*. 1986;114(3):311-318.
22. Neittaanmaki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(4):636-644.
23. Maurer M, Metz M, Bindslev-Jensen C, et al. Definition, aims, and implementation of GA(2) LEN Urticaria Centers of Reference and Excellence. *Allergy*. 2016;71(8):1210-1218.
24. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-1045.

25. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391-397.
26. Wanderer. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired coldU. 1986.
27. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol.* 2010;162(1):198-200.
28. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Osman N, et al. "Cold air" and/or "talking" as cough triggers, a sign for the diagnosis of cough variant asthma. *Respir Investig.* 2016;54(6):413-418.
29. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472.

SMRTI ZARADI ANAFILAKSIJE V SLOVENIJI

Nina Frelih¹, Jože Balažič², Mitja Košnik^{1,2}

¹ Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

ANAFILAKSIJA

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča sistemska preobčutljivostna reakcija, ki sodi med urgentna stanja. Vsi zdravstveni delavci morajo biti večji obravnave bolnika z anafilaktično reakcijo. Razvije se v minutah, značilno so prisotni znaki in simptomi prizadetosti dihal in kardiovaskularnega sistema, lahko tudi spremembe na koži ali sluznicah (1).

Smrtnost zaradi anafilaksije znaša približno 0,3% vseh anafilaktičnih dogodkov, kar je ena oseba na 2 milijona prebivalcev (1).

Vzroki za anafilaksijo so v Evropi najpogostejše kožekrilci v 48%, zdravila v 22% in hrana v 20%. Ostalih redkih vzrokov je približno 10%. Ocenjeno je, da v 20% vzroka ne najdemo, gre za t.i. idiopatsko anafilaksijo (1,2).

SMRTNI IZIDI ANAFILAKSIJE

Znano je, da se približno 0,3% vseh anafilaktičnih reakcij konča s smrtnim izidom. Pri otrocih je bronhospazem najpogostejši vzrok smrti, pri odraslih pa hipotenzija in kardiovaskularni kolaps. Vsaj polovica smrti zaradi anafilaksije nastopi v 60 minutah. Najpogostejše patofiziološke spremembe, ki privedejo v smrt so:

- hipotenzivni (distributivni) šok zaradi zmanjšanega sistemaškega žilnega upora in povečane permeabilnosti žilnih sten s posledično izgubo znotrajžilnega volumna,
- masivni angioedem v področju ustne votline in zgornjih dihal,
- srčne aritmije z ali brez akutne ishemije miokarda,
- akutna zelo huda bronhokonstrikcija (3).

Incidenca smrti zaradi anafilaksije se sicer po svetu razlikuje, najverjetneje pa je podcenjena. Razlog za to gre pripisati neprepoznanim anafilaktičnim dogodkom, npr. neprepoznan pik kožekrilca, ki sproži motnje ritma oz. akutno ishemijo miokarda ali smrtna anafilaktična reakcija s prevladujočo respiratorno simptomatiko pri astmatiku, ki je bila napačno ocenjena kot astmatski status (4).

Dejavniki tveganja za smrtni izid anafilaktične reakcije so pridružene bolezni (astma, kardiovaskularne bolezni, bolezen mastocitov), antihipertenzivna zdravila (ACE zaviralci, beta blokatorji), starost (otroci, najstniki, starostniki), nepravilno ukrepanje oziroma neprepoznana anafilaktična reakcija (1).

TRIPTAZA

Triptaza je tetramerna proteaza, sestavljena iz dveh izoform: alfa in beta triptaze. Nahaja se v mastocitih. Glavno vlogo pri anafilaktičnih reakcijah ima beta izoforma. Nivo triptaze v krvi ob anafilaktičnem dogodku prične poraščati v 15 – 30 minutah, vrh doseže po 24 urah. Nato prične upadati (1,5).

Triptaza je glavni imunološki marker, uporabljen pri diagnostiki anafilaksije. V kliničnem okolju je njena zgornja meja 11,4 ng/ml. Raziskave so pokazale, da se njena vrednost po smrti še dodatno poveča, najverjetneje zaradi citolize in/ali travme. Po številnih študijah je spodnja meja triptaze po smrti v primeru anafilaktične reakcije 44,3 ng/ml. Za mesto odvzema se priporoča femoralna vena. Vrednosti triptaze so posmrtno lažno povišane (nad 11,4 ng/ml) v primeru masaže srca med oživljanjem, travme, kardiovaskularnega dogodka (akutna disekcija aorte, akutni koronarni dogodek, akutna srčna smrt), vnetja (sepsa), mastocitoze, astme, predoziranja z drogami (opiat, heroin), SIDS (5).

RAZISKOVALNA NALOGA

Na Kliniki Golnik smo v sodelovanju z Inštitutom za sodno medicino (ISM) naredili retrospektivno analizo smrti zaradi anafilaktičnih reakcij med leti 2010 in 2020. Raziskovalna naloga je bila odobrena s strani etične komisije. Podatke smo pridobili iz Imunološkega laboratorija Klinike Golnik, in sicer na podlagi analiz triptaz, ki smo jih opravili za ISM, ter jih nato korelirali s pregledom dokumentacije na ISM in preverjanjem podatkov pri osebnih zdravnikih in v bolnišnicah, kjer so bile osebe obravnavane.

REZULTATI

Na ISM so med 2010 in 2020 obducirali 15 oseb, ki so umrle zaradi anafilaktičnega dogodka. Povprečna starost je bila 55,6 let (ženske 59 let, moški 53 let). Po spolu so prevladovali moški v 60%. V 66,6% je šlo za smrt na domu, v 20% v bolnišnicah, 13,3% pa na terenu. Reanimacija je bila sprožena v 40%.

Najpogostejša je bila smrt zaradi pika kožekrilca, in sicer v 47%. Prevladovale so smrti zaradi pika ose v 57%, nato zaradi sršena v 28% ter čebele v 14%. Le v enem primeru je šlo za predhodno znano preobčutljivost za oso, pacient pa je imel predpisan set za samopomoč (antihistaminik in sistemski glukokortikoid). Nihče ni imel predpisanega avtoinjektorja adrenalina. Povprečna starost je bila 58,6 let. 71,4% je bilo moških, 28,6% pa žensk. Prevladovale so smrti v domačem okolju (71,4%), manjši odstotek pa na terenu (28,6%). V 42,3% je bila sprožena reanimacija, od tega je bil adrenalin intramuskularno apliciran na kraju dogodka pri dveh osebah (28,6%). V enem primeru je šlo za številne pike ose.

Smrti zaradi zdravil je bilo 20%. V enem primeru je bil vzrok antibiotik amoksicilin s klavulansko kislino, v ostalih dveh primerih pa jasnega vzroka ni bilo mogoče identificirati.

Približno 27% je bilo smrti brez jasnega vzroka, zato smo jih kategorizirali kot idiopatske anafilaksije.

Brez predhodno znanih alergij je bilo 73,3% primerov. V 20% je šlo za znane atopike s simptomatiko alergijskega rinitisa, po en primer pa za znano preobčutljivost za penicilin in strup ose.

V tretjini primerov nismo ugotavljali pridruženih bolezni, 40% jih je imelo arterijsko hipertenzijo, 20% KOPB oz. emfizem, 13,3% astmo, 13,3% hiperlipidemijo, 6,7% pa koronarno bolezen. Največ, 66,6% bolnikov z arterijsko hipertenzijo, je prejelo ACE zaviralec, v 33,3% beta blokator, po 16,6% pa zaviralce angiotenzinske konvertaze in antagonistice alfa receptorjev.

V analizi smo ugotavljali tudi primer smrti zaradi solzivca (*Oleroresin capsicum*). Gre sicer za sredstvo, uporabljeno pri obvladovanju agresivnih oseb med policijsko intervencijo. Vsebuje aktivno sestavino kapsaicin v različnih razredčinah, ter deluje iritativno na kožo, oči in senzorično živčevje. Lahko pa ima tudi sistemski toksični učinek. Izjemno redko so opisovane anafilaktične reakcije. V raziskavi smo zaznali smrt zaradi solzivca pri osebi, atopiku, triptaza ob smrti je bila povišala in je znašala 60,3 ng/ml.

ZAKLJUČEK

Na podlagi rezultatov naše analize je bilo v Sloveniji v zadnjih desetih letih 15 primerov smrti zaradi anafilaktične reakcije. Najpogostejši vzrok je bil pik kožekrilca, prevladajo moški, kar je primerljivo s podatki v Evropi. Smrti zaradi preobčutljivostne reakcije za hrano v naši raziskavi ni bilo. Morebiti se le-te »skrivajo« med idiopatskimi anafilaksijami.

Kljub temu, da je anafilaksija urgentno stanje, ki bi ga morali prepoznati vsi zdravstveni delavci in znati pravilno ukrepati, so raziskave pokazale, da anafilaksije marsikdo ne prepozna ali jo premalo intenzivno zdravi. Osrednjo vlogo ima pravočasno zdravljenje z adrenalinom intramuskularno in pravičen položaj bolnika. Hkrati pa je izjemno pomembna tudi edukacija pacienta in predpis avtoinjektorja adrenalina ob že najmanjšem sumu na anafilaktično reakcijo (1).

ZAHVALA

Zahvaljujemo se Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko Klinike Golnik za laboratorijske teste.

VIRI

1. Košnik, M.: Dogovor o obravnavi anafilaksije. Alergološka in imunološka sekcija SZD, 2015.
2. WORM, M., et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*, 2014, 69.10: 1397-1404.
3. GREENBERGER, Paul A. Fatal and near-fatal anaphylaxis: factors that can worsen or contribute to fatal outcomes. *Immunology and Allergy Clinics*, 2015, 35.2: 375-386.
4. BILÒ, Maria Beatrice, et al. Fatal anaphylaxis in Italy: Analysis of cause of death national data, 2004 2016. *Allergy*, 2020, 75.10: 2644-2652.
5. GARLAND, Jack, 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.

DEDNA ANAFILAKSIJA OZ. HEREDITARNA α -TRIPTAZEMIJA – KLINIČNI VIDIKI OBRAVNAVE POSAMEZNIKOV

Julij Šelb, Matija Rijavec, Peter Korošec. Univerzitetna klinika Golnik

Pred kratkim smo pokazali, da je dedna nagnjenost k resni anafilaksiji posledica triptaznih podvojitvev gena TPSAB1 (na kromosomu 16) in se pojavlja v sklopu sindroma dedne alfa-triptazemije (angl. 'Hereditary Alpha Tryptasemia' (HaT)) (1,2). Posamezniki, pri katerih je prisoten HaT imajo na triptaznem lokusu, na zgoraj omenjenem kromosomu, 3 ali več kopij gena TPSAB1, kar privede do povišanih vrednosti bazalne triptaze (BT) (2). Povišana BT predstavlja najbolj izrazito in klinično najbolj konstantno lastnost HaT (2,3). Skoraj vsi posamezniki s HaT imajo vrednosti BT nad 8 ng/ml; po drugi strani HaT predstavlja najpogostejši vzrok povišane BT (>11.4 ng/mL) v splošni populaciji, saj je HaT prisoten pri ~90 % posameznikov iz splošne populacije s povišano BT (3).

Dočim se pri HaT povišana BT deduje na avtosomno dominanten način (2), pa se ostale lastnosti (vključno z anafilaksijo) dedujejo kot dejavnik tveganja (3).

HAT IN ANAFILAKSIJA

Ne-mendelsko dedovanje pri anafilaksiji je glede na samo patofiziologijo bolezni (anafilaksije) smiselno, saj je anafilaksija več-stopenjska bolezen/stanje. Pri dovzetnem posamezniku mora najprej priti do senzibilizacije z antigenom/alergenom (nastati morajo torej IgE protitelesa proti alergenu); ko tak posameznik naslednjič pride v stik s krivdnim alergenom, šele lahko le-ta povzroči navzkrižno povezovanje protiteles IgE na efektorskih celicah (mastocitih), kar pripelje do klinične slike anafilaksije. Če katera od teh stopenj ni izpolnjena, do izraza klinične slike (pojava anafilaksije) ne bo prišlo.

Če se pri posamezniku, pri katerem je prisotna HaT, izpolnijo vsi zgoraj naštetih pogoji, pa obstaja višja verjetnost, da bo anafilaktična reakcija pri njem hujša/resnejša kot če HaT ne bi imel (1). Biološko ozadje za to najverjetneje leži tudi v dejstvu, da so pri HaT prisotne višje koncentracije triptaznih α/β -heterotetramerov (biološko aktivne(jše) oblike zrelih triptaz) (1), za katere je bilo pokazano, da lahko aktivirajo določene proteazne receptorje, ki jih zgolj β -homotetramerne oblike zrelih triptaz ne morejo aktivirati (1). Posamezniki pri katerih HaT ni prisoten α/β -heterotetramernih oblik zrelih triptaz ne morejo tvoriti, oz. jih tvorijo v nižji koncentraciji, kot posamezniki s HaT (1).

