

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



هیأت تحریریه:

دکتر ناصر ابراهیمی دریانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علیرضا استقامتی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سید محمود اسحق حسینی
دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر کیوان الچیان
دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر مصطفی انوری
متخصص داخلی

دکتر انوش برزیگر
استاد دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر امراه بحیرایی
عضو هیئت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

دکتر اصغر صفرزاده خسروشاهی
عضو هیئت مدیره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

دکتر ایرج خسرونی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر حمید کلانتری
استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر منوچهر کیهانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر پرویز وحدانی
استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

طب داخلی

فصلنامه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

سال هفدهم / شماره چهارم / زمستان ۱۴۰۰ و بهار ۱۴۰۱

ISSN:1560-8239

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران



فصلنامه طب داخلی

سال هفدهم / شماره چهارم / زمستان ۱۴۰۰ و بهار ۱۴۰۱

شاپا: ۸۲۳۹-۱۵۶۰

صاحب امتیاز: جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

مدیر مسؤول: دکتر ایرج خسرونی

ویرایش: دکتر نعمت اله حسینی

سر دبیر: دکتر کیوان الچیان

شمارگان: ۲۰۰۰

مجوز فرهنگ و ارشاد اسلامی: ۱۲۸۹/۱۲۴

۷/۲/۸۳

آدرس دفتر مجله:

تهران، خیابان کارگر شمالی، روبروی پمپ بنزین، بعد از مسجد

امیر، کوچه لاله، پلاک ۷- طبقه ۵

پست الکترونیک: info@dakheli.org

تلفن: ۷- ۸۸۰۱۴۰۰۵

فاکس: ۸۸۰۱۴۰۰۸

امور آگهی ها: ۴۱۶۰۲

طراحی و صفحه آرایی: هادی صفریان (۰۹۳۵۲۴۳۶۵۲۹)

چاپ و صحافی: اخوت مصور آگاه

هرگونه استفاده از مطالب این نشریه با ذکر منبع بلامانع است.

جامعه متخصصین داخلی که یکی از انجمن‌های فعال در ایران می‌باشد در ماه‌های اخیر به دنبال انتخابات جدید، تحولات زیادی را انجام داده است. خوشبختانه افراد جدید در هیأت مدیره، فعال و در تلاش هستند تا جهت رفع موانع اقداماتی انجام دهند که گزارش آنها به اطلاع رسانیده شده است. متأسفانه تعرفه متخصصین داخلی آنقدر کم می‌باشد که اگر در سال ۱۴۰۲ دو برابر هم شود، باز هم کم می‌باشد و قابل قبول نیست. سطح تورم و گرانی آنقدر زیاد است که این ادعا و ارقام دردی را دوا نمی‌کند. فعلاً در سازمان نظام پزشکی جلساتی تشکیل می‌شود و نماینده ما حضور دارد.

نسخه الکترونیک هم از مشکلات جامعه پزشکی است که بعضی پزشکان هنوز زیر بار آن نرفته و نسخه آزاد می‌نویسند و خوشایند بیماران نمی‌باشد. این کار سازمان‌های بیمه‌گر نه تنها مفید واقع نشد بلکه موجباتی را فراهم نمود که هم پزشک و هم بیمار از آن ناراحت باشند که امیدوار هستیم موجباتی فراهم شود که مشکلات اینترنت و سایر مشکلات نسخه الکترونیک کمتر شود و معاینه و نوشتن نسخه وقت کمتری بگیرد.

مالیات هم از مشکلات دیگر جامعه پزشکی است که هر سال به مقدار آن افزوده می‌شود و با توجه به کم شدن بیماران و بالا رفتن سن پزشکان، به جای کم شدن مالیات، سالی ۱۰ تا ۲۰ به مالیات سال قبل افزوده می‌گردد. این مشکلات باعث شده مهاجرت پزشکان روز به روز افزایش پیدا کرده و گروهی هم که نمی‌توانند مهاجرت نمایند از کادر درمان خارج شده و به کار دیگری مشغول شوند، البته هنوز مسئولین این مهاجرت‌ها را درک نمی‌کنند و زمانی این مشکل خود را نشان می‌دهد که مجبور باشیم از هند و پاکستان، پزشک وارد کنیم و دلار پرداخت کنیم.

امید آنکه هر چه زودتر این مشکلات حل شده و خواسته پزشکان را جامعه عمل ببوشاند.

تأثیر همه‌گیری COVID-19 بر اپیدمیولوژی ایست قلبی خارج از بیمارستان یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز

نویسندگان:

Seth En Teoh, Yoshio Masuda, Darren Jun Hao Tan, Laurie J. Morrison, Marcus Eng Hock Ong, Audrey L. Blewer Nan Liu, Andrew Fu Wah Ho

پیش زمینه:

شد. این مطالعه در فهرست بررسی منظم بین‌المللی ثبت شده است.

دست آوردها:

همه‌گیری کووید - ۱۹ با افزایش ۳۹/۵ درصدی میزان بروز سالانه OHCA ($P < 0.001$) همراه بود. ($OR < 0.001$) ۲/۶۵ CFR، با نسبت شانس (OR) ۱/۹۹۵ برای مرگ و میر (۹۵٪ فاصله اطمینان [CI%95] ۱.۵۱-۲.۵۱) افزایش یافت.

TOR افزایش یافته بود. ROSC کاهش یافته بود. زنده ماندن تا زمان بستری شدن در بیمارستان و تا زمان تاخیر نیز کاهش یافته بود. در ریت‌های شوک‌دهنده هم کاهش وجود داشت. و افزایش خفگی OHCA وجود داشت.

نتیجه:

در مقایسه با دوره قبل از همه‌گیری، دوره همه‌گیری COVID-19 به طور قابل توجهی با افزایش بروز OHCA و نتایج بدتر همراه بود.

بیماری همه‌گیر ویروس کرونا ۲۰۱۹ (COVID-19) به طور قابل توجهی بر اپیدمیولوژی تأثیر گذاشته است، اما تأثیر آن بر ایست قلبی خارج از بیمارستان (OHCA) نامشخص است. هدف ما بررسی تأثیر همه‌گیری بر میزان بروز و میزان مرگ و میر موردی OHCA (CFR) بود. ما همچنین تأثیر بر پیامدهای متوسط و ویژگی‌های بالینی را ارزیابی کردیم.

روش‌ها:

پایگاه‌های اطلاعاتی، EMBASE، PubMed Scop-، us، Web of Science و Cochrane Library از آغاز همه‌گیری تا سوم مه ۲۰۲۱ جستجو شد.

مطالعاتی که فرایندها و نتایج OHCA بین دوره‌های بیماری همه‌گیر و کنترل تاریخی آنها با هم مقایسه شدند، شامل این متاآنالیز شدند. متاآنالیزها برای پیامدهای اولیه (میزان بروز سالانه، مرگ و میر و میزان مرگ و میر موردی [CFR])، پیامدهای ثانویه (خاتمه میدان احیا [TOR])، بازگشت گردش خودبه‌خود [ROSC]، زنده ماندن تا بستری شدن در بیمارستان و زنده ماندن تا مرخص شدن از بیمارستان، و ویژگی‌های بالینی (ریت‌های شوک‌دهنده و علل) انجام

ایمنی و کارایی واکسن NVX-COV2373 Covid-19

نویسندگان:

Paul T. Heath, F.R.C.O.C.H., Eva P. Galiza, M.B., B.S., David N. Baxter, M.D., Ph.D., Marta Boffito, M.D., Ph.D

ترجمه: گیلدا خسرونی

پیش زمینه:

ماده کمکی را نشان می دهد.

طراحی:

یک کارآزمایی تصادفی مشاهده ای و دارونما - کنترل شده، کارایی و ایمنی واکسن NVX-CoV2373 (نواکس) را در پیشگیری از عفونت SARS Cov 2 ارزیابی کرد.

مداخلات:

۱۸۷، ۱۵ بزرگسال در انگلستان به طور تصادفی برای دریافت دو دوز داخل وریدی ۵ میکروگرم NVX یا دارونما به فاصله ۲۱ روز از یکدیگر انتخاب شدند. شرکت کنندگان که در ابتدا دارای سرولوژی منفی بودند، از نظر ایمنی و ویروس کرونا علامت دار تأیید شدند. (شروع ≥ 7 روز پس از دوز دوم) در طول دوره پیگیری متوسط ۳ ماهه، پیگیری شدند.

اطلاعات بالینی اولیه از مطالعات مربوط به واکسن NVX-CoV2373 (نواکس)، یک واکسن نانوذره نو ترکیب در برابر سندرم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) که حاوی گلیکوپروتئین کامل سنبله نمونه اولیه و افزودنی Matrix-M است، نشان داد که واکسن ایمن بوده و با پاسخ ایمنی قوی در شرکت کنندگان بزرگسال سالم مرتبط است. داده های اضافی در مورد اثربخشی و ایمنی این واکسن در جمعیت بیشتری مورد نیاز بود.

روش ها:

برای جلوگیری از بیماری و مرگ ناشی از عفونت ناشی از سندرم حاد تنفسی کرونا ویروس و انواع نوظهور آن، واکسن ایمن و کارآمد در سطح جهان مورد نیاز است. داده های اولیه بالینی وعده واکسن نو ترکیب نانوذره حاوی پروتئین سنبله ویروس و یک



نتایج:

تحلیل موقتی اثر ۸۶/۳٪ (۹۵، ۷۱/۳ C CI تا ۹۳/۵) در برابر B.1.1.7 (یا آلفا) و ۹۶/۴٪ (۹۵، ۷۳/۸ C CI تا ۹۹/۵) در برابر غیر B.1.1.7 نشان داد. بروز عوارض جانبی جدی در گروه کم و مشابه بود.

نتیجه گیری

رژیم دو دوز واکسن NVX-COV2373 که برای شرکت کنندگان بزرگسال تجویز می شد، ۸۹/۷٪ محافظت در برابر عفونت SARS-CoV-2 را به همراه داشت و در برابر نوع B.1.1.7 اثربخشی بالایی را نشان داد.

اثربخشی:

شیوع کووید ۱۹- در بین دریافت کنندگان واکسن کمتر بود و تنها پنج مورد شدید COVID-19 رخ داد که همه در گروه دارونما بود. اثر واکسن در مجموع ۸۹/۷٪ و ۸۶/۳٪ در مقابل واریانت B.1.1.7 و ۹۶/۴٪ در برابر واریانت غیر B.1.1.7 بود.

ایمنی:

دریافت کنندگان واکسن بیشتر در معرض عوارض جانبی موضعی - اغلب درد محل تزریق - و حوادث سیستماتیک - اغلب سردرد، درد عضلانی یا خستگی بودند. فراوانی عوارض جانبی جدی ۰/۵٪ در دریافت کنندگان واکسن و دارونما بود.

این کارآزمایی ۳ فاز، تصادفی مشاهده ای و دارونما - کنترل شده در ۳۳ سایت در انگلستان انجام شد، ما بزرگسالان بین ۱۸ تا ۸۴ سال را با نسبت ۱:۱ تعیین کردیم تا دو دوز ۵ میکروگرم عضلانی NVX-CoV2373 یا دارونما با فاصله ۲۱ روز دریافت کنند. نقطه پایانی اثربخشی اولیه از نظر ویروسی عفونت خفیف، متوسط یا شدید SARS Cov 2 با شروع حداقل ۷ روز پس از تزریق دوم در شرکت کنندگان که از نظر سرولوژیکی در ابتدا منفی بودند، تایید شد.

نتایج:

در مجموع ۱۵/۱۸۷ شرکت کننده در تصادفی سازی قرار گرفتند و ۱۴/۰۳۹ در جامعه کارآیی پروتکل گنجانده شدند. از شرکت کنندگان، ۲۷/۹٪، ۶۵ سال یا بیشتر داشتند و ۶/۴۴٪ بیماری های زمینه ای داشتند. عفونت در ۱۰ شرکت کننده در گروه واکسن و در ۹۶ نفر در گروه دارونما با شروع علائم حداقل ۷ روز پس از تزریق دوم، برای اثربخشی واکسن ۸۹/۷٪، گزارش شد. (فاصله اطمینان ۹۵٪ [۸۰/۲، CI] تا ۹۴/۶).

بستری شدن یا مرگ در بین ۱۰ مورد در گروه واکسن گزارش شد. پنج مورد عفونت شدید گزارش شد که همه آنها در گروه دارونما بودند. تجزیه و

دونانماب Donanemab در بیماری آلزایمر زودرس

نویسندگان:

Mark A. Mintun, M.D., Albert C. Lo, M.D., Ph.D., Cynthia Duggan Evans, Ph.D., Alette M. Wessels, Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

پیش زمینه:

آمیلوئید و تاو در PET بود.

نتایج:

در مجموع ۲۵۷ بیمار وارد مطالعه شدند. ۱۳۱ نفر برای دریافت دونانماب و ۱۲۶ نفر برای دریافت دارونما تعیین شدند. امتیاز پایه iADRS در هر دو گروه ۱۰۶ بود. تغییر از پایه در نمره ADRS در هفته ۷۶، ۶۸۶- با دونانماب و ۱۰۰۶- با دارونما بود (تفاوت، ۳۰۲؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان، ۰۱۲ به ۶۰۲۷؛ $P = ۰.۰۴$). دست آورد برای نتایج ثانویه هیچ تفاوت اساسی نشان نداد. در هفته ۷۶، کاهش سطح پلاک آمیلوئید و بار تاو با دونانماب نسبت به دارونما به Centiloid ۸۵.۰۶ بود و ۰.۰۱ بزرگتر بود. ورم مغزی مرتبط با آمیلوئید یا افیوژن (عمدتاً بدون علامت) با دونانماب رخ داد.

نتیجه گیری

در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر زودرس، دونانماب منجر به نمره ترکیبی بهتری از نظر شناخت و توانایی انجام فعالیت‌های زندگی روزانه نسبت به دارونما در هفته ۷۶ می‌شود، اگرچه دست‌آوردها برای نتایج ثانویه متفاوت بود. برای بررسی کارایی و ایمنی دونانماب در بیماری آلزایمر، آزمایشات طولانی‌تری لازم است.

مشخصه بیماری آلزایمر تجمع پپتید آمیلوئید بتا (Aβ) است. دونانماب، آنتی‌بادی است که شکل تغییر یافته Aβ رسوب شده را هدف قرار می‌دهد و برای درمان بیماری آلزایمر در مراحل اولیه در حال بررسی است.

روش‌ها:

ما یک آزمایش فاز ۲ از dananemab را در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر زودرس که دارای رسوب تاو و آمیلوئید در اسکن توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) بودند، انجام دادیم. بیماران به طور تصادفی در نسبت ۱:۱ برای دریافت دونانماب (۷۰۰ میلی‌گرم برای سه دوز اول و ۱۴۰۰ میلی‌گرم پس از آن) یا دارونما به صورت وریدی هر ۴ هفته تا ۷۲ هفته تعیین شدند. نتیجه اصلی اولیه تغییر از حالت اولیه بود. نتیجه اصلی تغییر از پایه در نمره مقیاس رتبه‌بندی یکپارچه بیماری آلزایمر در هفته ۷۶ بود (iADRS؛ دامنه، ۰ تا ۱۴۴، نمرات پایین‌تر نشان‌دهنده اختلال شناختی و عملکردی بیشتر). نتایج عملکردی ثانویه شامل تغییر در نمرات مقیاس رتبه‌بندی زوال عقل بالینی (CDR-SB)، مقیاس ارزیابی بیماری آلزایمر (ADAS-Cog، ۳)، مطالعه ارتباط بیماری آلزایمر با فعالیت‌های زندگی روزمره (ADCS-iADL) و معاینه حالت ذهنی (MMSE) و همچنین تغییر در بار



ترکیب آنتی‌بادی زیر جلدی

REGEN-COV

برای پیشگیری از کووید-۱۹

نویسندگان:

Meagan P. O'Brien, M.D., Eduardo Forleo – Neto, M.D., Bret J. Musser, Ph.D., Flonza Isa, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

چکیده

پیش زمینه:

REGEN-COV (که قبلاً به عنوان REGN-COV2 شناخته می‌شد)، ترکیبی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کازیریوماب و ایمدویماب، نشان داده است که به طور قابل توجهی خطر بستری شدن یا مرگ در افراد پرخطر با بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) را کاهش می‌دهد. این که آیا REGEN COV زیرجلدی از عفونت شدید سندرم تنفسی حاد ویروس کرونا ۲ (SARS-CoV-2) و متعاقب آن Covid-19 در افراد در معرض خطر بالای عفونت به دلیل ارتباط با فردی مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 جلوگیری می‌کند، ناشناخته است.

روش‌ها:

ما به طور تصادفی، در نسبت ۱:۱، شرکت‌کنندگانی (≥ ۱۲ سال) که طی ۹۶ ساعت پس از تماس با فرد مبتلا به ویروس کرونا ثبت‌نام کرده بودند، و تشخیص

عفونت SARS-CoV-2 را دریافت کردند تا دوز کلی ۱۲۰۰ میلی‌گرم COV-REGEN دریافت کنند، را در این تصادفی سازی قرار دادیم. COV-REGEN یا دارونما مطابق با تزریق زیرجلدی تجویز شد. در زمان تصادفی سازی، شرکت‌کنندگان طبق نتایج آزمایش تشخیص محلی SARS-CoV-2 و با توجه به سن طبقه‌بندی شدند. نقطه پایانی کارایی اولیه گسترش عفونت SARS-CoV-2 علامتی تا روز ۲۸ در شرکت‌کنندگانی بود که عفونت SARS-CoV-2 نداشتند (که با واکشن زنجیره‌ای پلیمرز رونویسی معکوس یا ایمنی قبلی «سرولوژی» اندازه‌گیری شد).

نتایج:

عفونت SARS-CoV-2 علامتی در ۱۱ نفر از ۷۵۳ شرکت‌کننده در گروه COV-REGEN (۱/۵٪) و ۵۸ نفر از ۷۵۲ شرکت‌کننده در گروه دارونما (۷/۸٪) ایجاد شد (کاهش خطر نسبی [۱ منهای خطر نسبی]، ۸۱/۴٪؛ $P < 0.001$). در هفته‌های ۲ تا ۴، در مجموع ۲ نفر از ۷۵۳ شرکت‌کننده در گروه REGEN-COV (۰/۳٪) و ۲۷ نفر از ۷۵۲ شرکت‌کننده در گروه



دارونما (۳/۶٪) دارای عفونت SARS-CoV-2 علامتی بودند (کاهش نسبی خطر، ۹۲/۶٪)، RE-GEN-COV نیز جلوگیری کرد. همچنین از عفونت‌های علامتی و بدون علامت به طور کلی جلوگیری کرد (کاهش خطر نسبی، ۶/۴۴٪). در میان شرکت‌کنندگان مبتلا به علامت، زمان متوسط برای رفع علائم با REGEN-COV دو هفته کوتاه‌تر از دارونما بود (به ترتیب ۱/۲ هفته و ۳/۲ هفته) و مدت زمان بارگذاری بالای ویروسی کوتاه‌تر بود. (به ترتیب ۰/۴ هفته و ۱/۳ هفته). هیچ اثر سمی محدودکننده دوز در REGEN-COV مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری:

REGEN-COV زیرجلدی از ابتلا به علائم Covid-19 و عفونت بدون علامت SARS-CoV-2 در افرادی که قبلاً آلوده نشده بودند و در تماس با افراد آلوده قرار گرفته بودند جلوگیری کرد. در بین شرکت‌کنندگانی که آلوده شدند، REGEN-COV مدت بیماری علامتی و مدت زمان بارگذاری ویروسی بالا را کاهش داد.

دکسمدتومیدین یا پروپوفول برای آرام‌بخشی در بزرگسالان با ونتیلاتور مکانیکی مبتلا به سپسیس

نویسندگان:

Christopher G. Hughes, M.D., M.S.C.R., Patrick T. Maillaux, D.O., John W. Devlin, Pharm, D.,
Joshua T. Swan, Pharm. D., N.P.H.

مترجم: گیلدا خسرونی

چکیده:

پیش زمینه:

در حال حاضر دستورالعمل‌ها هدف قرار دادن آرام‌بخشی خفیف با دکسمدتومیدین یا پروپوفول برای بزرگسالانی که از ونتیلاتور مکانیکی استفاده می‌کنند، را پیشنهاد می‌کنند. در تحریک پذیری، ایمنی و التهاب بین این آرام‌بخش‌ها تفاوت‌هایی وجود دارد. اینکه آیا آنها بر نتایج متفاوت در بزرگسالان با ونتیلاسیون مکانیکی مبتلا به سپسیس با آرام‌بخشی خفیف تأثیر می‌گذارند، ناشناخته است.

روش‌ها:

در یک کارآزمایی دو سو کور، ما به طور تصادفی

بزرگسالان با ونتیلاتور مکانیکی مبتلا به سپسیس را برای دریافت دکسمدتومیدین (۰/۲ تا ۱/۵ میکروگرم در هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت) یا پروپوفول (۵ تا ۵۰ میکروگرم در هر کیلوگرم در دقیقه)، با دوزهای تنظیم شده توسط پرستاران برای دستیابی به اهداف آرام‌بخشی هدف که توسط پزشکان مطابق با مقیاس تحریک-آرام بخشی ریچموند-آرام (RASS) مشخص می‌شود، تعیین کردیم که در آن امتیازات از ۵- [پاسخگو نیست] تا ۴ [جنگی] بود. نقطه پایان اولیه روزهای زنده ماندن بدون هذیان یا کما در طول دوره مداخله ۱۴ روزه بود. امتیازات پایان ثانویه روزهای بدون ونتیلاتور در روز ۲۸، مرگ در ۹۰ روز و نمره کل متناسب با سن در پرسشنامه تلفنی برای وضعیت شناختی (TICS-T؛ نمرات از ۰ تا ۱۰۰، با



میانگین 10 ± 50 و نمرات پایین‌تر نشان‌دهنده شناخت بدتر است) در ماه ۶ بود.

دست‌آوردها:

از ۴۳۳ بیمار که در تصادفی‌سازی شرکت کردند، ۴۲۲ نفر برای دریافت داروی آزمایشی اختصاص داده شدند و در تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. ۲۱۴ بیمار دکسمدتومیدین را با دوز متوسط ۰/۲۷ میکروگرم در هر کیلوگرم در ساعت دریافت کردند و ۲۰۸ نفر پروپوفول را با دوز متوسط ۱۰/۲۱ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه دریافت کردند. متوسط مدت دریافت داروهای آزمایشی ۳ روز بود (دامنه میان چارکی، ۲/۰ تا ۶/۰) و میانگین نمره -۲/۰ RASS بود (دامنه بین چارک، -۳/۰ تا -۱/۰). ما هیچ تفاوتی بین دکسمدتومیدین و پروپوفول در تعداد روزهای زنده بدون هذیان یا کما روزهای بدون ونتیلاتور، مرگ در ۹۰ روز یا نمره TICS-T در ۶ ماه پیدا نکردیم. نقاط پایان ایمنی در دو گروه مشابه بود.

نتیجه‌گیری:

در میان بزرگسالان با ونتیلاتور مکانیکی مبتلا به سپسیس که تحت درمان با روش‌های آرام بخشی خفیف قرار گرفتند، نتایج در بیمارانی که دکسمدتومیدین دریافت کردند با نتایج افرادی که پروپوفول دریافت کردند تفاوتی وجود نداشت.

ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پس از واکسیناسیون

ChAdO ×1n Cov-19

نویسندگان:

Andreas Greinacher, MD. Thomas Thiele, M.D., Theodore E. Warkentin, M.D., Karin Weisser, Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

پیش زمینه:

تشخیص آنتی‌بادی‌های فعال‌کننده پلاکت در شرایط مختلف، استفاده کردیم. این آزمایش شامل نمونه‌هایی از بیمارانی بود که نمونه خون با ۲۸ آزمایش مثبت در آزمایش ایمنی سنجی PF4 – هپارین برای بررسی وقایع ترومبوتیک مرتبط با واکسن را داشتند.

خلاصه:

ما یافته‌ها را در پنج بیمار که ۷ تا ۱۰ روز پس از دریافت اولین دوز واکسن ChAdO ×1nCov-19 علیه بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (Covid-19) با ترومبوز وریدی و ترومبوسیتوپنی مراجعه کردند را مطالعه کردیم. بیماران کارکنان مراقبت‌های بهداشتی بودند که ۳۲ تا ۵۴ سال داشتند.

چندین مورد از عوارض نادر، ترومبوتیک و ترومبوسیتوپنی پس از واکسیناسیون با واکسن AstraZeneca ChAdO ×1nCov-19 گزارش داده شده که اطلاعات بیشتری در مورد پاتوژنز این اختلال لخته شدن غیرعادی مورد نیاز می باشد.

روش‌ها:

ما ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی ۱۱ بیمار را در آلمان و اتریش ارزیابی کردیم که در آنها پس از واکسیناسیون با ChAdO ×1nCov-19 ترومبوز با ترومبوسیتوپنی ایجاد شده بود. ما از تست الیزا برای تشخیص آنتی‌بادی‌های PF4/هپارین و یک تست p4 enhanced platelet activation برای



همه بیماران دارای سطح بالایی از آنتی‌بادی در برابر platelet factor 4-polyanion complexes

بودند. با این حال، آنها هیچ تماس قبلی با هپارین نداشته‌اند. از آنجا که این پنج مورد در جمعیت بیش از ۱۳۰۰۰۰ نفر واکسینه شده رخ داده است، ما فکر می‌کنیم که آن یک نوع نادر از ترومبوسیتوپنی خود به خود مربوط به واکسن ناشی از هپارین است که ما آن را به عنوان ترومبوتیک ترومبوسیتوپنی ایمنی ناشی از واکسن معرفی می‌کنیم.

