

# Suvremeni pristup liječenju multiplog mijeloma

---

Latković, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:234305>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Ivana Latković**

**Suvremeni pristup liječenju multiplog mijeloma**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Ivana Latković**

**Suvremeni pristup liječenju multiplog mijeloma**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Josipa Batinića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022/2023.

## Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:

MM	- Multipli mijelom
M-protein	- Monoklonski protein
KBC	- Klinički bolnički centar
HZJZ	- Hrvatski zavod za javno zdravstvo
MGUS	- monoklonska gamapatija neutvrđenog značenja (engl. monoclonal gammopathy of undetermined significance)
SMM	- asimtomastki ili šuljajući MM (engl. smouldering multiple myeloma)
CRAB	- engl. C-calcium, R-renal, A-anemia, B-bone
ISS	- Međunarodni sustav klasifikacije stadija multiplog mijeloma (engl. Internacional Standing System)
KroHem	- Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti
ATKS	- autologna transplatacija koštane srži
VRD	- bortezomib, lenalidomid, deksametazon
VTD	- bortezomib, talidomid, deksametazon
VCD	- bortezomib, ciklofosfamid, deksametazon
VRd	- bortezomib, lenalidomid, deksametazon
Rd	- lenalidomid i deksametazon
VMP	- bortezomib, melfalan, deksametazon
VCd	- bortezomib, ciklofosfamid, deksametaon
Dara-VMP	- daratumumab, bortezomib, melfalan i deksametazon
Dara-Rd	- daratumumab, lenalidomid i deksametazon
DRd	- daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DVd	- daratumumab, bortezomib, deksametazon
KRd	- karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
IRd	- iksazomib, lenalidomid, deksametazon
Kd	- karfilzomib, deksametazon
Pd	- pomalidomid, deksametazon
PCd	- pomalidomid, deksametazon, ciklofosfamid
PVd	- pomalidomid, botezomib, deksametazon
DPd	- daratumumab, pomalidomid i deksametazon
IsaPd	- isatuksimab, pomalidomid i deksametazon

FDA	- agencija za hranu i lijekove ( <i>engl. Food and Drug Administration</i> )
EMA	- europska agencija za lijekove ( <i>engl. European Medicines Agency</i> )
mAb	- monoklonsko protutijelo ( <i>engl. Monoclonal antibody</i> )
IP	- inhibitori proteasome
IMiD	- imunomodulatorni lijek
CAR-T	- T stanica sa antigenskim kimeričkim receptorom ( <i>engl. Chimeric antigen receptor T cell</i> )
B-ALL	- akutna limfocita leukemija B stanica
CD38	- transmembranski protein
CHG	- 2% chlorhexidine
LDH	- laktat-dehidrogenaza
CRS	- sindrom otpuštanja citokina ( <i>engl. Cytokine release syndrome</i> )
ICANS	- neurološka toksičnost ( <i>engl. Immune effector cell-associated</i> )
WHO	- svjetska zdravstvena organizacija ( <i>engl. World Health Organization</i> )

# SUVREMENI PRISTUP LIJEČENJU MULTIPLOG MIJELOMA

Ivana Latković

## Sažetak

Multipli mijelom je zloćudni tumor koštane srži karakteriziran umnažanjem abnormalnih klonalnih plazma stanica, s mogućnošću nekontroliranog rasta uzrokujući destruktivne lezije kostiju, ozljedu bubrega, anemiju i hiperkalcijemiju. Karakterističan je za osobe starije životne dobi (medijan dobi kod dijagnoze je 69 godina), češća je pojavnost kod muškaraca nego žena, te bilježi znatno veću učestalost kod crne rase. Nepoznate je etiologije. Dijagnostika bolesti izuzetno je složena, prvotni pokazatelji su anemija ili slabokrvnost u krvnoj slici, a elektroforeza proteina u serumu govori u prilog tzv. M proteina i urinu Bence Jones protein, potom punkcija koštane srži i neizostavna radiološka dijagnostika. Dugo vremena temelj liječenja MM je bila citostatska terapija u kombinaciji s drugim lijekovima poput kortikosteroida. Dostupnost nove generacije lijekova kao što su imunomodulatorna sredstva, inhibitori proteasoma i monoklonska antitijela, široka primjena transplantacije matičkih stanica, upotreba napredne dijagnostike koja omogućuje stratifikaciju rizika i praćenje odgovora na terapiju, te opće poboljšanje zdravstvene skrbi, multidisciplinarni, te holistički pristup skrbi u velike je poboljšalo ishod liječenja.

**Ključne riječi** : multipli mijelom, imunomodulatorni lijekovi, inhibitori proteasoma, monoklonska protutijela, transplantacija matičnih stanica, sestrinska skrb

# MODERN APPROACH IN TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

Ivana Latković

## Summary

Multiple myeloma is a hematologic malignancy characterized by the presence of abnormal clonal plasma cells in the bone marrow, with the potential for uncontrolled growth causing destructive bone lesions, kidney injury, anemia, and hypercalcemia. It occurs usually in older people, it is more common in men than in women, and it has significantly higher incidence in black race than in caucasians. Etiology is unknown. Diagnostics of the disease is extremely complex, the initial indicators are the blood count that can show anemia, serum protein electrophoresis the so-called M protein and urine Bence Jones protein, then bone marrow puncture and essential radiological diagnostics. Cytostatic therapy in combination with other drugs such as corticosteroids was the mainstream therapy for MM. The availability of a new generation of drugs such as immunomodulating agents, proteasome inhibitors and monoclonal antibodies, the widespread use of stem cell transplantation, the use of advanced diagnostics that enables risk stratification and monitoring of response to therapy, and the general improvement of health care, a multidisciplinary and holistic approach to care led to a major improvement of treatment outcomes.

**Key words:** multiple myeloma, immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors, monoclonal antibodies, stem cell transplantation, nursing care



## SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. MULTIPLI MIJELOM.....</b>	<b>2</b>
2.1. Epidemiologija .....	2
2.2. Etiologija i patogeneza.....	4
2.3. Klinička slika.....	6
2.4. Dijagnostika.....	7
2.5. Terapija.....	10
<b>3. SUVREMENI PRISTUP LIJEČENJU MULTIPLOG MIJELOMA.....</b>	<b>13</b>
3.1. Monoklonska protutijela.....	13
3.2. Imunomodulatorni lijekovi.....	15
3.3. Inhibitori proteasoma.....	16
3.4. CAR-T stanična terapija.....	17
3.4.1. Nus pojave CAR-T stanične terapije.....	18
<b>4. IZAZOVI SESTRINSKE SKRBI ZA PACIJENTA S MIJELOMOM.....</b>	<b>19</b>
4.1. Visok rizik za infekciju vezano uz neutropeniju.....	20
4.2. Smanjena aktivnost vezana uz slabost, malaksalost, umorslabostumor,malaksalost .....	21
4.3. Visok rizik za krvarenja vezano uz trombocitopeniju.....	22
4.4. Oštećenje kože vezano uz toksični učinak kemoterapije i zračenja.....	23
4.5. Oštećenje sluznice usne šupljine vezano uz toksični učinak kemoterapije.....	23
4.6. Promjene u izgledu tijela vezano uz alopeciju i/ili kompresivne frakture kralježnice (gubitak visine).....	24
4.7. Nedostatna prehrana vezana uz promjene u gastrointestinalnom traktu i uz toksične učinke kemoterapije.....	25
4.8. Bol vezanan uz osnovnu bolest osnovnu bolest.....	26
4.9. Neučinkovito sučeljavanje s bolešću vezano uz prognozu i liječenje.....	27
4.10. Izvanbolnička skrb za pacijenta s multiplim mijelomom.....	27

<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>29</b>
<b>6. ZAHVALA.....</b>	<b>30</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>31</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>35</b>

## 1. UVOD

Multipli mijelom je zloćudna bolest koštane srži u kojoj dolazi do umnažanja zloćudno promjenjenih plazma stanica. Multipli mijelom ubrajamo u grupu bolesti nazvane monoklonske gamopatije ili plazmastične diskrazije. Plazma stanice su dio zdravog imunskog sustava i odgovorne su za proizvodnju protutijela tzv. humoralnu imunost. Plazma stanice se kao i većina stanica u tijelu mogu maligno promijeniti, nekontrolirano bujati te tada nastaje maligna bolest zvana multipli mijelom (1). Kod multiplog mijeloma nenormalne, zloćudne plazma stanice se nekontrolirano umnažaju u koštanoj srži (mijelomske stanice) i pretjerano stvaraju protein, tzv. monoklonski imunoglobulin ili M protein koji može biti bilo koji od klase IgG, IgA, IgD, ili IgE, ali je u jednog bolesnika uvijek jedne klase. Multipli mijelom štetno djeluje na organizam samim rastom i širenjem tumora, prvenstveno u koštanoj srži, ali je karakteriziran i nizom komplikacija koje su vezane uz posredno djelovanje tumorskih stanica: lučenjem nenormalnog proteina (imunogloblina) što povećava gustoću krvi (hiperviskoznost), oštećenjem imuniteta sa sklonošću infekcijama, oštećenjem bubrega, a naročito oštećenjem kostiju (2). Za direktni dokaz broja monoklonskih plazma stanica i potvrdu da se doista radi o multiplom mijelomu nužno je učiniti imunopatohistološke i/ili citološke/citokemijske analize koštane srži. S obzirom na to da je važan element simptomske bolesti prisutnost koštanih promjena, nezaobilazan dio dijagnostičke obrade je radiološka obrada skeleta kojom otkrivamo koštane promjene. Zbog toga je liječenje bolesnika s multiplim mijelomom kompleksno i sveobuhvatno jer uključuje kako suzbijanje rasta samih tumorskih stanica tako i potporne mjere za suzbijanje komplikacija, te poboljšanje kvalitete života (3). Unatoč značajnom napretku u liječenju multiplog mijeloma koji je doveo do dosad neviđenih stopa odgovora i dužine doživljenja, bolest se još uvijek vraća, a izlječenje je nedostižno (10). Posljednjeg četvrtka u mjesecu ožujku, koji je ujedno i mjesec svjesnosti o ovoj bolesti, obilježava se Dan multiplog mijeloma. Cilj obilježavanja je podizanje svjesnosti o ovoj bolesti i važnosti ranog otkrivanja te omogućavanje pravodobnog kvalitetnog liječenja svim oboljelima (4).

