

# COVID-19 u bolesnika s limfomom : posebnosti kliničke slike i liječenja

---

**Vujević, Anamarija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:607966>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anamarija Vujević**

**COVID-19 U BOLESNIKA S LIMFOMOM: POSEBNOSTI KLINIČKE SLIKE I  
LIJEČENJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Mirela Pavičić Ivelja, dr.med.**

**Split, rujan, 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anamarija Vujević**

**COVID-19 U BOLESNIKA S LIMFOMOM: POSEBNOSTI KLINIČKE SLIKE I  
LIJEČENJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2021./2022.**

**Mentor:  
Doc. dr. sc. Mirela Pavičić Ivelja, dr.med.**

**Split, rujna, 2022.**

*Hvala mojoj mentorici doc. dr. sc. Mireli Pavičić Ivelja na neizmjernej pomoći i strpljenju pri izradi rada.*

*Hvala mojoj obitelji koja je uvijek uz mene, mojim roditeljima na nepresušnoj potpori i odricanju, mojim sekama i nećacima na veselju i radosti koje su pridonijeli mom životu.*

*Hvala mojim prijateljima što su sa mnom dijelili zlo i dobro tijekom studiranja i uljepšali studentske dane.*

## **SADRŽAJ:**

1. UVOD .....	1
1.1. SARS-CoV-2 infekcija .....	2
1.1.1. Etiologija i epidemiologija .....	2
1.1.2. Patofiziologija i patogenezna .....	4
1.1.3. Klinička slika.....	6
1.1.4. Dijagnostika .....	8
1.1.5. Liječenje .....	10
1.1.6. Komplikacije .....	13
1.1.7. Prevencija .....	14
1.1.8. Cijepljenje .....	14
1.2. Limfomi .....	16
1.2.1. Epidemiologija i etiologija .....	16
1.2.2. Klinička slika.....	17
1.2.3. Dijagnostika i liječenje.....	18
1.2.4. Komplikacije .....	19
1.3. Karakteristike SARS-CoV-2 infekcije u bolesnika s limfomom.....	19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	22
2.1. Ciljevi istraživanja .....	23
3. ISPITANICI I METODE .....	24
3.1. Ispitanici .....	25
3.2. Mjesto istraživanja.....	25
3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	25
3.4. Opis istraživanja .....	25
3.5. Statistička obrada podataka .....	26
4. REZULTATI.....	27
4.1. Dobna i spolna raspodjela bolesnika s limfom i COVID-19 bolešću.....	28

4.2.	Bolesnici podijeljeni prema hematološkoj dijagnozi.....	29
4.3.	Broj hospitalizacija i odnos broja hospitalizacija i spola, dobi, hematološke dijagnoze i aktivnosti bolesti .....	30
4.4.	Terapija i ishod liječenja.....	33
5.	RASPRAVA .....	43
6.	ZAKLJUČCI.....	50
7.	LITERATURA .....	52
8.	SAŽETAK .....	59
9.	SUMMARY .....	61
10.	ŽIVOTOPIS .....	64

## **1. UVOD**

## 1.1. SARS-CoV-2 infekcija

Koronavirus SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome*) je uzročnik koronavirusne bolesti 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019-COVID-19*) koja je prvi put otkrivena u Wuhanu, provinciji Hubei u Kini početkom prosinca 2019. godine. Eksplozivni rast SARS-CoV-2 infekcije svijetom iziskivao je od Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation-WHO*) da COVID-19 proglašuje pandemijom (1).

### 1.1.1. Etiologija i epidemiologija

Koronavirusi su pozitivni jednolančani virusi s ovojnicom koji sadrže nesegmentirani RNA genom od približno 32 kilobaze što ga čini najvećim poznatim genomom među RNA virusima. Ime su dobili zbog specifičnog izgleda šiljastih glikoproteina ovojnice koja na elektronskomikroskopskoj snimci nalikuje na krunu. Koronavirusi pripadaju obitelji Coronaviridae i potporodici Orthocoronavirinae koja je podijeljena u četiri roda: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus i Gammacoronavirus (1,2).

Koronavirusi obično uzrokuju blage upale dišnih puteva te povremeno teže akutne izvanbolničke infekcije dišnih puteva. Osim toga, uzrokuju respiratorne, crijevne, jetrene i neurološke bolesti kod raznih životinja, pretežno deva, goveda, mačaka i šišmiša. Iz razloga kojeg tek treba objasniti, virusi se prenose s vrste na vrstu. Molekularne evolucijske analize genoma SARS-CoV-2 pokazuju da je nastao iz rezervoara virusa u neljudskim sisavcima, kao što su šišmiši, putem rekombinacije i pročišćavajuće selekcije. To nam sugerira da se prijenos koronavirusa među sisavcima, uključujući ljude, može dogoditi i da njihovi genomi mogu akumulirati nove varijante putem rekombinacije (3,4).

Od sedam dosad otkrivenih koronavirusa, četiri uzrokuju blagu bolest gornjeg dišnog trakta nalik na prehladu, a tri virusa su visokopatogena i mogu dovesti do potencijalno smrtonosne bolesti uključujući: SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 pripada rodu Betacoronavirusa poput MERS-CoV-a i SARS-CoV-a koji su prethodno bili uključeni u epidemije sa stopom smrtnosti do 14%, odnosno do 35% (3,5).

Teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrom-SARS*) virusna je bolest povezana s izbijanjem upale pluća u provinciji Guangdong u Kini. Koronavirus (SARS-CoV) je naveden kao uzročnik. Virus se prenosi kapljičnim putem. Razdoblje inkubacije je od 2 do 7 dana, a uobičajene kliničke manifestacije su virusna upala pluća s brzim



respiratornim pogoršanjem, vrućicom, zimicom, mijalgijom i neproduktivnim kašljem. Ukupna stopa smrtnosti za SARS iznosi 14%, značajno više u odnosu na bolest uzrokovanu SARS-CoV-2-om s iznosom od 2% (5,6).

Bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East Respiratory Syndrome*-MERS) je prvi put otkriven u bolesnika s akutnom upalom pluća i zatajenjem bubrega u Jeddahu u Saudijskoj Arabiji 2012. godine. Uzročnik bolesti je MERS-CoV koji se također prenosi kapljičnim putem. Razdoblje inkubacije je od 2 do 14 dana. Klinički simptomi uključuju kašalj, vrućicu, grlobolju, otežano disanje, mijalgiju i gastrointestinalne simptome kao što su proljev, povraćanje i bol u truhu. Klinički tijek MERS-a karakteriziran je češćim razvojem akutnog respiratornog distress sindroma i potrebom za invazivnim održavanjem života. Posebna komplikacija je akutna ozljeda bubrega čija je posljedica zatajenje više organa što ga čini najsmrtonosnijim koronavirusom (6,7).

SARS-CoV-2 je novi virus iz obitelji Coronaviridae koji pripada skupini Betacoronavirusa. Okruglog je ili eliptičnog oblika s promjerom od 60 do 140 nm (3).

Primaran način prijenosa infekcije odvija se prijenosom s pojedinca na pojedinca udisanjem kapljica koje sadrže zarazni virus putem kašljanja i kihanja iz bliskog kontakta do udaljenosti do 2 metra. SARS-CoV-2 tvori kompleks s angiotenzin konvertirajućim enzimom (engl. *angiotensin converting enzyme 2*-ACE2) dva puta značajnije od SARS-CoV-a što je više od potrebnog praga da virus izazove bolest. Stoga su bolesnici s COVID-19-om najzarazniji u predsimptomatskoj i ranoj simptomatskoj fazi bolesti, u odnosu na bolesnike sa SARS-om koji su najzarazniji u drugom tjednu bolesti. Asimptomatske kliconoše zbog izostanka pojave simptoma tijekom prijenosa virusa, u predsimptomatskom razdoblju i tijekom infekcije također su visoko zarazne za osobe oko sebe (3,5).

Također se može dogoditi prijenos virusa SARS-CoV-2 preko kontaminiranih površina i fomita. Uz to je primijećen veći rizik od infekcije u jedinicama intenzivnog liječenja preko kontaminiranih podova i računalnih uređaja što bi ukazivalo na nozokomijalni prijenos. Iako rijetka, zabilježena je vertikalna transmisija virusa s majke na fetus (3).

Održivost virusa na različitim poroznim i neporoznim površinama je istraživana zbog mogućeg prijenosa SARS-CoV-2-a preko kontaminiranih površina. Te su studije pokazale najveći rizik kod kontaminacije plastike i nehrđajućeg čelika, a najmanji kod bakra. Poput drugih koronavirusa osjetljiv je na ultraljubičasto zračenje i toplinu. Može se inaktivirati lipidnim tekućinama poput etera (75%), etanola, dezinficirajućim sredstvima koja sadrže klor, peroksiocetenom kiselinom i kloroformom (3).

Zbog sklonosti virusa genetskim mutacijama prisutno je više varijanti virusa. Posebno se ističe mutacija D614G koja je omogućila SARS-CoV-2 virusu brži prijenos infekcije, ali bez promjene u težini bolesti. Danas, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, razlikujemo zabrinjavajuće varijante i varijante od interesa. Zabrinjavajuće varijante obilježavaju dokazi o povećanom prijenosu infekcije, težoj kliničkoj slici, značajnom smanjenju neutralizacije protutijelima nastalim tijekom prethodne infekcije ili cijepljenjem, smanjena učinkovitost liječenja ili cjepiva ili neuspješnom dijagnostičkom otkrivanju. Varijante od interesa su varijante za koje su dostupni podaci od genomskim obilježjima i za koje epidemiološki i *in vitro* pokazatelji ukazuju na značajan prijenos i težinu bolesti i imuni odgovor te bi mogle imati utjecaj na epidemiološku situaciju. Zabrinjavajuće varijante su Alpha, Beta, Gama, Delta i Omicron, a varijante od interesa su Mu i Lambda. Delta varijanta je prvotno otkrivena u prosincu 2020. godine u Indiji gdje je uzrokovala drugi smrtonosni val. Varijanta Omicron je prvi put prijavljena 24. studenoga 2021. godine u Južnoafričkoj Republici nakon porasta broja slučajeva COVID-a. Prema početnim istraživanjima Omicron pokazuje 13 puta veći porast infektivnosti virusa i 2,8 puta veću zaraznost od prethodne varijante Delta, no još uvijek nema jasnih dokaza kojima bi se to utvrdilo (3,8,9).

U prosincu 2019. godine više od 90% prijavljenih slučajeva zaraze koronavirusom bilo je iz provincije Hubei, Kina. Međutim, do ožujka 2020. godine, najveća prevalencija COVID-a zabilježena je u Italiji, Sjedinjenim Američkim Državama, Španjolskoj, Francuskoj, Iranu i Njemačkoj. Od tada ova bolest se proširila u 216 zemalja i teritorija diljem svijeta. Stopa smrtnosti kod infekcije COVID-19-a je visoka, globalno ona iznosi 3,6% (1,10).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, do 21. rujna 2022. godine, u svijetu je zabilježeno 618 155 539 slučajeva COVID-19 bolesti. U Hrvatskoj je do 21. rujna 2022. godine zabilježeno 1 204 737 oporavljenih te 16 854 preminulih osoba od COVID-a (11,12).

Prema istraživanju Mozaffaria i suradnika provedenom na 295 657 hospitaliziranih bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom otkriveno je da 53,1% oboljelih čine muškarci i 46,8% žene, dok je prosječna dob oboljelih iznosila 66 godina (13).

### **1.1.2. Patofiziologija i patogeneza**

SARS-CoV-2 ulazi u stanice vežući se za receptor za ACE2. ACE2 je glavna komponenta renin angiotenzinskog sustava (engl. *renin angiotensin aldosterone system*-RAAS) koji održava ravnotežu tekućine i soli, kao i homeostazu krvnog tlaka. Pretjerana aktivacija RAAS-a je uključena u patofiziologiju ateroskleroze, zatajenja srca, hipertenzije,

dijabetesa, renovaskularnih poremećaja, plućne hipertenzije, upale pluća, fibroze i sepse. Spomenuti ACE2 receptori su najbrojniji na respiratornom epitelu poput alveolarnih stanica tip 2, a slabo izraženi na epitelnim stanicama na oralnoj i nazalnoj sluznici i nazofarinksu. Također, ACE2 receptori su visoko izraženi na kardiovaskularnim stanicama, epitelu bubrežnih tubula i urotelnim stanicama mokraćnog mjehura te je obilno izraženi na epitelu tankog crijeva, posebno u ileumu (14,16,17).

SARS-CoV-2 je građen od četiri glavna strukturna proteina koja su važna za replikaciju i virulenciju virusa. Ovi proteini uključuju: šiljak, ovojnicu, membranu i nukleokapsid. Koronavirusi koriste šiljak (S) protein koji se nalazi na njihovoj površini za prepoznavanje i vezanje na specifične receptore na površini stanica domaćina. Ulaskom virusa u stanice gornjeg dijela respiratornog sustava, vežući se za receptore i naknadnom endocitozom ili fuzijom membrana, u stanicama dolazi do sazrijevanja strukturnih proteina i stvaranja viriona koji napuštaju stanice domaćina. Protein šiljka smješten je na vanjskoj površini viriona i ima dvije podjedinice: S1 podjedinica koja se dalje podijeli na receptor vezujuću domenu (engl. *receptor binding domain*-RBD) i veže na receptor za ACE2 i S2 podjedinica koja sadrži fuzijski protein odgovoran za fuziju viralne i stanične membrane što je neophodno za ulazak virusa u stanicu. Poslije fuzije membrana započinje replikacija i transkripcija negativne jednolančane RNA na osnovi već postojeće jednolančane pozitivne RNA pomoću RNA polimeraze. Slijedi translacija pri čemu RNA-ovisna polimeraza koristi pozitivan lanac RNA kao kalup za sintezu komplementarnog lanca koji dalje služi za sintezu genoma i sintezu novih proteina u citoplazmi stanice. Virusni N protein veže novosintetiziranu RNA te nastaje nukleokapsid, a vezanje M proteina označava sazrijevanje virusne čestice, nakon čega slijedi prijenos viriona u vezikulima prema površini stanice i otpuštanje egzocitozom (15).

Životni ciklus virusa u stanicama domaćina sastoji se od sljedećih pet koraka: pričvršćivanje, prodiranje, biosinteza, sazrijevanje i oslobađanje. U prvoj fazi virusi se vežu za receptore domaćina (pričvršćivanje) i ulaze u stanicu kroz endocitozu ili fuziju membrane (penetracija). Nakon što se virusni sadržaj oslobodi unutar stanice, virusna RNA ulazi u jezgru radi replikacije. Virusna mRNA se koristi za stvaranje virusnih proteina (biosinteza) i oslobađaju se nove virusne čestice (15).

Invazija virusa na plućne stanice, miocite i endotelne stanice vaskularnog sustava rezultira upalnim promjenama uključujući edem, degeneraciju i nekrotične promjene. Te su promjene uglavnom povezane s proupalnim citokinima uključujući interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10) i faktor nekroze tumora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), čimbenik stimulacije kolonije granulocita (G-CSF), kemoatraktantni protein monocita 1 (MCP-

1), upalni protein makrofaga  $1\alpha$  (MIP- $1\alpha$ ) i povećanu ekspresiju programirane stanične smrti 1, T-stanični imunoglobulin i domena mucina 3 (Tim-3). Ove promjene pridonose patogenezi oštećenja pluća, oštećenju miocita, imunološkom odgovoru tijela, povećanom oštećenju stanica miokarda te intestinalnim i kardiopulmonalnim promjenama (15).

Infekcija SARS-CoV-2 također uzrokuje hipoksemiju. Ove promjene dovode do nakupljanja slobodnih radikala kisika, promjena unutarstaničnog pH, nakupljanja mliječne kiseline, promjene elektrolita i daljnjeg oštećenja stanica (17).

Razvoj upale pluća kod bolesnika s COVID-19-om započinje s ranom fazom koju karakterizira replikacija virusa i virusom posredovano oštećenje tkiva. Nakon čega slijedi kasna, imunološka faza kada inficirane stanice domaćina pokreću imunološki odgovor. Dolazi do otpuštanja proinflammatoryh citokina poput IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  i G-CSF koji uzrokuju promjene poput edema, degeneracije i nekroze u stanicama pluća, miocita i endotelnim stanicama vaskularnog sustava. Teža klinička slika pacijenta je pokazala veće vrijednosti IL-6. Kod teškog oblika COVID-a, prekomjerna aktivacija imunološkog sustava uzrokuje oluju citokina koju karakterizira oslobađanje visokih razina citokina i kemokina, posebice IL-6 i TNF- $\alpha$ , i prekomjerni lokalni i sustavni upalni odgovor koji uzrokuje oštećenje organa. Osim toga, vezanje SARS-CoV-2 za TLR inducira oslobađanje citokina koji potiču fibrozu plućnog tkiva (17,18).

### **1.1.3. Klinička slika**

Klinički slika varira od asimptomatske do akutne respiratorne insuficijencije koja zahtjeva mehaničku ventilaciju (MV), slike septičkog šoka i multiorganskog zatajenja. Srednje razdoblje inkubacije za SARS-CoV-2 procjenjuje se na 5,2 dana, a asimptomatsko razdoblje kada su pojedinci zarazni za okolinu traje od 2 do 14 dana. Većina pacijenata razvije simptome unutar 11,5 dana od infekcije (17,19).

