

# Ishodi liječenja bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima za vrijeme COVID-19 pandemije

---

Zdilar, Irma

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:042030>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Irma Zdilar**

**Ishodi liječenja bolesnika s hematološkim  
zloćudnim bolestima za vrijeme COVID-19  
pandemije**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Slobodanke Ostojić-Kolonić, dr. med. i predan na ocjenjivanje u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA

ALL - akutna limfocitna leukemija

AML - akutna mijelocitna leukemija

CALR - kalretikulinski gen

CAR-T stanica- stanice s kimeričnim antigen receptorom

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019

CSL – cerebrospinalni likvor

Ct - *cycle threshold*, prag ciklusa

FAB - *France, American, British classification for leukemia*

HM – *haematological malignancies*

HMS – hematopoetske matične stanice

HZB- hematološke zloćudne bolesti

JAK2 - janus kinaza 2

JIL- jedinica intenzivnog liječenja

KKS – kompletna krvna slika

mAb CD-20- *monoclonal Antibody CD-20*

MDS - mijelodisplastični sindrom

MODS - multiplo zatajenje organa

KLL- kronična limfocitna leukemija

KML- kronična mijelomonocitna leukemija

MPL- mijeloproliferativna leukemija

RAEB – refraktorna anemija s ekscesom/viškom blasta

SAD – Sjedinjene Američke Države

SARS-CoV-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SE – sedimentacija eritrocita

SZO – Svjetska Zdravstvena Organizacija

WHO - *World Health Organisation*

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. HEMATOLOŠKE ZLOĆUDNE BOLESTI</b> .....	2
2.1. Hodgkinov limfom .....	2
2.2. Ne-Hodgkinov limfom .....	3
2.3. Multipli mijelom (mijelomatoza, plazmocitom) .....	4
2.4. Mijelodisplastični sindrom .....	5
2.5. Mijeloproliferativne neoplazme .....	6
2.6. Leukemije .....	7
<b>3. COVID-2019</b> .....	9
3.1. Karakteristike SARS-CoV-2 .....	9
3.2. Transmisija COVID-19 .....	10
3.3. Patofiziologija i klinička slika .....	10
3.4. Prevencija .....	11
3.5. Liječenje .....	11
<b>4. COVID-19 KOD BOLESNIKA S HEMATOLOŠKIM ZLOĆUDNIM BOLESTIMA</b> .....	11
4.1. Kliničke manifestacije i tijek bolesti .....	12
4.2. Održivost zaraze .....	15
4.3. Imunologija i patogeneza .....	16
4.4. Ishod bolesti .....	16
<b>5. COVID-19 I STRATEGIJE LIJEČENJA BOLESNIKA S HEMATOLOŠKIM ZLOĆUDNIM BOLESTIMA TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE</b> .....	21
<b>6. EFEKTIVNOST COVID-19 CJEPIVA U BOLESNIKA S HEMATOLOŠKIM ZLOĆUDNIM BOLESTIMA</b> .....	23
6.1. COVID-19 cjepiva .....	23
6.2. Efektivnost COVID-19 cjepiva .....	24
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	26
<b>8. ZAHVALE</b> .....	27
<b>9. POPIS LITERATURE</b> .....	28
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	42

## SAŽETAK

### Ishodi liječenja bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima za vrijeme COVID-19 pandemije

Irma Zdilar

Hematološke zloćudne bolesti su skupina malignih novotvorina koje zahvaćaju koštanu srž, krvni i limfni sustav i uključuju: leukemije, ne-Hodgkinove limfome, Hodgkinov limfom, mijeloproliferativne neoplazme, multipli mijelom i mijelodisplastične sindrome, rjeđe hematološke neoplazme i granična stanja. COVID-19 (od eng. *Coronavirus Disease 2019*, koronavirusna bolest 2019.) je zarazna bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 koji pripada obitelji *Coronaviridae* i čija je pandemija proglašena 11. ožujka 2020. To je bolest dišnog sustava koja se većinom očituje teškim respiratornim distresnim sindromom s dodatnim nerespiratornim simptomima. Pacijenti koji boluju od HZB imaju veći rizik od teže kliničke prezentacije COVID-19, duljeg trajanja bolesti i dulje hospitalizacije, veće stope prijema na JIL i veće vjerojatnosti za smrtni ishod. Različite hematološke zloćudne bolesti i modaliteti liječenja povezani su s jedinstvenim obrascima imunološkog oštećenja te dolazi do interakcija između njih, imunološkog sustava i COVID-19. Prema dosadašnjim studijama same hematološke zloćudne bolesti imaju značajniji učinak na morbiditet i mortalitet u tijeku infekcije COVID-19 u odnosu na prisustvo drugih komorbiditeta i vremenski interval između posljednje terapije hematološkog malignog oboljenja i početka infekcije. Pacijenti s hematološkim zloćudnim bolestima dugotrajno izlučuju virus i vjerojatno su duže infektivni. Smrtnost se povezuje s prestankom primjene terapije u JIL-u. Pacijenti s HZB imaju veću smrtnost od COVID-19 (37-42%) u odnosu na opću populaciju, uz veći rizik kod starije dobi, teške infekcije ili neke progresivne bolesti pa je bolnička skrb opravdana. Pacijenti s Hodgkinovim limfomom imaju nešto bolje ishode. Neposredno liječenje COVID-19 ima primarni prioritet u odnosu na hematološke zloćudne bolesti. U terapiji se koriste antivirusne lijekove, infuzija rekonvalescentne plazme, imunomodulatorni lijekovi, antiinflamatorni lijekovi i antikoagulantna terapija. S obzirom da pandemija COVID-19 i dalje traje i da danas postoje cjepiva za ovu infekciju, vakcinacija zajedno s preventivnim mjerama na svim razinama predstavljaju najvažniju mjeru u borbi protiv infekcije COVID-19 kod pacijenata s HZB, ali njihova učinkovitost u stvaranju imunosne zaštite ostaje upitna.

**KLJUČNE RIJEČI:** hematološke zloćudne bolesti, leukemija, limfom, mijelom, COVID-19, ishodi liječenja, prevencija, cijepljenje

## **SUMMARY**

### **Treatment outcomes of patients with malignant hematological diseases during the COVID-19 pandemic**

**Irma Zdilar**

Haematological malignancies are a group of malignant neoplasms that affect the bone marrow, blood and lymphatic system and include: leukemias, non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's lymphoma, myeloproliferative neoplasms, multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and less common hematologic neoplasms. COVID-19 (from Coronavirus Disease 2019, coronavirus disease 2019) is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus belonging to the family Coronaviridae and whose pandemic was declared on March 11, 2020. It is a respiratory disease that is mostly manifested by severe respiratory distress syndrome with additional nonrespiratory symptoms. Patients with haematological malignancies have a higher risk of more severe clinical presentation of COVID-19, longer disease duration and longer hospitalizations, higher rates of admission to ICU, and higher likelihood of death. Different hematological malignancies and treatment modalities are associated with unique immune system damage and there is an interaction between haematological malignancies, the immune system, and COVID-19. According to previous studies, HM alone have a more significant effect on morbidity and mortality during COVID-19 infection compared to the presence of other comorbidities and the time interval between the last treatment of haematological malignancy and the onset of infection. Patients with HM secrete the virus for a long time and are likely to be infectious longer. Mortality is associated with discontinuation of therapy in ICUs. Patients with HM have a higher mortality rate (37-42%) of COVID-19 than the general population, with a higher risk of old age, severe infection or some advanced disease, so hospital care is justified. Patients with Hodgkin's lymphoma have slightly better outcomes. Immediate treatment of COVID-19 has primary priority over hematologic malignancies. Antiviral drugs, convalescent plasma infusion, immunomodulatory drugs, anti-inflammatory drugs and anticoagulant therapy are used in the therapy. Given that the COVID-19 pandemic continues and that vaccines for this infection exist today, vaccination along with preventive measures at all levels represent the most important measure in the fight against COVID-19 infection in patients with HM, but their effectiveness in creating immune protection remains questionable.

**KEY WORDS:** haematological malignancies, leukemia, lymphoma, myeloma, COVID-19, treatment outcomes, prevention, vaccination

## 1. UVOD

Hematološke zloćudne bolesti su skupina karcinoma koji zahvaćaju koštanu srž, krvni i limfni sustav. Najpoznatije skupine tih hematoloških karcinoma uključuju: leukemije, ne-Hodgkinove limfome, Hodgkinov limfom, mijeloproliferativne neoplazme, multipli mijelom i mijelodisplastične sindrome. Pored glavnih skupina postoje i podtipovi limfoma i leukemija, kao i rjeđi hematološki karcinomi koji imaju svoje kategorije. U hematološke zloćudne bolesti možemo ubrojiti i granična stanja kao što su aplastična anemija i drugi nemaligni sindromi afunkcionalne koštane srži (1). Ove vrste raka, zajedno s drugim hematološkim bolestima, značajno pridonose globalnoj smrtnosti i morbiditetu (2,3). Hematološki zloćudni tumori jedni su od najčešćih karcinoma i vodeći su uzrok smrtnosti od raka, osobito kod starijih osoba koje pokazuju niske stope preživljavanja (2,4,5). Bolesnici koji boluju od ovih bolesti imaju ozbiljan imunološki deficit zbog intenzivnih terapijskih postupaka, pri čemu su jedan od glavnih problema učestale infekcije, a to sve skupa pridonosi i dovodi do većeg mortaliteta i morbiditeta te češćih, dugotrajnijih i skupih hospitalizacija (2,6).

Prema *World Health Organisation* koronavirusnu bolest 2019 (COVID-19) definiramo kao zaraznu bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 (7). Naznake o pojavi novog virusa krenule su u prosincu 2019. kada je bila prijavljena pojava upale pluća kojoj se nije znao uzrok. Mjesto izbijanja bolesti bio je grad Wuhan u provinciji Hubei u središnjoj Kini (2,8). Kasnije se pokazalo da su te upale pluća uzrokovane novim virusom koji pripada obitelji *Coronaviridae*, nazvanom SARS-CoV-2, s pridruženom bolešću nazvanom *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) (2,9). Svjetska zdravstvena organizacija datuma: 11. ožujka 2020, službeno proglašava zarazu COVID-19 pandemijom (2,10). Iščitavajući razne epidemiološke podatke dolazimo do zaključka da je COVID-19 smrtonosnija bolest od gripe (2,11).



## 2. HEMATOLOŠKE ZLOĆUDNE BOLESTI

### 2.1. Hodgkinov limfom

Hodgkinov limfom je lokalizirana ili diseminirana maligna proliferacija stanica limforetikularnog sustava, prvenstveno zahvaćajući tkivo limfnih čvorova, slezenu, jetru i koštanu srž (12). Nešto je češći u muškaraca - 1,4:1. Ovaj je limfom rijedak, a najčešće se javlja između 15. i 40. godine. (13) U patofiziologiji Hodgkinovog limfoma nalazimo klonsku transformaciju stanica B-staničnog podrijetla, što dovodi do nastanka patognomskih dvojezgrenih Reed-Sternbergovih stanica. Uzrok je nepoznat, ali genetska osjetljivost (npr. obiteljska anamneza) i čimbenici okoliša (npr. zanimanje poput obrade drva, povijest liječenja fenitoinom, zračenjem ili kemoterapijom, infekcija Epstein-Barrovim virusom [EBV], *Mycobacterium tuberculosis*, herpesvirusom tipa 6 te HIV-om) znatno pridonose nastanku ove zloćudne bolesti. Simptomi obično uključuju bezbolnu limfadenopatiju, ponekad s temperaturom, noćno znojenje, nenamjeren gubitak težine, svrbež, splenomegaliju i hepatomegaliju. Dijagnoza se većinom temelji na biopsiji limfnih čvorova, a u ostale metode dijagnosticiranja možemo uključiti PET/CT prsa, abdomena i zdjelice, MRI (ako su prisutni neurološki simptomi) te ponekad biopsiju koštane srži. Nakon dijagnoze određuje se stadij limfoma za usmjeravanje terapije. Uobičajeni korišteni sustav za određivanje stadija limfoma je po Luganu (12).

*Tablica 1.* Određivanje stadija Hodgkinovog i non-Hodgkinovog limfoma po Luganu. Prema: *MSD Manual Professional Edition, Hodgkin Lymphoma - Hematology and Oncology, 2022.*

TABLE		Close
Lugano Staging of Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma		
Stage*	Criteria	
<b>Limited stage</b>		
I	In 1 lymph region only or single extranodal site	
II	In ≥ 2 lymph regions on the same side of the diaphragm, and may include limited contiguous extranodal involvement	
<b>Advanced stage</b>		
III	In the lymph nodes, spleen, or both and on both sides of the diaphragm	
IV	Extranodal involvement (eg, bone marrow, lungs, liver)	

\* Subclassification E indicates single extranodal site involvement in stage I or limited contiguous extranodal involvement in stage II. Involvement of non-contiguous extranodal sites is considered stage IV. Hodgkin lymphoma stages can be further classified by A to indicate the absence or B to indicate the presence of systemic symptoms (weight loss, fever, or night sweats). Bulky disease is defined as a single nodal mass of ≥ 10 cm in maximum dimension based on CT imaging. Bulky disease in limited-stage Hodgkin lymphoma is occasionally defined as ≥ 7 cm as opposed to the traditional 10-cm cutoff.