HAT IN ANAFILAKSIJA PO PIKIH KOŽEKRIKCEV

Pokazano je bilo, da je pri posameznikih s HaT anafilaksija po piku kožekrilca 2-3 krat pogostejša (14-22 %), kot je prevalenca v splošni populaciji (3,4). Povišana prevalenca za anafilaksijo po piku kožekrilca gre predvsem na račun povišanega tveganja za resno anafilaksijo (reakcija Mueller tip IV), saj je bilo pokazano, da je delež posameznikov z resno anafilaksijo približno 2-krat višji kot je delež prisoten v splošni populaciji (1,5). To dejstvo je najverjetneje posledica zmožnosti α/β -heterotetramernih oblik zrelih triptaz, da ob sproščanju iz sekretornih granul efektorskih celic (ob stiku le-teh z alergenom) na specifični način povečajo žilno prepustnost (1,6) in na ta način doprimorejo k večji verjetnosti za resnejši potek reakcije. Kot omenjeno zgoraj, zgolj β -homotetramerne oblike zrelih triptaz te specifične zmožnosti aktivacije nimajo. Posamezniki pri katerih HaT ni prisoten torej te specifične poti povečanja žilne prepustnosti ne morejo aktivirati (tvorijo zgolj β -homotetramere) oz. jo aktivirajo dosti manj izrazito (nižje koncentracije α/β -heterotetramerov), kot posamezniki s HaT.

Ker je HaT relativno nova 'bolezenska' entiteta, je podatkov s katerimi bi si pomagali pri obravnavi bolnikov s HaT relativno malo. Kljub odsotnosti definitivnih podatkov o obravnavi teh bolnikov, pa nekateri avtorji, predvsem zaradi dokazanega (zgoraj opisanega) biološkega učinka HaT, priporočajo, da se genotipizacija za HaT opravi pri vseh bolnikih z anafilaksijo po piku kožekrilca, ki imajo vrednosti BT nad 8 ng/mL (3). Argument za taka priporočila leži predvsem v dejstvu, da lahko s pomočjo genotipa bolnike razvrstimo v različne kategorije tveganja. Npr. pri posamezniku, ki je doživel anafilaksijo po piku kožekrilca Mueller tip II (in se pri njem koleba med odložitvijo za/proti imunoterapiji (zaradi npr. velike možnosti izpostavljenosti ponovnim pikom)) in ima BT nad 8 ng/mL (npr. 8.2 ng/ml), bi prisotnost HaT pripomogla kot argument za imunoterapijo, saj ima tak bolnik prisotno biološko ozadje za težji potek anafilaktične reakcije in najverjetneje obstaja večja možnost, da bo reakcija ob ponovnem piku težja, kot če HaT ne bi imel.

HAT IN IDIOPATSKA ANAFILAKSIJA

Več raziskav je pokazalo, da ima 12-17 % posameznikov z idiopatsko anafilaksijo povišano BT brez znakov klonalne mastocitne udeležnosti v kostnem mozgu (3,7,8). Ti bolniki najverjetneje predstavljajo posameznike, ki imajo idiopatsko anafilaksijo in H α T. V skladu s temi predvidevanji smo pred kratkim pokazali, da delež posameznikov s H α T med bolniki z idiopatsko anafilaksijo znaša 17 % in je statistično značilno višji kot je delež posameznikov s H α T prisoten v splošni populaciji (1). Biološka predispozicija, ki jo H α T predstavlja za idiopatsko anafilaksijo, je prav tako najverjetneje posledica tvorbe že zgoraj omenjenih α/β -heterotetramerov, ki kot taki omogočajo aktivacijo alternativne (take ki jo zgolj β -homotetrameri ne) poti povečanja žilne propustnosti.

HAT, ANAFILAKSIJA IN SISTEMSKA MASTOCITOZA

Pri posameznikih s sistemsko mastocitozo (SM) je tveganje za anafilaktični dogodek v življenju ocenjen na cca. 50 % (3,9,10). Kot je prikazano zgoraj tudi prisotnost H α T poviša tveganje za anafilaksijo (idiopatsko anafilaksijo in anafilaksijo po piku kožekrilca). Četudi obe stanji povečata tveganje za anafilaksijo neodvisno eno od drugega (1), pa je bilo pokazano da se stanji velikokrat pojavljata sočasno.

H α T je prisoten pri do 17 % posameznikov s SM (1,11) in torej predstavlja dejavnik tveganja za le-to. Nadalje je bilo pokazano, da je pri posameznikih s SM in H α T tveganje za anafilaksijo višje, kot pri posameznikih s SM, ki H α T nimajo (11). To povišano tveganje za anafilaksijo gre predvsem na račun povišanega tveganja za anafilaksijo po piku kožekrilca (11). Nadalje je bilo pokazano, da je pri posameznikih s SM in H α T statistično značilno višji delež tistih, ki imajo t.i. 'simptome, ki so posledica sproščanja mediatorjev iz efektorskih celic' ter da so ti simptomi po navadi dosti resnejši, kot v odsotnosti H α T (11). Tudi pri posameznikih s SM in H α T je biološko ozadje povišanega tveganja za anafilaksijo/anafilaktične simptome najverjetneje posledica (večjega) tvorjenja α/β -heterotetramerov pri posameznikih s H α T.

V oziru do SM in H α T je potrebno omeniti tudi mogoč vpliv H α T na diagnostične kriterije za SM (12). BT nad 20, na podlagi priporočil WHO, sedaj predstavlja t.i. manjši (angl. 'minor') kriterij za SM (12). Ta priporočila so bila izoblikovana na podlagi prerazporeditve BT v normalni populaciji. Ker je (povišana) vrednost BT edina lastnost H α T, ki se izrazi pri 100 % posameznikov s H α T (2,3), je validnost uporabe kriterija 'BT > 20 ng/mL', kot manjšega kriterija za SM v populaciji posameznikov s H α T vprašljiva. Možen korekcijski faktor je, da pri posameznikih s H α T delimo vrednost BT z 1+ (število dodatnih kopij gena TPSAB1) (3); vendar je pri tem potrebna pazljivost, saj pri določenih populacijah ta korekcija 'preveč' popravi vrednost BT (3).

HAT IN (VIBRACIJSKA) URTIKARIJA

Pred kratkim je bilo pokazano, da se fenotip avtosomne dominantne vibratorne urtikarije deduje kot posledica drugačnosmiselne (p.C492Y) različice v genu (receptorju) ADGRE2, ki onemogoči avto-inhibitorno delovanje receptorja in posledično povzroči izraz klinične slike (13).

Nadalje je bilo prav tako pred kratkim pokazano, da (triptazni) α/β -heterotetrameri na specifičen način aktivirajo ADGRE2 receptor (6), kar je najverjetneje tudi vzrok dejstvu, da resnost s strani vibracij sproženih simptomov urtikarije korelira z razmerjem α/β -triptaz tako pri posameznikih s H α T kot pri zdravih kontrolah (6).

HAT (TRIPTAZNI FENOTIPI) IN ASTMA

Tako kot pri vibracijski urtikariji je bilo tudi pri bolnikih s težko astmo pokazano, da število β -alelov (oz. razmerje med α/β -triptazami (ne zgolj prisotnost H α T)) korelira s klinično sliko. Ugotovljeno je bilo, da je odziv na zdravljenje z omalizumabom prisoten zgolj pri posameznikih ki imajo 1-2 β -alela; pri bolnikih s 3-4 β -triptazami aleli odziv ni bil boljši od placeba (14).

POVZETEK IN USMERITVE

Določanje triptaznega genotipa (ali v smislu diagnostike H α T ali zgolj v smislu določanja števila α/β -alelov) je s kliničnega vidika uporabna metoda v sledečih primerih:

- pri posameznikih z anafilaksijo po piku kožekrilca/idiopatsko anafilaksijo, ki imajo BT nad 8 ng/ml:
 - z namenom stratifikacije teh posameznikov v kategorije tveganja -> prisotnost H α T se obravnava kot dejavnik tveganja za težji potek anafilaksije:
 - pri bolnikih, pri katerih se koleba med odločitvijo za/proti imunoterapiji, je prisotnost H α T indikator v prid odločitvi za imunoterapijo.
 - pri bolnikih, pri katerih se koleba med odločitvijo za/proti nadaljevanju imunoterapije, je prisotnost H α T indikator v prid odločitvi za nadaljevanje imunoterapije.
 - z namenom ocene potrebe po obravnavi teh posameznikov v kontekstu prisotnosti osteopenije/osteoporoze, saj nekateri avtorji menijo, da je potrebno posameznike s H α T obravnavati za zgoraj omenjeni stanji (4).
- za pomoč pri diagnozi anafilaksije (iz akutnega/bazalnega vzorca) v kolikor se uporablja pravilo 20+2, saj je bilo pokazano, da je to pravilo pri posameznikih z visoko triptazo ne-optimalno (16).
- pri posameznikih s SM oz. sumom na SM:
 - za pomoč pri diagnostični obravnavi teh bolnikov, saj je smiselno ob prisotnosti H α T prilagoditi validnost 'minor' diagnostičnega kriterija za SM (BT > 20ng/ml) (3).
 - za razporeditev posameznikov s SM v kategorije tveganja, saj je bilo pokazano, da so pri posameznikih s SM in H α T 'simptomi, ki so posledica sproščanja mediatorjev iz efektorskih celic' pogostejši in resnejši, kot pri posameznikih, ki H α T nimajo (12) – s pomočjo genetskega testa se lahko vodijo odločitve o potencialni preventivni terapiji (npr. stabilizatorjih mastocitov) pri takih bolnikih.
- pri posameznikih s težko astmo, kjer število β -triptaznih alelov napove odziv teh posameznikov na zdravljenje z omalizumabom (14).

LITERATURA

1. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, 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):622-632.
2. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet.* 2016;48(12):1564-1569.
3. Glover SC, Carter MC, Korošec P, et al. Clinical relevance of inherited genetic differences in human tryptases: Hereditary alpha-tryptasemia and beyond. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Published online August 13, 2021:S1081-1206(21)00567-6.
4. O'Connell MP, Lyons JJ. Hymenoptera venom-induced anaphylaxis and hereditary alpha-tryptasemia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(5):431-437.
5. Šelb J, Rijavec M, Eržen R, 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):621-626.e7.
6. Le QT, Lyons JJ, Naranjo AN, et al. Impact of naturally forming human α/β -tryptase heterotetramers in the pathogenesis of hereditary α -tryptasemia. *J Exp Med.* 2019;216(10):2348-2361.
7. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, et al. Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk of anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy.* 2014;69(2):265-268.
8. Akin C, Scott LM, Kocabas CN, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood.* 2007;110(7):2331-2333.
9. Wood RA, Camargo CA, Lieberman P, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):461-467.
10. Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, Fenty J. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med.* 2008;101(3):139-143.
11. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, et al. Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood.* 2021;137(2):238-247.
12. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood.* 2017;129(11):1420-1427.

13. Boyden SE, Desai A, Cruse G, et al. Vibratory urticaria associated with a missense variant in adgre2. *N Engl J Med*. 2016;374(7):656-663.
14. Maun HR, Jackman JK, Choy DF, et al. An allosteric anti-tryptase antibody for the treatment of mast cell-mediated severe asthma. *Cell*. 2019;179(2):417-431.e19.
15. Mateja A, Wang Q, Chovanec J, et al. Defining baseline variability of serum tryptase levels improves accuracy in identifying anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Published online August 2021:S0091674921012951.
16. Mateja A, Wang Q, Chovanec J, et al. Defining baseline variability of serum tryptase levels improves accuracy in identifying anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. Published online August 20, 2021:S0091-6749(21)01295-1.

DEDNA ANAFILAKSIJA OZ. HEREDITARNA α -TRIPTAZEMIJA - LABORATORIJSKI VIDIK

Matija Rijavec, Julij Šelb, Peter Korošec

Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko, Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

DEDNA α -TRIPTAZEMIJA

Dedna α -triptazemija (HaT, 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 (1,2). Dedovanje je avtosomno dominantno, s popolno penetranco, tako da imajo skoraj vse osebe s HaT povišano bazalno triptazo (običajno nad 8 ng/mL), vendar z raznoliko klinično sliko (1–7). HaT je prisotna v 4-7 % splošne populacije, in tako predstavlja najpogostejši vzrok za povišano bazalno triptazo v serumu (1,3,5).