## **2. MULTIPLI MIJELOM**

### **2.1. Epidemiologija**

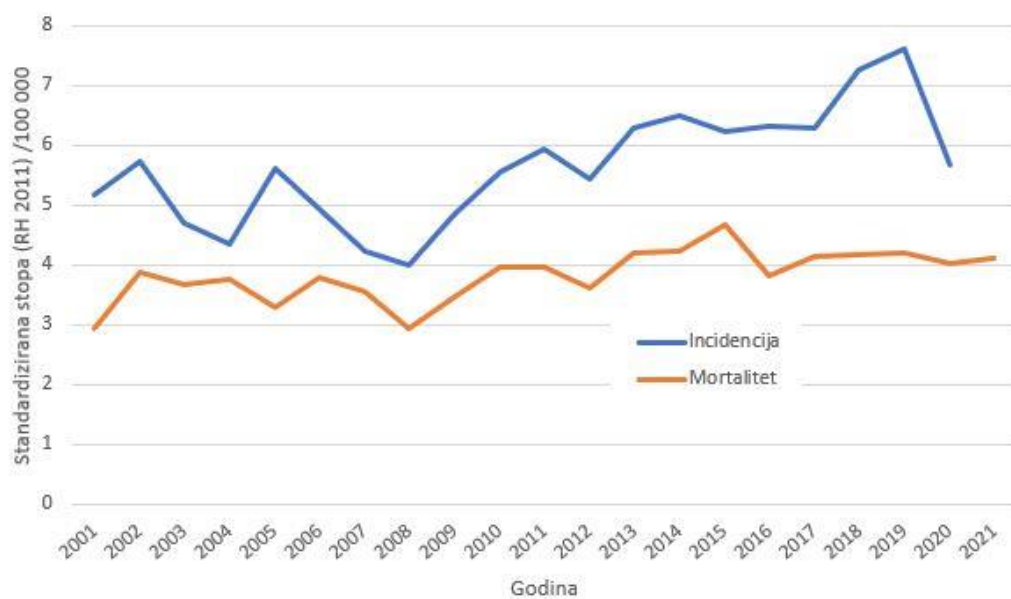
Multipli mijelom je druga najčešća zloćudna bolest krvotvornog sustava nakon ne-Hodginkovih limfoma. Čini otprilike 1% svih zloćudnih bolesti i uzrok je 2% svih smrti zbog zloćudnih bolesti .

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) učestalost mijeloma u Hrvatskoj iznosi 4,2 do 4,8 bolesnika na 100 000 stanovnika godišnje, što znači da u Hrvatskoj godišnje oboli između 225 i 260 osoba. Slična učestalost je i u drugim europskim zemljama kao i u bijelaca u SAD. Amerikanci afričkog podrijetla i starosjedioci pacifičkih otoka imaju najveću zabilježenu učestalost ove bolesti, dok Azijati imaju najnižu. Za ilustraciju, prema najnovijim podacima, incidencija u amerikanaca afričkog podrijetla je 9,5 slučajeva na 100 000 stanovnika, dok kod američkih bijelaca iznosi 4,1 na 100 000 stanovnika. Smatra se da je uzrok tome kombinacija genetskih i okolišnih čimbenika.

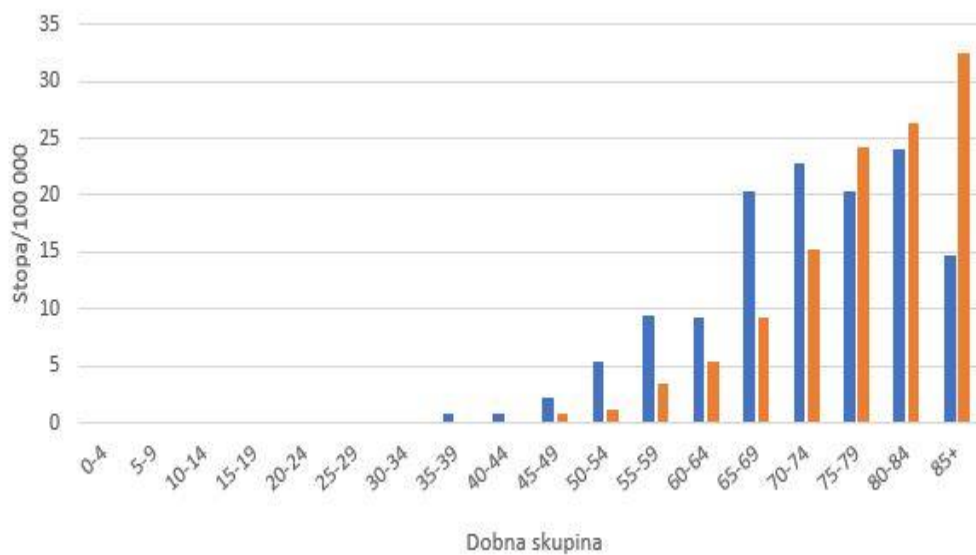
Učestalost mijeloma raste s dobi. Prosječna dob kod dijagnoze je oko 68 godina. U preko 90 % slučajeva bolesnici su stariji od 40 godina. Statistike u posljednje vrijeme govore da ukupna učestalost mijeloma raste te da se sve češće javlja i u osoba mlađe dobi. Bolest je učestalija u muškaraca nego u žena (3).

Godišnje u svijetu od multiplog mijeloma obolijeva oko 180 000 osoba i umire njih oko 120 000. Diljem svijeta raste incidencija multiplog mijeloma, osobito u muškaraca starijih od 50 godina. Mortalitet je u padu, što je posebno izraženo kod žena.

U Hrvatskoj u posljednjih 5 godina prosječno bilježimo oko 300 slučajeva godišnje (od čega 51% kod muškaraca). Prema zadnjim podacima Registra za rak u 2020. godini zabilježeno je 259 slučajeva multiplog mijeloma, što predstavlja pad u odnosu na broj slučajeva u prethodnom petogodišnjem razdoblju, vjerojatno kao rezultat manjeg dijagnosticiranja tijekom prve godine COVID-19 pandemije. Bolest se u 80% slučajeva dijagnosticira kod osoba starijih od 60 godina. U 2021. godini od multiplog mijeloma u Hrvatskoj je umrla 191 osoba (4).



Graf 1. Trend incidencije i mortaliteta od multiplog mijeloma u Hrvatskoj, 2001.-2021 godine (preuzeto sa HZJZ).



Graf 2. Dobno specifične stope incidencije i mortaliteta od multiplog mijeloma u Hrvatskoj, 2020. godina (preuzeto sa HZJZ).

## 2.2. Etiologija i patogeneza

Uzrok bolesti nije poznat. Pretpostavlja se da postoji određena genetska predispozicija, ali također da postoje i neki okolišni/vanjski uzroci (nerijetko se navode profesionalna izloženost radioaktivnom zračenju, višegodišnja izloženost pesticidima i kemijskim tvarima u industriji). Smatra se da u procesu razvoja multiplog mijeloma postoji nekoliko faza. Nekoliko njih je prepoznato i klasificirano u zasebna stanja. To su: **monoklonska gamapatija neutvrđenog značenja (engl. MGUS; monoclonal gammopathy of undetermined significance)**, **asimptomatski** ili šuljajući multipli mijelom te **simptomatski** mijelom (1).

Općenito se monoklonska gamapatija neodređenog značaja (MGUS) pojavljuje u više od 5% ljudi starijih od 70 godina, ali ne uzrokuje značajne zdravstvene probleme osim ako ne napreduje u mijelom ili drugi ozbiljni poremećaj B-stanica povezan s MGUS. Ovaj poremećaj obično ne uzrokuje simptome, stoga se gotovo uvijek slučajno otkriva kada se laboratorijske pretrage rade u druge svrhe, kao što je mjerenje proteina u krvi. Međutim, monoklonsko antitijelo se može vezati za živce i dovesti do utrnulosti, trnaca i slabosti. Osobe s ovim poremećajem imaju veću vjerojatnost da izgube gustoću kostiju i zadobe koštane prijelome. Razine M-proteina kod ljudi s MGUS-om često ostaju stabilne godinama - 25 godina kod nekih ljudi - i ne zahtijevaju liječenje. Međutim, ako evaluacija pokazuje dokaz značajnog gubitka gustoće kostiju (osteopenija ili osteoporoza), liječnici mogu preporučiti liječenje bisfosfonatima. Iz nepoznatih razloga, u otprilike četvrtine ljudi s ovim poremećajem dolazi do razvoja u zloćudnu bolest, kao što je multipli mijelom, makroglobulinemija ili limfom B-stanica, često nakon mnogo godina. Ta se progresija ne može spriječiti. Oko dvaput godišnje, ljudi s monoklonskom gamapatijom neodređenog značaja obično se prate fizikalnim pregledom i krvnim testovima, a ponekad i urinarnim testovima kako bi se utvrdilo dolazi li do progresije u zloćudnu bolest.. Ako se rano otkrije progresija, simptomi i komplikacije zloćudne bolesti mogu se spriječiti ili liječiti prije (1,5).

Tablica 1. Klasifikacija MGUS; Asimptomatskog MM; Simptomatskog MM (7).

MGUS	INDOLENTNI/ŠULJAJUĆI MM	SIMPTOMATSKI MM
<ul style="list-style-type: none"> <li>● M protein &lt; 30g/L</li> <li>● Klonalne plazma stanice u koštanoj srži &lt; 10 %</li> <li>● Nepostojanje oštećenja organa uzrokovano mijelomom ili simptoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● M protein ≥ 30g/L (serum) ili ≥ 500mg/24 sata (urin)</li> <li>● Klonalne plazma stanice u koštanoj srži 10% - 60%</li> <li>● Nepostojanje oštećenja organa uzrokovano mijelomom ili simptoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Osnovni proliferativni poremećaj plazma stanica</li> <li>● +1 ili više simptoma ili oštećenja organa uzrokovano mijelomom</li> <li>● ≥ 1 CRAB kriterija</li> <li>● Klonalne plazma stanice u koštanoj srži ≥ 60 %</li> <li>● Omjer slobodnih lakih lanaca u serumu ≥ 100</li> <li>● &gt; 1fokalne lezije na MRI</li> </ul>

Rajkum SV, et al. Lancet Oncol.2014;15:e538-e548

Indolenti ili šuljajući mijelom (SMM engl. smouldering multiple myeloma) prijelazni je oblik bolesti koji nema jasnu kliničku manifestaciju organskih oštećenja, ali mu razina monoklonskih proteina u serumu i monoklonskih plazma stanica u koštanoj srži prelazi vrijednosti definirane za MGUS (6). Zbog odsustva simptoma ova dva premaligna stanja ne zahtijevaju liječenje, a bit navedenih stanja je mogućnost transformacije tj. progresije u simptomatski MM koji zahtjeva liječenje (7).

Simptomatski MM je aktivna bolest koja se temelji na jasnim znakovima i simptomima bolesti kako lokalno tako i sistemski (7).