Ako bolesnik nakon provedene terapije preživi 5 god. bez znakova bolesti, smatra se izliječenim jer su recidivi nakon toga vrlo rijetki. Kemoterapija uz ili bez radioterapije postiže izlječenje u >75% novootkrivenih bolesnika (13). Liječenje se sastoji se od kemoterapije sa ili bez drugih modaliteta liječenja, uključujući konjugate antitijelo-lijek, imunoterapiju i terapiju zračenjem (12).

## 2.2. Ne-Hodgkinov limfom

Ne-Hodgkinovi limfomi su heterogena skupina limfoproliferativnih koji uključuju malignu monoklonsku proliferaciju limfoidnih stanica u limforetikularnim mjestima, uključujući limfne čvorove, koštanu srž, slezenu, jetru i GI trakt (14). Točan uzrok ove bolesti još uvijek nije poznat, ali dokazi upućuju na povezanost s nekim virusima: Epstein-Barrov virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, HIV, humani herpesvirus 8. (14,15) Tipičan simptom je periferna limfadenopatija. Međutim, neki pacijenti nemaju limfadenopatiju, ali imaju abnormalne limfocite u cirkulaciji. U usporedbi s Hodgkinovim limfomom postoji veća vjerojatnost diseminirane bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze. Dijagnoza se obično temelji na biopsiji limfnih čvorova ili koštane srži ili oboje. Strategije liječenja mogu uključivati promatranje i čekanje, kemoterapiju, ciljane lijekove (npr. inhibitore kinaze) i imunoterapije (npr. monoklonska antitijela, kimerne antigen receptorske T stanice). Povremeno se dodaje terapija zračenjem. Za transplantaciju matičnih stanica obično se odlučujemo kod bolesnika s agresivnim limfomima nakon nepotpune remisije ili relapsa (14).

Tablica 2. Usporedba glavnih oblika limfoma. Prema: *MSD Manual Professional Edition, Hodgkin Lymphoma - Hematology and Oncology, 2022.*

USPOREDBA GLAVNIH OBLIKA LIMFOMA	
HODGKINOV LIMFOM	NE-HODGKINOV LIMFOM
Lokaliziran na specifičnu skupinu limfonoda	Obično rasprostranjen na više skupina
Obično se širi ravnomjerno i kontinuirano	Širi se nepravilno i nekontinuirano
Većinom ne zahvaća Waldeyerov prsten ni limfonode mezenterija	Obično pogađa limfonode mezenterija, a može i Waldeyerov prsten
Rijetko se širi izvan limfonoda	Često zahvaća ekстранodalna tkiva
U pravilu se dijagnosticira rano	U pravilu se kasnije dijagnosticira
U djece većinom povoljan histološki oblik	U djece obično limfom visokog stupnja zloćudnosti

### 2.3. Multipli mijelom (mijelomatoza, plazmocitom)

Multipli mijelom je zloćudno bujanje plazma stanica koje proizvode monoklonski imunoglobulin koji napada i uništava susjedno koštano tkivo (16,17). Incidencija plazmocitoma iznosi 2–4/ 100.000 stanovnika. Odnos muškaraca prema ženama je 1,6:1, a većina bolesnika starija je od 40 godina. Etiologija je nepoznata, međutim, spominju se razni kromosomski i genetski čimbenici, zračenje te neki kemijski spojevi. (17). Uobičajeni simptomi su litičke lezije u kostima koje uzrokuju bol i/ili prijelome, bubrežna insuficijencija, anemija, hiperkalcemija i ponavljajuće infekcije (16).

Tablica 3. Varijante plazmacitoma. Prema: MSD priručnik dijagnostike i terapije, Multipli mijelom, 2022:

VARIJANTE PLAZMOCITOMA	
OBLIK	ODLIKE
Ekstramedularni plazmocitom	Bujanje tumora izvan koštane srži
Solitarni koštani plazmocitom	Pojedinačni tumori, koji obično ne luče M–protein
Osteosklerotični mijelom (POEMS sindrom)	Polineuropatija (kronična upalna polineuropatija), Organomegalija (hepato–, splenomegalija ili limfadenopatija), Endokrinopatija (npr. ginekomastija, atrofija testisa), M–protein i kožne promjene (S engl. skin, npr. hiperpigmentacija, hipertrichoza)
Nesekrecijski mijelom	Izočnost M–proteina iz seruma i urina, ali nazočnost u plazma stanicama

Dijagnostička obrada uključuje rutinske hematološke pretrage, elektroforezu proteina, radiogram i analizu koštane srži. U rutinske hematološke pretrage spadaju KKS, SE i biokemijske analize. Dijagnoza se postavlja dokazivanjem M–proteina (ponekad prisutan samo u mokraći, a ne u serumu) uz osteolizu, proteinuriju lakih lanaca i suvišak plazma stanica u koštanoj srži, zbog kojih je onda potrebno izvršiti i biopsiju koštane srži (17). Specifično liječenje najčešće uključuje neku kombinaciju konvencionalne kemoterapije, kortikosteroida i jednog ili više novijih agenasa kao što su inhibitori proteasoma (npr. bortezomib, karfilzomib, iksazomib), imunomodulacijska sredstva (npr. lenalidomid, talidomid, pomalidomid) ili monoklonalna antitijela (npr. daratumumab, isatuksimab, elotuzumab). Također se mogu koristiti visoke doze melfalana nakon čega slijedi autologna transplantacija matičnih stanica periferne krvi (16).

## 2.4. Mijelodisplastični sindrom

Mijelodisplastični sindrom (MDS) predstavlja grupu poremećaja, često zvanih preleukemija, refraktorna anemija, Ph–negativna KML, kronična mijelomonocitna leukemija ili agnogeni mijeloidni metaplazija, nastalih somatskom mutacijom hematopoetskih prekursora (18).

*Tablica 4.* Podjela sindroma mijelodisplazije. Prema: MSD priručnik dijagnostike i terapije, Sindrom mijelodisplazije, 2022.

PODJELA SINDROMA MIJELODISPLAZIJE		
RAZRED	KRITERIJI	PROSJEK PREŽIVLJENJA (GOD.)
Refraktorna anemija	Anemija s ↓Rtc, srž normalna ili hipercelularna s eritroidnom hiperplazijom i diseritropoezom; blasti ≤5%	≥5
Refraktorna anemija sa sideroplastima	Kao gore, uz prstenaste sideroblaste koji predstavljaju >15% stanica s jezgrom u koštanoj srži	≥5
Refraktorna anemija s ekscesom blasta (RAEB)	Citopenija u ≥2 loza s morfološkim otklonima; hipercelularna srž s diseritropoezom i disgranulopoezom; blasti 5–20% stanica s jezgrom u srži	1,5
Kronična mijelomonocitna leukemija	Kao RAEB s apsolutnom monocitozom u periferiji i znatnim povećanjem prekursora monocita u srži	1,5
RAEB u transformaciji	RAEB uz jedan ili više nalaza: ≥5% blasta u krvi; 20–30% blasta u srži; Auerovi štapići u prethodnicima granulocita	0,5

Može se opisati i kao skupina poremećaja za koje su tipični periferna citopenija, displastični hematopoetski progenitori, hipercelularna ili hipocelularna koštana srž i visoki rizik prelaska u akutnu mijeloidnu leukemiju (19). Etiologija je većinom nepoznata, ali rizik se povećava izlaganjem benzenu, iradijaciji ili citostaticima (naročito dugotrajnim i intenzivnim protokolima koji uključuju alkilanse i epipodofilotoksine) (18). Simptomi se prezentiraju s obzirom na specifičnu staničnu liniju koja je najviše pogođena i mogu uključivati slabost, umor, bljedilo (sekundarno zbog anemije), povećane infekcije i groznicu (sekundarno zbog neutropenije) te pojačano krvarenje i modrice (sekundarno zbog trombocitopenije) (19). Česte su i splenomegalija i hepatomegalija a anemija je najčešća karakteristika, obično povezana s makrocitozom i anizocitozom (18,19). Dijagnoza se postavlja na temelju krvne slike, perifernog brisa te aspiracije i biopsije koštane srži. Prognoza mijelodisplastičnog sindroma poprilično ovisi o klasifikaciji i svim povezanim poremećajima. Bolesnici s delecijom 5q sindromom, refraktornom anemijom ili refraktornom anemijom s prstenastim sideroblastima imaju manje šanse za progresiju u agresivnije oblike (19). Liječenje azacitidinom ili decitabinom obično pomaže, a ako se pojavi akutna mijeloidna leukemija, liječi se prema uobičajenim protokolima (citarabin u trajnoj infuziji visokih doza kroz 5–7 dana, kad se intravenski kroz 3 dana daje i daunorubicin ili idarubicin (18,19).

## 2.5. Mijeloproliferativne neoplazme

Mijeloproliferativne neoplazme su klonske proliferacije matičnih stanica koštane srži, koje se mogu manifestirati kao povećan broj trombocita, crvenih krvnih stanica (RBC) ili bijelih krvnih stanica (WBC) u cirkulaciji, a ponekad i kao povećana fibroza u koštanoj srži s posljedičnim ekstramedularnim hematopoezom (proizvodnja stanica izvan srži). Na temelju ovih abnormalnosti klasificiraju se kao:

- Esencijalna trombocitemija (trombocitoza)
- Primarna mijelofibroza (fibroza srži s ekstramedularnom hematopoezom)
- Policitemija vera (eritrocitoza)

- Kronična mijeloična leukemija (granulocitoza) (20,21)

Svaki poremećaj identificira se prema njegovim prevladavajućim značajkama. Usprkos nekim preklapanjima, svaka od njih ima dosta tipičnu prezentaciju kliničkih znakova, laboratorijskih nalaza i prirodnog tijeka. Iako proliferacija jednog ili više tipova hematopoetskih stanica dominira kliničkom slikom u svakom od ovih poremećaja, većina su uzrokovana klonskom proliferacijom pluripotentnih hematopoetskih matičnih stanica, što dovodi do povećane proliferacije normalnih crvenih i bijelih krvnih stanica te trombocitnih prethodnika u koštanoj srži. Ovaj abnormalni klon, međutim, ne proizvodi fibroblaste koštane srži, koji se mogu razmnožavati na poliklonski reaktivan način kao odgovor na abnormalnu matičnu stanicu (20,21).

Mutacije gena Janus kinaze 2 (JAK2) odgovorne su za policitemiju veru i visok udio slučajeva esencijalne trombocitemije i primarne mijelofibroze. Gen za trombopoetinski receptor (MPL) ili gen kalretikulina (CALR) također je mutiran u značajnom udjelu pacijenata s esencijalnom trombocitemijom i primarnom mijelofibrozom, a rijetko u policitemiji veri (21).

## 2.6. Leukemije

Leukemije su maligne bolesti koje uključuju prekomjernu proizvodnju nezrelih ili abnormalnih leukocita, što na kraju potiskuje proizvodnju normalnih krvnih stanica i rezultira simptomima povezanim s citopenijama (22,23). Trenutna klasifikacija leukemije temelji se na sustavu Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2016. (klasifikacija za hematopoetske neoplazme). Klasifikacija WHO bazirana je na kombinaciji kliničkih, morfoloških, imunofenotipskih i genetskih značajki (22,24). Drugi rjeđe korišteni sustavi klasifikacije uključuju francusko-američko-britanski (FAB) sustav, koji se temelji na morfologiji abnormalnih leukocita.

Leukemije su se prije dijelile na akutne i kronične prema očekivanom preživljenju, dok se danas razvrstavaju prema zrelosti stanica. Akutne se leukemije sastoje većinom od

nezrelih, slabo diferenciranih stanica (obično blasti), dok su u kroničnima stanice zrelije.

Akutne leukemije se dijele na :

- akutni limfocitni (ALL) i
- akutni mijelocitni (AML) tip,

koje se dalje raščlanjuju prema francusko– američko–britanskoj (FAB) podjeli.

Tablica 5. Francusko-Američka-Britanska podjela akutnih leukemija. Prema: *MSD Manual Professional Edition, Overview of Leukemia - Hematology and Oncology, 2022.*

FRANCUSKO–AMERIČKO–BRITANSKA PODJELA AKUTNIH LEUKEMIJA	
FAB PODJELA	OPIS
<b>Akutna limfocitna leukemija</b>	
L1	Limfoblasti s jednakim, okruglim jezgrama i oskudnom citoplazmom
L2	Veća raznolikost limfoblasta, jezgre mogu biti nepravilne, više citoplazme nego u L1
L3	Finiji kromatin jezgre uz modru do tamnomodru citoplazmu s vakuolama
<b>Akutna mijelocitna leukemija</b>	
M1	Nediferencirani mijeloblasti, bez granula u citoplazmi
M2	Diferencirani mijeloblasti, veći ili manji broj stanica s oskudnim granulama
M3	Promijelociti s tipičnim, velikim granulama
M4	Mijelomonoblasti; miješana mijelo/monocitoidna morfologija
M5	Monoblasti; čista monoblastna morfologija
M6	Eritroleukemija; većinom nezreli eritroblasti, ponekad megaloblastoidni oblici
M7	Megakarioblasti; stanice s čupavim rubovima i mjestimičnim pupanjem

Kronične se leukemije dijele na:

- limfocitne (KLL) ili
- mijelocitne (KML) (23).

