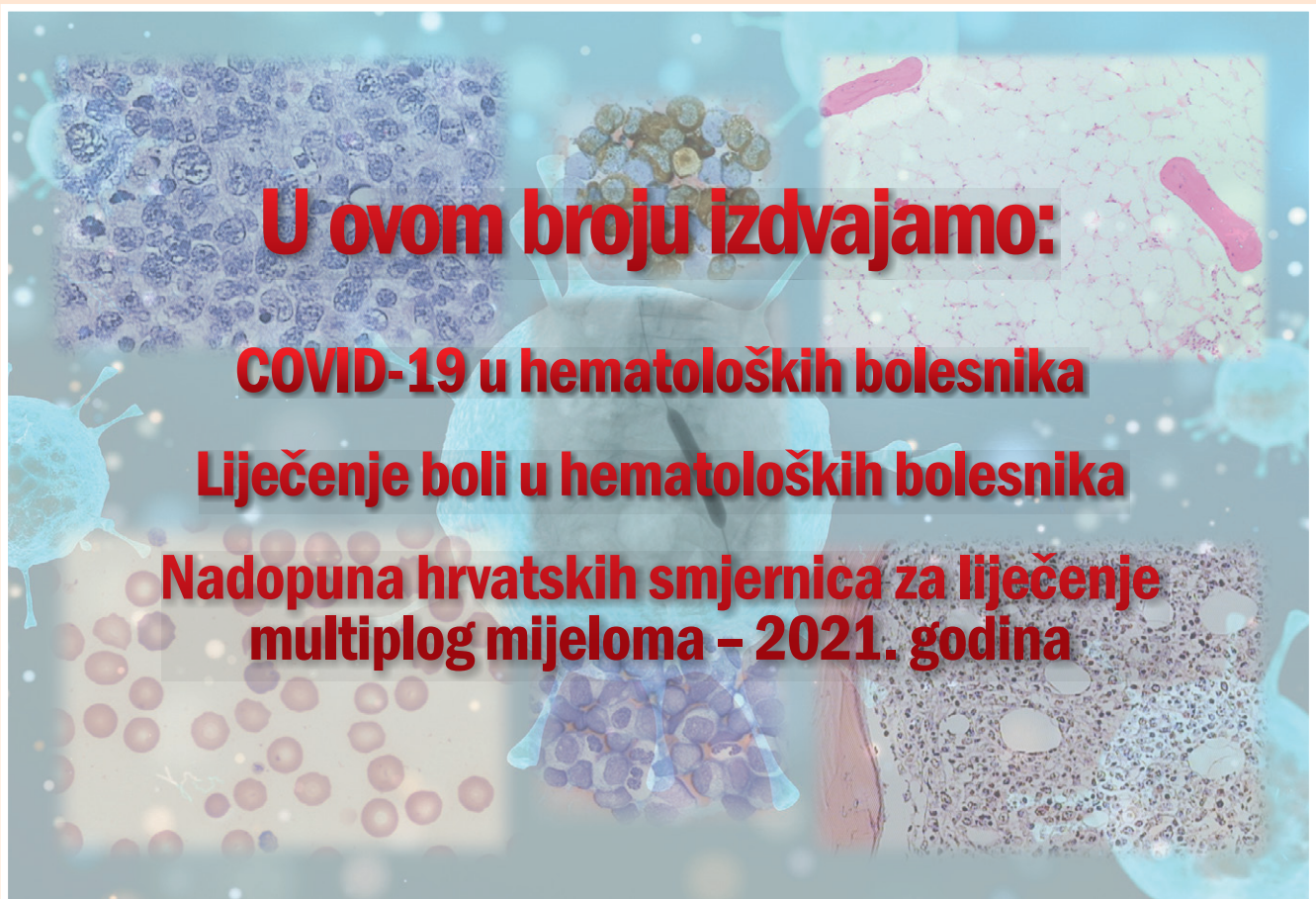


Bilten Krohema

Glasiilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem



Volumen 13., Broj 2.

Krohema

Impresum

Bilten Krohema
Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti Krohem
Volumen 13., Broj 2., Studeni 2021.

ISSN 1847-2273 (tiskana inačica)
ISSN 2584-7244 (mrežna inačica, on-line)

Nakladnik:

Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti Krohem

Za nakladnika:

Igor Aurer

Glavni urednik:

Dražen Pulanić

Tajnica Uredništva:

Lana Desnica

Uredništvo:

Srdana Čulić, Ivan Host, Inga Mandac Smoljanović, Vlatka Periša, Mario Piršić

Tajnica Krohema:

Dijana Perčin

Autori tekstova:

Igor Aurer	Ivan Krečak	Margareta Radić Antolic
Sandra Bašić-Kinda	Rajko Kušec	Delfa Radić-Krišto
Josip Batinić	Mila Lovrić	Anica Sablić
Ernest Bilić	Marko Lucijanić	Martina Sedinić
Anamarija Bogić	Inga Mandac Smoljanović	Iva Semren
Sanja Davidović-Mrsić	Martina Marjanović	Jasminka Sinčić-Petričević
Lovorka Đerek	Marija Maskalan	Ena Sorić
Ivana Franić Šimić	Karla Mišura Jakobac	Dejan Strahija
Tihana Friščić Mutić	Vlasta Orlić Karbić	Frane Valković
Zorana Grubić	Mario Piršić	Toni Valković
Ivana Horvat	Nika Popović	Marijo Vodanović
Ozren Jakšić	Sanja Prijić	
Matej Jelić	Dražen Pulanić	

Uputa suradnicima:

Materijali se šalju na adresu uredništva „Bilten Krohema“, Buzinski prilaz 10, 10 010 Zagreb, u elektronskom i tiskanom obliku, te obvezno i na adresu E-pošte urednika dpulanic@yahoo.com

Objavljeni tekstovi predstavljaju stav autora i Uredništvo se ne mora slagati s iznešenim mišljenjima.

Svi dosadašnji brojevi Biltena Krohema u potpunosti su dostupni su na web stranicama Krohema: www.krohem.hr

Sadržaj

Igor Aurer: Uvodnik	2
Ozren Jakšić, Sandra Bašić-Kinda, Ivan Krečak, Igor Aurer: COVID-19 u hematoloških bolesnika – analiza Krohema (5/2021)	3
Marko Lucijanić, Ena Sorić, Martina Sedinić, Anica Sabljić, Lovorka Đerek, Ozren Jakšić, Rajko Kušec: Trombociti kao prognostički biljeg u COVID-19 bolesnika	5
Marijo Vodanović: Rijetke duboke venske tromboze	9
Dražen Pulanić: Sastanak Radne skupine za benigne hematološke bolesti Krohema u Opatiji	13
Dejan Strahija, Vlasta Orlić Karbić, Tihana Frišić Mutić, Nika Popović, Karla Mišura Jakobac, Martina Marjanović, Frane Valković, Igor Aurer, Toni Valković: Liječenje boli u hematoloških bolesnika	14
Sandra Bašić-Kinda, Josip Batinić, Dražen Pulanić, Toni Valković, Delfa Radić-Krišto, Jasminka Sinčić-Petričević, Mario Piršić, Igor Aurer: Nadopuna hrvatskih smjernica za liječenje multiplog mijeloma – 2021. godina	26
Delfa Radić-Krišto: Sistemska AL amiloidoza	33
Matej Jelić, Mila Lovrić, Ernest Bilić: Uloga mjerenja aktivnosti asparaginaze kod djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom	37
Sanja Prijić, Ivana Franić Šimić, Iva Semren, Anamarija Bogić, Sanja Davidović-Mrsić: Komparativna genomska hibridizacija na mikročipu u dijagnostici akutnih limfoblastičnih leukemija ..	39
Marija Maskalan, Zorana Grubić: Određivanje gena HLA metodom sekvenciranja nove generacije (NGS) u odabiru davatelja krvotvornih matičnih stanica	41
Margareta Radić Antolic, Ivana Horvat: Određivanje mutacijskog statusa varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina u bolesnika s KLL u 2021. godini	45
Ana Zelić Kerep: Young EHA Committee – rad i vizija	47

Uvodnik

Drage kolegice i kolege, članice i članovi Krohema!

S nestrpljenjem i malom dozom neizvjesnosti očekujem jesenski sastanak Krohema u Trakošćanu, prvi uživo nakon 2 godine! Iako se većina nas u tom razdoblju ipak sreća, drago mi je da je ovom (pre)duugom razdoblju odvojenosti ipak izgleda došao kraj. Mislim da nas sve treba posebno radovati to da niti jedan naš član nije umro od COVID-a, iako su se mnogi razboljeli ili sudjelovali u zbrinjavanju takvih bolesnika. Što se naših bolesnika tiče, svima nam je jasno da za njih opasnost od pandemije nije prošla, bez obzira na eventualnu procijepljenost, i da ćemo još neko vrijeme, a možda i trajno, ovu infekciju morati uzimati u obzir pri donošenju odluka o liječenju.

Međunarodni sastanci su se također počeli odvijati uživo i na njima aktivno sudjeluju naši predstavnici. Tako sam na godišnjem sastanku European Lymphoma Institute imao prilike prikazati naše probleme s Registrom i retrospektivna istraživanja. Ugodno sam se iznenadio shvativši da sve druge europske zemlje, moguće s izuzetkom skandinavskih, izgleda muče sličnu muku kao i mi i da naše studije s podacima iz stvarnog života mogu stati uz bok onima koje provode kooperativne skupine drugih zemalja. Ono u čemu zaostajemo je problem koji perzistira već godinama, a to je s pisanje i objavljivanje potpunih radova. Svaki prijedlog kako tome doskočiti je dobro došao! Uz pomoć mlađih kolega smo ove godine ipak uspjeli objaviti dva potpuna rada, staru studiju o kombinaciji rituksimaba i klorambucila u 1. liniji liječenja KLL (J Cancer Sci Clin Ther. 2021;5:426-33.), prikazanu na sastanku iwCLL u Sydneyu davne 2015. godine i studiju o

poboljšanju ishoda MCL (CMJ, u tisku), prikazanu na godišnjem kongresu EHA 2019. Osim toga smo dobili oralnu prezentaciju na ovogodišnjem kongresu ASH o ispitivanju učinkovitosti cijepljenja protiv COVID-19 u hematoloških bolesnika, na čemu posebno čestitam prvoj autorici prof. Nadiri Duraković, i poster o utjecaju različitih vrsta terapije na ishod COVID-19 infekcije u bolesnika s limfocitnim tumorima. Mislim da je to velik uspjeh i nadam se da ćemo dalje tako nastaviti!

Usprkos ekonomskoj krizi je Hrvatska povećala dostupnost novih lijekova. Brentuksimab vedotin je dospio na osnovnu listu lijekova za 1. liniju liječenja ALCL i HL, a gemtuzumab ozogamicin za neke vrste AML, ali i dalje nemamo venetoklaks za liječenje AML-a i MDS-a, blinatumumab i inotuzumab ozogamicin za ALL niti polatumumab vedotin za DLBCL. Neki od nas su suočeni s povećanim pritiskom uprava bolnica radi smanjenja troškova usprkos povećanom broju bolesnika zadnjih mjeseci (vjerojatno kao kompenzacija za manji broj bolesnika zimus) čemu za sada izgleda uspješno odolijevamo.

Sve to ukazuje da ćemo i dalje morati davati sve od sebe da održimo kvalitetu hematologije u Hrvatskoj na svjetskoj razini i da ćemo i na idućim sastancima imati o čemu razgovarati!

U nadi da ćemo se uskoro vidjeti uživo najtoplije vas pozdravlja

Vaš predsjednik
Prof. dr. Igor Aurer

COVID-19 u hematoloških bolesnika – analiza Krohema (5/2021)

Ozren Jakšić¹, Sandra Bašić-Kinda², Ivan Krečak³, Igor Aurer²

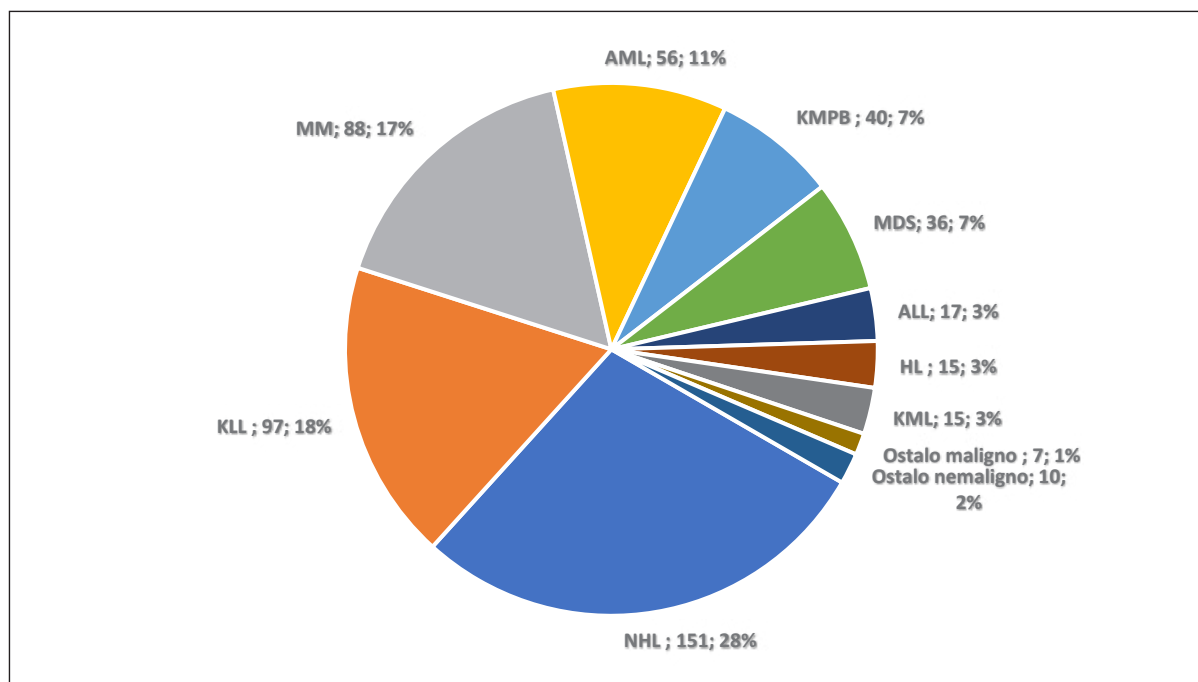
¹KB Dubrava, ²KBC Zagreb, ³OB Šibenik

U pandemiji COVID-19 koja je u RH započela u veljači 2020. te koja je rezultirala velikim morbiditetom i mortalitetom (do 10.10.2021. registrirano je preko 410000 oboljelih i preko 8700 umrlih¹) od COVID-19 obolio je i znatan broj bolesnika s hematološkim malignim bolestima. U ožujku 2021. u okviru Krohema dogovoreno je prikupljanje podataka o hematološkim bolesnicima oboljelim od COVID-19, a koji su se pratili u pojedinim Krohemovim centrima. Do početka 5. mjeseca većina centara je poslala dostupne podatke (tijekom vrhunca 3. vala) te je učinjena preliminarna analiza koja je prikazana

na sastanku Krohema u svibnju 2021. Ovdje će biti prikazani dijelovi te analize. Prikupljanje je nastavljeno do 7. mjeseca 2021. (do kraja 3. vala).

Podatke za analizu su dostavili Krohemovi centri iz svih djelova Hrvatske: KBC Zagreb, KBC Osijek, KBC Split, KB Merkur, KBC Sestre milosrdnice, KBC Rijeka, KB Sveti Duh, OB Slavonski Brod, OB Šibenik, OB Pula, OB Zadar, OB Dubrovnik, ŽB Čakovec i KB Dubrava – PRIC. U analizu je uključeno 532 bolesnika (57% muškaraca i 43% žena) medijana dobi 66 godina (raspon 20-93). Broj bolesnika prema dijagnozama prikazan je na Slici 1.

Slika 1.

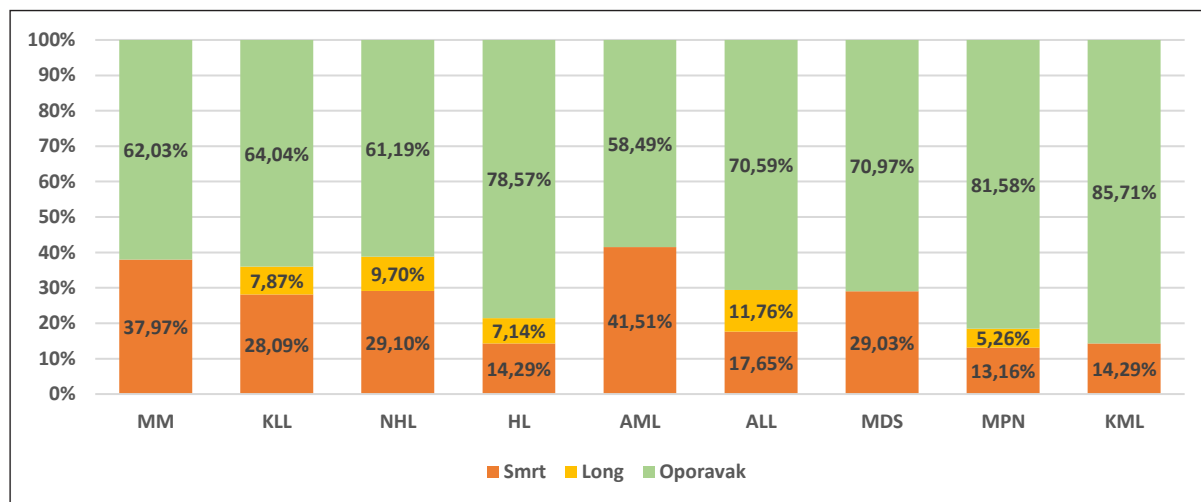


Ukupno je 352 bolesnika liječeno hospitalno (66,2% od ukupnog broja), medijan trajanja hospitalizacije je bio 14 dana (1-100), a 86 bolesnika liječeno je i u intenzivnim jedinicama. Kod 68% bolesnika je ustanovljena pneumonija (20,8% nehospitalizirani, 87,1% hospitalizirani), a među hospitaliziranim bez potrebe za kisikom bilo je 26,3% bolesnika, dok je primjenom standardnih protoka kisika liječeno

42,9%, visokih protoka ("high-flow") 10,4%, mehaničke ventilacije 19,2% te ECMO 0,9% bolesnika.

Analizirani su ishodi liječenja nakon 6 tjedana. Smrtni ishod nastupio je kod 29,0% bolesnika, oporavilo se 66,7% bolesnika, dok je 4,3% bolesnika i dalje imalo COVID-19 – dugotrajni COVID-19. Ishodi prema dijagnozama su prikazani na Slici 2.

Slika 2.

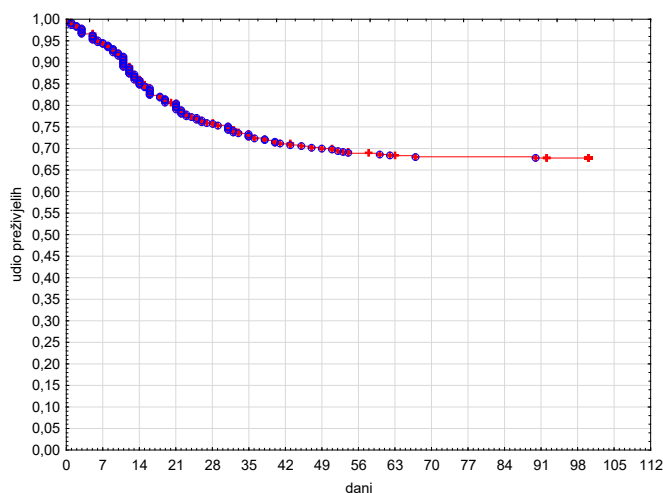


Kod hospitaliziranih bolesnika zabilježena je smrtnost 39,0%. Među bolesnicima koji su liječeni samo na neintenzivnom odjelu smrtnost je bila 25,4%, dok je među bolesnicima koji su liječeni i u intenzivnoj smrtnost 73,3%. Smrtnost bolesnika je bila snažno povezana s potrebom za kisikom te je za spomenuti da je smrtnost bolesnika koji su mehanički ventilirani bila 95,6%.

Nađena je značajna povezanost smrtnosti s dobi bolesnika, krvarenjima te sekundarnim infekcijama.

Ukupno preživljenje je prikazano na Slici 3.

Slika 3.



Do sada je posebno analiziran utjecaj liječenja na ishode kod NHL i KLL², a dio bolesnika iz 3 naša centra je uključen i u epidemiološko istraživanje EHA-e (EPICOVIDEHA)³ koje je prethodilo ovom istraživanju.

Literatura:

1. <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a/> (pristupljeno 20.10.2021.)
2. Aurer I i sur. Purine Analogues Increase the Risk of Lethal and/or Prolonged COVID19 While Obinutuzumab Increases the Risk of Prolonged but Not Lethal Infection in Patients Treated for Lymphoid Malignancies –a Study of Krohem, the Croatian Group for Hematologic Diseases (ASH2021)
3. Pagano L i sur. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). J Hematol Oncol 2021

Trombociti kao prognostički biljeg u COVID-19 bolesnika

Marko Lucijanić^{1,2}, Ena Sorić¹, Martina Sedinić¹, Anica Sabljčić¹,
Lovorka Đerek³, Ozren Jakšić^{1,2}, Rajko Kušec^{1,2}

¹ Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Dubrava

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinička bolnica Dubrava

Funkcija trombocita u tijelu nadilazi njihovu ulogu u postizanju hemostaze i tromboze, već su oni i bitni upalni i profibrotski medijatori. Trombocitopoeza za koju se tradicionalno smatra kako je smještena unutar koštane srži, dokazana je i u plućima gdje cirkulirajući megakariociti otpuštaju trombocite i odgovorni su za čak 50% ukupne produkcije trombocita¹. Njihova uloga u plućima nije potpuno poznata, no trombociti su izvor citokina potrebnih za procese očuvanja i regeneracije pluća (npr. SDF1 promovira alveolarnu regeneraciju nakon pneumektomije, TGF beta1 i IGF1 su kritični za embrionski razvoj pluća). Plućni makrofazi u odnosu na one u koštanoj srži nose transkripcijski potpis obogaćen ekspresijom TGF beta1 i IGF1. S obzirom na navedeno čini se kako plućni megakariociti/trombociti i pluća kao organ funkcioniraju u simbiozi gdje pluća pružaju nišu pogodnu za razvoj megakariocita i trombocitopoezu, dok trombociti potpomažu obranu protiv mikroba i razvoj/cijeljenje pluća².

Trombocitopenija je prepoznata kao nepovoljan prognostički faktor u COVID-19 bolesnika³. Međutim, nije nikad evaluirano kako je spektar broja trombocita uključujući normalne i visoke vrijednosti povezan s kliničkim karakteristikama i ishodima COVID-19 bolesnika. KB Dubrava je tijekom pandemije COVID-19 bolesti potpuno prenamijenjena u tercijarni COVID-19 centar koji je služio za liječenje najtežih COVID-19 bolesnika, ali i drugih bolesnika koji su zahtijevali bolničko liječenje zbog drugih kliničkih indikacija, a bili su COVID-19 pozitivni. S obzirom na navedeno do sada je u KB Dubrava liječeno preko 6000 bolesnika oboljelih od COVID-19. Svi liječeni bolesnici su obuhvaćeni velikim projektom Registra hospitalno liječenih COVID-19 bolesnika u Respiracijskom centru KB Dubrava. Registar je nastao zajedničkim radom preko 80 liječnika zaposlenih u KB Dubrava koji su uz svoje redoviti težak klinički posao svoje slobodno vrijeme posvetili izradi sveobuhvatne baze podataka koja je omogućila proizvodnju rezultata koje ćemo vam ovdje prikazati.

Podaci o kliničkim karakteristikama bolesnika prilikom prijema i tijeku bolesti dobiveni su anali-

zom papirnatih i elektroničkih zapisa. Težina COVID-19 definirana je prema WHO i nacionalnim smjernicama kao blaga, umjerena, teška i kritična. Broj trombocita i MPV (prema eng. mean platelet volume) dokumentirani su prilikom prijema u bolnicu kako su izraženi na uređaju Advia 2120i (Siemens Medical Solutions Diagnostics Pte Ltd., Swords, Ireland). Za statističke analize korišten je statistički program MedCalc ver 20.014 (MedCalc® Statistical Software version 20.014 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; 2021).

Ulazni parametri krvne slike kod prijema bili su dostupni za 5876 bolesnika (isključeni su bolesnici s poznatim MPN). Medijan dobi bio je 72 godine, IKR (62-81). Ukupno 3299 (56.1%) bolesnika bilo je muškog spola. Medijan Charlson comorbidity indeksa bio je 4 boda, IKR (3-6). Težina COVID-19 kod prijema bila je blaga u 528 (9%), umjerena u 281 (4.8%), teška u 4168 (70.9%) i kritična u 899 (15.3%).

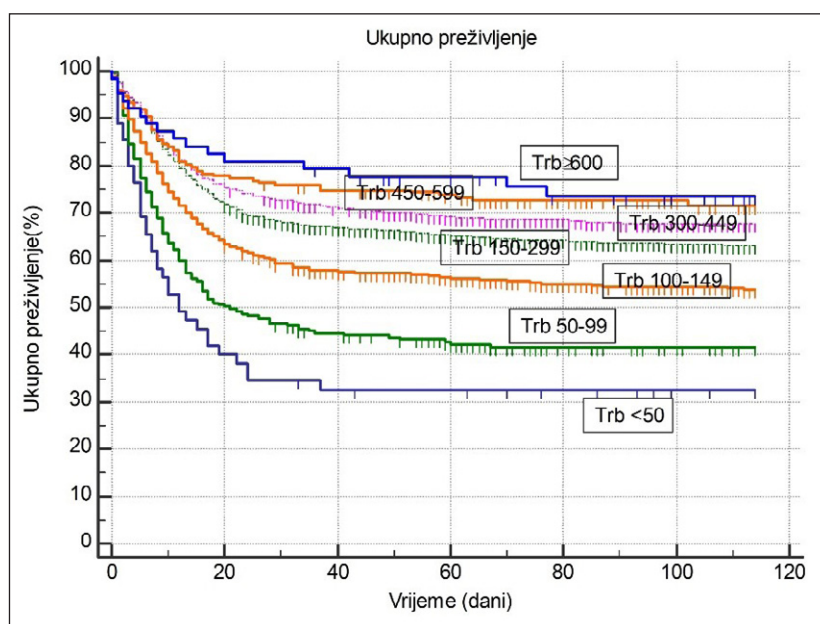
Medijan broja trombocita bio je $221 \times 10^9/L$, IKR (164-297), a MPV 9 fL, IKR (8.4-9.7). Čak 1120 (19.1%) bolesnika se prezentiralo brojem trombocita $<150 \times 10^9/L$, dok je 306 (5.2%) imalo trombocite $<100 \times 10^9/L$ i $55 \times 10^9/L$ (0.9%) $<50 \times 10^9/L$ prilikom prijema u bolnicu. Trombocitozu (trombocite $>450 \times 10^9/L$ imalo je 267 (4.5%) bolesnika. Bolesnici sa sniženim brojem trombocita bili su značajno stariji i imali su veće opterećenje komorbiditetima od bolesnika s normalnim i povišenim brojem trombocita (medijan dobi 74 vs 72 vs 71; $P<0.001$; medijan Charlson comorbidity indeksa 5 vs 4 vs 4; $P<0.001$). Niži broj trombocita bio je značajno povezan s muškim spolom (medijan muškarci 215 vs žene 232; $P<0.001$). Trajanje simptoma COVID-19 prilikom prijema u bolnicu razlikovalo se u bolesnika s različitim brojem trombocita prilikom prijema. Bolesnici s trombocitopenijom prezentirali su se ranije u tijeku bolesti, dok su bolesnici s povišenim trombocitima imali najduže trajanje simptoma (medijan 4 vs 6 vs 7 dana; $P<0.001$). MPV nije bio značajno povezan s dužinom trajanja simptoma ($P=0.091$). Ovisno o težini COVID-19 prilikom prijema u bolnicu broj trombocita je bio slično distribuiran i nije se stati-

stički značajno razlikovao između kategorija težine COVID-19 ($P=0.702$). Za razliku od broja trombocita MPV je gradualno rastao preko kategorija težine bolesti ($P<0.001$). MPV je bio značajno negativno koreliran s brojem trombocita ($Rho=-0.28$; $P<0.001$). Razina hemoglobina značajno se razlikovala između bolesnika sa sniženim, normalnim i povišenim brojem trombocita i bila je najviša u bolesnika s normalnim vrijednostima (medijan Hgb 127 vs 129 vs 120 g/L u bolesnika s brojem trombocita <150 vs $150-449$ vs ≥ 450 $\times 10^9/L$; $P<0.001$). Sličan odnos bio je prisutan i s RDW-om koji je bio najniži u bolesnika s normalnim vrijednostima trombocita (medijan 14.4 vs 13.9 vs 14.1%; $P<0.001$). Broj le-

ukocita pratio je broj trombocita te je bio najviši u bolesnika s povišenim brojem trombocita (medijan 5.8 vs 8.3 vs 11.2 $\times 10^9/L$; $P<0.001$). Isto je vrijedilo za neutrofilne granulocite (medijan 4.42 vs 6.7 vs 8.8 $\times 10^9/L$; $P<0.001$) i limfocite (medijan 0.7 vs 0.82 vs 1.01 $\times 10^9/L$; $P<0.001$).