ترومبوز و ترومبوسیتوپنی پس از واکسیناسیون با واکسن ChAdO x1nCoV-19، یک وکتور آدنو ویروسی شامپانزه‌نو ترکیب کدکننده گلیکوپروتئین سنبله سندرم حاد تنفسی حاد کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) گزارش شده است. (SARS-CoV-2). تا به امروز، چنین واکنشی در سایر واکسن‌ها برای مقابله با کرونا ویروس وجود نداشته است. ما یک مورد از ترومبوز گسترده مرتبط با ترومبوسیتوپنی شدید و انعقاد داخل عروقی منتشر شده را شبیه ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین در بیمارانی که واکسن Ad26.COV2.S (جانسون و جانسون)، ویروس نو ترکیب ۲۶ serotype بردار گلیکوپروتئین سنبله SARS-CoV-2، شرح دادیم.

یک زن ۴۸ ساله سفیدپوست با سابقه پزشکی قابل توجه با ۳ روز سابقه بی‌حالی و درد شکم به بخش اورژانس مراجعه کرد. ارزیابی اولیه در یک بیمارستان دیگر، کم خونی خفیف و ترومبوسیتوپنی شدید (شمارش پلاکت، ۱۳۰۰۰ در میلی متر مکعب [محدوده مرجع، ۱۵۰۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰۰]) را نشان داد. اسمیر خون محیطی کاهش قابل توجهی در تعداد پلاکت را با شیتوسیت‌های گاه به گاه تأیید کرد.

مطالعات بعدی، سطح فیبرینوژن کم (۸۹ میلی گرم در دسی لیتر [دامنه مرجع، ۳۹۷ تا ۲۲۰])، مدت زمان نسبی ترومبوپلاستین فعال شده (۴۱ ثانیه [دامنه مرجع، ۳۷ تا ۲۵]) و افزایش قابل توجه در سطح D-dimer را نشان داد که (۱۱۷.۵ میلی گرم در لیتر [مقدار مرجع، <۰.۵]) نشان‌دهنده یک حالت انعقادی داخل عروقی منتشر است. (لیست کاملی از مقادیر آزمایشگاهی بیمار در پیوست تکمیلی ارائه شده است،

متن کامل این نامه در NEJM.org موجود است.) تصویربرداری توموگرافی (CT) از شکم و لگن، ترومبوز ورید احشایی گسترده را نشان داد. بیمار به موسسه ما منتقل شد. SARS-Cov-2 RNA در آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز رونویسی معکوس از نمونه به دست آمده با یک سواب نازوفارینگل تشخیص داده نشد. CT از سر که پس از گزارش سردرد شدید انجام شد، نشان داد که ترومبوز سینوس وریدی مغزی شامل سینوس‌های ترانسورس و مستقیم است.

تجویز هپارین تجزیه نشده Ungnacytionated آغاز شد، اما با وجود این درمان، بیمار دارای ترومبوز پیشرونده با سبکته مغزی خونریزی دهنده بود که در تصویربرداری با تشدید مغناطیسی و عکسبرداری با تشدید مغناطیسی مغز (MRI) مشهود بود. تکرار سی‌تی آنژیوگرافی، ترومبوز جدیدی را که شامل وریدهای کبدی و طحال است، نشان داد.

در ادامه مشخص شد که بیمار واکسن Ad26.COV2.S را ۱۴ روز قبل از شروع علائم دریافت کرده است. آزمایش غربالگری آنتی‌بادی علیه فاکتور پلاکت ۴ (PF4) - هپارین توسط روش

latex-enhanced immunoassay منفی بود. با این حال enzyme-linked immuno-sorbent assay for antibodies against PF4- polyanion به شدت مثبت بود (۲.۵۵۰) واحد چکالی نوری [حد بالای محدوده طبیعی، ۰.۳۹۹ <]. هپارین به آرگاتروبان تغییر یافت. وی همچنین ایمونوگلولین وریدی را با دوز ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (محاسبه وزن واقعی [۱۱۲ کیلوگرم] و قد [۱۶۸ سانتی‌متر] بیمار) به مدت ۲ روز دریافت کرد. این درمان با افزایش تعداد پلاکت از ۳۰۰۰۰ به ۱۴۵۰۰۰ طی یک دوره ۵ روزه همراه بود. بیمار در زمان تهیه این گزارش به شدت بیمار بود.

در یک مطالعه اخیر، Greinacher و همکارانش (یکی از آنها تئودور وارکندین که مشاوره ارزشمندی در مورد این بیمار ارائه داد) دریافتند که ترومبوتیک ترومبوسیتوپنی ایمنی ناشی از واکسن با آنتی‌بادی‌های IgG در ارتباط است که PF4 را تشخیص داده و



پلاکت‌ها را از طریق گیرنده‌های Fcy آنها فعال می‌کند. مهار فعال‌سازی پلاکت‌ها توسط ایمونوگلوبولین وریدی، تأثیر خود را با درمان ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین در خود ایمنی برابری می‌کند. ما طی ارزیابی بالینی واکسن Ad26.COV2.S، متوجه شدیم یک جوان ۲۵ ساله ۱۹ روز پس از واکسیناسیون دچار ترومبوز سینوس ترانسورس شد. اگرچه تحقیقات موردی و نظر کارشناسان این رویداد را با واکسن مرتبط ندانستند، این یافته با توجه به دوره بالینی بیمار ما ممکن است نیاز به ارزیابی مجدد داشته باشد. بر خلاف واکسن‌های Pfizer-BioNTech و Mod-erna که مبتنی بر RNA پیام‌رسان هستند، واکسن‌های ChAdO x1nCov-19 و Ad26.COV2.S براساس وکتور آدنو ویروس هستند. مورد ما نشان می‌دهد که وقوع نادر ترومبوتیک ترومبوسیتوپنی ایمنی ناشی از واکسن می‌تواند مربوط به واکسن‌های ناقل آدنو ویروسی باشد.



آنتی بیوتیک درمانی به مدت ۶ یا ۱۲ هفته برای عفونت پروتز مفصل

نویسندگان:

Louis Bernard, M.D., Ph.D., Cédric Arvieux, M.D., Benoit Brunschweiler, M.D., Ph.D., Sophie Touchais, M.D., Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

پیش زمینه:

ایجادکننده اولیه، با الگوی حساسیت به آنتی بیوتیک که به طور فنوتیپی در هنگام ثبت نام غیرقابل تشخیص بود). کم ارزش نبودن درمان ۶ هفته‌ای نسبت به درمان ۱۲ هفته‌ای اگر حد بالای ۹۵٪ فاصله اطمینان برای اختلاف مطلق بین گروه، در درصد بیماران مبتلا به عفونت مداوم طی ۲ سال بیش از ۱۰ درصد نباشد، نشان داده خواهد شد.

دست آوردها:

در مجموع ۴۱۰ بیمار از ۲۸ مرکز فرانسه به طور تصادفی برای درمان آنتی بیوتیکی به مدت ۶ هفته (۲۰۵ بیمار) یا به مدت ۱۲ هفته (۲۰۵ بیمار) تعیین شدند. شش بیمار که رضایت نامه را پس گرفتند در

مدیریت عفونت مفصل مصنوعی معمولاً ترکیبی از جراحی و درمان ضد میکروبی می‌باشد. مدت زمان مناسب درمان ضد میکروبی برای این موارد هنوز مشخص نیست.

روش‌ها:

ما یک کارآزمایی برچسب باز، تصادفی، کنترل شده برای مقایسه آنتی بیوتیک درمانی ۶ هفته‌ای با آنتی بیوتیک درمانی ۱۲ هفته‌ای در بیماران مبتلا به عفونت مفصل مصنوعی که با یک روش جراحی مناسب کنترل شده بودند، انجام دادیم. نتیجه اصلی اولیه عفونت مداوم ظرف ۲ سال پس از اتمام آنتی بیوتیک درمانی بود (به عنوان مداوم یا عود مجدد عفونت با باکتری‌های



آنالیز قرار نگرفتند. در تجزیه و تحلیل اصلی، ۲۰ بیمار که در طی پیگیری فوت کردند، از مطالعه حذف شدند و نتایج برای ۶ بیمار که موفق به پیگیری آنها نشده بودیم، عفونت مداوم در نظر گرفته شد. عفونت مداوم در ۳۵ بیمار از ۱۹۳ بیمار (۱۸/۱ درصد) در گروه ۶ هفته‌ای و در ۱۸ نفر از ۱۹۱ بیمار (۹/۴ درصد) در گروه ۱۲ هفته‌ای وجود داشت (اختلاف خطر، ۸/۷ درصد؛ فاصله اطمینان ۹۵ درصد، ۱/۸ تا ۱۵/۶) بنابراین، برتری نشان داده نشد. عدم برتری نیز در تجزیه و تحلیل پروتکل و حساسیت نشان داده نشد. ما هیچ مدرکی در مورد تلفات بین گروهی در درصد بیماران با شکست درمانی به دلیل عفونت جدید، شکست احتمالی درمان یا عوارض جانبی جدی پیدا نکردیم.

نتیجه‌گیری:

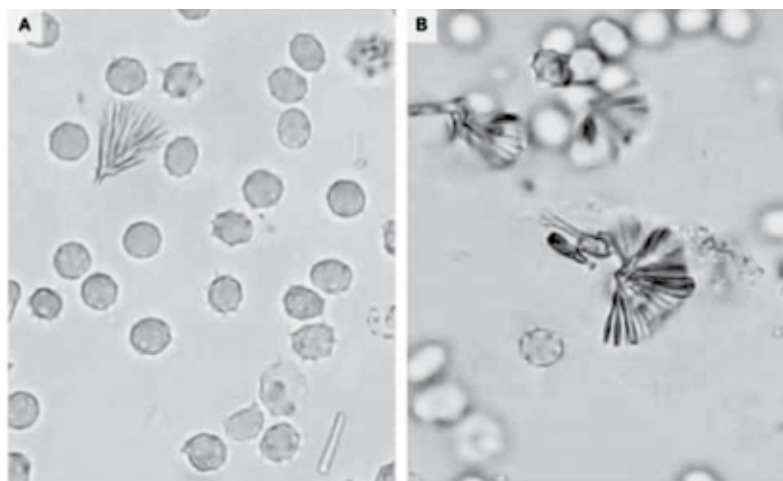
در میان بیماران مبتلا به عفونت‌های مفصل مصنوعی تأیید شده که با روش‌های جراحی استاندارد کنترل می‌شوند، آنتی‌بیوتیک درمانی به مدت ۱۲ هفته نسبت به آنتی‌بیوتیک درمانی به مدت ۶ هفته برتری نداشت و منجر به بالا بردن درصد بیماران با نتایج نامطلوب نشد.

کریستال سولفونامید

نویسندگان:

Kanin Thammavaranucupt, MD, Ittikorn Spanuchart, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی



داد. ارزیابی ادرار سانتیفریوژ شده تحت میکروسکوپ نوری، کریستال‌های زیادی را با ظاهر خوشه گندم نشان داد (پانل‌های A و B). هیدرونفرز در سونوگرافی مشاهده نشد. تشخیص آسیب حاد کلیوی ناشی از کریستال سولفونامید به دلیل درمان با تری متوبریم - سولفامتوکسازول انجام شد. آبرسانی از طریق ورید آغاز شد و تری متوبریم - سولفامتوکسازول با کلیندامایسین - پریماکین جایگزین شد. عملکرد کلیه بیمار بهبود یافت و شاخص‌های عملکرد در طی ۱ هفته به سطح پایه بازگشت. از آن پس کریستال‌ها در ادرار مشاهده نمی‌شدند. یک هفته پس از ترخیص از بیمارستان، ذات‌الریه کاهش یافت و عملکرد کلیه پایدار شد و درمان ضد رترو ویروسی شروع شد.

خستگی و کاهش ادرار در مرد ۴۲ ساله‌ای که برای درمان ذات‌الریه پنوموسیستیس جیرووسی (Pneumocystis jirovecii) در بیمارستان بستری شده بود ایجاد شد. وی دارای سابقه (HIV) بود. شمارش سلول‌های $CD4 + T$ در هر میلی‌متر مکعب ۱۲۲ و بار ویروسی اچ‌آی‌وی ۱۴۳۰۰۰ در میلی‌لیتر بود. خستگی و کاهش ادرار یک هفته پس از شروع تزریق تری متوبریم - سولفامتوکسازول وریدی آغاز شده بود. سطح نیتروژن اوره خون ۴۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱۶.۴ میلی‌مول در لیتر) و سطح کراتینین ۳.۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳۲۷ میکرومول در هر لیتر)، با مقادیر پایه به ترتیب ۱۵ و ۰.۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۵.۴ میلی‌مول در لیتر و ۷۰ میکرومول در لیتر) بود. سطح پتاسیم ۳.۸ میلی‌مول در لیتر بود (محدوده مرجع ۳.۴ تا ۵.۰). تجزیه و تحلیل ادرار، تعداد سلول‌های قرمز ۰ تا ۱ سلول و تعداد سلول‌های سفید ۵ تا ۱۰ سلول در هر میدان پرتوان را نشان



مهارگیرنده اینترلوکین ۶- در کووید ۱۹

نویسندگان:

Eric J. Rubin, M.D., Ph.D. Dan L. Longo, M.D. and Lindsey R. Baden, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

ویروس ۲ (SARS-CoV-2) کاهش می‌یافت، ایجاد می‌شد. اینترلوکین ۶-، یک سیتوکین تولید شده توسط ماکروفاژها است که باعث پاسخ‌های التهابی می‌شود و اغلب در بیماران مبتلا به Covid-19 همراه بوده است. یکی از جذابیت‌های اینترلوکین ۶- این است که از قبل عوامل تایید شده‌ای وجود دارند که سیتوکین یا گیرنده آن را مسدود می‌کنند. علاقه به این روش درمانی آنقدر زیاد بود که قبل از این که مدرکی در مورد تأثیر آن داشته باشیم، انسداد اینترلوکین ۶- در ایالات متحده به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفت. با این حال، در غیاب ضد ویروس‌های قوی برای جلوگیری از تکثیر SARS-CoV-2، مشخص نبود که آیا این استراتژی بی‌خطر است یا خیر. در این مقاله دو کارآزمایی با نتایج ظاهراً متناقض وجود دارد. در این کارآزمایی (REMAP-CAP)، که دارای طراحی سازگار بود، تقریباً ۸۰۰ بیمار که به حمایت تنفسی یا فشارخون یا هر دو نیاز داشتند به طور تصادفی ملزم به استفاده از دارونما یا یک تزریق مسدود کننده گیرنده اینترلوکین ۶-، توسیلیزوماب یا ساریلوماب شدند. نتیجه اولیه ترکیبی از مرگ در بیمارستان و روزهای بدون حمایت فشار تنفسی یا فشار خون تا

ویروس‌ها نمی‌توانند به تنهایی تکثیر شوند. آنها تقریباً برای همه عملکردهای تکثیر خود به میزبان اعتماد می‌کنند. به همین ترتیب، بسیاری از ویروس‌ها بدون سیستم ایمنی بدن میزبان قادر به ایجاد آسیب نیستند. به همین دلیل، دو استراتژی اغلب می‌توانند بیماری را بهبود بخشند - ضد ویروس‌ها، که باعث جلوگیری از تکثیر می‌شوند، و ضد التهاب‌ها، که می‌تواند آسیب ناشی از عفونت را محدود کند. این استراتژی اخیر در ریه، با درمان پنوموسیستیس جیرووسی (Pneumocystis jiroveci) مثال زدنی است، که در آن درمان با گلوکوکورتیکوئیدها از شدت بیماری و خطر مرگ می‌کاهد. با این حال، به دلیل مسدود شدن مسیرهای التهابی و احتمال کاهش پاسخ میزبان و افزایش تکثیر پاتوژن افزایش تکثیر پاتوژن افزایش می‌یابد، به طور همزمان از آنتی‌بیوتیک‌ها یا ضد ویروس‌ها استفاده می‌شود.

نقش التهاب موضعی با بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (Covid-19)، در اوایل آشکار بود، زیرا علائم شدید در بسیاری از بیماران مدتی بعد از عفونت، هنگامی که بار ویروسی سندرم تنفسی حاد کرونا

روز ۲۱ بود. گروه دریافت‌کننده مسدودکننده گیرنده اینترلوکین ۶- میزان مرگ‌ومیر در بیمارستان ۲۷٪ در مقایسه با ۳۶٪ گروه کنترل داشتند، گروه مسدودکننده گیرنده اینترلوکین ۶- به طور میانگین ۱۰ تا ۱۱ روز آزاد از دستگاه‌های حمایتی داشتند که در مقایسه برای گروه کنترل ۰ روز بود. در کارآزمایی COVAC-TA که یک کارآزمایی تصادفی و کنترل شده سنتی است، ۴۵۲ بیمار مبتلا به Covid-19 (اشباع اکسیژن، ۹۳٪) به طور تصادفی در نسبت ۱:۲ قرار گرفتند تا یک دوز توسیلیزوماب یا دارونما دریافت کنند. نتیجه اولیه وضعیتی بالینی در روز ۲۸ بود. نتیجه ثانویه مرگ‌ومیر بود. گروه دریافت‌کننده توسیلیزوماب دارای وضعیتی بالینی متوسط ۱ (ترخیص شده یا آماده ترخیص) و وضعیت بالینی ۲ (خارج از مراقبت‌های ویژه و عدم دریافت اکسیژن مکمل) بودند. مرگ‌ومیر به طور متوسط در گروه توسیلیزوماب ۱۹/۷٪ و در گروه کنترل ۱۹/۴٪ بود.

REMAP-CAP مثبت و یک کارآزمایی برچسب باز بود. مطالعه منفی COVACTA دوسوکور و کنترل شده با دارونما بود. مشخص نیست که آیا ماهیت برچسب باز بودن REMAP-CAP ممکن است بر تصمیم‌گیری مربوط به مدیریت بالینی تأثیر بگذارد یا خیر.

اینها آخرین موارد از چندین آزمایش ارزیابی نقش مهار اینترلوکین ۶- است. اکثر آنها تأثیری در مرگ‌ومیر پیدا نکرده‌اند. با این حال، یک مقاله اخیراً از آزمایش RECOVERY مانند REMAP-CAP نشان داد که، درمان با توسیلیزوماب منجر به کاهش مرگ‌ومیر در بین گروه‌ها با شدت بیماری مختلف است. چگونه می‌توانیم این نتایج متفاوت را درک کنیم؟ تفاوت در این آزمایشات شامل معیارهای ثبت نام، زمان شروع درمان ضد اینترلوکین ۶- (نسبت به زمان عفونت و شدت التهاب)، نتایج اولیه و مراقبت‌های زمینه‌ای است. همه التهابات ممکن است یکسان نباشند: بیماران مبتلا به بیماری شدید در تظاهرات اولیه ممکن است پاتورن متفاوتی نسبت به بیمارانی داشته باشند که بعداً بیماری التهابی در آنها ایجاد می‌شود، که نشان می‌دهد

زمان درمان ممکن است در درک پاسخ‌ها بسیار مهم باشد. با این حال، شاید بزرگترین متغیر، دوره‌های زمانی باشد که آزمایشات انجام شده است. درمان پایه Covid-19 تغییر کرده و به نظر می‌رسد از ابتدای شیوع بیماری، میزان مرگ‌ومیر کاهش یافته است. یک تغییر به خصوص و قابل توجه این است که بیماران مبتلا به بیماری شدید، اکنون تقریباً به طور جهانی گلوکوکورتیکوئید دریافت می‌کنند، زیرا در ژوئیه سال ۲۰۲۰ نشان داده شده که این داروها مرگ‌ومیر را کاهش می‌دهد. اقلیت بیماران در کارآزمایی CO-VACTA با گلوکوکورتیکوئیدها تحت درمان قرار گرفتند. در گروه دریافت‌کننده توسیلیزوماب (۱۹/۴ درصد) کمتر از گروهی که دارونما (۲۸/۵ درصد) دریافت کرده‌اند نیز گلوکوکورتیکوئید دریافت کرده‌اند. در مقابل، ۹۳٪ و ۸۲٪ از کل بیماران در REMAP-CAP و آزمایش RECOVERY به ترتیب تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید قرار داشتند. تجزیه و تحلیل زیرگروه‌ها در کارآزمایی RECOVERY نشان داد که کسانی که گلوکوکورتیکوئید دریافت می‌کنند دارای شانس بیشتر زنده ماندن هستند، که یک درمان متقابل با مهار اینترلوکین ۶- را نشان می‌دهد. انسداد اینترلوکین ۶- به علاوه گلوکوکورتیکوئیدها، که به روش‌های مختلفی عمل می‌کنند، ممکن است افزودنی یا هم‌افزایی باشد. روش دیگر، استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است به سادگی نشانگر سایر تغییرات در درمان باشد که در طی دوره همه‌گیری اتفاق افتاده است. این نکات مشکلاتی را نیز مطرح می‌کند. آیا ارزش مهار اینترلوکین ۶ به زمان درمان بستگی دارد، فقط در صورت نزدیک بودن به جبران التهابی دیررس مفید است؟ ما برای تأیید یا رد مداخلات احتمالی به آزمایشات بالینی متکی هستیم. در حال حاضر، شواهدی در مورد بهره‌مندی از مهارکننده‌های اینترلوکین ۶-، حداقل تحت برخی شرایط، باقی مانده است، اما نحوه استفاده بهتر از آنها هنوز مشخص نیست.



پاسخ آنتی بادی SARS-CoV-2 در افرادی که در گذشته به طور طبیعی به عفونت کووید ۱۹ مبتلا شدند

نویسندگان:

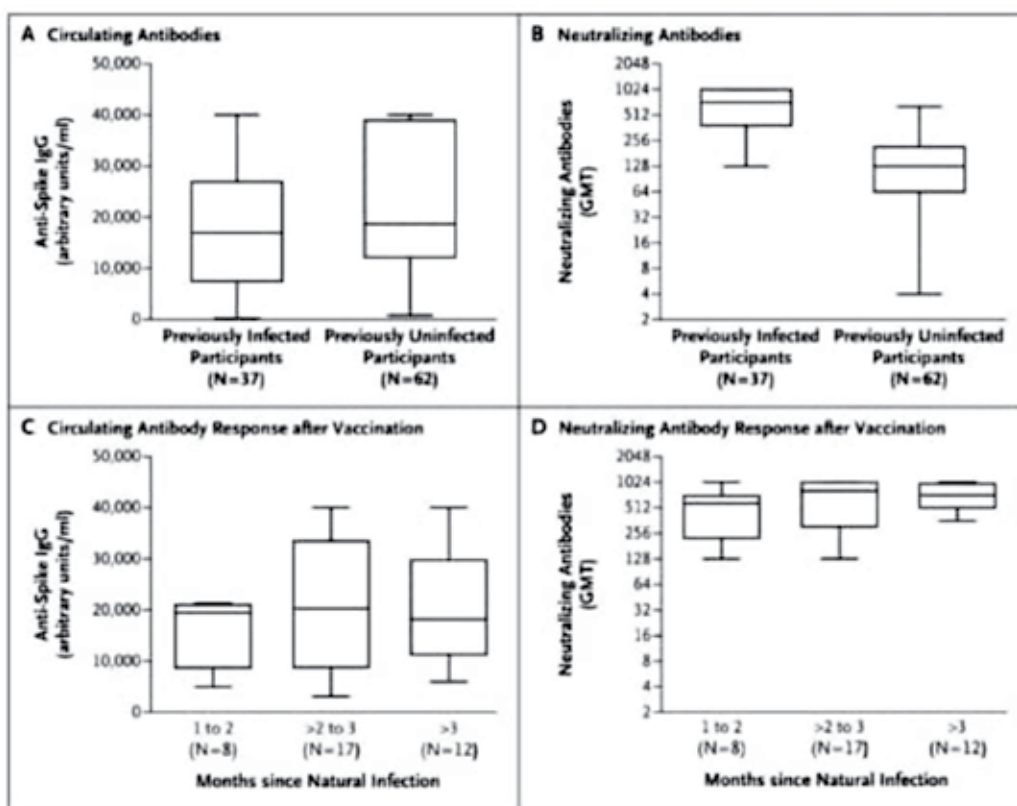
Gabriel Anicini, m. Chiara Terrosi, M.S. Claudia Gandolfo, Ph.D. Simonetta Fabrizi,
Md Giovanni B. Miceli, M.D.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

دریافت کردند. نمونه‌های سرمی از شرکت‌کنندگانی که قبلاً آلوده شده بودند ده روز پس از تجویز دوز اول و از شرکت‌کنندگانی که قبلاً عفونی نشده ۱۰ روز پس از تجویز دوز دوم گرفته شد. پس از آن، تمام شرکت‌کنندگان برای وجود anti-SARS-CoV-2 spike IgG با استفاده از روش CLIA غربال شدند. تفاوت معنی‌داری در تیتراژ آنتی‌بادی anti spike IgG در گردش در نمونه‌های شرکت‌کنندگانی که قبلاً آلوده شده بودند (mean level, 20, 120 arbi- trary units per milliliter; ۹۵ % CI, ۱۶,۴۰۰ to ۲۳,۸۰۰) (سطح متوسط در شکل ۱A نشان داده شده است) مشاهده نشد.

اینکه آیا افرادی که قبلاً به کورونا ویروس سندرم حاد تنفسی ۲ آلوده شده‌اند باید واکسینه شوند یا نه، مشخص نیست. فقط چند مطالعه نشان داده است که افرادی که قبلاً به SARS-CoV-2 آلوده بودند، پس از واکسیناسیون نسبت به افرادی که قبلاً آلوده نشده بودند، پاسخ آنتی‌بادی بیشتری داشتند. در یک مطالعه کوهورت مشاهده‌ای، ما ۱۰۰ کارمند مراکز بهداشتی را شامل ۳۸ نفر (۹ مرد و ۲۹ زن) با سابقه مستند عفونت SARS-CoV-2 (میانگین مدت زمان بین عفونت و واکسیناسیون، ۱۱۱ روز) ثبت نام کردیم. میانگین سنی این شرکت‌کنندگان که قبلاً آلوده شده بودند ۱/۳۵ سال بود. مطالعه ما همچنین شامل ۶۲ شرکت‌کننده (۲۵ مرد و ۳۷ زن) بود که قبلاً آلوده نشده بودند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان ۴۴/۷ سال بود. هر دو گروه از شرکت‌کنندگان واکسن RNA پیام‌رسان (Pfizer-BioNTech (BNT16262 را

Figure 1.