Rizik za nastanak leukemije se povećava kod izlaganja ionizirajućem zračenju (npr. nakon atomskog udara na Nagasaki i Hirošimu), nekim kemijskim spojevima (npr. benzen),

citostaticima, posebno prokarbazinu, nitrozoureaama (npr. ciklofosamid, melfalan), epipodofilotoksinima (npr. etopozid, tenipozid), zatim virusnim infekcijama (npr. HTLV 1 i 2, Epstein–Barrov virus), kromosomskim translokacijama te prethodnim bolestima, uključujući imunodeficijencije, kronične mijeloproliferacijske bolesti i kromosomske otklone (npr. Fanconijeva anemija, Bloomov sindrom, ataksija–teleangiektazija, Downov sindrom, infantilna spolno vezana agamaglobulinemija) (23).

### **3. COVID-2019**

COVID-19 karakteriziramo kao zaraznu bolest dišnog sustava koja se većinom očituje teškim respiratornim distresnim sindromom u kombinaciji s dodatnim simptomima u koje spadaju: suhi kašalj, umor, bolovi u tijelu, vrućicu, konjuktivitis, proljev, hipoksija, središnju cijanoza, šok, koma, konvulzija, sepsa, produljena imobilizacija, dispneja i upala pluća (2, 25,26).

#### **3.1. Karakteristike SARS-CoV-2**

SARS-CoV-2 je omotani, pozitivni jednolančani RNA beta-koronavirus veličine 29,9 kb (27-29). Nakon provedenih različitih istraživanja SARS-CoV-2 genoma došlo se do zaključka da taj genom ima 88% sličnosti sa sekvencama šišmiša-SL-CoVZC45 i šišmiš-SL-CoVZXC21, te da je 96,2% identičan drugom šišmišu CoV RaTG13 (27, 30). U zadnje vrijeme objavljena su i novija istraživanja koja govore o tome da bi izravno podrijetlo virusa umjesto šišmiša mogli biti i neki drugi posredni domaćini poput zmija ili kornjača te pangolini koji su prokrijumčareni iz Malezije u Kinu. (27,31) U pristupu kontrole ove epidemije može se koristiti činjenica da virus SARS-CoV-2 koristi receptor angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE2) za ulazak u stanicu, slično SARS-CoV, te da geni koji kodiraju proteine SARS-CoV-2 imaju 79,5% i 51% sličnost sekvence sa SARS-CoV i MERS-CoV. Zato možemo reći da bi prethodni postupci korišteni za kontrolu epidemija SARS-CoV i MERS-CoV također mogli biti učinkoviti kod



SARS-CoV-2 (27,32,34).

### 3.2. Transmisija COVID-19

Kod širenja SARS-CoV-2 važna su dva načina širenja. Može se širiti neizravnim kontaktom putem kontaminiranih objekata ili zrakom te izravnim kontaktom poput kapljične transmisije ili s čovjeka na čovjeka (2,26). Kada govorimo o kapljičnoj transmisiji, zarazne kapljice (veličine do pet mikrona u promjeru) ostaju u zraku i do 3 h. (26,35) Na ograničenje širenja virusa aerosolom možemo utjecati ventiliranjem i provjetravanjem prostorija i odgovarajućom primjenom dezinficijensa. Za širenjem putem izravnog kontakta potrebno je da osoba dodire površinu kontaminiranu SARS-CoV-2 i onda s tim rukama ponovno dodirne sluznice očiju, uha ili nosa. Za prevenciju ovakvog načina širenja dovoljno je redovito pranje ruku dezinfekcijskim sredstvima ili sapunom i vodom (26).

### 3.3. Patofiziologija i klinička slika

Da bi došlo do smrti od COVID-19 u pozadini se mora odviti patofiziološki proces multiorganskog zatajenja koji uključuje: hiperinflamaciju, hiperkoagulabilnost i tešku hipoksemiju. Prvi proces se odnosi na poremećaj imunološkog sustava čije stanice prodiru i zahvaćaju različite organe, a koji u slučaju ovog virusa uzrokuje abnormalnu aktivaciju T stanica i makrofaga što dovodi do citokinske koja uzrokuje hiperinflamaciju. (2) Hiperkoagulabilnost definiramo kao povećana sklonost krvi trombozi. U procesu dolazi do stvaranje stabilnog ugruška što se naziva koagulacija. Međutim kod bolesnika s COVID-19 uzrok tome je aktivacija imunskog sustava koja dovodi do oštećenja endotela krvnih žila i povećanog zgrušavanja krvi. (2,36) Teška hipoksemija je rezultat prethodna dva stanja, gdje se zbog obilja citokina i krvnih ugrušaka u plućnoj cirkulaciji uočava smanjena i nedovoljna oksigenacija (2).

### 3.4. Prevencija

Prema Svjetskoj Zdravstvenoj Organizaciji ključni postupci u kontroli zaraznih bolesti kao što su COVID-19 uključuju: obrazovanje, izolaciju, prevenciju, kontrolu prijenosa i liječenje zaraženih osoba. (27,37). Najvažnije preventivne metode su: izbjegavanje bilo kakvog izravnog kontakta sa bilo kojom zdravom (mogući asimptomatski pacijenti) ili zaraženom osobom, ostajanje kod kuće (kućna karantena), izbjegavanje putovanja koja trenutno nisu prioritetna, poštivanje pravila socijalnog distanciranja poput izbjegavanja gužvi na javnim mjestima i održavanja najmanje dva metra udaljenosti između svake osobe, osobito ako kašlje ili kiše, izbjegavanje rukovanja, često pranje ruku najmanje 20 sekundi vodom ili sapunom ili dezinfekcijskim sredstvima za ruke s najmanje 60% alkohola, pogotovo nakon korištenja kupaonice ili rukovanja, dodirivanja zajedničkih često korištenih površina, izbjegavajući dodirivanje nosa, očiju i usta neopranim rukama; i dezinfekciju površina maramicama za kućanstvo ili sprejevima (27). U zdravstvenim ustanovama upotreba maski N95, dezinficijensa i pranje ruku od strane liječnika i medicinskih sestara pokazala se učinkovita u prevenciji infekcije COVID-19 prema studiji iz Wuhana u Kini (27,38)

### 3.5. Liječenje

Huand i suradnici (39) govore o tome kako je sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS) najčešća komplikacija COVID-19 bolesti a prate je još anemija, akutna srčana ozljeda i sekundarne infekcije. Zbog navedenog se u sadašnjim principima liječenja koriste empirijski antibiotici, sistemski kortikosteroidi i antivirusni lijekovi (27,39). A Holshue i suradnici (41) predlažu upotrebu invazivne mehaničke ventilacije za pacijente s teškom hipoksemijom. Dakle, liječenje pacijenata s infekcijom COVID-19 uglavnom su simptomatske prirode (27,41).

## **4. COVID-19 KOD BOLESNIKA S HEMATOLOŠKIM ZLOĆUDNIM BOLESTIMA**

Klinička slika koronavirusne bolesti 19 (COVID-19) rezultat je složenih interakcija između imunološkog sustava i novog koronavirusa. U bolesnika s hematološkim malignim

bolestima, ove interakcije poprilično mijenjaju klinički tijek i ishode COVID-19 (42).

#### 4.1. Kliničke manifestacije i tijek bolesti

Pacijenti koji boluju od zloćudnih hematoloških bolesti pod većim su rizikom za ozbiljniji i dugotrajniji COVID-19, a pokazalo se i da pacijenti na terapiji s imunomodulatornim lijekovima za nemaligne bolesti i oni sa solidnim malignitetima također prolaze lošije kada je u pitanju COVID-19 (42). U nedavnom istraživanju provedenom u Kataloniji, Španjolskoj, došlo se do zaključka da pacijenti s HZB ne samo da imaju dvostruko veću vjerojatnost da će imati teži oblik COVID-19 koji zahtijeva hospitalizaciju u usporedbi s općom populacijom, već i u usporedbi s pacijentima sa solidnim tumorima. Te su razlike bile još izraženije kada se promatraju samo bolesnici s novodijagnosticiranim (<1 godine) HZB u odnosu na opću populaciju i u odnosu na bolesnike sa solidnim tumorima (42,43). U ostalim studijama diljem svijeta pronađena je povećana tendencija za težom kliničkom prezentacijom COVID-19, duljim trajanjem hospitalizacije i većom vjerojatnosti za smrtni ishod u usporedbi sa svim pacijentima iz cijelog svijeta, bolesnicima sa solidnim tumorima i bolesnicima liječenim imunosupresivnim lijekovima (42-48). U velikom istraživanju Europske hematološke udruge od 3801 bolesnika s HZB i COVID-19, 64% pacijenata je razvilo tešku bolest, 18% ih je primljeno na jedinicu intenzivne njege, a 31 % ih je umrlo (42,49). U usporedbi s općom populacijom, pacijenti s HZB imali su veću vjerojatnost da će patiti od simptoma COVID-19, poput groznice (63%), kašlja (55%), dispneje (40,5%), proljeva (10%), grlobolje (7%) i/ili biti hospitalizirani (61%) (42,50). Prospektivna studija iz Italije i podaci iz drugih studija govore o tome da postoje razlike u smrtnosti oboljelih od različitih HZB pa tako najveći rizik od smrti od COVID-19 imali su pacijenti oboljeli od akutne mijeloične leukemije, ne-Hodgkinovog limfoma i multiplog mijeloma (42, 47-49,51). Ono što je zanimljivo je da su dob, kraće vrijeme od dijagnoze HZB i težina same HZB povezani s većom smrtnosti dok drugi komorbiditeti i vremenski interval između zadnje terapije HZB i COVID-19 infekcije nisu (42, 49). Ova zapažanja upućuju na značajniji imunomodulatorni učinak same hematološke zloćudne bolesti, a ne na učinke liječenja HZB,

kao glavnih čimbenika koji utječu na smrtnost i morbiditet u pacijenata s HZB i COVID-19 (42). Osim povećane smrtnosti bolesnika s HZB s COVIDom-19, ono što ih razlikuje od uobičajnih pacijenata bez HZB jest to da bolest duže traje. Vremenski interval od infekcije do prezentacije simptoma je slično općoj populaciji doke je vrijeme od pojave simptoma do maksimalnog potrebnog dodatka kisika znatno duže (42,52). Kada govorimo o riziku za nastanak trombocitopenije u bolesnika s HZBima i COVID-19, nije pronađen dokaz povećanog rizika od diseminirane intravaskularne koagulopatije ili superinfekcije u ovoj populaciji u usporedbi s pacijentima s HZB koji nisu zahvaćeni COVID-19 (42,48, 50-53).

Suprotno tome, neka istraživanja pokazuju povećanu vensku tromboemboliju u bolesnika s HZB, iako nije poznato povećava li COVID-19 rizik od venske tromboembolije među pacijentima s HZB, koji su već pod povećanim rizikom zbog svoje malignosti (42).

Tablica 6. Imunološka patofiziologija i klinička slika COVID-19 prema tipu HZB. Prema: Gur, I., Giladi, A., Isenberg, Y. N., Neuberger, A., & Stern, A. (2022). COVID-19 in *Patients with Hematologic Malignancies: Clinical Manifestations, Persistence, and Immune Response*. *Acta haematologica*, 145(3), 297–309.