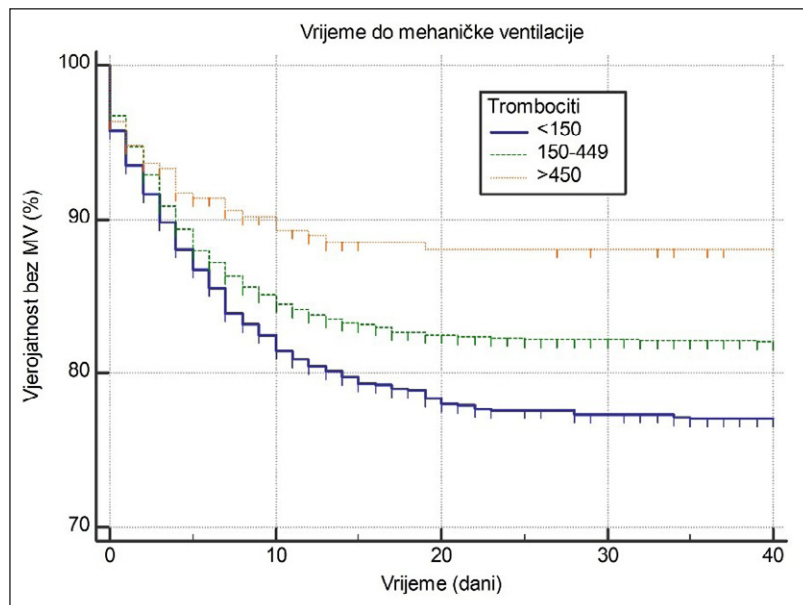
Viši broj trombocita i niži MPV bili su povezani s boljim kliničkim ishodima. Stratificirano prema kategorijama broja trombocita (<50 , $50-99$, $100-149$, $150-299$, $300-449$, $450-599$, ≥ 600 $\times 10^9/L$) evidentno je gradualno bolje preživljenje bolesnika u višim kategorijama broja trombocita, čak i u podgrupama bolesnika s normalnim i prekobrojnim brojem trombocita ($P<0.001$, Slika 1).

Slika 1. Ukupno preživljenje COVID-19 bolesnika ovisno razini trombocita kod dolaska u bolnicu.



Bolesnici s nižim brojem trombocita bili su više skloni respiratornom urušavanju i imali su kraće vrijeme do mehaničke ventilacije ($P<0.001$, Slika 2).

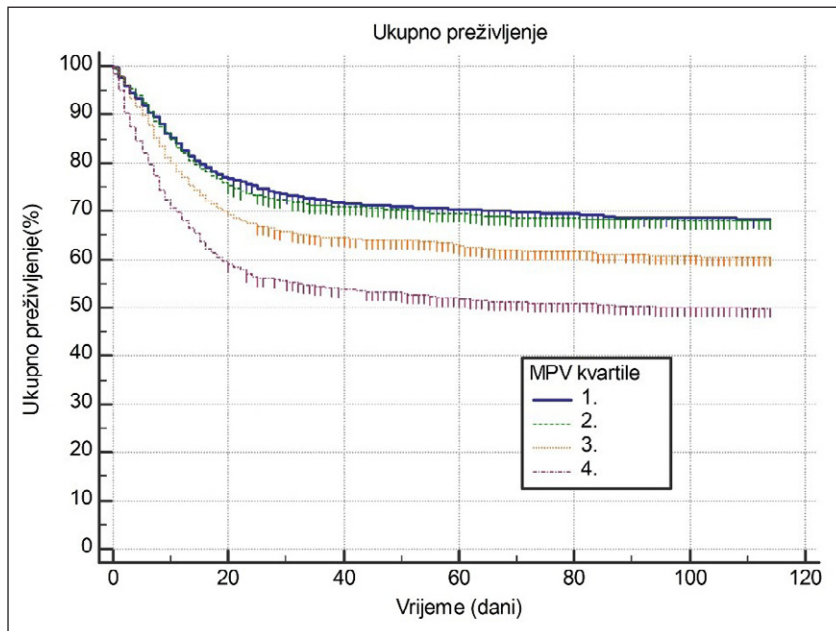
Slika 2. Vrijeme do mehaničke ventilacije u COVID-19 bolesnika ovisno o broju trombocita kod dolaska u bolnicu.



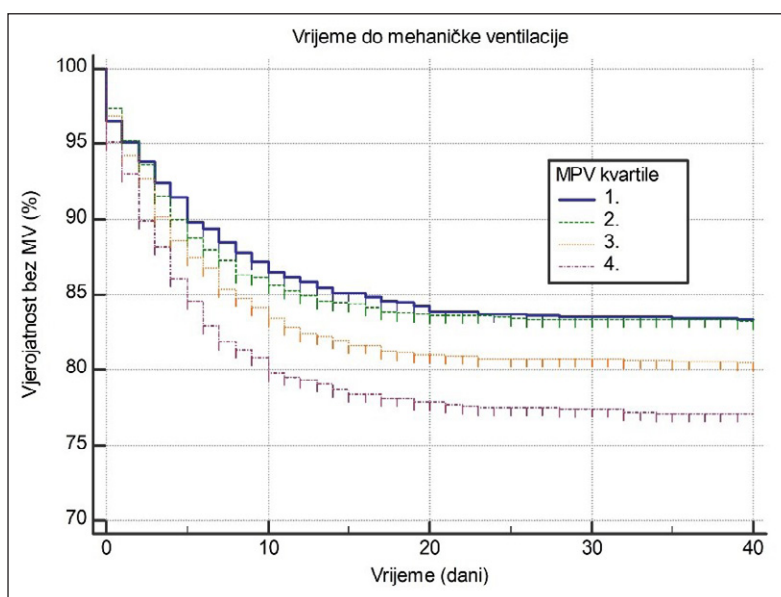
Bakterijemije su također bile značajno češće u bolesnika s nižim brojem trombocita (25.8% vs 9.6% vs 7.4% u bolesnika s brojem trombocita <150 vs 150-449 vs $\geq 450 \times 10^9/L$; $P < 0.001$). Suprotno tome, venske tromboembolije bile su češće u bolesnika s višim brojem trombocita (4.3% vs 6.4% vs 9.6% u bolesnika s brojem trombocita <150 vs 150-449 vs

$\geq 450 \times 10^9/L$; $P < 0.001$), nije bilo značajne povezanosti s pojavnosti arterijskih tromboza ($P = 0.708$). Viši MPV bio je značajno povezan s lošijim preživljenjem (stratificirano na kvartile $P < 0.001$; Slika 3) i kraćim vremenom do mehaničke ventilacije (stratificirano na kvartile $P < 0.001$; Slika 4).

Slika 3. Ukupno preživljenje COVID-19 bolesnika ovisno o razini MPV stratificirano prema kvartilama.



Slika 4. Vrijeme do mehaničke ventilacije u COVID-19 bolesnika ovisno o razini MPV stratificirano prema kvartilama.



MPV nije bio statistički značajno povezan s pojavom venskih tromboembolija ($P = 0.427$), ali je viši MPV bio povezan s više arterijskih tromboza (medijan MPV 9.1 vs 9 s i bez arterijskih tromboza; $P = 0.017$) i više bakterijemija (medijan MPV 9.1 vs 9 s i bez bakterijemije; $P = 0.033$). Povezanost broja trombocita i MPVa s nepovoljnim kliničkim ishodi- ma (uz iznimku gubitka značajnosti za povezanosti MPV s mehaničkom ventilacijom i bakterijemijama)

perzistirala je u multivarijatnim modelima prilagođenima za broj trombocita, MPV, dob, spol, težinu COVID-19 prilikom prijema i Charlson comorbidity indeks.

Željeli bi se osvrnuti na nekoliko zanimljivih opservacija koje proizlaze iz naših podataka. Trombocitopenija je relativno čest fenomen u COVID-19 bolesnika i bila je prisutna u petine bolesnika pri prijemu. Obično je blagog stupnja što je u skladu s

prijavljenim podacima u literaturi³. S druge strane manji broj bolesnika ima povišene vrijednosti trombocita pri prijemu i ti bolesnici se prezentiraju kasnije u tijeku bolesti. Točni podležeci uzroci sniženih ili povišenih vrijednosti trombocita nisu poznate, ali predloženi mehanizmi uključuju upalni nadražaj ili inhibiciju koštane srži, povećanu potrošnja trombocita uslijed hiperdinamskog zbivanja ili trombotske mikroangiopatije, imunosno posredovanu potrošnju trombocita, bakterijsku sepsu, krvarenje i slično⁴. Povišen broj trombocita popraćen je povoljnijim tijekom bolesti, uz manje respiratornog urušavanja i manje potrebe za mehaničkom ventilacijom iako znatan rizik istog postoji i u grupama s visokim brojem trombocita. Od posebnog je interesa opservacija kako se među bolesnicima s normalnim i povišenim brojem trombocita mogu stratificirati podgrupe unutar kojih se gradualno s rastućim brojem trombocita poboljšava prognoza. S druge strane MPV nije bio povezan s duljinom trajanja simptoma, ali je bio povezan s većom težinom bolesti prilikom prijema. Veći trombociti su obično mlađi, aktivirani i s većom količinom granula i većom površinom sposobnom za interakcije s drugim stanicama i molekulama. Uloga trombocita u septičnim zbivanjima je prepoznata i izvan COVID-19 bolesti. Trombociti sudjeluju u odstranjivanju virusnih čestica iz cirkulacije te bi njihov veći obrtaj uslijed pojačane potrošnje i proizvodnje mogao biti u podlozi opservirano povišenog MPVa u bolesnika s težom bolesti i lošijim preživljenjem. Vrlo je zanimljivo kako se broj trombocita reflektira i na pojavnost bakterijske sepsse koja je bila češća u bolesnika sa sniženim vrijednostima trombocita. Također je zanimljiva opservacija o većoj učestalosti venskih tromboembolijskih incidenata u bolesnika s višim vrijednostima trom-

bocita. Upravo se u ET bolesnika oboljelih od COVID-19 opisuje veća sklonost trombozama u odnosu na druge MPN entitete⁵, no naši podaci sugeriraju da sličan fenomen postoji i u bolesnika s reaktivno povišenim brojevima trombocitima i nije nužno specifičan za malignu mijeloproliferaciju. S druge strane povišen MPV, odnosno volumno veći trombociti sposobniji za interakcije, su povezani s većom učestalosti arterijskih trombotskih incidenata. Ovi rezultati pružaju nove uvide u biologiju tromboze i hemostaze u COVID-19 bolesnika gdje su otkloni u hematološkim nalazima česti i teško ih je izravno interpretirati. Treba imati na umu kako niti jedna od opisanih asocijacija nema jasno uzročno-posljedično značenje niti se isto može potvrditi našim radom zbog retrospektivnog dizajna studije. Ova vrlo zanimljiva tema zaslužuje daljnja istraživanja.

Literatura:

1. Lefrançais E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017;544(7648):105-9.
2. Yeung AK, Villacorta-Martin C, Hon S, Rock JR, Murphy GJ. Lung megakaryocytes display distinct transcriptional and phenotypic properties. *Blood Advances*. 2020;4(24):6204-17.
3. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15-27.
4. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of hematology*. 2020;99(6):1205-8.
5. Barbui T, De Stefano V, Alvarez-Larran A et al. Among classic myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(2):21.

Rijetke duboke venske tromboze

Marijo Vodanović

¹KBC Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za hematologiju

²Zdravstveno veleučilište, Zagreb

Rijetke duboke venske tromboze (DVT) javljaju se na neuobičajenim mjestima (engl. „unusual vein thrombosis“), poput cerebralnih vena ili venskih sinusa (CVST, engl. „cerebral venous and sinus thrombosis“), u splanhičkoj venskoj cirkulaciji (SVT, engl. „splanchnic venous thrombosis“), retinalnim, ovarijalnim ili bubrežnim venama te na gornjim ekstremitetima. Zastupljenost rijetkih DVT iznosi 10% svih DVT-a.¹ CVST se javlja najčešće u mlađih žena zbog jake povezanosti s trudnoćom i kontracepcijom. Splanhička venska tromboza (SVT) često je povezana uz cirozu jetre, mijeloproliferativne neoplazme (JAK2 V617F pozitivne), paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju (PNH), autoimune bolesti (npr. Behçetova bolest), upalne bolesti crijeva, zloćudne bolesti. Okluzija vena mrežnice ili retine (RVO („retinal vein occlusion“)) obuhvaća centralnu venu i ogranke što dovodi do intraokularnog porasta tlaka ili glaukoma a najvažniji su rizični čimbenici arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija.^{2,3}

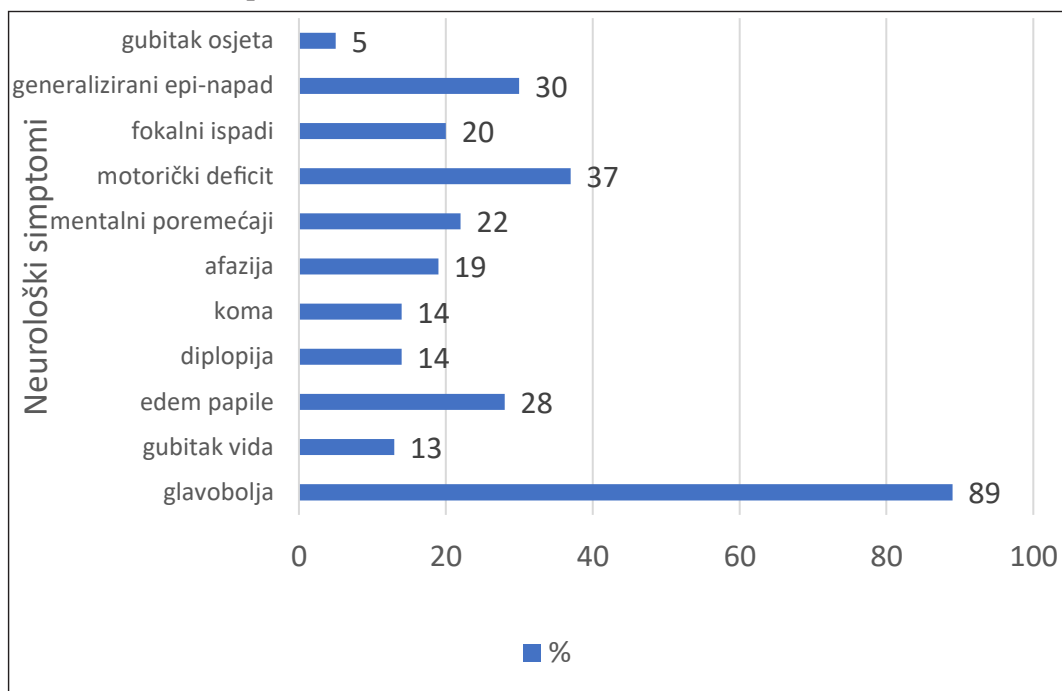
Cilj ovog rada je istaknuti čimbenike rizika i terapijske mogućnosti liječenja rijetkih DVT s kojima se i hematolozi u svakodnevnom radu susreću u novonastalim okolnostima COVID-19 pandemije.

1. Tromboza cerebralnih vena i venskih sinusa

Raniji podatci ukazuju na nisku incidenciju tromboza cerebralnih vena i venskih sinusa ili CVST (engl. „cerebral venous and sinus thrombosis“) 3 – 4 na milijun stanovnika, dok novije spoznaje govore o višoj incidenciji 13 – 16 na milijun stanovnika ponajprije zahvaljujući sve većoj primjeni neuroradiološke dijagnostike (u prvom redu magnetne rezonance ili MR). Često su zahvaćena ≥ 2 cerebralna sinusa te se češće javlja u žena (do 3 puta).^{4,5,6} CVST je najčešće uzrokovana s više čimbenika rizika, koji se često preklapaju, i navedeni su u tablici 1.^{7,8}

Prosječna dob pojavnosti kod žena je 34 godine, dok je kod muških 42 godine a prosječna dob pojavnosti niža je značajno od dobi kad se javlja cerebrovaskularni inzult.

Slika 1. Najčešći neurološki simptomi/znakovi kod CVST



Tablica 1. Rizični čimbenici za CVST⁸

Uzroci tromboza cerebralnih vena i sinusa	
Genetski permanentni čimbenici	Nasljedna trombofilija: manjak proteina S, proteina C manjak antitrombina, mutacija FII protrombin i/ili FV Leiden
Stečeni permanentni čimbenici	Antifosfolipidni sindrom Autoimune bolesti (Behcetova bolest, SLE (sistemski eritemski lupus)) Upalne bolesti crijeva, PNH, anemija srpastih stanica, beta -talasemija
Tranzitorni čimbenici	Oralni kontraceptivi Trudnoća, porod, opstetričke traume, komplikacije (geestacijski dijabetes, preeklampsija) Infekcije, sepse Maligne bolesti glave i solidni tumori Mehanički uzroci (trauma glave, neurokirurški zahvati, lumbalna punkcija, kateterizacija jugularne vene) Teška dehidracija Lijekovi (L-asparaginaza)

Sistematskim pregledom literature i meta-analiza opisano je 57 bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom tijekom 2020 i CVST. Simptomi se najčešće događaju 13 dana od početka akutne respiratorne bolesti. U 67% slučajeva opisani su CVST na više lokalizacija, dok je duboki venski sustav zahvaćen u 37%, intraparenhimsko krvarenje kod 42%. Predisponirajući čimbenici nađeni su kod 31% bolesnika. Koristili su se podaci 34331 bolesnika te je učestalost CVST kod hospitaliziranih bolesnika sa SARS-CoV-2 iznosila 0,08%.⁹

Opservacijska studija koja je pratila pojavnost CVST na milijun cijepljenih nakon primjene četiri različite COVID-19 vakcine (Tozinameran (Pfizer-Biontech), CX-024414 (Moderna), CHADOX1 NCOV-19 (AstraZeneca), iAD26.COV2.S (Janssen)) te je pokazala stopu CVST od 1.92 (95% [CI], 1.71-2.12) za Pfizer- Biontech; 5.63 (95% CI, 4.74-6.64) za Modernu, 21.60 (95% CI, 20.16-23.11) za Astru Zenecu i 11.48 (95% CI, 9.57-13.67) za Janssen.¹⁰

Ranije meta-analize pokazale su da je liječenje niskomolekularnim heparinom (LWMH) ili nefrakcioniranim (UFH) u akutnoj fazi sigurno i učinkovito te ne povisuje rizik od intrakranijskog krvarenja.^{11, 12} UFH s kraćim poluvijekom i dostupnim antidotom (protamin-sulfat) lijek je izbora kod teže kliničke slike i ukoliko su potrebne invazivni procedure. Endovaskularni zahvati s lokalnom trombolizom ili mehaničkom trombektomijom nose visoki rizik od intrakranijskog krvarenja (7,6%) i smrtnosti (9,2%).^{13,14} DECOMPRESS-2 registar analizirao je podatke 22 bolesnika koji su se podvrgnuli dekompresijskom neurokirurškom zahvatu, uz stopu

mortaliteta od 24%.¹⁵ Dugotrajna antikoagulantna terapija je u prvom redu za bolesnike s dokazanom teškom trombofilijom te solidnim ili hematološkim neoplazmama. Neprovoćirana CVST liječi se antikoagulantnom terapijom od 6 – 12 mjeseci, dok se sekundarni CVST s provocirajućim jasnim ali prolaznim faktorom liječi 3-6 mjeseci.¹⁶

2. Splanhnička venska tromboza (SVT)

Antikoagulantna terapija kod bolesnika sa splanhničkom venskom trombozom ili SVT (portalna, intra- ili ekstra-hepatična, tromboza lijenalne vene ili gornje mezenterične vene) primjenjuje se prema ACCP smjernicama samo kod simptomatskih bolesnika ili u asimptomatskim slučajevima ekstenzivne tromboze, progresije ugruška te kod maligne bolesti.¹⁷ Simptomatski bolesnici imaju dvostruko veći rizik od ponovne epizode tromboze u odnosu na rizik od krvarenja. Europsko društvo za vaskularnu kirurgiju preporuča primjenu heparina u prvoj liniji liječenja, nakon čega slijedi oralna antikoagulantna terapija. Tromboliza se razmatra kod bolesnika s ekstenzivnom trombozom i/ili kliničkim pogoršanjem usprkos antikoagulantnoj terapiji. Nema dovoljno podataka o usporedbi kateterom vođene i sistemske trombolize. Trajanje antikoagulantne terapije nije precizno određeno te varira od 3 mjeseca kod bolesnika s prolaznim faktorom rizika, dok je kod bolesnika s idiopatskom SVT, cirozom jetre, mijeloproliferativnim neoplazmama indicirana dugotrajna ili doživotna antikoagulantna terapija.^{11,18}

Međunarodna prospektivna studija koja je uključila 604 bolesnika sa SVT pokazala je stopu veli-

kih krvarenja od 3,8 /100 bolesnika godišnje, dok je rizik od tromboze iznosio 7,3/100 bolesnika godišnje. Nakon prekida antikoagulantne terapije rizik od ponovne tromboze višestruko se povećao 10,5/100 naspram riziku od krvarenja 1,0/100. Najviša stopa velikih krvarenja i tromboza opažena je kod bolesnika s cirozom jetre (10.0 i 11.3/100 bolesnika godišnje). Stopa rekanalizacije nakon godinu dana terapije antagonistom vitamina K (VKA) iznosila je 38%, 61%, 54% za portalnu, mezenteričku i trombozu lijenalne vene. Varikoziteti jednjaka u sklopu portalne hipertenzije i koagulopatija uslijed jetrene insuficijencije i ciroze ne predstavlja kontraindikaciju za antikoagulantnu terapiju.¹⁹

Za smanjenje rizika od krvarenja potrebno je liječiti varikozitete jednjaka neselektivnim beta -bloka-torom i/ili endoskopskom zahvatima (npr. Podvezivanje varikoziteta jednjaka). Ukoliko su vrijednosti

trombocita od 50-100.000 x 10⁹/L primjenjuje se pola terapijske doze DOAK- ili niskomolekularnog heparina, a ukoliko su između 30 i 50.000 x 10⁹ /L primjenjuje se samo jedna profilaktička doza najčešće niskomolekularnog heparina. Kod bolesnika sa SVT bez ciroze mogu se primjenjivati DOAC-i, dok je kod bolesnika s cirozom i koagulopatijom uslijed ciroze ipak jača preporuka na strani LWMH.^{11,20}

3. Tromboza vena mrežnice (RVO)

Tromboza vena mrežnice ili retinalnih vena (RVO, engl. „retinal vein occlusion“) drugi je po učestalosti uzrok gubitka vida. Dijeli se na centralnu okluziju retinalne vene (CRVO), hemicentralnu okluziju retinalne vene (HCRVO) te okluziju ograna-ka retinalne vene (BRVO). Povezanost trombofilije i RVO prikazana je u tablici 2.

Tablica 2. Povezanost trombofilije i tromboza vena mrežnice (RVO).

Trombofilija	Prevalencija u općoj populaciji	RVO prevalencija (95% CI)
F V Leiden mutacija	5%	6% (5 – 8%)
FII protrombin mutacija	2-3%	3% (2 – 4%)
Manjak antitrombina	<0,2%	1% (0 – 2%)
Manjak proteina C	0,2%	2% (0 – 3%)
Manjak proteina S	0-1%	2% (0 – 4%)
MTHFR heterozigot	33%	44% (39 – 48%)
MTHFR mut. homozigot	7 – 12%	13% (10 – 17%)
APL protutijela	1 – 10%	8% (5 – 12%)

Prema recentnim istraživanjima nasljedna trombofilija kao niti antofosfolipidni sindrom ne dovodi se u svezu s nastankom RVO. Smatra se da su primarni rizični čimbenici uznapredovala životna dob (OR 1,60 (1.30-1.84)), preboljeli srčani udar (OR 2.23 (1.09-4.55)), ranije preboljeli srčani moždani udar 2,07 (1.30 – 3.29), hiperlipidemija (OR 1.32(1.08-1.61)), arterijska hipertenzija 2.82 (2.13-3.75)) te šećerna bolest (OR 1.9 (0.52-2.70)).^{2,21,22}

U prvom redu preporuča se liječenje intravitrealnom primjenom anti -VEGF -lijekova, zatim su u drugoj liniji primjenjuju se intravitrealni kortikosteroidi, dok se u kasnijim linijama vrše kirurški zahvati odnosno primjena lasera. Dugotrajna antikoagulantna terapija nema jasnu preporuku. Studija koja je uspoređivala niskomolekularni heparin - LWMH (primjena 7 dana u punoj terapijskoj dozi, nakon toga 3 mjeseca pola doze) i acetilsalicilnu kiselinu pokazala bolju učinkovitost LWMH u smislu boljeg očuvanja vida / vidne oštine. Primjena LWMH ne

preporuča se u trajanju dužem od 3 mjeseca.

Potrebno je optimalno liječiti bolesti poput hipertenzije, dijabetesa i hiperlipidemije. Antiagregacijska terapija acetilsalicilnom kiselinom može doprinijeti pogoršanju vidne oštine (OR 2.24 (1.14 – 4.41)).^{20,23,24}

Testiranje na trombofiliju kod rijetkih DVT-a preporuča se u prvom redu za pojedine skupine bolesnika, mlađa životna dob, pozitivna obiteljska anamneza te ukoliko nije jasan provocirajući čimbenik. U današnje vrijeme valja misliti i na infekciju SARS-CoV-2 virusom te anti COVID-19 vakcinciju. Ukoliko postoje jasni drugi rizični čimbenici za DVT koji ne odlučuju o trajanju liječenja, ostaje upitno testiranje na trombofiliju. U obzir valja uzeti sljedeće genetske promjene (mutirani homozigot za FV Leiden, mutirani homozigot za FII protrombin, manjak proteina S, proteina C i antitrombina ili kombinirana mutacija FV Leiden i FII protrombin),

kao i antifosfolipidni sindrom.