M-protein kojeg proizvode maligne plazma stanice je IgG u oko 55% pacijenata s mijelomom i IgA u oko 20%, 40% također ima Bence Jones proteinuriju, kod koje je riječ o slobodnim monoklonskim kapa ( $\kappa$ ) ili lambda ( $\lambda$ ) lakim lancima u urinu. U 15 do 20% bolesnika, plazma stanice luče samo slobodne lakne lance koje nalazimo u serumu i urinu. Na IgD mijelom otpada oko 1% slučajeva. U rijetkim slučajevima, bolesnici nemaju M-protein u krvi i mokraći, iako analiza slobodnih lakih lanaca u serumu koja se trenutno koristi sada pokazuje monoklonske lake lance u mnogim slučajevima takvih bolesnika koji su se ranije nazivali nesekretornim pacijentima. Difuzna osteoporoza ili osteolitičke lezije obično nastaju u zdjelici, kralježnici, na rebrima, femuru, humerusu i lubanji. Lezije su uzrokovane razgradnjom kosti uslijed širenja plazmocitoma unutar kosti i učinka citokina koje luče maligne plazma stanice koji aktiviraju osteoklaste, a suprimiraju osteoblaste. Zatajenje bubrega ima mnogo uzroka, a najčešće je posljedica taloženja lakih lanaca u distalnim tubulima i/ili hiperkalcemije. Kod pacijenata također često nastaje anemija obično zbog bolesti bubrega ili zloćudnih stanica koje suzbijaju eritropoezu, a ponekad i zbog nedostatka željeza (14).

Cirkulirajuće tumorske stanice i minimalni rezidualni klonovi bolesti najvažniji su u patogenezi MM-a. Prvi je odgovoran za diseminaciju i ekstramedularnu bolest, a drugi predstavlja rezervoar klonске evolucije i recidiva bolesti. Razumijevanje biologije ove dvije vrste stanica najvažnije je za napredak u izlječenju ove bolesti (11).

### 2.3. Klinička slika

Kod multiplog mijeloma, proliferacija plazma stanica u koštanoj srži blokira proizvodnju zdravih krvnih stanica te se multipli mijelom klinički može očitovati različito, u početku je najčešće nespecifičan (12). Jedan od prvih klasifikacija za multipli mijelom, koja se koristi i danas je skup simptoma poznat pod nazivom CRAB (engl. C-calcium, R-renal, A-anemia, B-bone). Prisutnost samo jednog od navedenih simptoma govori u prilog simptomatskog multiplog mijeloma (1.2).



Anemija kao vodeći simptom MM prisutna je u 73 % novootkrivenih bolesnika koji zbog tog osjećaju slabost, malaksalost, pospanost, umor. Nastaje zbog infiltracije koštane srži plazma stanicama i smanjene proizvodnje eritrocita zbog potiskivanja normalne hematopoeze, ali i snižene proizvodnje eritrocita (2,13).

Koštana bolest prisutna je u 79 % bolesnika, zbog pojačane aktivnosti osteoklasta najčešći simptom je bol u kostima, česte kompresivne frakture kralježaka ili rebara, te osteolitičke promjene kostiju (2,13).

Hiperkalcemija se javlja oko 20 % dijagnosticiranih zbog progresivne destrukcije kostiju. Ona uzrokuje mučninu, smetenost, poliuriju i opstipaciju (2).

Renalna insuficijencija javlja se oko 20 % bolesnika, a u još 20 % nastaje u kasnim stadijima bolesti. Začepljenost tubula Bence-Jonesovim proteinom (slobodnim lakim lancima) najčešći je uzrok, i takvo stanje naziva se odljevna nefropatija, karakteristična na MM. Renalnu insuficijenciju dodatno mogu izazvati i/ili pogoršati hiperkalcemija, dehidracija, hiperuricemija (2,13).

Ostali ili rjeđi simptomi koji se pojavljuju su pojačana sklonost krvarenju jer mijelomski paraprotein može utjecati na funkciju faktora zgrušavanja i trombocite, a zbog potiskivanja normalne koštane srži može se pojaviti trombocitopenija. U nekih bolesnika prisutan je hiperviskozni sindrom (povećana gustoća krvi zbog velike količine M-proteina), te česte infekcije zbog poremećaja stvaranja protutijela (2,12).

#### 2.4. Dijagnostika

Dijagnostička karakteristika multiplog mijeloma je ubrzana sedimentacija. U krvnoj slici je prisutna normocitna, normokromna anemija, a u uzapredovalom stadiju bolesti je prisutna granulocitopenija i trombocitopenija. U oko 15 % bolesnika u perifernoj krvi se mogu dokazati plazma-stanice, a ako ih ima  $2 \times 10^9/l$  riječ je o plazmocitnoj leukemiji. Elektroforezom, imuno elektroforezom serumskih proteina dokaže se paraprotein. U urinu može se naći Ben-

Jonesov protein bez prisutnosti paraproteina u serumu. U serumu se može naći povišeni kalcij, ureja, kreatinin, urati, laktat dehidrogenaza, LDH, C-reaktivni protein, Beta-2 mikroglobulin čija vrijednost ima prognostičku važnost. U koštanoj se srži citološki analiziraju broj i morfološki izgled plazma stanica. Citogenetika ima bitnu prognostičku važnost pa je FISH (fluorescentna in situ hibridizacija) tehnikom potrebno odrediti translokaciju na kromosomu 14 (npr. 4;14 ili 11;14 i druge). Također je potrebno napraviti radiološku obradu. U tu svrhu mogu se koristiti klasične rentgenske snimke cijelog skeleta, a sve više u upotrebu dolaze novije radiološke tehnike kao što su niskodozna kompjuterizirana tomografija cijelog tijela (eng. low-dose whole body CT), magnetska rezonancija (MR) ili pozitron-emisijska tomografija kombinaciji s kompjuteriziranom tomografijom (PET-CT) (1,9,12). Za postavljanje dijagnoze multiplog mijeloma potrebno je prisustvo barem jednog glavnog kriterija i jednog sporednog ili triju sporednih kriterija. Simptomatski multipli mijelom danas se dijagnosticira na temelju smjernica Međunarodne radne skupine za mijelom (IMWG, od engl. International Myeloma Working Group) koje su donesene 2014.godine. (Tablica 2.) (41).

Tablica 2. Smjernice IMWG za simptomatski MM (41).

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Klonalne plazma stanice u koštanoj srži <math>\geq 10\%</math> ili biopsijom dokazan ekstramedularni ili solitarni koštani plazmocitom</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● CRAB - kriteriji: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ hiperkalcemija: serumski kalcij <math>0,25\text{mmol/L}</math> iznad gornje granice dopuštenog ili ukupni serumski kalcij <math>&gt; 2,75\text{mmol/L}</math></li> <li>✓ bubrežna insuficijencija: klirens kreatinina <math>&lt; 40\text{mL/min}</math> ili serumski kreatinin <math>&gt; 177\mu\text{mol/L}</math></li> <li>✓ anemija: hemoglobin (Hb) <math>&gt; 20\text{g/L}</math> ispod donje granice dopuštenog ili ukupni Hb <math>&lt; 100\text{g/L}</math></li> <li>✓ koštane promjene: <math>\geq</math> osteolitička lezija na rendgenu skeleta /CT/MRI</li> </ul> </li> <li>● klonalne plazma stanice u koštanoj srži <math>\geq 60\%</math></li> </ul>

- $\kappa/\lambda$  omjer  $\geq 100$ , uz ukupnu koncentraciju monoklonskih SLL  $> 100\text{mg/L}$
- $\geq$  fokalna lezija veličine barem 5mm na MRI nalazu

Kada je za liječenje multiplog mijeloma bilo samo nekoliko terapijskih opcija Durie i Salmon objavili su kriterije za određivanje tumorske mase koji su bili zadovoljavajući pokazatelji. Modernim terapijskom mogućnostima, kojima dolazi do kompletne remisije ti prognostički pokazatelji više ne zadovoljavaju. Zbog toga se razvijaju novi prognostički pokazatelji koji uključuju beta-2 mikroglobulin, citogenetske promijene dokazane FISH metodom, C-reaktivni protein, imunološki podtip, LDH, albumin i druge faktore (2). Koristi se ISS (engl. Internacional Staging System) koji se temelji na procjeni koncentracije Beta-2 mikroglobulina i albumina (9). Razina beta-2 mikroglobulina u serumu mjeri se ako je dijagnoza potvrđena ili vrlo vjerojatna, a zajedno sa serumskim albuminom koristi se za određivanje stadija bolesti pacijenata u sklopu međunarodnog sustava određivanja stadija bolesti. Beta-2 mikroglobulin je mali protein na membrani svih stanica. Njegova koncentracija izravno varira s masom tumora i stupnjem bubrežne disfunkcije (14). U novije vrijeme sve više se koristi revidirana klasifikacija R-ISS (revised ISS) koja uključuje i citogenetske prognostičke faktor (Tablica 3.) (15).

Tablica 3. R-ISS (Revised Internacional Standing System) (15).

STADIJ	KRITERIJI 1.
STADIJ 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Albumini <math>\geq 35\text{ g/l}</math>,</li> <li>● <math>\beta 2</math>-mikroglobulin <math>\leq 3.5\text{ g/l}</math></li> <li>● LDH uredan</li> <li>● bez t(4;14), t(14;16), del(17p)</li> </ul>
STADIJ II	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ne zadovoljava sve kriterije niti za stadij I niti za stadij III.</li> </ul>