Type of HM	Mechanism of impaired immunity	Clinical presentation of COVID-19	COVID-19 persistence	References
Acute myeloid leukemia MDS	Myelosuppression and severe prolonged neutropenia secondary to underlying disease and its treatment In MDS impaired neutrophil and T-cell function and baseline elevated IL-1, IL-6, TNF, and other cytokines. Immune impairment associated with older age	More severe disease Higher risk of mortality Prolonged LOS	Prolonged viral shedding	[3, 4, 6, 23–26, 137]
Acute lymphoblastic leukemia	Myelosuppression secondary to underlying disease and treatment Hypogammaglobulinemia Treatment-related B-cell dysfunction	Higher risk of mortality		[6, 27]
CLL	Hypogammaglobulinemia, B- and T-cell defects, CD4+ lymphopenia, innate immune dysfunction, and neutropenia	More severe disease and hospitalization Higher risk of mortality Possibly better outcomes with BTK inhibitors	Prolonged viral shedding Lack of seroconversion	[6, 28–31, 123]
Lymphoma	Hypogammaglobulinemia, neutropenia, and lymphopenia Treatment causing cellular and humoral immune deficiency	Higher risk of mortality in NHL and in patients with relapsed/refractory disease Prolonged LOS Outcome better for Hodgkin lymphoma	Lack of seroconversion	[3, 6, 19, 33, 138]
Anti-CD20 treatments	Depleted circulating B cells and significantly impaired IgG and IgM responses	Prolonged LOS Probably associated with increased mortality and disease severity	Prolonged viral shedding Lack of seroconversion	[33–36, 61]
Multiple myeloma	B-cell dysfunction leading to hypogammaglobulinemia, T-cell, dendritic cell, and NK cell abnormalities	Higher risk of mortality Elevation of inflammatory markers and severe hypogammaglobulinemia associated with higher mortality	Prolonged viral shedding median time to negative PCR 43 days Lack of seroconversion	[6, 32, 139]
Chronic myeloid leukemia		Relatively lower mortality compared to other HM		[23, 118]
Myeloproliferative neoplasms		Higher mortality (mainly PMF) Possible protective effect of JAK inhibitors High risk for VTE (mainly ET)		[3, 22, 37]
HCT	Neutropenia (pre-engraftment period) Impaired humoral and cellular immunity with prolonged reconstitution immune suppression (allogeneic > autologous HCT)	More moderate to severe COVID-19 Higher mortality Mortality higher when COVID-19 occurs within 12 months of transplantation	Prolonged viral shedding (median time to negative PCR 7.7 weeks) Lack of seroconversion	[3, 38–40, 133]
CART-cell therapy	High risk of CRS, long-term B-cell depletion, hypogammaglobulinemia, and cytopenia	Increased risk of moderate-severe COVID-19 pneumonia and higher mortality	Prolonged viral shedding Lack of seroconversion	[1, 39, 40, 140]

MDS, myelodysplastic syndrome; TNF, tumor necrosis factor; BTK, Bruton tyrosine kinase; NHL, non-Hodgkin lymphoma; LOS, length of stay; NK, natural killer cells; PCR, polymerase chain reaction; HM, hematologic malignancy; PMF, primary myelofibrosis; JAK, Janus kinase; VTE, venous thromboembolism; ET, essential thrombocytosis; HCT, hematopoietic cell transplantation; CRS, cytokine release syndrome.

Tablica 6 sažeto prikazuje podatke o kliničkim manifestacijama COVID-19 bolesti prema tipu hematoloških zloćudnih bolesti. Iz nje vidimo da pacijenti s akutnom mijeloidnom leukemijom i mijelodisplastičnim sindromom imaju teže oblike bolesti, dugotrajniji klinički tijek, veću smrtnost i visoke stope prijema na JIL (42,54,55). Stope teškog oblika COVID-19 u ovoj skupini iznosi 40% a smrtnost se javlja u 35-54% slučajeva (42,54-56). Akutna limfoblastična leukemija također je bila povezana s visokim stopama sptomatske bolesti (75%), potporom O2 (38%), prijemom u JIL (21%) te smrtnošću (33%) (42,57). Bolesnici s tipovima HZB poput

ne-Hodgkinovog limfoma, kronične limfoblastne leukemije i multiplog mijeloma povezuju se s hipoagammaglobulinemijom i imaju visoku stopu hospitalizacije (77-89%), hospitalizacije na JIL (20-27%) i smrtnost od 23-30% (42,49,50, 58-62). Pacijenti s Hodgkinovim limfomom imali su relativno povoljne tijekove i ishode COVID-19 (42,49,50). Liječenje s anti CD-20 antitijelima za neke od HZB navedenih u tablici 6 govore u prilog dugotrajnijem tijeku bolesti, težim oblicima bolesti a kada je riječ o preživljenju, par studija govore u prilog lošijem ishodu dok druge nisu utvrdile tu povezanost (42,63-66). Pacijenti s Hodgkinovim limfomom imali su relativno povoljni tijek i ishod COVID-19 (42,49,50).

Mijeloproliferativne bolesti bile su povezane s većom smrtnošću ovisno o vrsti bolesti, ponajviše onih s primarnom mijelofibrozmom (smrtnost 48%). Od ostalih kliničkih prezentacija ove bolesti i COVID-19 nalazimo još i mogući protektivni efekt JAK inhibitora te visoki rizik za vensku tromboemboliju (42). Zadnji podatak koji iščitavamo iz tablice 6 je da je COVID-19 bio povezan s teškom bolešću i dugotrajnijem trajanju kod transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (posebno u prvih 12 mjeseci nakon zahvata) te i kod primatelja CAR T stanica (42,67,68).

#### 4.2. Održivost zaraze

Mnoge studije govore u prilog tome da pacijenti s HZB zaraženi s COVID-19 imaju dugotrajno izlučivanje virusa i vjerojatno dužu infektivnost (42,52). Bolesnici s HZB nose najveći rizik od dugotrajnog rasapa virusa, što je dokazano brisevima nosa s Ct (prag ciklusa) >30. U jednoj studiji, PCR je ostao pozitivan prosječno 21,2 dana u bolesnika s HZB u usporedbi sa 7,4 u odgovarajućim kontrolnim supinama bez HZB. Jedna retrospektivna studija uspoređivala je 35 pacijenata s HZB s 70 pacijenata sa solidnim tumorima. Bolesnicima s HZB je trebalo gotovo dvostruko duže da dosegnu Ct >30 ili negativnosti. Zanimljivo je da maksimalno virusno opterećenje u nazofaringealnim brisevima, za koje se pokazalo da korelira s težinom bolesti i preživljenjem, nije bilo povišeno u bolesnika s HZB u usporedbi s imunokompetentnim domaćinima ili bolesnicima sa solidnim tumorima (42).

Serološke studije također potvrđuju prethodne navode, sa serokonverzijom i nazofaringealnim izlučivanjem koji traju dvostruko duže u bolesnika s HZB. Čini se da su ove razlike veće među pacijentima liječenim CAR T stanicama, anti-CD20, ili transplantacijom hematopoetskih stanica (42,63,69,70)

#### 4.3. Imunologija i patogeneza

Različite hematološke zloćudne bolesti i modaliteti liječenja povezani su s jedinstvenim obrascima imunološkog oštećenja. Schultze, Shabbir i suradnici navode da sama infekcija COVID-19 ima značajne učinke na imunološki sustav (42,71-73). Uzmajući u obzir razne studije možemo reći da virusom potaknuta aktivacija imunološkog sustava djeluje kao dvosjekli mač s pretjerano i nedovoljno aktiviranim imunološkim odgovorom koji potencijalno može uzrokovati lošije ishode. Teška infekcija COVID-19 povezana je s imunološkom disregulacijom koja uključuje gotovo sve komponente imunološkog sustava, uključujući limfopeniju, poremećenu proizvodnju interferona, paradoksalno povećanje proupalnih citokina, povećanje efektorskih i aktiviranih CD4 i CD8 T stanica i veliku razliku plazmablasta (42,74-76).

Ono što daje ozbiljne i zabrinjavajuće ishode COVID-19 kod ovih pacijenata su najvjerojatnije interakcije između HZB, imunološkog sustava i COVID-19 (42). Tablica 6 daje pregledni prikaz postojećih dokaza o kliničkim prezentacijama COVID-19 prema specifičnim tipovima HZB.

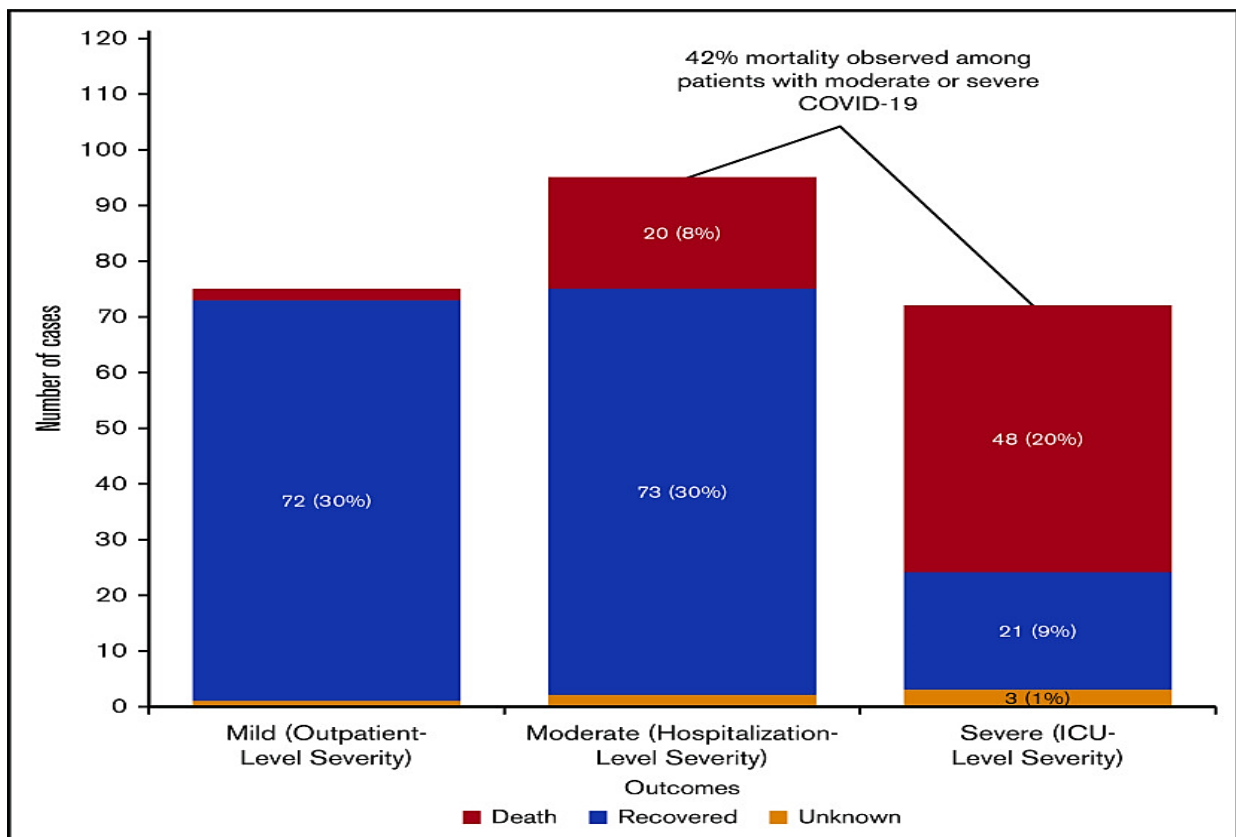
#### 4.4. Ishod bolesti

Pod visokim rizikom od lošijih ishoda i povećane smrtnosti od infekcije COVID-19 je skupina ljudi koji boluju od raka, posebice oni s HZB. Prema informacijama „ASH Research Collaborative COVID-19 Registra za Hematologiju“ u kojeg su uneseni podaci o 250

pacijenata oboljelih od hematoloških zloćudnih bolesti sa 74 mjesta diljem svijeta i koji je razvijen za proučavanje značajki i ishoda infekcije COVID-19 najčešće zastupljeni zloćudni tumori bili su akutna leukemija (33%), ne-Hodgkinov limfom (27%) i amiloidoza ili mijelom (16%). COVID-19 se kod tih pacijenata prezentirao raznim simptomima od kojih su najčešći bili vrućica (73%), kašalj (67%), dispneja (50%) i umor (40%) (77).

Cjeloukupni ishodi bolesti pacijenata s COVID-19 i HZB prikazani su u tablici 7.