Također bolesnici koji su heterozigoti za FII protrombin ili FV Leiden imaju blaži oblik trombofilije a imaju korist od produžene antikoagulantne terapije. Ne postoji jasna povezanost između trombofilije i tromboze retinalne vene.^{11,20}

Direktni oralni antikoagulansi (DOAK) u rijetkim venskim trombozama.

Faza 3 u randomiziranim kliničkim istraživanjima s različitim DOAC-ima nisu uključivala bolesnike s neobičajenim ili rijetkim DVT. Postoje ograničeni podaci iz 7 serija bolesnika s 44 bolesnika liječenih od CVST (od 3 – 19 mjeseci) sa stopom parcijalne rekanalizacije od 80% bez krvarenja. U tijeku su 5 kliničkih ispitivanja koja uključuju DOAK-e u liječenju CVST. Jedna studija koja je uspoređivala rivaroksaban 10 mg vs. varfarin u SVT pokazala je veću učinkovitost i sigurnost rivaroksabana.

Druga serija od 92 bolesnika pokazala je 4 slučaja velikog gastrointestinalnog krvarenja, a 2 slučaja ponovne SVT. U tijeku je pilot prospektivna jednostruka studija s rivaroksabanom kod bolesnika s SVT i bez ciroze. (www.clinicaltrials.gov as #NCT02627053).^{11,25}

Literatura:

1. Ageno W, Dentali F, Pomero F, et al. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome. *Thromb Haemost.* 2017;117(4):794-800.
2. Garcia-Horton A, Al-Ani F, Lazo-Langner A. Retinal vein thrombosis: The Internist's role in the etiologic and therapeutic management. *Thromb Res.* 2016 Dec;148:118-124
3. De Stefano V, Martinello I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med.* 2010;5(6): 487 – 494.
4. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1791-8.
5. Ferro JM, Canhão P, Stam J, et ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004 Mar;35(3):664-70.
6. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. *Stroke.* 2016;47(9):2180-2.
7. Zuurbier SM, Hiltunen S, Lindgren E, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Older Patients. *Stroke.* 2018;49(1):197-200.
8. Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2018;16(10):1918-1931.
9. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3478-3490.
10. Abbattista M, Martinelli I, Peyvandi F. Comparison of adverse drug reactions among four COVID-19 vaccines in Europe using the EudraVigilance database: Thrombosis at unusual sites. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2554-2558.
11. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. *Blood.* 2020;135(5):326-334.
12. Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, et al. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD002005.
13. Ghandehari K, Riasi HR, Nouredine A, et al. Safety assessment of anticoagulation therapy in patients with hemorrhagic cerebral venous thrombosis. *Iran J Neurol.* 2013;12(3):87-91.
14. Dentali F, Squizzato A, Gianni M, et al. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *Thromb Haemost.* 2010;104(5):1055-1062.
15. Theaudin M, Crassard I, Bresson D, et al. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis? A series of 12 patients. *Stroke.* 2010;41(4):727-731.
16. Ferro JM, Bousser MG, Cahao P, et al. European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2017; 24(10): 1203-1213.
17. Kearon C, Aki EA, Cornerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2021;141(2 suppl): e419S-e496S.
18. Björck M, Koelemay M, Acosta S, et al. Esvs Guidelines Committee. Editor's choice – management of the disease of mesenteric arteries and veins: clinical practice guidelines of the ESVS. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(4): 460-510.
19. Ageno W, Riva N, Schulman S, et al Long-term clinical outcomes of splanchnic vein thrombosis results of an international registry. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9): 1474 – 1480.
20. Ageno W, Beyer – Westendorf J, Garcia DA, et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):129-143.
21. Raslan OM, Lazo-Langner A. Treatment of retinal vein thrombosis: what about anticoagulants? *Minerva Med.* 2021. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07474-7.
22. Lazo-Langner A, Hawel J, Ageno W, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Haematologica.* 2010 Sep;95(9):1587-93.
23. Belcaro G, Dugall M, Bradford HD, et al. Recurrent retinal vein thrombosis: prevention with Aspirin, Pycnogenol®, ticlopidine, or sulodexide. *Minerva Cardioangiol.* 2019;67(2):109-114.
24. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, et al. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion. A randomized, double blind, controlled study. *Thromb Res.* 2010;125(2): 137-141.
25. Janczak DT, Mimier MK, McBane RD, et al. Rivaroxaban and apixaban for initial treatment of acute venous thromboembolism of atypical location. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(1):40-47.

Sastanak Radne skupine za benigne hematološke bolesti Krohema u Opatiji

Dražen Pulanić

*Odjel za hemostazu i trombozu te benigne bolesti krvotvornog sustava, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb
Voditelj Radne skupine za benigne hematološke bolesti Krohema*

U Opatiji je u hotelu Admiral 17. i 18. rujna 2021. održan sastanak Radne skupine za benigne hematološke bolesti Krohema. Sastanak je održan u hibridnoj formi; održao se uživo, a sva predavanja su bila istovremeno dostupna i virtualno preko *zoom* platforme svim registriranim sudionicima, što je omogućilo većem broju kolega virtualno praćenje sastanka s mogućim *on-line* raspravljajem. Nekoliko predavača je također svoja predavanja održalo *on-line* iz udaljenih centara.

Sastanak je bio podijeljen tematski u dvije cjeline: petak 17. rujna bio je posvećen bolestima trombocita a subota 18. rujna anemijama i drugim nemalignim hematološkim bolestima. Na sastanku je sudjelovalo ukupno 54 sudionika, dijelom virtualno *on-line* a dijelom uživo. Predavači su bili hematolozi iz velikog broja hrvatskih hematoloških centara.

Tako je u petak 17. rujna nakon otvaranja i uvodnih riječi doc. dr. sc. Dražena Pulanića (KBC Zagreb) prof. dr. sc. Toni Valković (KBC Rijeka) govorio o diferencijalnim dijagnozama imunostne trombocitopenije (ITP), doc. dr. sc. Zravko Mitrović iz KB Dubrava o azatioprinu u liječenju ITP-a i drugih autoimunostnih citopenija, a dr. Goran Rinić iz KBC Sestre Milosrdnice o ciklofosfamidu u liječenju kroničnog ITP-a kroz prikaz bolesnika. Dr. sc. Davor Galušić iz KBC Split prikazao je nove terapijske opcije u ITP-u a dr. sc. Inga Mandac Smoljanović iz KB Merkur prijedlog presječne studije o prvim pregledima trombocitopenija u hematološkim ambulancama/dnevnim bolnicama. Nakon stanke slijedio je drugi dio o trombotičnoj trombocitopeničnoj purpuri (TTP): dr. Martina Morić Perić iz OB Zadar prikazala je bolesnika s TTP-om, dr. sc. Desiree Coen Herak iz KBC Zagreb je zajedno s doc. dr. sc. Marijom Miloš (KBC Zagreb) prikazala iskustva KBC Zagreb u određivanju aktivnosti ADAMTS13, a doc. dr. sc. Dražen Pulanić iz KBC Zagreb iznio je prijedlog smjernica za TTP.

Subotu 18.9. je započela dr. sc. Inga Mandac Smoljanović (KB Merkur) s uvodnim izlaganjem o tajnama malih crvenih stanica. Zatim je doc. dr. sc.

Vlatka Periša iz KBC Osijek govorila o intraven-skoj ili peroralnoj nadoknadi željeza u sideropeničnoj anemiji u trudnoći, prim dr. sc. Mirta Mikulić iz KBC Zagreb o diferencijalno dijagnostičkim dilemama u aplastičnoj anemiji a doc. dr. sc. Ana Boban iz KBC Zagreb o paroksizmalnoj noćnoj hemoglobinuriji. Prim. dr. sc. Mirela Raos iz KBC Zagreb prikazala je iskustva KBC Zagreb u dijagnostici i liječenju autoimunostnih hemolitičkih anemija od 2014. do 2020. godine, a dr. sc. Marijo Vodanović (KBC Zagreb) završne analize presječne studije prvih pregleda anemija u hematološkim ambulancama/dnevnim bolnicama. U završnom dijelu je dr. sc. Ivan Krečak iz OB Šibenik prikazao rezultate studije o sekundarnim eritrocitozama iz više hematoloških centara, a dr. Hrvoje Holik iz OB Slavonski Brod hematološke komplikacije nakon cijepljenja protiv SARS-COV2 u Slavanskom Brodu.

Nakon svakog predavanja slijedila je zanimljiva rasprava, u koju su se uključivali računalima i virtualno prisutni kolege. Povjerenstvo za medicinsku izobrazbu liječnika Hrvatske liječničke komore kategoriziralo je i bodovalo skup koji je kategoriziran kao domaći simpozij te je aktivnim sudionicima dodijeljeno 8 bodova, a pasivnim sudionicima 7 bodova.

Sastanak je održan u ugodnom i vedrom raspoloženju, potaknuvši brojne nove inicijative. Tako se uz rekapitulaciju postojećeg znanja, prijedloge novih studija, prikaze novih terapijskih modaliteta, izrade novih smjernica, također raspravljalo o potrebi izrade baze benignih hematoloških bolesti Krohema, na čemu će ova Radna skupina raditi u predstojećem razdoblju.

Svakako je potrebno istaknuti i zahvaliti se brojnim sponzorima koji su poduprli održavanje ovog sastanka, za koji se nadamo da će se ponoviti iduće godine.

Liječenje boli u hematoloških bolesnika

Dejan Strahija¹, Vlasta Orlić Karbić², Tihana Friščić Mutić³, Nika Popović¹,
Karla Mišura Jakobac⁴, Martina Marjanović⁵, Frane Valković⁶, Igor Aurer⁷, Toni Valković⁸

¹Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, OB Varaždin

²Klinika za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, KBC Rijeka; Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

³Odjel za opću internu medicinu, internističku onkologiju i hematologiju, OB Karlovac

⁴Zavod za hematologiju, KB Merkur

⁵Služba internističkih djelatnosti, OB Bjelovar

⁶Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

⁷Zavod za hematologiju, KBC Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁸Zavod za hematologiju, KBC Rijeka; Medicinski fakultet i Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

1. Bol i vrste boli

Bol je multidimenzionalno neugodno senzorno i emotivno iskustvo povezano s emocionalnim i kognitivnim funkcijama, a posljedica je prijetećeg ili nastalog oštećenja tkiva¹. Jedan je od najvažnijih čimbenika koji direktno utječu na kvalitetu života bolesnika¹. Na temelju rezultata istraživanja smatra se da 30-80% bolesnika s hematološkim malignitetima u nekoj fazi bolesti trpi bolove². Najčešće se javlja u bolesnika s multiplim mijelomom, akutnom leukemijom te u bolesnika s limfomima velike tumorske mase. Osim bolešću, bol može biti uzrokovana i bolnim procedurama (biopsija i punkcija koštane srži, lumbalna punkcija) te samim liječenjem osnovne bolesti.

Pojava i intenzitet boli ovisi o vrsti bolesti, načinu liječenja i fazi bolesti³. Gotovo 40% bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom trpi bolove pri postavljanju dijagnoze^{4,5}, a čak 76% bolesnika trpi bolove u terminalnoj fazi akutne mijeloidne leukemije⁶. Posljednja tri mjeseca života 86% bolesnika sa multiplim mijelomom i 83% sa limfomima i akutnim leukemijama pati zbog bolova⁷. Odgovarajuća kontrola boli postignuta je samo u polovine bolesnika što značajno narušava kvalitetu života^{3,8}. Dijagnostički postupci u približno 75% pacijenata uzrokuju akutnu bol².

Zbog prirode bolesti i specifičnog liječenja bolesnici s hematološkim zloćudnim bolestima često trpe istovremeno različite tipove boli⁹⁻¹⁵. Među bolesnicima koji su hospitalizirani zbog hematoloških bolesti u više od trećine prisutan je neki od specifičnih bolnih sindroma⁴. Najčešći izvor boli je skelet. Osteolize, patološke frakture te infiltracija koštane srži uzrok su boli kod koje prednjače bolesnici s multiplim mijelomom. Mukozitis je također uzrok intenzivnih bolova, a od ostalih uzroka spominju se

bolovi uzrokovani visceralnim, mukoznim i kožnim infiltracijama tumora te pritiskom na periferne živce i leđnu moždinu, kao i bol zbog organomegalije.

Bol se prema trajanja dijeli na akutnu i kroničnu, a neurobiološki na nociceptivnu (somatsku i visceralnu bol) te neuropatsku bol (perifernu i centralnu) (Tablica 1). Akutna bol nastaje kao posljedica novonastalog oštećenja tkiva, dok kronična bol traje duže od 3-6 mjeseci, a posljedica je dugotrajnog i neizlječenog oštećenja tkiva ili organa.

Nociceptivna bol nastaje kao posljedica direktnog podražaja živčanih završetaka (nociceptori). Nociceptivna je bol somatska, može biti površinska ili duboka, najčešće je kontinuirana i dobro lokalizirana. U hematoloških pacijenata površinska bol je najčešće uzrokovana ulkusima kože i mukozitisom, a duboka infiltracijom koštane srži, destrukcijom kosti, kompresijom limfnih čvorova, infiltracijom meninge te dijagnostičkim postupcima (npr. biopsijom i punkcijom kosti)². Nociceptivna visceralna bol nastaje nužno uslijed ozlijede organa, difuzna je i slabo lokalizirana. Najčešće je uzrokovana kompresijom ili infiltracijom visceralnih organa, njihovim povećanjem, gastrointestinalnim mukozitisom, cistitisom, a može biti i jatrogena (npr. pankreatitis kod primjene L. asparaginaze, konstipacija)². Neuropatska bol nastaje oštećenjem živčanog tkiva perifernog ili centralnog živčanog sustava². Bol je kontinuirana ili paroksizmalna izrazito jakog intenziteta. Neuropatska bol karakterizirana je hiperalgezijom i alodinijom. Hiperalgezija je povećana bolna osjetljivost na nociceptivni podražaj, a alodinija je bolna reakcija na ne-nociceptivni podražaj, što znači da podražaj nježnim dodiranjem ili toplinom može izazvati osjet jake boli. Periferna bol može biti posljedica same bolesti (npr. amiloidoza), javiti se kao posljedica liječenja infektivnih komplikacija

(postherpetična neuralgija), a može biti i neuralgija izazvana lijekovima². Centralna neuropatska bol nastaje kompresijom spinalnog kanala ili infiltracijom centralnog živčanog sustava^{2,16,17}. Poseban oblik boli koji se javlja u hematoloških pacijenata je probijajuća bol, kratkotrajna je intenzivna, javlja se spontano ili je provocirana pokretom u bolesnika koji imaju zadovoljavajuće liječenu kroničnu bol^{2,18}. Funkcionalna bol izdvaja se od svih dosad navedenih vrsta boli jer se kod nje ne može odrediti niti točan mehanizam nastanka, niti točan uzrok boli². Miješana bol je kombinacije svih uzroka i nociceptivne i neuropatske boli.

Tablica 1. Vrste boli te najčešći razlozi njihovog javljanja u hematoloških bolesnika.

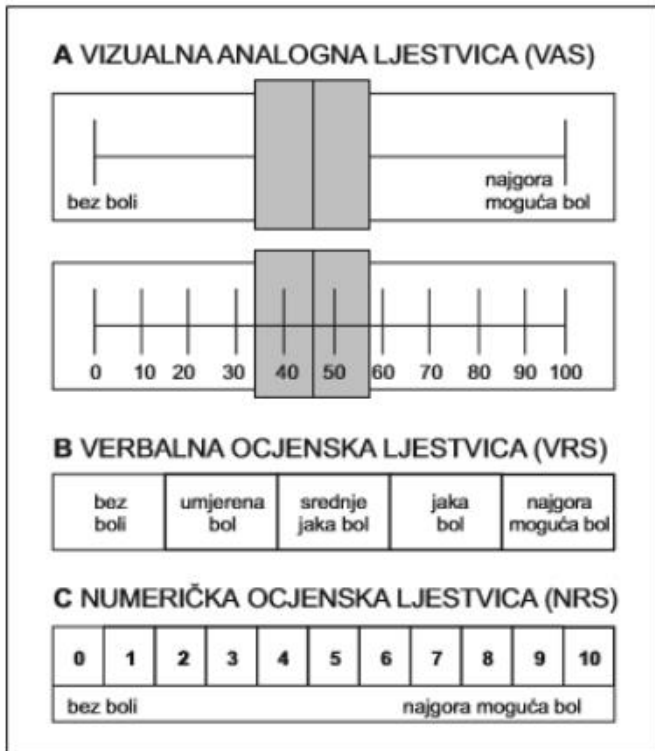
NOCICEPTIVNA BOL	POVRŠINSKA SOMATSKA BOL	- ulkus kože - mukozitis
	DUBOKA SOMATSKA BOL	- infiltracija koštane srži - osteoliza i frakture kod mijeloma - ekstralimfatička i ekstralimfatička infiltracija - glavobolje kod infiltracije meninge - apscesi, pleuritisi - celulitisi, tromboza dubokih vena - biopsija i punkcija kosti
	VISCERALNA BOL	- infiltracija i kompresija visceralni organa (limfni čvorovi ili organomegalija) - gastrointestinalni mukozitis - perianalna infekcija - cistitis - jatrogeni pankreatitis, jatrogena konstipacija
NEUROPATSKA BOL	PERIFERNA	- pareza pleksusa (infiltracijom ili kompresijom) - postherpetička neuralgija - taloženje amiloida - neuralgija izazvana lijekovima - periferna neuropatija
	CENTRALNA	- kompresija spinalnog kanala - infiltracija središnjeg živčanog sustava
PROBIJAJUĆA BOL	VISCERALNA	- spazmi - tenezmi
	SOMATSKA	- mišićni spazmi
KOMBINIRANA (MIJEŠANA) BOL		- kombinacije svih uzroka i neuropatske i nociceptivne boli
FUNKCIONALNA BOL		/

2. Procjena jačine boli

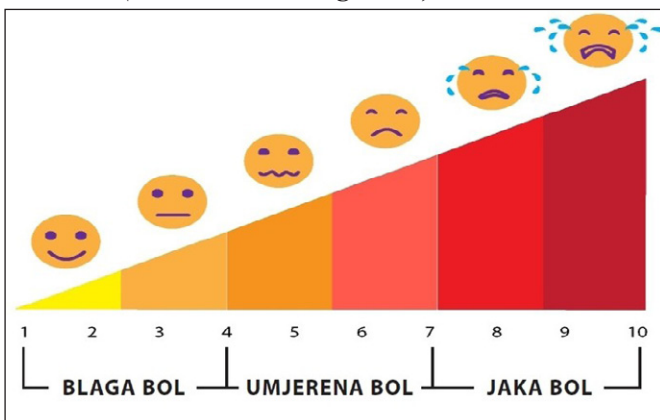
Obzirom na raznolike terapijske opcije važna je u svakog bolesnika pravilna i pravovremena detekcija te procjena jačine boli. Opća procjena boli provodi se obavezno u svakog bolesnika koji navodi prisustvo bolova prilikom svakog posjeta/pregleda i veoma je važna njena stalna reevaluacija. U kliničkoj praksi koristi se nekoliko alata za procjenu težine boli. Najčešće su to vizualno analogna skala (VAS), vizualna Wong-Baker skala, verbalna ocjenska ljestvica (VRS) te numerička ocjenska ljestvica (NRS)^{2,10,19}. (Slika 1., Slika 2.) One se baziraju na pacijentovoj samoevaluaciji boli putem facijalnih ekspresija ili brojčanom procjenom od 1-10 gdje je 1 blaga bol, a 10 izrazito jaka bol^{2,19}. Navedene ljestvice neadekvatne su za procjenu neuropatske boli. U procjeni boli od strane liječnika često se koristi FAS skor (*od engl. FAS score – The Functional Activity Scale Score*) u kojem se ocjenjuju aktivnosti bolesnika na temelju kojih se procjenjuje bol. Opisuju se tri razine fizičke aktivnosti; A- nema ograničenja fizičke aktivnosti zbog bolova, B- manje ograničenje aktivnosti bolesnika, osjeća umjerenu do snažna bol; C- značajno ograničenje fizičke aktivnosti zbog jakih bolova^{20,21}.

U procjeni neuropatske boli preporučuje se neurofiziološka obrada te uporaba upitnika o boli (LAN-SS, DN4). Objektivne metode otkrivanja uzroka boli uključuju različite dijagnostičke metode (konvencionalne radiološke, kompjuterizirana tomografija, magnetska rezonanca, PET/CT, scintigrafija, elektromiografija)^{17,22}. Veoma je važna redovita procjena učinka analgetske terapije kod svakog pregleda bolesnika te eventualna korekcija ukoliko dolazi do novih komplikacija ili progresije bolesti. Kod akutne ili probijajuće boli procjena jačine radi se nakon svake intervencije u liječenju sve dok se ne postigne zadovoljavajuća analgezija, dok se kod kronične boli procjena učinkovitosti može raditi jednom dnevno ili rjeđe.

Slika 1. Vizualno analogna ljestvica, Verbalna ocjenska ljestvica, Numerička ljestvica.



Slika 2. Vizualna skala za procjenu boli – VAS (Visual Analog Score) i numerička skala za procjenu boli NRS (Numerical Rating Scale).



3. Opći principi liječenja boli i analgetici

Bol je simptom koji se mijenja i razvija, stoga i liječenje boli mora biti dinamično i prilagođeno odgovoru i potrebama pacijenta¹². Uklanjanje boli je jedan od osnovnih ciljeva u liječenju boli kod hematoloških bolesnika. Dobra kontrola boli poboljšava kvalitetu života pacijenta što u konačnici poboljšava i ukupni ishod liječenja. Pacijenti koji boluju od maligne bolesti pate zbog simptoma vezanih uz samu malignu bolest, ali i pridruženih psiholoških tegoba koje mogu pojačati percepciju boli. Nezadovoljavajuće kontrolirana bol može pojačati psihološke tegobe¹⁰. U liječenju je važan multidisciplinarni pristup kako farmakološkim metodama tako i ne-farmako-

loškim metodama koje uključuju psihoterapiju, kirurške i ortopedske zahvate, radioterapiju, fizikalnu terapiju te alternativne oblike liječenja (meditacija, akupunktura i sl.)^{1,9-12}. Jedan od temeljnih principa u liječenju boli je dobra informiranost pacijenta i njegove obitelji o mogućoj pojavi boli vezanoj uz samu bolest, ali i uz liječenje te dijagnostičke postupke. Pacijentu je potrebno ukazati na važnost pravovremenog liječenja boli te ga educirati o važnosti prijave boli, o procjeni učinkovitosti propisane terapije i nuspojavama te ih poticati da zauzmu aktivnu ulogu u liječenju¹⁰. Pri svakom pregledu potrebno je procijeniti bol što podrazumijeva procjenu njezina intenziteta, (procjenu učiniti jednom od ranije navedenih skala za procjenu boli) i karaktera boli, prisutnost probijajuće boli te kako je pacijent zadovoljan kontrolom i liječenjem boli. Ukoliko se pacijent žali na novonastalu bol ili se bol pojačava, treba razmotriti dodatne dijagnostičke testove kako bi se isključilo radi li se o hitnom stanju (kao što je primjerice fraktura kosti, prodor tumora u leđnu moždinu i mozak, infekcija, opstrukcija ili perforacija crijeva), relapsu bolesti i sl.^{11,12}. Cilj je postići zadovoljavajuću kontrolu boli analgeticima s minimalnim brojem nuspojava, a u liječenju je važan individualni pristup svakom pacijentu. Kod akutne jake boli ili „bolne krize“ potrebno je razmotriti hospitalizaciju pacijenta kako bi se reevaluirao uzrok boli i odredilo daljnje liječenje⁹.

Terapiju boli treba odrediti ovisno o vrsti i jačini boli. Liječenje boli smatramo zadovoljavajućim ukoliko je bol NRS 3 ili manje¹¹. Liječenjem nastojimo postići četiri glavna cilja koja nazivamo „4A“ (od engleske skraćenice koja se odnosi na početna slova ciljeva), a to su optimalna analgezija, optimalna dnevna aktivnost, smanjenje nuspojava te izbjegavanje nepravilnog uzimanja lijekova⁹.

Liječenje boli se provodi sukladno „trostupanj-skoj ljestvici“ Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Blaga se bol liječi neopioidnim analgeticima kao što su paracetamol ili nesteroidni protuupalni lijekovi/nesteroidni antireumatici (NSAR), ako bol perzistira ili se pojačava u drugom stupnju se uvodi blagi opioid u kombinaciji s neopioidnim analgeticima, a u trećem stupnju bol se liječi jakim opioidnim analgeticima u kombinaciji s neopioidnim analgeticima. Adjuvantni lijekovi, ukoliko su potrebni, primjenjuju se na svim stepenicama¹. Obzirom da se u trostupanj-skoj analgoscakali postupno prelazi s jedne na drugu stepenicu što može biti neučinkovito ukoliko se radi o bolesniku s brзом progresijom bolova u

kojeg je potrebna brza titracija analgetika, u takvom slučaju preporuča se koristiti „analgetski lift“⁴¹. U shemi „analgetskog lifta“ bol se liječi neopioidnim analgetikom i niskim dozama jakih opioida uz titraciju doze na zahtjev pacijenta.

Ovisno o razini trenutne boli prilagođavamo vrstu i dozu analgetika. Preporučljivo je davanje analgetika u točno propisanim intervalima (na sat), ako je moguće peroralno. Ne preporuča se davati dva lijeka iz iste farmakološke skupine i iste farmakokinetike¹¹.

NCCN (od engl. *National Comprehensive Cancer Network*) smjernice za liječenje boli u bolesnika sa zloćudnim bolestima preporučuju započeti liječenje blage boli (NRS 1-3) neopioidnim lijekovima (paracetamolom ili NSAR) te adjuvantnom terapijom, a ukoliko to nije dovoljno preporuča se uvesti kratkodjelujuće opioidne analgetike uz prevenciju nuspojava. Kod umjereno jake i jake boli preporuča se dodatno titrirati kratkodjelujuće opioide te kod stabilne boli konvertirati u dugodjelujuće pripravke.

Probijajuća bol je najčešće umjereno jaka ili jaka, iznenadna, brzo nastaje i relativno kratko traje (do 30 min)^{10,12}. U algoritmu liječenja probijajuće boli prvo moramo isključiti ima li pacijent osnovnu bol koja se definira kao perzistentna bol u trajanju duljem od 12 sati/dan tijekom proteklog tjedna. Ukoliko ima osnovnu bol potrebno je utvrditi je li ona učinkovito kontrolirana što znači da je pacijent bez boli ili je prisutna blaga bol više od 12 sati /dan. Ako je osnovna bol dobro kontrolirana i unatoč tome pacijent ima tranzitorne egzacerbacije boli tada možemo postaviti dijagnozu probijajuće boli^{11,12}. Potrebno je razlikovati probijajuću bol od boli koja se javlja zbog smanjivanja koncentracije lijeka na kraju djelovanja doze lijeka (tzv. *“end-of-dose-failure”*)^{23,24}. U liječenju probijajuće boli preporuča se propisivanje kratkodjelujućeg opioidnog analgetika u dozi koja iznosi 10-20% doze dugodjelujućeg opioida uzetog u protekla 24 sata u regularnim intervalima za liječenje osnovne boli. Kontinuirana potreba za kratkodjelujućim opioidom može značiti da je potrebno povećanje doze opioida koji se uzima redovito u regularnim intervalima. Također se, osim kratkodjelujućeg opioida mogu upotrebljavati i brzodjelujuće formulacije (transmukozni fentanil) koji se preporuča kod opioid tolerantnih pacijenata. Primjenu kratkodjelujućih opioida potrebno je uvijek započeti s najnižom dostupnom dozom i zatim ju titrirati do zadovoljavajućeg učinka⁹.