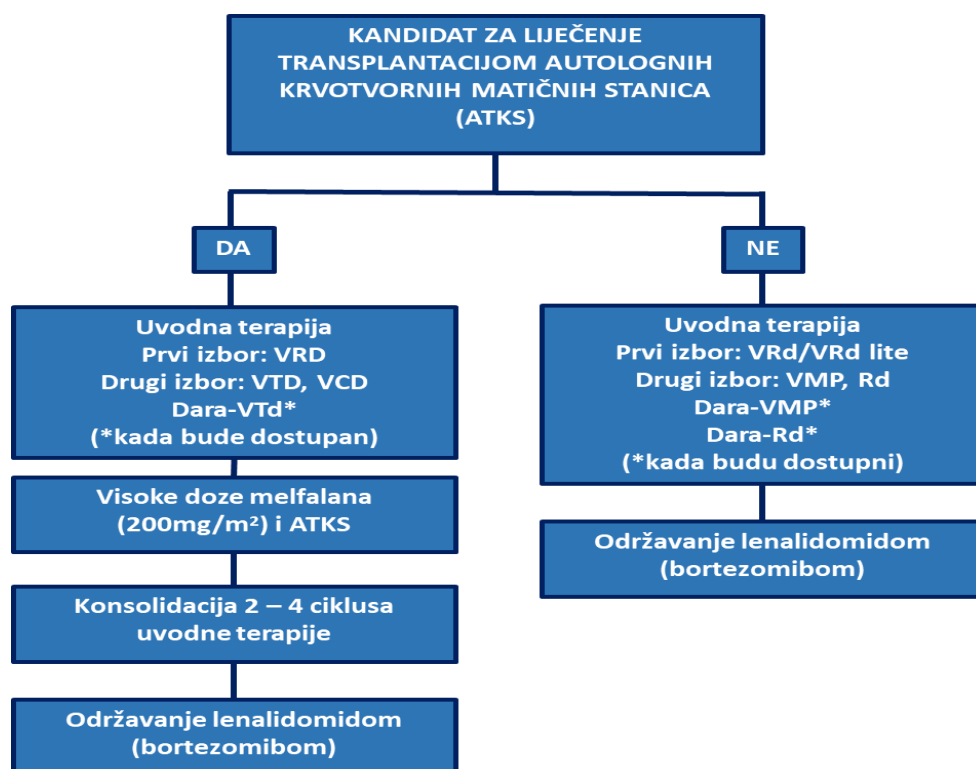
STADIJ III	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>\beta</math>2-mikroglobulin <math>\geq</math> 5.5 g/l</li> <li>● Povišen LDH</li> <li>● Citogenetski nalaz neke od mutacija t(4;14), t(14;16), del(17p)</li> </ul>
------------	---

## 2.5. Terapija

Liječenje multiplog mijeloma je složeno, kao i sama dijagnostika bolesti (1). Postojeće Hrvatske smjernice za liječenje multiplog mijeloma (MM) objavljene su u Biltenu Krohema 2017. godine (Bilten Krohema. 2017;9(1):3-13.). U međuvremenu su nastupila nova saznanja posebno o terapijskim opcijama MM-a, a u Hrvatskoj su postali lakše dostupni novi lijekovi za MM. Stoga je Radna skupina za multipli mijelom Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KROHEM izradila nadopunu Hrvatskih smjernica za liječenje bolesnika s multiplim mijelomom i srodnim bolestima plazma stanica, u suradnji s Referentnim centrom Ministarstva zdravstva za multipli mijelom i druge neoplastične poremećaje stanica koje luče imunoglobuline te Hrvatskim hematološkim društvom Hrvatskog liječničkog zbora 2021.godine (17). Važno je napomenuti da su mjernice za liječenje MM podijeljene u 4. kategorije. Kategorija I je za novodijagnosticirane MM planirane za liječenje autolognom transplatacijom krvotvornih matičnih stanica (ATKS), te kategorija za novodijagnosticirane MM koji nisu za liječenje ATKS (Tablica 4.). Kategorija III Liječenje bolesnika u 1. relapsu/progresiji bolesti (neovisno o tome jesu li liječeni transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica) (Tablica 5.) Kategorija IV Liječenje bolesnika u 2. i kasnijim relapsima/progresiji bolesti (Tablica 6.) (16). Važno je napomenuti da postoje dva pristupa liječenju kod novooboljelih od MM. Prvi pristup su oboljeli koji su kandidati za mijeloablativnu terapiju, visoke doze melfalana uz potpurnu ATKS, to podrazumijeva pacijente koju su mlađi od 70 godina i bez značajnih komorbiditeta. Drugi pristup liječenju su pacijenti koji zbog svoje dobi i težih komorbiditeta nisu kandidati za ATKS, tu se liječenje provodi konvencionalnom terapijom. U oba pristupa liječenju najvažniji lijek je bortezomib (1). Osobita budućnost u

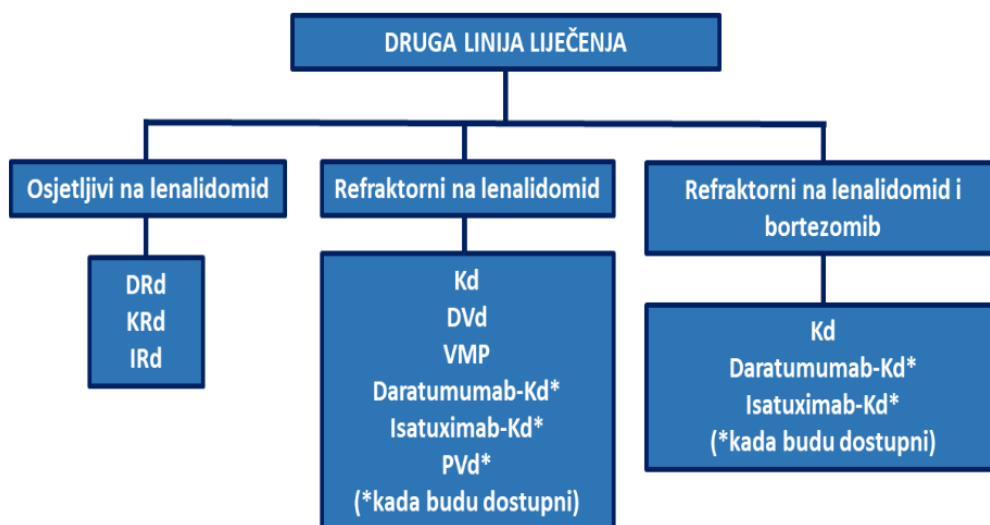
liječenju MM vidi se u imuno terapiji. Imuno terapija nudi nove linije terapije s lijekovima koji su učinkoviti i manje toksični od onih koji se koriste u intenzivnom liječenju (17). Unatoč značajnom napretku u liječenju multiplog mijeloma koji je doveo do dosad neviđenih stopa odgovora i preživljenja, multipli mijelom izrazito je zahtjevan i kompleksan u svojoj dijagnostici, a izlječenje za sada još uvijek nedostižno (14).

Tablica 4. Hrvatske smjernica za liječenje MM (16).



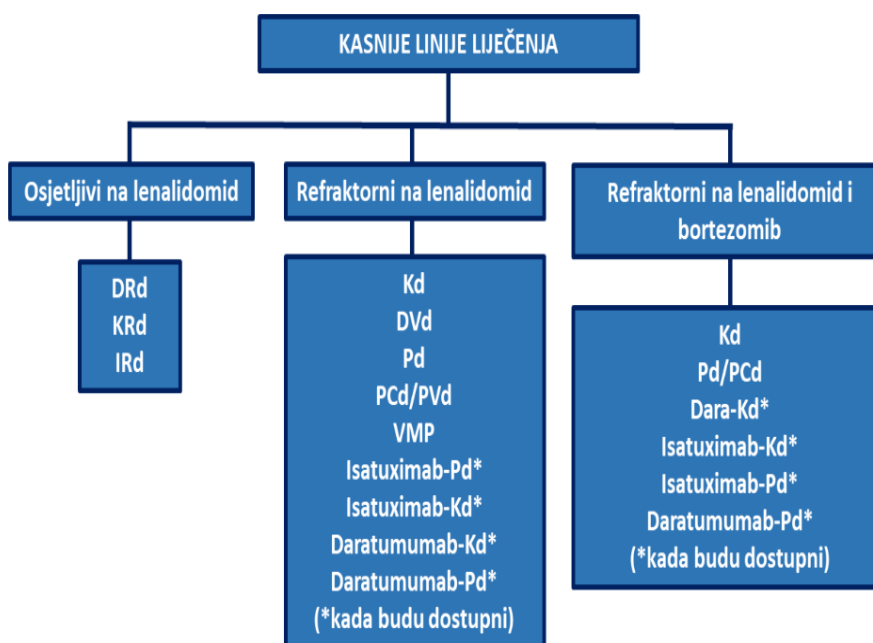
Bilten Krohema. 2021;9(1):3-13.)

Tablica 5. Hrvatske smjernice za liječenje MM (16).



Bilten Krohema. 2021;9(1):3-13.)

Tablica 6. Hrvatske smjernica za liječenje MM (16).



Bilten Krohema. 2021;9(1):3-13.)

### 3. SUVREMENI PRISTUP LIJEČENJU MULTIPLOG MIJELOMA

Suvremeni pristup liječenju multiplog mijeloma podrazumijeva upotrebu nove generacije lijekova a to su **inhibitori proteasoma** (karfilzomib, iksazomib), **imunomodulatorni lijekovi** (lenalidomid) te **monoklonska protutijela** (daratumumab) što je poboljšalo preživljavanje bolesnika s multiplim mijelomom (1).

#### 3.1. Monoklonska protutijela

Protutijela su proteini koje proizvodi imunološki sustav kao odgovor na antigenski podražaj. Invazija antigena stimulira imunološki odgovor: proliferaciju i diferencijaciju B limfocita u memorijskim stanicama i plazma stanicama koje su odgovorne za proizvodnju mnogih topivih protutijela protiv antigena. Strukturu antitijela karakteriziraju dvije temeljne regije vezna i efektorska domena. Strukturno imaju dva lanca jedan teški (H) i dva laka (L) lanca. U svakoj od varijabilnih regija postoje tri hipervarijabilne sekvence (CDR regije) koje daju molekularnu osnovu za specifičnost antitijela.. Svaki antigen uzrokuje stvaranje mnogo različitih antitijela; međutim, veliki je izazov bilo otkriće stanične linije koja se može kultivirati i može proizvesti jednu vrstu molekule protutijela (monoklonsko protutijelo) s visokim afinitetom prema specifičnom epitopu antigena koji se može koristiti u liječenju raka ili u drugim vrstama neizlječive bolesti. Monoklonska protutijela proizvode se tehnologijom rekombinantne DNA i mogu se klasificirati na nekoliko načina. Moguće je prepoznati četiri vrste monoklonskih antitijela:

1. Prva se proizvode mišja monoklonska protutijela (-momab): glavno ograničenje je imunogenost, 50-80% pacijenata javlja se HAMA odgovor (engl. Human AntiMouse Antibody), te time smanjuje terapijsku učinkovitost.
2. Kimerična monoklonska protutijela (-ximab): karakterizirana su mišjim dijelom i nekim segmentima ljudskog podrijetla, a dobivena su genetskom manipulacijom.
3. Humanizirana monoklonska protutijela (-zumab): dobivena su genetskom manipulacijom, CDR regije čine jedine segmente mišjeg podrijetla.

4. Ljudska monoklonska protutijela (-mumab): u potpunosti su izvedena iz ljudskih stanica, stoga imaju poboljšanu podnošljivost na višekratnu primjenu. S druge strane, imaju vrlo visoke troškove proizvodnje (17).