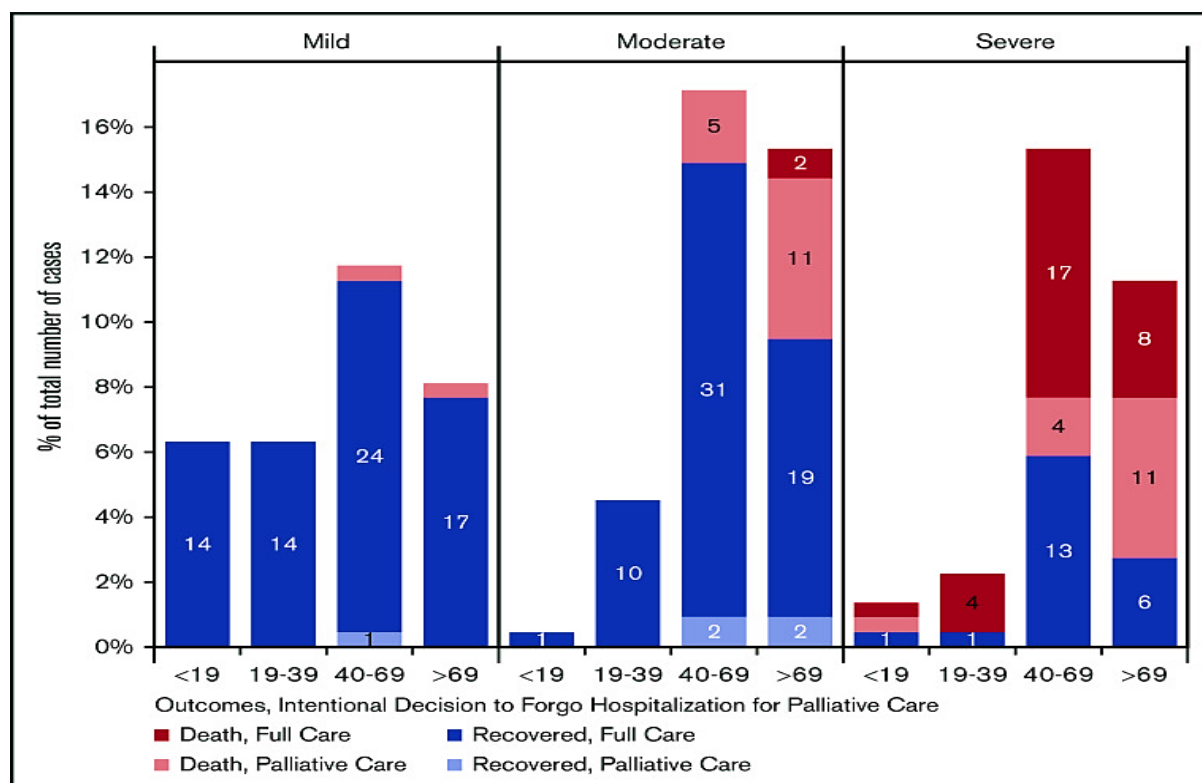
*Tablica 7. Težina bolesti i smrtnost od COVID-19 kod pacijenata s hematološkim zloćudnim bolestima. Prema: Wood, W. A., Neuberg, D. S., Thompson, J. C., Tallman, M. S., Sekeres, M. A., Sehn, L. H., Anderson, K. C., Goldberg, A. D., Pennell, N. A., Niemeyer, C. M., Tucker, E., Hewitt, K., Plovnick, R. M., & Hicks, L. K. (2020). Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. Blood advances, 4(23), 5966–5975.*





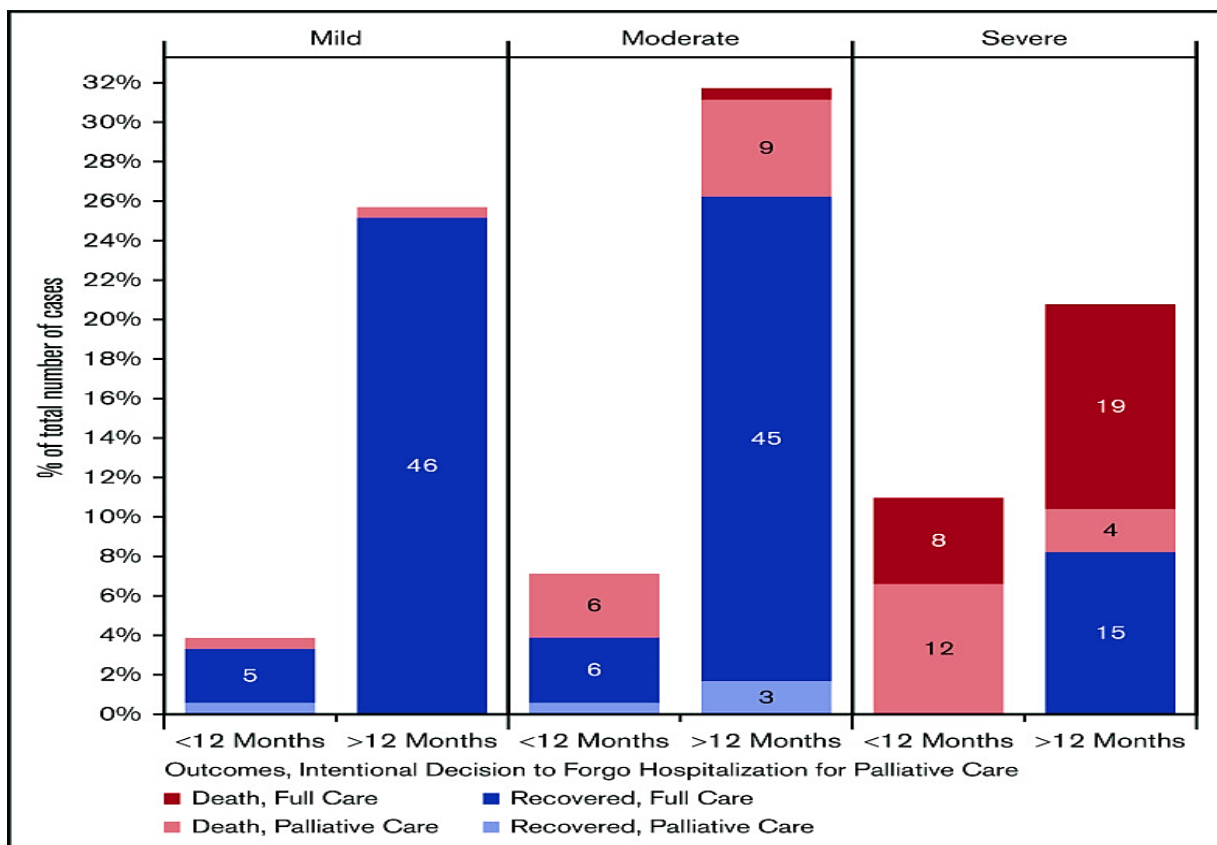
Iz tablice 7. prema studiji Wooda i suradnika te „ASH Research Collaborative COVID-19 Registry for Hematology“ iščitavamo da je 77 pacijenata (31%) imalo blago tešku, 96 (38%) umjereno tešku, a 72 (29%) tešku infekciju COVID-19. Umrlo su dva bolesnika (3%) s blagom infekcijom, 20 (22%) s umjerenom infekcijom, a 48 (70%) s teškom infekcijom. Sveukupno, smrtnost za cijelu kohortu u ovih 250 bolesnika bila je 28%. Kod odraslih osoba (dob >18 godina) smrtnost je bila 30% a među pacijentima s umjerenim ili teškim COVID-19, smrtnost je bila 42%. Kod pacijenata s umjereno teškim COVID-19 kod kojih se odlučilo za palijativnu skrb umjesto JIL, umrlo je 33 osoba. A kod onih s istom umjereno teškom COVID-19 infekcijom kod kojih se odlučilo za prijem u JIL umjesto palijativne skrbi, 35 ih je umrlo (77).

*Tablica 8. Ozbiljnost COVID-19 bolesti, ishodi i odluka o odustajanju od prijema u jedinice intenzivne njege. Prema : Wood, W. A., Neuberg, D. S., Thompson, J. C., Tallman, M. S., Sekeres, M. A., Sehn, L. H., Anderson, K. C., Goldberg, A. D., Pennell, N. A., Niemeyer, C. M., Tucker, E., Hewitt, K., Plovnick, R. M., & Hicks, L. K. (2020). Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. Blood advances, 4(23), 5966–5975.*



U tablici 8. razmotreni su ozbiljnost COVID-19 bolesti, ishodi i odluka o odustajanju od JIL. Proučavajući ovu tablicu vidi se da kod pacijenata s umjereno teškom COVID-19 infekcijom većina smrtnih slučajeva dogodila kada se odustalo od skrbi u jedinicima intenzivnog liječenja u korist palijativnog pristupa. Kod pacijenata s težim oblicima bolesti, većina smrtnih slučajeva dogodila se u dobi >40 godina i predstavljala je raznolikost smrtnih slučajeva koji su se dogodili bez obzira na maksimalno potporno liječenje ili odluku o palijativnom pristupu (77).

*Tablica 9. Ozbiljnost COVID-19 bolesti, smrtnost i odluka da se odustane od intenzivne njege među pacijentima s hematološkim zloćudnim bolestima prema procijenjenoj prognozi prije COVID-19, prema: Wood, W. A., Neuberg, D. S., Thompson, J. C., Tallman, M. S., Sekeres, M. A., Sehn, L. H., Anderson, K. C., Goldberg, A. D., Pennell, N. A., Niemeyer, C. M., Tucker, E., Hewitt, K., Plovnick, R. M., & Hicks, L. K. (2020). Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. Blood advances, 4(23), 5966–5975*



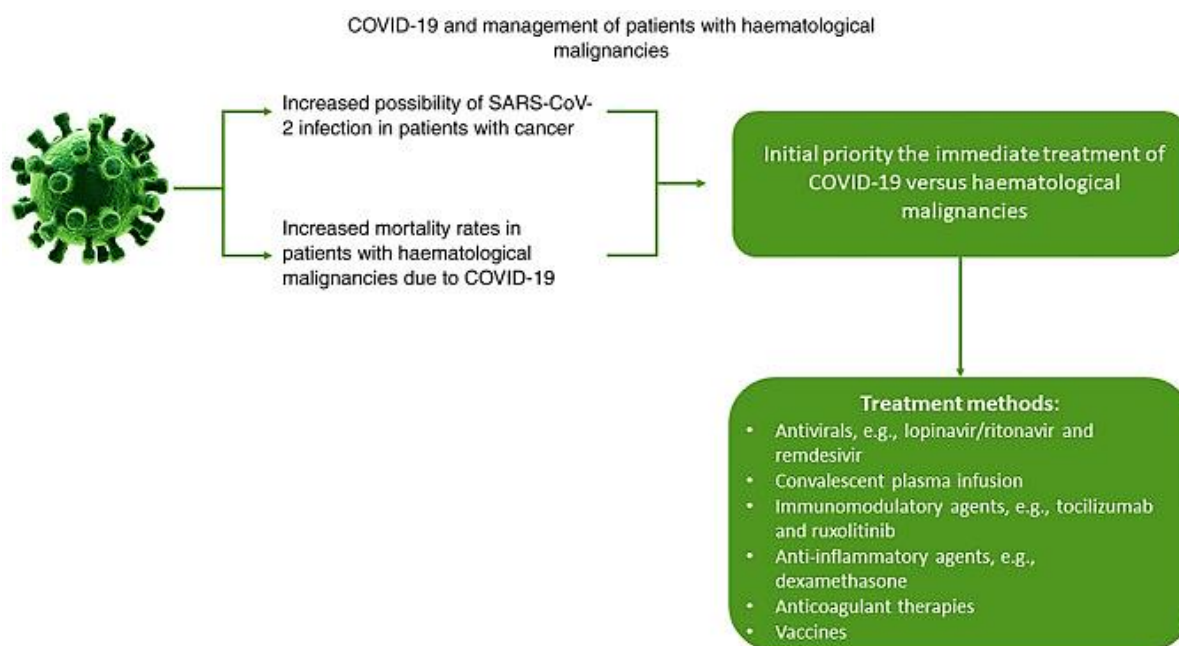
Iz tablice 9. vidi se povezanost ovih podataka s prognozom koju daje liječnik. Smrtnih slučajeva kod bolesnika s blagom infekcijom COVID-19 i procijenjenom prognozom od >12 mjeseci, nema. Međutim, kod bolesnika kod kojih je procijenjena prognoza još prije COVID-19 bila <12 mjeseci i koji boluju od teškog oblika COVID-19 infekcije, nije bilo preživjelih. U 21 slučaju bolesnika s povoljnom prognozom i teškom infekcijom, 10 (48%) ih je preživjelo. Prognoza od <12 mjeseci prije zaraze COVID-19 povezana je s umjerenom ili teškom bolešću, povećanom stopom odabira palijativnog liječenja umjesto prijema u JIL te povećanom smrtnošću ( $P < 0,001$  za svaku) (77).

Uobičajno korištena terapija za COVID-19 bila je hidroksiklorokin ili azitromicin uz niz drugih pristupa liječenja. Pristupi liječenja bolesnika s hzb i COVID-19 izvan zadanih oznaka terapije može biti opasan zbog potencijalnih interakcija lijekova i lijekova u bolesnika koji boluju od raka, neočekivane toksičnosti ovih agenasa i novih podataka koji upućuju na potencijalnu štetu ovih pristupa liječenja raka i COVID-19 bolesti ili neučinkovitosti (77, 78-81).

Prema svemu navedenom može se reći da pacijenti s hematološkim zloćudnim bolestima imaju veću smrtnost od COVID-19 nego što je to zabilježeno u općoj populaciji. Ukupna smrtnost u ovoj populaciji bolesnika iznosi 28%, te se penje na čak 42% kada se na to još nadoveže COVID-19 bolest i opravdano je zahtijevanje bolničke skrbi (77). Talijanska studija koja je uključivala 536 pacijenata s hzb i COVID-19 infekcijom iznosi da je smrtnost u ovoj skupini 37%, s većim rizikom kod onih bolesnika koji su starije dobi te boluju od teške infekcije ili neke progresivne bolesti (77,82).

## 5. COVID-19 I STRATEGIJE LIJEČENJA BOLESNIKA S HEMATOLOŠKIM ZLOĆUDNIM BOLESTIMA TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE

S obzirom na višu stopu mortaliteta pacijenata s hzb zbog COVID-19 infekcije, bitno je razviti učinkovite strategije za tretiranje pacijenata s hematološkim zloćudnim bolestima ne samo tijekom COVID-19 pandemije, već i potencijalnih budućih pandemija (slika 1.) (2,83).