4. Vrste analgetika, doziranje i najčešće nuspojave

4.1. Opioidni analgetici

Opioidi svoj učinak ostvaruju putem opioidnih receptora koji se nalaze u mozgu, leđnoj moždini i perifernim nociceptorima. Postoje tri grupe opioidnih receptora (OPR). Mi (μ) ili OPR1 receptori putem kojih se ostvaruje supraspinalna analgezija, ali i respiratorna depresija, mioza, mučnina i povraćanje, euforija, psihička i fizička ovisnost i hipomotilitet crijeva. Nadalje, kapa (κ) ili OPR2 receptori putem kojih se ostvaruje spinalna i visceralna analgezija i konačno delta (δ) ili OPR3 koji pojačavaju aktivnost μ receptora, a time i supraspinalnu i spinalnu analgeziju. Ovisno o tome kakav učinak imaju vezivanjem na receptore, opioidne lijekovi dijele na agoniste (morfin, fentanil), djelomične agoniste (buprenorfin, pentazocin) i antagonist (nalokson). Agonisti se vežu na receptore srednjim do visokim afinitetom, a ako se upotrebljavaju u odgovarajućoj dozi dovode do maksimalnoga učinka. Djelomični agonisti vežu se na receptore visokim afinitetom, ali ih ne aktiviraju potpuno i zato u malim dozama ostvaruju rastući učinak do točke u kojoj povećanje doze nema analgetskoga učinka ili ga čak umanjuje. Antagonisti se vežu za receptore visokim afinitetom i istiskuju agoniste s receptora. Kada se opioidi dugotrajno koriste mogu se razviti tolerancija i ovisnosti. Toleranciju opisujemo kao stanje u kojem se ponovnim primjenama opioidnih analgetika javlja postupno smanjenje njihova učinak pa je za jednak učinak potrebno primjenjivati sve višu dozu lijeka¹³. Uz toleranciju se javlja i tjelesna ovisnost, pri čemu nastaje sindrom ustezanja kod prekida primjene lijeka¹³. U nekih bolesnika koji su na dugotrajnoj opioidnoj terapiji može doći do opioidne hiperanalgezije. Radi se o povećanoj osjetljivosti na bolni podražaj ili čak bolnoj senzaciji podražaja koji nisu bolni (alodinija). Liječenje opioidne hiperanalgezije provodi se rotacijom opioida, postupnim ukidanjem opioida i primjenom NMDA antagonista¹³.

Opioidi su lijekovi koji se primjenjuju u liječenju umjereno jake i jake boli^{2,9,10}. Dijele se na slabe, srednje jake i jake. Slabi opioidi su kodein i tramadol, srednje jaki je buprenorfin, a jaki morfin, oksikodon, hidromorfon i fentanil^{2,11}. Odgovarajuća doza opioida je najniža doza lijeka koja zadovoljavajuće kontrolira bol i povećava sposobnost normalnog funkcioniranja između primjene lijeka bez uzrokovanja ozbiljnijih nuspojava⁹. Ukoliko je moguće preporučuje se uvijek primjenjivati peroralne lijekove, a ukoliko nije moguća peroralna primjena, tada se opioid može primijeniti transdermalno, subkutano

ili intravenski. Transdermalna primjena se preporuča u pacijenata sa stabilnom boli¹¹. Titracija je uvođenje jakog opioida u terapiju prema prethodnom opioidnom statusu oboljelog i izvodi se kada je skor boli jednak ili veći od 4 te kod nekontrolirane boli. Titraciju izvodimo kratkodjelujućim peroralnim ili intravenskim morfijem¹¹.

NCCN smjernice za liječenje boli u bolesnika s malignim bolestima preporučuju kod peroralne primjene započeti liječenje s 5-15 mg kratkodjelujućeg morfija ili ekvivalenta. Učinkovitost i nuspojave treba procijeniti nakon 60 minuta. Ukoliko je bol jednako jaka ili se pojačala potrebno je povećati dozu za 50-100%, a ukoliko se smanjila, ali nije zadovoljavajuće kontrolirana ponoviti istu dozu te u oba slučaja nakon 2-3 ciklusa terapije ponoviti procjenu i prema potrebi, ovisno o razini boli, titrirati dozu i razmotriti uvođenje odgovarajuće terapije. Ukoliko je bol zadovoljavajuće kontrolirana nastaviti s odgovarajućom dozom 24 sata, a nakon toga ukoliko bol perzistira uvesti primjenu analgetika u redovitim intervalima uz terapiju za probijajuću bol. Kod umjerene i jake boli ukoliko se daljnjom titracijom doze ne postiže zadovoljavajuća kontrola boli potrebno je razmotriti rotaciju opioida, a ako je intenzitet boli slabiji (NRS 0-3) treba razmisliti o postupnom smanjenju ili ukidanju opioidne terapije. Kod intravenske primjene započeti liječenje s 2-5 mg morfija ili ekvivalenta. Učinkovitost i nuspojave procjenjujemo nakon 15 minuta. Kod pacijenata koji su ranije primali opioide (tzv. opioid tolerantni pacijenti) titracija se započinje s 10 – 20 % bazičnog opioida uzetog unutar prethodna 24 sata konvertiranog u peroralni ili intravenski morfij. Procjena nuspojava i učinka te daljnje postupanje je jednako kao i kod opioid naivnih pacijenata⁹.

Po postizanju zadovoljavajuće analgezije doza brzodjelujućeg opioda kojom se postiže zadovoljavajuća kontrola bolova tijekom 24 sata prevodi se u dozu dugodjelujućeg oblika. Kontinuirana, kronična bol liječi se dugodjelujućim opioidima propisanim u regularnim vremenskim intervalima uz dodatak analgetika za probijajuću bol ako je potrebno^{9,11}. Ukoliko se želi smanjiti ili je indicirano smanjiti dozu, primjerice kod nuspojava, a VAS je manji od 4, doza opioida se smanjuje za 10-25% uz praćenje ponovne pojave bolova ili simptoma ustezanja^{9,11}.

4.1.1. Konverzija opioida

Konverziju opioida izvodi se tako da odredimo dozu opioida koju je pacijent uzeo unutar prethodna 24 sata, a koja je zadovoljavajuće kontrolirala bol

i izračunamo ekvivalentsku dozu novog opioida. Ako je bol bila zadovoljavajuće kontrolirana prethodnim analgetikom tada smanjimo dozu novog lijeka za 25-50%, a ukoliko nije bila zadovoljavajuće kontrolirana s novim se analgetikom može započeti u dozi 100-125%⁹.

Tablica 2. Ekvivalentske doze opioidnih analgetika (NCCN Guidelines for Supportive Care: Adult Cancer Pain Version 2.2021).

Opioidni agonisti	IV	PO	Faktor (IV u PO)	Duljina djelovanja
MORFIN	10 mg	30 mg	3	3-4 h
HIDROMORFON	1.5 mg	7.5 mg	2.5-5	2-3 h
FENTANIL	0.1 mg	-	-	-
OKSIKODON	-	15-20 mg	-	3-5 h
METADON	-	-	-	-
KODEIN	-	200 mg	-	3-4 h
TRAMADOL	100 mg	300 mg	3	6 h
TAPENTADOL	-	75-100 mg	-	-

4.1.2. Transdermalni pripravci

Transdermalni fentanil i buprenorfin se preporučuju u pacijenata koji imaju stabilnu bol i zahtijevaju stabilne doze opioida. Oni su lijek izbora kod pacijenata koji ne mogu gutati, koji loše podnose peroralnu primjenu opijata i nesuradljivih pacijenata te pacijenta s kroničnom bubrežnom bolešću¹⁰.

4.1.2.1. Fentanil

Primjenjuje se za liječenje jake kronične boli^{9,25}. Ako je kod pacijenta koji nije ranije primao opioide nužna primjena transdermalnog pripravka, preporučuje se prvo primijeniti peroralno niske doze kratkodjelujućih opioida, a nakon toga primijeniti transdermalni pripravak u ekvivalentskoj dozi²⁵. Kada se uvodi fentanil u transdermalnom pripravku kod opioid tolerantnih pacijenata tada se preporučuje prvih 8-24 sata davati i kratkodjelujući opioid, a nakon 2-3 dana kada razina fentanila bude stabilna razmotriti potrebu povećanja doze ukoliko je potrebno te nastaviti s terapijom probijajuće boli. U Tablici 4. navedene su preporuke za konverziju oralnog morfija u transdermalni fentanil. Transdermalni pripravci se ne preporučuju kod nekontrolirane boli koja zahtjeva česte titracije doze. Toplina koja se javlja kod povišene tjelesne temperature ili ekstremnog napora može ubrzati apsorpciju transdermalnog fentanila stoga je uz ta stanja potreban povećani oprez pri primjeni transdermalnog pripravka⁹.

Tablica 3. Preporuke za konverziju oralnog morfija u transdermalni fentanil

(preuzeto iz Persoli Gudelj M, Juretić A, Lončarić Katušin M, Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih, HDLB – HLZ, Bol, 2011, 1(2); 1-14.)

24-satna doza oralnog morfina ili ekvivalent (mg/dan)	Doza transdermalnog fentanila (µg/sat)
60-135	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

4.1.2.2. Buprenorfin

Primjenjuje se za liječenje jake kronične boli²⁵. Kod pacijenata koji prethodno nisu liječeni opioidima liječenje se započinje najnižom dozom buprenorfina²⁵. Važnu ulogu ima u liječenju pacijenata s insuficijencijom bubrega i onih koji su na hemodijalizi jer se buprenorfin najvećim djelom izlučuje putem jetre^{10,25}.

Tablica 4. Preporuke za konverziju oralnog morfija u transdermalni buprenorfin

(preuzeto iz Persoli Gudelj M, Juretić A, Lončarić Katušin M, Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih, HDLB – HLZ, Bol, 2011, 1(2); 1-14.)

24-satna doza oralnog morfina ili ekvivalent (mg/dan)	Doza transdermalnog buprenorfina (µg/sat)
30-60	35
60-90	52.5
90-120	70
120-240	140

4.1.3. Rotacija opioida

Rotacija opioida je zamjena jednog jakog opioidnog analgetika drugim¹¹. Rotaciju opioida se preporuča učiniti ako je bol nezadovoljavajuće kontrolirana unatoč adekvatnoj titraciji doze ili kod nuspojava koje narušavaju kvalitetu života bolesnika. Također je potrebno uzeti u obzir rotaciju opioida ukoliko se stanje pacijenta promjeni (nemogućnost oralnog uzimanja lijeka, poremećaj funkcije bubrega ili jetre

i sl.)^{9,11,26}. Kod rotacije dozu do tada primjenjivanog opioida treba smanjiti na polovinu ili 2/3 doze, a zatim tu dozu konvertiramo u ekvivalentsku dozu novo propisanog opioidnog analgetika. Dozu novog analgetika titriramo tijekom sljedeća 24 sata. Ako je analgezija neučinkovita potrebno je dozu podići na 100% ekvivalentske doze ili je, u slučaju potrebe, uvećati za još 25%¹¹.

4.1.4. Ukidanje terapije

Ukoliko više nema potrebe za liječenjem boli opioidnim analgetikom i indicirano je ukidanje terapije ono mora biti postepeno. Tijekom prva dva dana doza lijeka se smanjuje za 50% dnevne doze, svaka sljedeća dva dana 25% manje do ekvivalentske dnevne doze od 30 mg morfija, a zatim primijeniti još dva dana ekvivalentsku dozu od 30 mg morfija te ukinuti opioid¹¹.

U pacijenata na opioidnoj terapiji posebnu pažnju treba posvetiti onima koji imaju povećan rizik za ovisnost i zloupotrebu opioida. Pod povećanim rizikom su pacijenti mlađi od 45 godina, oni kod kojih u anamnezi postoji ovisnost o alkoholu i/ili opojnim sredstvima, zatim oni koji u obitelji imaju ovisnike o alkoholu ili opojnim sredstvima, psihijatrijski bolesnici koji su liječeni zbog anksioznosti, depresije, shizofrenije, bipolarnog poremećaja, kao i oni koji boluju od sindroma hiperaktivnosti i poremećaja pažnje, posttraumatskog stresnog poremećaja te pacijenti koji su osuđivani ili su bili u zatvoru⁹.

4.1.5. Najčešće korišteni opioidi

- Tramadol je slabi μ agonist i inhibitor je pohrane noradrenalina i serotonina. Metabolizira se u jetri (citokrom P450 CCYP2D6) i izlučuje se uglavnom urinom stoga je potreban oprez kod pacijenata s bolestima jetre i bubrega. Postoji interindividualna razlika u metabolizmu zbog čega analgezija može biti pojačana ili izostati¹³. Najčešće nuspojave tramadola su mučnina, povraćanje i omaglica i obično se smanjuju nakon nekoliko dana primjene lijeka^{13,25}. Moguća nuspojava su konvulzije stoga je lijek relativno kontraindiciran kod pacijenata s epilepsijom²⁵. Antagonisti serotoninskih receptora poput ondansetrona mogu umanjiti analgetski učinak tramadola¹³.
- Kodein posjeduje 1/3 do 1/4 potentnosti morfija. Kod njega postoji velika mogućnost neuspješne analgezije zbog interindividualne razlike u metaboliziranju kodeina u morfij (20% bolesnika slabo metabolizira kodein do morfija). Dio

- pacijenta spada u brze metabolizatore u kojih postoji rizik sedacije i respiratorne depresije¹³.
- Morfij se koristi kao standard za usporedbu svih ostalih opioida. Sporog je nastupa i srednje duljine djelovanja. Nuspojave morfija ovisne su o dozi. Može dovesti do bronhospazma i hipotenzije jer mu je jedan od učinaka oslobađanje histamina. Glavni aktivni metabolit morfija se izlučuje bubrezima, pa je potreban oprez kod primjene morfija u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega jer može doći do nagomilavanja aktivnoga metabolita¹³.
 - Oksikodon je potentniji od morfija ukoliko se oralno primjenjuje, no ukoliko se primjenjuje parenteralno tada je morfij potentniji od oksikodona. Bržeg je nastupa djelovanja od morfija i ima manje nuspojave. Metabolizira se u jetri kroz sustav citokroma P450 u aktivni metabolit zbog čega je potrebno pažljivo titriranje kod istovremene primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, tricikličkih antidepresiva i neuroleptika. Izlučuje se putem bubrega¹³.
 - Hidromorfon je 5-6 puta potentniji od morfija i ima brži nastup djelovanja. Koristi se u bolesnika s jakim boli koji slabo reagiraju na morfij, u onih koji pokazuju snažnu opioidnu toleranciju ili imaju teške nuspojave morfija. Pokazuje manju učestalost pruritusa i pretjerane sedacije u odnosu na morfij te kod njega postoji manji rizik od bronhospazma i hipotenzije. Budući da je čisti μ agonist, nuspojave poput mučnine, sedacije i respiratorne depresije ovisne su o dozi. Metabolizira se u jetri, a izlučuje urinom kao inaktivna supstanca i manjim dijelom kao aktivna supstanca, pa se može koristiti s oprezom i u bolesnika s bubrežnim bolestima¹³.
 - Metadon je 5 puta potentniji od morfija. Ima dugo i nepredvidivo poluvrijeme eliminacije (srednje 22 sata, raspon 4 – 190 sati) pa je ograničena njegova uporaba u terapiji akutne boli zbog rizika od akumulacije. Također postoji opasnost od odgođene respiratorne depresije zbog velike interindividualne varijabilnosti u početnom postizanju stabilne plazmatske koncentracije i zbog toga je potrebna pažljiva početna titracija lijeka. Koristi se u bolesnika koji su razvili opioidnu toleranciju, zatim onih koji slabo ili uopće ne odgovaraju na morfij te u bolesnika s razvijenom opioidnom hiperalgezijom¹³. Ako postoji potreba za konverzijom morfija koji se uzima kronično u metadon treba biti posebno oprezan jer što je veća doza morfija to je metadon potentniji. Ima velik broj interakcija s drugim lijekovima.
 - Fentanil je visoko potentan (100 puta potentniji od morfija), brzog je nastupa djelovanja i trajanja ovisnog o dozi. Pokazuje manje nuspojave od morfija i najčešće su mučnina, sedacija, pruritus i respiratorna depresija. Ne narušava hemodinamsku stabilnost. Koristi se transdermalno, ali i peroralnim putem.
 - Buprenorfin ima manje učinka na depresiju disanja od morfija i dovodi do manjeg osjećaja euforije i manje tolerancije. Buprenorfin se primjenjuje transdermalno, ali i sublingvalno i parenteralno. Parenteralna titracija otežana je sporim nastupom vršnoga djelovanja (70 - 100 minuta)(4). Buprenorfin može produljiti QT interval^{12,27}.
 - Petidin je sintetski opioid koji se koristi za umjerenu i jaku bol. Od neželjenih učinaka, može izazvati spazam Oddijeva sfinktera uz učestaliju pojavu mučnine i povraćanja u odnosu na morfij. Norpetidin njegov je aktivni metabolit čija akumulacija dovodi do neurotoksičnosti koja se može manifestirati tremorem te multifokalnim mioklonusom²⁸.
 - Tapentadol se koristi za umjerenu i jaku kroničnu bol, a pokriva i nociceptivnu i neuropatsku komponentu boli. Analgetski učinak postiže agonističkim učinkom na mi opioidne receptore, a onemogućava i ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina na nivou produljene moždine. Nuspojave su najčešće vezane uz gastrointestinalni i središnji živčani sustav²⁹.

Tablica 5. Opioidni analgetici i njihove početne i maksimalne doze(preuzeto iz Niscola P, Tendas A, Scaramucci L, et al. *PaininMalignant, Hematology, ExpertRevHematol. 2011; 4(1), 81-93.*)

OPIOIDI	LIJEK	DOZA
SLABI	Kodein	30 mg svakih 4 sata po (do 360 mg/dan)
	Tramadol	25 mg svakih 4 sata po (do 400 mg/dan)
SREDNJE JAKI	Buprenorfin flasteri	35 µg/h svaka 3 dana transdermalno
	Buprenorfin tablete (sublingvalne)	0.2 mg svakih 6-12 sati (maksimalno 0.8 mg/dan)
JAKI	Morfin za oralnu primjenu	5-20 mg po svaka 3 sata
	Morfin za oralnu primjenu s produljenim oslobađanjem	10-30 mg po svakih 12 sati
	Morfin za intravensku primjenu	3 mg iv. svakih 7 min do smanjenja boli, titracija do zadovoljavajuće doze i zatim konverzija u peroralni oblik lijeka
	Fentanil flasteri	25 µg/h svaka 3 dana transdermalno
	Oralni transmukozni fentanilcitrat	200 µg (početi s dozom 200 µg i zatim titrirati do doze koja zadovoljavajuće kontrolira bol)
	Fentanil bukalne tablete	100 µg (početi s dozom 200 µg i zatim titrirati do doze koja zadovoljavajuće kontrolira bol)
	Metadon	Ne postoji određena početna doza lijeka. Početna doza ovisi o boli i prethodnoj analgetskoj terapiji
	Oksikodon (oblik s produljenim oslobađanjem)	5 mg po svakih 12 sati
	Hidromorfon (oblik s produljenim oslobađanjem)	4 mg po svaka 24 sata

4.1.6. Nuspojave opioida

Opioidi osim analgetskog učinka imaju i brojne druge neželjene učinke kao što su respiratorna depresija, sedacija, mioza, bradikardija i hipotenzija, vazodilatacija, mučnina i povraćanje, euforija, disforija, oslobađanje histamina, rigiditet mišića, pruritus, opstipacija, usporeno pražnjenja želuca, retencija urina, pojačano lučenje adrenokortikotropnog (ACTH) i anti-diuretskog (ADH) hormona¹³.

Kod propisivanja opioidnih analgetika potreban je oprez kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre i bubrega, kroničnom plućnom bolešću, tegobama vezanim uz gornji dišni sustav, „sleep“-apnejom ili lošim općim stanjem. Nuspojave kod primjene opioida su česte, trebaju se na vrijeme prepoznati i odmah započeti liječiti. Obično se smanjuju s vremenom primjene opioida, no konstipacija se pogoršava. Ako su opioidne nuspojave perzistentne potrebno je učiniti rotaciju opioida⁹.

Pacijenti koji uzimaju opioide gotovo uvijek imaju konstipaciju, stoga je prilikom uvođenja opioida potrebno uvesti profilaktički laksativ te dozu povećavati kako povećavamo dozu opioida. Osim toga treba uzimati redovito dovoljne količine tekućine, uzimati hranu bogatu vlaknima i provoditi fizičku aktivnost u skladu s mogućnostima pacijenta. Ako

se konstipacija razvije potrebno je prvo isključiti opstrukciju crijeva i hiperkalcemiju, titrirati dozu laksativa kako bi se postigla jedna normalna stolica svakih 1-2 dana, ako je moguće uvesti neopioidni ili adjuvantni analgetik s ciljem smanjenja doze opioida. Ukoliko se konstipacija nastavi potrebno je ponovno procijeniti mogućnost drugog uzroka konstipacije, a ako to isključimo može se dodati još jedan preparat (laktuloza, bisakodil, sorbitol). Rektalni supozitoriji su kontraindicirani kod neutropeničnih i trombocitopeničnih pacijenata.

Ako mučnina ne prestaje unatoč primjeni antiemetika potrebno je isključiti druge uzroke mučnine kao što je bolest središnjeg živčanog sustava, kemoterapija, radioterapija, hiperkalcemija. Kada isključimo druge uzroke može se dati metoklopramid 10-15 mg peroralno 4 puta dnevno prema potrebi ili haloperidol 0.5-1 mg peroralno svakih 6-8 sati prema potrebi. S obzirom da kod duže primjene oba lijeka postoji rizik od razvoja tardivne diskinezije starijih pacijenata, mogu se uvesti serotonin antagonisti jer oni imaju manju učestalost nuspojava središnjeg živčanog sustava (SŽS), a to su primjerice ondansetron 4-8 mg do 3 puta dnevno ili granisetron 2 mg dnevno. Nuspojava 5-HT₃ antagonista (tkz. setrona) je konstipacija. Kod opstrukcije crijeva može

se dati olanzapin u dozi 2.5-5 mg dnevno. Lijek koji se također može primijeniti za suzbijanje mučnine je deksametazon. Ukoliko mučnina perzistira, a antiemetik se primjenjuje prema potrebi, tada se on može propisati u regularnim intervalima, no ne dulje od tjedan dana. Mučnina uzrokovana opioidima može prestati kontinuiranom uporabom opioida, no ako je ona prisutna dulje od tjedan dana potrebno je razmotriti druge uzroke mučnine⁹.

Ukoliko se pojavi svrbež potrebno je razmotriti druge uzroke svrbeža, prvenstveno druge lijekove. Ako je svrbež udružen s osipom ili nedostatkom zraka treba razmotriti mogućnost alergijske reakcije. Ako svrbež perzistira može se uvesti mala doza naloksona 0.25 mcg/kg/h i titrirati do maksimalne doze od 1 mcg/kg/h. Osim naloksona za liječenje svrbeža se može propisati i ondansetron u dozi 4-8 mg 3 puta dnevno ili antihistaminik⁹. Ako je uzrok opijati, potrebno je učiniti rotaciju analgetika.

Ukoliko se razvije delirij potrebno je u prvom redu razmotriti druge moguće uzroke delirija (infekcija, hiperkalcemija, metastaze u mozgu, drugi psihoaktivni lijekovi), a ako to isključimo potrebno je razmotriti smanjenje doze primijenjenog opioida ili promjenu opioida. Uz to treba dati drugi neopioidni analgetik kako bi se smanjila doza opioida. Može se primijeniti haloperidol 0.5-2 mg svakih 4-6 sati, olanzapin 2.5-5 mg svakih 6-8 sati ili risperidon 0.25-0.5 mg 1-2 puta dnevno.

Respiratorna depresija se češće javlja u starijih pacijenata s malom kardiopulmonalnom rezervom i kod započinjanja liječenja visokom dozom opioida. Sedacija prethodi depresiji disanja, a poseban je oprez stoga treba biti oprezan pri istodobnoj primjeni opioida i lijekova sa sedirajućim učinkom. Kod respiratornih simptoma ili opioidom inducirane sedacije potrebno je primijeniti naloxon u dozi 0.04-0.08 mg svakih 30-60 sekundi do smanjivanja respiratornih simptoma i buđenja pacijenta. Ukoliko nakon primjene ukupne doze od 1 mg naloxona odnosno nakon 10 min ne dođe do povlačenja respiratornih simptoma i sedacije potrebno je razmotriti drugi razlog poremećene svijesti bolesnika i poremećaja disanja^{9,30}.

Ako se razvije sedacija drugi ili treći dan nakon uvođenja opioida ili podizanja doze potrebno je isključiti druge uzroke sedacije (bolest središnjeg živčanog sustava, drugi lijekovi koji uzrokuju sedaciju, hiperkalcemija, dehidracija, infekcija, hipoksija). Također se treba razmotriti uvođenje neopioidnog analgetika sa ciljem smanjivanja doze opioida ili rotirati opioid⁹.

4.2. Neopioidni analgetici i adjuvantni analgetici

4.2.1. Paracetamol

Paracetamol djeluje kao analgetik umanjujući aferentni prijenos iz perifernih nociceptora vjerojatno inhibicijom COX 3 izoenzima, a s druge strane svoj antipiretski učinak ostvaruje centralno tako što inhibira sintezu prostaglandina E u hipotalamusu. Paracetamol ne posjeduje protuupalni učinak. Metabolizira se u jetri glukuronidacijom i konjugiranjem sulfatima, a u tom procesu u niskom postotku dolazi do stvaranja visokotoksičnog metabolita koji se inaktivira konjugacijom s glutationom. Kod prekoračenja preporučenih doza, može doći do oštećenja jetre što se rijetko javlja kod doze manje od 8 g na dan²⁵. U pacijenta koji boluju od jetrenih bolesti i imaju iscrpljenu rezervu glutationa nema sigurnih dokaza da kratkotrajna primjena paracetamola u terapijskim dozama povećava rizik za oštećenje jetre. Ako se primjenjuje u preporučenim dozama paracetamol se dobro podnosi i siguran je lijek s malo nuspojava (13). U odraslih pacijenata s urednom jetrenom funkcijom primjenjuje se u dozi 1 g do maksimalne dnevne doze 4 g⁹. Ako ga kombiniramo u terapiji s opioidnim analgeticima može umanjiti potrebnu dozu opioida za 20-30%. U pacijenta koji su na antikoagulantnoj terapiji varfarinom zbog interakcije lijekova može doći do povišenja INR-a¹⁰. U neutropeničnim pacijenata potrebno ga je koristiti oprezno jer zbog svog antipiretskog djelovanja može prikriti febrilitet².