#### Daratumumab

Daratumumab, golo monoklonsko protutijelo, prvo je monoklonsko protutijelo usmjereno protiv antigena CD38. Uloga daratumumaba u liječenju MM-a dobro je utvrđena u više terapijskih smjerova, predvodeći put za razvoj drugih inhibitora koji ciljaju CD38. FDA ga je odobrila u studenom 2015., a EMA u svibnju 2016. za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom:

- U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u novodijagnosticiranih pacijenata koji nisu podobni za autolognu transplantaciju matičnih stanica i u bolesnika s relapsom ili refraktornim MM koji su prethodno primili barem jednu terapiju
- U kombinaciji s bortezomibom, melfalanom i prednizonom u novodijagnosticiranih bolesnika koji nisu prikladni za autolognu transplantaciju matičnih stanica;
- U kombinaciji s bortezomibom, talidomidom i deksametazonom u novodijagnosticiranih bolesnika koji ispunjavaju uvjete za autolognu transplantaciju matičnih stanica;
- U kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom u bolesnika koji su primili barem jednu prethodnu terapiju;
- U kombinaciji s pomalidomidom i deksametazonom u bolesnika koji su primili najmanje dvije prethodne terapije uključujući lenalidomid i inhibitor proteasoma;
- Kao monoterapija u bolesnika koji su primili najmanje tri prethodne linije terapije uključujući PI i imunomodulator ili koji su dvostruko otporni na PI i imunomodulator



Preporučena doza daratumumaba je 1800mg primijenjeno kao potkožna injekcija (u početku doza je bila 16 mg/kg tjelesne težine primijenjena u obliku intravenske infuzije što je imalo značajano više infuzijskih i/ili alergijskih reakcija). To je ljudsko IgG1k monoklonsko protutijelo (mAb) koje se veže na visoko eksprimirani CD38 transmembranski glikoprotein na površini MM stanica. Protein CD38 ima više funkcija, kao što je adhezija posredovana receptorom, aktivnost prijenosa signala i enzimsku aktivnost. Pokazalo se da je daratumumab snažan inhibitor in vivo i in vitro rasta tumorskih stanica koje eksprimiraju CD38 što dovodi do imunološki posredovane smrti tumorskih stanica kroz višestruke efektorske funkcije (17, 18). Daratumumab inducira apoptozu in vitro i modulira enzimsku aktivnost CD38, inhibirajući aktivnost ciklaze enzima i stimulirajući hidrolastičnu aktivnost (19, 20).

Nekoliko studija pokazuje citotoksično djelovanje daratumumaba i in vitro i in vivo. Doista, razine CD38 u prethodno liječenih MM pacijenata mogle bi djelovati kao biomarker odgovora na anti-CD38 mAb daratumumab (21). Daratumumab se primjenjuje intravenski, a sub cutana (pod kožu) formulacija je dostupna počevši od prosinca 2021. u dozi od 1800 mg, primjenjuje se samo u abdomen, jer primjena na drugim djelovima tijela nije istražena, primjenjuje se od 3-5 min. Može se primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima, ili sam, primjenjuje ga medicinska sestra, uz prethodnu premedikaciju odnosno lijekove koji smanjuju mogućnost reakcija koje lijek može izazvati, a dozu, kao i protokol primjene određuje liječnik (22,23). Isatuksimab je lijek koji također pripada skupini monoklonskih protutijela, no u Hrvatskoj nije odobren tj nije na listi HZZO-a za liječenje MM-a (32).

### **3.2. Imunomodulatorni lijekovi**

#### **Lenalidomid**

Lenalidomid, je imunomodulatorni lijek (IMiD), što znači da djeluje na način da modificira imunološki sustav. Glavna funkcija imunološkog sustava je zaštita tijela od bolesti i infekcija. Lenalidomid je pokazao da posjeduje mnogo mehanizama djelovanja koji mogu utjecati na preživljavanje mijeloidnih stanica. Direktno ubija ili zaustavlja rast mijelomskih stanica, blokira rast novih krvnih žila koje opskrbljuju mijelomske stanice kisikom i hranjivim tvarima

(anti-angiogeneza), pojačava imunološki odgovor na mijelomske stanice, sprječava nastajanje mijelomskih stanica u koštanoj srži, te mijenja proizvodnju kemijskih signala koji sudjeluju u rastu i opstanku mijelomskih stanica. Činjenica da djeluje na različite načine smatra se razlogom zbog čega je djelotvoran u borbi protiv multiplog mijeloma. Kao i drugi lijekovi za liječenje multiplog mijeloma, Lenalidomid je još djelotvorniji kada se daje zajedno s drugim lijekovima koji imaju različite, ali sinergične i komplementarne mehanizme djelovanja. Lenalidomid je kemijski srodan drugom imunomodulatornom lijeku koji se često koristi u liječenju multiplog mijeloma zvanom talidomid. Međutim, smatra se da je lenalidomid moćniji od talidomida i čini se da uzrokuje manje nuspojave od talidomida, što znači da pacijenti općenito lakše podnose lenalidomid (24). Daje se u obliku kapsule tj. tablete u ciklusima koji su pod nadzorom liječnika. Lenalidomid je derivat talidomida i najčešće se koristi u kombinaciji sa inhibitorima proteasoma i/ ili monoklonskim protutijelima (25). Lenalidomid se danas koristi u svim linijama liječenja tj. i kod novodijagnosticiranih i kod bolesnika s relaps/refraktornom bolesti.

### **3.3. Inhibitori proteasoma**

Proteasomi su veliki multikatalitički proteinski kompleksi koji razdvajaju stanične proteine u peptide. Postoje mnogi različiti oblici proteasoma koji se razlikuju u katalitički aktivnim podjedinicama, regulatornim podjedinicama i povezanim proteinima. Inhibitori proteasoma važna su skupina lijekova za liječenje multiplog mijeloma i limfoma stanica plaštene zone, a ispituju se i za druge bolesti (26). Proteasom je multienzimski katalitički kompleks koji se nalazi u jezgri i citoplazmi eukariotskih stanica koji je odgovoran za razgradnju ili obradu unutarstaničnih proteina. Inhibicija proteasoma dovodi do nakupljanja unutarstaničnih proteina, što rezultira smrću stanice (28). Bortezomib je prvi inhibitor proteasoma kojeg je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove. Karfilzomib (Kyprolis) i ixazomib (Ninlaro) nedavno su odobreni, a još je lijekova u razvoju. Dok je primarni mehanizam djelovanja inhibicija proteasoma, nizvodni događaji koji dovode do selektivne stanične smrti nisu posve jasni (26).

Karfilzomib je odobrila FDA 2012. Za razliku od bortezomiba, karfilzomib je ireverzibilni inhibitor proteasoma koji sadrži epoksiketon kao bojnu glavu, koji stvara kovalentnu vezu s treoninom na aktivnom mjestu proteasoma (26). Karfilzomib je pokazao superiornost u odnosu na prvu generaciju PI glede učinkovitosti i toksičnosti. Osobito je opisana izrazito niža incidencija polineuropatije u usporedbi s bortezomibom. Međutim, karfilzomib ima drugačiji profil toksičnosti, s više kardiovaskularnih nuspojava (27). Karfilzomib dobro prodire u stanice, ali ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Ima vrlo kratko vrijeme poluraspada od ~30 minuta i metabolizira se izvan jetre u neaktivne metabolite. To znači da karfilzomib ne ovisi o funkciji jetre i da su interakcije s hepatičkim lijekom neuobičajene. Ovo je suprotno od bortezomiba, koji se uglavnom metabolizira u jetri (27). Mnogobrojne studije se provode o adekvatnom doziranju Karfilzomiba. Daje se u obliku infuzije intravenski ( i.v.) u venu tijekom 10 do 30 minuta. Doza se izračunava na temelju bolesnikove tjelesne težine i visine. Ciklus liječenja traje četiri tjedna, a tijekom prva tri tjedna lijek se daje dva dana svakog tjedna. Nakon godinu dana preskaču se doze u drugom tjednu ako se kombinacija lijeka karfilzomiba i deksametazona primjenjuje s lenalidomidom ili daratumumabom. Liječenje treba trajati sve dok bolesnik ima koristi od njega. Ako se bolest pogorša ili se jave ozbiljne nuspojave, možda će biti potrebno prekinuti liječenje ili smanjiti dozu što je pod ingerencijom liječnika (40).

### **3.4. CAR-T stanična terapija**

Terapija stanicama s kimeričnim antigenskim receptorima odnosno CAR-T stanična terapija temelji se na genetskoj modifikaciji imunskih stanica pacijenta na način da mogu detektirati i napadati tumorske stanice (30). Od 18. 11. 2019. KBC Zagreb je ovlašten za provođenje terapije CAR-T stanicama (tisagenlecleucel – Kymriah® ) u odraslih bolesnika s difuznim B-velikostaničnim limfomom i B-ALL mlađih od 25 godina (29). Tisagenlecleucel je imunostanična terapija koja sadrži autologne T stanice genetički modificirane ex vivo koristeći lentivirusni vektor koji kodira anti-CD19 kimerični antigenski receptor (31). Procesom leukaferenze prikupljaju se stanice iz bolesnikove periferne krvi CAR-T stanice mogu biti izolirane iz T stanica krvi

bolesnika (autologne) ili iz T stanica drugog, zdravog donora (alogene). Jednom kada se izoliraju iz osobe, te T stanice se genetski modificiraju izražavajući specifičan CAR, odnosno u laboratoriju se proizvodi specifičan protein na površini stanica nazvan kimerični antigenski receptor ili CAR (engl. chimeric antigen receptor) koji je programira za vezanje na antigen koji je prisutan na površini tumora. Radi sigurnosti CAR-T stanice su projektirane tako da budu specifične za antigen koji se eksprimira na tumoru, ali se ne eksprimira na zdravim stanicama (32,34). Genetski modificirane T-stanice se u laboratoriju umnožavanju na milijune te se potom u obliku infuzije vraćaju nazad u tijelo, s namjerom da se i dalje nastave umnožavati u tijelu te uz pomoć projektiranog receptora detektirati samo maligne stanice i uništiti ih. CAR-T stanične terapije koje je do danas odobrila FDA ciljaju jedan od dvaju antigena na B stanicama, CD19 ili BCMA (34). Postoje mnog kliničke studije koje govore u prilog izvrsnosti Car-t stanične terapije. Vrlo značajan rezultat postignut je i u liječenju multiplog mijeloma. T stanice kimeričnog antigenog receptora (CAR) ciljaju antigen sazrijevanja B stanica (BCMA), koji se prvenstveno eksprimira na površini stanica multiplog mijeloma, a u kasnijoj fazi sazrijevanja i na zrelih plazma stanicama. Terapija je indicirana bolesnicima sa standardnim i visokim rizikom, koji su prethodno bili intenzivno liječeni i koji su primili nekoliko linija terapije. Značajan terapijski odgovor postignut je u oko 90% bolesnika od jako dobrog parcijalnog odgovora do duboke remisije (33). Važno je napomenuti da prije primjene CAR-T stanica treba primjeniti limfodeplecijsku terapiju čiji standard čine Fludarabin i Ciklofosamid, terapije se primjenjuje 4-7 dana prije infuzije CAR-T stanicama, svrha terapije je da se smanji broj T-limfocita te to dovodi do eliminacije citokina, i drugih procesa, a pospješuje djelotvornosti i dugovječnost CAR-T stanicama (33,34).