VLOGA TRIPTAZE IN HETEROTETRAMEROV

Triptaze skoraj izključno izločajo mastociti, ki so ključne tkivne efektorske celice pri z IgE posredovani anafilaksiji. Iz pro-triptaz preko zaporednih proteolitičnih cepitev nastane zrela tetramerna triptaza, ki je shranjena v granulah mastocitov. Pro-triptaze se lahko tudi konstitutivno izločajo v serum kot encimsko neaktivni pro-peptidi. Poleg mastocitov so bazofilci edine celice za katere je znano, da pri zdravih osebah izločajo α - in β -triptazo, vendar je količina le-te < 1 % triptaze, ki jo izločajo mastociti (2,4,5). Poznamo tri topne oblike triptaz (α , β in δ) in eno triptazo (γ) vezano na membrano, vendar natančna vloga različnih triptaz še ni znana (3–5). Večina testov meri skupno triptazo, ki je vsota zrele in pro-oblike α - in β -triptaz. Na populacijski ravni se koncentracije bazalne triptaze v serumu razlikujejo glede na starost in spol, ter se povečajo zaradi debelosti in kajenja ter se zmanjšajo zaradi uživanja alkohola (5).

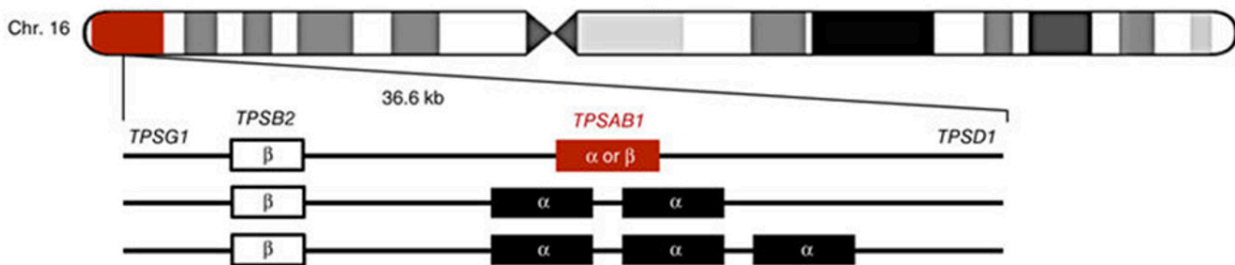
Zrele triptaze so tetramerne serinske proteaze, sestavljene iz α - in ali β -izooblik, shranjene v granulah mastocitov (3–5). Po aktivaciji in degranulaciji mastocitov, sproščeni zreli triptazni tetrameri skupaj z drugimi mediatorji, s proteolitičnim cepitjem komponent zunajceličnega matriksa in fibrinogena, spodbujanjem angiogeneze in fibroze, vplivom na kontraktilnost in proliferacijo gladkih mišic, stimulacijo živcev in spodbujanjem akutne vaskularne permeabilnosti, prispevajo k simptomom takojšnje preobčutljivosti (3). Za razliko od homotetramerov β -triptaze, imajo homotetrameri α -triptaze zanemarljivo proteolitično aktivnost in vitro (3,7).

Heterotetrameri sestavljeni iz α - in β - triptaz (α/β -triptaze) naj bi imeli višjo stabilnost ter večjo proteolitično aktivnost v primerjavi z homotetrameri β -triptaz (7). Heterotetrameri α/β -triptaze selektivno cepijo in aktivirajo PAR2 (angl. Protease activated receptor-2) na različnih celicah, kar vodi v povečano vaskularno permeabilnost in nevroinflamacijo (3,7). Glede na to, da homotetrameri α - ali β -triptaze te aktivacijske sposobnosti nimajo, bi lahko selektivna aktivacija s heterotetrameri α/β -triptaze vplivala na težo anafilaksije (3,7).

Po aktivaciji mastocitov in sproščanju vsebnosti granul, lahko zreli heterotetrameri α/β -triptaze, s cepitvijo receptorjev EMR2 (angl. EGF-Like Module-Containing Mucin-Like Hormone Receptor-Like 2), prispevajo k degranulaciji mastocitov na avtokrin način (3).

GENETIKA TRIPTAZNEGA LOKUSA

Genetika človeškega triptaznega lokusa je kompleksna. Lokus je sestavljen iz štirih paralognih genov (TPSG1: Triptaza- γ , TPSB2: Triptaza- β 1-3, TPSAB1: Triptaza- α/β 1-2 in TPSD1: Triptaza- δ), ki se nahajajo v nestabilni subteloemerni regiji (p13.3) kromosoma 16 (Slika 1) (1,7). Ker je triptazni lokus mesto pogoste genetske rekombinacije, so se številni triptazni geni najverjetneje razvili preko podvojitvev in obratov genov tega območja. 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 (Slika 1). Ker so posamezne izooblike izjemno podobne (več kot 97 % podobnost), je razlikovanje med različnimi izooblikami izjemno težavno (1,2).



Slika 1: Grafični prikaz triptaznega lokusa na kromosomu 16p13.3 (1,7).

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 (1). 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 HaT (1,3).

GENOTIPIZACIJA TRIPTAZNEGA LOKUSA

Zaradi zapletene genetske strukture, prisotnost zaporedij z visokim deležem GC, in velike podobnosti med zaporedji, ki kodirajo izoobliki α -triptaze in β -triptaze, ter prisotnost več paralogov na enem lokusu, je natančna določitev števila kopij posamezne izooblike na triptaznem lokusu tehnično zahtevna (2,5). 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) (2). Kot rešitev za zahtevno genotipizacijo triptaznega lokusa so Lyons in sodelavci (1,2) razvili metodo, ki s pomočjo digitalnega kapljičnega PCR (ddPCR, angl. Digital Droplet PCR), omogoča natančno določitev števila kopij TPSAB1. 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 (7,8). Test ddPCR ima pri bolnikih s povišano bazalno triptazo zelo visoko senzitivnost (100 %) in specifičnost (90 %) (1,5).

LITERATURA

1. 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;48:1564–1569.
2. Lyons JJ. Hereditary Alpha Tryptasemia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38:483–495.
3. 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; <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.08.009>.
4. Wu R, Lyons JJ. Hereditary Alpha-Tryptasemia: a Commonly Inherited Modifier of Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21:33.
5. Luskin KT, White AA, Lyons JJ. The Genetic Basis and Clinical Impact of Hereditary Alpha-Tryptasemia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:2235–2242.
6. O'Connell MP, Lyons JJ. Hymenoptera venom-induced anaphylaxis and hereditary alpha-tryptasemia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20:431–437.
7. 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;147:622–632.
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;148:621–626.

MOŽNOSTI NAPOTITEV OTROK Z ALERGIJO V SLOVENIJI

Tina Vesel Tajnšek, Klinični oddelek za otroško alergologijo, klinično imunologijo in revmatologijo, Univerzitetna pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

V Sloveniji smo pediatri z dodatnimi znanji iz pediatrične alergologije povezani v t.i. »Delovno skupino pediatrov alergologov« in ponujamo regionalno poenoteno alergološko obravnavo otrokom z alergijskimi boleznimi. Obravnavo smo po dogovoru leta 2010 (1) praktično utrdili na več strokovnih sestankih in v vsakdanjem delu ob dobri medsebojni komunikaciji. Trenutno delujemo v okviru dveh terciarnih ustanov, 10 regionalnih bolnišnic in štirih alergoloških pediatričnih ambulant.

Na sekundarni ravni obravnavamo otroke z zmernimi in nekaterimi težjimi oblikami alergijskih bolezni. Izvajamo in vrednotimo kožne teste (KT) ter specifične IgE (slgE) pri diagnostiki suma alergije na hrano, inhalacijske alergene, zdravila, strupe kožekrilcev in cepiva. Izvajamo tudi provokacijske teste (PT) s hrano in zdravili ter cepimo, če je to potrebno, otroke pod nadzorom. Poleg diagnostičnih postopkov izvajamo na sekundarni ravni tudi specifično imunoterapijo (SIT) za inhalacijske alergene-podjezično (sublingual immunotherapy -SLIT) in podkožno (subcutaneous immunotherapy- SCIT) ter nadaljevalno fazo specifične imunoterapije za strupe kožekrilcev (venom immunotherapy- VIT). Otroke po anafilaksiji se v Sloveniji napoti za sprejem regionalno na otroški oddelek bolnišnice (2).

Na terciarni ravni pa poleg že naštetih dejavnosti sekundarne ravni dodatno izvajamo še: 1. uvajalno fazo VIT za kožekrilce, 2. obravnavo otrok s težjimi oblikami alergijskih bolezni, npr. s hudim atopijskim dermatitisom (AD), kjer je potrebno zdravljenje z imunomodulatornimi zdravili (npr. s ciklosporinom ali biološkimi zdravili), 3. obravnavo otrok z več prehranskimi alergijami, kjer je potrebno upoštevati morebitne prehranske deficite s podporo dietetika, 4. obravnavo otrok s težjimi alergijskimi reakcijami po zdravljenju, npr. Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN), 5. desenzibilizacijske postopke z zdravili, 6. diagnostiko ob perioperativni anafilaksiji, 7. dodatno diagnostiko z namenom iskanja varnih alternativ znotraj skupine pri že opredeljeni alergiji na zdravilo.

V vsakdanji praksi ob napotitvah še vedno pogrešamo podatke o razlogu napotitve otrok. Škoda je npr. začeti obravnavo ob sumu na alergijo na zdravila, če ni napotne diagnoze ali je npr. napisana diagnoza urtikarija ob le ambulantnem pregledu, saj običajno na podlagi podatkov na napotnici in izpolnjenega vprašalnika ob sumu na alergijo na zdravila večino otrok usmerimo na prvi pregled v bolnišnico na izvedbo in vivo preiskav. Spodbujamo tudi pediatre, da ne odlašajo s cepljenji atopikov, npr. zaradi alergije na jajce. Otroci, alergični na jajca (tudi tisti z anafilaksijo po jajcih) lahko cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR), gripi in klopnemu meningoencefalitisu (KME) prejmejo pri izbranem pediatru in jih ni potrebno napotiti k alergologu (5).

Med epidemijo COVID-19 smo bili primorani prilagoditi obravnavo otrok z alergijami skladno z navodili s strani države oz. Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ), zmanjšanimi kadrovskimi in prostorskimi zmogljivostmi v zdravstvu, pa tudi seveda zdravstvenim stanjem otroka in staršev ter njihovim odnosom do COVID-19. Pri tem smo upoštevali priporočila glede obravnave različnih alergijskih bolezni med epidemijo (3-4) in lastne izkušnje. Povzetek alergoloških obravnav otrok po Sloveniji pred in med epidemijo COVID-19 pokažemo v Tabeli 1.

Tabela 1. Obravnava otrok z alergijami pred in med epidemijo COVID-19 v Sloveniji

Dejavnost	Izvajanje pred epidemijo COVID-19	Izvajanje med epidemijo COVID-19
KT z zdravili	V bolnišnicah	V omejenem obsegu*
PT z zdravili	V bolnišnicah	Večinoma manj, izjemoma enako ali več
PT s hrano	V bolnišnicah	Večinoma manj, izjemoma enako
Začetek SLIT	V alergoloških ambulantah	Večji obseg
Nadaljevanje SLIT	V alergoloških ambulantah	Nemoteno
Začetek SCIT	V alergoloških ambulantah, ki delujejo pod okriljem bolnišnic	Redko**
Nadaljevanje SCIT	V alergoloških ambulantah, ki delujejo pod okriljem bolnišnic	Začasna prekinitvev***
Začetek VIT	V bolnišnicah	Se izvaja
Nadaljevanje VIT	V alergoloških ambulantah, ki delujejo pod okriljem bolnišnic	Se izvaja

Kratice: KT: kožni test, PT- provokacijski test, SLIT- podjezična specifična imunoterapija z inhalacijskimi alergeni, SCIT- podkožna specifična imunoterapija z inhalacijskimi alergeni, VIT- specifična imunoterapija s strupi kožekrilcev

*redke izjeme so testiranja po perioperativni anafilaksiji in posamezni KT z zdravili. Izvedbo KT z zdravili tudi med epidemijo COVID-19 so uspeli ohraniti v Splošni bolnišnici Novo Mesto in v SB Celje

** izjeme kadar SLIT ni možen; v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec so tudi med epidemijo COVID-19 uspeli vključevati na novo otroke v SCIT.