4.2.2. Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAR osim analgetskog imaju protuupalni i antipiretski učinak. Učinak je ovisan o dozi lijeka (pri nižim dozama djeluju analgetski, a pri višim protuupalno). Djeluju centralno tako što smanjuju senzitivaciju boli na spinalnoj razini indirektnim učinkom preko NMDA receptora i periferno, gdje ostvaruju glavnu djelovanja inhibicijom ciklo-oksigenaze koja pretvara arahidonsku kiselinu u prostaglandine. Nesteroidni protuupalni lijekovi se dijele na nespecifične COX inhibitore koji blokiraju obje podvrste ciklooksigenaze zbog čega imaju šire učinke na organizam te na specifične COX 2 inhibitore koji inhibiraju COX 2 ciklooksigenazu te imaju specifičan učinak na bol i upalu. U nespecifične COX inhibitore spadaju salicilati (acetilsalicilna kiselina), derivati octene kiseline (diklofenak, indometacin), derivati fenamične kiseline (mefenamična kiselina), derivati propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, naproksen) i oksikami (piroksikam, meloksikam, tenoksikam). U specifične COX-2 inhibitore spadaju celekoksib i etorikoksib. Ako se koriste

kao analgetici pokazuju „stropni učinak“ što znači da iznad određene doze daljnje povećavanje doze ne povećava analgetski učinak već samo učestalost i težinu nuspojava. Samostalno se mogu primjenjivati za liječenje blage do umjerene boli, a kombinirajući ih s opijatnim analgeticima mogu biti učinkoviti i u liječenju jake boli¹³.

Ukoliko su u liječenje boli propisana dva NSAR jedan za drugim, a nije se postigao zadovoljavajući učinak na liječenje boli tada liječenje treba nastaviti drugim analgeticima⁹. Nema preporuke za optimalnu dozu NSAR. Treba propisati najmanju učinkovitu dozu u najkraćem periodu za kontrolu simptoma, a potrebu za dugotrajnom primjenom periodički revidirati¹¹. Pri kroničnoj primjeni NSAR preporuča se svaka 3 mjeseca učiniti preventivni pregled (mjerenje krvnog tlaka, bubrežna i jetrena funkcija, LDH, kompletna krvna slika, test na okultno krvarenje u stolici) kako bi se isključio razvoj nuspojava⁹. Nuspojave NSAR uglavnom se javljaju prilikom kronične uporabe, zatim u bolesnika s različitim faktorima rizika i u starijih bolesnika. Ponekad NSAR već u preporučenim dozama mogu izazvati nuspojave. U liječenju boli ne smije se kombinirati dva lijeka iz skupine NSAR. Najčešće nuspojave navedene su u Tablici 6.

Tablica 6. Najčešće nuspojave nesteroidnih protuupalnih lijekova.

NAJČEŠĆE NUSPOJAVE NSAR	
GASTROINTESTINALNE	dispepsija, gastritis, ezofagitis, peptički ulkus, gastrointestinalno krvarenje, mučnina, povraćanje, proljev
BUBREŽNE	bubrežna insuficijencija
RESPIRATORNE	bronhospazam, egzacerbacija astme
KARDIJALNE	kongestivno zatajenje srca, pogoršanje hipertenzije
HEMATOLOŠKE	poremećaj agregacije trombocita

U pacijenta koji se aktivno liječe zbog zloćudne hematološke bolesti kemoterapijom ili nekom ciljanom terapijom, nuspojave terapije (trombocitopenija, koagulopatija, bubrežna i jetrena toksičnost te kardiotoksičnost) mogu biti pojačane istovremenom uporabom nesteroidnih protuupalnih lijekova⁹. Zbog toga je u takvih bolesnika potreban poseban oprez i praćenje bi se eventualne nuspojave što ranije otkrile. COX2 inhibitori ne pokazuju značajniji utjecaj na koagulaciju stoga se mogu uzeti u obzir za kronično liječenje boli u hematoloških pacijenata s poremećajem koagulacije².

Tablica 7. Nesteroidni protuupalni lijekovi: pojedinačne doze, interval u kojem se lijek daje, put primjene te maksimalne dnevne doze lijekova.

Lijek	Doza(mg)	Interval	Put primjene	Maks. dnevna doza (mg)
celekoksib	200	q12-24h	PO	400
etorikoksib	30-120	q24	PO	120
acetilsalicilna kis.	500-1000	q4-6h	PO	4000
ibuprofen	200-600	q4-6h	PO	2400
diklofenak	50-100	q6-12h	PO/PR/PE	200
ketoprofen	50-100	q4-6h	PO/PR/PE	300
tenoksikam	20	q12-24h	PO/PR/PE	40
meloksikam	7.5	24h	PO/PR/PE	15
indometacin	25-50	q8-12h	PO/PR	200
naproksen	500-1000	q12h	PO/PE	1000
PO-peroralno, PR-per rectum, PE-parenteralno				

Mnogi bolesnici koji boluju od hematoloških bolesti imaju bubrežnu ozljedu. Kod takvih pacijenata najsigurniji lijekovi su paracetamol, buprenorfin, fentanil i metadon, a pojačan oprez potreban je kod primjene hidromorfona i tramadola. Kod primjene morfina i oksikodona potrebna je prilagodba doze ili produljen interval između primjene lijeka. Za pacijente s jetrenom insuficijencijom preporuča se paracetamol u reduciranoj dozi ili kratkodjelujući opioid u najnižoj početnoj dozi uz pažljivo titriranje. U pacijenata sa cirozom jetre NSAR bi se trebali izbje-gavati, kao i opioidi, no ukoliko je potrebna terapija opioidima treba ih propisivati u niskim dozama i u produljenim intervalima između primjene². Preporuča se profilaktička uporaba inhibitora protonske pumpe ili H2 blokatora kod pacijenata s rizikom za razvoj gastrointestinalnih nuspojava. U pacijenata s kardiovaskularnim bolestima lijekovi izbora su naproksen i ibuprofen⁹.

4.3. Adjuvantni lijekovi

Adjuvantni analgetici su lijekovi čija primarna indikacija nije liječenje boli, ali u nekim bolnim stanjima ostvaruju analgetski učinak⁹. Adjuvantni lijekovi, kao antidepresivi i antikonvulzivi, koriste se za liječenje neuropatske boli povezane s malignom bolešću, a propisuju se kada uobičajeni analgetici samo djelomično kontroliraju bol⁹.

5. Prevencija boli kod bolnih procedura

Biopsija i aspiracijska punkcija koštane srži su procedure koje se često izvode prilikom dijagnostike i praćenja liječenja. Uobičajeno mjesto aspiracijske punkcije i biopsije kosti je zdjelična kost no ukoliko je to mjesto nedostupno za aspiracijsku punkciju koštane srži, ona se izvodi na sternumu uz veći rizik pojave komplikacija vezanih uz sam zahvat (fraktura sternuma, ozljeda mediastinuma, tamponada srca i sl.). Punkcija sternuma se rutinski izvodi kada je potrebno učiniti samo aspiraciju koštane srži bez biopsije. Zahvat se izvodi tako da se iglom prođe kroz kožu i periost te uz primjenu pritiska probija kost i pristupa se koštanoj srži. Bol i nelagoda javljaju se prilikom probadanja periosta te prilikom aspiracije koštane srži³¹.

Postoji nekoliko faktora koji utječu na jačinu boli tijekom zahvata kao što je dob, spol i indeks tjelesne mase (teže dostupno mjesto biopsije). Također ukoliko su informacije koje pacijenti dobiju o postupku, mogućoj boli i komplikacijama neadekvatne, pacijenti prijavljuju višu razinu boli. Prijašnje neugodno iskustvo pojačava strah i emocionalnu uznemirenost što jače utječe na razinu boli prilikom zahvata. Iskustvo liječnika koji izvodi zahvat i trajanje zahvata također imaju utjecaj na razinu boli.

Metode smanjenja boli prilikom biopsije mogu biti farmakološke i nefarmakološke. Farmakološke su primjena anestetika bilo topičkog (primjerice Emla krema – koja sadrži lidokain i prilokain) ili lokalnog anestetika (lidokain) kojim se anestezira područje kože i periosta u području mjesta gdje će se izvoditi punkcija. U slučaju reakcije na lidokain može se uz oprez (križna reaktivnost) primijeniti neki drugi lokalni anestetik kao bupivakain. Kod porfirije umjesto lidokaina sigurnija opcija je bupivakain^{29,30}. Lokalni anestetik ima učinak na kožu i potkožno tkivo dok učinak izostaje u području kosti i periosta stoga kod primjene samo lokalnog anestetika biopsija koštane srži može biti i dalje bolna. Kako bi se smanjio strah i uznemirenost pacijenta preporuča se primjena anksiolitika bilo peroralno (diazepam) ili kao intravenska sedacija (diazepam, midazolam). Obzirom da lokalni anestetik ne utječe na kratkotrajnu bol prilikom aspiracije koštane srži, premedikacija s opioidnim analgetikom centralnog djelovanja kao što je tramadol u dozi 50 mg 1 h prije zahvata se može koristiti kako bi se smanjila bol. Smatra se da je bol uzrokovana aspiracijom koštane srži osjetljiva na opioid^{31,32,33}.

U nefarmakološke metode prije svega spada dobra psihološka priprema pacijenta te uspostavljanje

povjerenja između pacijenta i liječnika. Važno je da pacijent dobije točne informacije na način kako bi ih mogao razumjeti uz osiguravanje udobnosti i privatnosti čime se može dodatno smanjiti napetost prije zahvata, a samim time i bol tijekom zahvata.

Osim biopsije koštane srži navedena primjena lokalnog anestetika, anksiolitika i analgetika može se primijeniti i kod drugih bolnih procedura kao što su postavljanja centralnih venskih katetera i lumbalna punkcija.

6. Zaključak

Bol je senzorno i emotivno iskustvo povezano s emocionalnim i kognitivnim funkcijama i jedan je od čimbenika koji direktno utječu na kvalitetu života bolesnika. Većina bolesnika sa zloćudnim hematološkim bolestima u nekoj fazi bolesti trpi bolove, dok je u palijativnih pacijenata bol jedan od najčešćih uzroka patnje. Prilikom svake kontrole potrebno je procijeniti jačinu boli te pravovremeno započeti ili korigirati ranije uvedenu analgetsku terapiju. Za liječenje boli preporučuje se slijediti trostupanjsku analgосkalu, a u slučaju brze progresije bolova preporuča se „analgetski lift“. Osim procjene jačine boli potrebno je redovito praćenje pojavnosti nuspojave te pravovremena reakcija radi sprječavanja njihove progresije.

Zahvala

Zahvaljujemo dr. sc. Njetočki Gredelj Šimec na doprinosu.

Literatura:

1. WHO Normative Guidelines on Pain Management Report of a Delphi Study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO Geneva June 2007
2. Niscola P, Tendas A, Scaramucci L, et al. Pain in Malignant Hematology, *Expert Rev Hematol*. 2011; 4(1), 81-93.
3. Tendas A, Niscola P, Giovannini M, et al. Epidemiology and pathogenesis of incident pain related disability in malignant hematology: an Italian survey. *Ann Haematol* 2011, 90:719-720
4. Niscola P, Arcuri E, Giovannini M, et al. Pain syndromes in haematological malignancies: an overview. *The Haematology Journal*; 2004; 5,293-303
5. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *Eur. J. Haematol*. 2009; 83(2), 139–148
6. Stalfelt AM, Brodin H, Pettersson S, Eklof A. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML). A study on bleeding, infection and pain. *Leuk. Res*. 2003; 27, 481–488.

7. Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M, Montella M, Borgia P, Casella C, Miccinesi G. Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol.*, 2004;20(4):729-35
8. Niscola P, Cartoni C, Romani C et al. Epidemiology, features and outcome of pain in patients with advanced hematological malignancies followed in a home care program: an Italian survey. *Ann. Hematol.* 86(9), 671–676.
9. NCCN Guidelines for Supportive Care: Adult Cancer Pain Version 2.2021 objavljeno na NCCN web 2021
10. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology*, 2012, 23, 139–154.
11. Persoli Gudelj M, Juretić A, Lončarić Katušin M, Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih, HDLB – HLZ, *Bol*, 2011, 1(2); 1-14.
12. ASCO Issues New Guideline on Chronic Pain Management in Adult Cancer Survivors For immediate release, objavljeno na ASCO web 5/2016.
13. Majerić Kogler V, Frković V, Kvolik S, Perković M, Kopic D, Pavičić Perković S, Elezović N, Butković D, Fingler D, Lončarić Katušin M. Smjernice za liječenje akutne boli, HDLB – HLZ, *Bol*, 2013, 3(6); 1-67.
14. Attala N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen, T S, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrupi S, Wiffen P. Smjernice EFNS-a za farmakološko liječenje neuropatske boli Radna skupina Europske federacije neuroloških društava (EFNS) / Članak trajne medicinske izobrazbe European *Journal of Neurology* 2006, 13:1153-1169
15. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* 17(9), 1113–88.
16. Jensen TS, Baron R, Haanpää M i sur. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011;152:2204–5.
17. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9:807–19.
18. Lossignol DA, Dumitrescu C. Breakthrough pain: progress in management. *Curr. Opin. Oncol.* 2010; 22(4), 302–306.
19. Niscola P. Effective pain management in hematological malignancies, *Expert Rev. Hematol.* 2(3), 219-222 (2009).
20. Davis MP, Walsh D. Cancer pain: how to measure the fifth vital sign. *Cleve. Clin. J. Med.*; 2004 71(8), 625–632.
21. Chauhan A, Weiss J, Warrier R. Effective management of pain in pediatric hematology and oncology. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2010; 11(2), 577–579.
22. Bennet MI. Diagnosing neuropathic pain in clinical practice. In: *Neuropathic Pain*. Oxford University Press, Oxford, UK, 2006: 25–35.
23. Lossignol DA, Dumitrescu C. Breakthrough pain: progress in management. *Curr. Opin. Oncol.* 2010; 22(4), 302–306
24. Caraceni A, Davies A, Poulain P, Cortés-Funes H, Panchal SJ, Fanelli G. Guidelines for the management of breakthrough pain in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013 Mar;11Suppl 1:S29-36.
25. Stockler M, Vardy J, Pillai A. Acetaminophen (Paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial, *J Clin Oncol*, 2004, vol. 22 16(pg. 3389-3394)
26. Niscola P, Scaramucci L, Vischini G et al. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr. Opin. Drug Targets* 11(6), 752–758 (2010).
27. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan AA et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract.* 2010; 10(5), 428–450.
28. Majerić Kogler V. Akutna bol. *Medicus* 2014; 23(2): 83-92
29. Berić Lerotić S, Šklebar I, Karaman Ilić M, Kožul I, Mličević M. Klinička iskustva u liječenju kronične boli tapentadolom. *Acta Med Croatica*, 73 (2019) (Supl. 1) 23-28
30. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2010; 112(1), 226–238.
31. Zahid MF, Methods of reducing pain during bone marrow biopsy: a narrative review. *Ann Palliat Med.* 2015 Oct;4(4):184-93.
32. Hjortholm N, Jaddini E, Hałaburda K, Snarski E. Strategies of pain reduction during the bone marrow biopsy. *Annals of Hematology* 2013, 92 (2): 145-9.
33. Vanhelleputte P, Nijs K, Delforge M, Evers G, Vanderschueren S (2003) Pain during bone marrow aspiration

Nadopuna hrvatskih smjernica za liječenje multiplog mijeloma – 2021. godina

Sandra Bašić-Kinda¹, Josip Batinić^{1,2}, Dražen Pulanić^{1,2}, Toni Valković^{3,4},
Delfa Radić-Krišto^{5,6}, Jasminka Sinčić-Petričević⁷, Mario Piršić⁸, Igor Aurer^{1,2}

1. *Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb*

2. *Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

3. *Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka.*

4. *Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci*

5. *Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur*

6. *Medicinski fakultet Osijek Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku*

7. *Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek*

8. *Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava*

Postojeće Hrvatske smjernice za liječenje multiplog mijeloma (MM) objavljene su u Biltenu Krohema 2017. godine (Bilten Krohema. 2017;9(1):3-13.). U međuvremenu su nastupila nova saznanja posebno o terapijskim opcijama MM-a, a u Hrvatskoj su postali lakše dostupni novi lijekovi za MM. Stoga je Radna skupina za multipli mijelom Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KROHEM izradila nadopunu Hrvatskih smjernica za liječenje bolesnika s multiplim mijelomom i srodnim bolestima plazma stanica, u suradnji s Referentnim centrom Ministarstva zdravstva za multipli mijelom i druge neoplastične poremećaje stanica koje luče imunoglobuline te Hrvatskim hematološkim društvom Hrvatskog liječničkog zbora.

I. Preporuke za liječenje novodijagnosticiranih bolesnika s MM koji su kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica (< 70 godina, bez značajnih komorbiditeta)

Opći principi liječenja ove skupine bolesnika ostaju isti kao i u prethodnim smjernicama iz 2017. godine: provesti liječenje uvodnom terapijom i u slučaju zadovoljavajućeg odgovora prikupiti autologne krvotvorne matične stanice. Nakon prikupljanja, a do transplantacije preporuča se nastaviti liječenje uvodnom terapijom u cilju očuvanja odgovora na liječenje. Provesti jednu ili tzv. tandem transplantaciju. Nakon transplantacije provesti konsolidacijsku terapiju koja se sastoji od 2 – 4 ciklusa ista kao u uvodnoj terapiji te potom nastaviti liječenje terapijom održavanja.

1. *Uvodna terapija za novodijagnosticirane bolesnike koji su kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica:*

a) bortezumib, lenalidomid, deksametazon (VRD) (IIB)

Kao drugi odnosno treći izbor:

b) bortezumib, talidomid, deksametazon (VTD) (IA)

c) bortezumib, ciklofosamid, deksametazon (VCD) (IIB)

Ukoliko se postigne zadovoljavajući odgovor (barem parcijalna remisija ili bolje od toga) planirati prikupljanje autolognih krvotvornih matičnih stanica nakon 3, najviše 4 ciklusa VRD protokola. U slučaju da se koriste alternativni protokoli (VTD, VCD) prikupljanje se može učiniti nakon 4 – 6 ciklusa.

2. *Transplantacija autolognih krvotvornih matičnih stanica uz visoke doze melfalana (melfalan 200mg/m²; u slučaju bubrežnog oštećenja 140mg/m²) (IA):*

a) jedna transplantacija: za sve koji su kandidati za ovu vrstu liječenja (IA)

b) tandem transplantacija:

a. kod bolesnika koji kod dijagnoze imaju bolest visokog rizika (visok LDH; citogenetske promjene visokog rizika: del17, t(4;14), t(14;16); ekstramedularna bolest)

b. kod bolesnika koji nakon prve transplantacije nisu postigli kompletnu remisiju bolesti

c. kod bolesnika u kojih je potrebno više od jedne linije terapije za postizanje odgovora (berem parcijalna remisije)

3. *Terapija konsolidacije nakon transplantacije:* preporuča se provesti 2 - 4 ciklusa iste terapije koja je korištena kao uvodna terapija (VRD, VTD, VCD). Odluka o provođenju

konsolidacijske terapije ovisi o ordinirajućem hematologu ovisno o karakteristikama bolesnika i bolesti. (IIB)

4. *Terapija održavanja*

4.1. Za bolesnike koji su kao uvodnu terapiju primali kombinaciju s lenalidomidom (VRD) preporuča se terapija održavanja:

- a) lenalidomid u punoj dozi (25mg ili manja doza u slučaju da je redukcija bila potrebna zbog bubrežnog oštećenja i/ili nuspojava) uz ograničeni vremenski period najviše do 2 godine. (IA)

III

- b) lenalidomid u dozi od 10 -15 mg kontinuirano do progresije bolesti i/ili pojave nepodnošljive toksičnosti. (IA)

Odabir terapije održavanja lenalidomidom uz ograničen vremenski period ili kontinuirano ovisi o odluci ordinirajućeg hematologa, tijekom liječenja, toksičnosti terapije (nuspojave) te odabiru bolesnika.

4.2. Za bolesnike koji su primali uvodnu terapiju bez lenalidomida (točnije VTD, VCD) preporuča se terapija održavanja:

- a) bortezomibom u standardnoj dozi 1,3mg/m² (ili reduciranoj ukoliko je to potrebno) svaka 2 – 3 tjedna kroz 2 godine. (IIB)

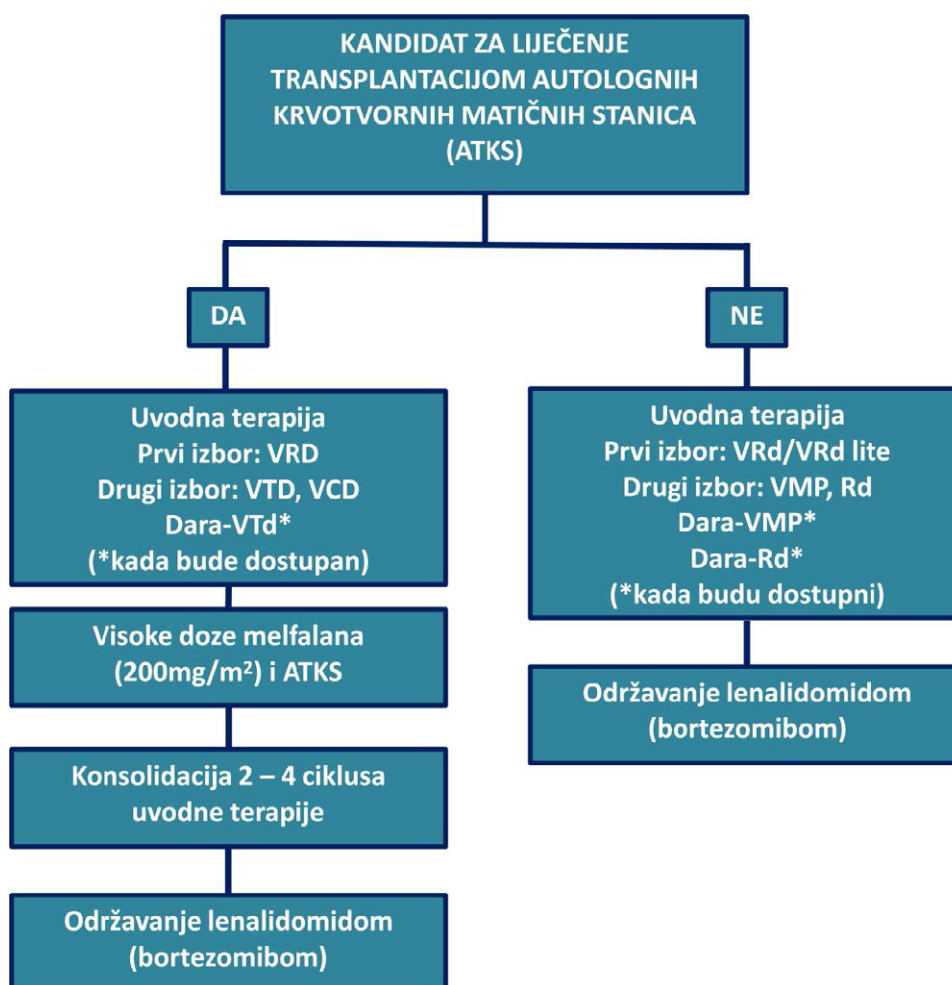
III

- b) jednim ciklusom uvodne terapije (VCD, VTD) svaka 2 – 3 mjeseca kroz 2 godine. (IIB)

4.3. Za bolesnike s bolesti visokog rizika razmotriti održavanje bortezomibom neovisno o uvodnoj terapiji prema gore navedenoj shemi.(IIB) Može se razmotriti i kombinirana terapija održavanja lenalidomidom i bortezomibom.

POSEBNE NAPOMENE

Ukoliko kombinacija daratumumaba, bortezomiba, talidomida i deksametazona (Dara-VTd) bude odobrena od strane HZZO-a za liječenje novodijagnosticiranih bolesnika koji su kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica, preporuka je da Dara-VTd bude prvi izbor. U tom slučaju VRD se preporuča za bolesnike kod kojih postoje kontraindikacije za primjenu talidomida (polineuropatija) i/ili daratumumaba (teški oblik opstruktivne plućne bolesti).(IA)



II. Preporuke za liječenje novodijagnosticiranih bolesnika koji nisu kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica (> 70 godina, sa značajnim komorbiditetima)

Opći principi liječenja ove grupe bolesnika je provesti uvodnu terapiju s 8 – 12 ciklusa, ovisno o odabranom protokolu, te potom nastaviti terapiju održavanja.

1. Uvodna terapija za bolesnike koji nisu kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica:

- a) bortezomib, lenalidomid, deksametazon (VRd ili VRd lite = lenalidomid kroz 14 dana) kroz 8 – 12 ciklusa (IA)
- b) lenalidomid i deksametazon (Rd) – provesti liječenje kroz najmanje 12 mjeseci, a u slučaju dobrog podnošenja i/ili izostanka nuspojava razmotriti i duže (do 24 mjeseca) (IA)
- c) bortezomib, melfalan, deksametazon (VMP) kroz 8 – 12 ciklusa (IA)
- d) bortezomib, ciklofosamid, deksametazon (VCd) kroz 8-12 ciklusa (IA)

2. Terapija održavanja

1.1. Za bolesnike koji su kao uvodnu terapiju primali kombinaciju s lenalidomidom (VRd/VRd lite ili Rd) preporuča se terapija održavanja:

- a) lenalidomid u dozi od 10mg kontinuirano do progresije bolesti i/ili pojave nepodnošljive toksičnosti. (IA)

1.2. Za bolesnike koji su primali uvodnu terapiju bez lenalidomida (VMP, VCd) preporuča se terapija održavanja:

- a) bortezomibom u standardnoj dozi 1,3mg/m² (ili reduciranoj ukoliko je to potrebno) svaka 2 – 3 tjedna kroz 2 godine. (IIB)

III

- b) jednim ciklusom uvodne terapije (VMP, VCd) svaka 2 – 3 mjeseca kroz 2 godine. (IIB)

POSEBNE NAPOMENE

Ukoliko kombinacije daratumumaba, bortezomiba, melfalana i deksametazona (Dara-VMP) i daratumumaba, lenalidomida i deksametazona (Dara-Rd ili DRd) budu odobrene od strane HZZO-a za liječenje novodijagnosticiranih bolesnika koji nisu kandidati za liječenje transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica, preporuka je da prvi izbor bude jedan od dva navedena protokola temeljena na daratumumabu. (IA)

III. Liječenje bolesnika u 1. relapsu/progresiji bolesti (neovisno o tome jesu li liječeni transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica)

1. Bolesnici liječeni u prvoj liniji s lenalidomidom:

1.1. osjetljivi na lenalidomid - preporuča se terapija bazirana na lenalidomidu:

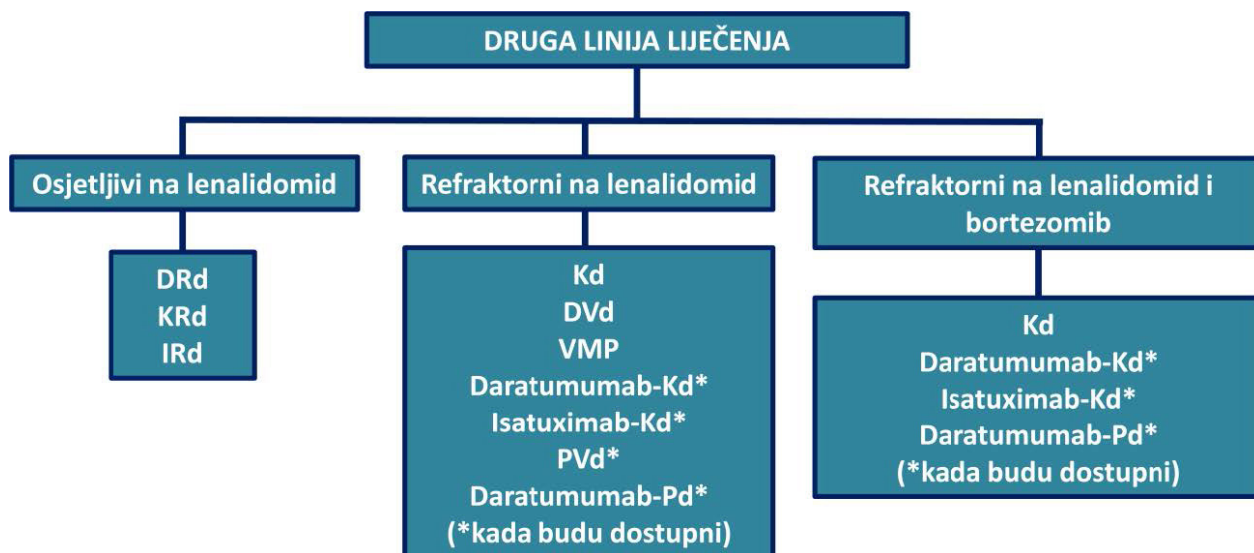
- a) kombinacije s daratumumabom: daratumumab, lenalidomid, deksametazon (DRd) ili daratumumab, bortezomib, deksametazon (DVd) (IA)
- b) karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRd) (IA)
- c) iksazomib, lenalidomid, deksametazon (IRd) (IA)

1.2. refraktorni na lenalidomid - preporuča se:

- a) karfilzomib, deksametazon (Kd)
- b) daratumumab, bortezomib, deksametazon (DVd) (IA)

2. u bolesnika koji u prvoj liniji nisu liječeni lenalidomidom preporuča se odabir jedne od terapija temeljenih na lenalidomidu (DRd, KRd, IRd). U tom slučaju odabir ovisi o ordinirajućem hematologu, karakteristikama bolesnika i bolesti te odabiru bolesnika.