همین نمونه‌های سرم نیز برای وجود آنتی‌بادی‌های خشی‌کننده ضد SARS-CoV-2 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ما تفاوت در سطح آنتی‌بادی‌های خشی‌کننده را بین نمونه‌های شرکت‌کنندگان قبلاً آلوده شده (میانگین هندسی تیتراژ، ۵۶۹؛ ۹۵٪ CI، ۴۶۷ تا ۶۷۰) و شرکت‌کنندگانی که قبلاً آلوده نشده بودند مشاهده کردیم (تیتراژ میانگین هندسی، ۱۱۸؛ ۹۵٪ CI، ۸۵ تا ۱۵۲) ($P < 0.001$) (میانگین سطح در شکل ۱B نشان داده شده است). تفاوت قابل توجهی بین تیتراژ شرکت‌کنندگان قبلاً آلوده شده و شرکت‌کنندگان قبلاً آلوده نشده با توجه به سن (شکل S1 در ضمیمه تکمیلی، با متن کامل این مقاله در NEJM.org موجود است) یا جنسیت، مشاهده نشد. با توجه به مدت زمان سپری شده از عفونت تا واکسیناسیون شرکت‌کنندگان قبلاً آلوده شده به سه گروه دسته‌بندی شدند: ۱ تا ۳ ماه (۸ شرکت‌کننده)، بیش از ۲ ماه تا ۳ ماه (۱۷ شرکت‌کننده) و بیش از ۳ ماه (۱۲ شرکت‌کننده). بیماران قبلاً آلوده شده که در آنها آنتی‌بادی‌های anti spike IgG در گردش یافت نشد، در این دسته‌بندی گنجانده نشدند. میانگین تیتراژهای IgG در گردش بین گروه واکسینه شده در ۱ تا ۲ ماه و گروه واکسیناسیون بیش از ۲ ماه تا ۳ ماه پس از عفونت طبیعی متفاوت بود. (سطح متوسط، ۸۳۷، ۱۵ واحد دلخواه در میلی‌لیتر [۹۵٪ CI، ۲۷ تا ۵۲۳]) (سطح متوسط، ۴۵۰، ۲۱ واحد دلخواه در هر میلی‌لیتر [۹۵٪ CI، ۱۵، ۳۷۷]) (۲۷ تا ۵۲۳) (سطح متوسط در شکل ۱C نشان داده شده است)؛ با این حال، از آنجا که تعداد شرکت‌کنندگان محدود بود، نمی‌توان یک تمایز واقعی ایجاد کرد. تفاوت معنادار دیگری بین گروه شرکت‌کنندگان واکسینه شده بیش از ۲ ماه تا ۳ ماه و گروه واکسینه شده بیش از ۳ ماه پس از عفونت مشاهده نشد (سطح متوسط، ۰۹۰، ۲۱ واحد دلخواه در هر

میلی لیتر [۹۵٪، ۱۴۷۰۲، CI تا ۴۷۷، ۲۷]) اختلاف بین سه گروه با توجه به سطح آنتی بادی های خنثی کننده، با میانگین تیتراژ هندسی از ۴۳۷ (۹۵٪، ۲۳۱، CI تا ۶۴۳) در شرکت کنندگان واکسینه شده ۱ تا ۲ ماه پس از عفونت تا ۵۵۹ (۹۵٪، ۳۸۹، CI) تا ۷۳۰ در افراد واکسینه شده بیش از ۲ ماه تا ۳ ماه پس از عفونت به ۶۹۴ (۹۵٪، ۵۶۵، CI تا ۸۲۳) در افراد واکسینه شده بیش از ۳ ماه پس از عفونت مشهودتر بود. (سطح متوسط در شکل 1D نشان داده شده است). اگرچه این یافته ها نشان می دهد که هنگامی که واکسن بیش از ۳ ماه پس از عفونت تجویز شده است، پاسخ مؤثرتر بوده است، اما اطلاعات کافی برای نتیجه گیری قطعی در دسترس نیست. قابل توجه ترین یافته این مطالعه، تیتراژ آنتی بادی خنثی کننده پایین قابل توجه پس از تجویز دوز دوم واکسن در بیماران قبلاً عفونی نشده نسبت به تیتراژ در بیماران قبلاً آلوده نشده پس از تنها یک دوز واکسن بود. هنوز مشخص نیست که تیتراژهای آنتی بادی خنثی کننده چگونه توانایی میزبان در انتقال ویروس را تحت تأثیر قرار می دهند. این یافته ها شواهدی را نشان می دهد که پاسخ هومورال علیه SARS-CoV-2 در افراد با سابقه عفونت SARS-CoV-2 پس از تجویز یک دوز واکسن بیشتر از پاسخ در شرکت کنندگانی که قبلاً آلوده نشده اند و دوز دوم واکسن را دریافت کرده اند می باشد.

تأثیر تقویت‌کننده‌های واکسن mRNA بر عفونت SARS-CoV-2 Omicron در قطر

نویسندگان:

Laith J. Abu-Raddad, Ph.D., Haim Chemaitelly, Ph.D., Houssein H. Ayoub, Ph.D.,
Sawson Almkudat, M.Sc.

مترجم: گیلدا خسرونی

خلاصه

پیش‌زمینه

کاهش حفاظت واکسن در برابر بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) و ظهور نوع omicron (یا B.1.1.529) از سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ (SARS-CoV-2) به تلاش‌های سریع برای افزایش واکسیناسیون تقویتی منجر شده است.

ایمنی ارائه شده توسط دوزهای تقویت‌کننده واکسن‌های (Pfizer-BioNTech) BNT162b2 و (Moderna) mRNA-۱۲۷۳ در قطر، در مقایسه با ایمنی ارائه شده توسط سری اولیه دو دوز، نامشخص است.

روش‌ها:

ما دو مطالعه همگروهی گذشته‌نگر را برای ارزیابی اثربخشی واکسیناسیون تقویت‌کننده، در مقایسه با واکسیناسیون اولیه دو دوز به تنهایی، در برابر عفونت علامت‌دار SARS-CoV-2 و بستری شدن و مرگ مرتبط با کووید-۱۹- در طول موج بزرگی از عفونت‌های

omicron از ۱۹ دسامبر ۲۰۲۱ تا ۲۶ ژانویه ۲۰۲۲ انجام دادیم. ارتباط وضعیت تقویت‌کننده با عفونت با استفاده از مدل‌های رگرسیون خطرات متناسب کاکس برآورد شد.

نتایج:

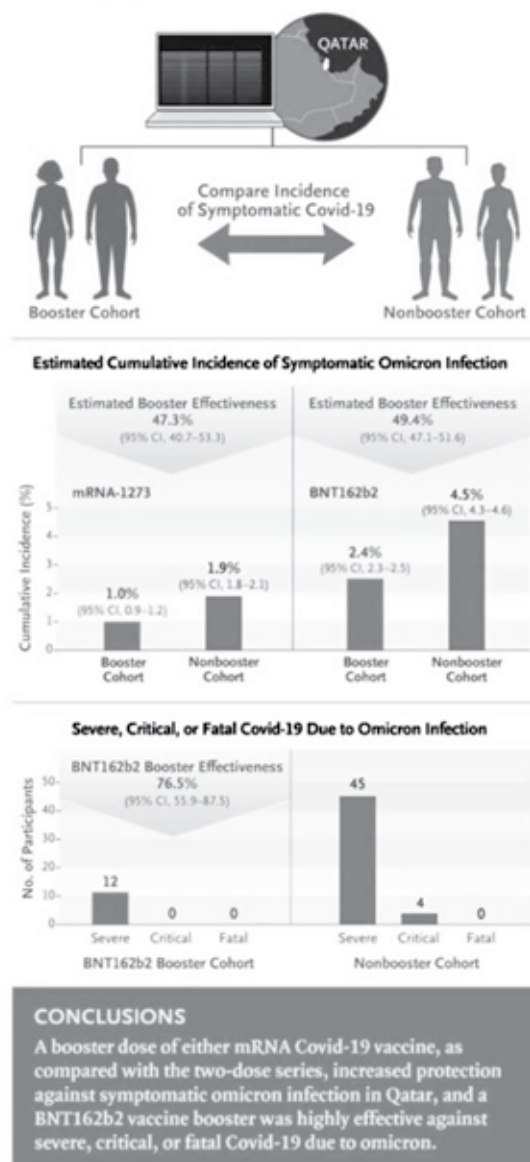
در یک جمعیت ۲۲۳۹۱۹۳ نفری که حداقل دو دوز واکسن BNT162b2 یا mRNA-1273 دریافت کرده بودند، افرادی که تقویت‌کننده نیز دریافت کرده بودند با افرادی که واکسن تقویت‌کننده دریافت نکرده بودند مقایسه شدند. در بین افراد واکسینه شده با BNT162b2، پس از ۳۵ روز پیگیری بروز جمعیتی عفونت علامتی (۹۵٪) omicron فاصله اطمینان [۳/۲، ۵/۲] CI، ۲/۴٪ در گروه تقویت شده و ۴/۵٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان، ۴/۳ تا ۴/۶) در گروه غیرتقویت شده بود. اثربخشی تقویت‌کننده در برابر عفونت علامتی امیکرون، در مقایسه با سری تقویت نشده، ۴۹/۴٪ بود (۹۵٪ فاصله اطمینان (۴۷/۱)، CI)



تا ۵۱/۶). اثربخشی تقویت کننده در برابر بستری شدن و مرگ ناشی از عفونت omicron مرتبط با کووید-۱۹، در مقایسه با گروه تقویت نشده، ۷۶/۵٪ بود (۹۵٪ فاصله اطمینان، ۵۵/۹ تا ۸۷/۵). اثربخشی تقویت کننده BNT162b2 در برابر عفونت علامت دار با نوع دلتا (یا B.1.617.2)، در مقایسه با گروه تقویت نشده، ۸۶/۴٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان ۶۷/۳ تا ۹۴/۱) بود. در میان افراد واکسینه شده با mRNA-1273، بروز تجمعی عفونت علامت دار اومیکرون (۹۵٪ فاصله اطمینان ۰/۹ تا ۱/۲) پس از ۳۵ روز ۱٪ در گروه تقویت شده و ۱/۹٪ (۹۵٪ CI ۱/۸ تا ۱/۲) در گروه تقویت نشده بود. اثربخشی تقویت کننده در برابر عفونت علامتی امیکرون، در مقایسه با گروه تقویت نشده، ۴۷/۳٪ بود (۹۵٪ فاصله اطمینان ۴۰/۷ تا ۵۳/۳). تعداد کمی از موارد شدید Covid-19 در گروه های واکسینه شده با mRNA-1273 مشاهده شد.

نتیجه گیری:

تقویت کننده های RNA پیام رسان (mRNA) در برابر عفونت علامت دار دلتا بسیار مؤثر بودند، اما در برابر عفونت علامت دار اومیکرون مؤثر نبودند. با این حال، با هر دو نوع، تقویت کننده های mRNA منجر به محافظت قوی در برابر بستری شدن و مرگ ناشی از کووید-۱۹ شد.



تیروئید کتومی بدون ید رادیواکتیو در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید کم خطر

نویسندگان:

Sophie Leboulleux, M.D., Claire Bournaud, M.D., Cecile N. Chougnt, M.D., Sli-
mane Zerdoud, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

چکیده:

تیروئید کم خطر مناقشه وجود دارد.

کارآزمایی بالینی

طراحی:

یک کارآزمایی فاز ۳ آینده‌نگر، چند مرکزی، تصادفی
بررسی کرد که آیا پیگیری به تنهایی در مقابل ادامه
درمان با تجویز ید رادیواکتیو بعد از تیروئیدکتومی در
بیماران مبتلا به سرطان تیروئید کم خطر کافی است
یا خیر.

پیش‌زمینه

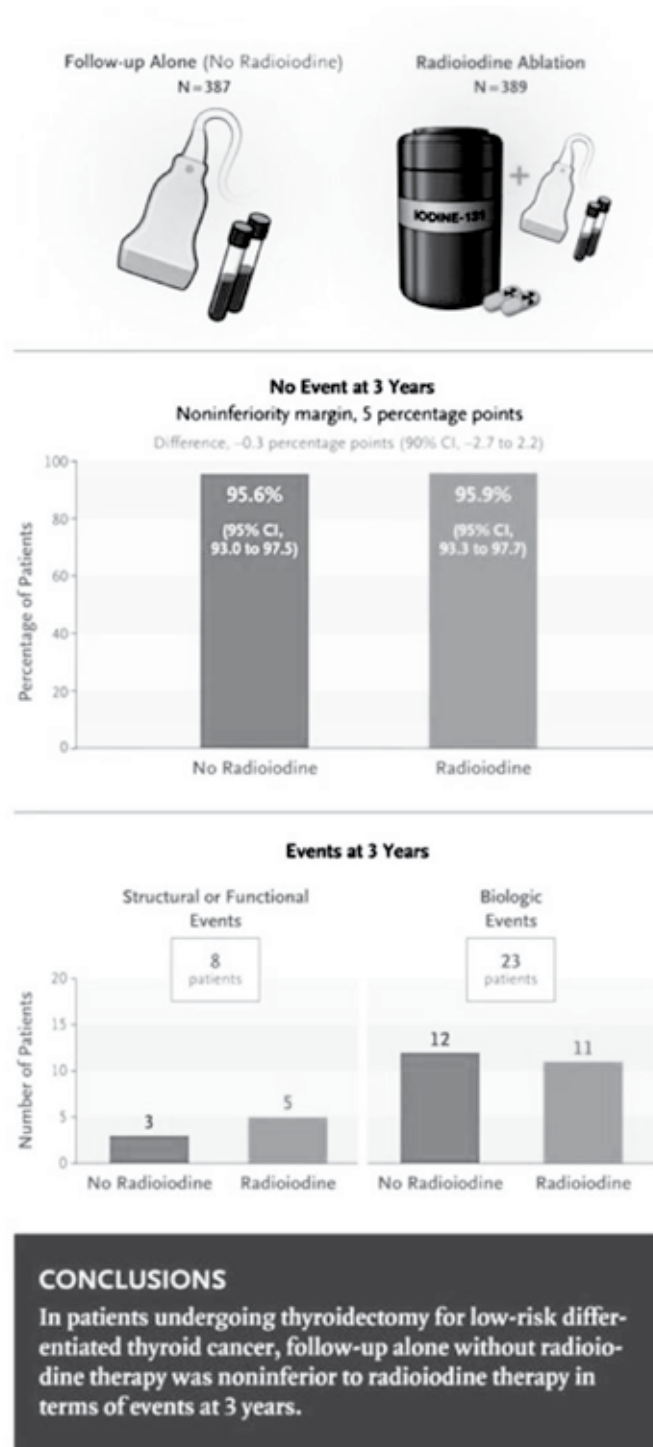
در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید کم خطر که
تحت عمل تیروئیدکتومی قرار می‌گیرند، تجویز ید
رادیواکتیو (ید ۱۳۱-) پس از عمل در غیاب مزایای
اثبات شده بحث برانگیز است.

روش‌ها:

مشکل بالینی

درمان سرطان تیروئید معمولاً شامل تیروئیدکتومی،
به دنبال آن تجویز ید رادیواکتیو (یو dine-۱۳۱-)
برای از بین بردن باقیمانده بافت طبیعی تیروئید و
درمان باقی‌مانده بیماری می‌شود. با این حال، در مورد
فواید درمان با ید رادیواکتیو در بیماران با سرطان





مداخله:

۷۷۶ بیمار ۱۸ ساله که ۲ تا ۵ ماه قبل تحت درمان تیروئیدکتومی توتال قرار گرفته بودند با برداشتن کامل تومور و بدون ناهنجاری در گردن در سونوگرافی بعد از عمل به طور تصادفی برای دریافت و یا دریافت نکردن ید رادیواکتیو (GBq 1.1) اختصاص داده شدند. پس از آن یک گروه تیروتروپین (گروه رادیواکتیو) دریافت کردند و گروه دیگر بدون دریافت ید رادیواکتیو پیگیری شدند. (گروه بدون ید رادیواکتیو).



هدف اولیه:

ترکیبی که شامل ناهنجاری‌های عملکردی، ساختاری و بیولوژیکی در ۳ سال بود، نسبت به درمان با ید رادیواکتیو ضعیف تر از است یا خیر.

عدم فرودستی به عنوان تفاوت بین گروهی کمتر از ۵ درصد در بیمارانی تعریف شد که رویدادهایی شامل وجود کانون‌های غیرطبیعی جذب ید رادیواکتیو در اسکن کل بدن که نیاز به درمان بعدی داشت (فقط در گروه ید رادیویی) یافته‌های غیرطبیعی در سونوگرافی گردن، یا افزایش سطح تیروگلوبولین یا آنتی‌بادی‌های تیروگلوبولین نداشتند. نقاط پایانی ثانویه شامل عوامل پیش آگهی برای رویدادها و خصوصیات مولکولی بود.

نتایج:

در میان ۷۳۰ بیمار که ۳ سال پس از تصادفی‌سازی می‌توانستند مورد ارزیابی قرار گیرند، درصد بیماران بدون رویداد ۹۵/۶٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان [CI]، ۹۳/۰ تا ۹۷/۵) در گروه بدون ید رادیواکتیو و ۹۵/۹٪ (۹۵٪، ۹۳/۳ تا ۹۷/۷) در گروه ید رادیواکتیو و اختلاف ۳/۰- واحد درصد (دو طرفه ۲/۷٪، CI- تا ۲/۲) بود نتیجه‌ای که معیارهای ضعیف نبودن درمان را برآورده می‌کند.

رویدادها شامل ناهنجاری‌های ساختاری یا عملکردی در ۸ بیمار و ناهنجاری‌های بیولوژیک در ۲۳ بیمار با ۲۵ رویداد بود. رویدادها در بیمارانی که سطح تیروگلوبولین سرم بعد از عمل بیش از ۱ نانوگرم در میلی‌لیتر در طول درمان با هورمون تیروئید داشتند، بیشتر بود. تغییرات مولکولی در بیماران با یا بدون رویداد مشابه بود. هیچ عارضه جانبی مرتبط با درمان گزارش نشد.

نتیجه‌گیری:

در بیماران مبتلا به سرطان کم خطر تیروئید که تحت عمل جراحی تیروئیدکتومی قرار می‌گیرند، یک استراتژی پیگیری که شامل استفاده از ید رادیواکتیو نمی‌شود، نسبت به استراتژی درمان با ید رادیواکتیو در رابطه با وقوع رویدادهای عملکردی، ساختاری و بیولوژیکی در ۳ سال ضعیف‌تر نبود.

ارزیابی این بود که آیا درمان با ید رادیواکتیو برتر از درمان بدون ید با توجه به عدم وجود یک کامپوزیت در نقطه پایانی ۳ ساله بود یا خیر. این برتری به عنوان یک تفاوت بین دو گروه کمتر از ۵ درصد در بیمارانی تعریف شد که رویدادهایی شامل کانون‌های غیرطبیعی جذب ید رادیواکتیو نیازمند به درمان بعدی، یافته‌های غیرطبیعی روی گردن، سونوگرافی (رویدادهای ساختاری)، یا افزایش سطح تیروگلوبولین یا آنتی‌بادی‌های تیروگلوبولین (رویدادهای بیولوژیکی) وجود نداشت.

اثربخشی نتایج:

در میان ۷۳۰ بیمار که می‌توانستند مورد ارزیابی قرار گیرند، پیگیری به تنهایی بدون درمان با ید رادیواکتیو با توجه به نقطه پایانی اولیه برتری نداشت.

ایمنی:

هیچ عارضه جانبی مرتبط با درمان یا مرگ ناشی از تیروئید وجود نداشت.

محدودیت‌ها و سؤالات باقی‌مانده:

یافته‌ها باید با پیگیری طولانی‌تر تأیید شوند.

خطر بالاتری از رویدادهای بیشتری در بیماران با اندازه تومور کمتر از ۱۴ میلی‌متر مشاهده شد که یک یافته غیرمنتظره بدون توضیح واضح است. در بیمارانی که تحت عمل تیروئیدکتومی برای سرطان تیروئید قرار می‌گیرند، پیگیری به تنهایی بدون درمان با ید رادیواکتیو از نظر رویدادها در طول ۳ سال برتری نداشت.

در این کارآزمایی آینده‌نگر و تصادفی فاز ۳، بیماران مبتلا به سرطان تیروئید متمایز کم خطر را که تحت عمل جراحی تیروئیدکتومی قرار می‌گرفتند، مقرر کردیم تا پس از جراحی ید رادیواکتیو (GBq 1.1) دریافت کنند (گروه رادیواکتیو) یا بعد از عمل ید رادیواکتیو دریافت نکنند (گروه بدون ید رادیواکتیو). هدف اولیه ارزیابی این بود که آیا درمان بدون ید رادیواکتیو با توجه به عدم وجود یک نقطه پایانی



عفونت سل نهفته

نویسندگان:

Maunank Shah, M.D., Ph.D., and Susan E. Dorman, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

انجام شود و اگر چنین است، چگونه؟ اگر آزمایش شواهدی از عفونت *M. tuberculosis* را نشان دهد، این بیمار چگونه باید درمان شود؟ مشکل بالینی:

یک چهارم از جمعیت جهان به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، عامل ایجاد کننده سل، آلوده است. از دیدگاه مدیریت بالینی، دو حالت عفونت *M. tuberculosis* عبارتند از عفونت سل پنهان (LTBI) و بیماری سل فعال - اگرچه عفونت و کنترل ایمنولوژیک در یک طیف وجود دارد. اکثر افراد مبتلا به LTBI هرگز مبتلا به سل نمی‌شوند. با این حال، تقریباً ۵ تا ۱۵ درصد به بیماری سل پیشرفت دارند. بیماری سل ناشی از تکثیر باکتریایی است و شامل آسیب بافتی و التهاب است که منجر به تظاهرات بالینی می‌شود. علائم و نشانه‌های رایج عبارتند از تب، تعریق، خستگی و کاهش وزن و همچنین سرفه اگر ریه‌ها تحت تأثیر قرار گرفته باشند. بیماری سل

این ژورنال با یک سناریو شروع می‌شود که یک مشکل بالینی را نشان می‌دهد. شواهدی که از استراتژی‌های مختلف پشتیبانی می‌کنند، ارائه می‌شوند و پس از آن، دستورالعمل‌های رسمی، در صورت وجود، مرور می‌شوند. مقاله با توصیه‌های بالینی نویسندگان به پایان می‌رسد.

یک مرد ۳۶ ساله برای معاینه به یک پزشک مراقبت‌های اولیه مراجعه می‌کند. او هیچ بیماری مزمن پزشکی ندارد و هیچ دارویی مصرف نمی‌کند. او در هند به دنیا آمده و تا یک سال پیش که به آمریکا آمد در هند زندگی کرده است. او گزارش می‌دهد که هرگز آزمایش سل انجام نداده است، اگرچه زمانی که بیمار کودک بود، پدرش به دلیل بیماری سل تحت درمان قرار گرفته است. بیمار در دوران نوزادی واکسن باسیل کالمت - گورین را دریافت کرده است. او هیچ سرفه، تب، تعریف شبانه یا کاهش وزن را گزارش نکرد. آیا آزمایش عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس باید



می‌تواند هر بافت و سیستم و اندامی را با تظاهرات متنوع درگیر کند.

پیشگیری از پیشرفت از LTBI به بیماری سل یک هدف مهم بهداشتی فردی و عمومی است زیرا افراد مبتلا به LTBI مخزن بیماری سل هستند. دو اصل اساس راهنمایی را در مورد اینکه چه کسی برای LTBI آزمایش شود و چه کسی برای LTBI درمان شود، تشکیل می‌شود.

اول، عفونت با *M. tuber* مستلزم در معرض قرار گرفتن با فرد مبتلا به بیماری سل است، و بنابراین پرسش در مورد مواجهه شناخته شده و عوامل خطر اپیدمیولوژیک برای در معرض قرار گرفتن مهم است. دوم، برای یک فرد آلوده به *M. tuberculosis*، خطر پیشرفت به بیماری سل توسط سیستم ایمنی آنها و زمان پس از عفونت اولیه تعیین می‌شود. بنابراین، پیدا کردن عوامل خطر بیولوژیکی برای پیشرفت مهم است.

نکات بالینی کلیدی:

عفونت سل نهفته

- پیشگیری از پیشرفت عفونت سل نهفته (LTBI) به بیماری سل یک هدف مهم سلامت فردی و عمومی است.

- بزرگسالان و کودکان باید از نظر عوامل خطر مواجهه با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و عوامل خطر برای پیشرفت به بیماری سل غربالگری شوند. افرادی که غربالگری مثبت دارند و برای عفونت *M. tuberculosis* مثبت هستند باید از نظر بیماری سل ارزیابی شوند.

- افراد مثبت مبتلا به LTBI که در معرض افزایش خطر پیشرفت به بیماری سل هستند، عموماً باید تحت درمان LTBI قرار گیرند و تا زمان تکمیل درمان تحت پیگیری قرار گیرند. رژیم‌های درمانی ترجیحی LTBI شامل ۳ ماه ریفامپتین یک بار در هفته به همراه ایزونیازید، تا ۴ ماه یک بار در روز ریفامپین - یا تا ۳ ماه یک بار در روز ایزونیازید به همراه ریفامپین است.