#### 3.4.1. Neželjene pojave CAR-T terapije

Najčešća nuspojava je sindrom oslobađanja citokina (CRS), gdje je prekomjerno oslobađanje citokina potaknuto aktivacijom T-stanica CAR, proliferacijom i pojačanim ubijanjem, što se očituje u širokom rasponu kliničkih simptoma kao što su vrućica, tahikardija i pireksija ili čak smrt. Tocilizumab,

monoklonsko protutijelo protiv IL-6 receptora, koje djeluje kao imunosupresiv, često se koristi za liječenje CRS-a. Osim CRS-a, sindrom lize tumora (TLS) česta je toksičnost nakon liječenja CAR-T stanicama. Zbog masovnog uništavanja malignih stanica, njihove stanične komponente se brzo oslobađaju, što dovodi do hepato i nefrotoksičnosti. Preklapajući se s CRS-om, TLS također može dovesti do srčane aritmije. Liječenje TLS-a stoga treba uključivati prevenciju srčanih aritmija kao i prevenciju bubrežne funkcije. Prevladavajuća nuspojava uključuje neurotoksičnost, koja se općenito povezuje s CRS-om. Kako CAR T-stanice također migriraju u cerebrospinalnu tekućinu, visoke razine citokina u mozgu mogu dovesti do afazije, delirija, napadaja i sinkope na primjer. Za liječenje neurotoksičnosti preferiraju se kortikosteroidi jer mogu proći krvno-moždanu barijeru. Nadalje, izvantumorski učinci na meti često se javljaju kada CAR-ciljani antigen nije eksprimiran isključivo na tumorima nego i na zdravom tkivu. Na primjer, aplazija B-stanica javlja se kao ciljani učinak izvan tumora budući da CD19 ciljane CAR-T stanice također eliminiraju CD19 pozitivne B-stanice. Međutim, aplazija B-stanica nakon CAR-T stanične terapije obično se dobro podnosi (29).

#### **4. IZAZOVI SESTRINSKE SKRBI ZA PACIJENTA SA MULTIPLIM MIJELOMOM**

Sestrinska skrb za hematološkog bolesnika tako i za pacijenta s MM-om vrlo je složena i kompleksna. Odavno je uvriježeno mišljenje da sestrinska skrb za pacijenta ne podrazumijeva samo skrb za vrijeme boravka u bolnici, već i period kada pacijent nije pod našom ingerencijom, te multidisciplinarni pristup skrbi. Uključivanje u skrb svih potrebnih profesija (radnih terapeuta, fizioterapeuta, psihologa, patronažne te palijativne skrb itd.....) promatrajući pacijenta sa svih aspekata, a njegova dobrobit u središtu našeg pristupa. Da bismo to postigli izuzetno je važna permanentna edukacija medicinskih sestara/tehničara, osviještenost društva o MM, uključivanje obitelji.

Da bismo govorili o adekvatnoj sestrinskoj skrbi, važna je prethodna procjena bolesnikova stanja na kojoj se temelji sestrinska skrb. Pacijentu se pristupa individualno, svaki pacijent je individua sama za sebe te mu se tako i pruža

skrb. Na temelju podataka dobivenih procjenom jedne od najčešćih sestrinskih dijagnoza pacijenata s MM su (Franković i sur. 2010) :

- Visok rizik za infekciju vezan uz neutropeniju
- Smanjena aktivnost vezana uz slabost, umor, malaksalost
- Visok rizik krvarenja vezan uz trombocitopeniju
- Oštećenje kože vezano uz toksični učinak kemoterapije i radioterapije
- Oštećenje sluznice usne šupljine vezano uz toksični učinak kemoterapije
- Promjene u izgledu tijela vezana za alopeciju i/ili kompresivne frakture kralježaka (gubitak visine)
- Nedostatna prehrana vezana uz promjene u gastrointestinalnom traktu i uz toksične učinke kemoterapije
- Bol vezana uz osnovnu bolest
- Neučinkovito sučeljavanje s bolešću vezano uz prognozu i liječenje (35).

Glavni ciljevi sestrinske skrbi kod pacijenata s MM su izostanak komplikacija i boli, postizanje i održavanje odgovarajuće prehrane, postizanje sposobnosti za samozbrinjavanje, suočavanje s liječenjem i prognozom bolesti, razumijevanje tijeka bolesti i načina liječenja (35). Važno je napomenuti da sestrinski ciljevi isto tako ovise o psihičkom i fizičkom stanju pacijenta s obzirom da je MM bolest starije životne dobi, tada vrlo važnu ulogu u skrbi pacijenta ima obitelj. Njihova uloga od iznimne je važnosti da bi skrb bila adekvatna.

#### **4.1. Visok rizik za infekciju vezan uz neutropeniju**

Cilj: prevencija infekcija, zapažanje pojava znakova infekcije

Preventivne mjere se provode radi spriječenja egzogenih (iz pacijentove okoline) i endogenih infekcija (fiziološka flora koja u stanju smanjene imunosti postaje patogena). Mjere prevencije infekcije uključuju: izolaciju bolesnika, opće mjere, primjena antimikrobnih lijekova i sterilna prehrana, a provode se kada je broj granulocita manji od  $0,5 \times 10^9/l$  se smještavanju u sterilne jedinice ili obrnute izolacije. Po principu smještaja u obrnute izolacije pacijent je sam u jednokrevetnoj sobi sa sanitarnim čvorom, dok medicinsko osoblje pri ulasku kod pacijenta nosi zaštitnu odjeću (masku, mantil, rukavice, kaljače i kapu). U sterilnim jedinicama pristup je još i stroži i tu se smještavaju najčešće pacijenti liječeni presađivanjem alogeničnih matičnih stanica. Svakodnevna higijena

pacijenta provodi se tuširanjem antiseptikom, toaleta usne šupljine antiseptikom, antimikotikom. U pacijenata sa velikom rizikom se uvode antibiotici poput ciprinola, te antimikotici poput flukonazola ili posakonazola. Sterilna prehrana kojom se nastoji ograničiti unos mikroba u pacijentov organizam i time spriječiti infekcija. Nužno je pratiti izgled kože u cijelosti, perianalnu regiju, nije rijetkost pojava abscesa. Pratiti izgled centralnog venskog katetera (CVK) zbog rizika infekcije, pridržavanje svih pravila asepsa pri rukovanju kateterom. Redovita toaleta se provodi jednom tjedno po potrebi i češće. Na tržištu postoji široki spektar obloga poput 2% chlorhexidine (CHG) koji se stavlja na ubodno mjesto centralnog venskog katetera kako bi se spriječila mogućnost infekcije. Infuzijski sistemi se mijenjaju svaki dan. Isto tako je nužno pratiti vitalne funkcije (temperaturu, tlak, saturaciju kisikom) pojava edema na ekstremitetima, bolove u cijelom tijelu, kašalj, iskašlj, kožne osipe, izgled i boju stolice, urina. Temperature > 38.5 °C koji nisu nastale nakon primjene transfuzije, postavlja sumnju na infekciju, nužno je uzeti nadzorne kulture u vidu hemokultura, urinokulture, koprokulture, briseve nosa i ždrijela itd. Uvode se antibiotici. Antimikotici te korekcija ovisno o mikrobiološkom nalazu izolata. Važno je znati da primjena kortikosteroida može oslabiti normalnu reakciju tijela na infekciju, te je nužno detaljno praćenje pacijenta koji je pod sestrinskim nadzorom. Konačan ishod je da pacijent sam zna prepoznati znakove i simptome infekcije, pridržavajući se svih pravila da do infekcije ne dođe, a ukoliko i dođe da ih sam rano zna prepoznati (35).

#### **4.2. Smanjena aktivnost vezana uz slabost, malaksalost, umor**

Cilj je podnošenje normalnih tjelesnih aktivnosti. Da bismo postigli održavanje normalne tjelesne aktivnosti moramo voditi brigu o bolesnikovoj snazi, te fizičkoj i emocionalnoj energiji da nebi bila narušena. Bolesniku se pristupa individualno poštujući njegov uobičajni dnevni ritam obaveza i navika. Redoviti odmor i san osnova su za povećanje snage. Potrebno se procijeniti stupanj bolesnikove izdržljivosti te savjetovati prekid aktivnosti u ranim fazama umora. Između aktivnosti osigurati češće stanke. Ishod je da bolesnik podnosi uobičajne dnevne aktivnosti, izbjegava aktivnosti koje dovode do umora i malaksalosti, te si sam raspodijeli aktivnosti kroz dan, drži se

pravilnog rasporeda spavanja i odmora, održava fizičku snagu laganim vježbama. Obitelj je uključena u pomaganje bolesniku (35).

Kod oboljelih od MM tjelesna aktivnost je iznimno bitna i važna jer poboljšava kvalitetu života, ublažuje učinke bolesti te djeluje protiv nuspojava izazvanih terapijom i stabilizira stanje pacijenta. Kako se MM najčešće liječi inovativnim lijekovima, visokodoznom kemoterapijom i/ili transplatacijom matičnih stanica, a svaka od tih metoda može prouzročiti popratne pojave, koju tjelesna aktivnost može spriječiti ili umanjiti. Kako bi se stabilizirala tjelesna kondicija, treba zadržati mišićnu masu i mišićnu snagu, čemu vježbanje izravno koristi. Redovitim vježbanjem poboljšava se funkcija pluća, čime smanjujemo rizik od razvoja upale pluća. Očekuje se i pozitivan utjecaj na iscrpljenost, mučninu i druge nuspojave izazvane kemoterapijom. Važno je znati da tjelesna aktivnost znači golemu dobrobit ne samo za tijelo, nego i za psihičko zdravlje i društveni život (36).