Najčešći simptom kojim bolest započinje je povišena tjelesna temperatura. Kašalj je drugi po učestalosti simptom COVID-19-a. Velika većina simptomatskih bolesnika obično još navodi simptome poput zaduhe, grlobolje, curenja nosa i umora. Rjeđe se javljaju vrtoglavica, mučnina, abdominalna bol, povraćanje i proljev. Iako COVID-19 bolest pogađa pretežno dišni sustav, može se smatrati sistemskom virusnom bolešću koja ima neurološke, bubrežne, hematološke, srčane, gastrointestinalne i endokrinološke manifestacije (17,19).

Velika meta-analiza koja je ocjenjivala kliničko-patološke karakteristike izvijestila je o laboratorijskim abnormalnostima koje su uključivale limfopeniju (47,6%), povišene razine C-reaktivnog proteina (engl. *C-reactive protein*-CRP) (65,9%), povišene srčane enzime (49,4%) i abnormalne testove jetrene funkcije (26,4%). Ostale laboratorijske abnormalnosti su uključivale leukopeniju, povišene D-dimere, ubranu sedimentaciju eritrocita, leukocitozu, povišen prokalcitonin i abnormalnu funkciju bubrega. Također su zamijećene razlike u kliničkoj slici ovisno o varijanti virusa (17).

Laboratorijski parametri u značajnoj korelaciji sa smrtnošću uključivali su povećan broj leukocita, neutrofila, AST, ALT, kreatinina, laktat dehidrogenaze (engl. *lactate dehydrogenase*-LDH), CRP i prokalcitonina, dok su niske vrijednosti limfocita i albumina bile u obrnutoj korelaciji sa smrtnošću (13).

Ozbiljnost SARS-CoV-2 infekcije može varirati od asimptomatske infekcije do kritične bolesti. Klinička težina COVID-19-a je podijeljena u pet skupina kao asimptomatska, blaga, umjerena, teška i kritična. Dijagnostički kriteriji skupina su sljedeći:

1. Asimptomatska ili presimptomatska infekcija: Bez kliničkih znakova simptoma s pozitivnim SARS-CoV-2 PCR testom.
2. Blaga bolest: Simptomi akutne infekcije gornjih dišnih puteva, uključujući povišenu temperaturu, umor, mijalgiju, kašalj, grlobolju, curenje nosa i kihanje bez upale pluća.
3. Umjerena bolest: S upalom pluća, vrućicom i kašljem, može biti prisutno hripanje, ali bez hipoksemije.
4. Teška bolest: Brza progresija unutar jednog tjedna, dispneja, centralna cijanoza, zasićenje kisikom manje od 94% uz druge manifestacije hipoksemije.
5. Kritična bolest: Bolesnici s akutnim respiratornim distres sindromom ili respiratornim zatajenjem, šokom i multiorganskim zatajenjem (17).

Prema retrospektivnoj studiji koja obuhvaća podatke od početka pandemije do 31. siječnja 2020. godine iz opće bolnice u Wuhanu, 48% bolesnika imalo je komorbiditet, a najčešće hipertenziju (30%), zatim šećernu bolest (19%) i koronarnu bolest srca (8%). Već postojeći komorbiditeti poput šećerne bolesti, hipertenzije, kronične srčane bolesti i kronične bubrežne bolesti ubrzavaju napredovanje COVID-19 bolesti te su posebno značajni kod bolesnika starije dobi (>65) i muškaraca jer povećavaju rizik od smrti. Gastrointestinalni i respiratorni simptomi su povezivani s teškim oblikom COVID-19-a (17).

Istraživanje Noora i suradnika koje obuhvaća podatke od 1. siječnja 2020. do 11. kolovoza 2020. godine je pokazalo da je rizik od smrtnosti bio je 131% veći među hospitaliziranim pacijentima s COVID-19-om i s malignom bolesti (10).

Akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress-ARDS*) je karakteriziran teškim novonastalim respiratornim zatajenjem ili pogoršanjem već postojeće respiratorne bolesti. Dijagnoza zahtijeva niz kliničkih i ventilacijskih kriterija te je potrebna slika prsnog koša uključujući radiografiju prsnog koša, CT skeniranje ili ultrazvuk pluća koji pokazuje bilateralne plućne infiltrate veće od 50% koji nisu u potpunosti objašnjivi izljevom ili kolapsom pluća. Ako postoje klinički i radiološki nalazi plućnog edema, zatajenja srca ili drugih uzroka preopterećenja tekućinom, potrebno ih je isključiti prije nego što se procjeni da se radi o ARDS-u (17).

4C-mortality score se koristi za predviđanje smrtnosti kod bolesnika s COVID-om pri dolasku u bolnicu. Obuhvaća dob, spol, komorbiditete, respiratornu frekvenciju, saturaciju periferne krvi, Glasgow koma skalu, ureju i CRP te potom svrstava bolesnike u grupu niskog umjerenog, visokog i vrlo visokog rizika smrtnosti. Bolesnici koji spadaju u kategoriju niskog i umjerenog rizika smrtnosti trebaju biti liječeni na razini odjela, dok bolesnici s visokim i vrlo visokim rizikom smrtnosti trebaju biti primljeni na jedinicu intenzivnog liječenja (20).

#### **1.1.4. Dijagnostika**

Potrebno je uzeti anamnestičke podatke o pojavi i trajanju simptoma, izloženosti osobama s infekcijom SARS-CoV-2, postojećim zdravstvenim stanjima i anamnezom lijekova koje bolesnik uzima. Bolesnike s tipičnim kliničkim znakovima COVID-a kao što su kašalj, grlobolja, groznica, gubitak okusa i mirisa, malaksalosti i mijalgije treba odmah testirati na SARS-CoV-2 (17).

Direktni testovi poput testa polimerazne lančane reakcije (engl. *polymerase chain reaction- PCR*) i testova za brzu detekciju antigena otkrivaju SARS-CoV-2 virus zbog svoje sposobnosti izravnog mjerenja genomskih dijelova virusa zbog čega su pouzdani dijagnostički postupci za potvrdu SARS-CoV-2 infekcije (17).

Zlatni standard je PCR testiranje za kvalitativno otkrivanje nukleinske kiseline iz SARS-CoV-2 uzoraka dobivenih iz briseva različitih dijelova tijela, uključujući nazofaringealne, orofaringealne ili nazalne briseve, bronhoalveolarni lavat ili sputum. Osjetljivost ove metode ovisi o količini virusne RNA u napravljenom uzorku, vremenu uzorkovanja jer bolesnici u prvim danima infekcije nemaju dovoljne količine virusa na brisevima i mjestu uzorkovanja,

zbog čega za potvrdni test mogu biti potrebni uzorci briseva s različitih dijelova tijela. Specifičnost PCR-a je 100%, pod uvjetom da nema unakrsne kontaminacije tijekom obrade uzoraka (17).

Brzi antigenski testovi na SARS-CoV-2 manje su osjetljivi, ali imaju brže vrijeme obrade u usporedbi s PCR-om. Oni ciljaju virusne biomarkere kao što su proteini šiljka, ovojnice ili nukleokapsidni proteini iz briseva nazofarinksa. Poput PCR testa, otkrivaju samo aktivnu virusnu infekciju i ovise o količina virusnih čestica u uzorku brisa (17).

Indirektnim serološkim testovima se mjeri prisutnost i koncentracija protutijela u uzorcima krvi ili seruma kako bi se utvrdilo postojanje prošle ili trenutne infekcije. Najčešći serološki testovi su ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) i kemiluminiscencija. Najveći problem seroloških testova je to što mogu dovesti do lažno pozitivnih rezultata kod bolesnika koji su prethodno bili zaraženi SARS-CoV-2 infekcijom, iako trenutno nisu zaraženi, i što negativan rezultat testa neće potvrditi da bolesnik nije zaražen budući da se protutijela razvijaju tijekom infekcije. Trenutačno nije poznato kolika je minimalna razina neutralizirajućih protutijela potrebna za zaštitu od infekcije. Također nije poznato koliko dugo može trajati zaštitni imunitet nakon cijepljenja ili preboljene infekcije (17,21).

Dijagnosticiranje COVID-a može biti izazovno i potreban je multidisciplinarni pristup. Dok je PCR test standardni dijagnostički test, krvni testovi i radiološke slike mogu biti korisni u dijagnozi i praćenju hospitaliziranih bolesnika s COVID-19-om. Kompletna krvna slika, vrijednosti jetrenih enzima i testovi za koagulaciju koriste se za procjenu kliničkog statusa bolesnika (17).

Kod hospitaliziranih bolesnika se mogu razmotriti dodatni testovi kao što su testiranje na upalne markere poput CRP, feritina, LDH, D-dimera i prokalcitonina. Međutim, iako mogu uputiti na težinu infekcije, nemaju nužno dijagnostičku vrijednost (17).

S obzirom da se COVID-19 obično manifestira upalom pluća, radiološka slika ima temeljnu ulogu u dijagnostičkom procesu, liječenju i praćenju. RTG prsnog koša ima nisku osjetljivost u prepoznavanju ranih promjena na plućima za koje je specifičan retikularan uzorak. Najčešći radiološki nalaz u COVID-19 bolesnika u kasnim fazama bolesti je bilateralna, periferna infiltracija pluća izgleda zrnatog stakla (17).

S obzirom na visoku osjetljivost, kompjuterizirana tomografija prsnog koša (CT), posebno CT visoke rezolucije (HRCT), je dijagnostička metoda izbora u procjeni pneumonije COVID-a, osobito kod napredovanja bolesti. Najčešći nalaz CT-a su multifokalna bilateralna područja mliječnog stakla povezana s područjima konsolidacije s neujednačenom distribucijom, uglavnom periferno/subpleuralno, i s većim zahvaćanjem stražnjih regija donjih

režnjeva. Ostali značajniji nalazi uključuju obrnuti halo znak, kalcifikacije, kavitacije, limfadenopatiju i pleuralni izljev (17).

Ultrazvučni pregled pluća je, uzimajući u obzir njegovu neinvazivnu prirodu i nulti rizik od zračenja, koristan dijagnostički modalitet za praćenje progresije bolesti, od žarišnog intersticijalnog uzorka do bijelih pluća s dokazima konsolidacija. Glavne sonografske karakteristike su bilateralne intersticijske promjene poput B linija, najčešće u bazalnoj i stražnjoj zoni pluća i nalaz bijelih pluća gdje pregledano područje pokazuje velike, guste konsolidacije. Ultrazvučnim pregledom obaju pluća i analizom 14 plućnih polja izračunava se LUS score. LUS score zajedno s danom bolesti, brojem leukocita i kardiovaskularnim bolestima koreliraju s potrebom za mehaničkom ventilaciju u liječenju. Bolesnikova dob i LUS score mogu predvidjeti loš ishod COVID-19 bolesti (17,22,23).

### **1.1.5. Liječenje**

U Hrvatskoj su do sada izdane Smjernice hrvatskog društva za infektivne bolesti HLZ-a za liječenje oboljelih od COVID-19 i Kliničko zbrinjavanje bolesnika s COVID-19 te smjernice Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (24).

Farmakološka terapija u liječenju osoba s COVID-19-om uključuje antivirusne lijekove, anti-SARS-CoV-2 monoklonalna protutijela, protuupalne lijekove i imunomodulatore. Klinička korist ovih tretmana je specifična i temelji se na težini bolesti ili određenim čimbenicima rizika. Još uvijek su u tijeku istraživanja za razvoj novog i idealnog lijeka za COVID-19 (24).

Klinički tijek bolesti COVID-19 odvija se u dvije faze, ranoj fazi kada je replikacija SARS-CoV-2 najveća prije ili ubrzo nakon pojave simptoma. Antivirusni lijekovi i liječenje temeljeno na antitijelima će biti učinkovitiji tijekom ove prve faze intenzivne replikacije virusa. Kasnija faza bolesti potaknuta je hiperupalnim stanjem izazvanim oslobađanjem citokina i aktivacijom koagulacijskog sustava što uzrokuje sklonost trombozama. Protuupalni lijekovi, kao što su kortikosteroidi, imunomodulirajuće terapije ili kombinacija ovih terapija može imati učinka u ovoj fazi bolesti (24).

Remdesivir je intravenski antivirusni lijek širokog spektra čija se primjena preporučuje na početku liječenja, idealno u prvih sedam dana bolesti. Remdesivir se preporučuje kao lijek izbora kod hospitaliziranih bolesnika s umjerenim i teškim oblikom COVID-a. Opravdana je



primjena lijeka nakon sedmog dana bolesti u imunokompromitiranih bolesnika. Lijek se može primjenjivati uz imunomodulacijsku terapiju (24).

Kortikosteroidi su jedino terapijsko sredstvo koje je pokazalo jasnu korist u pogledu smrtnosti u liječenju teškog i kritičnog oblika COVID-19 bolesti. Najveću učinkovitost u liječenju su pokazali deksametazona i hidrokortizon primijenjeni intravenskim putem. Hidrokortizon skraćuje vrijeme trajanja šoka i omogućava bržu uspostavu krvnog tlaka. Moguće komplikacije kortikosteroida uključuju loše zacjeljivanje rana, imunosupresiju koja može povećati rizik od drugih infekcija i povišenu razinu šećera u krvi te se ne preporučuju koristiti dulje od dva tjedna (24,25).

Tocilizumab i sarilumab su imunomodulacijski lijekovi koji djeluju kao antagonisti na receptore interleukina-6 (IL-6). IL-6 je proupalni citokin koji se smatra ključnim pokretačem hiperupalnog stanja. Ciljanje ovog citokina inhibitorom IL-6 moglo bi usporiti proces upale, modelirati citokinsku oluju i dovesti do povoljnog ishoda u bolesnika s teškim COVID-19-om. Retrospektivne opservacijske studije kod takvih pacijenata su pokazale brzo smanjenje vrućice, smanjenu potrebu za potporom kisikom i mehaničkom ventilacijom, te smanjenje plućnih komplikacija (24,26).

Bolesnici koji imaju najveću korist od liječenja tocilizumabom imaju umjereni i teški oblik COVID-a (prisutna hipoksemija bez potrebe za mehaničkom ventilacijom, visoke razine IL-6 i hiperupalno stanje koji mogu dovesti do ili uzrokovati akutni respiratorni distress sindrom i multiorgansko zatajenje). Za pravilnu primjenu tocilizumaba bitno je stanje bolesnika i vrijeme upotrebe jer je najdjelotvorniji u bolesnika s znakovima citokinske oluje. Stoga se preporučuje primjena kod bolesnika s povišenim markerima sistemske upale (CRP, IL-6, feritin) (24).

U aktualnim smjernicama Ministarstva zdravstva primjena rekonvalescentne plazme se za sada ne preporuča u liječenju SARS-CoV-2 infekcije. Trenutno se istražuje njezina učinkovitost kod pacijenata s teškim COVID-19-om zbog sposobnosti održavanja neutralizirajućih protutijela na visokoj razini, što dovodi do nestanka viremije za sedam dana i boljih ishoda (24,27).

Trenutno nema dovoljno kliničkih studija koje potvrđuju učinkovitost intravenskih imunoglobulina u liječenju COVID-a (24).

U bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom i prisutnom koinfekcijom (influenca) treba nastaviti liječenje COVID-19 bolesti te po potrebi dodati antimikrobne lijekove. Rizik od sekundarnih bakterijskih infekcija uz COVID-19 je nizak (24).

S obzirom da se radi o još uvijek nepoznatom virusu, ne postoji poznati terapijski lijek za COVID-19 niti je utvrđena prevencija komplikacija. Stoga se preporuča u liječenju simptoma COVID-a primjena kisika po potreba, niskomolekularnog heparina kako bi se smanjio rizik od nastanka tromboembolijski događaja, lijekova za snižavanje temperature, po potrebi psihološka intervencija i primjena intravenske infuzije (24).

Kisik se primjenjuje preko nosnog katetera i maski za kisik za održavanje saturacije kisikom preko 90%. Savjetuje se promjena položaja bolesnika na bok ili potrbuške u razdobljima niže SpO<sub>2</sub> tijekom nekoliko sati ili dokle bolesnik ne osjeti nelagodu. Ovo je posebno primjenjivo u hipoksemičnih bolesnika koji ne pokazuju težu dispneju i ne ostvaruju veliki respiratorni napor (24).

Zbog dokazane aktivacije koagulacijske kaskade i potrošnje faktora zgrušavanja tijekom COVID-19-a koja uzrokuje duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme preporučuju se kod svih hospitaliziranih odraslih bolesnika primjena profilakse za sprječavanje zgrušavanja krvi. Niskomolekularni heparin (enoksaparin) se pokazao najučinkovitijim lijekom. Također se preporučuje liječenje niskomolekularnim heparinom kod bolesnika kod kojih je došlo do razvoja duboke venske tromboze i plućne embolije. Lijek je siguran za trudnice i dojilje (24).

Kod febrilnih bolesnika preporuča se primjena paracetamola ili ibuprofena u oralnom ili intravenskom obliku do uspostavljanja normalne tjelesne temperature. S obzirom da su neželjeni učinci COVID-a povezani s citokinskom olujom, a učinak protuupalnih lijekova nejasan i slab, treba biti oprezan. Primjena antipiretika ne zahtjeva prekidanje liječenja već postojećih bolesti bolesnika (24).

Pandemija, dugotrajno vrijeme karantene, nepostojanje adekvatnog liječenje za COVID-19, neizvjesnost situacije i sve češće prisutne komplikacije nakon preboljena bolesti u sklopu post COVID-a, doveli su do sve veće preporuke primjene anksiolitika (24).

Kod teškog stanja COVID-a kada bolesnici nisu u mogućnosti se adekvatno prehranjivati i hidrirati, savjetuje se primjena intravenskih otopina uz obvezno praćenje volumena krvi (24).