*Slika 1.* COVID-19 i liječenje bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima. Prema: Papakonstantinou, E., Dragoumani, K., Efthimiadou, A., Palaiogeorgou, A. M., Pierouli, K., Mitsis, T., Chrousos, G. P., Bacopoulou, F., & Vlachakis, D. (2021). *Haematological malignancies implications during the times of the COVID-19 pandemic*. *Oncology letters*, 22(6), 856.

Sa slike 1. neposredno liječenje COVID-19 ima primarni prioritet u odnosu na hematološke zloćudne bolesti. Neke od korištenih metoda liječenja uključuju: antivirusne lijekove (lopinavir/ritonavir i remdesivir), infuzija rekonvalescentne plazme, imunomodulatorni

lijekovi (tocilizumab i ruxsolutinib), antiinflamatorni lijekovi poput deksametazona, antikoagulantna terapija i vakcinacija (2).

U visoko prioritetnu skupinu za cijepljenje protiv SARS-CoV-2 spadaju pacijenti s hzb jer se pokazalo da imaju poprilično visoki rizik za COVID-19 infekciju (2,84). Međutim, kako COVID-19 pandemija ne usporava i nema joj naznaka kraja, široko rasprostranjeno cijepljenje visokorizičnih pacijenata je dugotrajan postupak (2,85). Osim toga, s obzirom da se kod pacijenata s hzb mogu pojaviti potencijalne interakcije lijekova protiv COVID-19 s lijekovima protiv raka ili neočekivana toksičnost lijekova protiv COVID-19, korištenje onda takvih lijekova u pacijenata treba prethodno dobro procijeniti i pomno nadzirati. (2,86,87) . Trenutno, najvažniji planovi kada je u pitanju suzbijanje COVID-19 i dalje ostaju programi prevencije. I pacijenti s hzb i zdravstveno osoblje trebali bi se pridržavati strogih smjernica za sprječavanje širenja COVID-19 (88). U ove smjernice spadaju pripremanje specifičnih lokacija/ustanova u kojima bi boravili pacijenti s visokim rizikom od infekcije COVID-19, poštivanje propisanih pravila čišćenja i društvenog distanciranja, davanje prednosti virtualnim sastancima umjesto izravnog kontaktiranja, te redoviti pregledi zdravstvenog osoblja i velikog broja pacijenata. Nadalje, zbog nedovoljnog broja znanstvenih istraživanja o raku i predugog trajanja cijelog tog procesa, na koje još utječe i preusmjeravanje financiranja na istraživanje učinaka COVID-19, učinci COVID-19 na bolesnika s hzb biti će dugotrajni (2,85,89).

Pružatelji zdravstvenih usluga moraju prevladati specifične izazove kao što su konstantno nadopunjavanje svog znanja i obrazovanja i proučavanje raznih novih studija, kako bi na taj način pružili liječenje pacijentima bez da sami sebe izlažu infekciji. Ništa manje važno nije ni praćenje zdravstvenog stanja pacijenata, kao i identificiranje mogućih problema s mentalnim zdravljem (2,90,91). Kako bi se prevladale ove poteškoće, novi zdravstveni programi moraju pružiti ispravan, po pacijenta specifičan tretman, na pravom mjestu i u pravo vrijeme korištenjem moderne tehnologije. (2,92).

Translacijska genetika može pružiti osnovu za efikasnije zdravstvene usluge koje bi mogle ublažiti probleme koji proizlaze iz pandemije. Ona je primjena znanja o genetici koje se koristi kako bi se unaprijedila zdravstvena skrb i kako bi se preveniralo razne bolesti. Najveća korist translacijske genetike bila bi u prilagođavanju terapija svakom pojedincu. Ovo područje zvano „precizna medicina“ može pružiti nove pristupe dijagnozi, prognozi i liječenju osoba s hematološkim zloćudnim bolestima. Personalizirajući zdravstvene usluge na ovaj način, kliničari mogu poboljšati svoju učinkovitost i pomoći u liječenju bolesti poput hzb u teškim okolnostima poput onih u pandemiji (2).

## **6. EFEKTIVNOST COVID-19 CJEPIVA U BOLESNIKA S HEMATOLOŠKIM ZLOĆUDNIM BOLESTIMA**

### **6.1. COVID-19 cjepiva**

U periodu od 2020. do početka 2021. na tržištu su bila dostupna novorazvijena cjepiva protiv SARS-COV-2. Prosječno vrijeme razvoja cjepiva iznosi oko 10 godina te općenito zahtijeva vrijeme i troškove. U normalnim uvjetima, nova cjepiva se testiraju in vivo na životinjama, a zatim na ljudima kroz klinička ispitivanja. Međutim, neposredna potreba za razvojem cjepiva protiv SARS-COV-2 dovela je do novog procesa u kojem je zaobiđena životinjska faza (2,93). Cijepljenjem protiv SARS-COV-2 želimo spriječiti simptomatsku ili tešku infekciju koja bi dovela do hospitalizacije, spriječiti transmisiju virusa i stvoriti snažan imunološki odgovor protiv virusnog proteina S, čime se sprječava da se virus veže za ljudske stanice (2,94). Trenutno postoje 2 adenovirusna cjepiva i 2 mRNA cjepiva koja su razvijena i distribuirana u Europskoj uniji. Nuspojave ovih cjepiva većinom se svode na lokalne reakcije na mjestu ubrizgavanja, poput eritema i edema, a oni mogu biti praćeni nespecifičnim sistemskim učincima, od kojih su najčešći: vrućica, umor, mijalgija, glavobolja i zimica, ali oni se smatraju rezultatima reakcije imunološkog sustava koja se javlja nakon cijepljenja. Vrlo rijetko su prijavljene teške alergijske reakcije, što je rezultiralo da osobe s poviješću teških alergijskih reakcija na bilo koju komponentu cjepiva budu isključene iz programa cijepljenja.

Međutim, dostupnost podataka o sigurnosti ovih cjepiva u smislu interakcije s drugim cjepivima ili lijekovima, primjene tijekom trudnoće ili dojenja, te u ranjivim podskupinama (onkološki bolesnici uključujući hzb, bolesnici s neurološkim bolestima, dijabetesom i autoimuni ili upalni poremećaji), još uvijek nedostaje. Međutim gledajući širu sliku i dalje se vjeruje da će dobrobiti cjepiva vjerojatno nadmašiti rizik od nuspojava povezanih s cjepivom. Stoga je ispitivanje sigurnosti cjepiva u tim slučajevima ključno (2,95,96).

## 6.2. Efektivnost COVID-19 cjepiva

Postoje dokazi o smanjenoj učinkovitosti cjepiva protiv SARS-CoV-2 u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima (97). Prema studiji Teh i suradnika u kojoj su napravili sustavni pregled i metaanalizu kliničkih studija na temu „Imunogenost i sigurnost cjepiva protiv COVID-19 u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima“, kod 7000 pacijenata s hzb, stopa seropozitivnosti bila je 37-51% nakon 1 doze cjepiva a 62-66% nakon 2 doze cjepiva protiv COVID-19. Među različitim hematološkim zloćudnim bolestima, združene stope seropozitivnosti nakon 2 doze bile su najveće i blizu 90% u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom, akutnom leukemijom ili mijeloproliferativne neoplazme, a najniže 51% u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom. Bolesnici s KLL-om slabo reagiraju na cijepljenje, posebice na novije antigene u usporedbi s antigenima iz prethodnih infekcija ili cijepljenja (98,99). Iz toga vidimo da je najniža stopa seropozitivnosti bila 51% u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom, a najveća u bolesnika s akutnom leukemijom (93%). U usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom (primarno zdravstveni radnici), izgledi za postizanje seropozitivnosti bili su značajno niži za 90% nakon 1 doze i 96% nakon 2 doze cjepiva protiv COVID-19. Aktivno liječenje, ono koje još traje ili nedavno liječenje ciljnim terapijama i terapijama monoklonskim antitijelima CD-20 unutar 12 mjeseci bili su povezani s lošijim imunološkim odgovorima na cjepivo protiv COVID-19. Stope seropozitivnosti bile su 2-3 puta veće (62%) kada su pacijenti bili cijepljeni dok nisu primali aktivnu terapiju i (61%) kada su cijepljeni 12 ili više mjeseci nakon završetka terapije mAb CD-20 (98).

U jednoj drugoj retrospektivnoj studiji koja je procijenjivala sigurnost/podnošljivost i imunološki odgovor nakon 2 inokulacije s BNT162b2 cjepivom u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima sugerira se da drugi inokulum BNT162b2 dovodi do značajnog povećanja humoralnog odgovora, omogućujući gotovo 1/2 pacijenata da postignu imunološku zaštitu protiv COVID-19. Ipak, korištenjem „B-cell targeting treatment“ unutar prethodnih 12 mjeseci prije cijepljenja i niska razina CD19+ B-stanica predviđaju neuspjeh u postizanju imunološke zaštite. Prema trenutnim zdravstvenim smjernicama preporučuje se primjena trećeg inokuluma protiv COVID-19 kod imunosupresivnih pacijenata, iako neki podaci govore u prilog odgađanja cijepljenja protiv COVID-19 duže od 12 mjeseci nakon upotrebe liječenja „B-cell targeting treatment“ i oporavka B-stanica (100).

Cjepiva protiv COVID-19 su sigurna u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, s nuspojavama sličnim onima u općoj populaciji. Iako se serološko testiranje ne preporučuje kao test za procjenu učinkovitosti cjepiva, zabilježena je korelacija između viših razina antitijela i zaštite od infekcije. Studije koje procjenjuju humoralni odgovor na cjepivo protiv COVID-19 u bolesnika s hzb pokazuju nižu imunogenost, poglavito u bolesnika s limfoproliferativnim poremećajima, kao i s određenim lijekovima, poput anti-CD20 antitijela, inhibitori Bruton tirozin kinaze, te venetoklaks i ruksolitinib. Stope seropozitivnosti bolesnika s KLL i ne-Hodgkinovim limfomom nakon cijepljenja mRNA dosežu 40%-50%. Odgovori T-stanica na cijepljenje također su oslabljeni među tim pacijentima. Uočene su bolje stope humoralnog odgovora u bolesnika s multiplim mijelomom i transplantacijom HMS, dosežući oko 75%-80%, ali ne i u bolesnika nakon terapije kimernim antigenskim receptorom T-stanica. Bolesnici s mijeloproliferativnim bolestima i KML imaju visoku stopu odgovora na cijepljenje. Trenutno se svim pacijentima s hematološkim zloćudnim bolestima preporučuje treća doza mRNA cjepiva (101).



## 7. ZAKLJUČAK

COVID-19 pandemija otežala je i zakomplicirala trenutne zdravstvene usluge za pacijente s hematološkim zloćudnim bolestima. Čini se da su pacijenti s HZB posebno osjetljivi na infekciju SARS-CoV-2 zbog njihovog imunosupresivnog statusa. Rizik od teškog ishoda od COVID-19 raste sa starenjem i postojanjem komorbiditeta. Bolesnici s HZB stoga zahtijevaju dodatnu pažnju zbog imunosupresivnog statusa, koji je rezultat primjene terapije za maligne bolesti i rasta tumora. Nadalje, neke komplikacije COVID-19 uključuju hiperkoagulabilnost i trombozu, a pacijenti s rakom već pokazuju povećani rizik od venskih tromboembolijskih događaja. Posebno se pokazalo da pacijenti s HZB pokazuju veći rizik od teškog COVID-19, prijema na JIL i korištenja mehaničke ventilacije. Onkološka društva diljem svijeta razvila su smjernice za liječenje pacijenata bez rizika od potencijalne infekcije COVID-19, koje kategoriziraju pacijente u različite prioritete na temelju ozbiljnosti njihovog stanja i ako odgađanje zdravstvenih usluga utječe na ukupno preživljenje ili kvalitetu života tih pacijenata. Stoga je sada važno razviti smjernice i pristup za liječenje bolesnika koji boluju i od HZB i od COVID-19 infekcije i napomenuti da su brojni dodatni čimbenici kliničarima ključni za pristup oboljelima od raka tijekom pandemije, uključujući: tip raka, vrstu terapije raka, postojeće komorbiditete, liječenje COVID-19 i kapacitet samog zdravstvenog sustava.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Slobodanki Ostojić Kolonić, dr. med., na mentoriranju prilikom pisanja ovog rada, sudjelovanju u našem zajedničkom pisanju znanstvenog rada i na produbljivanju interesa i ljubavi prema hematologiji tijekom studija.

Zahvaljujem svom ocu, pokojnoj majci i dečku na velikoj podršci tijekom pisanja ovog rada i svojim prijateljima koji su tu bili uz mene i na koje sam uvijek mogla računati kada mi je pomoć bila potrebna.