ایزونیازید یک بار در روز به مدت ۶ یا ۹ ماه نیز یک جایگزین درمانی است.

- عوامل خطر برای اثرات کبدی و تداخلات دارو با دارو باید در هنگام انتخاب رژیم درمانی LTBI در نظر گرفته شود.

راهبردها و شواهد

شناسایی افرادی که باید برای LTBI آزمایش شوند: همه بزرگسالان و کودکان باید حداقل یک بار ارزیابی عوامل خطر قرار گرفتن در معرض *M. tuberculosis* و عوامل خطر برای پیشرفت از LTBI به بیماری سل را به عنوان یک جزء معمول مراقبت‌های اولیه داشته باشند (شکل ۱). خطر مواجهه توسط اپیدمیولوژی سل و سابقه مراجعه ایجاد می‌شود. در سال ۲۰۲۰، میزان بروز سل در ایالات متحده ۲/۲ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر بود، اما اکثر کشورهای آفریقا، آسیا، اروپای شرقی، آمریکای لاتین و جزایر اقیانوس آرام به میزان قابل توجهی شیوع بیشتری دارند. افرادی در مکان‌های با شیوع بالاتر متولد شدند، زندگی می‌کنند یا سفرهای طولانی مدت (بیش از یک ماه) داشته‌اند، باید بدون توجه به مدت اقامت در ایالات متحده تحت آزمایش LTBI قرار گیرند (جدول ۱). در کشورهای با شیوع کمتر، محل‌های خاصی (مثلاً مراکز اصلاحی و سرپناه‌های بی‌خانمان‌ها) شیوع بیشتر سل وجود دارد که نیاز به آزمایش برای LTBI دارد. دپارتمان‌های بهداشت محلی می‌توانند راهنمایی‌هایی در مورد اپیدمیولوژی و الزامات نظارتی محلی برای آزمایش LTBI ارائه دهند. تماس نزدیک با یک فرد مبتلا به بیماری سل عفونی یک عامل خطر برای عفونت *M. tuberculosis* است و پیشرفت بیماری سل در ۲ سال اول پس از ابتلا به بالاترین حد خود می‌رسد. افراد مبتلا به شرایط سرکوبگر سیستم ایمنی، از جمله عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و سرکوب سیستم ایمنی ایاتروژنیک، معمولاً خطر پیشرفت از LTBI به بیماری سل را افزایش می‌دهند، به طور کلی که آزمایش معمول برای LTBI به بیماری سل مرتبط هستند، اما به عنوان نشانه‌های مستقل برای

آزمایش LTBI در نظر گرفته نمی‌شوند (جدول ۱). آزمایش عفونت *M. tuberculosis* در افراد بدون علامت بدون خطر اپیدمیولوژیک عفونت یا عوامل خطر بیولوژیکی برای پیشرفت به بیماری سل، ضروری نیست زیرا ارزش پیش‌بینی مثبت آزمایش‌های موجود زمانی که احتمال ابتلا به عفونت کم است، پایین است.

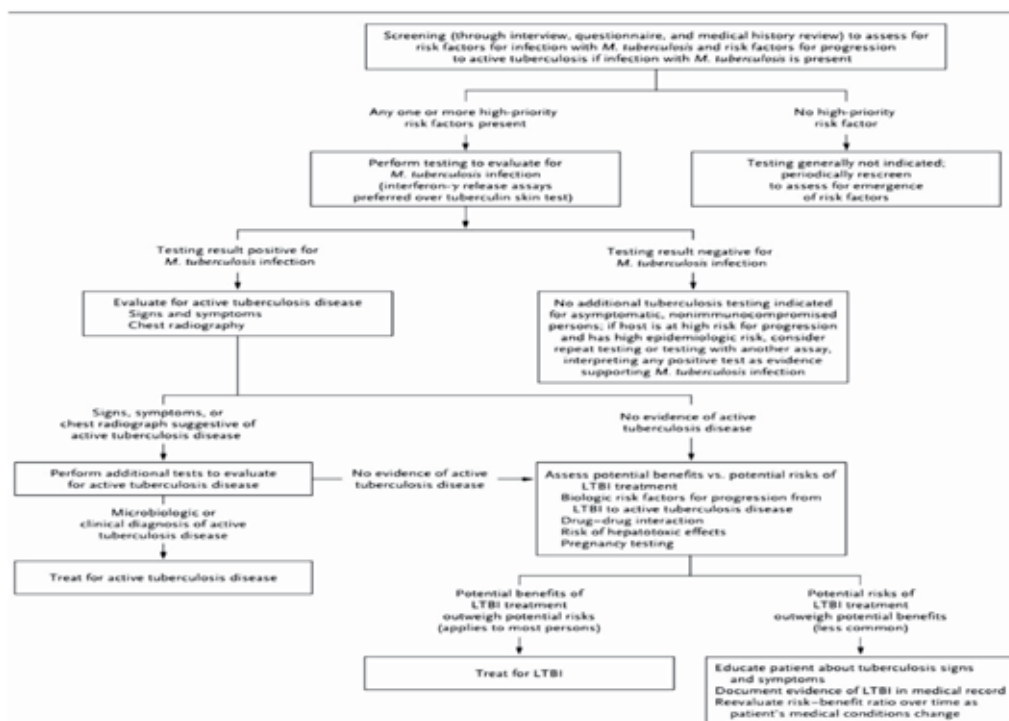


Figure 1. Algorithm for Deciding Whom to Test and Whom to Treat for Latent Tuberculosis Infection (LTBI).

This algorithm is intended for use in asymptomatic persons and is not intended for use in the evaluation of persons who present for medical care with signs or symptoms of active tuberculosis disease. High-priority risk factors are household or other close contact with someone with infectious active tuberculosis disease; birth, residence, or prolonged travel (>1 mo) in a setting in which tuberculosis disease is common; other circumstances based on local epidemiology (e.g., corrections facilities and homeless shelters); and immunosuppression. Biologic risk factors for progression of LTBI to active tuberculosis disease are immunosuppression; diabetes mellitus; chronic kidney disease; leukemia or lymphoma; cancer of the head or neck; chronic malabsorption, gastrectomy, or intestinal bypass; a body-mass index (the weight in kilograms divided by the square of the height in meters) of 20 or less; silicosis; current or former smoking status; or an age of 5 years or younger.

تشخیص و ارزیابی:

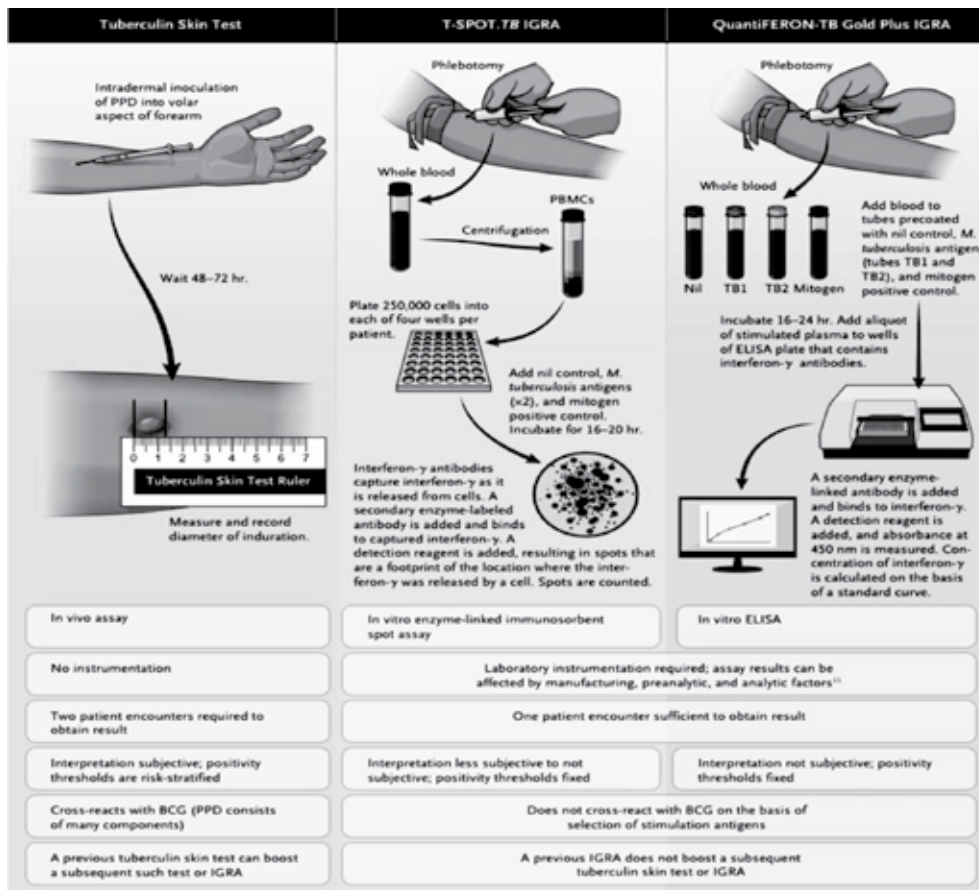
آزمایش‌هایی برای تشخیص عفونت *M. tuberculosis*:

هیچ آزمایش میکروبیولوژیک مستقیمی برای تشخیص LTBI وجود ندارد. در عوض، آزادسازی اینترفرون گاما (IGRAS) و آزمایش پوستی توبرکولین، ارزیابی غیرمستقیم عفونت را از طریق تشخیص پاسخ‌های ایمنی سلولی به تحریک توسط آنتی‌ژن‌های *M. tuberculosis* ارائه می‌دهد. این آزمایش‌ها نمی‌توانند LTBI را از بیماری سل متمایز کنند، و نمی‌توان از آنها برای نظارت بر اثربخشی درمان استفاده کرد زیرا پاسخ‌های ایمونولوژیکی که توسط آزمایش‌ها شناسایی می‌شوند، حتی پس از درمان مؤثر طولانی مدت هستند. دستورالعمل‌های فعلی ایالات متحده به استفاده از IGRAS در بزرگسالان و کودکان بزرگتر ترجیح داده می‌شود.

تست پوستی توبرکولین و IGRAS از نظر جنبه‌های عملی، بازخوانی و دقت متفاوت هستند (شکل ۲). IG-RAS سنجش‌های آزمایشگاهی هستند که نیاز به فلبوتومی دارند و نتایج عینی دارند اما به تخصص آزمایشگاهی، تجهیزات و معرف‌ها متکی هستند. تست پوستی توبرکولین *in vivo* نیاز به دو ویزیت بالینی به همراه تجویز و تفسیر توسط یک ارائه دهنده آموزش دیده دارد. IGRAS نسبت به آزمایش پوستی توبرکولین برای تشخیص

عفونت *M. tuberculosis* اختصاصی تر است. واکسیناسیون علیه باسیل (BCG Calmette-Guérin) به دلیل داشتن ترکیبات آنتی ژنی مشترک با مشتقات پروتئین خالص می تواند باعث تست پوستی توبرکولین مثبت شود، اگرچه تأثیر بر روی تست پوستی توبرکولین BCG دریافتی در دوران نوزادی، به خصوص ۱۰ سال یا بیشتر پس از آن، حداقل است. نتایج IGRA تحت تأثیر واکسیناسیون قبلی BCG قرار نمی گیرد، زیرا آنتی ژن های محرکی که در این سنجش ها استفاده می شوند در واکسن های BCG وجود ندارند. در شرایط شیوع کم سل، ویژگی IG-RAS بیش از ۹۵٪ است. ویژگی تست های پوستی توبرکولین در جمعیت های بدون واکسن BCG بیش از ۹۵ درصد است، اما در جمعیت هایی که واکسن های BCG در آنها تزریق می شود، کمتر است. حساسیت های تخمینی تست های پوستی توبرکولین و IGRAS بر ارزیابی عملکرد در بیماران مبتلا به سل به عنوان استاندارد مرجع تکیه دارد و به طور گسترده ای متفاوت است.

T-SPOT.TB و QuantiFERON-TB Gold Plus IGRAS تقریباً ۹۰٪ حساسیت دارند، در حالی که حساسیت تست های پوستی توبرکولین تقریباً ۸۰٪ است. نقص سیستم ایمنی می تواند با تست های پوستی و IG-RAS منفی کاذب مرتبط باشد. برای IGRAS و تست پوستی توبرکولین، ارتباط مثبتی بین خطر پیشرفت بیماری سل و نتایج کمی آزمایش وجود دارد، اما آن بررسی برای هر بیمار در سطح جمعیت به آسانی انجام نمی شود، زیرا نقص ایمنی می تواند نتایج کمی را در افراد در معرض خطر بالای بیماری سل ایجاد کند. ارزیابی افراد با نتایج آزمایش مثبت تشخیص LTBI مستلزم رد کردن بیماری سل با ارزیابی علائم و نشانه های بیماری سل به همراه رادیوگرافی قفسه سینه است. یافته های حاکی از بیماری سل باید موجب ارزیابی انفرادی شود که معمولاً شامل تهیه نمونه های خلط برای کشت مایکوباکتریایی و انجام اسمیر میکروسکوپی و آزمایش تقویت اسید نوکلئیک شود و ممکن است شامل تصویربرداری بیشتر، برونکوسکوپی و بیوپسی از بافت های آسیب دیده باشد.



درمان ضد میکروبی برای LTBI:

شناسایی نامزدهای مناسب برای درمان در کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده و کنترل شده نشان داده‌اند که درمان ضد میکروبی LTBI در پیشگیری از پیشرفت بیماری سل در کل و در کودکان و افراد مبتلا به HIV و کاهش مرگ و میر در بزرگسالان مبتلا به عفونت HIV مؤثر است. تصمیمات در مورد توصیه درمان LTBI براساس خطرات عوارض جانبی ناشی از درمان است (در زیر بحث شده است) که در مقابل خطر ابتلا به بیماری سل سنجیده می‌شود. باید درمان LTBI برای جلوگیری از بیماری و مرگ مرتبط با بیماری سل ارائه شود. تمام افراد مبتلا به LTBI باید آزمایش عفونت HIV را انجام دهند.

رژیم‌های حاوی ریفامایسین:

درمان‌های مبتنی بر ریفامایسین در حال حاضر رویکرد ترجیحی برای درمان LTBI هستند زیرا اثربخشی مشابه یا بهتر و نرخ تکمیل بالاتری نسبت به مونوتراپی ایزونیازید دارند. یک کارآزمایی تصادفی‌سازی شده و کنترل شده درمان ۳ ماهه ریفاپنتین یک بار در هفته به همراه ایزونیازید را با درمان با ۹ ماه ایزونیازید روزانه توسط شرکت‌کنندگان در ۷۷۳۱ فرد در معرض خطر بالای بیماری سل مقایسه کرد. در این کارآزمایی، درمان با یک دوره ۳ ماهه ریفاپنتین و ایزونیازید نسبت به یک دوره ۹ ماهه ایزونیازید نسبت به میزان تجمعی بیماری سل (۰.۱۹٪ در مقابل ۰.۴۳٪) پایین‌تر نبود و با نرخ تکمیل درمان بالاتر همراه بود.

(۸۲.۱٪ در مقابل ۶۹.۰٪، $P < 0.001$). اثربخشی مشابه با رژیم‌های طولانی‌تر ایزونیازید، میزان تکمیل بالا و مشخصات ایمنی خوب در مطالعات مربوط به کودکان ۲ سال یا بالاتر و در مطالعات روی بزرگسالان مبتلا به عفونت HIV تأیید شد. یک کارآزمایی تصادفی شده فاز ۴ میزان بالایی از تکمیل دوره ۳ ماهه ریفاپنتین و ایزونیازید توسط شرکت‌کنندگان را در ایالات متحده و جاهای دیگر نشان داد. یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده چند ملیتی که شامل

بیش از ۶۰۰۰ بزرگسال بود، ۴ ماه ریفامپین یک بار در روز را با ۹ ماه ایزونیازید برای درمان LTBI مقایسه کرد. رژیم ۴ ماهه اثربخشی مشابه رژیم ۹ ماهه داشت (به ترتیب ۰/۱۰ و ۰/۱۱ مورد بیماری سل فعال در هر ۱۰۰ نفر در سال) و با نرخ تکمیل بالاتر (به ترتیب ۷۸.۸٪ و ۶۳.۲٪؛ $P < 0.001$). مطالعات مشاهده‌ای گذشته نگر شامل بیماران در کلینیک‌های بهداشت عمومی در آمریکای شمالی یافته‌های مشابهی داشت. نشان داده شده است که رژیم ۳ ماهه ایزونیازید یک بار در روز به همراه ریفامپین دارای اثربخشی و ایمنی مشابه با ایزونیازید تجویز شده روزانه به مدت ۶ تا ۱۲ ماه است. رژیم‌های درمانی LTBI حاوی ریفامپین و ریفاپنتین کمتر از رژیم درمانی یا ایزونیازید با اثرات سمی کبدی مرتبط هستند. (جدول ۲)

با این حال، ریفامپین و ریفاپنتین آنزیم‌های سیتوکروم P۴۵۰ را القا می‌کنند و باعث کاهش غلظت پلاسمایی برخی داروها می‌شوند (جدول ۲). ریفامایسین‌ها می‌توانند باعث نوتروپنی یا ترومبوسیتوپنی و همچنین یک واکنش دارویی سیستمیک شبه آنفولانزا شوند که به ندرت شامل افت فشار خون و سنکوپ می‌شود. (جدول ۲)

مونوتراپی ایزونیازید (جایگزین):

مونوتراپی ایزونیازید از دیرباز برای درمان LTBI استفاده می‌شده است. با این حال، با توجه به طول مدت درمان طولانی‌تر، نرخ تکمیل پایین‌تر و نرخ بالای اثرات سمی کبدی در مقایسه با رژیم‌های مبتنی بر ریفامایسین، مونوتراپی ایزونیازید دیگر در دستورالعمل‌های ایالات متحده به عنوان یک درمان ترجیحی LTBI در نظر گرفته نمی‌شود. ایزونیازید خطر ابتلا به بیماری سل را در افرادی که تست پوستی توبرکولین مثبت دارند، از جمله بزرگسالان و کودکان با عفونت HIV را کاهش می‌دهد.

یک کارآزمایی مربوط به قبل از دوران شیوع اچ‌آی‌وی بر حدود ۲۸۰۰۰ نفر که در معرض خطر بالای پیشرفت بیماری سل بودند نشان داد که درمان با ۱۲ ماه یا ۶ ماه ایزونیازید موثرتر از درمان به مدت ۳ ماه



بود (۷۵٪، ۶۵٪، و میزان بروز بیماری سل به ترتیب ۲۱ درصد کمتر از دارونما است) بنابراین ۶ تا ۱۲ ماه به عنوان مدت زمان هدف تعیین شد. ایزونیازید توانست اثرات سمی کبدی قابل توجهی از نظر بالینی ایجاد کند که در ۲ تا ۳ درصد از افرادی که تحت درمان LTBI با ایزونیازید در کارآزمایی‌های بالینی قرار گرفتند، رخ داد (جدول ۲). در یک گروه گذشته نگر، بین سالهای ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۷ از همه افرادی که درمان با ایزونیازید LTBI را در استان کبک، کانادا شروع کردند، در مجموع ۱۵ بیمار از ۹۶۸۴ بیمار (۰/۲٪) اثرات شدید سمیت کبدی داشتند، از جمله ۱ بیمار که فوت کرد و ۲ نفر که تحت پیوند کبدی قرار گرفتند. ایزونیازید می‌تواند باعث نوروپاتی محیطی شود که می‌تواند با تجویز پیریدوکسین کاهش یابد.

Table 2. Dose, Frequency, and Prescribing Information for Recommended Regimens for Treatment of LTBI.*

Priority and Regimen†	Dose for Adults and Children ≥12 Yr of Age ^{37,38}	Additional Prescribing Information‡
Preferred		
Isoniazid plus rifapentine once weekly for 3 mo (12 doses)§	Isoniazid: 15 mg/kg/dose rounded up to nearest 50 or 100 mg; maximum dose, 900 mg Rifapentine: 750 mg per dose if weight is 32.1–49.9 kg; 900 mg per dose if weight is ≥50 kg; maximum dose, 900 mg	Administration: taking with high-fat foods increases rifapentine absorption and is recommended. Avoid concomitant aluminum-containing antacids and foods with high monoamine content. Adverse reactions: possible hypersensitivity reaction (3.8%), rash (0.8%), hepatotoxic effects (0.4%). ²⁶ Hypersensitivity reactions can include hypotension, bronchospasm, angioedema, conjunctivitis, and urticaria. Drug–drug interactions: rifapentine causes reductions in plasma concentrations of certain drugs, including warfarin, apixaban, rivaroxaban, dabigatran, hormonal contraceptives, levothyroxine, methadone, and many HIV antiretroviral drugs. The effect of once-weekly rifapentine appears to be less than that of daily rifampin, but data are limited. For interactions with isoniazid, see below.
Rifampin once daily for 4 mo	10 mg/kg/day; maximum daily dose, 600 mg	Administration: taking on an empty stomach is preferable, if side effects are acceptable. Adverse reactions: hepatotoxic effects (0.3%), rash or other allergy (0.2%), hematologic toxic effects (0.2%), unacceptable GI adverse events (0.1%). ³¹ Drug–drug interactions: as for rifapentine, above.
Isoniazid plus rifampin once daily for 3 mo	Isoniazid: 5 mg/kg/day; maximum daily dose, 300 mg Rifampin: 10 mg/kg/day; maximum daily dose, 600 mg	Administration: taking on an empty stomach is preferable, if side effects are acceptable. Avoid concomitant aluminum-containing antacids and foods with high monoamine content. Adverse reactions: limited published data; hepatotoxic effects (1–6%), rash (1–8%), unacceptable GI adverse events (0–6%). ³⁵ Isoniazid can cause peripheral neuropathy that can be mitigated by pyridoxine (25–50 mg/day).¶ Drug–drug interactions: as for rifapentine (above) and isoniazid (below).
Alternative		
Isoniazid once daily for 6 mo ³⁹	5 mg/kg/day; maximum daily dose, 300 mg	Administration: taking on an empty stomach is preferable, if side effects are acceptable. Avoid concomitant aluminum-containing antacids and foods with high monoamine content. Adverse reactions: hepatotoxic effects (2–3%), rash (0.6%), possible hypersensitivity (0.5%). ^{26,31,36} Isoniazid can cause peripheral neuropathy that can be mitigated by pyridoxine (25–50 mg/day).¶ Drug–drug interactions: Isoniazid can increase the serum concentrations of carbamazepine, phenytoin, warfarin, disulfiram, and others. Isoniazid can decrease the serum concentrations of itraconazole and ketoconazole.
Isoniazid once daily for 9 mo ††	Same as above	Same as above

انتخاب رژیم:

انتخاب رژیم تحت تأثیر شرایط همزیستی و تداخلات دارو - دارو قرار دارد (جدول ۲). وجود عوامل خطر برای اثرات هپاتوتوکسیک (به عنوان مثال، هپاتیت ویروسی قبلی، بیماری شناخته شده کبد، مصرف منظم الکل، مصرف مواد مخدر تزریقی، حاملگی یا کمتر از ۳ ماه پس از زایمان، داروهای با اثرات بالقوه هپاتوتوکسیک و سن بالاتر) باید با سابقه پزشکی تعیین شود. در صورت وجود، آزمایش اولیه آزمایشگاهی برای اندازه گیری آسپارات آمینوترانسفراز سرم (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) باید انجام شود. ریفامپین روزانه یا ایزونیاژید یک بار در هفته به همراه ریفاپنتین به طور کلی نسبت به مونوتراپی ایزونیاژید در افرادی که خطرات زمینه‌ای برای اثرات کبدی دارند ترجیح داده می‌شود. تست بارداری باید در افراد دارای استعداد باروری انجام شود. رژیم هفتگی ریفاپنتین به همراه ایزونیاژید به اندازه کافی در بارداری مطالعه نشده است و در حال حاضر توصیه نمی‌شود. راهنمای دقیق در پیوست تکمیلی ارائه شده است که با متن کامل این مقاله در NEJM.org موجود است. داروهای همزمان باید از نظر تداخلات دارویی بالقوه با عوامل ضد میکروبی تجویز شده برای درمان LTBI بررسی شوند (جدول ۲). شمارش کامل خون اولیه برای افرادی که بیماری همزمان دارند توصیه می‌شود.

«شکل ۲: ویژگی‌های کلیدی آزمایشات برای تشخیص عفونت با *M. tuberculosis* آزمایش‌های TSPOT.TBA رهاسازی ایتترفرون گاما (IGRA) شامل یک سری نتیجه مرزی است که نتایج آن رویکرد را منعکس می‌کند اما به آستانه مثبت نمی‌رسد. در چنین مواردی، پزشکان می‌توانند آزمایش را تکرار کنند، آزمایش دیگری انجام دهند، یا آزمایش را براساس احتمال پیش آزمون (یعنی منفی بودن در فردی با احتمال کم عفونت و خطر کم پیشرفت به بیماری سل و مثبت تفسیر کنند، اگر احتمال عفونت یا پیشرفت زیاد باشد).

شامل QuantiFERON-TB Gold Plus IGRA

یک دسته نتیجه نامشخص است. نتایج نامشخص نشان دهنده غلظت کم ایتترفرون گاما از لوله کنترل مثبت میتوزن یا غلظت بالای ایتترفرون گاما از لوله کنترل صفر منفی است.