Modificirani indeks ranog upozorenja (engl. *modified early warning score*-MEWS) određuje težinu bolesti i način liječenja, a uključuje podatke o sistoličkom tlaku, respiratornoj frekvenciji, srčanoj frekvenciji, tjelesnoj temperaturi i stanju svijesti. Bodovanjem ovih parametara ovisno o njihovim vrijednostima dobiju se rezultati prema kojima bi se trebali prvo zbrinuti životno ugroženi bolesnici i tako izbjeći teške posljedice za bolesnika (24).

### 1.1.6. Komplikacije

Dokazano je da dob i spol utječu na težinu komplikacija COVID-19-a. Stope hospitalizacije i smrti manje su od 0,1% u djece, ali se povećavaju na 10% ili više u starijih pacijenata. Muškarci imaju veću vjerojatnost da će razviti ozbiljne komplikacije SARS-CoV-2 infekcije u usporedbi sa ženama. Pacijenti s rakom i primatelji presađenih solidnih organa izloženi su povećanom riziku od teških komplikacija COVID-19-a zbog svog imunosuprimiranog statusa. Pretilost, dijabetes, kronične bolesti bubrega, kronične bolesti jetre, kardiovaskularne bolesti, kronične bolesti pluća i neoplastična stanja su povezivani s većim rizikom od komplikacija (17).

Glavna komplikacija prijavljena kod pacijenata s SARS-CoV-2 infekcijom je ARDS ili difuzno alveolarno oštećenje. Dijagnostički parametar za ARDS je hipoksija koja se određuje na temelju omjera krvnog tlaka i postotka opskrbe kisikom,  $PaO_2/FiO_2$  mmHg (18). Uz ARDS, vrlo česte komplikacije COVID-19-a su septički šok, metabolička acidoza, poremećaj koagulacije i multiorgansko zatajenje (18).

Odrasli bolesnici s COVID-19-om mogu imati različit spektar kardiovaskularnih komplikacija od asimptomatske kliničke slike s povišenim srčanim enzimima ili asimptomatskim srčanim aritmijama do teškog srčanog zatajenja. Komplikacije uključuju infarkt miokarda, zatajenje srca, kardiogeni šok, multisistemski upalni odgovor u odraslih bolesnika i maligne aritmije s iznenadnom srčanom smrću (28).

Kod akutnih bolesnika s COVID-19-om venske tromboembolije su vrlo učestale. U ranoj fazi pandemije u jedinicama intenzivnog liječenja jedna trećina bolesnika je razvila duboku vensku trombozu ili plućnu emboliju unatoč primjeni antikoagulacijske profilakse. Kasnija istraživanja navode nižu incidenciju tromboembolijskih komplikacija, ali i dalje prisutan visok rizik venskih tromboembolijskih komplikacija u hospitaliziranih bolesnika. Premda su potrebna daljnja istraživanja, moguće je da se radi o napretku u dijagnostici i poboljšanju liječenja (29,30).

Gastrointestinalne komplikacije kao što su ishemija crijeva, gastrointestinalno krvarenje, pankreatitis i teški ileus su češće zabilježene u kritično bolesnih pacijenata s COVID-19-om (17).

Akutno zatajenje bubrega je najčešća izvanplućna komplikacija COVID-a i povezana je s povećanim rizikom od smrtnosti (17).

Također značajan broj bolesnika navodi produljene simptome poput umora, slabosti mišića, poteškoća sa spavanjem ili anksioznosti nakon preboljena infekcije u sklopu post akutnog COVID sindroma (17).

### **1.1.7. Prevencija**

Primarni način prijenosa infekcije odvija se prijenosom s pojedinca na pojedinca udisanjem kapljica koje sadrže zarazni virusni putem kašljanja i kihanja u bliskom kontaktu (17).

Prijenos između ljudi i preko različitih površina poput metala, kartona, plastike vrlo je visok kod SARS-CoV-2 infekcije. Stoga, kako bi se spriječilo širenje SARS-CoV-2-a, SZO i druga ministarstva zdravstva u raznim zemljama savjetuju različite preventivne mjere (17). Prema Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo postoje osobne mjere zaštite od zaraze koronavirusom SARS-CoV-2 i kolektivne mjere usporavanja širenja zaraze (31).

Osobne mjere zaštite od zaraze su: održavanje fizičke distance od 2 metra, nošenje maske u zatvorenim prostorima, nošenje maske na otvorenim prostorima gdje nije moguće održati distancu, redovito prozračivanje prostorije, redovito pranje i dezinficiranje ruku i izbjegavanje dodirivanja očiju, nosa i usta (31).

Kolektivne mjere usporavanja širenja zaraze su: smanjivanje broja druženja i prosječnog broja ljudi s kojima se dnevno dolazi u kontakt i smanjivanje broja ljudi koji se mogu okupiti na istome mjestu (31).

### **1.1.8. Cijepljenje**

COVID-19 se brzo i neočekivano proširio diljem svijeta. Cjepivo je potrebno ne samo za individualnu zdravstvenu skrb, nego i za postizanje imuniteta stada, u kojem bi najmanje 70% ukupne populacije trebalo biti cijepljeno. Preventivno cijepljenje je najsigurniji i najisplativiji način sprječavanja teških oblika bolesti i smrti od COVID-19-a te najbolja opcija za borbu protiv očekivanih budućih varijanti (32).

Cjepiva protiv SARS-CoV-2 postoje u tri široko kategorizirana oblika molekularnih, adenovirusnih vektorskih i rekombinantnih cjepiva koja imaju isti cilj stimuliranja imunološkog sustava protiv SARS-CoV-2 uz stvaranje memorijskih stanica. Molekularna cjepiva koriste cijele proteine, fragmentirane proteine ili cijele viruse i generiraju imunološki odgovor uz pomoć stanica koje prezentiraju antigen kao što su dendritične stanice (32).

Podvrste cjepiva:

1. mRNA cjepiva:

BNT162b2/Pfizer : Preporučuju se primjena s dvije injekcije, s razmakom od 3 tjedna. Učinkovitost kod osoba starijih od 16 godina je pokazala smanjenje oko 95% u broju simptomatskih slučajeva COVID-19 (33).

mRNA-1273/Moderna: Preporučuje se primjena s dvije injekcije s razmakom od 28 dana. Dokazano je smanjenje oko 94,1% u broju simptomatskih slučajeva COVID-19 (33).

2. Adenovirusna cjepiva: cjepiva kodiraju S protein virusa SARS-CoV-2

Oxford/AstraZeneca/AZD1222: Preporučuje se primjena u dvije injekcije, druga doza bi se trebala dati između 4 do 12 tjedana. Dokazano je smanjenje od 60% u broju simptomatskih slučajeva COVID-19 (33).

Janssen/Ad26.COV2.S: Preporučuje se primjena u jednoj dozi. Učinkovitost cjepiva iznosi oko 74% (33).

3. Rekombinantno proteinsko cjepivo:

NVX-CoV2373/Novavax COVID-19: Preporučuje se primjena u dvije injekcije s razmakom od 3 tjedna. Dokazano je smanjenje od 90,4% u broju simptomatskih slučajeva COVID-19 (33).

Za dva cjepiva je trenutno podnesen zahtjev za odobrenjem i stavljanjem u promet (Skycovion i Vidprevtyn) (33).

Cjepiva protiv SARS-CoV-2-a su manje učinkovita među imunokompromitiranim bolesnicima nego u općoj populaciji. Stoga se njima preporučuju dodatne doze cjepiva jer dovode do poboljšane učinkovitosti (34).

Imunokompromitirajuća stanja koja zahtijevaju dodatnu primarnu seriju doze uključuju aktivnu kemoterapiju maligne bolesti, hematološke zloćudne bolesti, transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica ili solidnog organa, uznapredovalu ili neliječenu HIV infekciju s brojem CD4 stanica  $\leq 200$  stanica/mikroL, umjereni ili teški oblik primarne imunodeficijencije i uporabu imunosupresivnih lijekova (34).

Za imunokompromitirane bolesnike koji su primili tri doze primarne serije mRNA cjepiva, docjepljivanje se preporučuje tri mjeseca nakon zadnje doze (34).

Neke stručne studije predlažu prekidanje određenih imunosupresivnih sredstava u vrijeme cijepjenja ili prilagodbu vremena cijepjenja u skladu s primjenom takvih sredstava kako bi se poboljšao odgovor na cjepivo (34).

Na primjer, za bolesnike koji primaju rituksimab (RTX), predlaže se raspored cijepljenja tako da serija cijepljena započne otprilike četiri tjedna prije sljedeće planirane doze RTX te odgodu primjene RTX dva do četiri tjedna nakon završetka cijepljenja, ako to aktivnost bolesti dopušta (34).

## 1.2.Limfomi

Limfomi su heterogena skupina zloćudnih bolesti limfnog sustava široko podijeljena u dva glavna histološka podtipa: Hodgkinov limfom (engl. *Hodgkin lymphoma*-HL) i ne-Hodgkinov limfom (engl. *non-Hodgkin lymphoma*-NHL). Hodgkinov limfom prvenstveno zahvaća limfne čvorove i koštanu srž, ima sklonost širenju iz jedne skupine limfnih čvorova u sljedeću skupinu limfnih čvorova i češće pogađa mlade odrasle osobe u dobi od 20 do 40 godina, dok ne-Hodgkinov limfom ima sklonost širenju po cijelom tijelu. Svjetska zdravstvena organizacija je prepoznala nekoliko oblika NHL-a, s difuznim velikostaničnim B limfomom kao najčešćim podtipom u odraslih (35).

### 1.2.1. Epidemiologija i etiologija

Ne-Hodgkinov limfom je skupina zloćudnih neoplazmi iz limfnog tkiva koja potječe od prekursora B-stanica, zrelih B-stanica, prekursora T-stanica i zrelih T-stanica, uglavnom iz limfnih čvorova (36).

NHL su podijeljeni na agresivne i indolentne prema njihovom uobičajenom kliničkom tijeku, unatoč značajnoj varijabilnosti među bolesnicima. Indolentni limfomi uključuju kroničnu limfatičnu leukemiju/limfom malih stanica, folikularni limfom niskog stupnja i limfom marginalne zone. Agresivni limfomi uključuju folikularni limfom visokog stupnja, difuzni limfom velikih B-stanica. Burkittov limfom i prekursor B i T limfoblastične leukemije/limfoma obično su vrlo agresivni (36,37).

U Republici Hrvatskoj najčešći limfom je difuzni velikostanični B limfom s učestalošću od 39%, drugi najčešći je folikularni limfom koji se javlja u 20,2% oboljelih. Treća po učestalosti je kronična limfatična leukemija (5%). MALT limfom (engl. *mucosa associated lymphoid tissue lymphoma*) je također čest s prevalencijom od 7,4%. Prosječna dob u kojoj nastaje NHL je 59,5 godina, od čega 50,1% čine muškarci. U Republici Hrvatskoj je veća incidencija u ženskog spola (38).

Iako uzrok nastanka limfoma još nije poznat, istaknuti okolišni čimbenici rizika za NHL su nasljedni poremećaji ili djelovanja immunosupresivnih lijekova nakon transplantacije organa, izloženost pesticidima, otapalima, HIV infekcija, humani herpes virus 8, hepatitis C, ljudski T-stanični limfotropni virus i *Helicobacter pylori* (MALT limfom). Godine 2009. Epstein-Barr virus je klasificiran kao kancerogen prve klase koji uzrokuje nekoliko podtipova NHL-a, uključujući Burkittov limfom i NHL povezan s immunosupresijom. Osobe s autoimunskim bolestima poput Sjorgenovog sindroma, sistemnog lupusa i reumatoidnog artritisa također imaju povećan rizik od nastanka limfoma (36).

Hodgkinov limfom je zloćudna limfna bolest koja se obično nalazi u cervikalnim limfnim čvorovima i može se klasificirati na klasični Hodgkinov limfom i nodularni limfocitno-dominantni Hodgkinov limfom (39).

Prema podacima iz 2009. godine u Hrvatskoj je stopa incidencije Hodgkinova limfoma iznosila 2.32/100 000 za muškarce i 2.56/100 000 za žene, dok se broj novootkrivenih slučajeva kretao između 55 i 65 na 100 000 stanovnika. HL je najčešći rak među mladim osobama u dobi do 15 do 19 godina s bimodalnom distribucijom koju čine prva grupa u dobi od 20 do 29 godina te druga grupa u dobi od 60 do 69 godina (40).

Osobe s povećanim rizikom od Hodgkinova limfoma su muškarci, adolescenti i mlade odrasle osobe. Okolišni čimbenici rizika za HL su infekcija Epstein-Barr virusom, HIV-infekcija, autoimunosne bolesti, izloženost zagađenju, pušenje, socio-ekonomski status i pozitivna obiteljska anamneza (39).

### **1.2.2. Klinička slika**

Klinička slika ne-Hodgkinova limfoma se razlikuje za indolentne limfome kod kojih je uobičajena dugotrajna rastuća i padajuća limfadenopatija dugi niz godina, i agresivne limfome koji imaju specifične B simptome kao što su gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, vrućica nepoznatog podrijetla i mogu dovesti do smrti unutar nekoliko tjedana ukoliko se ne liječe. Dvije trećine bolesnika ima perifernu limfadenopatiju, osipe na koži, pojačane reakcije preosjetljivosti na ubode insekata, generalizirani umor, svrbež, malaksalost, vrućicu nepoznatog podrijetla te ascites i izljeve kao rjeđe simptome. Približno dvije trećine bolesnika razvije ekстранodalnu bolest tijekom bolesti, dok između 10 do 35% pacijenata ima ekстранodalni limfom u trenutku postavljanja dijagnoze (36).

Hodgkinov limfom započinje kao bezbolna limfadenopatija koja se mjesecima povećava. U 60% slučajeva riječ je o zahvaćenosti medijastinuma ili o jednostranom povećanju

limfnih čvorova na vratu. Tumorske mase u mediastinumu mogu doseći velike razmjere prije dijagnoze te njihov poprječni promjer veći od 10cm je znak lošije prognoze. B simptomi uključuju vrućicu, zimicu, noćno znojenje i neobjašnjiv gubitak težine veći od 10% tjelesne težine, a česti su u bolesnika s uznapredovanim stadijem bolesti. Često je prisutan jak svrbež otporan na topikalne i sistemske agense (37).

### 1.2.3. Dijagnostika i liječenje

Za dijagnozu limfoma treba napraviti incizijsku ili ekscizijsku biopsiju, a u stanjima kada nije izvediva treba napraviti biopsiju tankom iglom. Klinička procjena uključuje pažljivu anamnezu s naglaskom na prisutnost ili odsutnost B simptoma bolesti i laboratorijske pretrage. Fizikalni pregled uključuje mjerenje veličine jetre i slezene u centimetrima ispod rubova u središnjoj medioklavikularnoj liniji. Osjetljivost fizikalnog pregleda varira među liječnicima stoga se konačna organomegalija određuje CT snimkom (41).

PET-CT je zlatni standard za dijagnozu Hodgkinova limfoma i ne-Hodgkinovih limfoma koji proizvode fluorodeoksiglukozu, a CT za ostale limfome (41).

Optimalno liječenje bolesnika s NHL-a i HL-a ovisi o vrsti, stadiju, histopatološkim značajkama i simptomima i obuhvaća kemoterapiju, radioterapiju, imunoterapiju, transplantaciju matičnih stanica i rijetko operaciju. Najčešće počinje s kemoimunoterapijom, odnosno s primjenom rituksimaba u kombinaciji s kemoterapijom (41).

RTX je kimerno monoklonsko protutijelo koje se veže na antigen CD20 na normalnim i malignim B-limfocitima te ima značajnu učinkovitost u liječenju zloćudnih limfoidnih bolesti. RTX u kombinaciji s CHOP kemoterapijom pripada prvoj liniji liječenja velikostaničnog difuznog B limfoma te se pokazao odličnom opcijom u liječenju bolesnika s relapsiranim ili refraktornim indolentnim NHL-om. Također se pokazao vrlo učinkovitim u liječenju folikularnog limfoma i skupine agresivnih limfoma (42,43).

Za bolesnike s ograničenim difuznim velikostaničnim B limfomom liječenje uključuje kemoterapiju temeljenu na doksorubicinu u kombinaciji s RTX nakon čega slijedi terapija zračenjem. Kod proširene bolesti bolesnici se liječe RTX i kemoterapijom (44).

Bolesnici s folikularnim limfomom u stadiju I i II liječe se radioterapijom, dok se oni sa stadijem III i IV liječe kombinacijom kemoterapije, imunoterapije ili radioimunoterapije (44).

Kod agresivnih i uznapredovanih limfoma kemoterapija je glavno liječenje, a radioterapija se dodatno primjenjuje u palijativne svrhe (44).



U slučaju relapsa bolesti kod agresivnih kemosenzitivnih limfoma liječenje se nastavlja terapijom matičnim stanicama (44).

Kemoterapija i zračenje su glavni oslonci u liječenju Hodgkinova limfoma. No liječenje HL-a značajno se poboljšalo primjenom kombinacije kemoterapeutika ABVD koju čine doksorubicin, ciklofosamid, vindezin, bleomicin i prednizon i koja je danas standardni protokol liječenja HL-a (45).

Za skupinu pacijenata kod kojih prva linija liječenja je neuspješna i kod relapsiranog limfoma primjenjuje se imunoterapija PD-1 inhibitorima, nivolumabom i pembrolizumabom (45).