*** od marca 2020 do jeseni 2020 na KOARKI in v Splošni bolnišnici Celje začasna prekinitvev SCIT za inhalacijske alergene

Ocenjujemo, da so največje zamude pri obravnavi otrok z alergijami v Sloveniji trenutno na področju izvajanja KT in PT z zdravili, v nekaterih bolnišnicah tudi pri PT s hrano.

Kljub epidemiji smo uvajali na novo VIT otrokom po anafilaksijah po pikih kožekrilcev.

Tako je spomladi 2021 je v Sloveniji prejelo VIT 387 otrok (253 v Ljubljani, 60 v Mariboru, 13 v Slovenj Gradcu, 28 v Celju, 12 na Jesenicah, 11 v Novem mestu, 10 v Novi Gorici). V nekatere regionalne bolnišnice smo uspeli še hitreje napotiti otroke (ki niso iz osrednjeslovenske regije) za nadaljevanje VIT takoj po prejetem končnem odmerku (100 mcg) strupa.

Otrokom z indikacijo za SIT z inhalacijskimi alergeni, je bila ponujena med epidemijo predvsem SLIT in ne SCIT. Tako je bilo v primerjavi s prejšnjimi leti primerljivo ali celo več otrok vključenih v SLIT (npr. v Ambulanti Čebelica-alerološki ambulantni za otroke in mladostnike, na KOARKI in v Splošni bolnišnici dr. Franca Derganca).

Zahvaljujem se za podatke o alergološki obravnavi otrok članom Delovne skupine pediatrov alergologov še posebej Tini Ahačič in Barbari Urbanc iz Splošne bolnišnice Jesenice, Vojku Bercetu iz UKC Maribor, Rubenu Bizjaku iz Splošne bolnišnice »dr Franca Derganca«, Vesni Glavnik iz Splošne bolnišnice Trbovlje, Mihaeli Nahtigal iz Splošne Bolnišnice Slovenj Gradec, Andreji Nemeč iz Splošne bolnišnice Murska Sobota, Alji Bernardi Pavlin in Mateji Predalič iz Splošne Bolnišnice Novo Mesto, Sonji Posega Devetak iz Splošne bolnišnice Izola, Maji Skerbinjek Kavalari iz Ambulante Čebelica, alergološke ambulante za otroke in mladostnike ter Marjeti Tomšič Matič iz Alergološke ambulante ZD Medvode. Za posredovanje podatkov o obravnavi otrok na KOARKI se zahvaljujemo Matejki Hren.

LITERATURA

1. Plevnik Vodušek V, Acetto M, Vesel T, Avčin T. Obravnava pediatričnih alergijskih bolezni na primarni, sekundarni in terciarni ravni. 22. Derčevi dnevi – Zbornik predavanj. Ljubljana: Pediatrična klinika 2010: 17-31.
2. Vesel T, Koren Jeverica A, Emeršič N, Loboda T, Accetto M, Bizjak R et al. Smernice za obravnavo otroka in mladostnika z anafilaksijo. Zdrav Vestn 2014; 83: 425–35.
3. Cianferoni A, Votto M. COVID-19 and allergy: How to take care of allergic patients during a pandemic? *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31: 96–101.
4. Brough HA, Kalayci O, Sediva A, Untersmayer E, Munblit D, Del Rio PB et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics – the 2020 COVID-19 pandemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31:442- 8.
5. 22. Nijharin L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28(7): 628-40.

TAKOJŠNJE REAKCIJE PO BIOLOŠKIH ZDRAVILIH

Peter Kopač, Univerzitetna Klinika Golnik

Uporaba bioloških zdravil je v zadnjem desetletju korenito spremenila potek različnih bolezni, zlasti v onkologiji in revmatologiji, pa tudi na drugih področjih medicine. Razlikujejo se po strukturi, deležu človeške strukture in načinu delovanja. Biološka zdravila so lahko usmerjena proti protitelesom IgE, molekulam na površini celic (npr.: CD20, različnim interlevkanskim receptorjem), topnim mediatorjem in citokinom, tumorskim antigenom. Fuzijski proteini so lahko usmerjeni proti topnim receptorjem za citokine, celičnim ligandom ali različnim citokinom.

Vendar pa se z naraščajočo uporabo bioloških zdravil povečuje tudi število neželenih učinkov. Natančna diagnoza in opredelitev mehanizma neželenih učinkov sta pomembni, saj napovedujeta možnost nadaljnjega zdravljenja in uspešnost desenzibilizacije. Preobčutljivostne reakcije po bioloških zdravilih se lahko pojavijo takoj ali z zamikom. Mehanizem takojšnjih reakcij je lahko posredovan z IgE, sproščanjem citokinov, mešanimi reakcijami z sproščanjem IgE/citokinov ali infuzijsko reakcijo. Zakasnele reakcije so tipa II (kot serumska bolezen) ali tipa IV (makulopapulozni eksantem, težje potekajoča kasna reakcija kot npr SJS / TEN).

Včasih je klinično težko razlikovati med mehanizmom takojšnjih reakcij. Infuzijske reakcije ter reakcije ob sproščanju citokinov se lahko pojavijo ob prvi infuziji in se lahko kažejo z blagimi do težkimi simptomi, vključno z rdečico, mrzlico, vročino, tahikardijo, hipertenzijo, dispnejo, slabostjo, bruhanjem in sinkopo. Razlika med infuzijskimi reakcijami, in reakcijami zaradi sproščanja citokinov je v tem, da se infuzijskimi reakcijami, praviloma blage, samoomejujoče in izzvenijo ob premedikaciji ter počasnejši infuziji. Čeprav patogeneza reakcij, povezanih z infuzijo, ni povsem jasna, nanjo običajno vpliva hitrost infuzije, kar kaže na možnost neimunološkega mehanizma in vlogo vnetnih citokinov. Reakcije tipa I na biološka zdravila imajo simptome, kot so rdečica, pruritus, urtikarija, oteženo dihanje, hipotenzija in življenjsko nevarna anafilaksija. Ti simptomi so povezani s sproščanjem mediatorjev mastocitov/bazofilov, vključno s triptazo, histaminom, levkotrieni in prostaglandini, katerih delovanje vpliva na kožne, dihalne, prebavne in srčno-žilne organske sisteme.

Diagnostika je omejena zaradi slabe občutljivosti kožnih testov in pomanjkanja testov in vitro. Kožni testi so pozitivni le pri 44 % reakcij tipa I in 11 % citokinskih reakcij ter negativni pri infuzijskih reakcijah. Vendar je pri težjih reakcijah (Gradus II in III) občutljivost nekoliko boljša, do 70 % pri reakcijah tipa I in do 23 % pri citokinskih reakcijah. Pri negativnih testih, reakcijah z nizkim tveganjem in blagih reakcijah je še vedno na mestu provokacijsko testiranje za potrditev ali izključitev diagnoze preobčutljivosti. Pri bolnikih s potrjeno hudo takojšnjo reakcijo na biološka zdravila brez druge možnosti zdravljenja se lahko izvede desenzibilizacija. Pri dobro izbranih bolnikih je desenzibilizacija uspešna do 99 %. Vendar pa lahko med desenzibilizacijo pride do reakcij tipa I v 32 %, reakcij s sproščanjem citokinov v 52 % in mešanih reakcij v 12 %. Infuzijsko reakcijo je mogoče obvladati z nižjo hitrostjo infuzije in premedikacijo.

Neželene reakcije na biološka zdravila se zaradi svojih lastnosti, ki se razlikujejo od lastnosti kemičnih zdravil, upirajo tradicionalni klasifikaciji. Pomembno je ugotoviti, pri katerih bolnikih je indicirana desenzibilizacija na zdravila. Občutljivost kožnih testov in testa aktivacije bazofilcev je večja pri težjih reakcijah. Provokacijski test z zdravili je negativen pri vsaj 30 % blagih reakcij

REFERENCE:

1. Bavbek S, Pagani M, Alvarez Cuesta E, Castells M, Dursun AB, Hamadi S, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy*. 2021 Jul 10;(June):all.14984.
2. P G-B, J C, M P, L PO, V M, M C. Rapid desensitization to chemotherapy and monoclonal antibodies is effective and safe. *Allergy*. 2013 Nov;68(11):1483–4.
3. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de las Vecillas Sanchez L, Lynch D-M, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;142(1):159-170.e2.

4. Gülsen A, Wedi B, Jappe U. Hypersensitivity reactions to biologics (part II): classifications and current diagnostic and treatment approaches. *Allergo J Int.* 2020 Aug 19;29(5):139–54.
5. Gülsen A, Wedi B, Jappe U. Hypersensitivity reactions to biologics (part I): allergy as an important differential diagnosis in complex immune-derived adverse events. *Allergo J Int.* 2020 Jun 12;29(4):97–125.
6. Akca A, Soyer O, Sekerel BE. Hypersensitivity Reactions to Biologics: from Bench to Bedside. *Curr Treat Options Allergy.* 2020 Mar 18;7(1):71–83.

ZAPIS PREOBČUTLJIVOSTI ZA ZDRAVILA V SISTEMU ON-LINE

Mitja Košnik, Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Zdravko Marič, NIJZ

UVOD

Preobčutljivost je neustrezen in pretiran odziv proti snovi, ki jo večina ljudi tolerira brez težav. Alergija je ožji pojem in pomeni, da preobčutljivost poteka po imunskih mehanizmih.

Zapis o preobčutljivosti predstavlja pomembno informacijo o bolnikovem zdravstvenem stanju. Še posebej pomembna je preobčutljivost za zdravila, saj igra ključno vlogo pri izbiri zdravil v terapevtskem postopku. Za natančno predstavo o preobčutljivosti določamo tip alergije, stopnjo ogroženosti, klinične znake in potrditveni status preobčutljivosti. Alergeno je lahko vsako zdravilo ali zdravilna učinkovina, zato za namen zapisovanja izbiramo alergena zdravila bodisi preko generičnega imena iz ATC klasifikacije (priporočamo ta način), bodisi preko tovarniškega imena. Želimo si, da bi bile v sistem on line zapisane vse potrjene preobčutljivosti za zdravila, kar bi omogočilo vpogled v alergijo pri vseh izvajalcih zdravstvenega varstva tako v Sloveniji, kakor tudi v drugih državah evropske unije.

POVZETEK PODATKOV O PACIENTU (PPOP)

PPoP je strukturiran podatkovni zapis. Nabor podatkov je definiran v skladu z mednarodnimi standardi. Poenoteno šifriranje podatkov omogoča enostavno poizvedovanje in izmenjavo podatkov, ki so ključni pri zdravstveni obravnavi. Vsebuje več vsebinskih sklopov. Posamezni sklopi so v CRPP shranjeni kot samostojne strukturirane enote, PPOP pa predstavlja funkcionalno celoto. Podatki se v PPOP zapisujejo posredno ob vnosu in shranjevanju relevantnega dokumenta (npr. izvida, odpustnega pisma) ali neposredno (npr. osebni zdravnik vpiše podatek v PPOP). Posamezni zapisi se shranjujejo kot strukturirani dokumenti ter se hkrati v predpisanem formatu zapisujejo na OpenEHR platformo. V PPOP se lahko beležijo sledeči podatki: alergija in ostale preobčutljivosti, bolezni in stanja, cepljenja, kirurški posegi, medicinski pripomočki in vsadki, priporočene terapije, invalidnosti, socialna anamneza, nosečnosti, meritve, diagnostični postopki (povzetek) ter povzetek zdravljenja.

OMREŽJE ZNET

Pogoj za zapisovanje alergije na Povzetek podatkov o pacientu (PPOP), ki je del Centralnega registra podatkov o pacientih (CRPP), je dostop preko zNET-a. Gre za omrežje slovenskega zdravstvenega sistema, ki je varno in zanesljivo. Pomemben člen informacijske tehnologije zNET je specifični usmerjevalnik (tipa Cisco) ali pa VPN povezava (Virtual private network). Dostopanje do sistemov eZdravja v okviru zNET poteka preko varnostne sheme in je zaščiten z digitalnim potrdilom in geslom. V Sloveniji imajo urejeno dostopanje preko zNET vsi javni in velika večina zasebnih izvajalcev zdravstvene dejavnosti.