نتایج نامشخص QuantiFERON-TB Gold Plus IGRA هیچ اطلاعاتی در مورد وضعیت عفونت *M. tuberculosis* بیمار ارائه نمی‌دهد. در چنین مواردی، پزشکان باید آزمایش را تکرار کنند یا از آزمایش دیگری استفاده کنند. در برخی از افرادی که به *M. tuberculosis* آلوده هستند، پاسخ حساسیت تأخیری به تست پوستی توبرکولین می‌تواند کاهش یابد، به خصوص پس از سالها، و منجر به منفی شدن تست پوستی توبرکولین شود. با این حال، تلقیح داخل جلدی مشتق پروتئین خالص (PPD) خود می‌تواند توانایی ایجاد یک واکنش حساسیت بیش از حد تأخیری را تحریک کند، در نتیجه باعث ایجاد یک واکنش مثبت (تقویت) در تست‌های پوستی توبرکولین بعدی می‌شود. این واکنش جدید مثبت (تقویت) می‌تواند به اشتباه به عنوان شواهدی از عفونت جدید *M. tuberculosis* تفسیر شود. BCG نشان‌دهنده سویه واکسن Calmette-Guérin باسیل، سنجش ایمونوسوربت متصل به آنزیم (ELISA) و سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی PBMCS است.»

نظارت در طول درمان برای ارزیابی اثرات نامطلوب، پابندی، و علائم یا علائم حاکی از بیماری سل فعال، باید حداقل به طور ماهانه انجام شود. ارزیابی سطوح AST و ALT و شمارش کامل خون باید در صورت وجود علائم یا علائم اثرات بالقوه کبدی، واکنش حساسیت مفرط، یا کبودی یا خونریزی آسان انجام شود. این آزمایشات باید به صورت دوره ای در افراد بدون علامت با سطوح آمینوترانسفراز غیر طبیعی قبلی، مصرف زیاد الکل یا سایر خطرات اثرات سمی کبدی انجام شود.

زمینه‌های عدم قطعیت:

برای شناسایی بهتر، و در نتیجه اولویت‌بندی درمان پیشگیرانه، زیرمجموعه افراد آلوده به *M. tubercu-* isis که پیشرفت به سمت بیماری سل خواهند داشت،



و کارایی در این جمعیت‌ها و تسریع دسترسی آنها به رژیم‌های جدید ضروری است.

دستورالعمل‌ها:

دستورالعمل‌هایی برای ارزیابی و مدیریت LTBI توسط سازمان جهانی بهداشت و نهادهای منطقه‌ای صادر شده است. توصیه‌های این مقاله با دستورالعمل‌های مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها مطابقت دارد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:

بیمار بدون علامت دارای عوامل خطر اپیدمیولوژیک برای عفونت *M. tuberculosis* است و آزمایش برای عفونت *M. tuberculosis* اندیکاسیون دارد. استفاده از IGRA بر آزمایش پوستی سل ارجح است و دارای مزایای اختصاصی در فردی است که واکسن BCG دریافت کرده است. اگر آزمایش نشان‌دهنده عفونت *M. tuberculosis* باشد، رادیوگرافی قفسه سینه و ارزیابی بالینی باید برای ارزیابی بیماری سل انجام می‌شود و باید آزمایش عفونت HIV را انجام دهد. ارزیابی بالینی باید شرایطی را که خطر پیشرفت از LTBI به بیماری سل را افزایش می‌دهند، روشن کند، اگر این اطلاعات قبلاً جمع‌آوری نشده باشد. ما سطح AST و ALT را ارزیابی می‌کنیم و قبل از شروع درمان، شمارش کامل خون را انجام می‌دهیم، اگرچه این مطالعات در دستورالعمل‌های فعلی برای افرادی که بیماری همزمان یا عوامل خطر اثرات کبدی را ندارند خیلی توصیه نمی‌شود. اگر شواهدی از بیماری سل وجود نداشته باشد و سطوح آمینوترانسفرازها نرمال باشد، درمان LTBI باید با یکی از رژیم‌های ترجیحی مبتنی بر ریفامپیسین، با توجه به اثربخشی مشابه یا بیشتر و نرخ تکمیل بالاتر در مقایسه با تک درمانی ایزونیازید، شروع شود. روش ما درمان ۳ ماهه یک بار در هفته از ریفامپتین به همراه ایزونیازید را توصیه می‌کند. یک روش جایگزین می‌تواند ۴ ماه ریفامپین روزانه باشد. پیگیری ماهانه بالینی برای ارزیابی اثرات

به استراتژی‌هایی نیاز است. اگرچه وضعیت عفونت *M. tuberculosis* اغلب به صورت دوتایی در نظر گرفته می‌شود (یعنی LTBI در مقابل بیماری سل)، این نادرست است. عفونت در یک طیف پیوسته از فعالیت متابولیک باکتریایی و پاسخ‌های ایمنولوژیک وجود دارد و شامل حالات میانی سل "ابتدای" و "زیربالینی" است (شکل S۱ در ضمیمه تکمیلی).

نشانه‌های زیستی برای تشخیص افراد در معرض خطر بالای پیشرفت یا افرادی که در حال حاضر پیشرفت دارند از افرادی که *M. tuberculosis* پایدار در آنها حذف شده است یا به طور موثر در حال کنترل است، مورد نیاز است. اطلاعات بیشتری در مورد اثربخشی و ایمنی درمان‌های فوق کوتاه LTBI مورد نیاز است. کارآزمایی تصادفی‌سازی شده و کنترل شده BRIEF TB/A۵۲۷۹ (اثربخشی مختصر ریفامپتین - ایزونیازید برای پیشگیری از سل، یک ماه مصرف روزانه ریفامپتین به همراه ایزونیازید را با ۹ ماه درمان با ایزونیازید در ۳۰۰۰ شرکت‌کننده مبتلا به HIV که درمان ضد رتروویروسی دریافت می‌کردند، مقایسه کرد، قدرت رژیم ۱ ماهه کمتر از رژیم ۹ ماهه ایزونیازید برای نقطه پایانی ترکیبی اولیه، تشخیص سل، مرگ ناشی از سل، یا مرگ ناشی از علت ناشناخته نبود (نرخ بروز، ۶۵/۰ در هر ۱۰۰ نفر در سال و ۶۷/۰ در هر ۱۰۰ نفر در سال، به ترتیب) و با نرخ تکمیل قابل توجه بالاتری (به ترتیب ۹۷٪ و ۹۰٪) همراه بود. رژیم ۱ ماهه به عنوان یک گزینه جایگزین در دستورالعمل‌های سازمان جهانی بهداشت (WHO) گنجانده شده است، اما در ایالات متحده فعلی وجود ندارد. دستورالعمل‌ها، و اثربخشی آنها و ایمنی آنها فراتر از جمعیت مورد مطالعه بزرگسالان و نوجوانان مبتلا به HIV که عمدتاً در محیط‌هایی با شیوع بالای سل زندگی می‌کنند نیست، نقش داروهای جدید برای درمان LTBI (شماره NCT۰۳۵۶۸۳۸۳، ClinicalTrials.gov) و واکسن‌هایی برای جلوگیری از عفونت و پیشرفت (NCT۰۴۴۵۳۲۹۳ و NCT۰۳۵۱۲۲۴۹) در حال بررسی هستند. گنجاندن کودکان و افراد باردار در کارآزمایی‌های درمانی LTBI برای اطلاع از ایمنی



نامطلوب دارو و پابندی آن و هرگونه علائم یا علائمی که می‌تواند نشان‌دهنده پیشرفت بیماری سل باشد، ضروری است. اگر نتایج آمینوترانسفرازهای قبل از درمان برای فردی که از رژیم ترجیحی حاوی ویفامایسین استفاده می‌کند طبیعی بود، روش ما این است که سطح آمینوترانسفرازها را بررسی کنیم و بعد از ۱ ماه از درمان یک شمارش کامل خون انجام دهیم و اگر یافته‌ها طبیعی بودند، پس از آن بدون آزمایش آزمایشگاهی نظارت بالینی داشته باشیم، مگر اینکه آزمایشات آزمایشگاهی انجام شود. علائم جدیدی از یک واکنش نامطلوب دارویی وجود دارد.



درمان کوتاه‌تر برای سل غیرشدید در کودکان آفریقایی و هندی

نویسندگان:

Anna Turkava, M.R.C.P.C.H., Genevieve H. Wills, M.Sc., Eric Wobudeya, M. Med.,
Chishala Chabala, M.Med

مترجم: گیلدا خسرونی

پیش‌زمینه

کنترل شده بررسی کرد که آیا ۴ ماه درمان در کودکان با علائم غیر شدید، احتمالاً سل حساس به دارو، اس‌میر منفی را در جنوب آفریقا و هند ضعیف‌تر از ۶ ماه درمان خواهد بود یا نه.

دو سوم کودکان مبتلا به سل بیماری غیر شدیدی دارند که ممکن است با یک رژیم کوتاه‌تر از رژیم ۶ ماهه فعلی قابل درمان باشد.

مداخله:

۱۲۰۴ کودک زیر ۱۶ سال سن به طور تصادفی مقرر به دریافت درمان استاندارد خط اول ضد سل با دوزهای توصیه شده توسط سازمان بهداشت به مدت ۴ یا ۶ ماه شدند. برای کودکان نتیجه اثربخشی اولیه، وضعیت نامطلوب بود که به عنوان شکست یا تغییر درمان، از دست دادن پیگیری در طول درمان، عود سل یا مرگ تا ۷۲ هفته تعریف می‌شد.

نتایج:

اثربخشی: درصد کودکان با وضعیت نامطلوب تا هفته ۷۲ بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. بین گروه‌ها، رژیم کوتاه‌تر ضعیف‌تر از رژیم طولانی‌تر نبود.

روش‌ها:

مشکلات بالینی

اکثر کودکان مبتلا به سل (TB) موارد غیرشدید دارند، بیماری که احتمالاً با رژیم‌های کوتاه‌تر نسبت به درمان ۶ ماه توصیه شده فعلی قابل درمان است. با این حال، داده‌های کارآزمایی‌های تصادفی شده این رویکرد در کودکان محدود است.

کارآزمایی بالینی

طراحی:

یک کارآزمایی برچسب باز، گروه موازی، تصادفی،



ایمنی:

درصد کودکان با یک عارضه جانبی درجه ۳ یا بالاتر در طول درمان یا در ۳۰ روز پس از درمان بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. پنومونی یا سایر عفونت‌های قفسه سینه رایج‌ترین رویدادهای این چینی بودند. محدودیت‌ها و سؤالات باقی‌مانده:

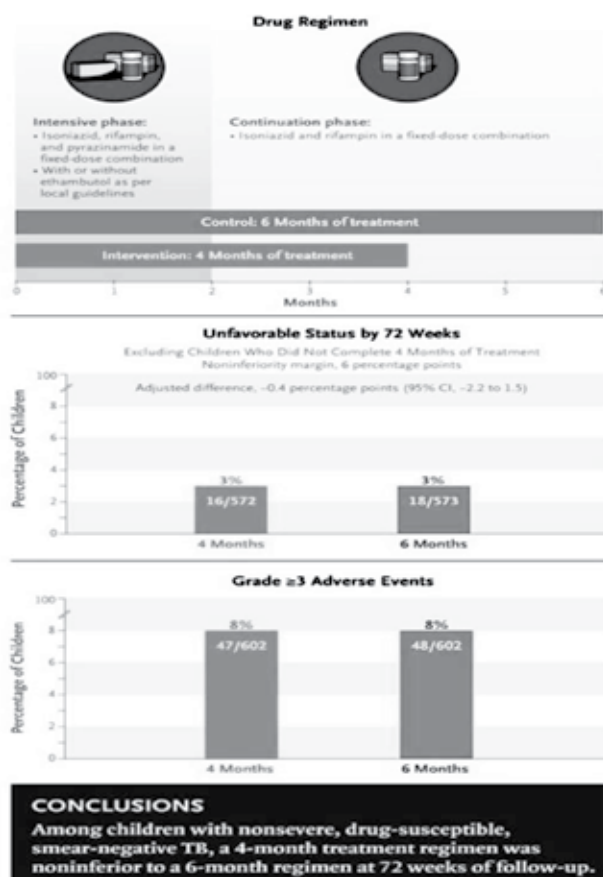
- طراحی برچسب باز این کارآزمایی ممکن است منجر به تمدید بیشتر درمان با رژیم ۴ ماهه شده باشد.
- مشخص نیست که آیا نتایج برای مکان‌هایی که دارای قابلیت رادیوگرافی برای تأیید سل غیرشدید نیستند اعمال شود یا خیر.

نتیجه‌گیری:

در میان کودکان مبتلا به سل غیرشدید، حساس به دارو، سل اسمیر منفی، یک رژیم درمانی ۴ ماهه در ۷۲ هفته پیگیری نسبت به یک رژیم ۶ ماهه ضعیف‌تر نیست.

ما یک کارآزمایی برچسب باز، کوتاه‌کننده درمان را شامل کودکان مبتلا به سل غیرشدید، علامت‌دار، احتمالاً حساس به دارو و اسمیر منفی در اوگاندار، زامبیا، آفریقای جنوبی و هند انجام دادیم. کودکان کمتر از ۱۶ سال به طور تصادفی به دو گروه درمان ۴ ماه (۱۶ هفته) یا ۶ ماه (۲۴ هفته) با درمان استاندارد خط اول ضد سل با ترکیبات دوز ثابت کودکان طبق توصیه سازمان بهداشت جهانی تقسیم شدند.

نتیجه اثربخشی اولیه وضعیت نامطلوب (ترکیب شکست درمان [تمدید، تغییر، یا شروع مجدد درمان یا عود سل]، از دست دادن پیگیری در طول درمان، یا مرگ) تا ۷۲ هفته بود، با حذف شرکت‌کنندگانی که دوره درمان ۴ ماهه را کامل نکردند. پیامد ایمنی اولیه یک عارضه جانبی درجه ۳ یا بالاتر در طول درمان و تا ۳۰ روز پس از درمان بود.



نتایج:

از جولای ۲۰۱۶ تا ژوئیه ۲۰۱۸، در مجموع ۱۲۰۴ کودک (۶۰۲ کودک در هر گروه) به صورت تصادفی انتخاب شدند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان ۵/۳ سال (محدوده ۲ ماه تا ۱۵ سال)، ۵۲ درصد مردپسر، ۱۱ درصد مبتلا به عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی و ۱۴ درصد مبتلا به سل تایید شده از نظر باکتریولوژی بودند.

ماندگاری در درمان در هفته ۷۲، ۹۵٪ و پایداری به درمان اختصاص داده شده ۹۴٪ بود.

در مجموع ۱۶ شرکت‌کننده (۳٪) در گروه ۴ ماهه یک رویداد پیامد اولیه داشتند، در مقایسه با ۱۸ شرکت‌کننده (۳٪) در گروه ۶ ماهه بود (تفاوت تعدیل شده، -۴/۰ درصد؛ فاصله ازمیان ۹۵٪، -۲/۲ تا ۱/۵). موثر بودن درمان ۴ ماهه در تمام تجزیه و تحلیل‌ها، مقایسه اعتبار دو روش طبق پروتکل و آنالیز ثانویه کلیدی، شامل زمانی بود که تجزیه و تحلیل به ۹۵۸ شرکت‌کننده (۸۰٪) که به طور مستقل در ابتدا به سل مبتلا بودند، محدود شد. در مجموع ۹۵ شرکت‌کننده (۸٪) یک عارضه جانبی درجه ۳ یا بالاتر داشتند، از جمله ۱۵ واکنش نامطلوب دارویی (۱۱ رویداد کبدی، که همه آنها به جز ۲ مورد در ۸ هفته اول رخ دادند، زمانی که درمان‌ها در دو گروه یکسان بود.

نتیجه‌گیری:

چهار ماه درمان ضد سل در کودکان مبتلا به سل حساس به دارو، غیرشدید و اسهال منفی ضعیف‌تر از ۶ ماه درمان نبود.

جهش‌های مقاوم در نوع دلتا SARS-CoV-2

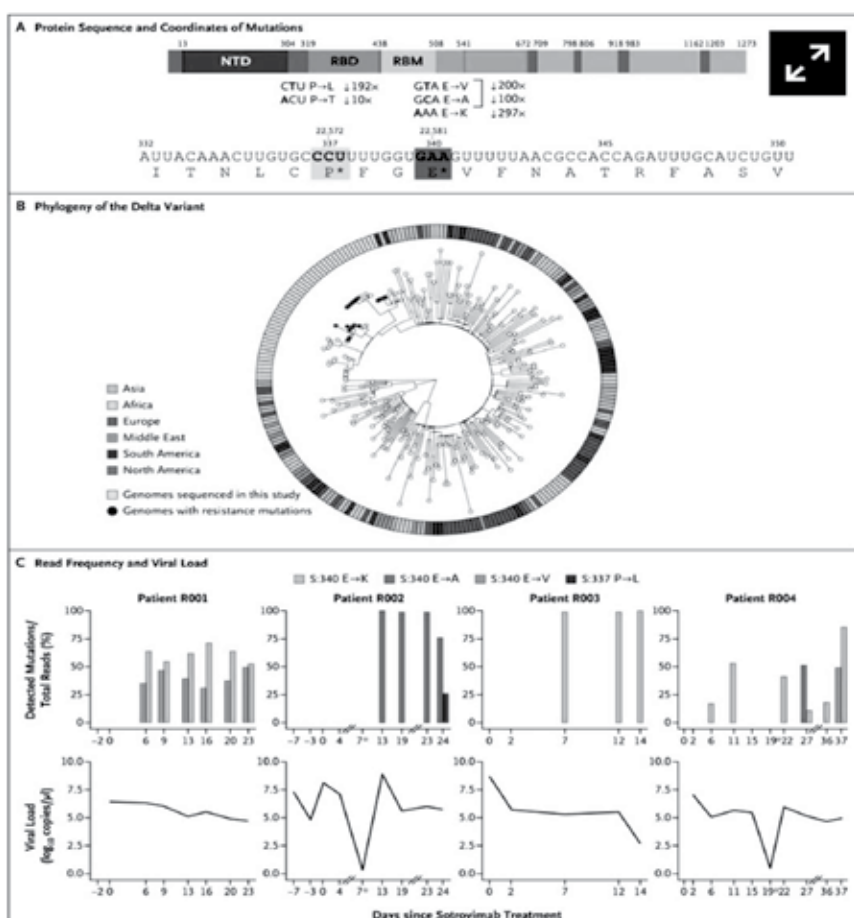
پس از استفاده از Sotrovimab

نویسندگان:

Rebecca Rockett, Ph.D. Kerri Basile, M.D., Susan Maddocks, M.D., Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

Figure 1.



Strovimab یک آنتی بادی مونوکلونال است که تحت مجوز استفاده اضطراری برای درمان بیمارانی که در معرض خطر پیشرفت بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) به بیماری شدید هستند، در دسترس است. تصور می‌شود که **Strovimab** تمام سارکوکوویروس‌ها، از جمله سندرم حاد تنفسی شدید کروناویروس ۲ (Sars-Cov-2) را با اتصال به اپی توپ بسیار حفاظت شده در دامنه اتصال گیرنده خنثی می‌کند. با این حال، استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مخصوص SARS-CoV-2 برای هدف قرار دادن یک اپی توپ ویروسی، به دلیل خطر ایجاد سریع جهش‌هایی که پس از قرار گرفتن در معرض این آنتی‌بادی‌ها، مقاومت ایجاد می‌کنند، احتیاط را ایجاد می‌کند.

جهش در موقعیت‌های S:E340K/A/V و S:P337L/T (شکل ۱A) با کاهش ۱۰۰ تا ۲۹۷ در خنثی‌سازی توسط **Strovimab** همراه بوده است. ما ۱۰۰ بیمار را که **Strovimab** را در مراکز بهداشتی درمانی در ناحیه سلامت محلی غرب سیدنی در نیو ساوت ولز، استرالیا در زمان شیوع نوع B.1.617.2 (دلتا) بین اوت و نوامبر ۲۰۲۱ دریافت کردند، بررسی کردیم (شکل S1 در ضمیمه تکمیلی، با متن کامل این نامه در NEJM.org موجود است). ما ۸ بیمار (بیماران R001 تا R008) را با روش‌های واکنش زنجیره‌ای پلیمرز رونویسی معکوس (RT-PCR) شناسایی کردیم که به طور مداوم برای SARS-Cov-2 مثبت بودند و نمونه‌های دستگاه تنفسی برای آنها قبل و بعد از استفاده از **Strovimab** در دسترس بود. تجزیه و تحلیل ژنومی نشان داد که ۴ نفر از این ۸ بیمار (بیماران R001 تا R004) جهش‌های دمین اتصال به گیرنده (-receptor-binding do- main mutations) را طی ۶ تا ۱۳ روز پس از دریافت **Strovimab** به دست آوردند (شکل 1C و جدول S1). جهش در S:E340 در هر ۴ بیمار ایجاد شد، یافته‌هایی که با یافته‌های کارآزمایی اثربخشی آنتی‌بادی مونوکلونال کووید-۱۹ (COMET-ICE) مطابقت دارد. ۲ کشت به دست آمده از این بیماران

پس از دریافت **Strovimab** به ترتیب برای ۱۵، ۱۲، ۲۳ و ۲۴ روز مثبت باقی ماندند (جدول S۲). جهش S:E340K/A/V در طول دوره عفونت افزایش یافته است. نسبت جمعیت ویروسی حامل S:E340K/A/V در روز ۷ در بیمار R۰۰۲، تا روز ۱۴ در بیمار R003، و در روز ۳۷ در بیمار R004 از ۷۵ درصد بیشتر شد (شکل ۱C و جدول S۲). علاوه بر این، یک نوع واریانت اقلیت در بیمار S002 در موقعیت P337L پس از تثبیت جهش S:E340K ایجاد شد. بررسی گذشته نگر ۱۱۸۴۱ ژنوم SARS-CoV-2 در پایگاه داده جهانی برای به اشتراک‌گذاری داده‌های آنفلانزا (سایتی برای جمع‌آوری داده‌های توالی روی ویروس‌ها) (جدول S۳) و گزارش شده در نیوساوت ولز، استرالیا، ۴ بیمار دیگر مبتلا به جهش S:E340 را شناسایی کرد. در یک بیمار، ژنوم SARS-CoV-2 ۵ روز پس از درمان **Strovimab** و در بیمار دیگر ۱۱ روز پس از درمان شناسایی شد. این داده‌ها تداوم SARS-CoV-2 با دوام را در بیماران پس از تزریق **Strovimab** و توسعه سریع جهش‌های ژن سنبله مرتبط با مقاومت سطح بالای **Strovimab** را در شرایط آزمایشگاهی نشان می‌دهند. این یافته‌ها بر اهمیت نظارت بر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تأکید می‌کنند، به ویژه به این دلیل که **Strovimab** یکی از محدود آنتی‌بادی‌های مونوکلونال است که فعالیت خود را در برابر نوع B.1.1.529 (omicron) حفظ کرده است. ۱ نظارت ژنومی پس از ارزیابی بیمارانی که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال برای درمان عفونت SARS-CoV-2 دریافت می‌کنند، محتاطانه است تا خطر شکست درمان و انتقال گونه‌های بالقوه مقاوم SARS-CoV-2 در محیط‌های مراقبت‌های بهداشتی و درمان و جامعه به حداقل برسد.



چهارمین دوز واکسن BNT162b2 mRNA

کووید-۱۹ به طور سراسری

نویسندگان:

Ori Magen, M.D., Jacob G. Waxman, M.D., Maya Makov-Assif, M.D., Roni Wered, M.D., Dror Dicker, M.D., Miguel A. Hernán, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

خلاصه

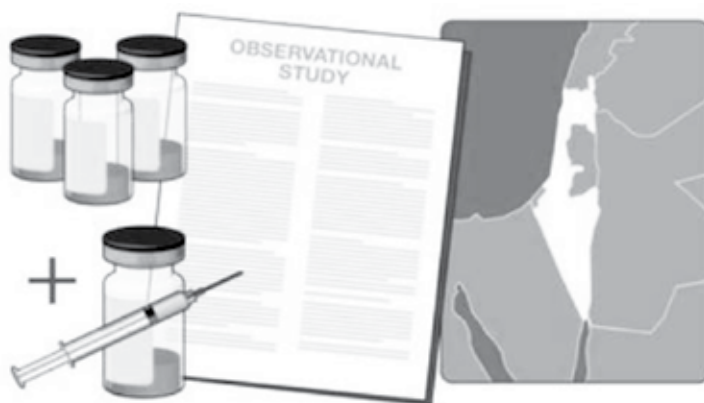
پیش زمینه

دوز سوم که حداقل ۴ ماه زودتر در بین افراد ۶۰ سال یا بیشتر داده شده است، ارزیابی کردیم. ما نتایج را در افرادی که دوز چهارم را دریافت کرده بودند با افرادی که دوز چهارم دریافت نکرده بودند، مقایسه کردیم و به طور جداگانه افراد این دو گروه با توجه به متغیرهای اجتماعی و جمعیت شناختی و بالینی متعدد منطبق کردیم. تجزیه و تحلیل حساسیت با استفاده از رگرسیون پارامتری پواسون انجام شد.

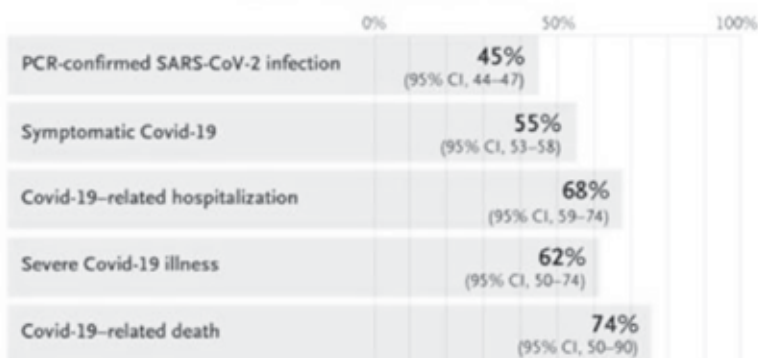
با امواج بزرگ عفونت ناشی از نوع B.1.1.529 (omicron) سندرم حاد تنفسی ویروسی کرونا ۲ (SARS-CoV-2)، در کنار شواهدی از کاهش ایمنی پس از دوز واکسن تقویت کننده بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹)، چندین کشور شروع به دادن دوز چهارم واکسن به افراد در معرض خطر کرده اند.