U bolesnika koji su liječeni transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica, a u kojih je provedena samo jedna transplantacija i od nje prošlo > 24- 36 mjeseci, razmotriti liječenje drugom transplantacijom (ukoliko je bolesnik sposoban podnijeti takvu vrstu liječenja).

**POSEBNE NAPOMENE:**

- U bolesnika koji će biti liječeni kombinacijom daratumumaba, bortezomiba, talidomida i deksametazona (Dara-VTd) preporuča se liječenje u drugoj liniji kombinacijama temeljenim na lenalidomidu (KRd; IRd te DRd ukoliko nisu refraktorni na daratumumab)
- U bolesnika koji će biti liječeni kombinacijom daratumumaba, bortezomiba, melfalana i deksametazona (Dara-VMP) preporuča se liječenje kombinacijama temeljenim na lenalidomidu (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon (KRd); iksazomib, lenalidomid, deksametazon (IRd) te ukoliko nisu refraktorni na daratumumab kombinacijom daratumumaba, lenalidomida i deksametazona (DRd).
- U bolesnika koji će biti liječeni kombinacijom daratumumaba, lenalidomida i deksametazona (DRd) preporuča se liječenje kombinacijama temeljenim na bortezomibu (VMP, VCd); karfilzomibu (Kd) te ukoliko nisu refraktorni na daratumumab kombinacijom daratumumaba, bortezomiba i deksametazona (DVd).
- Kombinacije monoklonskog anti-CD38 protutijela i karfilzomiba (daratumumab, karfilzomib i deksametazon- Dara-Kd te isatuksimab, karfilzomib i deksametazon- Isa-Kd) preporučaju se za bolesnike refraktorne na lenalidomid ili lenalidomid i bortezomib u drugoj liniji u slučaju odobravanja ovih kombinacija od strane HZZO-a
- U slučaju odobravanja kombinacija temeljenih na pomalidomidu (pomalidomid, deksametazon Pd; pomalidomid, ciklofosfamid, deksametazon-

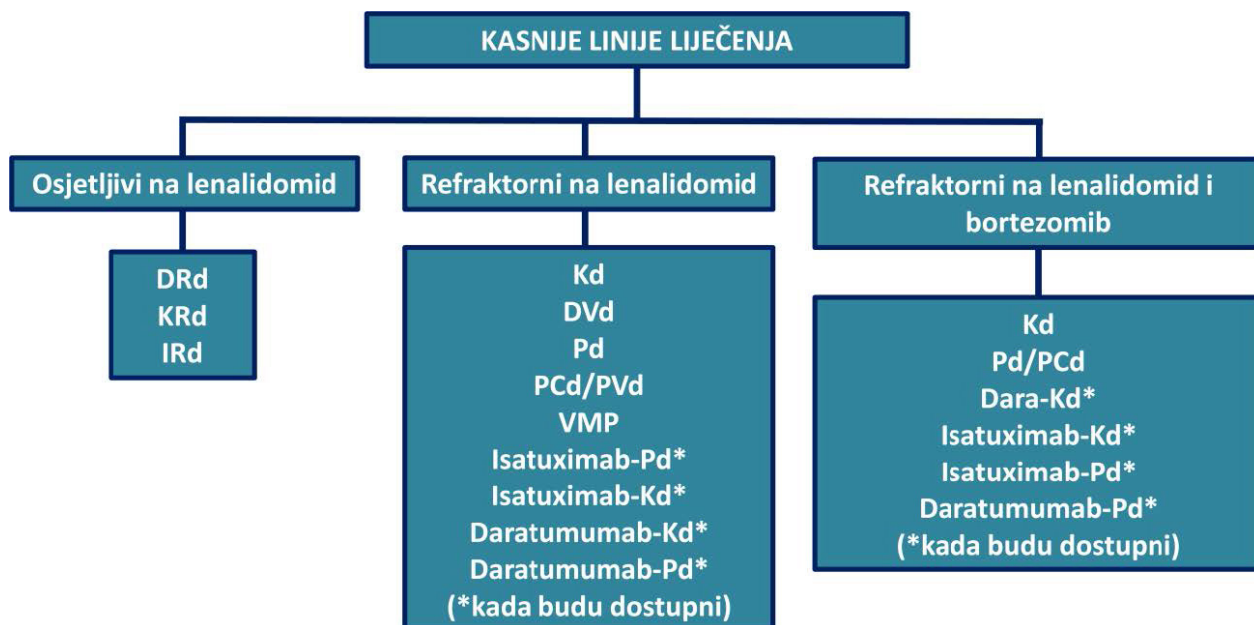
PCd; pomalidomid, bortezomib, deksametazon-PVd, daratumumab, pomalidomid, deksametazon - Dara-PD) od strane HZZO-a u drugoj liniji, navedene kombinacije mogu biti valjana opcija za liječenje bolesnika refraktornih na lenalidomid i u drugoj liniji liječenja.

IV. Liječenje bolesnika u 2. i kasnijim relapsima/progresiji bolesti

1. Za bolesnike refraktorne na lenalidomid preporuča se liječenje kombinacijama s pomalidomidom: pomalidomid, deksametazon (Pd); pomalidomid, deksametazon, ciklofosfamid (PCd); pomalidomid, bortezomib, deksametazon (PVd) (IA).
2. Valjana opcija za liječenje može biti i jedna od terapijskih opcija navedenih za liječenje 1. relapsa, a koju bolesnik do sada nije primao. Odabir ovisi o ordinirajućem hematologu, karakteristikama bolesnika i bolesti (refraktornost na pojedine lijekove/protokole) te odabiru bolesnika.

POSEBNE NAPOMENE

- U slučaju odobravanja kombinacija monoklonskih anti-CD38 protutijela s pomalidomidom (daratumumab, pomalidomid i deksametazona -DPd ili isatuksimab, pomalidomid i deksametazon- IsaPd) od strane HZZO-a, navedene kombinacije mogu biti valjane opcije za bolesnike refraktorne na lenalidomid i inhibitore proteasoma.



Literatura:

- Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project. *Blood Cancer J.* 2018;8:123.
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17: e328-e346.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-548.
- Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2015;125:3069-3075.
- Landgren CO, Chari A, Cohen YC, et al. Daratumumab monotherapy for patients with intermediate-risk or high-risk smoldering multiple myeloma: a randomized, open-label, multicenter, phase 2 study (CENTAURUS). *Leukemia.* 2020;34:1840-1852.
- Cavo M, Gay F, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood.* 2017;130(suppl 1):401.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376:1311-1320.
- Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020;7:e456-e468.
- Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013;31:3279-3287.
- Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood.* 2016;127:2569-2574.
- Mai EK, Bertsch U, Durig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia.* 2015;29:1721-1729.
- Rosinol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood.* 2019;134:1337-1345.
- Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach JP, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 2020;136:936-945.
- Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar MV, et al. Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and risk-adapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2020;38:1928-1937.
- Rosinol L, Hebraud B, Oriol A, et al. Integrated analysis of bortezomib-lenalidomide-dexamethasone vs bortezomib-thalidomide-dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(suppl):E1-E2.
- Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394:29-38.
- Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Phase 3 randomized study of daratumumab + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) vs VTD in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: CASSIOPEIA Part 1 results. *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl 15):8003.
- Gay F, Cerrato C, Petrucci M, et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without

- transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: results from the FORTE trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl 15):8002.
19. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:589-597.
 20. Hari P, Pasquini M, Stadtmauer E, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 15):8506.
 21. Giralt S, Costa LJ, Maloney D, et al. Tandem autologous-autologous versus autologous-allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with multiple myeloma: long-term follow-up results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102 Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26:798-804.
 22. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1782-1791.
 23. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366: 1770-1781.
 24. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35: 3279-3289.
 25. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:57-73.
 26. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia.* 2018;32:383-390.
 27. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:253-264.
 39. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359:906-917.
 28. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371:906-917.
 29. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:519-527.
 30. Kumar S, Jacobus S, Cohen A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of ENDURANCE (E1A11) phase III trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl18). abstr LBA3.
 31. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378:518-528.
 44. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:132-141.
 32. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380:2104- 2115.
 33. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366:1759-1769.
 34. Dimopoulos M, Spicka I, Quach H, et al. Ixazomib as postinduction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: The phase III TOURMALINE-MM4 trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4030-4041.
 35. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3:e340-351.
 36. Goldschmidt H, Baertsch MA, Schlenzka J, et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/ dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLApsE. *Leukemia.* 2020. In press.
 37. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group consensus conference on salvage hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:2039-2051.
 38. Miller KC, Gertz MA, Buadi FK, et al. The impact of re-induction prior to salvage autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:2039-2050.
 39. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372:142-152.
 40. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375: 1319-1331.
 41. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374:1621- 1634.
 42. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2018;36:728-734.
 43. Harousseau JL, Dimopoulos MA, Wang M, et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2010;95:1738-1744.
 44. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1327-1337.

45. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375:754-766.
46. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:781-794.
47. Usmani S, Quach H, Mateos M-V, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Primary analysis results from the randomized, open-label, phase 3 study Candor (NCT03158688). *Blood.* 2019;134. LBA-6.
48. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs carfilzomib and dexamethasone in relapsed/ refractory multiple myeloma (IKEMA): interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. Presented at: The European Hematology Association 25th Annual Congress; June 11-21, 2020: Virtual Congress. Abstract LBA2603.
49. Gavriatopoulou M, Kastiris E, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. The addition of IMiDs for patients with daratumumab-refractory multiple myeloma can overcome refractoriness to both agents. *Blood.* 2018;131:464-467.
50. Nooka AK, Joseph NS, Kaufman JL, et al. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma: utility of re-treatment with daratumumab among refractory patients. *Cancer.* 2019;125:2991-3000.
51. Dimopoulos MA, Richardson PG, Moreau P, Anderson KC. Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:42-54.
52. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia.* 2019;33:2266-2275.
53. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394:2096-210
54. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2017;130:974-981.

Sistemska AL amiloidoza

Delfa Radić-Krišto

*Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

Sažetak

Amiloidoza lakih lanaca (AL) ili primarna amiloidoza klonalna je bolest plazma stanica, koje luče amiloidogene lake lance. Amiloidni agregati ili prethodni posrednici uzrokuju izravno oštećenje stanica svojom proteotoksičnošću, a amiloidne naslage narušavaju strukturu tkiva i na kraju dovode do oštećenja organa. Oko 69% bolesnika već pri dijagnozi ima zahvaćeno više od jednog organa. Bitno je što prije postaviti dijagnozu kako bi započeli s liječenjem i tako izbjeći ireverzibilno oštećenje zahvaćenih organa. Početni terapijski cilj je brzo eliminiranje klonalne plazma stanice koja luči cirkulirajući amiloidni prekursor i postizanje potpunog hematološkog odgovora. Središnju ulogu u liječenju bolesti ima bortezomib. Bortezomib može poboljšati dubinu odgovora nakon transplantacije i okosnica je liječenja pacijenata koji nisu podobni za transplantaciju. Liječenje AL amiloidoze ima za cilj postizanje dubokih i trajnih odgovora uz vrlo pažljivo praćenje ranog otkrivanja relapsne/refraktorne bolesti. Bolesnici s relapsno/refraktornom bolešću općenito se liječe imunomodulacijskim lijekovima, ali daratumumab je također učinkovita opcija.

Uvod

Sistemska amiloidoza je heterogena bolest koju karakterizira nakupljanje patoloških nepravilno presavijenih netopivih amiloidnih fibrila u različitim organima i tkivima ometajući njihovu funkciju. Najčešće zahvaćeni organi su srce, bubrezi, pluća, gastrointestinalni trakt (GI) jetra i živčani sustav, pri čemu je nesumnjivo zahvaćenost srca glavni prediktor prognoze i mortaliteta. Već pri dijagnozi oko 69% bolesnika ima oštećenje jednog ili više organa, zato je važno ne samo rano dijagnosticirati AL amiloidozu, već i učinkovito kontrolirati diskrazije plazma stanica i tako spriječiti dalje oštećenje organa. Nakon postavljanja dijagnoze AL amiloidoze, odluka o liječenju ovisi o nekoliko čimbenika; o stanju bolesnika, dobi, komorbiditetima. Autologna transplantacija matičnih stanica (ASCT), ostaje standard prve linije liječenja u malog broja bolesnika, u oko 20%. To su bolesnici podobni za ASCT. No važno je istaknuti da se ishod liječenja u bole-

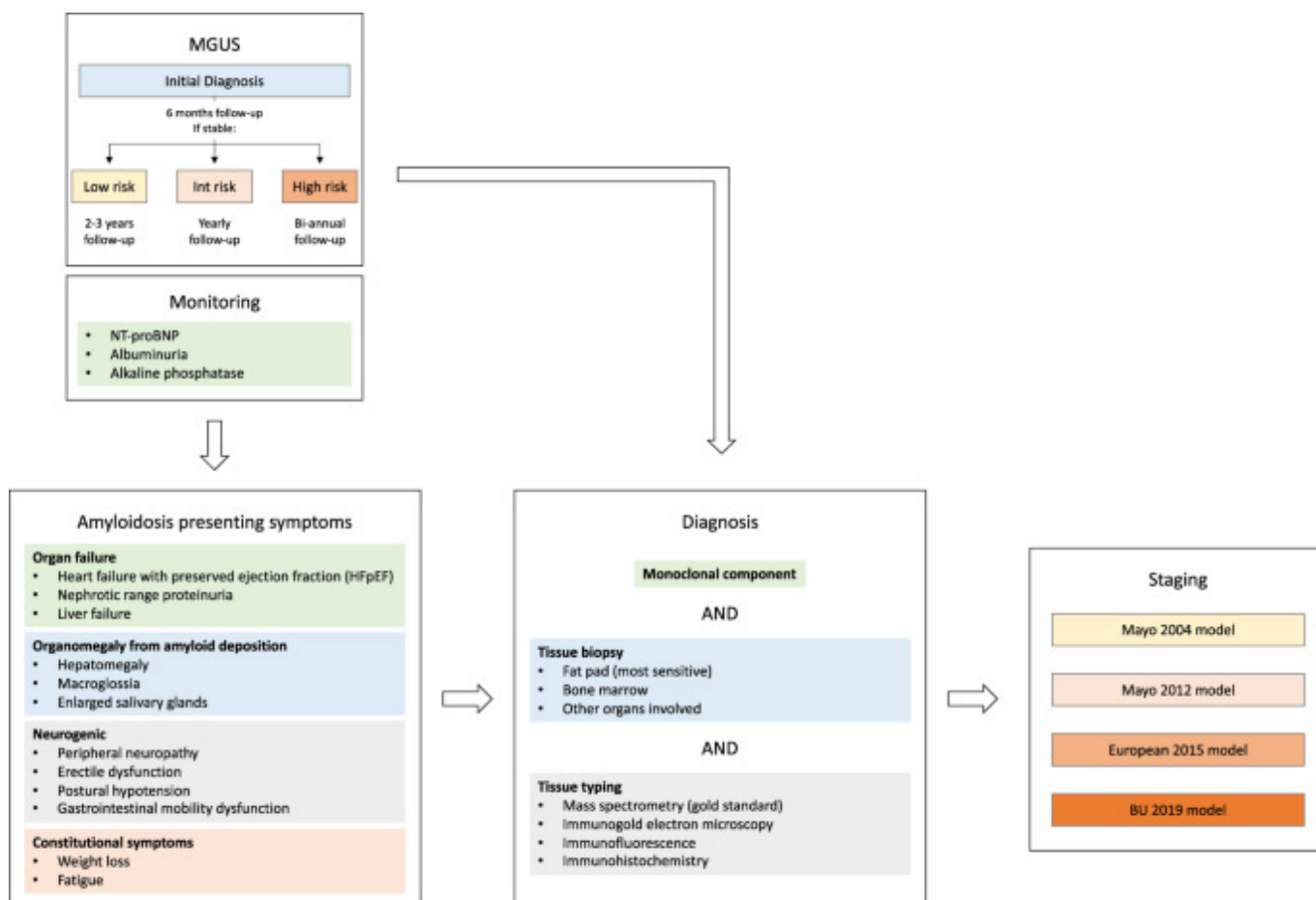
snika koji nisu kandidati za ASCT poboljšao zahvaćujući novim lijekovima ordiniranim u prvoj liniji, posebno bortezomibom. Trenutno nove studije koje uključuju nove lijekove i monoklonalna protutijela na CD38 daju novu nadu u liječenju AL amiloidoze. Ipak glavno je rano prepoznavanje bolesti i započeti liječenje prije nego što dođe do ireverzibilnog oštećenja organa. Zbog razlike u liječenju bitno je razlikovati AL amiloidozu od transtiretinske (TTR) amiloidoze, druge bolesti sa sve većom prevalencijom. TTR je transporter tiroksina i vitamina A koji sintetizira jetra. Starost (divlji tip, ranije nazivana senilna amiloidoza) ili autosomno dominantna zamjena aminokiselina (mutant) rezultiraju fibrilogenezom pri čemu se TTR disocira na međuprodukte koji se pogrešno spajaju u amiloidne vlakna i talože u organima, ponajviše u srcu. Dok se AL amiloidoza liječi kemoterapijom i transplantacijom, TTR srčana amiloidoza liječi se ciljanom terapijom poput tafamidisa.

Dijagnostički pristup

Simptomi i manifestacija AL amiloidoze ovisе o oštećenju zahvaćenog organa. Najčešće se javljaju simptomi zahvaćenosti srca, po tipu srčanog zatajenja s očuvanom sistoličkom funkcijom, proteinurija s karakteristikama nefrotskog sindroma, organomegalija zbog taloženja amiloida (hepatomegalija, makroglosija, povećane žlijezde slinovnice itd.), periferna neuropatija i opći simptomi (težina gubitak, umor) (Slika 1). Pojavom tih simptoma već je došlo do oštećenja organa. Stoga je važno identificirati visokorizičnu populaciju bolesnika kojima bi redoviti pregledi koristili ranijem postavljanjem dijagnoze prije početka simptoma. To uključuje bolesnike s monoklonalnom gamopatijom neodređenog značaja (MGUS), gdje bi redovitim praćenjem markera kao što je N-terminalni pro-moždani natriuretički peptid (NT-proBNP), troponin TnT i albuminurija, trebali uočiti progresiju bolesti i možda započeti ranije liječenje te tako prevenirati progresiju bolesti s komplikacijama. Kad se posumnja i potvrdi monoklonalna komponenta, za potvrdu dijagnoze potrebna je biopsija tkiva (masno tkivo trbuha, koštana srž (BM), žlijezda slinovnica, zahvaćeni organ). Bolesnici s

amiloidnom kardiomiopatijom mogu se prezentirati rapidnim progresivnim zatajenjem (desnog) srca. U EKG-u nastaje mikrovoltaza u 50% bolesnika, a EKG može nalikovati i akutnom infarktu miokarda u odsutnosti koronarne bolesti. Javljaju se i poremećaji ritma: – AV blok 1. stupnja (21%), AV blok 2. i 3. stupnja (3%) – FA ili UA (20%) – nespecifične intraventrikularne smetnje provođenja (16%) – VT (5%). Na ehokardiografiji se nalazi koncentrično zadebljanje ventrikula s normalnim ili smanjenim šupljinama i dijastoličkom disfunkcijom, te restri-

ktivna kardiomiopatija. U dijagnostici amiloidne kardiomiopatije koristi se MR srca s gadolinijevim kontrastom. Dijagnoza srčane amiloidoze se potvrđuje dokazom amiloidnih depozita na endomiokardijalnoj biopsiji ili u pacijenata s odgovarajućim kardiološkim nalazima (ECHO, MR srca) uz dokaz amiloidoze biopsijom drugih tkiva (abdominalno masno tkivo, koštana srž, rektum, bubrezi...). Općenito je zahvaćenost srca glavni prediktor ishoda liječenja i mortaliteta.



Slika 1. Praćenje, prezentiranje simptoma i dijagnoza AL amiloidoze

Stadiji bolesti (I- IV) ovise o vrijednostima NT-proBNP, TnT i dFLC. Bolesnici s vrijednostima s NT-proBNP > 8500 ng/L, TnT \geq 0,025 ng/mL, i dFLC \geq 18 mg/dL su u stadiju IV. Ti bolesnici imaju bolest većeg rizika i znatno lošiju prognozu u usporedbi s bolesnicima stadija I.

Liječenje AL amiloidoze

Prije odluke o liječenju potrebno je vidjeti jesu li bolesnici podobni za autolognu ASCT ili ne (Slika 2), odnosno jesu li "frail".

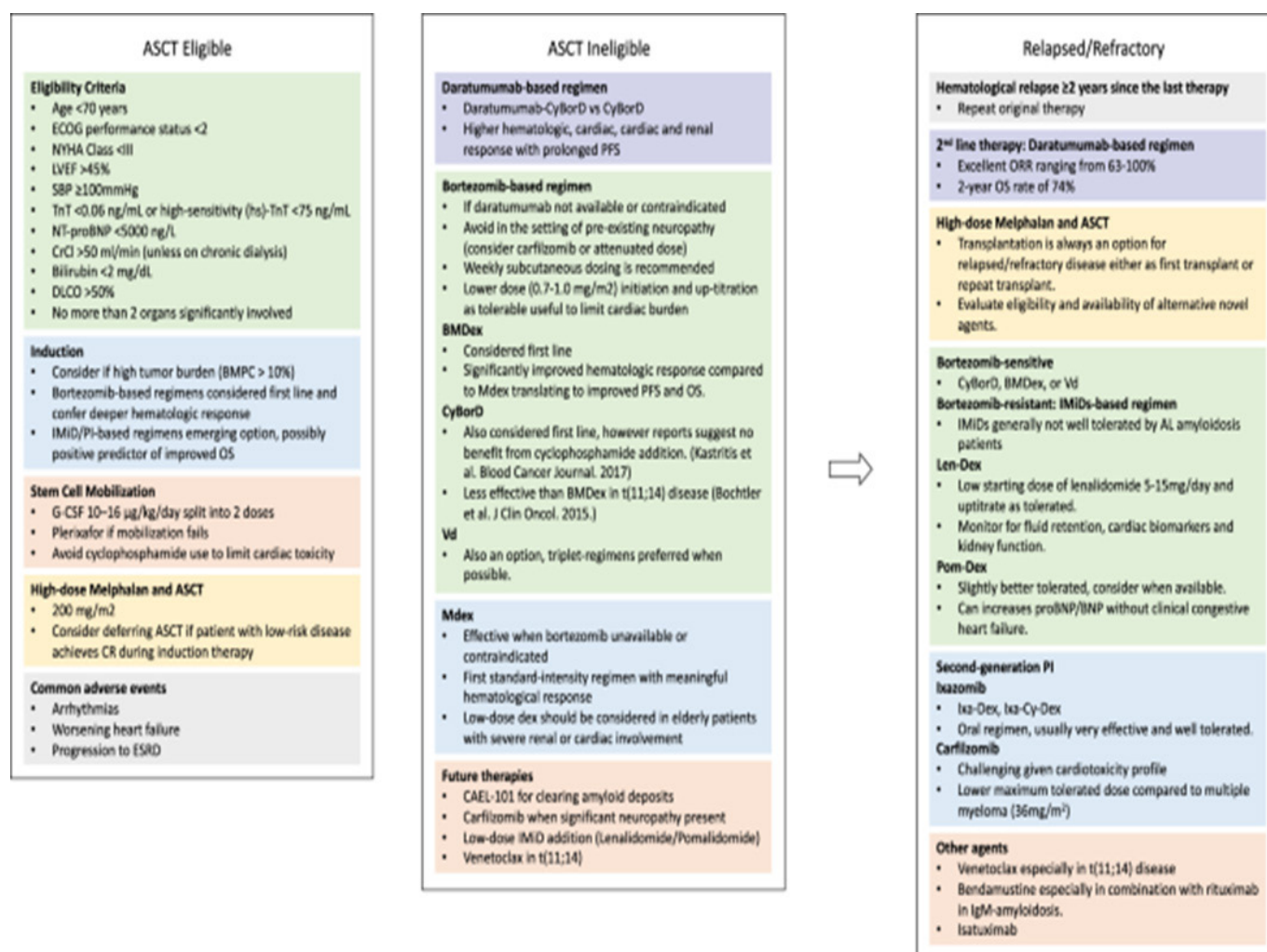
Dok mlađi i sposobniji pacijent može podnijeti intenzivniju terapiju, "frail" bolesnik ima slabu tole-

ranciju na liječenje i kao takav ima povećan rizik od rane smrtnosti. Kriteriji koje je potrebno zadovoljiti u bolesnika koji planiraju ASCT su sljedeći:

dob < 70 godina, ECOG Status < 2; NYHA klasa < III; Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) > 45%; Sistolički krvni tlak (SBP) \geq 100 mmHg, TnT < 0,06 ng/mL ili visoko osjetljiv (hs) -TnT < 75 ng/mL; NT-proBNP < 5000 ng/L; Klirens kreatinina (CrCl) > 50 ml/min (osim na kroničnoj dijalizi), bilirubin < 2 mg/dL; Difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid (DLCO) > 50%; nezahvaćenost više od dva organa.

Izbor terapije za bolesnike koji su podobni za ASCT vremenom se razvijao i bilo je pitanje perspektive dugi niz godina. Prednosti transplantacije matičnim stanicama su visoka stopa odgovora i trajnost odgovora, dok su nedostaci kratkoročni morbiditet i mortalitet povezani s tim, što može biti prilično značajno, te činjenica da se ovom terapijom može liječiti manji broj bolesnika. Bez obzira na to, stope potpunog odgovora CR, postignute ASCT-om i dalje su veće od onih mogućih s bilo kojim drugim načinom liječenja. Kao i u multiplom mijelomu (MM) potrebno je prije ordinirati indukcijsku terapiju s velcade, ciklofosamid, deksametazon (VCD) ili VD, 4 ciklusa nakon toga ukoliko se postigne CR ili jako dobra parcijalna remisija (VGPR), bolesnici idu prema ASCT. Mnoge su studije potvrdile bolesnici liječeni s ASCT imaju dulji PFS i OS. Uspoređujući

terapiju ASCT sa terapijom standardnog intenziteta, 58 % bolesnika i nakon 10 godina nije trebalo novu liniju liječenja prema 38%. Također, važno je provesti i pravilno kondicioniranje. Jer rezultati su pokazali da bolesnici koji su kondicionirani visokim dozama melfalana (200 mg/m²) imaju veću stopu CR, naspram skupini bolesnika koja je imala reduciranu dozu melfalana 100-140mg/m². (43% naspram 24%, p<0.001). S druge strane bolesnici koji nisu podobni za liječenje autolognom transplantacijom matičnih stanica kandidati su za liječenje VD ili VCD-om, MVD-om i VTD-om. Kad govorimo o relapsnoj refrakternoj bolesti preporučena terapija su imunomodulatori s kortikosteroidima, uz dodavanje daratumumaba što rezultira većim postotkom kompletnih remisija u usporedbi bez daratumumaba.