KLASIFIKACIJA ALERGIJE V PPOP

Tip alergije:

šifra	naziv
419199007	Alergija za snov
59037007	Preobčutljivost za zdravilo
235719002	Preobčutljivost za hrano

Stopnja ogroženosti:

šifra	naziv
442452003	Življenjsko ogrožajoča
255604002	Blaga
261665006	Neznano

Klinični znaki:

šifra	naziv
39579001	Anafilaksija
195967001	Astma
24079001	Atopijski dermatitis
4386001	Bronhospazem
271759003	Izbruh vodenih izpuščajev
698247007	Srčna aritmija
410430005	Srčno-dihalni zastoj
9826008	Konjunktivitis
49727002	Kašelj
702809001	Reakcija na zdravila z eozinofilijo in sistemskimi znaki
162290004	Suhe oči
43116000	Ekcem
418363000	Srbenje kože
422587007	Navzea
271757001	Izbruh papuloznih izpuščajev
70076002	Rinitis
91175000	Epi - napad
76067001	Kihanje
73442001	Stevens-Johnsonov sindrom
23924001	Stiskanje v prsih
126485001	Urtikarija (koprivnica)
31996006	Vaskulitis
247472004	Podplutbe
41291007	Angioedem
62315008	Diareja
267036007	Dispneja
359610006	Hiperemija oči
51599000	Edem larinksa
422400008	Bruhanje
261665006	Neznano

Status alergije:

šifra	naziv
at0054	Sum na preobčutljivost
at0056	Potrjena preobčutljivost (s testi)

ZAPIS PREOBČUTLJIVOSTI V PPOP

Zapisovalci podatka o preobčutljivosti

Preobčutljivost lahko zapiše vsak zdravnik, ki jo ugotovi pri bolniku, tako na primarnem nivoju zdravstvenega varstva, kakor tudi na sekundarnem/terciarnem nivoju. Tehnični pogoj je vključenost v omrežje zNET.

Način zapisovanja

V lokalnem programu odpre polje za zapis preobčutljivosti
 Izbere tip preobčutljivosti (preobčutljivost za zdravilo)
 Vnese generično ali tovarniško ime zdravila v ustrezno polje
 Izbere alergeno zdravilo
 Izbere stopnjo ogroženosti
 Izbere klinično manifestacijo
 Izbere status preobčutljivosti

Vpiše datum ugotovitve preobčutljivosti (opcijsko)

Pošiljanje v PPOp

Se izvede z ukazom Pošlji v PPOp (potrditveni gumb), potem ko so izpolnjene vse potrebne rubrike.

VPOGLED V PODATKE O PREOBČUTLJIVOSTI

Osebe, ki vpogledujejo preobčutljivosti

Zaradi pomembnosti in vpliva na potek zdravljenja lahko podatke o preobčutljivosti vpogleda vsaka zdravstvena oseba, pri kateri se je pacient identificiral s kartico zdravstvenega zavarovanja. Tehnični pogoj je vključenost v omrežje zNET.

Podatke o preobčutljivosti lahko preko aplikacije zVEM vpogleda tudi pacient sam.

Način vpogleda (zdravstvena oseba)

V lokalnem programu odpre polje Interoperabilna hrbtenica

Izbere Povzetek podatkov o pacientu (PPOp)

Odpre dokument, na prvem mestu nabora podatkov so podatki o preobčutljivosti

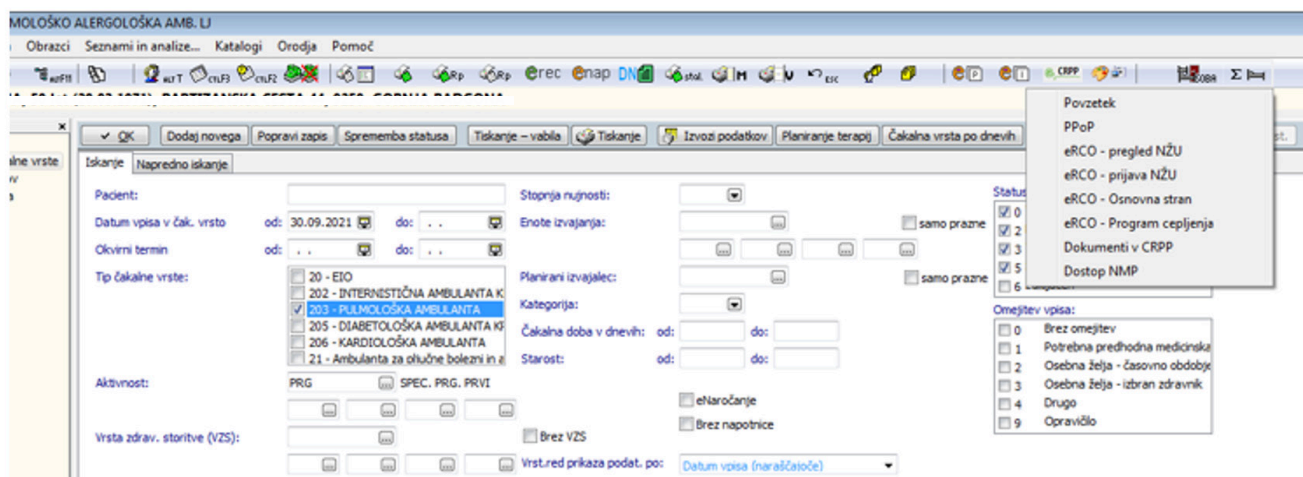
STROKOVNA PRIPOROČILA ZA ZAPISOVANJE PREOBČUTLJIVOSTI

Za varno delo zdravnika so pomembni predvsem podatki o preobčutljivosti za zdravila. Ti podatki morajo biti točni. Iz klinične prakse vemo, da vsaj 80% sumov preobčutljivosti za zdravila ovzremo. Zato priporočamo, da zdravniki ob zapisu preobčutljivosti zapišejo, ali gre za utemeljen sum (anamnestični podatek) ali pa je bila preobčutljivost zanesljivo potrjena s testi. Vse bolnike, kjer zabeležimo sum preobčutljivosti, je potrebno usmeriti v diagnostični postopek in ta sum potrditi ali ovreči.

Predlagamo, da se sistem zapisovanja uredi tako, da vsi zdravniki lahko vpišejo zgolj sum preobčutljivost. Potrjeno preobčutljivost pa bi zapisovali le izbrani specialisti, ki izvajajo diagnostiko preobčutljivosti za zdravila.

Kar se ostalih preobčutljivosti tiče predlagamo zabeležiti zgolj življenje ogrožajoče, na primer anafilaksija po piku žuželke, arašidih....

Slika 1. Ekranski pogled na modul za zapisovanje podatka o preobčutljivosti



Alergija

Preobčutljivost na zdravilo

Zdravilo: ATC:

Resnost: Reakcija: Status alergije:

Preobčutljivost na hrano

Alergen - hrana:

Resnost: Reakcija: Status alergije:

Preobčutljivost drugo

Alergen - drugo:

Resnost: Reakcija: Status alergije:

Medicinski pripomoček/implantat

Pripomoček/implantat:

Datum vgradnje:

Posebnosti

Priloga zdraviljenja:

Avtonomnost/invalidnost:

Diagnostični testi:

Socialna zgodovina

Kajenje

Tipično pokajeno število cigaret na dan: Začetek kajenja: Konec kajenja:

Pitje

Število alkoh. pijač na teden: Začetek pitja: Konec pitja:

Dieta

Iskanje: ATC CAV013

Znaki za iskanje:

Iskanje po:

Šifra	Opis
/	-
J05AF06	abakavir
L04AA24	abatacept
B01AC13	abcksimab
L01EF03	abemacklib
L01XE50	abemacklib
L02BX03	abirateron
B01AA07	acenkumarol
G01AB01	acetarzol
S01EC01	acetazolamid
S01XA08	acetlicstein
V03AB23	acetlicstein
R05CB01	acetlicstein

[Enter] - Iskanje / potrdi [Insert] - Šifra / opis
[ESC] - Izhod [F] [F] - Pomik po tabeli

Alergija

Preobčutljivost na zdravilo

Zdravilo: ATC:

Resnost: Reakcija: Status alergije:

Preobčutljivost na hrano

Alergen - hrana:

Resnost: Reakcija: Status alergije:

Preobčutljivost drugo

Alergen - drugo:

Resnost: Reakcija: Status alergije:

Medicinski pripomoček/implantat

Pripomoček/implantat:

Datum vgradnje:

Status alergije:

sum/suspected

verjetna/likely

potrjena/confirmed

izvenela/resolved

ovržena/refuted

DOLŽINA ZDRAVLJENJA Z OMALIZUMABOM NE VPLIVA NA TRAJANJE REMISIJE KRONIČNE URTIKARIJE PO UKINITVI ZDRAVLJENJA

Klara Cvenkel¹, Mitja Košnik^{2,3}

¹ UKC Dermatovenerološka klinika

² Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

³ Medicinska fakulteta Ljubljana

Kronična urtikarija (KU) je opredeljena kot pojavljanje koprivnice, angioedema ali obojega vsaj 6 tednov. Ponavadi poteka v obliki relapsov in remisij. Čim težja je urtikarija, tem manjša je verjetnost remisije. Bolezen ni nevarna, a zelo krni kvaliteto življenja. Cilj zdravljenja bolnikov s KU je popoln nadzor simptomov. Simptome nadzorujemo z rednim prejetjem antihistaminika v odmerku 1 do 4 tablete na dan, če tudi s tem odmerkom ne dosežemo dobrega nadzora nad boleznijo preidemo na zdravljenje z omalizumabom. Omalizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, ki zmanjšuje ravni prostega IgE in visoko afinitetnega receptorja za Fc področje IgE.

Pri bolnikih s težko, proti antihistaminikom odporno kronično urtikarijo, smo opazovali verjetnost remisije in njeno trajanje.

METODE

V retrospektivni opazovalni študija smo spremljali 170 odraslih bolnikov (povprečna starost 49 let, 77% žensk) s KU, zdravljenimi z omalizumabom na kliniki Golnik od leta 2014 do 2021. Kriterij za začetek zdravljenja z omalizumabom je bil anamneza urtikarije v trajanju več kot 6 tednov in moteči simptomi (UAS7 vsaj 8) ob zdravljenju z visokimi odmerki antihistaminikov. Omalizumab smo sprva dajali podkožno 300 mg vsake 4 tedne, nato pa smo zmanjšali odmerke in podaljšali interval med njimi glede na aktivnost bolezni. Pri bolnikih s popolnim odzivom (UAS7 = 0) so bili antihistaminiki ukinjeni. Če je bolnik ostal asimptomatski z odmerkom 150 mg vsakih 12 tednov, je bil omalizumab ukinjen.

Raziskavo je odobrila Republiška etična komisija (78/9/14).

REZULTATI

1. Omalizumab smo uspeli ukiniti pri 43 od 170 (25,3%) bolnikov (starost 53,7 let, spol 81,8% žensk).
2. Trajanje zdravljenja do ukinitve je bilo v povprečju 19,8 mesecev (od 2 do 63 mesecev).
3. Ob ukinitvi omalizumaba so vsi imeli popolno remisijo: bili brez urtik in brez antihistaminika.
4. 21 bolnikov še vztraja v popolni remisiji v povprečju že 41 mesecev (od 8 do 77 mesecev), trajanje zdravljenja do ukinitve je bilo v povprečju 17,1 mesecev (od 3 do 63 mesecev).
5. 17 bolnikov simptome nadzoruje z antihistaminikom, pri njih je trajala popolna remisija v povprečju 25,8 mesecev (od 3 do 72 mesecev), trajanje zdravljenja do ukinitve je bilo v povprečju 24,8 mesecev (od 2 do 59 mesecev).
6. 5 bolnikom smo ponovno uvedli omalizumab, pri njih je trajala popolna remisija v povprečju 25,4 mesecev (od 10 do 40 mesecev), trajanje zdravljenja do ukinitve je bilo v povprečju 14,8 mesecev (od 8 do 23 mesecev). 4 so se zelo dobro odzvali na ponovno uvedbo, 1 bolnica pa ima delen odziv.
7. 8 bolnikov je prejelo terapijo z omalizumabom 6 mesecev ali manj. 6 (75%) bolnikov še vedno vztraja v popolni remisiji brez dodatne terapije v povprečju že 41,6 mesecev.
8. 35 bolnikov je prejelo terapijo z omalizumabom več kot 6 mesecev. 16 bolnikov (46%) še vedno vztraja v popolni remisiji brez dodane terapije v povprečju že 39,6 mesecev. Med skupinama s prejetjem omalizumaba manj kot 6 mesecev in več kot 6 mesecev ni statistično pomembne razlike v verjetnosti in trajanju remisije.