#### **1.2.4. Komplikacije**

Komplikacije kod osoba s hematološkim zloćudnim bolestima posljedica su bolesti i liječenja. Zbog djelovanja kemoterapije na mitotički aktivne stanice, osim uništavanja malignih stanica, dolazi i do uništavanja zdravih stanica koje se brzo dijele zbog čega su najčešće nuspojave vezane uz uništavanje stanica koštane srži i gastrointestinalnog trakta. Nastaju mukozitis i mijelosupresija, posebno neutropenija kao neizbježne posljedice liječenja. Zbog oštećenja sluznice i intestinalnog epitela, granulocitopenije i primjene intravenskih i urinarnih katetera najčešći uzročnici infekcija su gram negativne bakterije, posebno *Pseudomonas aeruginosa*, ali i gram pozitivne bakterije (*Streptococcus* i *Staphylococcus spp.*) (46).

Imunološki učinci anti-CD20 protutijela uključuju depleciju B-stanica i moguću hipogamaglobulinemiju što za posljedicu ima pojavu bakterijskih infekcija koje uzrokuju sinusitis, bronhitis i upalu pluća, niz virusnih infekcija, bilo novih ili reaktiviranih te potencijalno smrtonosnih infekcija vezanih uz HSV, VZV, CMV i *Parvovirus 19* (46).

Zbog povezanosti limfoma s disfunkcijom limfocita i poremećene T stanične imunosti povećana je sklonost oportunističkim infekcijama poput infekcije *P. jirovecii*, CMV, *Cryptococcus*, *Histoplasma capsulatum* i virusom *Varicella-zoster* (46).

#### **1.3. Karakteristike SARS-CoV-2 infekcije u bolesnika s limfomom**

Opažanja iz početnih slučajeva SARS-CoV-2 infekcije ukazuju da bi bolesnici s malignom bolesti općenito mogli imati nepovoljan ishod zbog svojih predležućih stanja i citotoksičnih liječenja. Čini se da su bolesnici s limfomom posebno osjetljivi na SARS-CoV-2 infekciju samo djelomično zbog štetnih učinaka antineoplastičnih režima na imunološki sustav.

Bolesnici s zloćudnim bolestima često imaju teži i brži tijek bolesti, potrebu za intenzivnom njegom i povećani rizik od smrti povezane s COVID-19-om (35).

U koronavirus projektu praćenja malignoma u Ujedinjenom kraljevstvu među 800 bolesnika s neoplazmom prijavljena smrtnost studije je bila 28%. Multicentrična studija u Kini s 205 bolesnika s malignom bolesti je prijavila smrtnost od 20%. U kasnije studije su uključena 22 bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima i imali su smrtnost od 41%. Studije na temu SARS-CoV-2 infekcije kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima donose heterogene podatke odražavajući stopu smrtnosti u rasponu od 30% do 40%, međutim, ovi izvještaji pružaju ograničene informacije o obilježjima različitih vrsta hematoloških oboljenja i njihovu povezanost s njihovim specifičnim liječenjem (35).

Bolesnici s hematološkim oboljenjima su visoko imunokompromitirani i podložni teškim infekcijama. No, pojedini autori predlažu mogućnost da su pojedine osobe s hematološkim zloćudnim bolestima zaštićene od teškog COVID-19 morbiditeta upravo zbog oslabljenog imunološkog odgovora (35).

Klinički tijek i ishode kod bolesnika s limfomom dodatno pogoršavaju komorbiditeti, koji su kod njih više zastupljeni nego u općoj populaciji iste dobne i spolne skupine, i imunosupresivna terapija koja potencijalno umanjuje antivirusni imunski odgovor. Muški spol, uznapredovale godine, hematološki maligniteti i aktivna bolest su povezani s većom stopom smrtnosti od COVID-19-a. Prema studiji iz Italije ne-Hodgkinov limfom, akutna mijeloidna leukemija i multipli mijelom zajedno s progresijom bolesti su neovisni prediktivni čimbenici lošeg ishoda. Aktivna bolest ili progresija bolesti kod bolesnika s limfomom u trenutku SARS-CoV-2 infekcije predstavlja jedan od najsnažniji prediktivnih čimbenika ranog smrtnog ishoda (35).

Hematološke zloćudne bolesti utječu na proizvodnju i funkciju krvnih stanica u borbi protiv infekcija, utječu na prirodni i aktivni imunski sustav i uzrokuju disfunkciju imunskog sustava uključujući niske razine imunoglobulina u serumu i funkcionalno oštećenje granulocita (35).

Početno standardno liječenje za sve histološki različite vrste limfoma je kemoterapijsko liječenje u kombinaciji s imunoterapijom i radioterapijom. Anti-CD20 monoklonalna protutijela, poput RTX i obinutuzumaba, uzrokuju brzo smanjenje više od 95% CD20 pozitivnih zrelih B-stanica, oštećujući na taj način stanični i humoralni odgovor na nove patogene uzročnike. Upravo navedena terapija zajedno s neutropenijom, limfopenijom i hipogamaglobulinemijom prisutnim kao posljedicom bolesti pridonose imunosupresivnom statusu bolesnika s limfomom (35).

Prema istraživanju iz Francuske koje se posebno bavilo pacijentima s limfomima, opisani su najčešći prvi simptomi COVID-a u bolesnika s limfomom uključujući dispneju (65%), kašalj (60%), vrućicu (48%) i dijareju (24%). Prosječni medijan trajanja simptoma prije hospitalizacije je bio 6 dana. Limfopenija je uočena kod 66% bolesnika (35).

Imunokompromitirani bolesnici s limfomom su izloženi riziku od produljenog tijeka bolesti COVID-19-a, kao i produljenog lučenja virusa. Perzistentne infekcije prijete dobrobiti bolesnika i predstavljaju potencijalnu dugoročnu zaraznost za okolicu te se mora provoditi posebna pažnja tijekom hospitalizacije uz samoizolaciju i duža razdoblja karantene. Prema studiji koja je istraživala utjecaj liječenja rekonvalescentnom plazmom kod prolongiranog COVID-19-a u bolesnika s limfomom uočen je nedostatak neutralizirajućih protutijela i poremećen klirens SARS-CoV-2-a te je primjena rekonvalescentne plazme pokazala pozitivan učinak na ishod liječenja zbog prijenosa pasivnog imuniteta (47).

O aktivnom liječenju hematoloških bolesti uz istodobno prisutnu SARS-CoV-2 infekciju ne postoje još smjernice kojih bi se trebali pridržavati. No, prema dosad objavljenim studijama započeto aktivno liječenje bolesti treba nastaviti jer nema dokaza o većem riziku smrtnosti. Naprotiv, postignuće remisije bolesti može dovesti do boljih ishoda SARS-CoV-2 infekcije. Poseban oprez se savjetuje kod primjene bendamustina jer je njegova primjena povezana s povećanim rizikom smrtnosti (35).

Prema studiji koja je istraživala utjecaj RTX utvrđeno je da bolesnici koji su prethodno liječeni RTX neće moći razviti anti-SARS-CoV-2 protutijela tijekom bolničkog liječenja što ponovno može dovesti do produljenog i pogoršanja kliničke slike COVID-a. Stoga se savjetuje izbjegavanje primjene RTX tijekom COVID-19 pandemije ukoliko je moguće (48).

U istraživanju trajnog COVID-19-a kod imunokompromitiranih bolesnika liječenih remdesivirom tijekom i nalazi sugeriraju da remdesivir ima brz početak djelovanja i može suzbiti, ali ne i iskorijeniti, SARS-CoV-2 u imunokompromitiranih osoba. Velika randomizirana multicentrična studija je usporedila učinke remdesivira s placebom u hospitaliziranih bolesnika i pokazala skraćenje vremena potrebnog za oporavak s najsnažnijim učinkom na bolesnike koji su primali terapiju kisikom. Kod bolesnika na invazivnoj i neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji nije zabilježeno poboljšanje. Terapije koje kombiniraju remdesivir s drugim antivirusnim lijekovima ili imunomodulatorima mogu smanjiti rizik od neuspjeha liječenja i poboljšati ishode liječenja (49).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Ciljevi istraživanja**

Cilj ovog istraživanja je odrediti kliničke osobitosti SARS-CoV-2 infekcije u hospitaliziranih bolesnika s limfomom te procijeniti učinak primjene anti-CD20 antitijela na kliničku sliku COVID-19 u bolesnika s limfomom.

### **HIPOTEZE**

1. Oboljeli od limfoma i SARS-CoV-2 infekcije imat će težu kliničku sliku COVID-19.
2. Oboljeli od limfoma i SARS-CoV-2 infekcije imat će veći rizik od razvoja produljenog COVID-a i „rebound“ pneumonije.
3. Oboljeli od limfoma i SARS-CoV-2 infekcije koji su prethodno liječeni anti-CD20 protutijelom imat će veći rizik od smrtnog ishoda.
4. Oboljeli od limfoma i SARS-CoV-2 infekcije s visokim vrijednostima 4C-mortality score-a imat će veću potrebu za intenzivnim liječenjem.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici su bolesnici liječeni u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od ožujka 2020. do lipnja 2022. godine. Kriterij uključenja je potvrđena dijagnoza limfoma i pozitivan PCR test na SARS-CoV-2. U ovo retrospektivno istraživanje uključen je 51 bolesnik od čega su pojedini pacijenti bili više puta hospitalizirani u različitim vremenskim razdobljima zbog pogoršanja u tijeku iste bolesti. Tijekom obrade podataka zabilježene su sve hospitalizacije i vođene kao novi sudionik u istraživanju što nas dovodi do ukupno 74 hospitalizacije. Tijekom obrade podataka korištene su obje skupine podataka.

Za provedbu korištenja medicinske dokumentacije dobiveno je odobrenje Etičkog povjerenstva KBC Split, Klase NN169/04,37/08.

### **3.2. Mjesto istraživanja**

Mjesto istraživanja je bila Klinika za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

### **3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti koje su pohranjene u arhivskim prostorijama Klinike za infektologiju. Prikupljeni podaci su uneseni u Microsoft Excel za obradu podataka i prikazani su u programu za obradu teksta Microsoft Word.

### **3.4. Opis istraživanja**

Za svakog bolesnika u retrospektivnoj studiji prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, anamnestički podaci o vrsti limfoma, aktivnost hematološke bolesti u trenutku hospitalizacije, liječenju anti-CD20 monoklonalnim protutijelima i prisustvu hipertenzije i šećerne bolesti kao dodatnim rizičnim čimbenicima razvoja teškog oblika COVID-19-a. Laboratorijski parametri pri prijemu bolesnika su uključivali vrijednosti: leukocita, limfocita, neutrofila, hemoglobina, trombocita, C-reaktivnog proteina, LDH, kreatinina i D-dimera. Prikupljeni su podaci o upotrebi: oksigenoterapije, visokoprotočne nazalne kanile (eng. *high flow nasal cannulae*-HFNC), kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima (eng. *continuous positive airway pressure*-CPAP), mehaničke ventilacije, kortikosteroida, remdesivira, rekonvalescentne

plazme, dozama rekonvalescentne plazme, kasirivimaba i imdevimaba (Ronapreve), ishodu bolesti i broju hospitalizacija te izračun 4C-mortality score-a.

### **3.5. Statistička obrada podataka**

Statistička obrada podataka obuhvaća deskriptivnu i inferencijalnu statistiku, a provedena je kroz program IBM SPSS Statistics, verzija 23. Deskriptivna statistika obuhvaća prikaz relevantnih varijabli kroz apsolutne, postotne i kumulativne frekvencije, dok su za numeričke varijable prikazane i najznačajnije srednje vrijednosti i mjere disperzije. Inferencijalna statistika je korištena u svrhu testiranja cilja istraživanja. Za relevantne kategorijalne varijable korišten je hi-kvadrat test o nezavisnosti obilježja, dok je za numeričke varijable korišten t-test za nezavisne uzorke. Osim toga, korištena je i analiza varijance (ANOVA), s post hoc Turkey HSD, Scheffé i LSD post hoc testovima za ispitivanje utjecaja kategorijalnih varijabli na numeričke. Pri donošenju zaključaka korištena je razina signifikantnosti (*P*-vrijednost) od 0,05, gdje su vrijednosti manje od navedene smatrane statistički značajnim.

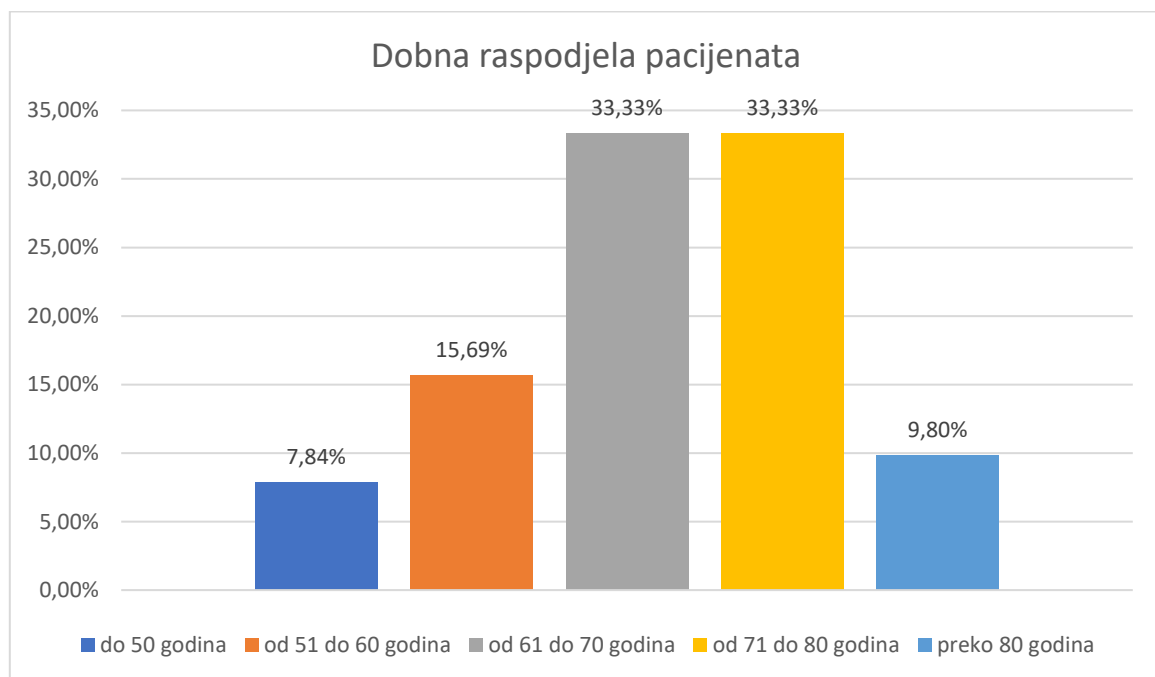


## **4. REZULTATI**

Istraživanjem u ovom diplomskom radom su obuhvaćeni bolesnici hospitalizirani u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Split, s potvrđenom dijagnozom COVID-19-a i limfomom u razdoblju od ožujka 2020. do lipnja 2022. godine.

#### 4.1. Dobna i spolna raspodjela bolesnika s limfom i COVID-19 bolešću

Pregledom medicinske dokumentacije u navedenom razdoblju je bio hospitaliziran 51 bolesnik s limfomom i COVID-19-om u dobi od 28 do 95 godina. Najčešće dobi su 67 i 71 godina, dok je prosječna dob u uzorku 67,80 godina. Promatrajući prema dobnim skupinama, najveći udio oboljelih je pripadalo skupinama u dobi od 61 do 70 godine i od 71 do 80 godine, što je ukupnom udjelu činilo 66,67%, a 7,84% bili su bolesnici mlađi od 50 godina (Slika 1).



**Slika 1.** Prikaz oboljelih od COVID-19 po dobi

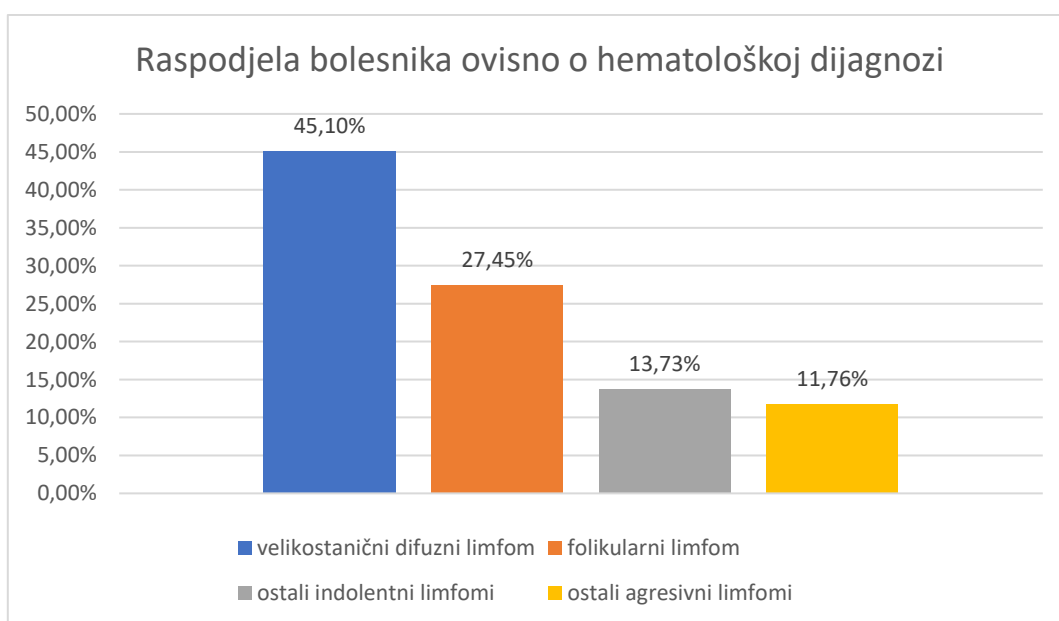
Od ukupnog broja promatranih bolesnika 58,82% bili muškarci, dok su žene bile zastupljene sa 41,18% (Slika 2).