روش ها:

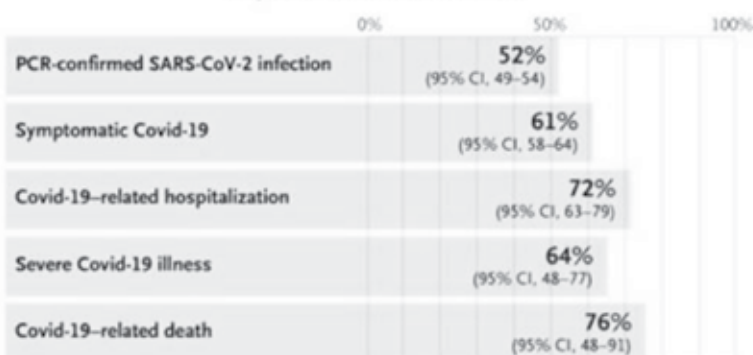
برای ارزیابی اثربخشی اولیه دوز چهارم واکسن BNT162b2 برای پیشگیری از پیامدهای مرتبط با کووید-۱۹، داده های ثبت شده توسط بزرگترین سازمان مراقبت های بهداشتی در اسرائیل از ۳ ژانویه تا ۱۸ فوریه ۲۰۲۲ را تجزیه و تحلیل کردیم. ما اثربخشی نسبی دوز چهارم واکسن را در مقایسه با



Relative Vaccine Effectiveness of Fourth Dose of BNT162b2 vs. Third Dose Days 7–30 after Fourth Dose



Relative Vaccine Effectiveness of Fourth Dose of BNT162b2 vs. Third Dose Days 14–30 after Fourth Dose



CONCLUSIONS

A fourth dose of the BNT162b2 vaccine, as compared with a third dose given at least 4 months earlier, appeared to improve short-term protection against PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection, symptomatic illness, Covid-19–related hospitalization, severe Covid-19, and Covid-19–related death.



نتایج:

تجزیه و تحلیل اولیه شامل ۱۸۲۱۲۲ جفت همسان بود. اثربخشی واکسن در روزهای ۷ تا ۳۰ پس از چهارمین دوز، ۴۵٪ (۹۵٪ فاصله اطمینان [۴۴، ۴۷] تا ۴۷) در برابر عفونت SARS-CoV-2 تایید شده با واکنش زنجیره‌ای پلیمرز، ۵۵٪ در برابر Cov-id-19 علامت‌دار، ۶۸٪ در برابر بستری شدن مرتبط با Covid-19، ۶۲٪ در برابر Covid-19 شدید، و ۷۴٪ در برابر مرگ ناشی از کووید-۱۹- برآورد شد. برآوردهای متناظر در روزهای ۱۴ تا ۳۰ پس از نوبت چهارم ۵۲٪، ۶۱٪، ۷۲٪، ۶۴٪، ۷۶٪ بود. در روزهای ۷ تا ۳۰ پس از چهارمین دوز واکسن، تفاوت در خطر مطلق (سه دوز در مقابل چهار دوز) ۱۸۰/۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر (۹۵٪ فاصله اطمینان (۱۴۲/۸، ۲۱۱/۹) تا ۲۱۱/۹) برای بستری شدن مرتبط با کووید-۱۹ و ۶۸/۸ مورد به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر (۹۵٪ فاصله اطمینان (۴۸/۵، ۹۱/۹) تا ۹۱/۹) برای کووید-۱۹ شدید بود. در تجزیه و تحلیل حساسیت، برآورد اثربخشی نسبی در برابر عفونت مشابه آنالیز اولیه بود.

نتیجه‌گیری:

چهارمین دوز واکسن BNT162b2 در کاهش خطر کوتاه‌مدت پیامدهای مرتبط با کووید-۱۹ در میان افرادی که حداقل ۴ ماه قبل دوز سوم را دریافت کرده بودند، مؤثر بود.



درمان ضد پلاکتی دوگانه پس از آنژیوپلاستی کرونری (PCI) در بیماران در معرض خطر خونریزی بالا

نویسندگان:

Marco Valgimigli, M.D., Ph.D., Enrico Frigoli, M.D., Dik Heg, Ph.D., Jan Tijssen, Ph.D.

مترجم: گیلدا خسرو نیا

پس از قرار دادن استنت حاوی دارو در بیماران در معرض خطر بالای خونریزی مقایسه کرد.

مداخله:

۴۵۷۹ بیمار در معرض خطر خونریزی بالا که به مدت ۱ ماه پس از کاشت استنت سیرولموس با پلیمر زیست تخریب پذیر تحت درمان ضد پلاکتی دوگانه قرار گرفته بودند، به طور تصادفی برای تغییر به درمان منفرد ضد پلاکتی یا درمان ضد پلاکتی دوگانه برای درمان حداقل ۲ ماه بیشتر از درمان استاندارد انتخاب شدند. یک ماه پس از کاشت استنت کرونری با پلیمرهای زیست تخریب پذیر سیرولموس، به بیمارانی که در معرض خطر خونریزی بالا بودند، به طور تصادفی انتخاب کردیم که درمان ضد پلاکتی دوگانه را فوراً قطع کنند (درمان مختصر) یا حداقل ۲ ماه دیگر آن را ادامه دهند (درمان استاندارد).

مدت زمان مناسب درمان ضد پلاکتی دوگانه در بیمارانی که در معرض خطر بالای خونریزی پس از کاشت استنت کرونری حاوی دارو هستند نامشخص است.

روش‌ها:

در بیماران در معرض خطر بالای خونریزی پس از کاشت استنت عروق کرونر، مدت زمان مناسب درمان ضد پلاکت دوگانه برای کاهش خطر عوارض ایسکمی و در عین حال به حداقل رساندن خطر خونریزی، نامشخص است.

کارآزمایی بالینی:

طراحی:

یک کارآزمایی، برچسب باز تصادفی چند مرکزی، یک ماه درمان ضد پلاکتی دوگانه را با درمان طولانی تر



سه پیامد اولیه رتبه‌بندی شده عبارت‌اند از:

رویدادهای بالینی نامطلوب خالص (ترکیبی از مرگ به هر علت، انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی یا خونریزی عمده)، حوادث نامطلوب قلبی یا مغزی (ترکیبی از مرگ به هر علت، انفارکتوس میوکارد یا سکته مغزی) و خونریزی عمده یا غیرعمده بالینی مرتبط. بروز تجمعی در ۳۳۵ روز بررسی شد. دو پیامد اول برای برتری در جمعیت هر پروتکل، و پیامد سوم برای برتری در جمعیت قصد درمان ارزیابی شد.

دست‌آوردها:

در میان ۴۴۳۴ بیمار در جمعیت هر پروتکل، عوارض بالینی خالص در ۱۶۵ بیمار (۵/۷٪) در گروه درمان اختصاری و در ۱۷۳ (۷/۷٪) در گروه درمان استاندارد رخ داد. در مجموع ۱۳۳ بیمار (۶/۱٪) در گروه درمان مختصر و ۱۳۲ بیمار (۵/۹٪) در گروه درمان استاندارد، یک عارضه نامطلوب قلبی یا مغزی عمده داشتند از میان ۴۵۷۹ بیمار در جمعیت به قصد درمان، خونریزی غیرعمده یا مرتبط بالینی در ۱۴۸ بیمار (۶/۵٪) در گروه درمان مختصر و در ۲۱۱ بیمار (۹/۴٪) در گروه درمان استاندارد رخ داد.

نتیجه‌گیری:

یک ماه درمان ضد پلاکتی دوگانه نسبت به ادامه درمان برای حداقل ۲ ماه با توجه به وقوع عوارض بالینی خالص و حوادث نامطلوب قلبی یا مغزی بهتر بود. درمان مختصر همچنین منجر به بروز کمتر خونریزی عمده و یا غیرعمده بالینی مرتبط می‌شود.

سلول‌های بنیادی وژن درمانی برای سندرم هورلر

نویسندگان:

Bernhard Gentner, Ph.D., Francesca Tochi, Ph.D., Stephanie Galimberti, Ph.D.,
Francesca Fumagali, Ph.D

مترجم: گیلدا خسرو نیا

چکیده:

پیش زمینه:

پیوند سلول‌های بنیادی و پروژنیاتور خونساز آلورنیک، استاندارد مراقبت برای سندرم هورلر (موکوپلی ساکاریدوز نوع ۱، نوع هورلر [MPSIH]) است. با این حال، این درمان فقط تا حدی درمانی است و با عوارض همراه است.

روش‌ها:

ما در حال انجام یک مطالعه در حال انجام شامل هشت کودک مبتلا به MPSIH هستیم. در هنگام ثبت‌نام، کودکان فاقد اهداکننده آلورنیک مناسب بودند و دارای نمره ضریب رشد یا ضریب هوشی بالای ۷۰

بودند (یعنی هیچکدام دارای اختلال شناختی متوسط یا شدید نبودند). کودکان سلول‌های بنیادی و پروژنیاتور خون‌ساز اتولوگ (HSPCS) را دریافت کردند که ex vivo با یک وکتور لنتی ویروسی کدکننده (IDUA) a-L-iduronidase پس از میلوآبلائیو تبدیل شده بودند. ایمنی و اصلاح فعالیت IDUA خون تا سطوح فوق فیزیولوژیک، نقطه پایان اولیه بود. پاکسازی مواد ذخیره سازی لیزوزومال و همچنین رشد اسکلتی و فیزیولوژیکی عصبی به عنوان نقاط پایانی ثانویه و اکتشافی ارزیابی شد. مدت زمان برنامه‌ریزی شده برای مطالعه ۵ سال است.

دست‌آوردها:

ما اکنون نتایج موقت را گزارش می‌کنیم. میانگین



سنی ($\pm SD$) کودکان در ژن درمانی $0.5 \pm 9/1$ HSPC سال بود. در یک پیگیری متوسط $2/10$ ساله، این روش دارای پروفایل ایمنی مشابه با پیوند سلول‌های بنیادی خونساز اتولوگ بود. پیوند همه بیماران پیوند سریع و پایدار سلول‌های اصلاح شده با ژن را نشان دادند و فعالیت IDUA خون فوق فیزیولوژیک در یک ماه داشتند که تا آخرین پیگیری حفظ شد. دفع گلیکوزامینوگلیکان ادراری (GAG) به شدت کاهش یافت و در ۱۲ ماهگی در ۴ بیمار از ۵ بیمار که می‌توانستند مورد ارزیابی قرار گیرند، به سطوح طبیعی رسید. سطوح غیرقابل تشخیص قبلی فعالیت IDUA در مایع مغزی نخاعی پس از ژن درمانی قابل تشخیص شد و با پاکسازی موضعی GAGS همراه بود.

بیماران عملکرد شناختی پایدار، مهارت‌های حرکتی پایدار مربوط به ادامه رشد حرکتی، یافته‌های بهبود یافته یا پایدار در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی از مغز و ستون فقرات، کاهش سفتی مفاصل و رشد طبیعی را مطابق با نمودارهای رشد سازمان جهانی بهداشت نشان دادند.

نتیجه‌گیری:

ژن درمانی HSPC در بیماران مبتلا به MPSIH منجر به اصلاح متابولیک گسترده در بافت‌های محیطی و سیستم عصبی مرکزی شد.

عوارض قلبی عروقی با داروی فینرنون در بیماری کلیوی و دیابت نوع ۲

نویسندگان:

Bernhard Gentner, Ph.D., Francesca Tochi, Ph.D., Stephanie Galimberti, Ph.D.,
Francesca Fumagali, Ph.D

مترجم: گیلدا خسرونی

خلاصه

است یا نه، مشخص نیست.

پیش زمینه

کارآزمایی بالینی:

طراحی:

یک کارآزمایی فاز ۳، چند مرکزی، تصادفی شده و کنترل شده با دارونما، اثربخشی و ایمنی فینرنون را در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع ۲ و طیف وسیعی از مراحل CKD بررسی کرد.

مداخله: ۷۴۳۷ بیمار مبتلا به دیابت و CKD تحت درمان با حداکثر دوز مهارکننده سیستم رنین - آنژیوتانسین برای دریافت فینرنون خوراکی یا دارونما تعیین شدند. بیماران واجد شرایط آلبومینوری دائمی و نسبتاً افزایش یافته به اضافه نرخ فیلتراسیون گلوبولی تخمینی (eGFR) ۲۵ تا ۹۰ میلی لیتر در دقیقه در هر ۱/۷۳ مترمربع (مرحله ۲ تا ۴ CKD) یا آلبومینوری دائمی و شدیداً افزایش یافته به علاوه eGFR حداقل

فینرنون، یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده مینرالوکورتیکوئید غیراستروئیدی، اثرات مطلوبی بر پیامدهای قلبی عروقی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی مرحله ۳ یا ۴ (CKD) با آلبومینوری شدید و دیابت نوع ۲ دارد. استفاده از فینرنون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و طیف وسیع تری از CKD نامشخص است.

روش ها:

در مشکل بالینی فینرنون، یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده مینرالوکورتیکوئید غیراستروئیدی، پیامدهای قلب و عروق را در بیماران مبتلا به مرحله ۳ یا ۴ بیماری مزمن کلیوی (CKD) با آلبومینوری شدید و دیابت نوع ۲ بهبود می بخشد. اینکه فینرنون در بیماران مبتلا به دیابت و CKD کمتر پیشرفته مفید



حداکثر دوز روی برچسب سازنده تنظیم شده بود که عوارض جانبی غیرقابل قبولی ایجاد نمی کرد.

پیامد اولیه، که در تحلیل **time-to-event** ارزیابی شد، ترکیبی از مرگ ناشی از علل قلبی عروقی، انفارکتوس غیرکشنده میوکارد، سکته مغزی غیرکشنده یا بستری شدن در بیمارستان به دلیل نارسایی قلبی بود. اولین پیامد ثانویه ترکیبی از نارسایی کلیه، کاهش مداوم از سطح پایه حداقل ۴۰ درصد در **eGFR** یا مرگ ناشی از علل کلیوی بود. ایمنی به عنوان عوارض جانبی گزارش شده توسط محقق ارزیابی شد.

نتایج

در مجموع ۷۴۳۷ بیمار به صورت تصادفی انتخاب شدند. در میان بیمارانی که در آنالیز قرار گرفتند، طی یک پیگیری متوسط ۳/۴ سال، رویداد پیامد اولیه در ۴۵۸ بیمار از ۳۶۸۶ بیمار (۱۲/۴٪) در گروه فینرون و در ۵۱۹ بیمار از ۳۶۶۶ بیمار (۱۴/۲٪) در گروه دارونما رخ داد. نسبت خطر، ۸۷/۰، فاصله اطمینان ۹۵٪ [۰/۷۶، CI تا ۰/۹۸؛ $P = 0.03$]، که منفعت آن عمدتاً ناشی از بروز کمتر بستری شدن در بیمارستان برای نارسایی قلبی بود. (نسبت خطر، ۰/۷۱؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان (۰/۵۶، CI تا ۰/۹۰)، پیامد مرکب ثانویه در ۳۵۰ بیمار (۹/۵٪) در گروه فینرون و در ۳۹۵ (۱۰/۸٪) در گروه دارونما (نسبت خطر، ۰/۸۷؛ ۹۵٪ فاصله اطمینان (۰/۷۶، CI تا ۱/۰۱) رخ داد. فراوانی کلی عوارض جانبی بین گروه‌ها تفاوت چندانی نداشت. قطع کارآزمایی مرتبط با هیپرکالمی با فینرون (۱/۲٪) بیشتر از دارونما (۰/۴٪) بود.

نتیجه گیری

در میان بیمارانی مبتلا به دیابت نوع ۲ و مرحله ۲ تا ۴ CKD با آلبومینوری نسبتاً بالا یا مرحله ۱ یا ۲ CKD با آلبومینوری به شدت افزایش یافته، درمان با فینرون نتایج قلبی عروقی را در مقایسه با دارونما بهبود بخشید.

۶۰ میلی لیتر در دقیقه در هر ۱/۷۳ مترمربع (مرحله ۱ یا ۲ CKD) داشتند. پیامد اولیه ترکیبی از مرگ ناشی از علل قلبی عروقی، انفارکتوس میوکارد غیرکشنده، سکته مغزی غیرکشنده یا بستری شدن در بیمارستان به دلیل نارسایی قلبی بود.

نتایج اثربخشی: در طی یک دوره متوسط ۴/۳ سال پیگیری، بروز رویدادهای پیامد اولیه با فینرون کمتر از دارونما بود، که این تفاوت عمدتاً ناشی از بروز کمتر بستری شدن در بیمارستان با فینرون بود. ایمنی: بروز عوارض جانبی جدی در دو گروه مشابه بود. هیپرکالمی بیشتر با فینرون رخ می دهد، اما منجر به مرگ و میر نمی شود و به ندرت منجر به قطع درمان می شود.

محدودیت‌ها و سؤالات باقی مانده:

- تعداد کمی از بیماران سیاه پوست وارد مطالعه شدند. بیماران مبتلا به نارسایی قلبی علامت دار با کسر جهشی (EF) کاهش یافته از مطالعه خارج شدند.
- راهنمای بالینی کنونی مهارکننده‌های اختصاصی کو-ترانسپورتر ۲ سدیم/گلوکز (SGLT2) یا آگونیست گیرنده پپتید شبه گلوکاگون ۱ را برای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و CKD توصیه می کند. مشخص نیست که آیا استفاده از فینرون با این عوامل فواید افزایشی برای قلب و عروق دارد یا خیر.

در این کارآزمایی دوسوکور، بیماران مبتلا به CKD و دیابت نوع ۲ را به طور تصادفی برای دریافت فینرون یا دارونما تقسیم کردیم.

- بیماران واجد شرایط نسبت آلبومین به کراتینین ادراری (با آلبومین بر حسب میلی گرم و کراتینین بر حسب گرم) ۳۰ تا کمتر از ۳۰۰ و نرخ فیلتراسیون گلوبرولی تخمینی ۲۵ (**eGFR**) تا ۹۰ میلی لیتر در دقیقه در هر ۷۳/۱ مترمربع از سطح بدن (مرحله ۲ تا ۴ CKD) یا نسبت آلبومین به کراتینین ادرار ۳۰۰ به ۵۰۰۰ **eGFR** حداقل ۶۰ میلی لیتر در دقیقه در هر ۱/۷۳ متر مربع (مرحله ۱ یا ۲ CKD) داشتند.

بیماران با بلوک کننده‌های سیستم رنین-آنژیوتانسین تحت درمان قرار گرفتند که قبل از تصادفی سازی تا

عوارض جانبی پس از واکسن BNT16262 و عفونت SARS-CoV-2 بر اساس سن و جنس

نویسندگان:

NOAH Dagan, M.D. Noam Barda, M.D. Ran D. Balicer, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

شده است. حتی در تجزیه و تحلیل این زیرگروه‌های بزرگتر، نتایج باید با احتیاط تفسیر شوند، زیرا بسیاری از فواصل اطمینان گسترده هستند. روش‌های آماری مورد استفاده برای این تجزیه و تحلیل با روش‌های مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل اصلی یکسان است. خطر میوکاردیت، که به عنوان جدی‌ترین عارضه جانبی مرتبط با واکسن در نظر گرفته می‌شود، پس از واکسیناسیون و عفونت SARS-CoV-2 افزایش یافت. پس از واکسیناسیون، خطر بیشتر در میان نوجوانان پسر و بزرگسالان (۱۶ تا ۳۹ سال) با ۸/۶۲ درصد رویداد اضافی در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر (۹۵٪ فاصله اطمینان [۲.۸۲، ۱۴.۳۵]) افزایش یافت. پس از عفونت، خطر در هر دو گروه سنی (۴۰ و > ۴۰ سال) و در نوجوانان و بزرگسالان مرد و زن افزایش یافت، با ۱۱/۵۴ درصد رویداد اضافی در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر (۹۵٪ فاصله اطمینان [۲.۴۸، ۲۲.۵۵]) در نوجوانان پسر جوان و بزرگسالان.

پس از انتشار مطالعه ما، که عوارض جانبی پس از واکسیناسیون (Pfizer-BioNTech) BNT16262 و عفونت شدید سندرم حاد تنفسی کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) را بررسی کرد، درخواست‌هایی برای طبقه‌بندی یافته‌ها بر اساس سن و جنس دریافت کردیم، از آنجایی که برخی از عوارض جانبی ممکن است در گروه‌های خاص متمرکز شوند، مطالعه اصلی این نتایج را شامل نمی‌شود، زیرا طبقه‌بندی رویدادهای نادر به زیرگروه‌های کوچک می‌تواند منجر به تخمین‌های نادرست شود. در پاسخ به این درخواست‌ها، در اینجا ما تعداد مواردی را برای عوارض جانبی ارائه می‌کنیم که به شدت با واکسیناسیون یا عفونت SARS-CoV-2 مرتبط بودند و بر اساس جنسیت و گروه سنی طبقه‌بندی شده‌اند (متن کامل این نامه در NEJM.org). این تعداد به طور بالقوه می‌تواند به متاآنالیزهای آینده کمک کند.

تخمین نسبت‌های ریسک و تفاوت‌های ریسک برای افراد زن و مرد مسن‌تر یا کمتر از ۴۰ سال ارائه



بررسی ارتباط سطح پلاسمایی NT pro BNP با میزان آلبومینوری و پروتئین واکنشگر C در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی

نویسندگان:
صغرا ربیع زاده ، منوچهر نخجوان ، علیرضا استقامتی

چکیده

زمینه:

وارد مطالعه شدند. در این مطالعه ارتباط مستقیم و معنی دار بین سطح پلاسمایی NTproBNP و میزان آلبومینوری مشاهده شد ($r: 0.361$ ، $P=0.004$). همچنین ارتباط مستقیم و معنی دار بین سطح پلاسمایی NTproBNP و سطح CRP نشان داده شد ($r: 0.405$ ، $P=0.001$). این ارتباطات بعد از کنترل فاکتورهای سن ، جنس ، فشارخون و میزان فیلتراسیون گلومرولی معنی دار باقی ماندند. ($Pvalue < 0.05$)

نتیجه گیری:

نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن بود که در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی میزان آلبومینوری و پروتئین واکنشگر C ارتباط مستقیم و معنی دار با سطح پلاسمایی NTProBNP دارد.

این مطالعه به بررسی ارتباط سطح پلاسمایی N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide (NT Pro BNP) و میزان آلبومینوری و پروتئین واکنشگر CRP (C) در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی پرداخته است.

روش کار:

در یک مطالعه مقطعی تعداد ۶۳ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی وارد مطالعه شدند و میزان آلبومینوری و سطح پلاسمایی NT pro BNP و CRP مورد ارزیابی قرار گرفته است.

یافته ها:

در این مطالعه ۶۳ بیمار شامل ۲۵ خانم و ۳۸ مرد



واژگان کلیدی:

نفروپاتی دیابتی، NT pro BNP، دیابت

مقدمه:

دیابت یک بیماری شایع می باشد که همراه با بار اقتصادی زیادی برای بیماران و سیستم های بهداشتی است. تعداد مبتلایان به دیابت در سراسر جهان در سال ۲۰۱۹، ۴۶۳ میلیون نفر تخمین زده شده است و انتظار می رود این تعداد تا سال ۲۰۴۵ به ۷۰۰ میلیون نفر افزایش یابد.

این افزایش بیشتر در نتیجه افزایش در دیابت نوع ۲ می باشد که این افزایش در تعداد بیماران مبتلا به دیابت منجر به گسترش بیماری کلیوی دیابتی شده است.

نفروپاتی دیابتی یک از شایعترین عوارض دیابت می باشد و دیابت یکی از مهمترین علل بیماری مرحله آخر کلیوی میباشد که علت نیمی از موارد را در جهان شامل می شود. بیماری کلیوی دیابتی در ۲۰-۴۰ درصد بیماران دیابتی اتفاق می افتد و افزایش آلبومینوری مداوم به میزان ۳۰ تا ۲۹۹ میکروگرم از نشانه های زودرس آن است و همچنین نشانه افزایش ریسک عوارض قلبی عروقی می باشد. (۴-۶)

Pro Brain Natriuretic Peptide (proB-

NP) مولکولی با ۱۰۸ اسید آمینه است که از جزء N terminal proBNP با ۷۶ اسید آمینه، در پاسخ به افزایش کشش برروی میوسیت ها در دیواره بطن قلب ساخته و آزاد می شود.

NTProBNP در تشخیص نارسایی قلب مفید است و نقش مهمی در تنظیم افزایش سطح مایعات بدن و فشارخون دارد. (۷، ۸)

NT Pro BNP، یک مارکر تشخیصی و پیش آگهی در نارسایی قلب و مورتالیتی قلبی عروقی در دیابت نوع ۲ است. (۹، ۱۰) مطالعات نشان داده است که در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ حتی بدون وجود بیماری قلبی عروقی واضح افزایش در سطح این مارکر وجود دارد.

همچنین در مطالعات مشاهده شده است که

سطح NT Pro BNP با عوارض میکرو واسکولار دیابت همراهی دارد و در بیماران دیابتی نوع ۲ که میکروآلبومینوری دارند، سطح NT Prp BNP بالاتر از افراد با نورموآلبومینوری می باشد. (۱۱، ۱۲)

در این مطالعه برآن شدیم ارتباط سطح پلاسمایی NT Pro BNP با میزان آلبومینوری و فاکتور التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مبتلا به نفروپاتی دیابتی مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) را مورد مطالعه قرار دهیم.