RAZPRAVA

V naši raziskavi smo pokazali, da je četrtnina bolnikov, ki so bili zaradi proti antihistaminikom odporne KU zdravljeni z omalizumabom, doseglo remisijo in da pri polovici teh bolnikov remisija traja več let. Pregledali smo literaturo in do sedaj objavljene podobne študije.

Podatki o spontani remisiji kronične urtikarije so omejeni (1). Do sedaj objavljene študije kažejo spremenljive rezultate naravnega poteka KU. Na rezultate naravnega poteka KU vpliva sestava študijske populacije. Poleg tega imajo različne študije različne kriterije za remisijo KU.

Objavljene študije kažejo, da je 30% - 80% bolnikov okrevalo 1 do 5 let po pojavu simptomov.

Številne študije so poskušale identificirati napovedovalce prognoze KU. Bolniki s hudo in dolgotrajnejšo boleznijo imajo slabšo prognozo v primerjavi z bolniki z blažjo boleznijo. Kar zadeva vrste urtikarije ima dermografizem najboljšo prognozo, urtikarija na hlad pa najslabšo. Prisotnost angioedema ni pomembno vplivala na razlike v prognozi. Vendar je bilo ugotovljeno, da je angioedem povezan z resnostjo KU (2).

V študiji opravljeni v Združenem kraljestvu so poročali, da so bili simptomi prisotni več kot 5 let pri 5% bolnikov (3). V študijo v ZDA je bilo vključenih 86 bolnikov s kronično idiopatsko urtikarijo. V treh letih je 27 bolnikov (31%) prešlo v remisijo, 48 bolnikov (56%) je še naprej imelo simptome, 11 bolnikov (13%) je imelo neznan naravni vzrok (4). Izraelska študija poroča, da je KU trajala več kot eno leto pri več kot 70% bolnikov. Po 3 mesecih spremljanja je 43% bolnikov še vedno imelo simptome KU, po približno 96 mesecih še 14% bolnikov (4). Na Švedskem je bilo med 330 odraslimi bolniki s KU mediano trajanje simptomov med 2 in 4 leti (5). Na Nizozemskem je bila pri 153 bolnikih stopnja okrevanja v 5 letih 34% oziroma v 10 letih 49% (2). V korejski študiji v kateri je bilo vključenih 329 pacientov s KU so ugotovili, da je prišlo do remisije po 1 letu pri 10,8%, v drugem letu pri 18,8% in po 5 letih pri 32,9% korejskih bolnikov s KU (6).

Pomembno je razlikovati med remisijo in popolnim obvladovanjem simptomov. Remisija pomeni odsotnost bolezni brez dodatne terapije. Popoln nadzor simptomov pa pomeni odsotnost bolezni ob redni terapiji z antihistaminiki.

Marca 2021 je bila objavljena študija, ki je vključevala 137 odraslih bolnikov (povprečna starost: 46,5 +/- 18,8 let; 66,4% žensk) s CSU iz treh italijanskih univerzitetnih bolnišnic (Bari, Foggia, Parma).

Protokol zdravljenja, ki ga uporabljajo v Italiji, temelji na shemi plačevanja zdravila s strani njihovega zdravstvenega zavarovanja. Bolniki najprej prejmejo 6 odmerkov (po 300 mg omalizumaba) na 4 tedne, nato se zdravljenje prekine. Če so bolniki še pomembno simptomatski, se po 8 tednih lahko začne še en krog zdravljenja v trajanju 20 tednov. V tej študiji je bila remisija definirana z UAS7 <6 z antihistaminiki, v naši raziskavi pa je bila remisija definirana kot UAS7=0 brez antihistaminikov.

46,7% bolnikov je bilo zadovoljivo nadzorovanih po ukinitvi zdravljenja po 6 mesecih. Pri ostalih je prišlo do relapsa in so prejeli omalizumab še 20 tednov. Po ukinitvi drugega cikla je bilo zadovoljivo nadzorovanih že 72,8% bolnikov. Zadovoljivo nadzorovane bolnike so sledili. Približno polovica jih je bila dobro nadzorovana po letu dni in večina teh tudi še po štirih letih.

Verjetnost vztrajanja dobrega nadzora nad urtikarijo je bila manjša pri bolnikih starih 60 let ali več, s simptomi, ki so trajali 22 mesecev ali več pred začetkom zdravljenja z omalizumabom, izhodiščni UAS7 manj kot 30, izhodiščni rezultat srbenja manjši od 15 in pri bolnikih, ki so prejeli 2 cikla terapije z omalizumabom. Ravni IgE (<45 kU/L) in pozitiven rezultat kožnega testa z avtolognim serumom niso bili pomembno povezana z večjim tveganjem za ponovitev (7).

Junija 2021 je bila objavljena še ena podobna retrospektivna študija s 47 odraslimi bolniki uspešno zdravljenimi z omalizumabom v standardnih odmerkih v letih 2013 do 2020. Bolnikom, ki so po uvedbi omalizumaba imeli urtikarijo povsem pod nadzorom (UAS7=0) so podaljševali interval med odmerki. Če je bil nadzor popoln tudi po dveh 8-tedenskih intervalih, so omalizumab ukinitili. Recidiv so opredelili z UAS7 > 16 kadar koli med spremljanjem po ukinitvi zdravljenja z omalizumabom. 47 od 102 bolnikov (46%) so omalizumab uspeli ukiniti. 25 (58,1%) bolnikov je bilo še vedno v remisiji, medtem ko je pri 18 (41,9%) prišlo do recidiva po povprečno 12,2 mesecih. 14 bolnikov (77,7%) se ni odzvalo na terapijo z antihistaminiki, ponovna uvedba omalizumaba pa je bila uspešna (popolna kontrola simptomov). Večja verjetnost relapsa je bil pri bolnikih mlajših od 40 let.

Prejšnje študije so pokazale povečano tveganje za ponovitev pri bolnikih z daljšim trajanjem CSU, višjim rezultatom UAS7 na začetku zdravljenja ali počasnim odzivom na omalizumab (8).

Obe študiji ugotavljata primerljive rezultate z našo študijo. 21 od 43 (48%) bolnikov v naši študiji še vztraja v popolni remisiji v povprečju že 41 mesecev (3,4 let). 17 (39,5%) bolnikov simptome nadzoruje z antihistaminikom, pri njih je trajala popolna remisija v povprečju 25,8 mesecev. 5 (11,6%) bolnikom smo ponovno uvedli omalizumab, pri njih je trajala popolna remisija v povprečju 25,4 mesecev. 4 se jih je zelo dobro odzvalo na ponovno uvedbo, 1 bolnica pa ima delen odziv. Potrebno je poudariti, da na končni rezultat posamezne študije močno vpliva opredelitev remisije. V naši študiji je kriterij remisije najstrožji (UAS7 = 0) zato je odstotek bolnikov, ki so ukinili omalizumab in tistih, ki vztrajajo v remisiji, nekoliko nižji.

Nekateri naši bolniki so remisijo dosegli le po enem ali nekaj odmerkih omalizumaba. Postavili smo hipotezo, da so morda ti bolniki imeli burno akutno urtikarijo in da smo se z uvedbo omalizumaba pre naglili. Vendar smo pokazali, da je bila pri bolnikih verjetnost trajne remisija enaka kot pri bolnikih, ki so do remisije potrebovali dlje časa. Zato menimo, da vsi bolniki izhajajo iz iste populacije, torej da imajo kronično urtikarijo.

ZAKLJUČEK

Pokazali smo, da se pri bolnikih s težko kronično urtikarijo remisija pojavi pri četrtini bolnikov in da lahko traja več let. Precejšen delež teh bolnikov lahko po relapsu simptome vzdržuje z AH. Bolniki, ki smo jih dali nazaj na omalizumab, so se na ponovno uvedbo dobro odzvali. Za bolj natančne zaključke, predvsem glede trajanja remisije, bo potrebno nadaljnje sledenje teh bolnikov.

LITERATURA

1. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):387-91. doi: 10.1067/mjd.2001.116217. PMID: 11511835.
2. van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2002;146:110–113.
3. Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol*. 1998;138:635–638.
4. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59:869–873.
5. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol*. 1981;104:369–381.
6. Chung BY, Um JY, Kang SY, Kim HO, Park CW. Natural History of Chronic Urticaria in Korea. *Ann Dermatol*. 2020 Feb;32(1):38-46. doi: 10.5021/ad.2020.32.1.38. Epub 2019 Dec 27. PMID: 33911707; PMCID: PMC7992631.
7. Di Bona D, Nettis E, Bilancia M, Ridolo E, Minenna E, Nizi MC, Albanesi M, Caiaffa MF, Macchia L. Duration of chronic spontaneous urticaria remission after omalizumab discontinuation: A long-term observational study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jun;9(6):2482-2485.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.044. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33677081.
8. Salman A, Aktas M, Aпти Sengun O. Remission of chronic spontaneous urticaria following omalizumab with gradually extended dosing intervals: Real-life data. *Australas J Dermatol*. 2021 Aug;62(3):398-402. doi: 10.1111/ajd.13656. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34156714.

KOMUNIKACIJA MED EFEKTORSKIMI CELICAMI PRI ANAFILAKSIJI

Rihar M.¹, Forstnerič V.², Koren A.¹, Korošec P.¹

¹Laboratorij za klinično imunologijo in molekularno genetiko, Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik

²Odsek za sintezno biologijo in imunologijo, Kemijski inštitut, Ljubljana

ANAFILAKSIJA

Anafilaksija je resna, življenje ogrožajoča, preobčutljivostna reakcija, ki nastane v minutah po kontaktu z alergenom. Tarčni organi anafilaksije so tisti, ki vsebujejo največ mastocitov: koža, dihala, kardiovaskularni sistem in prebavila. Če ne zagotovimo takojšnje medicinske pomoči, lahko anafilaksija vodi v smrt, saj se po izpostavitvi alergenu kažejo znaki prizadetosti dihal in kardiovaskularnega sistema. Prisotne so lahko tudi spremembe na koži (urtikarija, angioedem) in tahikardija (1). Najpogostejši vzroki za nastanek anafilaksije so hrana, zdravila in piki žuželk (2).

EFEKTORSKE CELICE ANAFILAKSIJE

Glavne efektorske celice pri nastanku anafilaksije so mastociti in bazofilci (3). Tako bazofilci kot mastociti izvirajo iz CD34+ krvnih matičnih celic (4). Oba tipa celic na svoji površini izražata visoko afinitetne receptorje IgE (FcεRI), na katere se vežejo protitelesa IgE. Vezava alergena na omenjena protitelesa povzroči hitro degranulacijo mastocitov in bazofilcev (5). Degranulacijo spremlja sprostitvev najrazličnejših primarnih in sekundarnih mediatorjev, ki ključno prispevajo k simptomom alergijskega vnetja (6).

KOMUNIKACIJA MED EFEKTORSKIMI CELICAMI

V predhodno objavljenih študijah naše raziskovalne skupine smo ovrednotili pomen bazofilnih kemotaktičnih faktorjev, vključno z ligandom CCL2 (angl. chemokine (C-C motif) ligand 2) receptorja CCR2 in ligandoma CCL11 in CCL5 receptorja CCR3, v povezavi z anafilaksijo. Pomembno odkritje je predstavljalo povišanje koncentracije CCL2 med anafilaksijo (pri pacientih pripeljanih na urgentni oddelek), ki statistično pomembno korelira z znižanjem števila bazofilcev v krvi (7). Prav tako smo nedavno pomerili koncentracije 11 kemokinov iz skupine s C-C motivom v parnih serumskih vzorcih anafilaktičnih pacientov in pri zdravih prostovoljcih. Ugotovili smo, da so statistično značilno povišane koncentracije v anafilaktičnih serumih le pri kemokinu CCL2. Z in vitro modelom migracije bazofilcev smo potrdili, da anafilaktični serumski statistično značilno povečajo migracijo bazofilcev v primerjavi z bazalnimi serumski, blokada kemokina s protitelesom anti-CCL2 pa migracijo zmanjša (8).

VIR KEMOKINA CCL2 IN VPLIV NA VASKULARNO PERMEABILNOST IN VITRO

V nadaljnjih raziskavah (rezultati še niso objavljeni) nas je zanimalo, katere celice so vir CCL2. V ta namen smo iz CD34+ krvnih matičnih celic vzgojili zrele primarne mastocite, ki so na svoji površini izražali receptor FcεRI in marker CD117.