### **4.3. Visok rizik za krvarenje vezan uz trombocitopeniju**

Cilj je prevencija krvarenja. Intenzivna primjena kemoterapije uzrokuje aplaziju koštane srži te posljedično dovodi do trombocitopenije, granulocitopenije i anemije. Tijekom tog perioda pacijentu je potrebno potpuno transfuzijsko liječenje. Svakodnevno se prati krvna slika (eritrociti, trombociti, hemoglobin, hematokrit) da bi se procijenila opasnost od krvarenja. Kod bolesnika s teškom trombocitopenijom potrebno je pratiti izgled kože, sluznice, izlučevina, te bolesnikovo mentalno stanje. Trombociti manji od  $20 \times 10^9/l$  predstavljaju visok rizik za krvarenje. Pratiti mogućnosti epistakse, pojavu petehija, melene, hematemeze, hematurije. Potrebno je izbjegavati nepotrebne traume, intramuskularne injekcije, kateterizaciju mjehura, te klizmu. Dok je rizik krvarenja povećan pacijent mora mirovati, te se primjenjuje nadoknada krvnih pripravaka ukoliko za to postoji medicinska indikacija. Pacijentu savjetujemo korištenje mekih četkica, električnih aparata za brijanje, njega kože hidratantnim neutralnim kremama, njega usana melemom i sl. Konačan ishod je da se pacijent pridržava naučenih činjenica, izbjega situacije koje ga dovode do naprezanja, kao i korištenje oštih predmeta, te prati izgled svoje kože, izlučevina, i ukoliko uoči promjene prijavi osoblju (35,37).



#### **4.4. Oštećenje kože vezano uz toksični učinak kemoterapije i radioterapije**

Cilj nam je održati kožu neoštećenom. Koža, kao najveći organ na tijelu ima ulogu da zaštiti naše tijelo od svih vanjskih utjecaja. Primjena visoke doze kortikosterioda, kemoterapije i zračenje dovodi do njezinog oštećenja, a upravo su oštećenje kože ili sluznice ulazna vrata za infekciju osobito u neutropeničnih pacijenata. Iz gore navedenih razloga bitno je pravilno njegovati kožu, izbjegavati parfeme, pudere i druge kozmetičke pripravke koji dodatno izazivaju isušenja i iritacije. Traume kao što su trljanje, grebanje, primjena adhezivnih traka i ekstremnih temperatura (termofor, led). te izlaganje suncu. Zračenje oštećuje kožu, nastaju toksični učinci odmah nakon zračenja, eritem kože. Kožu je potrebo njegovati blagim sapunima, neutralnim kremama, nositi pamučnu odjeću. Konačan ishod je da pacijent održava integritet kože, te kožu neoštećenom, svakodnevno nas obavještava o promjenama na koži, ima kratke nokte i provodi svakodnevnu toaletu kože (35, 37).

#### **4.5. Oštećenje sluznice usne šupljine vezano uz toksični učinak kemoterapije**

Cilj nam je održati usnu šupljinu neoštećenom. Mukozitis ili oštećenje sluznice usne šupljine nastaje kao posljedica primjene kemoterapije ili zračenja. Mukozitis uključuje pojavu enantema, erozija, upale i ulceracije na sluznici. Bol, infekcija i krvarenje najčešće su posljedica mukozitisa. Bol koje se pojavljuje značajno utječe na konzumiranje hrane tj. žvakanje i gutanje. Potrebno je svakodnevno procjenjivati usnu šupljinu, a u tu svrhu rabi se ljestvica za procjenu stupnja mukozitisa, skala Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) čini kombinaciju objektivnih promjena (ulceracije, edem, krvarenja) sa funkcionalnim činjenicama (uzimanje hrane) (Tablica 6).

Pravilnom higijenom, a i tretiranjem usne šupljine (ledom) pri primjeni visokih doza kemoterapije može se utjecati na prevenciju mukozitisa. Osobito kod pacijenta kod kojih se planirana transplantacija u prijetransplantacijskoj obradi obavezno je posjećivanje stomatologa zbog što manjih komplikacija pri nastupanju mukozitisa. Preporuča se uzimanje mekih četkica, izbjegavanje

komercijalnih alkoholnih sredstava za ispiranje usne šupljine, korištenje zubnog konca i sl. Tretiranje usne šupljine odnosno svakodnevna toaleta se provodi različitim sredstvima koja su danas dostupna na tržištu poput antiseptika, antimikotika u obliku gela, tekućem obliku. Zbog boli primjenjuje se analgezija prema odredbi liječnika, koja se isto tako svakodnevno procjenjuje i prati. Prehrana se daje u tekućem ili kašastom obliku, a moguća je i venska primjena prehrane zbog visokog stupnja mukozitisa. Konačan ishoda je da bolesnik primjenjuje stečena znanja za prevenciju mukozitisa, redovitom toaletom usne šupljine, koristi različite antiseptike, antimikotike za toaletu, uzima preporučenu hranu, sterilnu, bez začina, negazirana pića i obavještava nas o prvim znacima pojavnosti mukozitisa (35,38).

Tablica 6. Tablica WHO za određivanje težine oralnog mukozitisa (38).

STUPNJEVI	KLINIČKA SLIKA
0.	Nema mukozitisa
1.	Eritem i osjetljivost sluznice
2.	Ulkusi, mogućnost uzimanja krute hrane
3.	Ulkusi, mogućnost uzimanja tekuće hrane
4.	Ulkusi, nemogućnost uzimanja hrane

#### **4.6. Promjene u izgledu tijela vezane uz alopeciju i/ili kompresivne frakture kralježaka (gubitak visine)**

Cilj je pozitivan stav o svom tijelu tj. gubitku kose. Kosa odnosno vanjski izgled je bitna stavka svakom čovjeku bio zdrav ili bolestan, gubitak kose je traumatično iskustvo i zahtjeva potporu zdravstvenog osoblja tako i obitelji. Od iznimne važnosti je edukacija bolesnika i unaprijed znanje bolesnika da citostatska terapija dovodi do alopecije da se sam pacijent kao i članovi obitelji psihički mogu pripremiti na to. Od pomoći je da se prije gubitka kose nabavi vlasulja koja je izrađena prema želji pacijenta. Treba imati da umu da žene mnogo teže podnose gubitak kose, jer je dio identiteta svake osobe. Isto tako važno je sugerirati nošenje marama ili kape kao i činjenica da ponovno kosa može izgubiti svoju kvalitetu i izgled. Potpora društva, obitelji pomaže u

izgradnji pozitivnog stava o svom izgledu, isto tako izražavanje svojih osjećaja i prihvaćanje činjenice da je alopecija sastavni dio procesa liječenja Promjene u izgledu tijela kod pacijenata oboljelih od MM vezane su isto tako uz kompresivne frakture kralježaka i gubitak tjelesne visine. Sestrinska skrb je usmjerena na edukaciju bolesnika o korištenju svakodnevnih pomagala kao što su ortoza, štake, hodalica. Izbjegavati nagle pokrete, nošenje tereta većeg od 2 kg, adekvatna obuća i sl. Verbalizirati svoje osjećaje vezane uz promjenu izgleda i prihvatiti činjenicu da je promjena izgleda sastavni dio bolesti (35).

#### **4.7. Nedostatna prehrana vezana uz promjene u gastrointestinalnom traktu i uz toksične učinke kemoterapi**

Cilj je spriječiti mučninu/povraćanje prije, za vrijeme i nakon primjene kemoterapije, te održavanje tjelesne mase pacijenta. Mučnina, povraćanje, mukozitis, zračenje, dovode do disfunkcije gastrointestinalnog trakta uz psihičko promijenjeno stanje pacijenta ima za rezultat manji unos hrane ili odbijanje hrane. Nužna je profilaktička primjena propisanih antiemetika i poticanje uzimanja hrane, uz dogovor s dijetetičarom nerijetko se sastavlja individualizirani plan prehrane u koje nastojimo ispoštovati bolesnikove želje i nutritivnu komponentu koja je nužna kod neutropenične prehrane. Bitna je edukacije o toaleti usne šupljine i važnosti održavanja svakodnevne higijene. Pacijentu nije na odmet ponuditi količinski manje, ali češće obroke, hladna jela (nemaju miris) bogata proteinima i vitaminima. Ukoliko uz sve napore pacijent i dalje gubi na tjelesnoj masi prelazi se na parenteralne pripravke koji su bogati proteinima, ugljikohidratima i mastima. Važno je napomenuti da je vaganje pacijenata svakodnevno važno kako bi se pratila kilaža pacijenta, ali nam je pokazatelj i drugih vrijednosti kao npr. preopterećenosti pacijenta volumenom tekućine. Konačan rezultat je da pacijent sam prepozna koje namirnice mu odgovaraju, a koje ne. Svjestan je važnosti uzimanja hrane i ulogu koju ona ima u njegovom oporavku. Sterilna prehrana je prehrana koja je toplinskim postupkom sterilizirana, te ona ima dvostruku svrhu smanjiti unošenje mikroorganizama u bolesnikov organizam i onemogućuje nastanak alimentarnih infekcija. Hrana koja je prethodno pripremljena poslužuje se u posudama koje podnose visoku temperaturu i pokrivaju aluminijskom folijom.

Sve se stavi u zagrijanu pećnicu na 250 C tijekom 20 minuta, te se hrana poslužuje odmah nakon sterilizacije, a pacijent u sobi skida aluminijsku foliju neposredno prije jela. Tijekom uzimanja sterilne prehrane pacijent nesmiije: piti vodu iz vodovoda, jesti svježe voće i povrće, piti gazirana pića, jesti začinjenu hranu, mliječne proizvode koji sadrže bakterijske kulture. Dopušteno je konzumiranje kupovne negazirane vode iz boce, voće i povrće iz konzerve, grickalice koje se preporučuju u manjim pakiranjima, namaz od sira, mesni naresci i ribe iz konzerve, pasterizirani sokovi od voća i povrća, pasterizirano mlijeko i slično (35, 39).

#### **4.8. Bol vezana uz osnovnu bolest**

Cilj je olakšati bolnost. Infiltracija tumorskih stanica izaziva niz nepovoljnih simptoma. Bol je jedna od najčešćih. Čest je problem bol izazvana infiltracijom abdominalnih organa, limfnih čvorova, kostiju i zglobova. Promjena položaja sprječava izazivanje nepotrebnih bolova, izbjegavaju se nagli pokreti, koriste se mekane potpore poput jastuka, kod intenzivnih bolova koji su zapravo i najčešći primjenjuju se propisani analgetici. Važno je svakodnevno procjenjivati bol, kao i nakon primjene analgetika evaluirati, te po potrebi primjeniti drugi analgetik ukoliko prethodni nije djelotvoran. Strah od boli često kod bolesnika izaziva uznemirenost i smanjenu toleranciju na bol, tu je važna uloga medicinske sestre i psihološka podrška da razumijemo pacijenta da je bol stvarna te da ćemo mu pomoći pri uklanjanju iste. Potrebno je procjenjivati značajku boli, lokaciju, kvalitetu, učestalost i njezino trajanje. Analgetici se mogu primjenjivati peroralno, venski ili subkutano (pod kožu), ukoliko se primjenju pod kožu bitno je koristiti igle za istu primjenu, očuvati kožu neoštećenom zbog sklonosti oštećenjima i hematomima, a time i infekcijama. Bolesnici s osteozomama, najčešće u mijelomu, trebaju izbjegavati dizanje teškog tereta i teških predmeta. Ako je kralježnica teže oštećena trebaju pri vertikalizaciji nositi ortoza, tzv. korzet. Masovno stanično uništenje, izazvano kemoterapijom povećava razinu mokraćne kiseline i bolesnike izlaže opasnosti od stvaranja bubrežnih kamenaca. Stoga je bitno unostiti dovoljno tekućine (37).