## 9. POPIS LITERATURE

1. Pearce L. (2016). Haematological cancers. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain))* : 1987), 30(48), 15. <https://doi.org/10.7748/ns.30.48.15.s16>
2. Papakonstantinou, E., Dragoumani, K., Efthimiadou, A., Palaiogeorgou, A. M., Pierouli, K., Mitsis, T., Chrousos, G. P., Bacopoulou, F., & Vlachakis, D. (2021). *Haematological malignancies implications during the times of the COVID-19 pandemic*. *Oncology letters*, 22(6), 856. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.13117>
3. The Lancet Haematology (2018). *The global burden of haematological diseases*. *The Lancet. Haematology*, 5(1), e1. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30233-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30233-8)
4. Krok-Schoen, J. L., Fisher, J. L., Stephens, J. A., Mims, A., Ayyappan, S., Woyach, J. A., & Rosko, A. E. (2018). *Incidence and survival of hematological cancers among adults ages ≥75 years*. *Cancer medicine*, 7(7), 3425–3433. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/cam4.1461>
5. Egesie, O. J., Agaba, P. A., Silas, O. A., Achenbach, C., Zoakah, A., Agbaji, O. O., Madaki, J. A., Okeke, E. N., Hou, L., Sagay, A. S., & Murphy, R. (2018). *Presentation and survival in patients with hematologic malignancies in Jos, Nigeria: A retrospective cohort analysis*. *Journal of medicine in the tropics*, 20(1), 49–56. [https://doi.org/10.4103/jomt.jomt\\_8\\_18](https://doi.org/10.4103/jomt.jomt_8_18)
6. Khayr, W., Haddad, R. Y., & Noor, S. A. (2012). *Infections in hematological malignancies*. *Disease-a-month:DM*, 58(4), 239–249. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2012.01.001>
7. *World Health Organisation*. Dostupno na: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
8. Harapan, H., Itoh, N., Yufika, A., Winardi, W., Keam, S., Te, H., Megawati, D., Hayati, Z., Wagner, A. L., & Mudatsir, M. (2020). *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review*. *Journal of infection and public health*, 13(5), 667–673. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>

9. Esakandari, H., Nabi-Afjadi, M., Fakkari-Afjadi, J., Farahmandian, N., Miresmaeili, S. M., & Bahreini, E. (2020). *A comprehensive review of COVID-19 characteristics. Biological procedures online*, 22, 19. <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2>
10. Muralidar, S., Ambi, S. V., Sekaran, S., & Krishnan, U. M. (2020). *The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. Biochimie*, 179, 85–100. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.09.018>
11. Muralidar, S., Ambi, S. V., Sekaran, S., & Krishnan, U. M. (2020). *The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. Biochimie*, 179, 85–100. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.09.018>
12. *MSD Manual Professional Edition, Hodgkin Lymphoma - Hematology and Oncology*, 2022, [Internet], Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/lymphomas/hodgkin-lymphoma>
13. MSD priručnik dijagnostike i terapije, Hodgkinov limfom, 2022, [Internet], Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/limfomi/hodgkinov-limfom>
14. *MSD Manual Professional Edition, Non-Hodgkin Lymphomas - Hematology and Oncology*, 2022, [Internet], Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/lymphomas/non-hodgkin-lymphomas?query=non+hodgkin>
15. MSD medicinski priručnik za pacijente, Ne-hodgkinov limfom, 2022, [Internet], Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-krvi-i-krvotoka/limfomi/ne-hodgkinov-limfom>
16. *MSD Manual Professional Edition, Multiple Myeloma - Hematology and Oncology*, 2022, [Internet], Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/plasma-cell-disorders/multiple-myeloma?query=multiple+myeloma>

17. MSD priručnik dijagnostike i terapije, Multipli mijelom, 2022, [Internet], Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/bolesti-plazma-stanica/multipli-mijelom>
18. MSD priručnik dijagnostike i terapije, Sindrom mijelodisplazije, 2022, [Internet], Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/leukemije/sindrom-mijelodisplazije>
19. *MSD Manual Professional Edition, Myelodysplastic Syndrome (MDS) - Hematology and Oncology*, 2022, [Internet], Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukemias/myelodysplastic-syndrome-mds?query=myelodysplastic>
20. MSD priručnik dijagnostike i terapije, Mijeloproliferativne bolesti, 2022, [Internet], Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/mijeloproliferativne-bolesti>
21. *MSD Manual Professional Edition, Overview of Myeloproliferative Neoplasms - Hematology and Oncology*, 2022, [Internet], Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/myeloproliferative-disorders/overview-of-myeloproliferative-neoplasms?query=myeloproliferative+neoplasms>
22. *MSD Manual Professional Edition, Overview of Leukemia - Hematology and Oncology*, 2022, [Internet], Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukemias/overview-of-leukemia?query=leukemia>
23. MSD priručnik dijagnostike i terapije, Leukemije, 2022, [Internet], Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/hematologija-i-onkologija/leukemije>
24. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (2016). *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. *Blood*, 127(20), 2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
25. Sarkar, C., Mondal, M., Torequl Islam, M., Martorell, M., Docea, A. O., Maroyi, A., Sharifi-Rad, J., & Calina, D. (2020). *Potential Therapeutic Options for COVID-19: Current*

*Status, Challenges, and Future Perspectives. Frontiers in pharmacology*, 11, 572870.

<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.572870>

26. Calina, D., Hernández, A. F., Hartung, T., Egorov, A. M., Izotov, B. N., Nikolouzakis, T. K., Tsatsakis, A., Vlachoyiannopoulos, P. G., & Docea, A. O. (2021). *Challenges and Scientific Prospects of the Newest Generation of mRNA-Based Vaccines against SARS-CoV-2. Life (Basel, Switzerland)*, 11(9), 907. <https://doi.org/10.3390/life11090907>

27. Lotfi, M., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 508, 254–266. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>

28. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W. *Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. BioRxiv.* 2020

29. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). *A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature*, 579(7798), 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>

30. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., ... Shi, Z. L. (2020). *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

31. Lam, T. T., Jia, N., Zhang, Y. W., Shum, M. H., Jiang, J. F., Zhu, H. C., Tong, Y. G., Shi, Y. X., Ni, X. B., Liao, Y. S., Li, W. J., Jiang, B. G., Wei, W., Yuan, T. T., Zheng, K., Cui, X. M., Li, J., Pei, G. Q., Qiang, X., Cheung, W. Y., ... Cao, W. C. (2020). *Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature*, 583(7815), 282–285. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>

32. Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang,

- D. Y., & Yan, Y. (2020). *The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Military Medical Research*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
33. Paraskevis, D., Kostaki, E. G., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G., & Tsiodras, S. (2020). *Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 79, 104212. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>
34. Paraskevis, D., Kostaki, E. G., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G., & Tsiodras, S. (2020). *Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 79, 104212. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>
35. van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). *Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. The New England journal of medicine*, 382(16), 1564–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
36. Senst, B., Tadi, P., Goyal, A., & Jan, A. (2021). *Hypercoagulability. In StatPearls. StatPearls Publishing.*
37. Organization WH. *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020* 2020 March 11 [Internet], Dostupno na: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
38. Wang, X., Pan, Z., & Cheng, Z. (2020). *Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator use. The Journal of hospital infection*, 105(1), 104–105. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.02.021>
39. Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., Bleicker, T.,

Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M. L., Mulders, D. G., Haagmans, B. L., van der Veer, B., van den Brink, S., Wijsman, L., Goderski, G., Romette, J. L., Ellis, J., Zambon, M., Peiris, M., ... Drosten, C. (2020). *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 25(3), 2000045. [https://doi.org/10.2807/1560-](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045)

[7917.ES.2020.25.3.2000045](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045)

40. Saghazadeh, A., & Rezaei, N. (2020). *Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. International immunopharmacology*, 84, 106560.

41. Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., Spitters, C., Ericson, K., Wilkerson, S., Tural, A., Diaz, G., Cohn, A., Fox, L., Patel, A., Gerber, S. I., Kim, L., Tong, S., Lu, X., Lindstrom, S., Pallansch, M. A., ... *Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team* (2020). *First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. The New England journal of medicine*, 382(10), 929–936.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>

42. Gur, I., Giladi, A., Isenberg, Y. N., Neuberger, A., & Stern, A. (2022). *COVID-19 in Patients with Hematologic Malignancies: Clinical Manifestations, Persistence, and Immune Response. Acta haematologica*, 145(3), 297–309. <https://doi.org/10.1159/000523872>

43. Roel E, Pistillo A, Recalde M, Fernández-Bertolín S, Aragón M, Soerjomataram I, et al. (2021). *Cancer and the risk of COVID-19 diagnosis, hospitalisation, and death: a population-based multi-state cohort study including 4,618,377 adults in Catalonia, Spain. Int J Cancer*. 2021 Oct 16.

44. Levy I, Lavi A, Zimran E, Grisariu S, Aumann S, Itchaki G, et al. (2021) *COVID-19 among patients with hematological malignancies: a national Israeli retrospective analysis with special emphasis on treatment and outcome. Leuk Lymphoma.*; 62(14):3384–93.

45. Basquiera AL, García MJ, Martínez Rolón J, Olmedo J, Laviano J, Burgos R, et al. (2021) *Clinical characteristics and evolution of hematological patients and COVID-19 in Argentina: a report from the Argentine society of hematology. Medicina*; 81(4):536–45.



46. Gupta A, Desai N, Sanjeev, Chauhan P, Nityanand S, Hashim Z, et al. (2021) *Clinical profile and outcome of COVID-19 in haematological malignancies: experience from tertiary care centre in India*. Ann Hematol.
47. Russell B, Moss CL, Shah V, Ko TK, Palmer K, Sylva R, et al. (2021) *Risk of COVID-19 death in cancer patients: an analysis from Guy's cancer centre and King's college hospital in London*. Br J Cancer; 125(7):939–47.
48. Suárez-García I, Perales-Fraile I, González-García A, Muñoz-Blanco A, Manzano L, Fabregate M, et al. (2021) *In-hospital mortality among immunosuppressed patients with COVID-19: analysis from a national cohort in Spain*. PLoS One; 16(8):e0255524.
49. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Busca A, Corradini P, Hoenigl M, et al. *COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European hematology association survey (EPICOVIDEHA)*. J Hematol Oncol. 2021 Oct 14;14(1):168.
50. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, et al. (2020) *Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study*. Lancet Haematol; 7(10):e737–45.
51. Visco C, Marcheselli L, Mina R, Sassone M, Guidetti A, Penna D, et al. (2021) *A prognostic model for patients with lymphoma and COVID-19: a multicentre cohort study*. Blood Adv.
52. Arcani R, Colle J, Cauchois R, Koubi M, Jarrot PA, Jean R, et al. (2021) *Clinical characteristics and outcomes of patients with haematologic malignancies and COVID-19 suggest that prolonged SARS-CoV-2 carriage is an important issue*. Ann Hematol ;100(11):2799–803.
53. Knudtzen FC, Jensen TG, Lindvig SO, Rasmussen LD, Madsen LW, Hoegh SV, et al. (2021) *SARS-CoV-2 viral load as a predictor for disease severity in outpatients and hospitalised patients with COVID-19: a prospective cohort study*. PLoS One; 16(10):e0258421.
54. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, Llamas P, Duarte R, Jiménez-Yuste V, et al.

- (2020) *Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study*. *J Hematol Oncol*. ;13(1):133.
55. Palanques-Pastor T, Megías-Vericat JE, Martínez P, López Lorenzo JL, Cornago Navascués J, Rodríguez Macias G, et al. (2021) *Characteristics, clinical outcomes, and risk factors of SARS-COV-2 infection in adult acute myeloid leukemia patients: experience of the PETHEMA group*. *Leuk Lymphoma*; 62(12):2928–38.
56. Fagundes EM, Neto NN, Caldas LM, Aragão JR, Gloria ABF, Leite LG, et al. (2021) *Mortality by COVID-19 in adults with acute myeloid leukemia: a survey with hematologists in Brazil*. *Ann Hematol*.
57. Ribera JM, Morgades M, Coll R, Barba P, López-Lorenzo J-L, Montesinos P, et al. (2021) *Frequency, clinical characteristics and outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia and COVID 19 infection in the first vs. second pandemic wave in Spain*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*.; 21(10):e801–9.
58. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, Quaresmini G, Motta M, Vitale C, et al. (2020) *COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus*. *Leukemia*; 34(9):2354–63.
59. Chatzikonstantinou T, Kapetanakis A, Scarfò L, Karakatsoulis G, Allsup D, Cabrero AA, et al. (2021) *COVID-19 severity and mortality in patients with CLL: an update of the international ERIC and Campus CLL study*. *Leukemia*; 35(12):3444–54.
60. Roeker LE, Eyre TA, Thompson MC, Lamanna N, Coltoff AR, Davids MS, et al. (2021) *COVID-19 in patients with CLL: improved survival outcomes and update on management strategies*. *Blood*; 138(18):1768–73.
61. Blixt L, Bogdanovic G, Buggert M, Gao Y, Hober S, Healy K, et al. (2021) *Covid-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical outcome and B- and T-cell immunity during 13 months in consecutive patients*. *Leukemia*.
62. Malard F, Genthon A, Brissot E, van de Wyngaert Z, Marjanovic Z, Ikhlef S, et al. (2020)

- COVID-19 outcomes in patients with hematologic disease. Bone Marrow Transplant*; 55(11):2180–4.
63. Duléry R, Lamure S, Delord M, Di Blasi R, Chauchet A, Hueso T, et al. (2021) *Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. Am J Hematol*; 96(8):934–44.
64. Gaitzsch E, Passerini V, Khatamzas E, Strobl CD, Muenchhoff M, Scherer C, et al. (2021) *COVID-19 in patients receiving CD20-depleting Immunochemotherapy for B-cell lymphoma. HemaSphere*; 5(7):e603.
65. Calderón-Parra J, Muñoz-Rubio E, Fernández-Cruz A, García Sánchez MC, Maderuelo-González E, López-Dosil M, et al. (2021) *Incidence, clinical presentation, relapses and outcome of SARS-CoV-2 infection in patients treated with anti-CD20 monoclonal antibodies. Clin Infect Dis*
66. Booth S, Curley HM, Varnai C, Arnold R, Lee LYW, Campton NA, et al. (2021) *Key findings from the UKCCMP cohort of 877 patients with haematological malignancy and COVID-19: disease control as an important factor relative to recent chemotherapy or anti-CD20 therapy. Br J Haematol.*
67. Piñana JL, Martino R, García-García I, Parody R, Morales MD, Benzo G, et al. (2020) *Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. Exp Hematol Oncol*; 9:21.
68. Mushtaq MU, Shahzad M, Chaudhary SG, Luder M, Ahmed N, Abdelhakim H, et al. (2021) *Impact of SARS-CoV-2 in hematopoietic stem cell transplantation and chimeric antigen receptor T cell therapy recipients. Transplant Cel Ther*; 27(9):796e1.
69. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ.(2021) *COVID-19 in immunocompromised patients: a systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. J Infect.* ;82(3):329–38.
70. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. (2020) *Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis*; 71(15):799–806.