Primarne mastocite smo preko noči pasivno senzibilizirali s serumski bolnikov, ki imajo klinično dokazano anafilaksijo na arašide. S stimulacijo z rekombinantnim proteinom AraH2 smo naslednji dan povzročili degranulacijo primarnih mastocitov, ki smo jo dokazali z merjenjem izraženosti proteina LAMP-3 (angl. lysosome-associated membrane glycoprotein 3, CD63) na površini membrane v različnih časovnih točkah. Istočasno smo v supernatantih mastocitov pomerili še koncentracije naslednjih mediatorjev: CCL2, CCL5, CCL11, GM-CSF, IL-8, IL-10, IL-13, MIP-1α in VEGF. V primerjavi s kontrolo se je po 60 min in 90 min statistično značilno povišala koncentracija kemokina CCL2 v supernatantih.

Zanimalo nas je, kako kemokin CCL2, ki smo ga določili v supernatantih mastocitov, vpliva na permeabilnost endotelija. V ta namen smo vzpostavili in vitro model za proučevanje vaskularne permeabilnosti na liniji endotelijskih celic iz človeške popkovnične vene (angl. Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVEC), ki na svoji površini izražajo receptor CCR2. Ugotovili smo, da supernatanti mastocitov glede na kontrolo povečajo permeabilnost endotelija, blokada z antagonistom receptorja CCR2 pa jo zmanjša.

Prav tako smo po stimulaciji celic HUVEC izolirali RNA in jo prepisali v cDNA. Količino pridobljene

cDNA smo nato določali z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (RT-qPCR). Zanimal nas je gen CLDN5, ki kodira protein claudin-5, ki je pomemben za vzdrževanje tesnih celičnih stikov endotelijskih celic.

Ugotovili smo, da stimulacija celic HUVEC s supernatanti mastocitov zniža izražanje gena CLDN5. Nadalje želimo izražanje proteina claudina-5 ovrednotiti še z metodo western blot. Prav tako želimo vpliv kemokina CCL2 na vaskularno permeabilnost ovrednotiti še s konfokalno mikroskopijo.

LITERATURA

1. Sampson H. A., Muñoz-Furlong A., Campbell R. L., Adkinson N. F., Bock S. A., Branum A., Brown S. G., Camarago C. A., Cydulka R., Galli S. J., Gidudu J., Gruchalla R. S., Harlor A. D., Hepner D. L., Lewis L. M., Lieberman P. L., Metcalfe D. D., O'Connor R., Muraro A., Rudman A., Schmitt C., Scherrer D., Simons F. E., Thomas S., Wood J. P., Decker W. W. 2005. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117, 2: 391-397
2. Campbell R. L., Li J. T., Nicklas R. A., Sadosty A. T. 2014. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: A practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 113, 6: 599-608
3. Ehrlich P. 1879. Über die spezifischen Granulationen des Blutes. V: *Archiv für Anatomie und Physiologie*. His W., Braune W., du Bois-Reymond E. (ur.). Leipzig, Verlag von Veit & Company: 571–579
4. Dahlin J. S., Ekoff M., Grootens J., Löf L., Amini R., Hagberg H., Ungerstedt J. S., Olsson-Strömber U., Nilsson G. 2017. KIT signaling is dispensable for human mast cell progenitor development. *Blood Journal*, 130, 16: 1785-1794
5. Garman S. C., Wurzburg B. A., Tarchevskaya S. S., Kinet J., Jardetzky T. S. 2000. Structure of the Fc fragment of human IgE bound to its high-affinity receptor FcεR1α. *Nature*, 406, 6793: 259-266
6. Varricchi G., Raap U., Rivellese F., Marone G., Gibbs B. F. 2018. Human mast cells and basophils—How are they similar how are they different?. *Immunological Reviews*, 282, 1: 8-34
7. Korošec P., Turner P. J., Šilar M., Kopač P., Košnik M., Gibbs B. F., Shamji M. H., Custovic A., Rijavec M. 2017. Basophils, high-affinity IgE receptors, and CCL2 in human anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140, 3: 750-758
8. Vantur R., Roca M., Koren A., Rijavec M., Kopac P., Bidovec-Stojkovic U., Erzen R., Korošec P. 2020. Chemokines during anaphylaxis: the importance of CCL2 and CCL2-dependent chemotactic activity for basophils. *Clinical and translational allergy*, 10, 1: 1-11



IDENTIFIKACIJA EPITOPOV POGLAVITNEGA ALERGENA OSE – VES V 5

Jerneja Debeljak¹, Peter Korošec¹, Mojca Lunder², Mitja Košnik¹

¹Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik, Slovenija

²Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Slovenija

Epitopi so kratka peptidna zaporedja antigena (alergena), katere prepoznajo celice imunskega odziva (limfociti B, limfociti T) in kamor se vežejo protitelesa.

Identifikacija epitopov alergena, je ključnega pomena za razvoj novih diagnostičnih testov, za razumevanje patogeneze alergijskih reakcij, ter navzkrižne reaktivnosti in nenazadnje za razvoj novih načinov imunoterapije osnovanih na epitopih (1).

Za zdravljenje sistemskih preobčutljivostnih reakcij, povzročenih s piki kožekrilcev, se trenutno uporablja specifična imunoterapija (SIT), kjer se z apliciranjem naraščajočih odmerkov alergena, čez čas vzpostavi imunska toleranca. Pride namreč do premika iz pretežno Th2 celičnega odziva, kjer prevladujejo citokini IL-4, IL-5 in IL-13, v Th1 celični odziv, s prevladujočima citokinoma IL-2 in IFN- γ (2). Poleg tega, se poveča sproščanje citokina IL-10, ki inhibira nastajanje specifičnih protiteles IgE (sIgE) in inducira nastajanje blokirajočih protiteles IgG4 (2).

Kljub učinkovitosti in uveljavljenosti SIT pri alergijah za strupe žuželk, pa ima le ta določene slabosti. Poleg tega, da je samo zdravljenje dolgotrajno, saj traja 3-5 let (3), še vedno obstaja tveganje za pojav lokalnih ali sistemskih reakcij, vključno s pojavom anafilaktičnega šoka (4). Zaradi uporabe celotnega ekstrakta alergenov, pa lahko pride do nastanka novih protiteles IgE, usmerjenih proti drugim komponentam ekstrakta (5).

Za alergen specifična protitelesa IgE so ene glavnih efektorskih molekul pri alergijskih reakcijah, kjer pomembno vlogo odigra sama vezava protiteles na epitope alergena.

Zato lahko identifikacija posameznih epitopov oziroma mimotopov, to so kratki peptidi, kateri posnemajo fizikalno-kemijske lastnosti epitopov (6), prispevamo k razvoju nove, za alergen specifične imunoterapije.

Epitopsko specifična imunoterapija temelji na dejstvu, da so tu uporabljeni kratki peptidi, ki posledično ne omogočijo prekrižanja protiteles IgE vezanih na receptorje Fc ϵ RI na bazofilcih in mastocitih (4). Tako niso zmožni sprožiti alergijskega odziva ali pojava anafilaktičnega šoka. Kljub zmanjšani alergogenosti takšnih peptidov, se njihova reaktivnost do protiteles IgE ohrani.

Dodatna prednost omenjene imunoterapije pa je samo pridobivanje peptidov, ki poteka pod standardiziranimi pogoji, omogoča enostavno izolacijo in stabilnost v liofilizirani obliki (7).

V naši skupini, smo se osredotočili na epitope alergena Antigen 5 (Ves v 5), ki je poleg fosfolipaze A1 (Ves v 1) in hialuronidaze (Ves v 2), eden izmed treh glavnih alergenov strupa ose (8). Na področju imunoterapije za strupe kožekrilcev, je bila imunoterapija z uporabo epitopov že uspešno preizkušena pri ljudeh z alergijo za čebelji strup (9), medtem ko podobnih raziskav pri alergijah za strup ose za enkrat še ni. Zato bi identificirani epitopi alergena Ves v 5, v prihodnosti lahko predstavljali primerne kandidate za izdelavo imunoterapevtikov proti osjemu strupu.

Pri alergenih lahko določamo B-celične in T-celične epitope. Medtem, ko določanje T-celičnih epitopov bazira na primarni strukturi, pa je določanje B-celičnih epitopov nekoliko bolj kompleksno in obsega razreševanje 3-dimenzionalne strukture kompleksa protitelo-antigen s pomočjo kristalografije, mestnospecifično mutagenezo ali reševanje peptidnih knjižnic (1).

Poznamo dva tipa B-celičnih epitopov: linearni in konformacijski. Linearni epitopi so odvisni zgolj od primarne strukture, medtem ko so konformacijski odvisni od zvitja proteina (alergena), torej si posamezni deli epitopa na primarni strukturi niso nujno zaporedni (1).

V vezavo protitelesa in antigena, je vpletenih okvirno 15 aminokislin, a le približno 5 je takšnih, ki močno vplivajo na samo vezavo (10).

V Laboratoriju za klinično imunologijo in molekularno genetiko, Klinike Golnik, v sodelovanju s Katedro za farmacevtsko biologijo, na Fakulteti za farmacijo, določamo epitope s tehnologijo bakteriofagnega prikaza. Pri tej tehnologiji uporabljamo bakteriofagne knjižnice, katere vsebujejo bakteriofage M13, ki na svoji površini, natančneje na plaščnem proteinu pIII, izražajo kratka peptidna zaporedja, dolga 7 oziroma 12 aminokislin. Ena knjižnica vsebuje 109 različnih kombinacij aminokislinskih zaporedij. Bakteriofagi se po principu afinitetne kromatografije, vežejo na imobilizirano tarčo, v našem primeru, na poliklonska protitelesa IgG usmerjena proti alergenu Ves v 5 in pridobljena iz imunizirane živali. Tako izselekcijiramo zgolj tiste bakteriofage, katerih peptidno zaporedje ima močno afiniteto za vezavna mesta (paratope) protiteles IgG, kajti le ti se bodo vezali. Nevezani bakteriofagi se s spiranjem odstranijo. Specifično vezane bakteriofage nato eluiramo, pomnožimo in pripravimo za naslednjo stopnjo selekcije. Sam postopek takšne selekcije, izvedemo trikrat, s čimer pridobimo najmočnejše peptidne vezalce. Po tretji eluciji, eluiranim bakteriofagom izoliramo DNA, katero pripravimo za sekvenciranje. Na ta način pridobimo peptidna zaporedja, ki ustrezajo epitopom alergena proti kateremu so prvotno usmerjena protitelesa IgG. Tak način selekcije iz bakteriofagnih knjižnic je bil že uspešno uporabljen pri določitvi epitopov alergena mačke (Fel d 1), čebele (Api m 1) in ambrozije (Amb a 1) (11-13).

Do sedaj se je za določitev zaporedij, ki kodirajo 7 oziroma 12 aminokislin dolge peptide, uporabljalo sekvenciranje po Sangerju, vendar pa s tovrstnim sekvenciranjem dobimo zgolj frakcijo potencialnih vezalcev (ligandov). Sekvenciranje naslednje generacije (ang. next generation sequencing-NGS) je zato vedno bolj uveljavljena metoda tudi na področju bakteriofagnega prikaza. Za primerjavo, medtem ko lahko klasična metoda po Sangerju identificira manj kot 102 potencialnih vezalcev, lahko NGS hkrati določi 106-108 zaporedij (14).

Po bioinformatični analizi, se izbranim peptidom (najmočnejšim vezalcem), prek računalniškega prileganja na 3-dimenzionalno strukturo alergena, določi še samo lokacijo na alergenu. To omogočajo bioinformatična orodja, ki postajajo vse bolj dostopna in enostavna za uporabo, kot so na primer Pepitope in Episearch (15,16).

Ker gre selekcija peptidnih sekvenc, preko protiteles IgG, se nenazadnje opravijo še testi s serumi pacientov, kjer se preverja vezava izbranih peptidov, na protitelesa IgE.

Za namen uporabe identificiranih peptidov v imunoterapiji, se sintetične peptide veže na imunogeni nosilec (kratki peptidi so sami po sebi šibki imunogeni), kot je na primer bakterija *Lactococcus lactis* ali plaščni protein pIII bakteriofaga M13.

Če nam uspe pridobiti peptide vezane na nosilec, s katerimi zmanjšamo alergogenost a ohranimo imunogenost in reaktivnost za protitelesa IgE, dobimo konstrukte, ki imajo potencial za uporabo pri novi in varnejši imunoterapiji.