**Slika 2.** Raspodjela oboljelih od COVID-19-a i limfoma po spolu

#### 4.2. Bolesnici podijeljeni prema hematološkoj dijagnozi

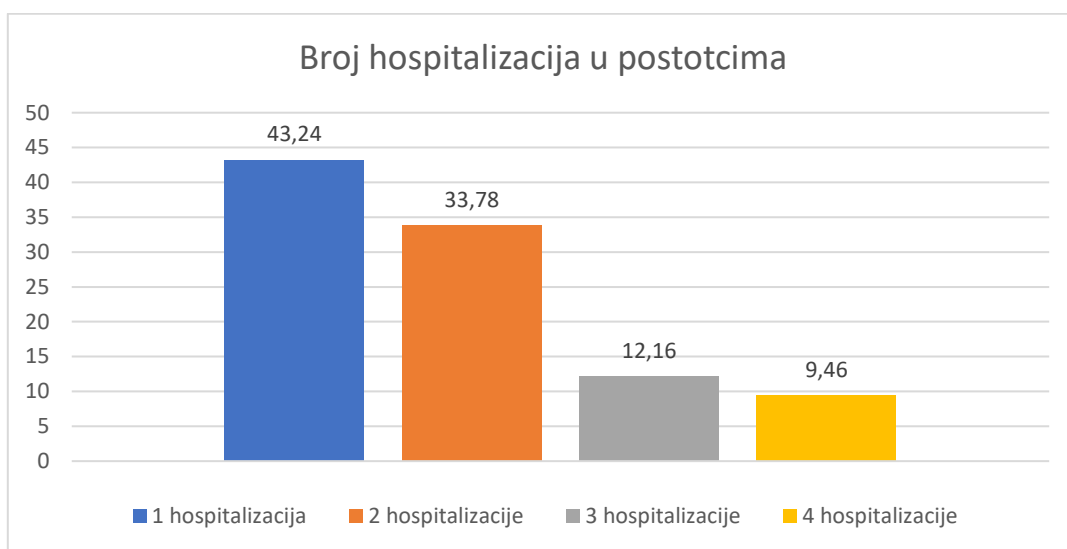
Od ukupnog broja promatranih bolesnika približno jednu polovinu, točnije 45,10% čine bolesnici s velikostaničnim B difuznim limfomom. Najmanji udio čine bolesnici s ostalim agresivnim limfomima (11,76%), a jedan bolesnik je bio u tijeku obrade pod sumnjom na hematološku malignu bolest (Slika 3).



**Slika 3.** Raspodjela bolesnika s COVID-19 ovisno o hematološkoj dijagnozi

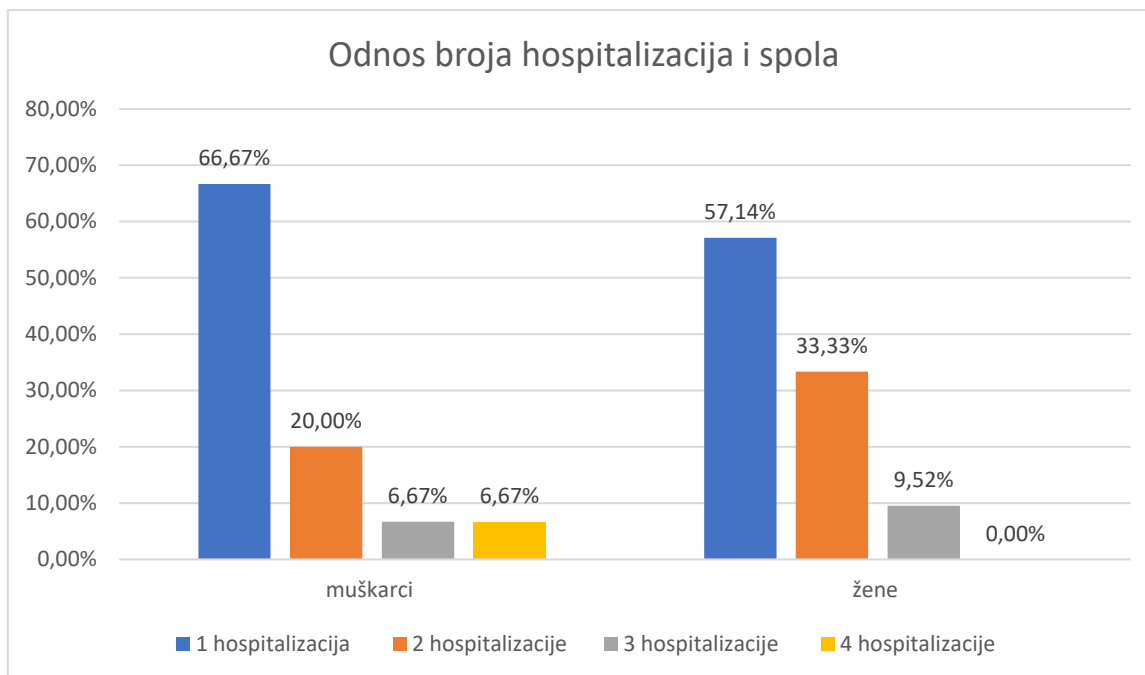
### 4.3. Broj hospitalizacija i odnos broja hospitalizacija i spola, dobi, hematološke dijagnoze i aktivnosti bolesti

Prosječan broj hospitalizacija zbog COVID-a kod bolesnika s dijagnosticiranim limfomom je 1,877, dok je medijalni broj hospitalizacija 2. Čak 43,84% bolesnika imalo je jednu hospitalizaciju, a samo 9,59% je imao četiri hospitalizacije. Većina bolesnika (78,08%) je hospitalizirana 2 puta (Slika 4).



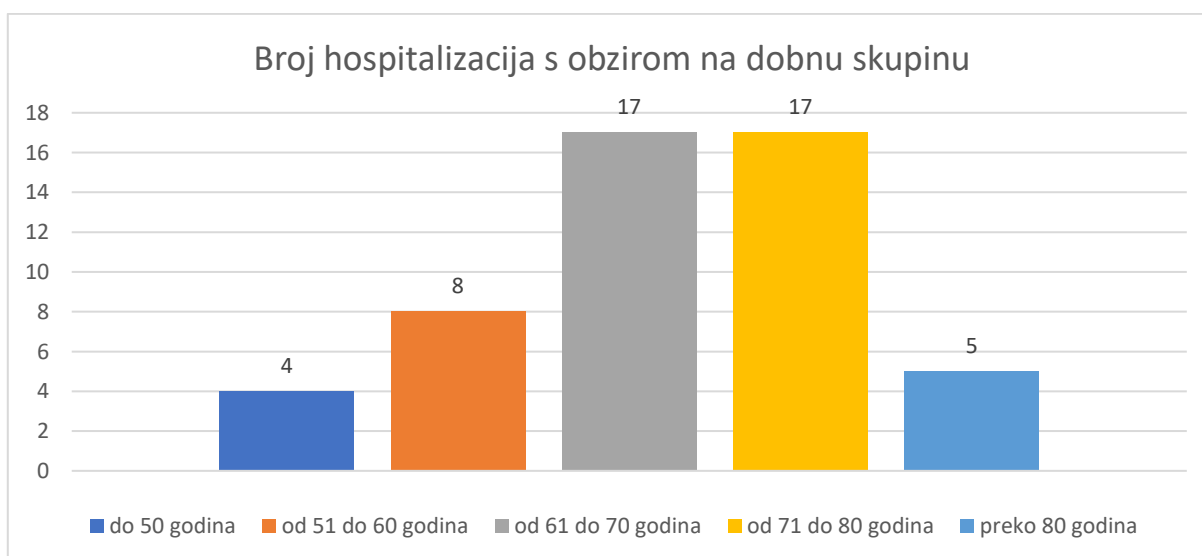
**Slika 4.** Prikaz broja hospitalizacija bolesnika liječenih od COVID-19-a

Prema podacima iz slike 5 koja prikazuje odnos između broja hospitalizacija i spola, primijećeno je da 57,14% osoba ženskog spola ima jednu hospitalizaciju te općenito žene imaju manji broj hospitalizacija. Ni jedna žena nema više od tri hospitalizacije. Čak 66,67% muškaraca s limfomom je bilo jednom hospitalizirano zbog COVID-19-a, no 6,67% bolesnika je bilo četiri puta hospitalizirano. Međutim, nije dokazana statistički značajna razlika stoga se zaključuje da ne postoji ovisnost između broja hospitalizacija i spola te spol ne utječe značajno na broj hospitalizacija zbog COVID-19-a u bolesnika s limfomom.



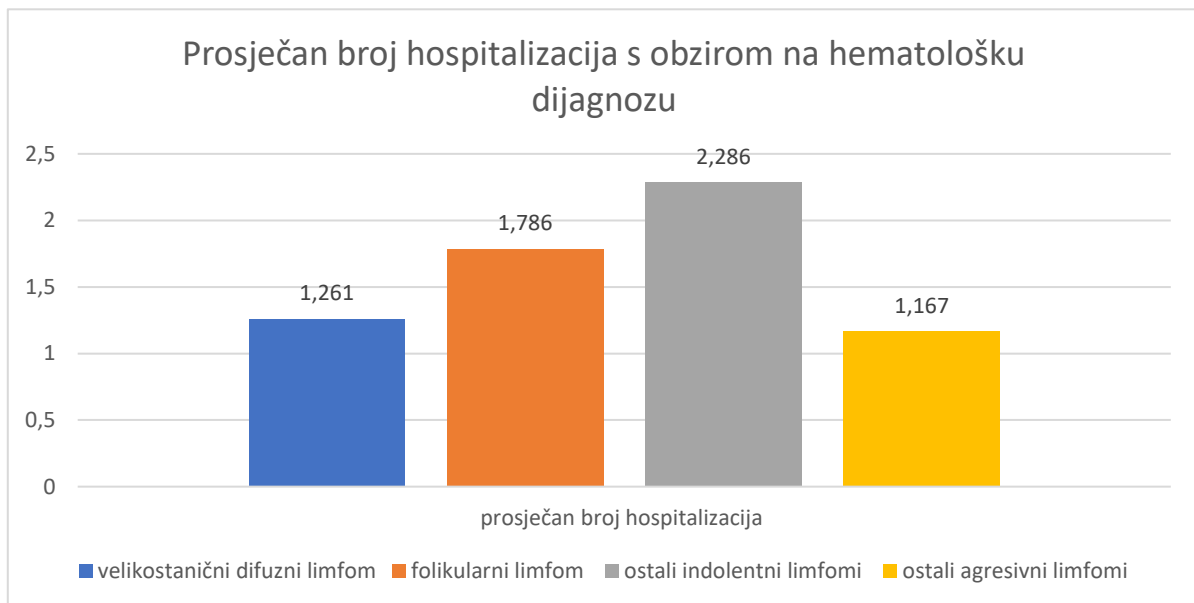
**Slika 5.** Odnos broja hospitalizacija i spola u bolesnika s COVID-19-om

Koristeći ANOVA analizu utjecaja dobi na broj hospitalizacija bolesnika oboljelih od COVID-19-a dobili smo podatke koji pokazuju da postoji značajna razlika u prosječnom broju hospitalizacija između različitih dobnih skupina. Točnije, pripadnost dobnj skupini utječe na broj hospitalizacija. Najmanji broj hospitalizacija imaju najmlađi i najstariji bolesnici u dobnim skupinama do 50 godina i preko 80 godina, dok su najveći broj hospitalizacija imali bolesnici dobnj skupine od 51 do 60 godina (Slika 6).



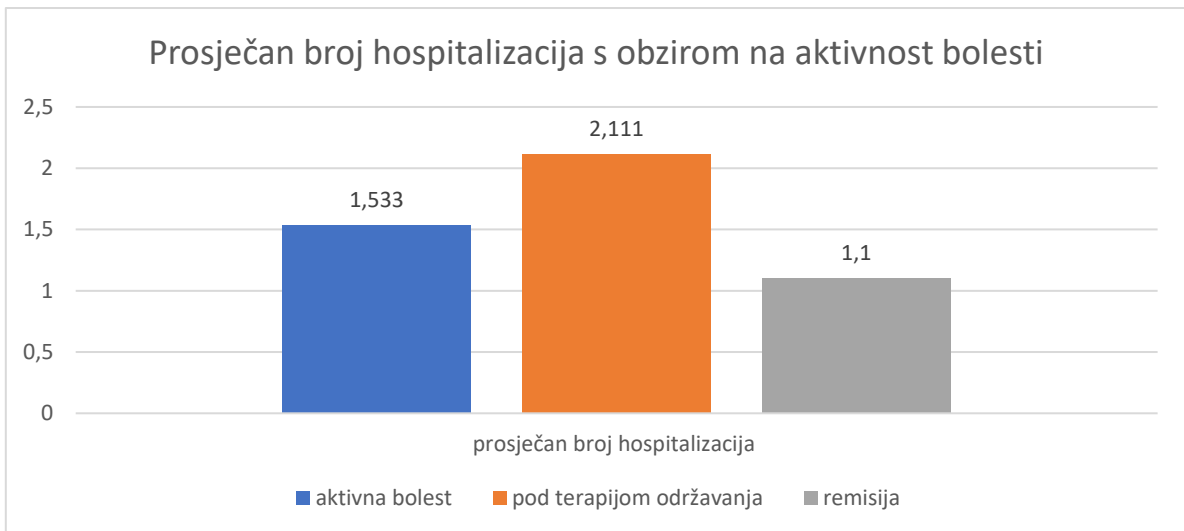
**Slika 6.** Prikaz broja hospitalizacija s obzirom na dobnu skupinu

Utvrđena je statistički značajna razlika u broju hospitalizacija ovisno o hematološkoj dijagnozi. Najveći prosječan broj hospitalizacija pripada skupini oboljelih od ostalih indolentnih limfoma  $P=2,286$ , nakon čega slijede bolesnici s folikularnim limfomom. Najmanji broj hospitalizacija se veže uz velikostanični B difuzni limfom i ostale agresivne limfome (Slika 7).



**Slika 7.** Prosječan broj hospitalizacija s obzirom na hematološku dijagnozu

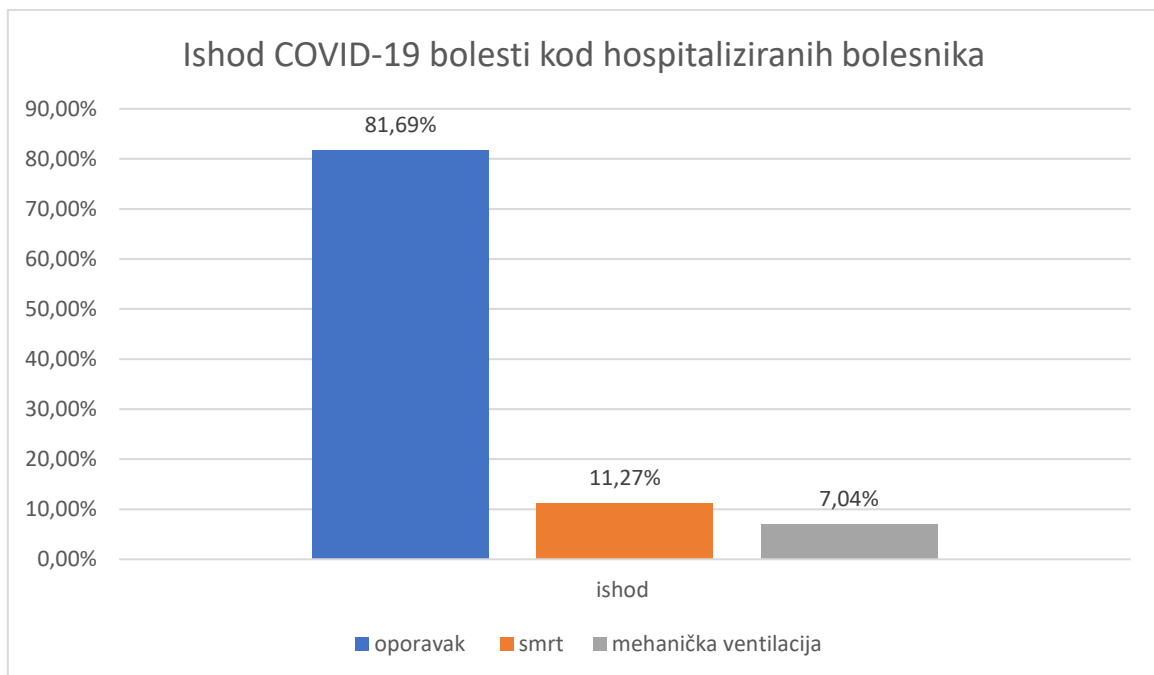
Dokazana je statistički značajna razlika u prosječnom broju hospitalizacija s obzirom na aktivnost bolesti. Najveće su razlike u prosječnom broju hospitalizacija bolesnika koji su pod anti-CD20 terapijom održavanja, a koji imaju znatno veći broj hospitalizacija u odnosu na ostale ishode bolesti. Također, razlika u prosječnom broju hospitalizacija u bolesnika pod terapijom i bolesnika s aktivnom bolešću nije značajna, kao ni razlika bolesnika u remisiji i onih s aktivnom bolešću (Slika 8).