روش کار:

در یک مطالعه مقطعی تعداد ۶۳ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی مراجعه کننده به کلینیک دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) تهران که در دو نوبت پروتئینوری اثبات شده داشتند پس از بررسی معیارهای ورود و خروج و توضیح کامل به ایشان و اخذ رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود شامل دیابت ثابت شده با معیارهای انجمن دیابت آمریکا (ADA)، شروع دیابت پس از ۳۰ سالگی و پروتئینوری بیشتر از $mg/24h$ 150 می باشد. معیارهای خروج شامل سابقه بیماری قلبی عروقی یا بیماری عروق محیطی، نارسایی قلب علامت دار، انفارکتوس قلبی، آنژین ناپایدار، هایپرتانسیون کنترل نشده، هیپرتیروئیدی، کم خونی، حاملگی، همودیالیز، دیابت نوع ۱، بیماری های عفونی، بدخیمی و GFR کمتر از ۳۰ می باشد. اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، طول مدت دیابت و اطلاعات آنترپومتریک شامل قد، وزن، دور کمر اندازه گیری و ثبت شد. نمونه خون پس از ۸ ساعت ناشتایی گرفته شد و آزمایشات قند خون ناشتا، HbA1c، اوره، کراتینین، پروفایل چربی خون شامل HDL، LDL، تریگلیسرید و کلسترول و CRP اندازه گیری شد. سطح سرمی NT Pro BNP با کیت شرکت ZellBio ساخت کشور آلمان به روش ELIZ، اندازه گیری شد ($CV < 10\%$). اندازه گیری آلبومینوری در ادارار ۲۴ ساعته انجام شد. برای به حداقل رساندن تاثیر شرایط آزمایشگاهی کلیه نمونه های خون گرفته



شده از بیماران در شرایط ناشتا بصورت یکجا و با یک مدل کیت و بایک دستگاه و توسط یک اپراتور با تجربه کافی مورد آزمایش قرار گرفت .

روش تجزیه و تحلیل داده ها:

پس از تکمیل فرم مخصوص هر بیمار، اطلاعات مربوط به بیماران وارد نرم افزار SPSS24 شد و مورد آنالیز قرار گرفت . برای گزارش داده های کمی از میانگین و انحراف معیار و برای گزارش داده های کیفی از تعداد و درصد استفاده شد. برای بررسی ارتباط NTproBNP با میزان آلبومینوری و CRP از آنالیز Pearson correlation استفاده شد و سطح معنی داری ۰.۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج:

در این مطالعه ۶۳ بیمار شامل ۲۵ خانم و ۳۸ مرد وارد مطالعه شدند. میانگین و انحراف معیار برای سن بیماران 58.43 ± 8.32 سال بود. میانگین و انحراف معیار برای نمایه توده بدنی 29.26 ± 4.48 کیلوگرم بر مترمربع بود. میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولیک و دیاستولیک به ترتیب 136.61 ± 10.85 و 80.51 ± 6.19 بود. میانگین و انحراف معیار شاخص فیلتراسیون گلومرولی 74.08 ± 22.94 بود.

میانگین و انحراف معیار قند خون ناشتا و HbA1c به ترتیب 156.31 ± 39.85 و 7.88 ± 1.11 بود. میانگین و انحراف معیار برای شاخص های چربی خون شامل کلسترول، تریگلیسرید، LDL-C و HDL-C به ترتیب شامل 176.87 ± 86.7 ، 96.84 ± 37.19 ، 173.46 ± 42.73 و 42.04 ± 10.34 می باشد.

میزان آلبومینوری در بیماران 350.91 ± 192.35 میلی گرم در ۲۴ ساعت بود. میانگین و انحراف معیار برای NTproBNP 380.41 ± 160.76 نانوگرم در لیتر و برای CRP 2.63 ± 1.11 میلی گرم در لیتر بود. (جدول شماره ۱)

در آنالیز همبستگی پیرسون ارتباط مستقیم و معنی دار بین سطح پلاسمایی NTproBNP و میزان آلبومینوری مشاهده شد ($r: 0.361$ ، $P=0.004$).

همچنین ارتباط مستقیم و معنی دار بین سطح پلاسمایی NTproBNP و سطح CRP نشان داده شد ($r: 0.405$ ، $P=0.001$) (جدول شماره ۲) (نمودار شماره ۱ و ۲). این ارتباطات بعد از کنترل فاکتورهای سن، جنس، فشارخون و میزان فیلتراسیون گلومرولی معنی دار باقی ماندند. ($Pvalue < 0.05$)

بحث:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح پلاسمایی NTproBNP در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی رابطه مستقیم با میزان آلبومینوری و سطح CRP دارد و این یافته ها بعد از کنترل برای سن، جنس، فشار خون سیستول و دیاستول و فیلتراسیون گلومرولی معنی دار باقی ماند.

مارکر NTproBNP همراهی دارد با مورفولوژی قلبی عروقی BNP حتی در بیمار دیابتی بدون بیماری کاردیواسکولار که نشان دهنده این است که NTProBNP ممکن است برای تشخیص بدون بیمار که نشان دهنده این است که تشخیص و درمان بیماران با ریسک ناشناخته قلبی عروقی مفید باشد. و مشاهده شده است که NTProBNP با بیماری ماکروواسکولار و میکروواسکولار در فرد مبتلا به دیابت همراه است و سطح آن در افراد با نورموآلبومینوری کمتر از افراد با میکروآلبومینوری و ماکروآلبومینوری است. اما ارزش پروگنوسیت آن در دیابت نوع ۲ کاملاً مشخص نمی باشد. (۱۳)

فاکتورهایی که بر سطح NTProBNP اثر می گذارند شامل سن، که با افزایش سن میزان آن بیشتر شده است و بیماری های قلبی مختلف، بیماری های غیر قلبی مثل تنگی نفس غیر قلبی، نفروپاتی دیابتی، استروک و هایپرتانسیون با BNP رابطه دارد. رتینوپاتی دیابتی همراهی با تغییر در غلظت BNP نداشته است. در بیماری عروق محیطی NTProBNP تغییری نداشته است، بعضی مطالعات هیپرلیپیدمی را به عنوان یک فاکتور مطرح کرده است که یک مطالعه رابطه معکوس نشان داده است. فاکتورهای بیوشیمیایی مؤثر بر NT-ProBNP شامل: کراتینین که ماکر عملکرد کلیه

در مطالعات اندازه گیری بیومارکرها نه فقط با هدف ارزیابی ریسک افراد ، بلکه به عنوان گاید درمان و در نتیجه بهبود پیامد طولانی مدت مورد استفاده قرار گرفته است و اثر داروهای مختلف بر مارکرهاى جدید و ارتباط بین مارکرها و پیامد طولانی مدت کلیوی و قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت اهمیت دارد. به طور خلاصه نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن بود که در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی میزان آلبومینوری و پروتئین واکنشگر C ارتباط مستقیم و معنی دار با سطح پلاسمایی NtProBNP دارد. بنابراین با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه پیشنهاد میکنیم مطالعات بیشتری جهت دستیابی به اتیولوژی یافته های این مطالعه انجام شود . همچنین پیگیری طولانی مدت این بیماران میتواند در دستیابی به فواید بالینی ارزیابی تغییرات این مارکر در پیش بینی و بررسی ریسک کاردیوواسکولار و کلیوی بیماران، مورد مطالعه قرار گیرد و کانونی برای مطالعات آینده باشد.

جدول شماره ۱: مشخصات بالینی و آزمایشگاهی افراد مورد مطالعه

متغیر	میانگین و انحراف معیار
سن (سال)	۵۸.۴۳±۸.۳۲
جنس (مرد/ زن) (تعداد)	۲۵/۳۸
فشارخون سیستول (میلی متر جیوه)	۱۳۶.۶۱±۱۰.۸۵
فشارخون دیاستول (میلی متر جیوه)	۸۰.۵۱±۶.۱۹
وزن (کیلوگرم)	۷۸.۳۵±۱۴.۲۸
نمایه توده بدنی (کیلوگرم / متر مربع)	۲۹.۲۶±۴.۴۸
فیلتراسیون گلوبولری (میلی لیتر در دقیقه)	۷۴.۰۸±۲۲.۹۴

است همراهی با افزایش غلظت BNP داشته است. قند خون ناشتا و HbA1c در افراد مبتلا به دیابت رابطه‌ی مشخص با BNP نداشته است، اما قند خون random رابطه مثبت با BNP داشته است. کلاسترول رابطه مشخص با BNP یا NT-ProBNP نداشته است، اما Hb رابطه منفی با NT-ProBNP داشته است. (۱۴)

در یک مطالعه آینده نگر در ۳۱۵ بیمار دیابتی نوع ۲ نشان داده شده که سطح NtProBNP در بیماران با آلبومینوری بالاتر بوده است . علاوه بر آن NT-ProBNP پیشگویی کننده قوی برای همه علل مرگ قلبی و عروقی مستقل از ریسک فاکتورهای بالقوه مخدوش کننده بود و ارزش پیش گویی کننده برای همه علل مورتالیتی در مقایسه با میکروآلبومینوری داشته است . (۱۰)

NtProBNP قویاً و به طور مستقل با مورتالیتی قلبی عروقی در یک مطالعه طولی همراه بوده و در یک کوهورت بزرگ ۱۸۵۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و در یک کوهورت مشابه دیگر NtProBNP یک عامل مخدوش کننده منفی در همراهی بین چاقی مرکزی و مرگ کاردیوواسکولار بوده است. (۱۵، ۱۶) مطالعات اخیر نیز نشان داده است که NtProBNP پیش گویی کننده حوادث قلبی عروقی در بیماران دیابت نوع ۲ است و ارزش پیش گویی کننده بیشتری از مارکرهاى قلبی شناخته شده دیگر دارد . NtProBNP، در بیماران نورموآلبومینوریک بدون بیماری کاردیوواسکولار با مورتالیتی قلبی عروقی همراهی دارد که نشاندهنده این است که NtProBNP ممکن است برای تشخیص و درمان بیماران با ریسک ناشناخته مرگ قلبی عروقی مفید باشد. (۱۷) همچنین التهاب می تواند نقش کلیدی در ایجاد و پیشرفت نفروپاتی دیابتی داشته باشد. (۱۸) در مطالعه حاضر رابطه مستقیم و معنی دار فاکتور پروتئین واکنشگر C با میزان آلبومینوری و سطح پلاسمایی NtProBNP نشان داده شده است که با کنترل فاکتورهای مخدوش کننده این ارتباط معنی دار باقی مانده است.

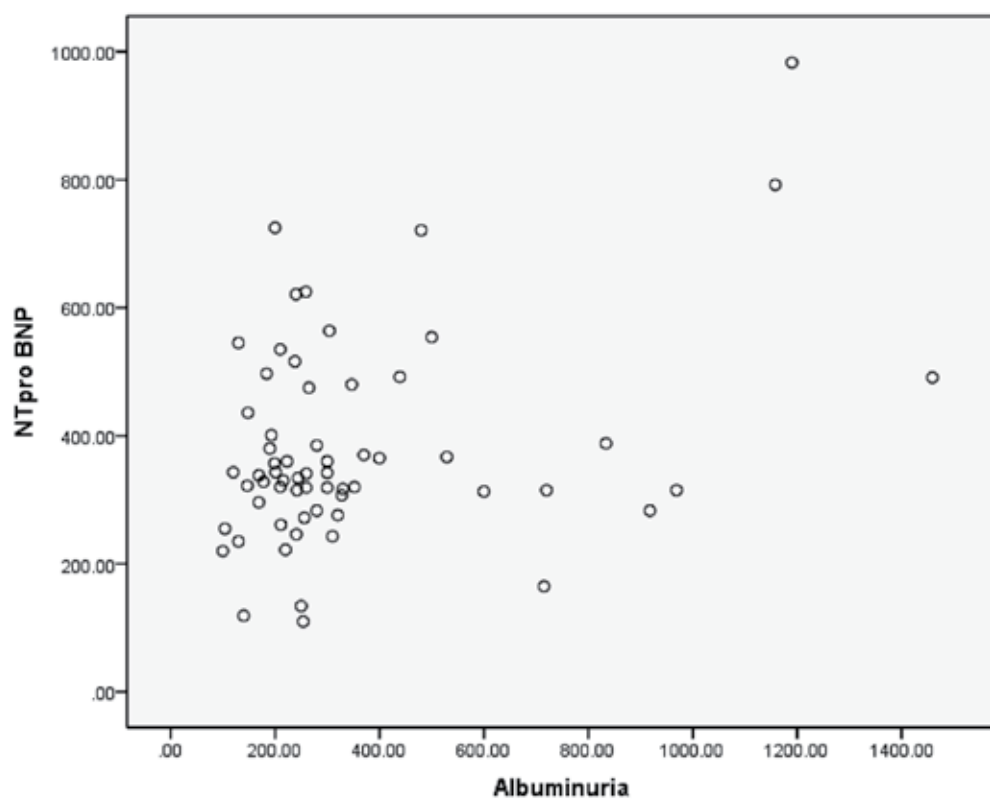


۱۵۶.۳۱±۳۹.۸۵	قند خون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
۷.۸۸±۱.۱۱	HbA1c (درصد)
۱۷۶.۸۷±۸۶.۷	تریگلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)
۱۷۳.۴۶±۴۲.۷۳	کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
۹۶.۸۴±۳۷.۱۹	LDL-C (میلی گرم در دسی لیتر)
۴۲.۰۴±۱۰.۳۴	HDL-C (میلی گرم در دسی لیتر)
۳۵۰.۹۱±۱۹۲.۳۵	آلبومینوری (میلی گرم)
۳۸۰.۴۱±۱۶۰.۷۶	(نانوگرم در لیتر) NT-PRO BNP
۲.۶۳±۱.۱۱	CRP (میلی گرم در لیتر)
۲۰ ۲۵ ۱۷	داروهای دیابت (تعداد) داروهای خوراکی دیابت داروهای خوراکی دیابت + انسولین انسولین به تنهایی

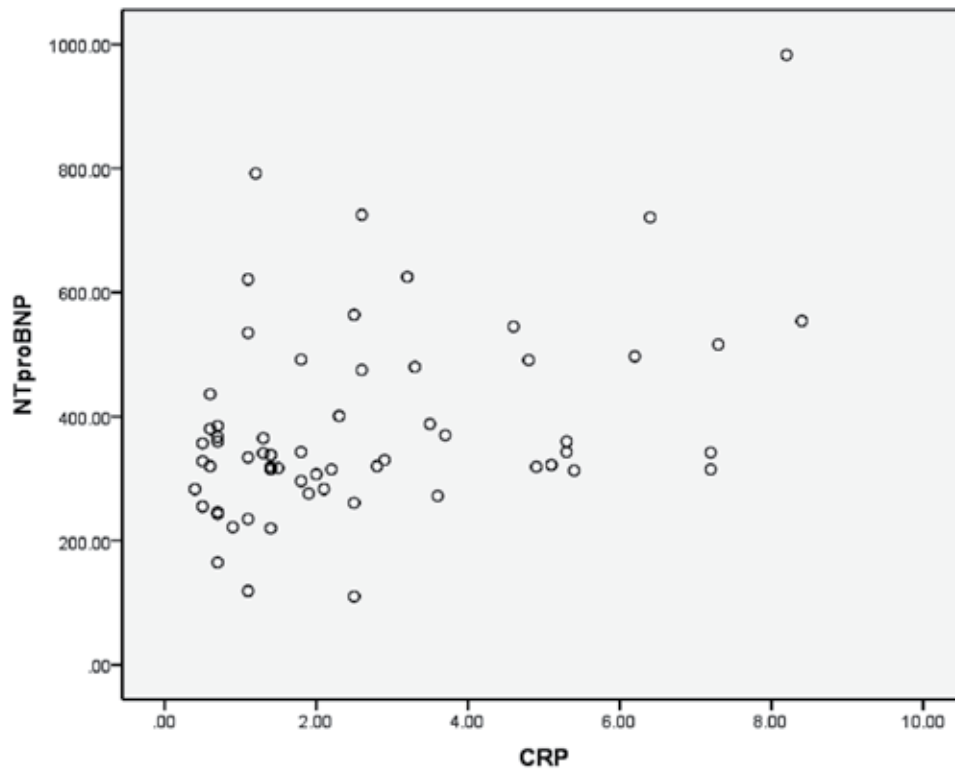
جدول شماره ۲: همبستگی NT pro BNP با میزان پروتئینوری و CRP در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی

NT pro BNP		متغیر
سطح معنی داری (pvalue)	ضریب همبستگی (r)	
0.004	0.361	میزان آلبومینوری
0.001	0.405	CRP

CRP: پروتئین واکنشی N: NT pro BNP ، C ترمینال پپتید ناتریوریک مغزی

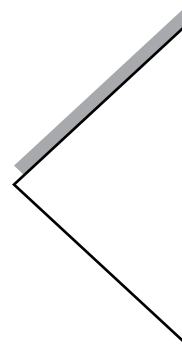


نمودار شماره 1: نمودار نقطه ای ارتباط NTproBNP و آلبومینوری



نمودار شماره 2: نمودار نقطه ای ارتباط CRP و NTproBNP

گزارش موردی: مورد ۱۹-۲۰۲۲: یک زن ۲۹ ساله مبتلا به زردی و اسهال مزمن



نویسندگان:

Jon S. DuBios, M.D., Avinash Kambadakone, M.D., Jennifer Y. Wo, M.D., and M.
Lisa Zhang, M.D.

مترجم: گیلدا خسرونی

ارائه پرونده

دکتر Jon S. DuBios:

یک زن ۲۹ ساله در کلینیک گوارش این بیمارستان
برای بررسی توده بافت نرم در سر لوزالمعده مورد
ارزیابی قرار گرفت.

بیمار تا ۷ هفته قبل از این تظاهرات خوب بود تا
زمانی که خارش پیشرونده در سرتاسر بدن همراه با
حالت تهوع، نفخ و اسهال خردلی رنگ آبکی ایجاد
شد. او شب قبل برای شام سوشی خورده بود. بیمار در
یک کلینیک مراقبت‌های فوری در جنوب شرقی ایالات
متحده مورد ارزیابی قرار گرفت. او اخیراً از نیوانگلند به
آنجا نقل مکان کرده بود. تزریق متیل پردنیزولون انجام
شد و هیدروکسی زین و دیفنوکسیلات - آتروپین
تجویز شد. در طی ۳ هفته بعد، علائم کاهش نیافته و
زردی همراه با ناراحتی جدید در قسمت فوقانی راست
شکم، کاهش اشتها و ادرار کهربایی رنگ ایجاد شد.

چهار هفته قبل از این ارائه، بیمار در بخش اورژانس
یک بیمارستان محلی مورد ارزیابی قرار گرفته بود.
سطح آلانین آمینوترانسفراز ۳۲۷ واحد در لیتر (محدوده
مرجع، ۱ تا ۳۳)، سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز ۱۰۴
U در لیتر (محدوده مرجع، ۱ تا ۳۲)، و سطح بیلی
روبین کل ۵/۸ میلی گرم در دسی لیتر (محدوده مرجع
۰/۱ تا ۱/۲) بود. سطح کربوهیدرات آنتی ژن (۹-۱۹
U ۷۳ CA) در میلی لیتر (محدوده مرجع ۰ تا ۳۵)
بود. نتایج آزمایشات آزمایشگاهی اضافی در جدول ۱
نشان داده شده است. تصویربرداری نیز انجام شد. در
توموگرافی کامپیوتری (CT) شکم، که پس از تجویز
داخل وریدی ماده حاجب انجام شد، ظاهراً کیسه
صفرا متسع شده با اسلاج و همچنین مجاری کبدی و
پانکراسی متع شده را نشان داد.

طبی داخلی



۵۷

جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران

سال هفدهم / شماره چهارم / زمستان ۱۴۰۰ و بهار ۱۴۰۱

Table 1.

Table 1. Laboratory Data. ^a			
Variable	Reference Range, Other Hospitals [†]	On Admission, First Hospital	On Admission, Second Hospital
Hemoglobin (g/dl)	11.9–15.5	13.6	13.2
Hematocrit (%)	35.6–45.5	39.8	37.9
White-cell count (per μ l)	4500–10,700	8290	7870
Differential count (per μ l)			
Neutrophils	1800–7700	6209	—
Lymphocytes	1000–4800	1509	—
Monocytes	200–1200	431	—
Eosinophils	0–900	912	—
Basophils	0–300	332	—
Platelet count (per μ l)	140,000–500,000	228,000	233,000
Sodium (mmol/liter)	136–145	139	141
Potassium (mmol/liter)	3.5–5.0	3.6	4.5
Chloride (mmol/liter)	98–107	98	103
Carbon dioxide (mmol/liter)	22.0–29.0	25.8	25
Urea nitrogen (mg/dl)	6–20	9	10
Creatinine (mg/dl)	0.57–1.00	0.80	0.76
Glucose (mg/dl)	65–99	162	124
Calcium (mg/dl)	8.6–10.5	10.0	—
Lipase (U/liter)	13–60	72	—
Alanine aminotransferase (U/liter)	1–33	327	85
Aspartate aminotransferase (U/liter)	1–32	104	267
Alkaline phosphatase (U/liter)	39–117	172	150
Total bilirubin (mg/dl)	0.1–1.2	5.8	6.7
Globulin (g/dl)	1.9–4.1	3.4	—
Albumin (g/dl)	3.50–5.20	4.30	—
Carbohydrate antigen 19-9 (U/ml)	0–35	73	79

^a To convert the values for urea nitrogen to millimoles per liter, multiply by 0.357. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. To convert the values for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. To convert the values for calcium to millimoles per liter, multiply by 0.250. To convert the values for bilirubin to micromoles per liter, multiply by 17.1.

[†] Reference values are affected by many variables, including the patient population and the laboratory methods used.

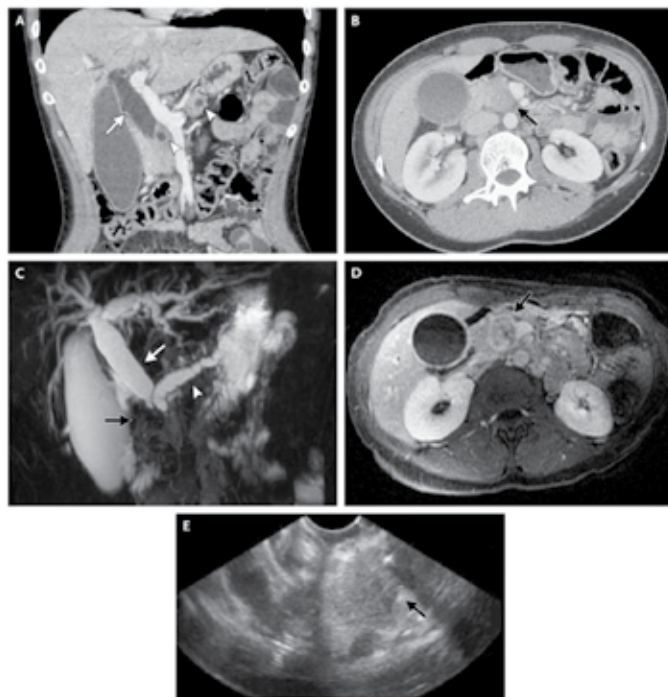
بیمار در بیمارستان محلی بستری شد. در روز دوم، نتایج آزمایش‌های عملکرد کبد بهبود یافت و او با برنامه‌ریزی برای ارزیابی سرپایی توسط متخصص گوارش، به خانه مرخص شد. با این حال، روز بعد، بیمار به نیوانگلند بازگشت برای ارزیابی بیشتر به بخش اورژانس بیمارستان دوم مراجعه کرد. در ارزیابی، او خارش منتشر مداوم، تهوع، درد سمت راست بالای شکم، و اسهال خردلی رنگ را توصیف کرد. او همچنین خستگی، کاهش وزن ناخواسته ۳/۲ کیلوگرم در طول ماه گذشته و کم خوابی را گزارش کرد. بیمار سابقه اضطراب و افسردگی داشت. او هیچ دارویی مصرف نکرده بود و هیچ حساسیت دارویی شناخته شده‌ای نداشت. به غیر از مهاجرت اخیر او به جنوب شرقی ایالات متحده و سفر به نیوانگلند، اخیراً هیچ سفری نداشت. او به صورت فصلی به عنوان یک مقام رسمی در رویدادهای ورزشی کار می‌کرد. او گهگاه سیگار می‌کشید، به ندرت الکل می‌نوشید و از مواد مخدر استفاده نمی‌کرد. سابقه خانوادگی او شامل سرطان روده بزرگ در مادر بزرگ مادری، پدر بزرگ مادری و مادر بزرگ پدری او بود. سابقه سرطان سینه در عمه و خاله و سرطان تیروئید در پدرش داشت. علاوه بر این، مادر بزرگ مادری او دیابت داشت و هر دو مادر بزرگ بیماری عروق کرونر داشتند.

در معاینه، دمای بدن ۳۶/۹ درجه سانتی‌گراد، فشار خون ۱۵۵/۸۲ میلی‌متر جیوه، نبض ۹۴ ضربه در دقیقه، تعداد تنفس ۲۰ تنفس در دقیقه و اشباع اکسیژن ۱۰۰ درصد در حالی که بیمار هوای محیط را تنفس می‌کرد، بود. او لاغر و دچار زردی بود. او بر اثر خاراندن خراش‌های منتشر شده‌ای داشت. صداهای روده طبیعی بود. تندرینس خفیف در سمت راست بالای شکم در معاینه دستی وجود داشت، اما توده و هپاتواسپلنومگالی تشخیص داده نشد. بقیه معاینه طبیعی بود. سطح آلانین آمینوترانسفراز ۸۵ U در لیتر، سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز ۲۶۷ U در لیتر، در لیتر و سطح بیلی روبین کل ۶/۷ میلی‌گرم در دسی لیتر بود. سطح CA 79 U 19/9 در میلی‌لیتر بود. نتایج آزمایشات آزمایشگاهی اضافی در جدول ۱ نشان داده شده است. تصاویر سی تی شکم به دست آمده در بیمارستان اول بررسی و مطالعات تصویربرداری اضافی نیز انجام شد.