VIRI:

1. Sanchez-Trincado JL, Gomez-Perosanz M, Reche PA. Fundamentals and Methods for T- and B-Cell Epitope Prediction. *Journal of Immunology Research*. 2017: 2680160 Hindawi Limited.
2. Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Current Opinion in Immunology*. 2006;18(6):738–744.
3. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8(1).
4. Larché M. Immunotherapy with allergen peptides. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2007;3(2):53–59.
5. Moverare R, Elfman L, Vesterinen E, Metso T, Haahtela T. Development of new IgE specificities to allergenic components in birch pollen extract during specific immunotherapy studied with immunoblotting and Pharmacia CAP System. *Allergy*. 2002;57(5):423-30.
6. Mario Geysen H, Rodda SJ, Makin T J. A priori delineation of a peptide which mimics a discontinuous antigenic determinant. *Molecular Immunology*. 1986;23(1).
7. Larché M. Mechanisms of Peptide Immunotherapy in Allergic Airways Disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014 Dec; 11(Suppl 5): S292–S296.
8. Henriksen A, King TP, Mirza O, Monsalve RI, Meno K, Ipsen H, Larsen JN, Gajhede M, Spangfort MD. Major Venom Allergen of Yellow Jackets, Ves v 5: Structural Characterization of a Pathogenesis-Related Protein Superfamily.

PROTEINS: Structure, Function and Genetics. 2001;45:438-448.

9. Tanabe S. Epitope Peptides and Immunotherapy. *Current Protein and Peptide Science*. 2007;8(1):109-118.
10. Frank SA. Immunology and evolution of infectious disease. Princeton University Press. 2002 ISBN-10: 0-691-09595-7
11. Luzar J, Molek P, Šilar M, Korošec P, Košnik M, Štrukelj B, et al. Identification and characterization of major cat allergen Fel d 1 mimotopes on filamentous phage carriers. *Molecular Immunology*. 2016;71:176-183.
12. Zahirović A, Koren A, Kopač P, Štrukelj B, Korošec P, Lunder M. Identification of bee venom Api m 1 IgE epitopes and characterization of corresponding mimotopes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(2):791-4.
13. Zahirović A, Štrukelj B, Korošec P, Lunder M. Epitope Mapping of Major Ragweed Allergen Amb a 1. *Acta Chimica Slovenica*. 2019;66:37-44.
14. Matochko WL, Derda R. Next-generation sequencing of phage-displayed peptide libraries. *Methods in Molecular Biology*. 2015;1248:249–266.
15. Dostopno na: <http://pepitope.tau.ac.il/> (29.09.2021)
16. Dostopno na: <http://curie.utmb.edu/episearch.html> (29.09.2021)

NA ZAHODU NIČ NOVEGA? POROČILO Z DOGODKA “MASTOCYTOSIS PRECEPTORSHIP 2021” UNIVERSITA DEGLI STUDI DI FIRENZE

Mark Kačar, Univerzitetna klinika Golnik

Dva četrtna v septembru 2021 je prek internetne platforme potekal dogodek “Mastocytosis preceptorship 2021”, ki ga je organizirala Università degli Studi di Firenze pod, ki sta ga moderirala hematologa Francesco Mannelli in Alessandro Vannucchi, priznana izvedenca s področja sistemske mastocitoze. Poleg njiju so predavali tudi specialisti alergologije, gastroenterologije, dermatologije, endokrinologije, humane genetike in laboratorijske medicine, ki so predstavili pristope posameznih specialnosti, dogodek pa se je kulminiral v sklopu predavanj o multidisciplinarnem pristopu k sistemski mastocitozi.

Sistemska mastocitoza je krovni izraz za heterogeno skupino hematoloških klonskih obolenj z izredno variabilnim potekom in izidi, za postavitve diagnoze pa se najpogosteje uporabljajo WHO kriteriji, ki temeljijo na enem “major” kriteriju (agregati mastocitov v tkivih) ter treh “minor” kriterijih (izražanje CD2/CD52, dokazana mutacija D816V gena cKIT, atipična vretenasta oblika vsaj 25% mastocitov v preparatu). Če bolnik doseže 1 “major” in en “minor” kriterij oziroma 3 “minor” kriterije, govorimo o sistemski mastocitozi. Italijanski izvedenci za mastocitozo so se tudi strinjali, da je zaradi nizke občutljivosti ostalih preiskav dovolj že potrjena prisotnost patognomonične mutacije gena cKIT za postavitve diagnoze sistemske mastocitoze

Poudarili so tudi, da preiskava kostnega mozga ni edini način za potrditev “major” kriterija - prisotnost mastocitnih agregatov lahko dokazujemo v kateremkoli ekstrakutanem tkivu, pri kar polovici bolnikov s SM lahko dokažemo mastocitne infiltrate v posameznih bezgavkah, a v primeru generalizirane limfadenopatije moramo pomisliti na agresivnejše oblike bolezni.

Kot omenjeno pokriva termin sistemska mastocitoza celoten spekter bolezni, pri stratifikaciji pa nam pomagajo B (ang. **b**igger **b**urden of disease - večje breme bolezni) in C (ang. **c**onsider **c**ytoreduction - razmislite o citoredukciji) znaki.

Med B znake uvrščamo:

1. Več kot 30% mastocitov v KM in raven triptaze nad 200 ng/ml
2. Hepatomegalija ali splenomegalija brez hepatopatije ali hipersplenizma
3. Generalizirana limfadenopatija
4. Znaki displazije ali mieloproliferacije v KM ali blage abnormalnosti v hemogramu

Med C znake uvrščamo:

1. Citopenije zaradi preraščanja KM
2. Jetrno disfunkcijo, ascites in/ali portalno hipertenzijo
3. Splenomegalijo s hipersplenizmom
4. Velike osteolitične ali patološke frakture - **NE osteoporotični zlomi**
5. Malabsorpcija s hipoalbuminemijo - zaradi mastocitne infiltracije GI trakta in ne učinkov sproščanja mediatorjev.

Bolnike z 0-1 B znaki imajo indolentno sistemsko mastocitozo (ISM), njihovo preživetje je odlično. Kljub temu pa jih ima do 30% pridružena hematološka obolenja (predvsem bolezen mieloične vrste), obsežna danska retrospektivna študija pa je dokazala povečan riziko za možgansko kap, venske tromboembolizme in rakava obolenja čvrstih organov.

Dva ali več B znakov predstavljata tlečo SM (ang. Smouldering SM - SSM), ki jo že smatramo za hematološko maligno stanje, v primeru prisotnosti C znakov pa govorimo o napredovalih oblikah SM; agresivni SM (ASM), SM s pridruženo hematološko neoplazijo (SM-AHN) in mastocitno levkemijo (ML).

O kožni mastocitozi govorimo le takrat, ko izključimo sistemsko prizadetost. Prizadetost kože sledi trem vzorcem:

1. Urticaria pigmentosa
2. Mastocitom
3. Difuzna kutana mastocitoza

Diagnostika, zdravljenje in prognoza kožnih mastocitov presegajo obseg te predstavitve.

Za alergologe izredno zanimivo je bilo predavanje o izkušnjah italijanskih alergologov, ki so pri kar 15% bolnikov z anafilaksijo potrdili urtikario pigmentozo ali povišano serumsko triptazo. V svoji kohorti bolnikov s SM so beležili pogostejše anafilaktične reakcije po piku kožekrilcev ter po zdravljenju; kar 49% bolnikov je imela anafilaksijo, kar je stokrat večja incidenca kot v splošni populaciji.

Zanimivo pa je, da so ravni IgE, specifičnih za znan sprožilec, lahko nizke ali celo nemerljive. Podobno kot je praksa pri nas ter po svetu je pri bolnikih s SM in anafilaksijo po pikih kožekrilcev indicirana doživljenjska subkutana imunoterapija, končni vzdrževalni odmerek pa je 200mcg, torej dvakrat višji od standardnega. Izpostavljena je bila tudi kohorta bolnikov s sumom na spontano anafilaksijo med spanjem, kot sprožilec pa so kasneje identificirali pik komarjev. Tem izredno ogroženim bolnikom, pri katerih je izogibanje sprožilcu izredno težko, očitno pomaga redna anti-IgE terapija z omalizumabom. Iz bolj praktičnega in vsakdanjega vidika pa so italijanski alergologi in hematologi skupaj dali nekaj odličnih nasvetov in smernic:

1. Pri vseh bolnikih s sumom na SM z bazalno triptazo > 20ng/ml se opravijo preiskave kostnega mozga, drugače le po individualni presoji lečečega zdravnika.
2. Če so bolniki s SM predhodno tolerirali splošno ali lokalno anestezijo, jo lahko ponovno prejmejo brez kakršnihkoli zadržkov.
3. V primeru cepljenja proti COVID-19 so svetovali le premedikacijo z antihistaminikom (enkratni odmerek 60min pred cepljenjem) ter podaljšano opazovanje (1-2h). Drugih zadržkov ni.

Tudi na področju diagnostike so bile predstavljene nove smernice in dognanja. Sekvenciranje naslednje generacije (ang. Next generation sequencing - NGS) ni primerna preiskava presejalna preiskava za določanje mutacijskega statusa cKIT D816V. Veliko bolje se je izkazal qPCR, ki zazna že, če je mutirani gen prisoten v 0.01% celic. Večje, kot je alelna breme mutacije, večja je smrtnost; breme nad 2% je povezano z višjo smrtnostjo.

Poleg same prisotnosti gena ter bremena mutacije je pomembna tudi razporeditev mutiranega gena po različnih vrstah celic; če je prizadetih več vrst, imamo verjetno opravka z agresivno obliko. Pri genetiki SM je poudarek še vedno na cKIT, vendar so se "klasični" hematološki geni, *RUNX1*, *SRSF2* in *ASXL1* izkazali za pomembne neodvisne pokazatelje umrljivosti, tako da se t.i. S/A/R status vedno pogosteje ugotavlja v redni klinični praksi zaradi svoje prognostične vrednosti.

Poleg naprednih laboratorijskih preiskav je bilo svetovano, da se pri bolnikih redno merijo alkalna fosfataza, jetrni encimi ter laktat dehidrogenaza, saj so pomembni pokazatelji vpletenosti gastrointestinalnega trakta in lahko izpostavijo posameznike, ki bi potrebovali specialistično gastroenterološko obravnavo.

Pričakovano predavanje o multidisciplinarnem pristopu do vzročnega zdravljenja se je osredotočalo na zgodovino zdravljenja napredovalih oblik sistemske mastocitoze s kladribinom in interferonom, zanimivi pa so bili podatki o zdravljenju z inhibitorjem tirozinskih kinaz, midostavrinom. Le-ta je za razliko od drugega inhibitorja tirozin kinaz (imatiniba) učinkovit tudi pri SM ter v več kot polovici bolnikov privede do vsaj delne remisije, tako klinične kot laboratorijske. Za alergologe je izredno zanimiv, saj trenutno potekajo študije, ki bi omogočile uporabo midostavrina pri bolnikih z ne-napredovalimi oblikami SM zaradi pomembnega učinka na simptome degranulacije mastocitnih mediatorjev. Na osnovi teh študij se lahko tudi alergologi nadejamo, da bi v prihodnjih letih poleg hematologov pričeli predpisovati midostavrin pri izrazito simptomatskih bolnikih s potrjeno mutacijo gena cKIT.

Še bolj obetaven je skorajda "monospecifičen" novi inhibitor tirozin kinaze z izredno visoko afiniteto za cKIT protein, mutiran na poziciji 816, avapritinib, dosedanje študije kažejo pomembno izboljšanje simptomov in znakov vseh oblik SM, tudi indolentne.

Na kratkem predavanju o simptomatski terapiji SM so bile predstavljene predvsem osnove zdravljenja s H1 in H2 antagonisti, še posebno je bilo izpostavljeno pomanjkanje alternativ nedavno izginulemu ranitidinu. Z ozirom na zdravljenje osteoporoze ni bilo konsenza glede odmerka bisfosfonatov; hematologi so zagovarjali višje, plazmocitomske, odmerke, endokrinologi pa "standardne" osteoporotične. Za zelo zanimiva so se izkazala priporočila španske skupine REMA, ki vsem svojim bolnikom, tudi asimptomatskim, predpisujejo stabilizatorje mastocitnih membran (kromolin, ketotifen), saj naj bi to zmanjšalo sekrecijo faktorjev kostne razgradnje.

Sodelovanje na dogodku Mastocytosis Preceptorship 2021 je bila odlična priložnost pridobiti vpogled v multidisciplinarni pristop do zdravljenja sistemske mastocitoze, vendar pa bi si vsaka od specialnosti zaslužila celoten dan, da bi lahko natančno predstavili diagnostične in terapevtske pristope svoje stroke.