**Slika 8.** Prosječan broj hospitalizacija s obzirom na aktivnost bolesti

#### 4.4. Terapija i ishod liječenja

Prema podacima o ishodu bolesti 81,69% bolesnika se oporavilo. Najrjeđi ishod je bila mehanička ventilacija (7,04%), a u trenutku obrade podataka tri bolesnika su se još uvijek liječila u Klinici za infektologiju KBC Split (Slika 9).



**Slika 9.** Raspodjela bolesnika prema ishodu bolesti

Među bolesnicima podijeljenim prema hematološkoj dijagnozi najviše je oporavljenih. Razlike u ishodima među bolesnicima koji pripadaju različitim skupinama hematoloških dijagnoza nisu statistički značajne, što potvrđuje i rezultat hi-kvadrat testa ( $P=0,253$ ) te možemo zaključiti da hematološka dijagnoza ne utječe na ishod kod bolesnika (Tablica 1).

**Tablica 1.** Raspodjela bolesnika prema ishodu i hematološkoj dijagnozi

Ishod	Velikostanični difuzni limfom N=23	Folikularni B limfom N=13	Ostali indolentni limfomi N=7	Ostali agresivni limfomi N=6	Ukupno N=49
Oporavak	18 (78,26)	10 (76,92)	7 (100)	4 (66,67)	39 (79,59)
Smrt	4 (17,39)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (16,67)	5 (10,20)
Mehanička ventilacija	1 (4,35)	3 (23,08)	0 (0,00)	1 (16,67)	5 (10,20)
$P^*$					0,253

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

Rezultat testiranja pokazuje da postoji ovisnost između ishoda i primjene anti-CD20 antitijela ( $P=0,048$ ). RTX je prethodno primilo 45 bolesnika kao dio ordinirane terapije za liječenje limfoma. Samo 7 bolesnika nije primilo RTX. U Tablici 2 vidljivo je da je u obje ove skupine većina bolesnika imala povoljan ishod COVID-19-a. Dokazano je da je među bolesnicima koji su primali RTX veći udio smrtnih ishoda.

**Tablica 2.** Prikaz razlike u ishodu liječenja u odnosu na primjenu RTX

Ishod	Nisu primili N=10	Primili N=53	Ukupno N=63
Oporavak	7 (70,00)	45 (84,91)	52 (82,54)
Smrt	1 (10,00)	7 (13,21)	8 (12,70)
Mehanička ventilacija	2 (20,00)	1 (1,89)	3 (4,76)
$P^*$			0,048

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test



U nastavku je testiran utjecaj terapije anti-CD20 protutijelima na broj hospitalizacija promatranih bolesnika t-testom za nezavisne uzorke. U uzorku je više onih koji su primali RTX u odnosu na one koji nisu, no prosječan broj hospitalizacija nije značajno različit među ovim bolesnicima ( $P=0,289$ ) (Tablica 3).

**Tablica 3.** Rezultati t-testa za utjecaj anti-CD20 protutijela na broj hospitalizacija

Anti-CD20	Broj hospitalizacija	Prosjek
Nisu primili	11	2,364
Primili	54	1,889
$P^*$		0,289

\*t test za nezavisne uzorke

Prema Tablici 4 nije zabilježena statistički značajna razlika u odnosu primjene RTX i potrebe za oksigenoterapijom ( $P=0,320$ ).

**Tablica 4.** Prikaz bolesnika prema primjeni oksigenoterapije i anti-CD20

O <sub>2</sub>	Nisu primili N=11	Primili N=53	Ukupno N=64
Bez O <sub>2</sub>	4 (36,36)	28 (52,83)	32 (50,00)
O <sub>2</sub>	11 (63,64)	25 (47,17)	32 (50,00)
$P^*$			0,320

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

Tablica 5 prikazuje povezanost primjene oksigenoterapije ovisno o dobi. U dobnoj skupini od 71 do 80 godina oksigenoterapija je primijenjena u 70,59% bolesnika. Među bolesnicima čije liječenje nije zahtijevalo oksigenoterapiju najviše ih je u dobnoj skupini od 61 do 70 godina. U dobnoj skupini mlađih od 60 godina oksigenoterapija nije indicirana. Hi-kvadrat test pokazuje da postoji ovisnost između promatranih varijabli ( $P=0,007$ ) te dob značajno utječe na primjenu oksigenoterapije.

**Tablica 5.** Primjena oksigenoterapije prema dobnim skupinama

O <sub>2</sub>	<50 godina N=4	51-60 godina N=7	61-70 godina N=17	71-80 godina N=17	>80 godina N=5	Ukupno N=50
Bez O <sub>2</sub>	4 (100)	7 (100)	8 (47,06)	5 (29,41)	2 (40,00)	26 (52,00)
O <sub>2</sub>	0 (0,00)	0 (0,00)	9 (52,94)	12 (70,59)	3 (60,00)	24 (48,00)
<i>P</i> *						0,007

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

U Tablici 6 istražena je primjena oksigenoterapije prema spolu. U ukupnom broju bolesnika, odnos broja bolesnika koji su primili i koji nisu primili oksigenoterapiju je približno jednak. Hi-kvadrat testom ispitana je ovisnost spola i oksigenoterapije te je dokazano da nije statistički značajan ( $P=0,963$ ), što upućuje na zaključak da ne postoji značajna razlika u potrebi primjene oksigenoterapije kod bolesnika s COVID-19-om i limfomom između muškog i ženskog spola.

**Tablica 6.** Primjena oksigenoterapije po spolu

O <sub>2</sub>	Žene N=21	Muškarci N=29	Ukupno N=50
Bez O <sub>2</sub>	11 (52,38)	15 (51,72)	26 (52,00)
O <sub>2</sub>	10 (47,62)	14 (48,28)	24 (48,00)
<i>P</i> *			0,963

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi -kvadrat test

Prema Tablici 7, hi-kvadrat testiranje pokazuje da ne postoji ovisnost varijabli, odnosno da hematološka dijagnoza ne utječe na primjenu oksigenoterapije.

**Tablica 7.** Primjena oksigenoterapije prema hematološkoj dijagnozi

O <sub>2</sub>	Velikostanični difuzni limfom N=22	Folikularni B limfom N=14	Ostali indolentni limfomi N=7	Ostali agresivni limfomi N=6	Ukupno N=49
Bez O <sub>2</sub>	13 (59,09)	5 (35,71)	5 (71,43)	3 (50,00)	26 (53,06)
O <sub>2</sub>	9 (40,91)	9 (64,29)	2 (28,57)	3 (50,00)	23 (46,94)
<i>P</i> *					0,394

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

Također, hi-kvadrat testiranje pokazuje da aktivnost hematološke bolesti nije imala utjecaja na potrebu primjene oksigenoterapije (Tablica 8).

**Tablica 8.** Povezanost aktivnosti hematološke bolesti na primjenu oksigenoterapije

O <sub>2</sub>	Remisija N=10	Aktivna N=29	Pod terapijom održavanja N=9	Ukupno N=48
Bez O <sub>2</sub>	6 (60,00)	15 (51,72)	4 (44,44)	25 (52,08)
O <sub>2</sub>	4 (40,00)	14 (48,28)	5 (55,56)	23 (47,92)
<i>P</i> *				0,793

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

Tablica 9 prikazuje bolesnike prema oksigenoterapiji i 4C-mortality score-u. Može se primijetiti da je najmanji broj onih koji imaju nizak (3) i vrlo visok (1) mortality score, dok je približno jednak broj bolesnika sa srednjim i visokim mortality scoreom. Pomatrajući svaku skupinu bolesnika po 4C-mortality score-u, može se zaključiti da u skupinama s nižim i srednjim 4C-mortality score-om prevladavaju bolesnici koji nisu primili oksigenoterapiju. Suprotno tome, kod bolesnika s visokim i vrlo visokim 4C-mortality score-om veći je udio onih koji su primili oksigenoterapiju. Zaključuje se da pri signifikantnosti od 5% ne postoji ovisnost između ovih dviju varijabli, no rezultat je značajan pri signifikantnosti od 10% ( $P=0,068$ ). S obzirom na problem velikog broja malih očekivanih frekvencija, testiranje je dodatno provedeno spajajući 4C-mortality score u dvije grupe, gdje prvu grupu čine oni koji imaju nizak i srednji score, a drugu grupu oni s visokim i vrlo visokim score-om. Test pokazuje statistički značajan rezultat pri razini signifikantnosti od 5% ( $P=0,032$ ) te se može zaključiti da 4C-mortality score značajno utječe na učestalost primjene oksigenoterapije.

**Tablica 9.** Prikaz odnosa 4C-mortality score-a i primjene oksigenoterapije

O <sub>2</sub>	Nizak N=3	Srednji N=35	Visok N=33	Vrlo visok N=1	Ukupno N=72
Bez O <sub>2</sub>	3 (100)	20 (57,14)	12 (36,36)	0 (0,00)	35 (48,61)
O <sub>2</sub>	0 (0,00)	15 (42,86)	21 (63,64)	1 (100)	37 (51,39)
<i>P</i> *					0,068

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

Samo u 4 hospitalizacije nisu primijenjeni kortikosteroidi te je kod njih došlo do stopostotnog oporavka bolesti. U ostalih 66 hospitalizacija bolesnici su liječeni kortikosteroidima i ukupni oporavak kod njih iznosi 80,30%. Prema hi-kvadrat testiranju između bolesnika koji su liječeni i onih koji nisu liječeni kortikosteroidima nije bilo statistički značajne razlike u ishodu bolesti (Tablica 10).

**Tablica 10.** Prikaz odnosa primjene kortikosteroida i ishoda COVID-19 bolesti

Ishod	Nisu primili N=4	Primili N=66	Ukupno N=70
Oporavak	4 (100)	53 (80,30)	57 (81,43)
Smrt	0 (0,00)	8 (12,12)	8 (11,43)
Mehanička ventilacija	0 (0,00)	5 (7,58)	5 (7,14)
<i>P*</i>			0,616

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

Iz Tablice 11 vidljivo je da između skupine koja je primala i skupine koja nije primala remdesivir nije bilo statistički značajne razlike u ishodu bolesti ( $P=0,947$ ).

**Tablica 11.** Prikaz odnosa primjene remdesivira na ishod COVID-19 bolesti

Ishod	Nisu primili N=26	Primili N=43	Ukupno N=69
Oporavak	21 (80,77)	36 (83,72)	57 (82,61)
Smrt	3 (11,54)	4 (9,30)	7 (10,14)
Mehanička ventilacija	2 (7,69)	3 (6,98)	5 (7,25)
<i>P*</i>			0,947

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

Premda je primjenom rekonvalescentne plazme dobiven najveći udio povoljnih ishoda, prema hi-kvadrat testiranju nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na bolesnike koji nisu liječeni rekonvalescentnom plazmom ( $P=0,995$ ) (Tablica 12).

**Tablica 12.** Prikaz odnosa primjene rekonvalescentne plazme na ishod COVID-19 bolesti

Ishod	Nisu primili N=41	Primili N=29	Ukupno N=70
Oporavak	34 (82,93)	24 (82,76)	58 (82,86)
Smrt	4 (9,76)	3 (10,34)	7 (10,00)
Mehanička ventilacija	3 (7,32)	2 (6,90)	5 (7,14)
<i>P*</i>			0,995

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

Analizirana je povezanost laboratorijskih parametara s ishodom bolesti. Primarno je proučavan odnos vrijednosti leukocita s ishodom koji je pokazao da bolesnici s leukocitopenijom imaju oporavak kao najčešći ishod bolesti. Isto je dokazano i kod bolesnika sa leukocitima u granicama referentnih vrijednosti. Skupa sa rezultatom hi-kvadrat testiranja koji kaže da nema statistički značajne razlike između ove dvije skupine, zaključujemo kako vrijednosti leukocita ne utječu na ishod COVID-19-a kod bolesnika s limfomom. Rezultati hi-kvadrat testiranja za limfocite i ishod bolesti također pokazuju da ne postoji statistički značajna povezanost između ishoda i vrijednosti leukocita ( $P=0,557$ ). Najveći je udio oporavljenih bolesnika za sve istraživane skupine, odnosno neovisno o vrijednostima limfocita. Kod bolesnika s različitim vrijednostima neutrofila također se može zaključiti da ne postoji statistički značajna povezanost između njihovih vrijednosti i ishoda bolesti ( $P=0,512$ ). Među bolesnicima koji imaju trombocitopeniju najveći broj ih se oporavio. Udio pacijenata koji imaju trombocite u granicama referentnih vrijednosti pokazuju gotovo jednak broj oporavljenih bolesnika. Hi-kvadrat testiranje pokazuje da ne postoji ovisnost varijabli, odnosno da vrijednosti trombocita ne utječu na ishod bolesti ( $P=0,325$ ).

Rezultati hi-kvadrat testiranja pokazuju da postoji značajna povezanost vrijednosti hemoglobina i ishoda bolesnika ( $P=0,012$ ). Udio oporavljenih bolesnika je najveći u grupama sa sniženim i normalnim vrijednostima hemoglobina. Razlike između te dvije grupe su vidljive kod raspodjele smrtnih slučajeva i mehaničke ventilacije. Kod bolesnika sa sniženim vrijednostima hemoglobina, veći je udio smrtnih slučajeva (15,38%), nego slučajeva mehaničke ventilacije (2,56%), dok je kod bolesnika s normalnim vrijednostima hemoglobina obratno, veći

je udio slučajeva mehaničke ventilacije (12,90%) u odnosu na smrtne slučajeve (3,23%). Međutim, hi-kvadrat test nije dokazao statistički značajnu razliku u ishodu bolesti ovisno o vrijednostima hemoglobina ( $P=0,076$ ) (Tablica 13).

**Tablica 13.** Prikaz odnosa vrijednosti hemoglobina na ishod bolesti

Ishod	Snižen N=39	Normalan N=31	Povišen N=1	Ukupno N=71
Oporavak	32 (82,05)	26 (83,87)	0 (0,00)	58 (81,69)
Smrt	6 (15,38)	1 (3,23)	1 (100)	8 (11,27)
Mehanička ventilacija	1 (2,56)	4 (12,90)	0 (0,00)	5 (7,04)
$P^*$				0,076

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

U Tablici 14 prikazane su vrijednosti C-reaktivnog proteina u odnosu na ishod bolesti. Kod analize povezanosti vrijednosti CRP-a i ishoda bolesti, hi-kvadrat test upućuje na nepostojanje značajne povezanosti ( $P=0,794$ ).

**Tablica 14.** Prikaz odnosa vrijednosti CRP-a na ishod bolesti

Ishod	Normalan N=2	Povišen N=69	Ukupno N=71
Oporavak	2 (100)	56 (81,16)	58 (81,69)
Smrt	0 (0,00)	8 (11,59)	8 (11,27)
Mehanička ventilacija	0 (0,00)	5 (7,25)	5 (7,04)
$P^*$			0,794

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

Nije zabilježena statistički značajna razlika u ishodu bolesti kod bolesnika s različitim vrijednostima laktat dehidrogenaze. Bolesnici s povišen vrijednostima LDH imaju jednako

visok udio oporavljenih kao i bolesnici s normalnim vrijednostima. Hi-kvadrat test pokazuje da ne postoji ovisnost između ishoda bolesti i vrijednosti LDH ( $P=0,414$ ) (Tablica 15).

**Tablica 15.** Prikaz odnosa vrijednosti LDH na ishod bolesti

Ishod	Normalan N=27	Povišen N=42	Ukupno N=69
Oporavak	24 (88,89)	32 (76,19)	56 (81,16)
Smrt	2 (7,41)	6 (14,29)	8 (11,59)
Mehanička ventilacija	1 (3,70)	4 (9,52)	5 (7,25)
$P^*$			0,414

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

Tablica 16 prikazuje bolesnike prema ishodu i vrijednostima D-dimera. U prvoj skupini koju čini 8 bolesnika s normalnim vrijednostima D-dimera, 100% bolesnika se oporavilo. U drugoj skupini s povišenim vrijednostima D-dimera, 78,05% se oporavilo. Rezultati hi-kvadrat testa pokazuju beznačajan rezultat ( $P=0,341$ ), temeljem čega se donosi zaključak o nepostojanju povezanosti između ishoda i D-dimera bolesnika.

**Tablica 16.** Prikaz odnosa vrijednosti D-dimera na ishod bolesti

Ishod	Normalan N=8	Povišen N=41	Ukupno N=49
Oporavak	8 (100)	32 (78,05)	40 (81,63)
Smrt	0 (0,00)	6 (14,63)	6 (12,24)
Mehanička ventilacija	0 (0,00)	3 (7,32)	3 (6,129)
$P^*$			0,341

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test

U konačnici, testirana je povezanost ishoda bolesti i vrijednosti kreatinina. Iz Tablice 17 vidi se, kao kod svih prethodno analiziranih laboratorijskih parametara, najveći broj oporavljenih bolesnika, neovisno o tome imaju li snižen, normalan ili povišen kreatinin. Za bolesnike sa sniženim i povišenim vrijednostima kreatinina, neznatno je više smrtnih slučajeva

u odnosu na mehaničku ventilaciju. Suprotno tome, kod bolesnika s normalnim vrijednostima kreatinina, neznatno je manji broj smrtnih slučajeva u odnosu na mehaničku ventilaciju. Ove razlike, prema rezultatima hi-kvadrat testa, se nisu pokazale statistički značajnim ( $P=0,390$ ).