دکتر کامباداکن: سی تی شکم (شکل 1A و 1B)، که پس از تجویز داخل وریدی ماده حاجب انجام شد، اتساع منتشر مجاری صفراوی داخل کبدی و خارج کبدی و همچنین گشاد شدن مجاری پانکراس را نشان داد. مجاری گشاد شده به طور ناگهانی در سر پانکراس خاتمه می‌یابد. در محل انسداد مجرا یک توده هیپودنس در لوزالمعده وجود داشت. مگنتیک رزونانس کلانژیوپانکراتوگرافی (شکل 1C و 1D) همچنین اتساع مجاری صفراوی و پانکراس را نشان داد که به طور ناگهانی در سطح سر لوزالمعده باریک شده بود به همراه با یک توده افزایش یافته ناهمگن در محل انسداد.

Figure 1.



Initial Pancreatic Imaging Studies.

دکتر دوبوآ:

بیمار در بیمارستان دوم بستری شد. آندوسکوپی رتروگراد، تنگی مجرای صفراوی را در سطح توده نشان داد و استنت گذاشته شد.

سطح بیلی روبین در ابتدا کاهش یافت، اما خارش و اسهال ادامه داشت. در روز هفتم بستری در بیمارستان، سطح بیلی روبین به ۱۲/۶ میلی گرم در دسی لیتر و سطح CA ۹-۱۹ به ۹۵۹ U در میلی لیتر افزایش یافت. آزمایشات تشخیص تکمیلی انجام شد.

دکتر کامباداکن:

سونوگرافی آندوسکوپی (شکل 1E) یک توده هیپو اکویک را در سر پانکراس نشان داد. آسپیراسیون با سوزن ظریف انجام شد.

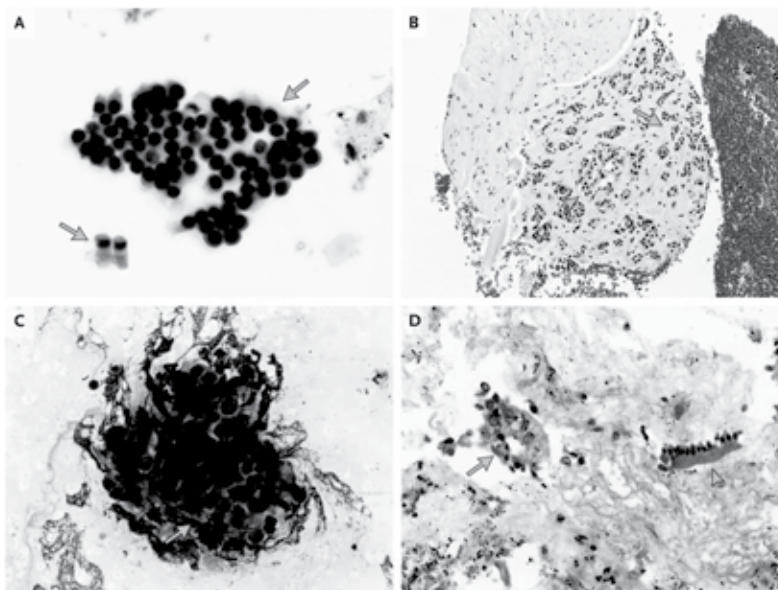
دکتر دوبوآ:

آسپیره به طور متغیر اپیتلیوم آتپیک را نشان داد، اما کمیت و کیفیت یافته‌ها برای تشخیص قطعی کافی نبود. با

توجه به تشخیص نامشخص و احتمال ابتلا به سرطان، مشاوره جراحی انجام شد. برداشتن توده با جراحی برای تشخیص قطعی توصیه شد، اما بیمار از جراحی امتناع کرد. پردنیزون تجویز شد و خارش و اسهال کاهش یافت. در روز بیستم بستری، بیمار با برنامه ریزی برای ارزیابی پیگیری سرپایی توسط متخصص گوارش، مرخص شد. سه روز پس از ترخیص از بیمارستان دوم، بیمار در کلینیک گوارش این بیمارستان مورد بررسی قرار گرفت. در آن زمان، علائم او برطرف شده بود، نتایج آزمایش‌های عملکرد کبد طبیعی بود و سطح CA ۱۹-۹ به ۸۰ واحد در میلی‌لیتر کاهش یافته بود. سطح IgG (کل و زیرمجموعه) نرمال بود و تست آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANA) منفی بود. احتمال سرطان برای بیمار توضیح داده شد و مجدداً برداشتن توده با جراحی توصیه شد، اما بیمار به دلیل مسائل متعدد مربوط به کار و زندگی شخصی خود از جراحی امتناع کرد. یک برنامه مدیریتی که برای بیمار قابل قبول بود طی ۶ ماه آینده اتخاذ شد. بیمار به دقت تحت نظر قرار گرفت و استنت‌های صفراوی پس از بسته شدن آنها تعویض شد. اقدامات تشخیصی اضافی انجام شد و تصمیمات مدیریتی اتخاذ شد.

بحث پاتولوژیک نمونه‌های بیوپسی:

دکتر ام لیزا ژانگ: در طی تقریباً ۶ ماه پس از ارزیابی اولیه در کلینیک گوارش این بیمارستان، بیمار چهار بار تحت آسپیراسیون با سوزن ظریف و بیوپسی بسته و دو بار برایش کردن مجرای صفراوی قرار گرفت. ارزیابی سیتوپاتولوژیک نمونه‌ها انجام شد (شکل ۲). دو نمونه برایش اطلاعاتی نداشتند. از چهار آسپیراسیون، دو مورد به عنوان منفی برای سرطان، یکی به عنوان غیرمعمول و یکی به عنوان غیرتشخیصی تفسیر شد. هیچ یک از آسپیره‌ها شواهدی از پانکراتیت خود ایمنی نشان ندادند. آسپیراسیون آتیپیک حاوی گروه‌های بسیار کمی از سلول‌های بسیار آتیپیک بود که فقط روی لام خشک شده با هوا با رنگ آمیزی Diff-Quik دیده می‌شد، در حالی که بررسی یک اسمیر ثابت شده با الکل با رنگ آمیزی Papanicolaou روش ارجح برای ارزیابی جزئیات هسته‌ای است. این ویژگی‌های محدودکننده سلولی بودن کم و رنگ آمیزی کمتر از حد مطلوب، در ترکیب با شک بالینی پانکراتیت احتمالی یا یک فرآیند واکنشی ناشی از استنت گذاری در یک بیمار جوان، از تشخیص قطعی‌تر جلوگیری می‌کند. نکته قابل توجه، گزارش شده است که آسپیراسیون سوزنی ظریف پانکراس دارای حساسیت بالا (۹۲٪) و ویژگی (۹۹٪) برای تشخیص دیسپلازی درجه بالا یا آدنوکارسینوم است. هنگامی که ویژگی‌های مورفولوژیکی بین فرآیندهای واکنشی (مانند فرآیندهای ناشی از پانکراتیت، استنت‌ها یا سنگ‌ها) و آدنوکارسینوم خوب تمایز یافته همپوشانی دارند، آسپیرات به عنوان غیر رایج تفسیر می‌شود.



تشخیص‌های افتراقی:

دکتر دوبوا:

من در مراقبت از این بیمار شرکت کردم و از تشخیص نهایی مطلع هستم. این زن ۲۹ ساله با زردی انسدادی که ناشی از توده بافت نرم در سر لوزالمعده بود، مراجعه کرد. تلاش‌های متعدد برای تشخیص با استفاده از آسپیراسیون سوزنی نازک آشکار نشد. من با بررسی تشخیص افتراقی یک توده بافت نرم پایدار در سر لوزالمعده همراه با انسداد مجرای صفراوی شروع خواهم کرد.

توده در سر پانکراس:

برای بیمارانی که با توده بافت نرم پانکراس مراجعه می‌کنند، مطالعات تصویربرداری به سازماندهی تشخیص افتراقی در سه دسته کمک می‌کند: فرآیندهای خارج پانکراس، کیستیک و جامد.

توده‌های خارج پانکراس شامل توده‌هایی هستند که در اثر لنفادنوپاتی ناحیه‌ای و توده‌های پری آمپولاری (نئوپلاسم‌های آمپولاری، دوازدهه و مجرای صفراوی) ایجاد می‌شوند. تشخیص این ضایعات از ضایعات داخلی پانکراس ممکن است دشوار باشد. توده‌های کیستیک پانکراس شامل کیست‌های احتباسی، نئوپلاسم‌های موسینوس پاپیلاری داخل مجاری، نئوپلاسم‌های کیستیک موسینوس و نئوپلاسم‌های کیستیک سرور هستند. توده‌های جامد لوزالمعده شامل سرطان پانکراس برون ریز، تومورهای نورواندوکراین پانکراس، پانکراتیت خودایمنی، سرطان متاستاتیک (به ویژه سرطان سلول کلیوی و ملانوم)، لنفوم، پانکراتیت کانونی و نئوپلاسم‌های کاذب پاپیلاری جامد هستند. در این بیمار، یافته‌های مطالعات تصویربرداری با توده جامد پانکراس مطابقت داشت. ارائه تاریخچه و داده‌های او از محدود کردن احتمالات به چند علت توده‌های جامد لوزالمعده، یعنی پانکراتیت خود ایمنی، تومورهای عصبی غدد پانکراس، و سرطان پانکراس برون ریز پشتیبانی می‌کند.

پانکراتیت خود ایمنی:

پانکراتیت خود ایمنی در این بیمار بعید است زیرا او سابقه شخصی یا خانوادگی بیماری خود ایمنی ندارد و سطح IgG4 طبیعی و تست ANA منفی داشته است. علاوه بر این، پس از یک دوره درمان با متیل پردنیزولون در بیمارستان دیگری، علائم او برطرف نشد.

تومورهای نورواندوکراین پانکراس:

در بررسی تومورهای نورواندوکراین پانکراس، قابل توجه است که بیمار شواهدی مبنی بر سندرم واسطه هورمون ناشی از انسولینوما، گاسترینوما یا گلوکاگونوما نداشت. علاوه بر این، ویژگی‌های تصویربرداری توده لوزالمعده از تومورهای نورواندوکراین پانکراس حمایت نمی‌کند، که اغلب به خوبی بدون پوشش عروقی محدود شده‌اند و به ندرت باعث انسداد مجرای پانکراس می‌شوند. تومورهای اعصاب غدد پانکراس معمولاً به صورت توده‌های هیپرواسکولار در CT یا تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) ظاهر می‌شوند و در تصاویر فاز شریانی به بهترین وجه شناسایی می‌شوند. در این بیمار، تحلیل توده پانکراس در مقایسه با پارانشیم پانکراس اطراف وجود داشت، یافته‌ای که بیشتر مشخصه آدنوکارسینوما است.

سرطان پانکراس اگزوکراین:

علیرغم سن کم این بیمار و ارزیابی بی نتیجه، سرطان برون ریز پانکراس محتمل‌ترین علت توده پانکراس است. این تشخیص توسط توده بافت نرم پایدار با علامت دو مجرای (اتساع همزمان مجاری صفراوی و پانکراس)، تنگی مداوم مجرای صفراوی دیستال و انسداد مجاری صفراوی و پانکراس، افزایش سطح CA ۱۹-۹ و عدم وجود تشخیص جایگزین پشتیبانی می‌شود.

تشخیص دکتر دوبوا:

سرطان اگزوکراین پانکراس (آدنوکارسینوما مجرای پانکراس).

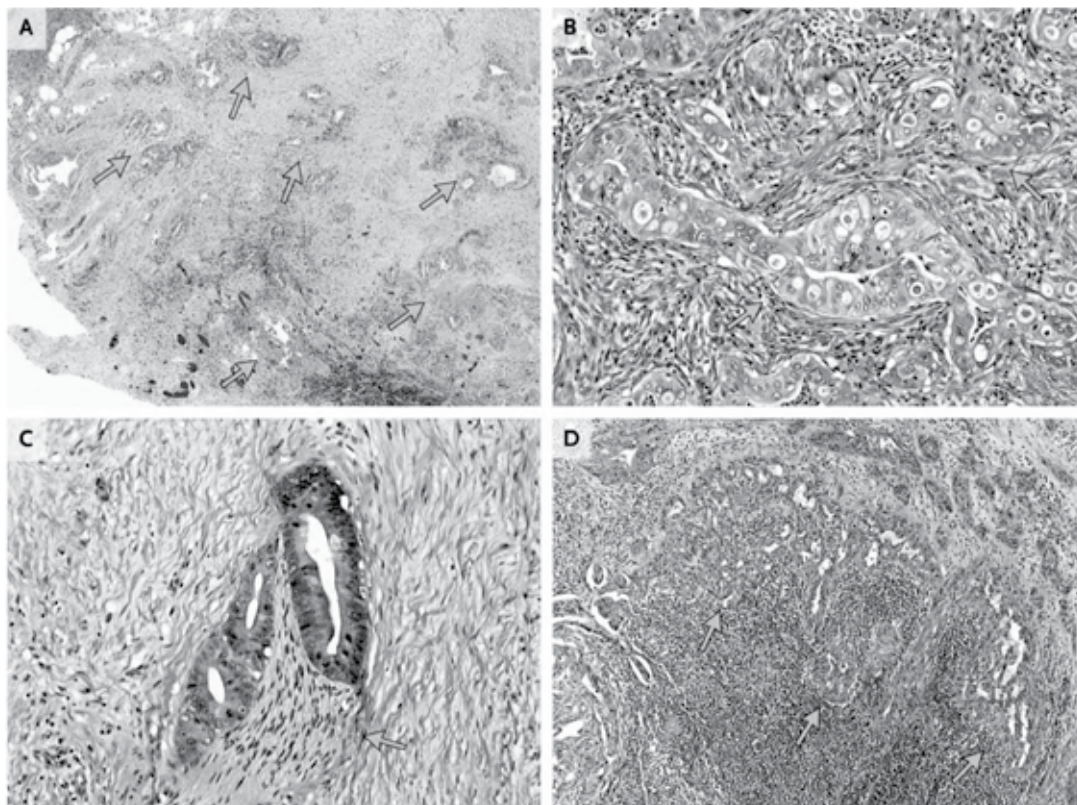


دوره بالینی و تصمیم‌گیری

دکتر دوبوآ: شش ماه پس از ارزیابی اولیه در کلینیک گوارش این بیمارستان، سطح CA ۹-۱۹ به ۱۷۵U در میلی‌لیتر افزایش یافت. پانکراتیکودئودنکتومی انجام شد.

دوره بالینی و تصمیم‌گیری این بیمار در طول ماه‌های منتهی به عمل جراحی، اهمیت یک رابطه قابل اعتماد بیمار و پزشک را نشان می‌دهد. اگرچه بیمار به وضوح از احتمال ابتلا به سرطان لوزالمعده مطلع شده بود، که نیاز به مداخله جراحی فوری دارد، او برای رسیدگی به نیازهای روانی اجتماعی خود که از آن به عنوان «مسائل زندگی واقعی» یاد می‌کند، به زمان احتیاج داشت. پزشکان و اعضای خانواده بیمار با درک اهمیت آموزش و راهنمایی بیمار با حقایق و نظرات پزشکی، و با اذعان به پیامدهای بالقوه تصمیمات او، به همکاری با او برای رسیدن به تصمیم برای پیگیری یک روش جراحی تشخیصی ادامه دادند. بیمار در نهایت موافقت کرد که تحت عمل جراحی قرار گیرد، تصمیمی که تحت تأثیر ایجاد عوارض مرتبط با استنت - از جمله انسداد، درد و پانکراتیت - و همچنین موافقت نهایی او به توصیه‌های پزشکانش بود.

بحث پاتولوژیک نمونه جراحی:



دکتر ژانگ: معاینه کامل نمونه

پانکراتیکودئودنکتومی یک توده فیبروتیک ۱/۵ سانتی‌متری، سفید مایل به زرد، نامشخص در سر پانکراس را نشان داد. معاینه میکروسکوپی (شکل ۳) غدد بدخیم نفوذی گسترده‌ای را با گسترش به بافت‌های نرم اطراف پانکراس نشان داد که این یافته منطبق با آدنوکارسینوما مجرای است. تومور تهاجم گسترده پری نورال و لنفاوی عروقی را نشان داد. حاشیه برش پانکراس دارای اپیتلیوم موسینوس آتیپیک کانونی بود و برای کارسینوما غیرقطعی



تفسیر شد. با این حال، آدنوکارسینوما حاشیه خلفی (با فاصله نزدیک ۱/۰ سانتی متر) یا حاشیه آنسیمیت را درگیر نکرد. چهار غدد لنفاوی منطقه‌ای برای آدنوکارسینوم متاستاتیک مثبت بودند. در آن زمان، براساس ویرایش هفتم کتابچه راهنمای مرحله‌بندی سرطان کمیته مشترک سرطان آمریکا، به تومور بیمار یک مرحله تومور-گره-متاستاز (pT₃N₁) TNM) از pT₃N₂ براساس طبقه‌بندی مرحله گرهی اضافی ارائه شده در ویرایش هشتم داده می‌شود.

تشخیص پاتولوژیک:

آدنوکارسینوما مجرای پانکراس

مدیریت انکولوژی:

دکتر دوبوا: سرطان پانکراس اگزوکراین سالانه در بیش از ۶۰۰۰۰ نفر در ایالات متحده تشخیص داده می‌شود و چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان است. اکثر موارد به عنوان آدنوکارسینوما مجرا طبقه‌بندی می‌شوند. جراحی تنها درمان بالقوه درمانی است. تقریباً ۱۵ تا ۲۰ درصد بیماران در زمان مراجعه بیماری قابلیت برداشتن با جراحی را دارند. این بیماری معمولاً در بزرگسالانی که در دهه ششم یا هفتم زندگی هستند رخ می‌دهد و در بزرگسالان کمتر از ۴۰ سال نسبتاً نادر است. پس از بهبودی بیمار از عمل جراحی برای آنچه که در آن زمان به عنوان آدنوکارسینومای پانکراس مرحله بالینی IIB طبقه‌بندی می‌شد، یک مشاوره انکولوژی پزشکی برای بحث در مورد توصیه‌های درمان کمکی درخواست شد. هنگامی که با بیمار و خانواده او ملاقات کردم، رژیم‌های شیمی درمانی کمکی استاندارد، از جمله جمسیتابین، جمسیتابین به همراه کپسیتامین، FOLFIRINOX اصلاح شده (فلوئورو اوراسیل، ایرینوتکان، لوکوورین، و اگزالیپلاتین)، و جمسیتابین به علاوه ناب پاکلی تاکسل را بررسی کردم. در بیماران با وضعیت عملکرد خوب، رژیم تغییر یافته FOLFIRINOX بر اساس نتایج حاصل از کارآزمایی ۲۴-PRODIGE ترجیح داده می‌شود، که میانگین بقای برتر و بی سابقه ۴/۵۴ ماه را در بین بیمارانی که رژیم تغییر یافته FOLFIRINOX را دریافت کردند، در مقایسه با آنها نشان داد. با میانگین بقای ۳۵ ماه در بین بیمارانی که جمسیتابین شیمی درمانی تک عاملی دریافت کردند. مشاوره ژنتیک و آزمایش جهش ژرمینال در تمام بیمارانی که تشخیص سرطان پانکراس دریافت می‌کنند توصیه می‌شود. درصد بیماران مبتلا به سرطان برون ریز پانکراس که دارای جهش ژرمینال هستند از ۴ تا ۲۰ درصد متغیر است و انواع BRCA1 و BRCA2 شایع‌ترین هستند. شیمی درمانی مبتنی بر پلاتین ممکن است در بیمارانی که دارای جهش‌های BRCA و PALB2 هستند یا دارای تومورهایی هستند که از نظر کمبود نو ترکیبی همولوگ مثبت هستند، مطلوب باشد. همین زیر گروه از بیماران می‌توانند از درمان نگهدارنده با مهارکننده اولاپاریب PARP (پلی [آدنوزین دی فسفات- ریبوز] پلیمراز) بهره‌مند شوند که در ایالات متحده برای درمان بیماران مبتلا به سرطان پانکراس پیشرفته که بیماری پاسخگو یا پایدار به شیمی درمانی خط اول را دارند تایید شده است.

در این بیمار، آزمایش جهش ژرمینال منفی بود. پروفایل ژن سوماتیک بر روی نمونه تومور و خون (رویکردی به نام بیوپسی مایع) انجام شد. تومور دارای یک نوع KRAS p.G12S و یک نوع افزایش عملکرد MYC بود که هر دو اهداف بالقوه‌ای برای درمان‌های آینده هستند. یک مشاوره انکولوژی پرتو درمانی به طور همزمان برای بررسی پرتودرمانی کمکی درخواست شد.

مدیریت انکولوژی پرتو درمانی:

دکتر جنیفر وو: هدف اولیه پرتودرمانی کمکی یا بعد از عمل برای هر سرطانی کاهش خطر عود موضعی است. نقش پرتودرمانی پس از برداشتن قطعی جراحی برای سرطان پانکراس بحث برانگیز است. با توجه



به اینکه کارآزمایی‌های تصادفی سازی شده و کنترل شده متعددی به دنبال پرداختن به مزایای پرتودرمانی کمکی بوده‌اند، این قطعاً ناشی از عدم تلاش نیست. با این حال، آزمایشات بالینی تا به امروز به طور مداوم یک مزیت کلی برای بقا را نشان نداده‌اند.

حتی یک مطالعه نشان داد که با افزودن پرتودرمانی کمی، به بقا آسیب می‌رساند. هنگام بررسی فواید پرتودرمانی با توجه به درمان هر سرطان، می‌توان با پرسیدن سؤالات زیر به بهترین وجه به موضوع بحث پرداخت: میزان عود موضعی پس از جراحی به تنهایی چقدر است؟ عود موضعی چقدر از نظر بالینی قابل توجه است؟ پرتودرمانی چقدر در کاهش خطر عود موضعی موثر است؟ خطرات کوتاه مدت و بلند مدت پرتودرمانی چیست؟ خطرات رقابتی برای پیامدهای سرطان چیست؟ در مطالعاتی که شامل بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده که تحت عمل جراحی رزکسیون قرار گرفته بودند و شیمی درمانی کمکی دریافت کرده بودند، میزان عود موضعی جدا شده پس از درمان با جمسیتابین به همراه کپسیتابین ۳۲ درصد و با FOLFIRINOX اصلاح شده ۱۳ درصد بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که عود موضعی همچنان یک مسئله است. با محاسبه عود موضعی جدا شده و عود موضعی در زمینه متاستازها، میزان عود موضعی در زمینه متاستازها، میزان عود موضعی با جمسیتابین به همراه کپسیتابین به ۳۹ درصد و با FOLFIRINOX اصلاح شده به ۲۴ درصد افزایش یافت. عود موضعی تا حد زیادی به دلیل نزدیکی پانکراس به رگ‌های خونی حیاتی، از جمله ورید مزانتریک فوقانی، شریان مزانتریک فوقانی، تنه سلیاک و تلاقی طحال پورتال است که به حاشیه‌های منفی گسترده در طول برداشتن جراحی را دشوار می‌سازد. عود موضعی می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر کیفیت زندگی داشته باشد، به ویژه به دلیل درد شکم یا انسداد صفرا. نشان داده شده است که پرتودرمانی کمکی در کاهش خطر عود موضعی مؤثر است و معمولاً منجر به عوارض جانبی حاد یا دیررس نمی‌شود. با این حال، یک کارآزمایی تصادفی سازی شده بزرگ که در اروپا انجام شد، آسیب به بقا را

با افزودن پرتو درمانی کمکی نشان داد، در نتیجه به طور قطعی درها بر روی پرتو درمانی کمکی در اروپا بسته شد. با توجه به برخی محدودیت‌ها برای این مطالعه، بحث در مورد نقش پرتودرمانی کمکی در ایالات متحده حل نشده باقی می‌ماند. کارآزمایی تصادفی سازی شده فاز ۳ که در ایالات متحده انجام شد، با مقایسه شیمی درمانی به تنهایی با شیمی درمانی به همراه پرتو درمانی، به پرسش در مورد پرتودرمانی کمکی پرداخت. این مطالعه به دلیل اقلام تعهدی ضعیف زود متوقف شد. با این حال، نتایج در انتظار هستند. هنگامی که پرتودرمانی کمکی توصیه می‌شود، معمولاً همزمان با شیمی درمانی انجام می‌شود. درمان شامل تشعشع روزانه (۵ روز در هفته) همراه با انفوزیون مداوم فلوئورواوراسیل یا کپسیتابین خوراکی در مجموع ۲۸ روز (معمولاً ۵/۵ تا ۶ هفته) است. بحث پرتودرمانی کمکی در خطرات رقابتی برای عود موضعی نهفته است. سرطان لوزالمعده مستعد گسترش ریز متاستاتیک زودرس است و بنابراین معمولاً با خطر بالای بیماری متاستاتیک دوردست همراه است که می‌تواند تأثیر درمان موضعی را خنثی کند. با این حال، با ادامه بهبود رژیم‌های سیستمیک کمکی، نقش درمان‌های موضعی ممکن است مرتبط‌تر شود. مورد این بیمار این چالش‌های متعادل کردن مزیت افزودنی درمان‌های محلی را با خطر رقابتی بالای گسترش از راه دور نشان می‌دهد. با در نظر گرفتن سن جوان، وضعیت عملکرد عالی، حاشیه‌های جراحی نزدیک، و وضعیت مثبت غدد لنفاوی، توصیه می‌کنیم که درمان کمی اولیه با شیمی درمانی FOLFIRINOX به مدت ۶ ماه و سپس شیمی درمانی با پرتو درمانی کمی در نظر گرفته شود.