Slika 2. Algoritam liječenja AL amiloidoze

Zaključak

Amiloidoza je rijetka multisistemska bolest sa sve boljim dugotrajnim preživljenjem. Najvažnije je što ranije postavljanje dijagnoze kako bi se što prije započelo liječenje i prevenirao razvoj oštećenja funkcije organa. Cilj terapije je barem postići VGPR i CR. Liječenje treba voditi prema ASCT s obzirom na dugotrajne povoljne rezultate liječenja koji se mogu postići transplantacijom. Bolesnici koji nisu pogodni za ASCT standardno se liječe na bazi bortezomiba, sada uz dodatak daratumumaba. U relapsu čini se da bolesnici najbolji odgovor postižu uz daratumumab, iako su rezultati liječenja s drugim novim lijekovima uključujući iksazomib, isatuksimab i pomalidomid obećavajući.

Literatura:

1. Palladini, G., Milani, P. & Merlini, G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2020, 363–371 (2020).
2. Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, Zonder JA, Minnema Mc, Wechalekar AD, et al. Daratumumab plus CyBORd for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2020;136:71–80.
3. Kastiris E, Fotiou D, Theodorakakou F, Dialoupi I, Migkou M, Roussou M. et al. Timing and impact of a deep response in the outcome of patients with systemic light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid.* 2020;28:3–11.
4. Palladini G, Schönland SO, Sancherawala V, Kumar S, Wechalekar A, Hegenbart U, et al. Clarification on the definition of complete haematologic response in light-chain (AL) amyloidosis. *Amyloid.* 2021;28:1–2.
5. Dispenzieri A, Kastiris E, Wechalekar AD, et al. Primary results from the phase 3 tourmaline-all trial of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice of therapy in patients (pts) with relapsed/refractory primary systemic AL amyloidosis (RRAL). *Blood.* 2019;134(Supplement_1):139–139.
6. Abdallah N, Kapoor P, Murray DL, et al. Utility of serum free light chain ratio in response definitivna in patients with multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020;4(2):322–326.
7. Pulanić D, Batinić J, Bašić-Kinda S. Amiloidoza lakih lanaca; Bilten Krohema Svibanj 2018.
8. Rossi A, Voigtlaender M, Janjetovic S, et al. Mutational landscaperefects the biological continuum of plasma cell dyscrasias. *BloodCancer J.* 2017;7:e537 .
9. Maurer, M. S. et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* **379**, 1007–1016 (2018)
10. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2018;378:241–249.
11. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:232–23
12. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition. *Ann Med.* 2017;49:545–551
13. Cibeira, M. T. et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood* **118**, 4346–4352 (2011)
14. Tandon, N. et al. Revisiting conditioning dose in newly diagnosed light chain amyloidosis undergoing frontline autologous stem cell transplant: impact on response and survival. *Bone Marrow Transplant.* **52**, 1126–1132 (2017)

Uloga mjerenja aktivnosti asparaginaze kod djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom

Matej Jelić¹, Mila Lovrić², Ernest Bilić^{1,3}

1. *Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb,*
2. *Odjel za laboratorijsku farmakologiju s toksikologijom, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb*
3. *Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

Akutna limfoblastična leukemija (ALL) je najčešća maligna bolest dječje dobi i čini oko 30-35% svih malignih bolesti u djece. Značajan napredak u preživljenju postignut je razvitkom definiranih protokola liječenja, stratifikacijom pacijenata u odgovarajuću rizičnu skupinu te poboljšanjem mjera suportivnog liječenja. Istraživanja su pokazala da je ukupno preživljenje s 10% u 1960-im godinama danas dostiglo oko 90% u najrazvijenijim svjetskim centrima. Obzirom na to, sve više pažnje se posvećuje personaliziranoj kemoterapiji temeljenoj na karakteristikama leukemijske stanice i domaćina uz „pametne“ lijekove koji pronalaze mjesto i u liječenju ove bolesti.

Otkriće protutumorskih svojstava asparaginaze 1953. godine znatno je doprinijelo tom procesu i od kraja šezdesetih godina 20. stoljeća asparaginaza čini bitnu sastavnicu svih protokola liječenja ALL-a. Mehanizam djelovanja asparaginaze je hidroliziranje L-asparagina u aspartičnu kiselinu i amonijak u međustaničnom prostoru. Leukemijske stanice su osjetljive na depleciju ekstracelularnog asparagina obzirom na nisku aktivnost asparagin sintetaze (ASNS) te nemogućnost „up-regulacije“ ASNS kod izloženosti asparaginazi zbog čega kod većine leukemijskih stanica dolazi do smanjene sinteze DNA, RNA i proteina te apoptoze leukemijskih stanica. Ekstenzivne kliničke studije pokazale su da je rezistencija na asparaginazu nepovoljan prognostički faktor te je uloga ASNS, uz osobitosti svakog pacijenta, i dalje predmet istraživanja.

Mogući mehanizmi rezistencije su povećana bazična aktivnost ASNS u leukemijskim stanicama, povećana mogućnost „up-regulacije“ ASNS ako postoji deplecija asparagina u međustaničnom prostoru, povećana dostupnost glutamina i aspartata što potiče sintezu asparagina, prekomjerna ekspresija ribosomalnih gena te posljedično sinteza proteina koji omogućavaju preživljenje stanice (npr. prekomjerna ekspresija BCL2L13 gena). Među mogućim mehanizmima rezistencije, spominje se i protektivni

učinak mezenhimalnih stanica u mikrookolišu koštane srži jer posjeduju značajno veću razinu ASNS od leukemijskih stanica. Proučava se i učinak pretilosti jer je primjećeno da adipociti otpuštaju više glutamina.

Razvojem farmakokinetike i farmakogenetike nađene su razlike u polimorfizmu jednog nukleotida (*eng. single nucleotide polymorphism, SNP*) u promotorskoj regiji ASNS gena (-92G>A) koja je povezana s povećanom ekspresijom ASNS.

Trenutno su dostupne 3 formulacije asparaginaze: nativna l-asparaginaza, Erwinia l-asparaginaza i pegilirana asparaginaza. Obzirom da se nativna l-asparaginaza gotovo prestala koristiti u ekonomski razvijenim zemljama (uključujući i Hrvatsku), u Tablici 1. prikazat ćemo osnovne farmakokinetičke karakteristike druge dvije formulacije asparaginaze.

Tablica 1. Farmakokinetičke karakteristike pegilirane asparaginaze i Erwinia l-asparaginaze

	Pegilirana asparaginaza	Erwinia l-asparaginaza
Uobičajena doza	1000 - 2500 IU/m ²	25 000 IU/m ² , 3x tjedno, 6 doza za svaku planiranu primjenu pegilirane asparaginaze
Vrijeme poluzivota	5 - 7 dana (nakon intravenske primjene)	7,5 sati (nakon intravenske primjene) 15,6 sati (nakon intramuskularne primjene)
Vršna vrijednost	odmah nakon iv. primjene lijeka	14 - 18 sati nakon im. primjene lijeka
Učestalost pojave protutijela	2 - 11%	8 - 33%
Procjena duljine trajanja deplecije asparagina (aktivnost asparaginaze > 0,1 IU/ml)	21-28 dana	2 - 3 dana

Kao što vidimo u tablici, kod određenog postotka pacijenata dolazi do stvaranja protutijela IgG razreda čemu je razlog imunogenost asparaginaze kao enzima. Protutijela dovode do smanjene učinkovitosti lijeka, a postotak pacijenata koji razviju protutijela ovisi o formulaciji i dozi primjenjenog lijeka.

Većina pacijenata razvije klinički manifestnu reakciju posredovanu protutijelima, a manji dio pacijenata stvara protutijela bez kliničkih znakova pre-

osjetljivosti, što nazivamo tiha inaktivacija. Osim alergijske reakcije tijekom primjene asparaginaze mogu se pojaviti i neki druge nuspojave poput hiperglikemije, pankreatitisa, hepatotoksičnosti, hiperlipidemije, tromboembolija i neurotoksičnosti koje su rastući problem u liječenju maligno oboljelih pacijenata.

Danas je dostupno nekoliko dijagnostičkih metoda koje pomažu otkriti rezistenciju na asparaginazu: terapijsko praćenje aktivnosti asparaginaze, određivanje titra protutijela i koncentracije asparagina nakon davanja lijeka.

Multicentričnim studijama i razvitkom protokola, primjećeno je da se i s nižom dozom lijeka postiže aktivnost asparaginaze dovoljna za depleciju asparagina zbog čega je postupno reducirana preporučena doza.

Obzirom da je optimalna doza i dalje predmet istraživanja, a određivanje aktivnosti asparaginaze (*engl. therapeutic drug monitoring, TDM*) se pokazalo kao najbolje rješenje tog problema, odlučili smo, u dogovoru s Odjelom za laboratorijsku farmakologiju s toksikologijom KBC-a Zagreb, započeti praćenje pacijenata.

Istraživanja su dokazala da je aktivnost asparaginaze veća od 100 IU/L (0,1 IU/ml) 14 dana nakon davanja dovoljna za depleciju asparagina i terapijsku djelotvornost, dok je preporučeno reducirati dozu ako je u tom mjerenju aktivnost asparaginaze veća od 250 IU/L. Jedna od bitnijih primjena ove metode je i otkrivanje tihe inaktivacije koju klinički nije moguće vidjeti, a može značajno smanjiti preživljenje. Incidencija tihe inaktivacije ovisi o formulaciji lijeka koja se primjenjuje. Istraživanje koje je uspoređivalo 5-godišnje preživljenje pokazuje statistički značajno bolje preživljenje kod djece liječene personaliziranom dozom (90%) od djece liječene fiksnom dozom (82%). Uz nativnu l-asparaginazu, radovi govore da je incidencija tihe inaktivacije bila 3-10% što je iznimno visok postotak obzirom da kod njih asparaginaza, kao jedan od glavnih lijekova protokola, ne djeluje. Zadnjih 10-ak godina sve više centara, uključujući i naš, koristi pegiliranu l-asparaginazu kao prvu liniju liječenja te još nema kvalitetnih studija koji bi govorili o incidenciji tihe inaktivacije u toj populaciji.

Cilj je pratiti učestalost i težinu nuspojava za koje, uz redukciju doze, očekujemo da će biti blažeg intenziteta.

U očekivanju novog protokola za liječenje djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom u kojemu će već djelomično biti reducirana doza asparaginaze, započeli smo s određivanjem aktivnosti asparaginaze i nadamo se izvjestiti Vas kroz nekoliko godina o prvim rezultatima našeg projekta.

Literatura:

1. Chen SH. Asparaginase Therapy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Focus on the Mode of Drug Resistance. *Pediatr Neonatol.* 2015 Oct;56(5):287-93.
2. Marini BL, Perissinotti AJ, Bixby DL, Brown J, Burke PW. Catalyzing improvements in ALL therapy with asparaginase. *Blood Rev.* 2017 Sep;31(5):328-338.
3. Kloos RQH, Pieters R, Jumelet FMV, de Groot-Kruseman HA, van den Bos C, van der Sluis IM. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020 Mar 1;38(7):715-724.
4. Kloos RQH, Mathôt R, Pieters R, van der Sluis IM. Individualized dosing guidelines for PEGasparaginase and factors influencing the clearance: a population pharmacokinetic model. *Haematologica.* 2021 May 1;106(5):1254-1261.
5. Heo YA, Syed YY, Keam SJ. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs.* 2019 May;79(7):767-777.
6. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Aug;23(4):655-74.
7. Cecconello DK, Magalhães MR, Werlang ICR, Lee MLM, Michalowski MB, Daudt LE. Asparaginase: an old drug with new questions. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020 Jul-Sep;42(3):275-282.

Komparativna genomska hibridizacija na mikročipu u dijagnostici akutnih limfoblastičnih leukemija

Sanja Prijić, Ivana Franić Šimić, Iva Semren,
Anamarija Bogić, Sanja Davidović-Mrsić

Odjel za citogenetiku, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku,
Klinički bolnički centar Zagreb

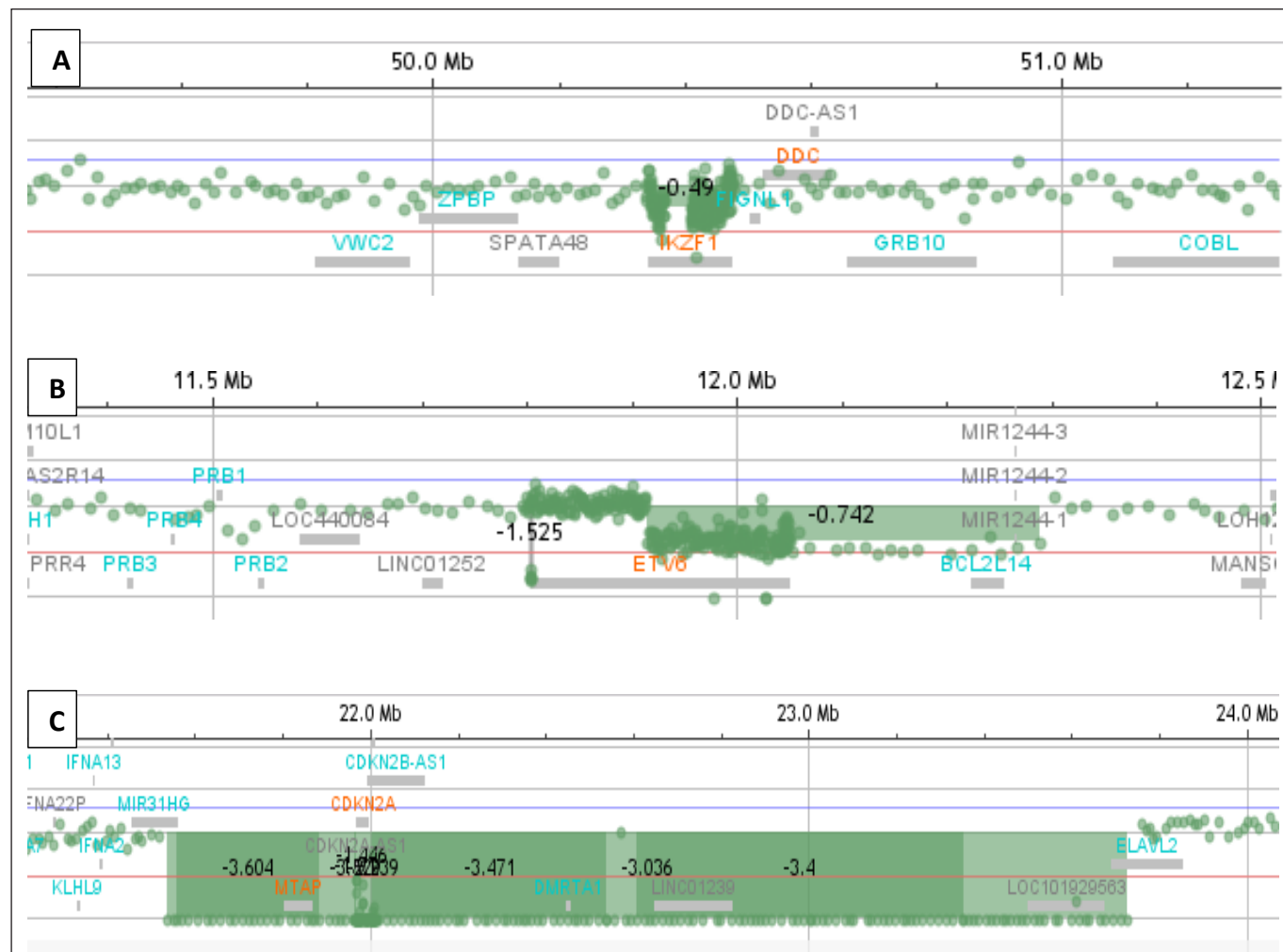
Nove tehnologije i metodologije istraživanja gena u proteklom desetljeću pružile su neslućeni uvid u molekularnu podlogu nastanka, progresije i relapsa mnogih malignih bolesti. Ono što je nekada bio alat isključivo znanosti i predmet znanstvenih istraživanja, sada sve više postaje dobro uhodana dijagnostička procedura koja može učinkovito i pravovremeno dati klinički značajnu informaciju liječnicima temeljem koje se donose odluke o izboru terapije, stratifikaciji bolesnika u pripadajuće skupine rizika, procjeni odgovora na terapiju i rizika od ranog povrata bolesti.

Jedna od takvih metodologija jest i komparativna genomska hibridizacija na mikročipu (eng. *array comparative genomic hybridization* - aCGH) ili molekularna kariotipizacija. Metoda je dijagnostički svrhovita kod onih oblika zloćudnih bolesti kod kojih se relevantne promjene u genomu pretežito svode na mikrodelecije, mikroduplikacije i amplifikacije genetskog materijala na razini molekule DNA. U području hematološke onkologije to su primarno akutna limfoblastična leukemija B i T loze (ALL), mijelodisplastični sindrom i kronična limfocitna leukemija.

Metoda se zasniva na fragmentaciji molekule DNA (bolesnikova i zdrava referentna DNA) restriksijskom digestijom, fluorescentnim obilježavanjem fragmenata te kohibridizacijom na staklenom mikročipu koji sadrži oligonukleotidne probe koji pokrivaju cijeli genom. Razlika u intenzitetu fluorescentnih signala ispitivane i referentne DNA mjera je koja korelira s brojem kopija određenog lokusa u uzorku. Ovisno o broju proba mijenja se i rezolucija i osjetljivost metode; veći broj proba otkriva mikrodelecije/duplikacije i do 10 kilobaza (kb) s mogućnošću detekcije 20-30% udjela mozaicizma u uzorku. Korištenje čipova sa 400 000 oligonukleotidnih proba zadovoljava potrebe detekcije svih značajnih promjena broja kopija DNA kod hematoloških entiteta.

Akutne limfoblastične leukemije B-loze najprevalentnije su u pedijatrijskoj populaciji. Osim rekurentnih translokacija (t(12;21)(p13;q22) *ETV6/RUNX1*; t(9;22)(q34;q11) *BCR/ABL1*; t(1;19)(q23;p13) *TCF3/PBX1* i t(4;11)(q21;q23) *KMT2A/AFF1*), prepoznat je nepovoljan prognostički značaj mikrodelecije *IKZF1* gena, zatim *IKZF1* gena u kombinaciji s delecijom jednog od *CDNK2A*, *CDKN2B*, *PAX5* gena ili PAR1 regije u odsutnosti delecije *ERG* gena (tzv. *IKZF1* plus prognostička skupina), intrakromosomalna amplifikacija kromosoma 21 (iAMP21) i delecija *CRLF2* gena. Molekularnom kariotipizacijom moguće je istovremeno detektirati sve potonje promjene. Dodatno, mogu se dokazati i hiper- i hipodiploidije koje su također bitne za stratifikaciju bolesnika u pripadajuću skupinu rizika, a ponekad ih je nemoguće dokazati standardnim metodama citogenetike zbog niskog mitotskog indeksa stanica B-loze.

Prednosti metode komparativne genomske hibridizacije na mikročipu su vrlo visoka rezolucija kojom se otkrivaju klinički značajne mikropromjene u DNA uzorku bolesnika, a koje se ne mogu dokazati drugim dijagnostičkim metodama. Ne ovisi o kultivaciji stanica niti mitotskom indeksu i daje rezultat uvijek (uz zadovoljen uvjetom visoke kvalitete ulaznog DNA materijala), te pokriva cijeli genom. Nedostatci su nemogućnost detekcije balansiranih translokacija prilikom kojih ne dolazi do delecija niti duplikacija u DNA, ne može se pratiti minimalna ostatna bolest i još uvijek razmjerno visok trošak pretrage po bolesniku ukoliko se cilja na visoku rezoluciju i osjetljivost.



Slika 1. A. Heterozigotna delecija IKZF1 gena u DNA uzorku bolesnika sa B-ALL

B. Parcijalna heterozigotna delecija ETV6 gena u bolesnika sa nebalansiranom $t(12;21)(p13;q22)$ ETV6/RUNX1

C. Homozigotna delecija CDKN2A i CDKN2B gena u uzorku DNA bolesnika sa T-ALL

Određivanje gena HLA metodom sekvenciranja nove generacije (NGS) u odabiru davatelja krvotvornih matičnih stanica

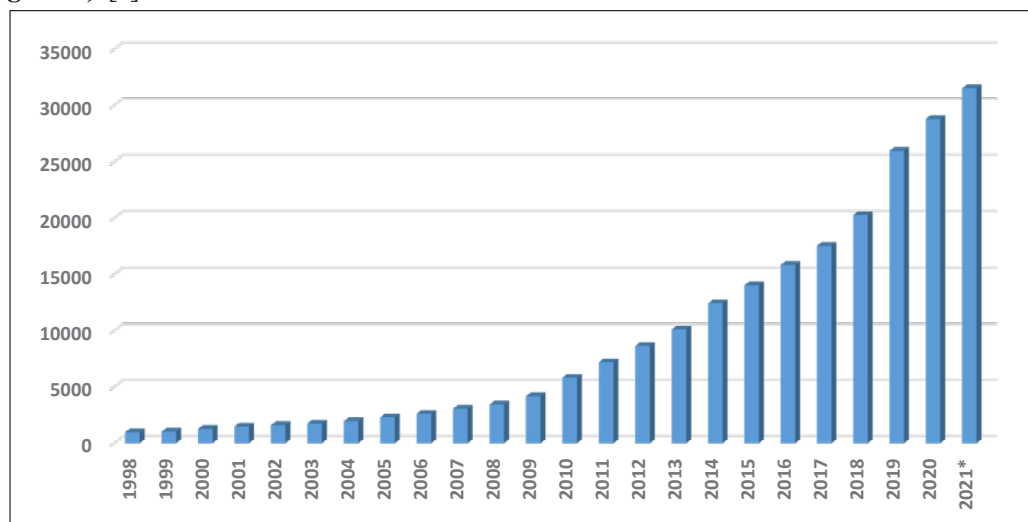
Marija Maskalan, Zorana Grubić

Odjel za tipizaciju tkiva, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju,
KBC Zagreb

Molekule HLA (engl. Human Leukocyte Antigen, HLA) kodirane su genima na kratkom kraku kromosoma 6 u regiji 6p21.3 koja je glavni dio glavnog sustava tkivne podudarnosti (engl. Major Histocompatibility Complex, MHC) kod ljudi [1]. Ključna funkcija gena HLA očituje se, kako u imunološkoj reakciji, a time i u transplantaciji, kroz funkciju njihovih najvažnijih produkata – molekula HLA. One su glavni dio antigen-predročnog sustava na površini stanica te predročuju vlastite i strane peptidne dijelove pomoćnim CD4⁺ i citotoksičnim CD8⁺ limfocitima T. Upravo razlikovanje vlastitih od stranih

peptida, koji se predročuju u sklopu molekula HLA, ključan je čimbenik u ishodu transplantacije tkiva i organa [2]. Možda najznačajnije obilježje sustava HLA, koje se snažno odražava na ulogu molekula HLA u imunološkoj reakciji, a izuzetno je važno u postupku transplantacije tkiva i organa, svakako je velika genska raznolikost. Naime, sustav HLA najpolimorfniji je genski sustav kod čovjeka s više od 30 000 dosad otkrivenih alela što je posljedica nekoliko genetskih mehanizama koji uključuju gensku konverziju, točkaste mutacije i rekombinaciju (**Slika 1**) [2-4].

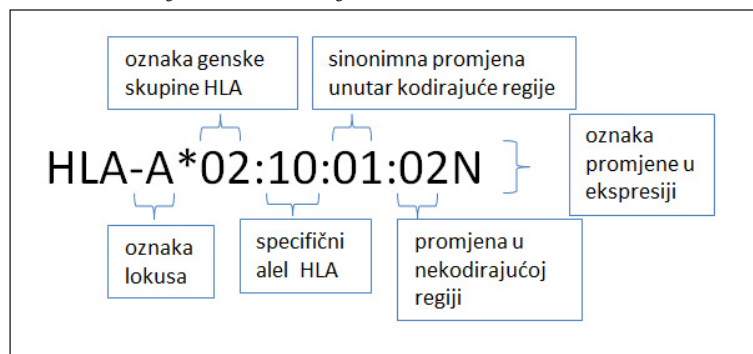
Slika 1. Broj poznatih alela HLA razreda I i razreda II od 1998. do 2021. godine (*podaci do rujna 2021. godine) [3]



Važnost podudarnosti u genima HLA u transplantaciji krvotvornih matičnih stanica (TKMS) opisana je u brojnim znanstvenim radovima u zadnjih nekoliko desetljeća [5-8]. U tom razdoblju, metode tipizacije gena i alela sustava HLA napredovale su od

seroloških metoda određivanja antigena na površini stanice do molekularnih metoda koje su dovele do značajno boljeg razlikovanja polimorfizama HLA [9, 10]. Usporedno s promjenama metodologije, razvijala se i nomenklatura sustava HLA (**Slika 2**).