**Tablica 17.** Prikaz odnosa vrijednosti kreatinina na ishod bolesti

Ishod	Snižen N=11	Normalan N=42	Povišen N=18	Ukupno N=71
Oporavak	10 (90,91)	35 (83,33)	13 (72,22)	58 (81,69)
Smrt	1 (9,09)	3 (7,14)	4 (22,22)	8 (11,27)
Mehanička ventilacija	0 (0,00)	4 (9,52)	1 (5,56)	5 (7,04)
<i>P*</i>				0,390

Navedeni su podatci prikazani u obliku apsolutnih brojeva (postotci)

\*Hi kvadrat test



## **5. RASPRAVA**

Od početka pandemije COVID-19-a mnogo smo naučili o virusu SARS-CoV-2, kliničkoj slici i dijagnostici COVID-19-a. Nikad ni jedan virus nije izazvao toliki interes stručne i zdravstvene zajednice, ali i cjelokupne svjetske javnosti. Eksplozija znanstvenih istraživanja je pomogla da se bolje suprotstavimo ovom virusu, ali ipak brojna pitanja, ponajprije vezana za patogenezu, mutacije virusa te terapiju još uvijek nisu odgovorena. Poznato je da određena stanja i bolesti nose dodatni rizik teškog oblika COVID-19-a, ali među rizičnim skupinama su se istaknuli hematološki bolesnici s dijagnozom limfoma. Naime, oni su rizični u smislu COVID-19-a jer su imunokompromitirani zbog same bolesti koja uzrokuje trajni defekt stanične imunosti, terapije čija je posljedica slabljenje humoralnog imuniteta što dodatno uzrokuje slabiji odgovor na cijepljenje (50).

Glavni cilj ovog istraživanja je bio pokazati posebnosti kliničke slike COVID-a u bolesnika s limfomom te procijeniti učinak primjene anti-CD20 antitijela na tijek i ishode bolesti. Sporedni ciljevi su bili bolesnike oboljele od limfoma i SARS-CoV-2 infekcije razvrstati po dobnim skupinama, spolu i hematološkoj dijagnozi, odrediti ukupan broj hospitalizacija zbog COVID-19 bolesti u razdoblju od ožujka 2020. godine do lipnja 2022. godine te prikazati prosječan broj hospitalizacija i ishoda bolesnika. Također smo prikazali utjecaj primijenjene terapije, točnije kortikosteroida, remdesivira i rekonvalescentne plazme na broj hospitalizacija i ishod bolesti te u konačnici, odredili povezanost između vrijednosti laboratorijskih parametara i ishoda COVID-19-a.

U ovom istraživanju pokazano je da općenito bolesnici s limfomom imaju povećani rizik prolongiranog COVID-a, većeg broja hospitalizacija i recidiva COVID-19-a. Navedeno se osobito odnosi na bolesnike s dijagnozom ostalih indolentnih limfoma i limfomi pod terapijom održavanja. U jednoj retrospektivnoj studiji iz Sjedinjenih Američkih Država koja je promatrala preko 100 000 bolesnika oboljelih od COVID-19-a iz opće populacije, 9% ih je zahtijevalo ponovnu hospitalizaciju. Zaključno su naveli rizične čimbenike ponovnog prijema u bolnicu: dob preko 65 godina, otpust u ustanove za kroničnu zdravstvenu njegu, bolesnici kojima je potrebna trajna skrb, bolesnici s komorbiditetima (kronične opstruktivne bolesti, srčano zatajenje, šećerna bolest, kronične bubrežne bolesti i  $BM > 30 \text{ kg/m}^2$ ). Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je prosječan broj hospitalizacija zbog COVID-a kod bolesnika s limfomom bio 1,877, pritom 43,84% naših bolesnika je bilo hospitalizirano jedanput, a 9,59% čak četiri puta, zbog čega moramo bolesnike oboljele od limfoma svrstati u rizičnu skupinu za produljeni i teški oblik COVID-19-a (51). Nije dokazana statistički značajna razlika u broju hospitalizacija ovisno o muškom i ženskom spolu i prethodnoj primjeni RTX. Koristeći ANOVA analizu utjecaja pripadnosti dobnoj skupini na broj hospitalizacija bolesnika oboljelih

od COVID-19, najmanji broj hospitalizacija je bio među najmlađim i najstarijim bolesnicima u dobnim skupinama do 50 godina i preko 80 godina, dok su najveći broj hospitalizacija imali bolesnici dobne skupine od 51 do 60 godina.

Muški spol, uznapredovala dob, hematološki maligniteti i aktivna bolest su povezani s većom stopom smrtnosti od COVID-19-a (35). U našem istraživanju je 58,82% oboljelih bilo muškog spola, a 45,10% žena što govori u korist dosadašnjeg znanja o COVID-19-u kao bolesti koja češće pogađa muškarce, moguće zbog visoke ekspresije ACE2 receptora za koje se SARS-CoV-2 veže (52). Gledajući raspodjelu ukupnog broja bolesnika po dobi najveći broj oboljelih od COVID-19-a u našem istraživanju nalazi se u intervalu od 61 do 70 godina i od 71 do 80 godina i čine 66,67% ukupnog broja bolesnika s prosjekom dobi od 67,80 godina što je u skladu s već provedenim istraživanjima (52). Promatrajući hematološku dijagnozu primjećuje se da je najučestalija dijagnoza bio velikostanični difuzni B limfom, a najrjeđa dijagnoza limfoma koji pripadaju skupini ostali agresivni limfomi što je u skladu s dosad dokazanom distribucijom limfoma koja je karakteristična za opću populaciju (53).

Tijekom istraživanja otkrili smo značajne razlike u primjeni oksigenoterapije po dobnim skupinama. Terapija nije primijenjena u bolesnika mlađih od 60 godina, bolesnici od 61 do 70 godine su rjeđe liječeni oksigenoterapijom, dok su bolesnici od 71 do 80 godina najčešće imali potrebu za nadomjesnom terapijom kisikom. Prema retrospektivnom istraživanju Noha i suradnika provedenom na 265 bolesnika, bolesnici koji su najčešće liječeni oksigenoterapijom su bili u rasponu od 58 do 70 godina s medijanom dobi od 65 godina. U našem istraživanju bolesnici su bili starije dobi što utječe na rezultate kada je primijenjena terapija kisikom. Također je jako značajna saturacija periferne krvi prema kojoj se ordinira primjena kisika koja unatoč tome što se treba primijeniti kada je manja od 92% ovisi ponajviše o sveukupnoj kliničkoj slici bolesnika i odluci nadležnog liječnika (54). Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajnu povezanost u primjeni oksigenoterapije ovisno o spolu. Tijekom istraživanja povezanosti primjene oksigenoterapije i hematološke dijagnoze dobili smo da je potreba za primjenom kisika bila najniža kod velikostaničnog difuznog B limfoma, dok je kod bolesnika s folikularnim limfomom bila najviša, no bez statističke značajnosti. Iako bolesnici s aktivnom hematološkom bolesti pretežno nisu liječeni oksigenoterapijom, a bolesnici pod terapijom održavanja RTX su zahtijevali češću upotrebu oksigenoterapije, nije pronađena statistički značajna povezanost aktivnosti limfoma s primjenom oksigenoterapije. Također nije dokazano da prethodno liječenje RTX utječe na potrebu primjene oksigenoterapije. Međutim, u istraživanju je dokazano da su bolesnici s visokim i vrlo visokim vrijednostima 4C-mortality score-a statistički značajno češće liječeni oksigenoterapijom u odnosu na bolesnike s niskim i

umjerenim vrijednostima. 4C-mortality score obuhvaća dob, spol, komorbiditete, respiratornu frekvenciju, saturaciju periferne krvi, Glasgow koma skalu, ureju i CRP te potom svrstava bolesnike u grupu niskog umjerenog, visokog i vrlo visokog rizika smrtnosti. Druga istraživanja potvrđuju naš zaključak da je 4C-mortality score vrijedan prognostički alat smrtnosti među hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima bez obzira na hematološku dijagnozu (55).

Uzevši u obzir ishod bolesti možemo primijetiti da je većina naših hospitaliziranih bolesnika imala povoljan ishod COVID-19-a (81,69%), dok je kod 11,27% bolesnika nastupila smrt, a 7,04% bolesnika je zahtijevalo primjenu mehaničke ventilacije. Prema multicentričnom istraživanju iz Madrida koje se bavilo istraživanjem rizičnih čimbenika i smrtnosti od COVID-a u bolesnika s limfomom dokazana je veća učestalost teških ishoda i više stope smrtnosti u usporedbi s općom populacijom (53). U našem istraživanju nije dokazana statistički značajna razlika u ishodu ovisno o dobi i spolu. Analizom utjecaja hematološke dijagnoze na ishod bolesti također nije dokazana statistički značajna razlika, iako treba izdvojiti da je u skupini ostalih indolentnih limfoma oporavak bio stopostotan na ukupno 7 bolesnika, dok je u već spomenutom multicentričnom istraživanju iz Madrida smrtnost za istu skupinu limfoma iznosila 10% na ukupno 30 bolesnika (53).

U ovoj studiji nije dokazana statistički značajna razlika u ishodu bolesti ovisno o aktivnosti hematološke bolesti. S druge strane, prema istraživanju Bonuomo i suradnika, aktivna bolest ili progresija bolesti kod bolesnika s limfomom u trenutku SARS-CoV-2 infekcije predstavlja naj snažniji prediktivni čimbenik smrtnog ishoda bolesti (35). Rezultati našeg istraživanja su pokazali da prethodna primjena anti-CD20 protutijela utječe na ishod bolesti. Iako je udio oporavljenih slučajeva jednako zastupljen u obje skupine bolesnika, onih koji su liječeni i koji nisu liječeni RTX, broj smrtnih slučajeva je statistički značajno veći u skupini koja je primala RTX. Retrospektivno istraživanje koje je proučavalo bolesnike s limfomom plaštene zone, (skupina ostali agresivni limfomi), dokazalo je lošije preživljenje u bolesnika koji su primali RTX u odnosu na one koje nisu. Također prema studiji utjecaja RTX tijekom liječenja limfoma i COVID-a, utvrđeno je da bolesnici koji su prethodno bili liječeni RTX neće moći razviti anti-SARS-CoV-2 protutijela tijekom bolničkog liječenja što može dovesti do produljenog i teškog kliničkog stanja COVID-19-a. Stoga se savjetuje izbjegavanje primjene RTX tijekom COVID-19 pandemije ukoliko je moguće (48,56).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je nakon primjene ostale terapije za COVID-19, uključujući kortikosteroide, remdesivir i rekonvalescentnu plazmu, u velike većine pacijenata došlo do oporavka. Kod bolesnika koji nisu primili navedenu terapiju također je većina imala povoljan ishod što znači da nije dokazana statistički značajna razlika u ishodu

bolesti između te dvije skupine. U našem istraživanju skupina bolesnika koja nije liječena kortikosteroidima je znatno manja (n=7), moguće je da bi utjecaj na ishod bolesti bio drugačiji da se istraživanje provelo na većoj skupini ispitanika. Kortikosteroidi su prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji ključan lijek koji je dostupan, jeftin, postoji u različitim oblicima primjene te se može koristiti u svim skupinama bolesnika uključujući djecu, odrasle, starije osobe, trudnice i dojilje. Deksametazon smanjuje smrtnost za 33% u bolesnika na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (57). Duljina liječenja kortikosteroidima je odlučujuća u smanjenju rizika od prolongiranog sistemskog odgovora i pojave „rebound“ pneumonije što je opisano na primjeru slučaja bolesnika koji je liječen deksametazonom 10 dana uz kliničko poboljšanje. Potom, nakon ukidanja deksametazona je razvio „rebound“ pneumoniju i kliničku deterioraciju, a na ponovno uvođenje slijedilo je poboljšanje, čemu smo svjedočili i kod bolesnika s limfomom u našem istraživanju te je to i bio najčešći razlog ponovnih hospitalizacija (58). Pregledom literature o utjecaju remdesivira na smrtnost bolesnika s COVID-om istraživanja nisu uniformna, s jedne strane smanjuje smrtnost kod bolesnika s zloćudnim bolestima, uključujući i hematološke, dok prema drugim studijama remdesivir nema učinka na smrtnost u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji (59,60).

Rekonvalescentna plazma se koristi u liječenju COVID-a i još uvijek je predmet brojnih istraživanja. Rezultati meta analize podataka Cochrane, LOVE, PubMed registra COVID-19 bolesnika kojom je obuhvaćeno 16 477 bolesnika, od kojih je 8 495 primilo rekonvalescentnu plazmu su pokazali da primjena rekonvalescentne plazme ne smanjuje smrtnost kod COVID-19 bolesnika (61). Ipak, u uvjetima nepostojanja drugih terapijskih opcija kod necijepljenih bolesnika, u ranoj fazi COVID-a, a osobito kod imunokopromitiranih, neke studije ukazuju na njenu učinkovitost (62,63). U aktualnim smjernicama Ministarstva zdravstva primjena rekonvalescentne plazme se zasada ne preporuča (24). Tijekom istraživanja analizirali smo vrijednosti laboratorijskih parametara s ishodom bolesti. Promatrali smo vrijednosti leukocita, limfocita, neutrofila, trombocita, hemoglobina, CRP-a, LDH-a, kreatinina i D-dimera. Dosad provedena istraživanja naročito izdvajaju ulogu limfopenije, povišenih vrijednosti CRP-a i D-dimera kao značajnih markera za procjenu težine, prognoze i smrtnosti COVID-19-a. Limfopenija je utvrđena kao prediktor teže kliničke slike i smrtnosti od COVID-19-a, dok se CRP koristi kao rani prediktor težeg COVID-19-a (64,65). Razina D-dimera pri prijemu na bolničko liječenje ima ulogu u predviđanju ishoda bolesti (66). Međutim, u našem istraživanju nije dokazana statistički značajna povezanost između ishoda COVID-19 bolesti kod bolesnika s limfomom i vrijednosti laboratorijskih parametara. Potrebna su daljnja istraživanja s većim

brojem ispitanika, češćim uzorkovanjem krvi, ali je potrebno uvažiti i posebnosti ove hematološke skupine bolesnika u odnosu na opću populaciju oboljelih od COVID-a.

Bolesnici s hematološkim malignim bolestima zbog svoje osnovne bolesti i specifičnog liječenja imaju povećan rizik razvoja infekcija. Neke od njih se mogu uspješno prevenirati cijepljenjem npr. protiv pneumokoka i redovitog sezonskog cijepljenja protiv gripe. Kod cijepljenja bolesnika s hematološkim malignitetima već ranije je primijećeno da transplantacija matičnih stanica i anti B stanična terapija imaju negativan utjecaj na odgovor prema cijepljenju (67). Slično je i s cijepljenjem protiv COVID-19-a. U prospektivnoj multicentričnoj studiji HEMVACO koja je promatrala 138 bolesnika, pozitivan titar protutijela mjesec dana nakon cijepljenja imalo je 68,1% bolesnika, a kao razlozi neuspjeha navode se anti-CD20 liječenje, hipogamaglobulinemija i limfopenija. RTX inducira izostanak serokonverzije SARS-CoV-2 antitijela u 96% bolesnika, zbog čega je zaključeno da se cijepljenje savjetuje provoditi prije uvođenja antiCD20 terapije (68). U studiji Schuberta i suradnika koja je pratila humoralni i T stanični specifični odgovor nakon dvije doze cjepiva protiv SARS-CoV-2 kod zdravih pojedinaca i oboljelih od hematoloških bolesti, serokonverzija je primijećena kod 52%, a razvoj specifičnog T staničnog odgovora kod 59% hematoloških bolesnika, dok u kontrolnoj zdravoj skupini je serološki odgovor bio 100%. Potom su obje promatrane grupe razvile značajan pad protutijela kroz šest mjeseci. Nakon treće doze zamijećen je značajan serološki porast kod ispitanika koji su imali odgovor na prethodne doze, dok od 19 bolesnika koji nisu prethodno imali serokonverziju, samo troje ih je razvilo serokonverziju. Možemo zaključiti da je humoralni i stanični odgovor nakon SARS-CoV-2 cijepljenja smanjen kod bolesnika s hematološkim malignim bolestima te da treća doza pojačava odgovor kod bolesnika koji su prethodno razvili serokonverziju (69).

Iako je naše istraživanje donijelo nova saznanja o osobitostima kliničke slike COVID-19-a u bolesnika s limfomom, osobito veći broj hospitalizacija koje su upravo specifičnost ove skupine bolesnika i nisu karakteristične za COVID-19 u općoj populaciji, važno je naglasiti i ograničenja istraživanja. To se prvenstveno odnosi na maleni uzorak (n=51), stoga se rezultati ovog istraživanja ne mogu primijeniti na cijelu populaciju bolesnika s limfomom i COVID-om. Osim toga istraživanjem su obuhvaćeni samo hospitalizirani bolesnici s limfomom, za potpuni prikaz COVID-a kod bolesnika s limfomom trebalo bi obuhvatiti i ambulantne bolesnike koji su imali blagu i asimptomatsku kliničku sliku. Skupine bolesnika podijeljene na temelju hematološke dijagnoze su se razlikovale po broju, što također može utjecati na konačni rezultat. Postoji značajna razlika u broju bolesnika koji su liječeni i onih koji nisu liječeni kortikosteroidima što također može utjecati na rezultate istraživanja. Potrebna su daljnja

istraživanja na većem broju ispitanika kako bi se razjasnile kliničke osobitosti COVID-a kod bolesnika s limfomom, ali i usporedba s bolesnicima bez hematološke dijagnoze.