71. Schultze JL, Aschenbrenner AC. (2021) *COVID-19 and the human innate immune system*. *Cell*; 184(7):1671–92.
72. Shabbir S, Raza MH, Arshad M, Khan MJ. (2021) *The interplay between the immune system and SARS-CoV-2 in COVID-19 patients*. *Arch Virol.*;166(8):2109–17.
73. Tahaghoghi-Hajghorbani S, Zafari P, Masoumi E, Rajabinejad M, Jafari-Shakib R, Hasani B, et al. (2020) *The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis*. *Virus Res.* ;290:198197.
74. Abdul-Jawad S, Baù L, Alaguthurai T, Del Molino Del Barrio I, Laing AG, Hayday TS, et al. (2021) *Acute immune signatures and their legacies in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infected cancer patients*. *Cancer Cell.*; 39(2):257.
75. Bilich T, Roerden M, Maringer Y, Nelde A, Heitmann JS, Dubbelaar ML, et al. (2021) *Preexisting and post-COVID-19 immune responses to SARS-CoV-2 in patients with cancer*. *Cancer Discov.* 11(8):1982–95.
76. Fu YQ, Sun YL, Lu SW, Yang Y, Wang Y, Xu F. (2020) *Effect of blood analysis and immune function on the prognosis of patients with COVID-19*. *PLoS One*.15(10):e0240751.
77. Wood, W. A., Neuberger, D. S., Thompson, J. C., Tallman, M. S., Sekeres, M. A., Sehn, L. H., Anderson, K. C., Goldberg, A. D., Pennell, N. A., Niemeyer, C. M., Tucker, E., Hewitt, K., Plovnick, R. M., & Hicks, L. K. (2020). *Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub*. *Blood advances*, 4(23), 5966–5975. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003170>
78. van Leeuwen, R., Jansman, F., van den Bemt, P., de Man, F., Piran, F., Vincenten, I., Jager, A., Rijneveld, A. W., Brugma, J. D., Mathijssen, R., & van Gelder, T. (2015). *Drug-drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26(5), 992–997. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv029>
79. Riechelmann, R. P., Moreira, F., Smaletz, O., & Saad, E. D. (2005). *Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients*. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 56(3), 286–290. <https://doi.org/10.1007/s00280-004-0998-4>

80. Rivera, D. R., Peters, S., Panagiotou, O. A., Shah, D. P., Kuderer, N. M., Hsu, C. Y., Rubinstein, S. M., Lee, B. J., Choueiri, T. K., de Lima Lopes, G., Jr, Grivas, P., Painter, C. A., Rini, B. I., Thompson, M. A., Arcobello, J., Bakouny, Z., Doroshov, D. B., Egan, P. C., Farmakiotis, D., Fecher, L. A., ... COVID-19 and Cancer Consortium (2020). *Utilization of COVID-19 Treatments and Clinical Outcomes among Patients with Cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Cohort Study*. *Cancer discovery*, 10(10), 1514–1527. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0941>
81. Ray, W. A., Murray, K. T., Hall, K., Arbogast, P. G., & Stein, C. M. (2012). *Azithromycin and the risk of cardiovascular death*. *The New England journal of medicine*, 366(20), 1881–1890. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003833>
82. Passamonti, F., Cattaneo, C., Arcaini, L., Bruna, R., Cavo, M., Merli, F., Angelucci, E., Krampera, M., Cairoli, R., Della Porta, M. G., Fracchiolla, N., Ladetto, M., Gambacorti Passerini, C., Salvini, M., Marchetti, M., Lemoli, R., Molteni, A., Busca, A., Cuneo, A., Romano, A., ... ITA-HEMA-COV Investigators (2020). *Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study*. *The Lancet. Haematology*, 7(10), e737–e745. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30251-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9)
83. Rubinstein, S. M., & Warner, J. L. (2020). *COVID-19 and haematological malignancy: navigating a narrow strait*. *The Lancet. Haematology*, 7(10), e701–e703. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30252-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30252-0)
84. Kuderer, N. M., Hill, J. A., Carpenter, P. A., & Lyman, G. H. (2021). *Challenges and Opportunities for COVID-19 Vaccines in Patients with Cancer*. *Cancer investigation*, 39(3), 205–213. <https://doi.org/10.1080/07357907.2021.1885596>
85. Luker, G. D., & Boettcher, A. N. (2021). *Impact of COVID-19 on Clinical Care and Research in Cancer Imaging: Where We Are Now*. *Radiology. Imaging cancer*, 3(1), e210003. <https://doi.org/10.1148/rycan.2021210003>
86. Wood, W. A., Neuberg, D. S., Thompson, J. C., Tallman, M. S., Sekeres, M. A., Sehn, L. H., Anderson, K. C., Goldberg, A. D., Pennell, N. A., Niemeyer, C. M., Tucker, E., Hewitt, K.,

- Plovnick, R. M., & Hicks, L. K. (2020). *Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. Blood advances*, 4(23), 5966–5975. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003170>
87. Vlachakis, D., Fakourelis, P., Megalooikonomou, V., Makris, C., & Kossida, S. (2015). *DrugOn: a fully integrated pharmacophore modeling and structure optimization toolkit. PeerJ*, 3, e725. <https://doi.org/10.7717/peerj.725>
88. Fong, D., San Nicolò, K. O., Alber, M., & Mitterer, M. (2021). *Evaluating the longitudinal effectiveness of preventive measures against COVID-19 and seroprevalence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in cancer outpatients and healthcare workers. Wiener klinische Wochenschrift*, 133(7-8), 359–363. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01807-6>
89. García-Suárez, J., de la Cruz, J., Cedillo, Á., Llamas, P., Duarte, R., Jiménez-Yuste, V., Hernández-Rivas, J. Á., Gil-Manso, R., Kwon, M., Sánchez-Godoy, P., Martínez-Barranco, P., Colás-Lahuerta, B., Herrera, P., Benito-Parra, L., Alegre, A., Velasco, A., Matilla, A., Aláez-Usón, M. C., Martos-Martínez, R., Martínez-Chamorro, C., ... Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH) (2020). *Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. Journal of hematology & oncology*, 13(1), 133. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00970-7>
90. Moraliyage, H., De Silva, D., Ranasinghe, W., Adikari, A., Alahakoon, D., Prasad, R., Lawrentschuk, N., & Bolton, D. (2021). *Cancer in Lockdown: Impact of the COVID-19 Pandemic on Patients with Cancer. The oncologist*, 26(2), e342–e344. <https://doi.org/10.1002/onco.13604>
91. Isidori, A., de Leval, L., Gergis, U., Musto, P., & Porcu, P. (2020). *Management of Patients With Hematologic Malignancies During the COVID-19 Pandemic: Practical Considerations and Lessons to Be Learned. Frontiers in oncology*, 10, 1439. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01439>
92. Binder, A. F., Handley, N. R., Wilde, L., Palmisiano, N., & Lopez, A. M. (2020). *Treating Hematologic Malignancies During a Pandemic: Utilizing Telehealth and Digital Technology to*

- Optimize Care. Frontiers in oncology*, 10, 1183. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01183>
93. Calina, D., Hartung, T., Docea, A. O., Spandidos, D. A., Egorov, A. M., Shtilman, M. I., Carvalho, F., & Tsatsakis, A. (2020). *COVID-19 vaccines: ethical framework concerning human challenge studies. Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 28(2), 807–812. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00371-8>
94. Calina, D., Sarkar, C., Arsene, A. L., Salehi, B., Docea, A. O., Mondal, M., Islam, M. T., Zali, A., & Sharifi-Rad, J. (2020). *Recent advances, approaches and challenges in targeting pathways for potential COVID-19 vaccines development. Immunologic research*, 68(6), 315–324. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09154-4>
95. Hernández, A. F., Calina, D., Poulas, K., Docea, A. O., & Tsatsakis, A. M. (2021). *Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: Should we be concerned?. Toxicology reports*, 8, 871–879. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.04.003>
96. Desai, A., Gainor, J. F., Hegde, A., Schram, A. M., Curigliano, G., Pal, S., Liu, S. V., Halmos, B., Groisberg, R., Grande, E., Dragovich, T., Matrana, M., Agarwal, N., Chawla, S., Kato, S., Morgan, G., Kasi, P. M., Solomon, B., Loong, H. H., Park, H., ... *COVID19 and Cancer Clinical Trials Working Group (2021). COVID-19 vaccine guidance for patients with cancer participating in oncology clinical trials. Nature reviews. Clinical oncology*, 18(5), 313–319. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00487-z>
97. Tamariz-Amador, L. E., Battaglia, A. M., Maia, C., Zherniakova, A., Guerrero, C., Zabaleta, A., Burgos, L., Botta, C., Fortuño, M. A., Grande, C., Manubens, A., Arguiñano, J. M., Gomez, C., Perez-Persona, E., Olazabal, I., Oizartabal, I., Panizo, C., Prosper, F., San-Miguel, J. F., Rodriguez-Otero, P., ... *The Asociación Vasco-Navarra de Hematología y Hemoterapia (ASOVASNA) Cooperative Group (2021). Immune biomarkers to predict SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in patients with hematological malignancies. Blood cancer journal*, 11(12), 202. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00594-1>
98. Teh, J., Coussement, J., Neoh, Z., Spelman, T., Lazarakis, S., Slavin, M. A., & Teh, B. W. (2022). *Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. Blood advances*, 6(7), 2014–2034.

<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006333>

99. Pleyer, C., Ali, M. A., Cohen, J. I., Tian, X., Soto, S., Ahn, I. E., Gaglione, E. M., Nierman, P., Marti, G. E., Hesdorffer, C., Lotter, J., Superata, J., Wiestner, A., & Sun, C. (2021). *Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines*. *Blood*, 137(2), 185–189.

<https://doi.org/10.1182/blood.2020008758>

100. Malard, F., Gaugler, B., Gozlan, J., Bouquet, L., Fofana, D., Siblany, L., Eshagh, D., Adotevi, O., Laheurte, C., Ricard, L., Dulery, R., Stocker, N., van de Wyngaert, Z., Genthon, A., Banet, A., Memoli, M., Ikhlef, S., Sestilli, S., Vekhof, A., Brissot, E., ... Mohty, M. (2021). *Weak immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies*. *Blood cancer journal*, 11(8), 142. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00534-z>

101. Riccardi, N., Falcone, M., & Yahav, D. (2022). *Vaccination for SARS-CoV-2 in Hematological Patients*. *Acta haematologica*, 145(3), 257–266.

<https://doi.org/10.1159/000523753>



## **10. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Irma Zdilar

Adresa: Sunčane Škrinjarić 3, 10000 Zagreb, Hrvatska

Telefon: 098843753

E-mail: irmazdilar@gmail.com

Datum i mjesto rođenja: 19.09.1996. Sarajevo, Bosna i Hercegovina

### **OBRAZOVANJE**

Fakultet: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Razdoblje školovanja: 2016. – 2022.

Srednja škola: V Gimnazija, Zagreb

Osnovna škola: OŠ Lučac, Split

### **STRANI JEZICI**

Razina poznavanja jezika: ENGLESKI C1 (RAZUMIJEVANJE I PISANJE)

NJEMAČKI B1 (RAZUMIJEVANJE I PISANJE)

TALIJANSKI A2 (RAZUMIJEVANJE I PISANJE)