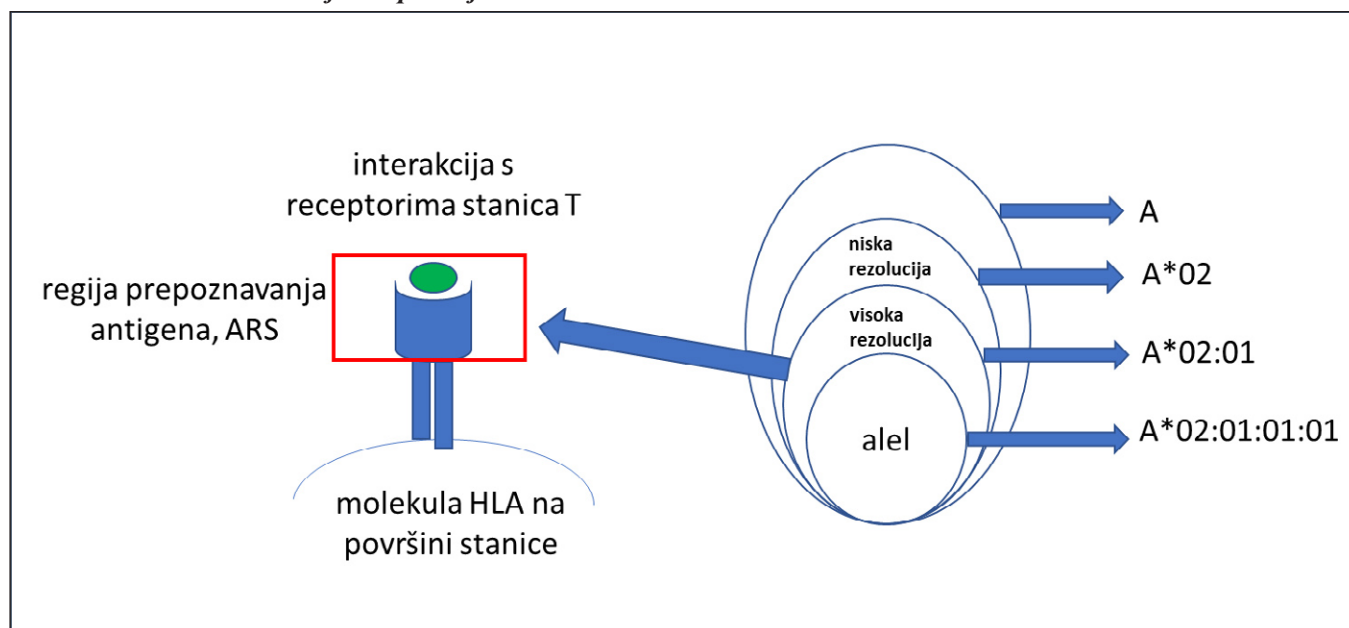
Slika 2. Primjer označavanja alela HLA



Naime, suvremeno nazivlje alela HLA temelji se na oznaci samog sustava HLA iza čega slijedi oznaka lokusa te znak „*“ koji označava molekularnu tipizaciju HLA. Prva dva broja iza znaka „*“ čine prvo polje i određuju gensku skupinu HLA, a treća i četvrta brojka čine drugo polje i označavaju alel HLA. Peta i šesta brojka čine treće polje i označavaju sinonimne mutacije unutar kodirajuće regije gena, dok se u sedmoj i osmoj brojci (četvrto polje) razlikuju mutacije izvan kodirajuće regije. Polja se međusobno razdvajaju korištenjem interpunkcijskog znaka dvotočka (:). Slova **L** – niska/slaba ekspresija (engl. low), **N** – bez ekspresije (engl. null), **Q** – upitna ekspresija (engl. questionable), **S** – topivi

protein (engl. soluble) i **C** – prisutan u citoplazmi (engl. cytoplasm) predstavljaju oznake za određivanje razine ekspresije ili drugih ne-genomskih podataka koji su poznati o nekom alelu. Dakle, potpuni opis alela može biti dug i do 9 znakova, ne uključujući HLA-prefiks i oznaku lokusa [3]. Razvoj i primjena metode sekvenciranja nove generacije (engl. Next Generation Sequencing, NGS) stvorio je uvjete za određivanje slijeda nukleotida svih egzona i introna gena HLA omogućujući time po prvi put brze i nedvosmislene rezultate tipizacije alela svih gena HLA do najviše razine razlučivanja – četvrtog polja (**Slika 3**) [11].

Slika 3. Razine razlučivanja u tipizaciji HLA



U prošlosti, metode tipizacije gena/alela HLA određivale su varijacije unutar regije za prepoznavanje antigena (engl. Antigen Recognition Site, ARS), što je uključivalo egzone 2 i 3 gena HLA razreda I (HLA-A, B i C) te egzon 2 gena HLA razreda II (HLA-DRB1, DQB1 i DPB1). Razlike unutar ove regije utjecale su na specifičnost vezanja peptida i interakcije s ligandima uključujući receptore stanica T i KIR (engl. Killer-cell immunoglobulin-like receptor) mijenjajući imunološki odgovor i razlikujući vlastito od stranog [1]. Zato je smatrano da su razlike unutar ove regije jedine s kliničkim značajem za podudarnost HLA između primatelja i davatelja u TKMS [12].

Procjena podudarnosti u programu TKMS u doba NGS-a dovela je do novih izazova s obzirom da bolesnik i njegov potencijalni davatelj mogu biti podudarni za alele HLA unutar regije ARS, ali nepo-

dudarni na visokoj rezoluciji za specifični alel HLA određen metodom NGS [13]. Također, podudarnost bolesnika i nesrodnog davatelja u TKMS izražava se kao broj podudarnosti u alelima HLA (10/10; „zlatni standard“ podudarnost za lokuse HLA-A, B, C, DRB1, DQB1), no podudarnost u svim alelima HLA ne podrazumijeva nužno i podudarnost cijelog haplotipa HLA, jer iste kombinacije alela HLA mogu potjecati s različitih haplotipova. Preporuke su stoga, kod odabira nesrodnog davatelja, ako postoji veći broj nesrodnih davatelja 10/10, da se tipizacija proširi i na druge lokuse HLA (DPB1, DRB3/4/5) [14]. U prilog tome govore i istraživanja da se unatoč značajnom napretku u TKMS najbolji rezultati i dalje postižu kada se bolesnici transplantiraju s potpuno podudarnim srodnim davateljem, s kojim ne samo da dijele iste alele HLA-A, C, B, DRB1 i DQB1 nego i cijeli haplotip HLA koji uključuje i

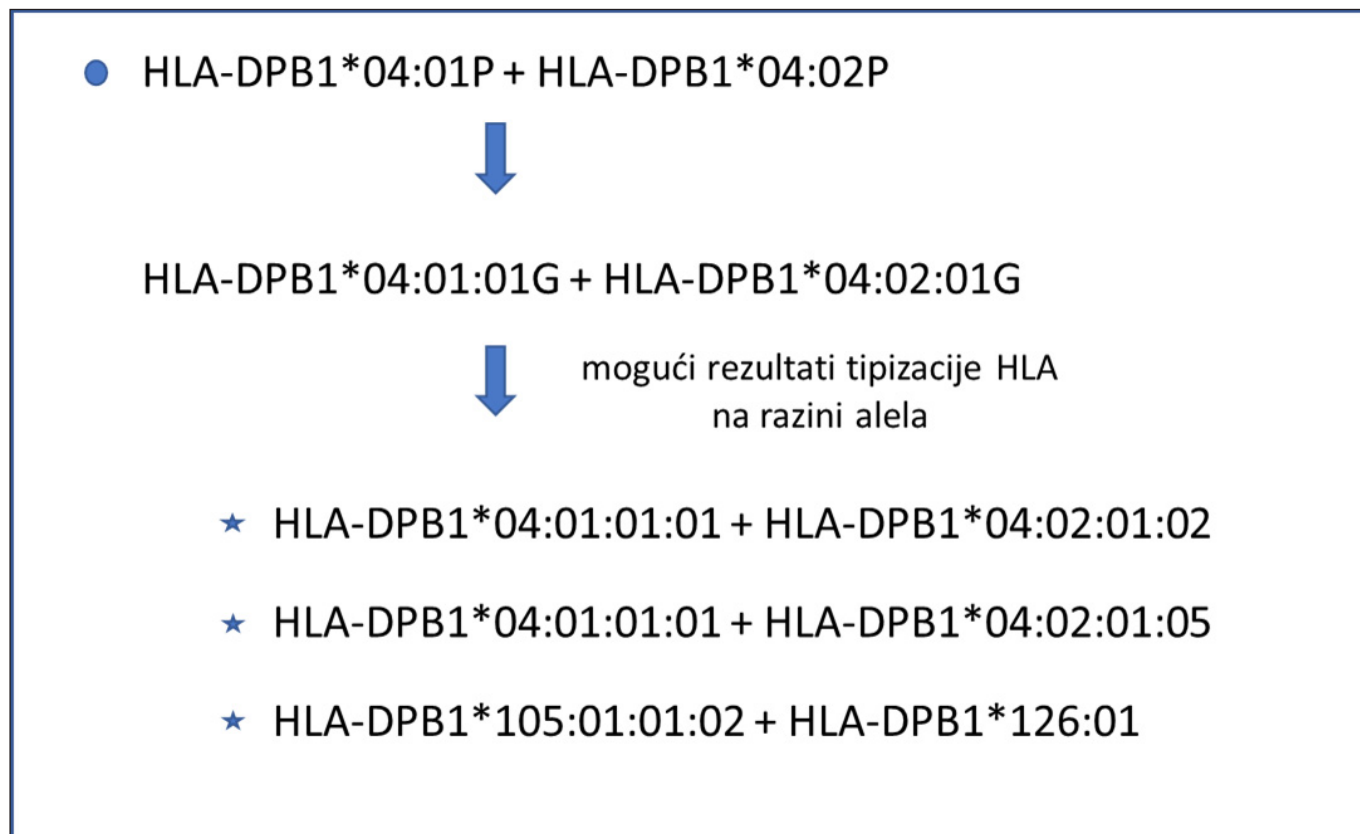
ostale klasične i neklasične gene HLA [15]. Stoga su istraživanja raspodjele alela i haplotipova HLA u nesrodnih davatelja i u bolesnika u programu nesrodne TKMS vrijedan i neophodan izvor podataka potrebnih kako za brzinu i uspjeh pronalaska HLA najpodobnijeg nesrodnog davatelja tako i za uspješan ishod TKMS [16]. S obzirom da se o kliničkom značaju nepodudarnosti izvan regije ARS još vode značajne znanstvene rasprave teško je procijeniti utjecaj takve nepodudarnosti na ishod TKMS. Ipak, sve veći je broj dokaza da razlika u samo jednom alelu HLA i to na razini jedne aminokiseline može pokrenuti aloreaktivnu reakciju limfocita T i odbacivanje transplantata [17].

Uz podudarnost, značajnu ulogu na ishod TKMS ima i razina ekspresije gena HLA. Informacije o nekodirajućim djelovima (introni, promotori) alela HLA i njihovom utjecaju na ekspresiju molekula HLA su ubrzali istraživanja o odnosu strukture i funkcije gena HLA. Nepodudarnosti u alelima HLA s niskom ekspresijom bolje se toleriraju nego u alelima HLA s visokom ekspresijom [18]. Istraživanje Petersdorf i sur. iz 2015. godine pokazalo je da aleli HLA-DPB1 s polimorfizmom jednog nukleotida u netranslatirajućoj regiji 3' (rs9277534G) pokazu-

ju visoku ekspresiju dok su aleli s polimorfizmom rs9277534A povezani s niskom ekspresijom alela. Tako su bolesnici s alelima HLA-DPB1 s niskom ekspresijom nakon transplantacije od davatelja s alelima s visokom ekspresijom imali značajno povećan rizik za bolest presatka protiv primatelja (engl. Graft versus Host Disease, GvHD) [18, 19].

Poznato je da registri dobrovoljnih davatelja krvotvornih matičnih stanica uključuju podatke o tipizacijama HLA različitim metodama jer su prikupljeni godinama. Stoga su rezultati tipizacije HLA nesrodnih davatelja u registrima prikazani često na niskoj razini razlučivanja, ali sve više i na visokoj razini razlučivanja dobivenoj primjenom starijih molekularnih metoda. Međutim, nigdje nije moguće vidjeti o kojoj je metodi riječ, kao ni potencijalni nedostatak takvih rezultata. Upravo zbog toga transplantacijski centri zahtjevaju potvrdnu tipizaciju potencijalnog davatelja, ne samo da bi se provjerila ispravnost tipizacije HLA već da bi se potencijalni nedostaci prethodnih tipizacija provjerili i isključili [20]. Na primjer, davatelji iz najvećeg nacionalnog registra, njemačkog DKMS-a (Deutsche Knochenmarkspenderdatei), najčešće su prijavljeni na visokoj rezoluciji korištenjem skupina P ili G (**Slika 4**).

Slika 4. Tipizacija visoke i najviše rezolucije HLA primjenom grupa P i G (P - aleli s istim aminokiselinskim slijedom u regiji za prepoznavanje antigena; G - aleli s istom nukleotidnom sekvencijom egzona 2 i 3 za alele HLA razreda I i egzona 2 za alele HLA razreda II)



U skupini P nalaze se svi aleli s istim aminokiselinskim slijedom u regiji ARS dok se u skupini G nalaze svi aleli s istom nukleotidnom sekvencijom egzona 2 i 3 za alele HLA razreda I i egzona 2 za alele HLA razreda II [21]. Provedena istraživanja pokazala su da je približno 30% bolesnika koji su imali podudarnog davatelja na visokoj rezoluciji tipiziranog nekom od starijih metoda, nakon tipizacije metodom NGS imalo barem jednu nepodudarnost na najvišoj razini tipizacije alela HLA (3. i 4. polje). Rezultati su također pokazali da su bolesnici koji su transplantirani s potpuno podudarnim davateljem na najvišoj rezoluciji (korištenjem metode NGS) imali statistički značajno bolje petogodišnje preživljenje od onih bolesnika koji su imali neku nepodudarnost alela HLA na visokoj, ali ne i na najvišoj rezoluciji tipizacije alela HLA [13].

Zaključno možemo reći da je tipizacija alela HLA metodom NGS od izuzetne važnosti u TKMS jer pruža mogućnost određivanja podudarnosti na najvišoj razini između primatelja i nesrodnog davatelja. Stoga je nužno mijenjati procjenu rizika kod nepodudarnosti HLA (3. i 4. polje) s napretkom tehnologije. Upravo metoda NGS omogućava dobivanje takvih rezultata u kraćem vremenskom razdoblju, a time i brži i specifičniji odabir davatelja za svakog pojedinog bolesnika.

Literatura:

- Mehra NK (2010): *The HLA Complex in Biology and Medicine: A Resource Book*. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd., New Delhi.
- Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Med J* 2014;5(4):e0028.
- Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Marsh SGE. IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Research* 2020; 48: D948-55.
- Kuby J. Major histocompatibility complex. U: Kuby J. (ur.) *Immunology*. Freeman W.H. and Company, New York 1997, str. 223-248.
- Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110:4576-83.
- Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Morishima S, Onizuka M, et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood*. 2015;125:1189-97.
- Tiercy JM. HLA-C Incompatibilities in Allogeneic Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2014;5:216.
- Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica* 2016;101(6):680-7.
- Erlich H. HLA DNA typing: past, present, and future. *Tissue Antigens*. 2012;80:1-11.
- Mytilineos J, Christ U, Lempert M, Opelz G. Comparison of typing results by serology and polymerase chain reaction with sequence-specific primers for HLA-Cw in 650 individuals. *Tissue Antigens* 1997;50:395-400.
- Gabriel C, Furst D, Fae I, Wenda S, Zollkofer C, Mytilineos, et al. HLA typing by next-generation sequencing - getting closer to reality. *Tissue Antigens*. 2014;83:65-75.
- Hurley CK, Ng J. Continue to focus clinical decision-making on the antigen recognition domain for the present. *Hum Immunol*. 2019;80(1):79-84.
- Mayor NP, Hayhurst JD, Turner TR, Szydlo RM, Shaw BE, Bultitude WP, et al. Recipients Receiving Better HLA-Matched Hematopoietic Cell Transplantation Grafts, uncovered by a Novel HLA Typing Method, Have Superior Survival: A Retrospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3):443-50.
- Nicoloso G, Kürsteiner O, Bussmann F, Marbacher M, Tiercy JM. A study of selected hematopoietic stem cell donors provided by an intermediate size registry. *Eur J Haematol*. 2019;103(4):426-32.
- Joris MM, Lankester AC, von dem Borne PA, Kuball J, Bierings M, Cornelissen JJ, et al. The impact of frequent HLA haplotypes in high linkage disequilibrium on donor search and clinical outcome after unrelated haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(4):483-90.
- Shaw BE, Arguello R, Garcia-Sepulveda CA, Madrigal JA. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2010;150:251-8.
- Petersdorf EW. Genetics of graft-versus-host disease: the major histocompatibility complex. *Blood Rev*. 2013;27:1-12.
- Fernandez-Vina MA, Wang T, Lee SJ, Haagenson M, Aljurf M, Askar M, et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123:1270-8.
- Petersdorf EW, Malkki M, O'hUigin C, Carrington M, Gooley T, Haagenson MD, et al. High HLA-DP Expression and Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(7):599-609.
- Baier DM, Hofmann JA, Fischer H, Rall G, Stolze J, Ruhner K, et al. Very low error rates of NGS-based HLA typing at stem cell donor recruitment question the need for a standard confirmatory typing step before donor work-up. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(6):928-30.
- Torres MA, Moraes ME. Nomenclature for factors of the HLA system. *Einstein (Sao Paulo)*. 2011;9(2):249-51.

Određivanje mutacijskog statusa varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina u bolesnika s KLL u 2021. godini

Margareta Radić Antolic, Ivana Horvat

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel za laboratorijsku hematologiju i koagulaciju, Klinički bolnički centar Zagreb

Kronična limfatična leukemija (KLL) najčešći je tip leukemije u odraslih, a karakterizirana je klonalnom proliferacijom zrelih neoplastičnih B limfocita. Klinička heterogenost bolesti posljedica je molekularne podloge, posebice mutacijskog statusa p53 te varijabilne regije teškog lanca imunoglobulina (IGHV). Krajem 2019.godine Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje je odobrio liječenje KLL-a inhibitorom Brutonove tirozin kinaze (ibrutinib) koji inhibira proliferaciju i preživljenje malignih limfocita B *in vivo* te migraciju stanica i adheziju na supstrat *in vitro*. Bolesnici s KLL-om koji su primali lijek u prvoj liniji imali su statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije od 84% u odnosu na skupinu bolesnika koja se liječila standardnom kemoterapijom. Stoga je bilo neophodno uvesti određivanje mutacijskog statusa IGHV u rutinsku dijagnostiku. U Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb u kolovozu 2020. godine uspostavljena je analitička metoda sekvenciranja po Sangeru prema standardiziranom protokolu prema preporukama ERIC - European Research Initiative on CLL e.v. Analiza i interpretacija rezultata provodi se također prema ERIC-ovoj prepuruci pomoću imunoinformatičkih alata IMGT/V-Quest i ARResT/AssignSubsets tools. Pritom se određuje mutacijski status IGHV - kao nemutirani ukoliko je podudarnost sa sekvencom gena IGHV u zametnim stanicama veća od 98% odnosno kao mutirani ako je podudarnost manja od 98%. Ujedno se određuje i podskupina (engl. *subset*) kojoj pripada, a također ima utjecaj na prognozu rizika bolesti neovisno o mutacijskom statusu IGHV.

Obzirom da je naš laboratorij jedini u Hrvatskoj koji izvodi ovu analizu, a ograničenih smo kapaciteta, u suradnji s Krohemom je utvrđen algoritam za provođenje ove dijagnostike. Naime, bolesnicima koji nemaju citogenetičke promjene koje ukazuju na povećan rizik od progresije bolesti, a zadovoljavaju kriterije skore primjene terapije omogućeno je testiranje na mutacijski status IGHV iz periferne krvi i/ili koštane srži. Na taj smo način pokušali optimizirati potrebe klinike i mogućnosti laboratorija, na zadovoljstvo naših bolesnika.

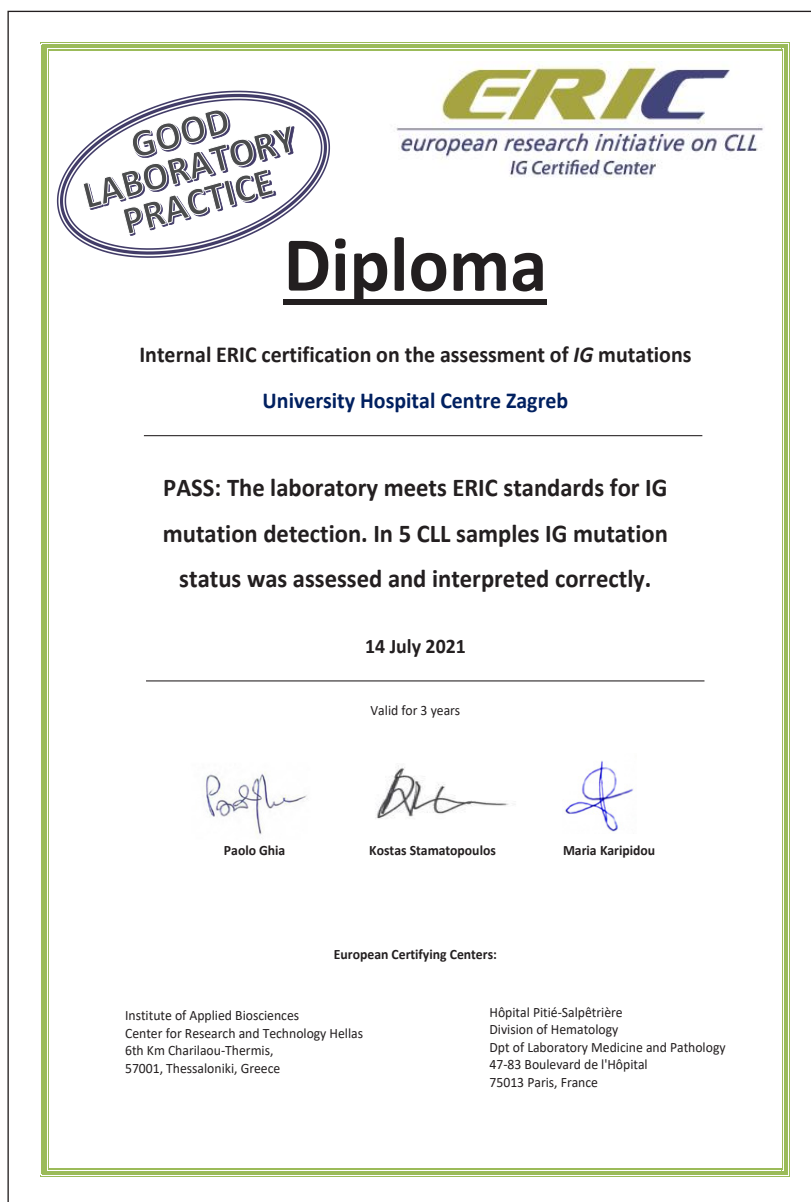
Od siječnja 2021 do listopada 2021. u Klinič-

kom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb zaprimljeno je 93 uzorka koštane srži ili periferne krvi za određivanje mutacijskog statusa IGHV. Zahtjevi za analizom dolazili su iz sljedećih hematoloških ambulanti: KB Merkur (33), KBC Zagreb (12), KB Dubrava (9), KBC Sestre Milosrdnice (9), KBC Split (7), ŽB Šibenik (6), OB Zadar (5), KBC Osijek (3), ŽB Čakovec(3), OB Josip Benčević Slavonski Brod (3), te po jedan zahtjev iz KB Sveti Duh, KBC Rijeka te OB Pula. Većina bolesnika imala je postavljenu dijagnozu KLL (n=90), a samo 3 bolesnika imali su dijagnozu SLL-a. Od ukupno 93 KLL bolesnika (70 M i 23 Ž) kod 25 bolesnika utvrđen je mutirani IGHV koji je povezan s povoljnom, dok je kod 68 bolesnika utvrđen nemutirani IGHV koji je povezan s nepovoljnom prognozom KLL. Klonalna VH1 obitelj gena utvrđena je kod 34 bolesnika, 2 bolesnika s mutiranim te 32 s nemutirani IGHV1 od kojih je sedmero imalo dokazanu i podskupinu. Troje bolesnika pripadalo je podskupini #1 te po jedan bolesnik podskupini #8, #7H, #3 što ukazuje na nepovoljnu prognozu bolesti i jedan podskupini #5 čija prognostička značajnost nije strogo definirana. Klonalnost VH3 obitelji gena utvrđena je kod 40 bolesnika, od toga je u 26 slučajeva nemutirani IGHV status, a u 14 slučajeva mutirani. U obje skupine IGHV3 pronađen je po jedan slučaj podskupine #2 koja bolesnika svrstava u skupinu nepovoljnog rizika neovisno o mutacijskom statusu. Obitelji VH4 pripadalo je 15 klonalnih preuredbi, 6 nemutiranih bez dodatnih podskupina i 9 mutiranih od kojih su 2 pripadala podskupini #4 s povoljnom prognostičkom značajnošću. Kod posljednja 4 bolesnika utvrđen je nemutirani IGHV i to redom: VH5 u 2 slučaja te po jedan u VH2 i VH6 obitelji gena.

Analizom podataka možemo utvrditi da obzirom na postavljeni algoritam zahtjevanja ove pretrage većina naših bolesnika pripada skupini visokog rizika te pokazuju znakove uznapredovale bolesti. Ujedno u ovih nešto manje od godinu dana od početka uspostavljanja analitičke metode, nagrađeni smo certifikatom izvrsnosti u izvođenju ove analize od strane neovisnog nadležnog tijela ERIC - European Research Initiative on CLL e.v. na koji smo posebno ponosni.

Literatura:

1. Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, Moreno C, Stilgenbauer S, Stevenson F, Davi F, Rosenquist R; European Research Initiative on CLL. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):1-3. doi: 10.1038/sj.leu.2404457. PMID: 17167526.
2. Langerak, A., Davi, F., Ghia, P. *et al.* Immunoglobulin sequence analysis and prognostication in CLL: guidelines from the ERIC review board for reliable interpretation of problematic cases. *Leukemia* 25, 979–984 (2011). <https://doi.org/10.1038/leu.2011.49>



Young EHA Committee – rad i vizija

Ana Zelić Kerep

Young EHA Committee je integralni dio EHA-e, a okuplja mlade liječnike i znanstvenike unutar *European Hematology Association*. Uloge ovog Odbora su savjetovanje EHA-e o aktivnostima i ciljevima koji su od interesa mladim stručnjacima na početku karijere, te motiviranje mladih za međunarodnu komunikaciju, dijeljenje ideja i pomoć pri realizaciji konkretnih ciljeva. Odbor je formiran tako da ima predsjednika, potpredsjednika i 12 članova, koji se izmjenjuju u redovnim vremenskim intervalima, za što se redovito raspisuje javni natječaj na web stranicama EHA-e. Osim redovnih članova, odbor ima i funkciju pridruženih članova, tzv. ambasadora, koji sudeluju u radu odbora.

Rad Odbora je usmjeren na nekoliko područja: rad ambasadora s posebnim zadacima, uz angažiranje članstva, promoviranje jednakosti spolova u polju medicine, te rad na tehnološkim rješenjima za širenje znanja i edukaciju. Cilj je potaknuti međunarodnu suradnju i obogatiti znanstvenu zajednicu kroz različite perspektive i ideje.

Young EHA Committee je aktivno uključen u kreiranje programa za godišnji kongres EHA-e, o čemu svi članovi mogu izraziti mišljenje. Za istaknuti je vrlo razgranatu organizaciju i lanac komunikacije, što od rukovodećih članova iziskuje značajan trud i entuzijazam. Različite perspektive i ideje su važne za pokretanje cijele organizacije, što se u radu Odbora često naglašava.

Jedan od načina na koji se može sudjelovati jest u komunikaciji, što uključuju sudjelovanje u pronalasku rješenja za približavanje EHA-e potencijalnim članovima putem društvenih mreža. U tom procesu se nastoji staviti naglasak na osobu iza znanstvene i medicinske karijere, iznošenje osobnih iskustava, te na neki način spajanje osobnog i profesionalnog na komplementaran način, što doprinosi stvaranju pozitivne klime za globalnu ravnotežu karijere i osobnog života. Za one sklonije kreativnom izražavanju kroz pisanje tekstova postoji mogućnost doprinosa kroz pisanje bloga koji se objavljuje na stranicama EHA-e, uz fleksibilan izbor tema i dobrodošao dašak osobne perspektive. Nadalje, svatko tko ima ideju za koju misli da bi mogla biti korisna može je iznijeti članovima Odbora, što može rezultirati plodonosnom suradnjom.

Zaključno, *Young EHA Committee* je mjesto gdje su ideje dobrodošle, uz potencijal učenja nečeg novog, pa i iskoraka u nepoznato. Vizija odbora je povezivanje na globalnoj razini, pružanje adekvatne podrške za stručno usavršavanje kroz rad s ostalim odborima EHA-e, uz nezaobilazno naglašavanje vrijednosti osobne perspektive. Pozitivan pogled u budućnost usprkos svim trenutnim izazovima pokreće sve dijelove *Young EHA Committee*, što ga čini esencijalnim dijelom jedne velike organizacije kao što je EHA.