Cilj ovog istraživanja je bio prikazati posebnosti kliničke slike COVID-a u bolesnika s limfomom te procijeniti učinak prethodne primjene anti-CD20 antitijela na tijek SARS-CoV-2 infekcije. Naime, COVID-19 kod bolesnika s limfomom je zbog same hematološke bolesti, ali i imunosupresivne terapije karakteriziran učestalim ponavljanim hospitalizacijama i sklonosti produljenom COVID-19-u. Premda je primjenom rekonvalescentne plazme dobiven najveći udio povoljnih ishoda, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na bolesnike koji nisu liječeni rekonvalescentnom plazmom, a nije dokazan ni utjecaj primjene remdesivira na ishod COVID-a u analiziranoj populaciji. Ovim istraživanjem smo istaknuli važnost kliničke uporabe 4C-mortality score-a te potvrdili dosada oskudne podatke o višoj stopi smrtnosti kod bolesnika s limfomom liječenih RTX u tijeku SARS-CoV-2 infekcije.

## **6. ZAKLJUČCI**



1. Bolesnici s limfomom u dobi od 71 do 80 godina su imali češću potrebu za oksigenoterapijom tijekom COVID-a.
2. Bolesnici iz skupine ostalih indolentnih limfoma su češće rehospitalizirani zbog COVID-a.
3. Bolesnici pod anti-CD20 terapijom održavanja su češće rehospitalizirani zbog COVID-a.
4. Bolesnici s limfomom te visokim i vrlo visokim 4C-mortality score-om su pokazali češću potrebu za primjenom oksigenoterapije u tijeku COVID-a.
5. Bolesnici prethodno liječeni RTX imaju veći rizik smrtnog ishoda COVID-a.

## **7. LITERATURA**

1. Rauf A, Abu-Izneid T, Olatunde A, Ahmed Khalil A, Alhumaydhi FA, Tufail T i sur. COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Etiology, Conventional and Non-Conventional Therapies. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:8155.
2. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2020;13:202.
3. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
4. Singh D, Yi SV. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med*. 2021;53:537-47.
5. Keshta AS, Mallah SI, Al Zubaidi K, Ghorab OK, Keshta MS, Alarabi D i sur. COVID-19 versus SARS: A comparative review. *J Infect Public Health*. 2021;14:967-77.
6. Chathappady House NN, Palissery S, Sebastian H. Corona viruses: A review on SARS, MERS and COVID-19. *Microbiology Insights*. 2021;14:11786361211002481.
7. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:729-34.
8. Sekvenciranje SARS-CoV-2. (n.d.). Hzzj.hr. Retrieved July 9, 2022.
9. Coronavirus disease (COVID-19): Variants of SARS-COV-2. (n.d.). Who.int. Retrieved August 19, 2022. Dostupno na: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/>
10. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health*. 2020;45:1270-82.
11. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. (n.d.). Who.int. Retrieved July 9, 2022. Dostupno na: <https://covid19.who.int/>
12. Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu. (n.d.). Koronavirus.Hr. Retrieved July 9, 2022. Dostupno na: <https://covid19.who.int/>
13. Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, Liang S, Gayle J, Thrun M i sur. Clinical Management of Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2021;9:ofab498.
14. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W i sur. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12:372.

15. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
16. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D i sur. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci.* 2021;28:9.
17. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.*
18. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R i sur. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173375.
19. Rauf A, Abu-Izneid T, Olatunde A, Ahmed Khalil A, Alhumaydhi FA, Tufail T i sur. COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Etiology, Conventional and Non-Conventional Therapies. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:8155.
20. Ali R, Qayyum F, Ahmed N, Haroon MZ, Irshad R, Sajjad S i sur. Isaric 4c Mortality Score As A Predictor Of In-Hospital Mortality In Covid-19 Patients Admitted In Ayub Teaching Hospital During First Wave Of The Pandemic. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2021;33:20-5.
21. Shi AC, Ren P. SARS-CoV-2 serology testing: Progress and challenges. *J Immunol Methods.* 2021;494:113060.
22. Skopljanac I, Ivelja MP, Barcot O, Brdar I, Dolic K, Polasek O i sur. Role of Lung Ultrasound in Predicting Clinical Severity and Fatality in COVID-19 Pneumonia. *J Pers Med.* 2021;11:757.
23. Skopljanac I, Pavicic Ivelja M, Budimir Mrsic D, Barcot O, Jelacic I, Domjanovic J i sur. Can Lung Imaging Scores and Clinical Variables Predict Severe Course and Fatal Outcome in COVID-19 Pneumonia Patients? A Single-Center Observational Study. *Life (Basel).* 2022;12:735.
24. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (Internet). Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 2022. Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19 verzija 5 od 8. veljače 2022. (citirano 20. kolovoza 2022.) Dostupno na: <https://bfm.hr/wp-content/uploads/2020/08/Smjernice-za-lijecenje-oboljelih-od-koronavirusne-bolesti-2019-COVID-19-verzija-5-od-08-veljace-2022..pdf>

25. Coronavirus disease (COVID-19): Dexamethasone. (n.d.). Who.int. Retrieved August 20, 2022. from <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-dexamethasone>
26. Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R. C., Hunter, B. D., Bhagani, S. i sur. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384,1503–16.
27. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J i sur. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:9490-9496.
28. Alida LP Caforio, (2022). COVID-19: Cardiac manifestations in adults. Todd F Dardas (Ed.), UpToDate. Retrieved September 3, 2022.
29. Wu C, Liu Y, Cai X, Zhang W, Li Y, Fu C. Prevalence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:603558.
30. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2021;26:415-25.
31. Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu. (n.d.). Koronavirus.Hr. Retrieved August 20, 2022. from <https://www.koronavirus.hr/>
32. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;170:1-25.
33. EMA. (2021, February 17). COVID-19 vaccines. European Medicines Agency.
34. Edwards Kathryn M., Orenstein Walter A. (2022). COVID-19: Vaccines. Allyson Bloom (Ed.), UpToDate. Retrieved August 20, 2022.
35. Bonuomo V, Ferrarini I, Dell'Eva M, Sbisà E, Krampera M, Visco C. COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) in lymphoma patients: A review. *World J Virol*. 2021;10:312-25.
36. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
37. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:116-32.
38. Dotlic S, Perry AM, Petrusevska G, Fetica B, Diebold J, MacLennan KA i sur. Classification of non-Hodgkin lymphoma in South-eastern Europe: review of 632 cases

- from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. *Br J Haematol.* 2015;171:366-72.
39. Huang J, Pang WS, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE 3rd, Xu W i sur. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol.* 2022;15:57.
  40. Novak I, Jaksić O, Kulis T, Batinjan K, Znaor A. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. *Croat Med J.* 2012;53:115-23.
  41. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E i sur. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32:3059-68.
  42. Onrust, S. V., Lamb, H. M., & Barman Balfour, J. A. (1999). Rituximab. *Drugs*, 58.
  43. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2003;63:803-43.
  44. Ansell SM. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:1152-63.
  45. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH i sur. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:61.
  46. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. *Microbiol Spectr.* 2016;4:10.
  47. Betrains A, Godinas L, Woei-A-Jin FJSH, Rosseels W, Van Herck Y, Lorent N i sur. Convalescent plasma treatment of persistent severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection in patients with lymphoma with impaired humoral immunity and lack of neutralising antibodies. *Br J Haematol.* 2021;192:1100-05.
  48. Yasuda H, Tsukune Y, Watanabe N, Sugimoto K, Uchimura A, Tateyama M i sur. Persistent COVID-19 Pneumonia and Failure to Develop Anti-SARS-CoV-2 Antibodies During Rituximab Maintenance Therapy for Follicular Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20:774-6.
  49. Helleberg M, Niemann CU, Moestrup KS, Kirk O, Lebech AM, Lane C i sur. Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy. *J Infect Dis.* 2020;222:1103-07.
  50. Slivnick DJ, Ellis TM, Nawrocki JF, Fisher RI. The impact of Hodgkin's disease on the immune system. *Semin Oncol.* 1990;17:673-82.

51. Lavery AM, Preston LE, Ko JY, Chevinsky JR, DeSisto CL, Pennington AF i sur. Characteristics of Hospitalized COVID-19 Patients Discharged and Experiencing Same-Hospital Readmission - United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1695-9.
52. Berek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon.* 2020;6:e05684.
53. Regalado-Artamendi I, Jiménez-Ubieto A, Hernández-Rivas JÁ, Navarro B, Núñez L, Alaez C i sur. Risk Factors and Mortality of COVID-19 in Patients With Lymphoma: A Multicenter Study. *Hemasphere.* 2021;5:e538.
54. Noh CS, Kim WY, Baek MS. Risk factors associated with the need for oxygen therapy in patients with COVID-19. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e25819.
55. Jones, A., Pitre, T., Junek, M. *et al.* External validation of the 4C mortality score among COVID-19 patients admitted to hospital in Ontario, Canada: a retrospective study. *Sci Rep* 11, 18638 (2021).
56. Ashling Wahner. COVID-19 mortality rates rise with hospitalization and rituximab treatment in MCL. 2022 May 6.
57. Patel VK, Shirbhate E, Patel P, Veerasamy R, Sharma PC, Rajak H. Corticosteroids for treatment of COVID-19: effect, evidence, expectation and extent. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2021;10:78.
58. Chen PH, Cheng CY, Li LF, Yu CC. Pneumonia rebound after stopping steroid in a patient with COVID-19: A case report. *Respirol Case Rep.* 2021;9:e0869.
59. Willis J., Guo T. Remdesivir does not reduce mortality in ventilated patients with COVID-19. *Infectious Disease, Public Health.* 2022 July 6.
60. Aksak-Wąs BJ, Chober D, Serwin K, Scheibe K, Niścigorska-Olsen J, Niedźwiedź A i sur. Remdesivir Reduces Mortality in Hemato-Oncology Patients with COVID-19. *J Inflamm Res.* 2022;15:4907-20.
61. Axfors C, Janiaud P, Schmitt AM, Van't Hoof J, Smith ER, Haber NA i sur. Association between convalescent plasma treatment and mortality in COVID-19: a collaborative systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Infect Dis.* 2021;21:1170.
62. Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, Bloch EM, Lau B, Shenoy AG i sur. Early Outpatient Treatment for Covid-19 with Convalescent Plasma. *N Engl J Med.* 2022;386:1700-11.

63. Cohn CS, Estcourt L, Grossman BJ, Pagano MB, Allen ES, Bloch EM i sur. COVID-19 convalescent plasma: Interim recommendations from the AABB. *Transfusion*. 2021;61:1313-23.
64. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A. Lymphopenia: A useful predictor of COVID-19 disease severity and mortality. *Pak J Med Sci*. 2021;37:1984-8.
65. Ahnach M, Zbiri S, Nejjari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem*. 2020;39:500-507.
66. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T i sur. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2021;16:e0256744.
67. Tsigrelis C, Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Rev*. 2016;30:139-47.
68. Gueguen M, Khatchatourian L, Lohéac C, Dorval I, Mercier M, Le Calloch R i sur. The humoral response of mRNA COVID-19 vaccine in hematological diseases: The HEMVACO study. *Infect Dis Now*. 2022;52:280-5.
69. Schubert L, Koblichke M, Schneider L, Porpaczy E, Winkler F, Jaeger U i sur. Immunogenicity of COVID-19 Vaccinations in Hematological Patients: 6-Month Follow-Up and Evaluation of a 3rd Vaccination. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1962.



## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Prikupiti podatke o broju hospitaliziranih od COVID-19-a i limfoma u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split u razdoblju od ožujka 2020. godine do lipnja 2022. godine, razvrstati bolesnike po spolu, dobnim skupinama i hematološkoj dijagnozi. Odrediti broj hospitalizacija i utjecaj spola, dobi, hematološke dijagnoze i aktivnosti bolesti na broj hospitalizacija, primjenu oksigenoterapije i ishod bolesti. Procijeniti učinak terapije, naročito rituksimaba na kliničku sliku, broj hospitalizacija i ishod COVID-19-a. Prikazati utjecaj vrijednosti laboratorijskih parametara na ishod COVID-19 bolesti.

**Ispitanci i metode:** Podatci potrebni za rad su prikupljeni iz povijesti bolesti pacijenata koji su pohranjeni u arhivskim prostorijama Klinike za infektologiju, KBC Split. Prikupljeni podaci su uneseni u Microsoft Excel za obradu podataka i prikazani u programu za obradu teksta Microsoft Word.

**Rezultati:** U istraživanje je bio uključen 51 bolesnik s ukupno 74 hospitalizacije zbog SARS-CoV-2 infekcije. Pokazano je da 58,82% oboljelih čine muškarci, a najčešća prosječna dob hospitaliziranih je bila 67,77 godina. Najučestalija dijagnoza među oboljelima s limfomom i COVID-om je bio velikostanični difuzni B limfom (45,10%). Prosječan broj hospitalizacija je iznosio 1,877, a najveći broj hospitalizacija je dokazan u dobnoj skupini od 51 do 60 godina. Kod 81,69% je uslijedio oporavak, a čak 11,27% slučajeva je rezultiralo smrtnim ishodom. Bolesnici s dijagnozom ostalih indolentnih limfoma su imali najlošiju prognozu, njihov prosječan broj hospitalizacija je bio 2,286. Također, kod bolesnika pod anti-CD20 terapijom održavanja je dokazan veći broj hospitalizacija u toku liječenja COVID-19. Oksigenoterapija je najčešće primijenjena kod bolesnika starosti od 71 do 80 godina, dok kod onih mlađih od 60 godina nije bila potrebna. Bolesnici s visokim i vrlo visokim 4C-mortality score-om su češće liječeni kisikom. Dokazan je značajno veći broj smrtnih slučajeva u skupini bolesnika koji su prethodno liječeni rituksimabom. Primjena terapije koja uključuje kortikosteroide, remdesivir i rekonvalescentnu plazmu nije utjecala na ishod bolesti u odnosu na skupinu koje nisu primile navedenu terapiju, točnije u obje skupine najviše je zabilježeno oporavaka od SARS-CoV-2 infekcije.

**Zaključak:** Bolesnici s potvrđenom dijagnozom SARS-CoV-2 infekcije i dijagnozom indolentnih limfoma i limfomi pod terapijom održavanja imaju veći rizik od relapsa COVID-19 te stoga imaju veći broj hospitalizacija. Prethodno liječenje monoklonalnim anti-CD20 protutijelom rezultiralo je višom stopom smrtnosti u oboljelih od COVID-19. Oksigenoterapija je najčešće bila primijenjena u dobnoj skupini od 71 do 80 godina, osobito kod bolesnika s visokim i vrlo visokim 4C-mortality score-om.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** COVID-19 in patients with lymphoma: special features of the clinical picture and treatment

**Objectives:** Collect data on the number of people hospitalized for COVID-19 and lymphoma in the Clinical Hospital Center (KBC) Split in the period from March 2020 to June 2022, classify patients by gender, age group and hematological diagnosis. To determine the number of hospitalizations and the influence of sex, age, hematological diagnosis and disease activity on the number of hospitalizations, the use of oxygen therapy and the outcome of the disease. To assess the effect of therapy, especially rituximab, on the clinical picture, the number of hospitalizations and the outcome of COVID-19. Show the influence of laboratory parameter values on the outcome of the COVID-19 disease.

**Subjects and methods:** The data required for the work were collected from the medical history of the patients, which are stored in the archives of the Infectious Diseases Clinic, KBC Split. The collected data were entered into Microsoft Excel for data processing and presented in the word processing program Microsoft Word.

**Results:** The study included 51 patients with a total of 74 hospitalizations due to SARS-CoV-2 infection. It was shown that 58.82% of patients were men, and the most common average age of those hospitalized was 67.77 years. The most common diagnosis among patients with lymphoma and COVID was large cell diffuse B lymphoma (45.10%). The average number of hospitalizations was 1.877, and the highest number of hospitalizations was found in the age group of 51 to 60 years. Recovery followed in 81.69%, and as many as 11.27% of cases resulted in death. Patients diagnosed with other indolent lymphomas had the worst prognosis, their average number of hospitalizations was 2.286. Also, in patients under anti-CD20 maintenance therapy, a higher number of hospitalizations during the treatment of COVID-19 has been demonstrated. Oxygen therapy was most often used in patients aged 71 to 80 years, while it was not necessary in those younger than 60 years. Patients with a high and very high 4C-mortality score were more often treated with oxygen. A significantly higher number of deaths was demonstrated in the group of patients previously treated with rituximab. The use of therapy that includes corticosteroids, remdesivir and convalescent plasma did not affect the outcome of the disease compared to the group that did not receive the specified therapy, more precisely in both groups the highest number of recoveries from SARS-CoV-2 infection was recorded.

**Conclusion:** Patients with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection and a diagnosis of indolent lymphomas and lymphomas under maintenance therapy have a higher risk of relapse of COVID-19 and therefore have a higher number of hospitalizations. Prior treatment with a monoclonal anti-CD20 antibody resulted in a higher mortality rate in patients with COVID-19.

Oxygen therapy was most often used in the age group of 71 to 80 years, especially in patients with a high and very high 4C-mortality score.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODACI:**

**Ime i prezime:** Anamarija Vujević

**Datum i mjesto rođenja:** 21.srpnja 1996. godine, Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Kacetine stinice 22, 21212, Kaštel Sućurac, Republika Hrvatska

**Telefon:** 091 926 589 2

**E-mail:** anamarija.vujevic07@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2003.-2011. Osnovna škola kneza Mislava, Kaštel Sućurac

2011.-2015. IV. gimnazija, Split

2016.-2022. Medicinski fakultet Split, studij Medicina

**MATERINSKI JEZIK:**

Hrvatski jezik

**OSTALI JEZICI:**

Engleski jezik (aktivno)

Talijanski jezik (osnove)