#### **4.9. Neučinkovito suočavanje s bolešću vezano uz liječenje i prognozu bolesti**

Cilj je uspješno suočavanje s liječenjem. Bolesnici s malignim bolestima često osjećaju strah, tjeskobu, usamljenost skloni su depresivnom raspoloženju. Dobro educirana medicinska sestra/tehničar, svojim znanjem i sposobnostima može utjecati na pacijenta. Objašnjavajući što se pacijentu daje od terapije, moguće nus pojave terapije, što kod pacijenta ulijeva osjećaj povjerenja i sigurnosti. Medicinska sestra može biti osoba od povjerenja bolesniku i pomaže bolesniku da mobilizira svoje obrambene snage kako bi se nosili s emocionalnim i fizičkim stresom. S konačnim ciljem da pacijent sudjeluje u svom liječenju, verbalizira svoje osjećaje i uspješno se nosi sa svojom dijagnozom i liječenjem (37).

#### **4.10. Izvanbolnička skrb za pacijente sa MM**

Većina bolesnika da mi mogla brinuti o sebi u okruženju svog doma, prvenstveno mora razumijeti svoju dijagnozu i promjene koje se događaju. Važno je napomenuti da je bitno i psihičko i fizičko stanje bolesnika i uključivanje obitelji u proces edukacije. Edukaciju provodi medicinska sestra, a usmjerena je za upoznavanje patofizioloških promjena onih osnovnih, simptoma bolesti kao i mogućih komplikacija. Članovi obitelji i bolesnici uglavnom usvoje određena znanja, no potrebna im je pomoć medicinske sestre kroz različite oblike izvanbolničkog zbrinjavanja: dnevne bolnice, kućnu njegu, patronažnu djelatnost. Važno je naglasiti da zbrinjavanje pacijenta kada nije pod bolničkom njegom isto tako treba održati kontinuitet i kvalitetu. Veliki broj pacijenata sa MM, kada su klinički stabilno, ali zahtijevaju krvne pripravke ili parenteralne antibiotike, mogu lijekove primati i u dnevnoj bolnici, kao i cikluse kemoterapije, te se ovaj pristup nastoji što više popularizirati, s ciljem održanja što kvalitetnijeg života oboljelih od MM kao i članova obitelji. U dnevnoj bolnici pacijenti dobivaju zdravstvenu, socijalnu, psihološku i rehabilitacijsku skrb. Dolaze na redovite kontrole hematologa, kontroliraju svoju bolest, rade dijagnostiku koja prati tijek bolesti, poput vađena krvi, punkcije koštane srži i već spomenute kemoterapije. Dobivaju daljnju per os terapiju koju nastavljaju sami piti u svom domu, te edukaciju od

strane medicinske sestre o načinu konzumiranja lijekova, te važnosti pridržavanja svih uputa vezanih za samu bolest kao i preporuke.

## 5. ZAKLJUČAK

Multipli mijelom, baš kao i svaka maligna hematološka bolest, u svojoj dijagnostici i liječenju izuzetno je kompleksna i složena, liječenje dugotrajno i teško kako za samog bolesnika, tako i za zdravstveno osoblje koji skrbi za oboljelog, a gdje pojavnost letalog ishoda nije rijetkost. MM je bolest starije životne dobi, no sve češće bilježi porast i kod mlađih osoba. Usprkos dugotrajnom liječenju, MM je neizlječiva bolest sa visokom stopom smrtnosti. Zadnjih desetak godina u liječenju mijeloma dogodila se velika revolucija dolaskom na tržište nove generacije lijekova kao što su inhibitori proteasoma, monoklonska protutijela te imunomodulatorni lijekovi, široka primjena transplantacije krvotvornim matičnim stanicama uvelike je poboljšala ishode liječenja, utjecala na poboljšanu kvalitetu života te samim time i prolongirala životni vijek oboljelih. Prethodno spomenuta nova generacija lijekova, te CAR-t stanična terapija su temelj sadašnjosti i budućnosti liječenja koja svakim danom bilježi bolje rezultate, te mnogobrojnim istraživanjima i studijama nastoji se poboljšati i u konačnosti rezultirati boljim ishodima u liječenju. U liječenju MM neizostavna je sestrinska skrb, kvaliteta i doprinos sestrinske skrbi su ravnopravne liječničkoj skrbi. Sestrinstvo kao profesija se u potpunostila razvila u skrbi za hematološkog bolesnika, shvaćajući da permanentna edukacija medicinskih sestara i tehničara mora biti imperativ u skrbi. Multidisciplinarna komponenta, holistički pristup su temelj današnje sestrinske skrbi, te djelovanje na svim razinama sestrinske skrbi koja brine za oboljelog od MM.

## **6. ZAHVALA**

Posebna zahvala mentoru, doc.dr.sc. Josipu Batiniću na želji, volji, htjenju i pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, roditeljima, bratu i sestri na nesebičnoj podršci i razumijevanju tokom studija, bili ste moj vjetar u leđa kada usporim i moja mirna luka u svim neverama u kojima sam se znala naći.

Zahvala mom suprugu Dariu i kćerkici Niki na svakom proživljenom trenutku zajedno tokom studija, te neizmjerne radosti i miru koji mi pružate.



## 7. LITERATURA

1. Batinić J. Multipli mijelom, Pliva zdravlje, 2022. [pristupljeno 17.07.2023.]. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/36687/Multipli-mijelom.html>
2. Labar B, E. Heupmann i suradnici: Hematologija, Školska knjiga Zagreb, 2007.
3. Nemet D. Multipli mijelom. Cybermed. 2012. [pristupljeno 18.07.2023.]. Dostupno na [https://www.cybermed.hr/clanci/multipli\\_mijelom](https://www.cybermed.hr/clanci/multipli_mijelom)
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; c2023. Međunarodni dan multiplog mijeloma; c2023. [pristupljeno 27.08.2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/medunarodni-dan-multiplog-mijeloma/>
5. Monoklonalna gamapatija neodređene važnosti (MGUS) [Internet] [pristupljeno 10.08.2023.] Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=17680>
6. Kuehi W.M, Bergsagel P.L: Molekular patogenesisi of multiple myeloma and its permaligant precursor. J Clin Invest 2012; 122 (10): 3456-63
7. Rajkumar S.V, Dimopoulos M.A, Palumbo. International Myeloma Working Group update criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15: 538-48.
8. Sambol K, Cikač T. Dijagnostički i Terapijski pristup bolesniku s multiplim mijelomom - prikaz bolesnika. Medica Jadertina 2018; 48 (4): 257-67.
9. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23: 3412.
10. Kyle R.A, Remstein E.D, Therneau T.M, Dispenzieri A, Kurtin P.J, Hodnefield J.M i sur. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med. 2007; 356 (25): 2582-90.
11. Rodriguez-Otero P, Paiva B, San-Miguel JF. Roadmap to cure multiple myeloma. Cancer Treat Rev. 2021; 100: 102284.
12. Silberstein J, Tuchman S, Grant S.J. What is multiple myelom? JAMA. 2022; 327 (5): 497.
13. Cowan A.J, Green D.J, Kwok M. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. JAMA. 2022; 327 (5): 464–77.

14. Rajkum V. Myeloma today: Disease definitions and treatment advance. *Am J Hematol.* 2016; 191 (1): 90-100.
15. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33 (26): 2863-9.
16. Bašić-Kinda S, i sur. Nadopuna hrvatskih smjernica za liječenje multiplog mijeloma. *Bilten Krohema*, 2021; 13 (2): 26–32.
17. De Luca F, Allegra A, Di Chio C, Previti S, Zappalà M, Ettari R. Monoclonal Antibodies: The Greatest Resource to Treat Multiple Myeloma. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24 (4): 3136.
18. D'Agostino M, Innorcia S, Boccadoro M, Bringhen S. Monoclonal antibodies to treat multiple myeloma: A dream come true. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 24 (5): 8192.
19. Overdijk M.B, Verploegen S, Bogels M.E, Lammerts van Bueren J.J, Mutis T, Groen R.W i sur. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *mAbs* 2015; (7): 311–21.
20. D'Agostino M, Innorcia S, Boccadoro M, Bringhen S. Monoclonal Antibodies to Treat Multiple Myeloma: A Dream Come True. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21 (21): 8192.
21. De Weers M, Tai Y.T, Van der Veer M.S, Bakker J.M, Vink T, Jacobs D.C.H. I sur. Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors. *J Immunol* 1 February 2011; 186 (3): 1840–8.
22. Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs.* 2018; 32 (5): 425-40.
23. Priručnika za oboljele od multiplog mijeloma [internet],[pristupljeno: 18.08.2023.] Dostupan na: [https://mijelom.hr/wp-content/uploads/G2018/08/Revlimid\\_Infoquide\\_TValkovic\\_2018-update.pdf](https://mijelom.hr/wp-content/uploads/G2018/08/Revlimid_Infoquide_TValkovic_2018-update.pdf)
24. Abe Y, Ishida T. Immunomodulatory drugs in the treatment of multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol.* 2019; 49 (8): 695-702.
25. European Medicines Agency. EMA Europa [internet]. Amsterdam; Revlimid -European Medicines Agency; 2020 [pristupljeno: 27.08.2023.]. Dostupno na:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/revlimid-epar-medicine-overview\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/revlimid-epar-medicine-overview_hr.pdf)

26. Fricker LD. Proteasome Inhibitor Drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020; 60: 457-76.

27. Groen K, Van de Donk N, Stege C, Zweegman S, Nijhof I.S. Carfilzomib for relapsed and refractory multiple myeloma. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 2663-75.

28. Moreau P, Mateos M.V, Berenson J.R. Once weekly versus twice Weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncol.* 2018;19 (7): 953–64.

29. Car-t stanice, [pristupljeno 22.08.2023.] Dostupno na: <https://www.kbc-zagreb.hr/lijecenje-autolognim-car-t-stanicama.aspx>

30. Haslauer T, Greil R, Zaborisky N, Geisberger R. CAR T-Cell Therapy in Hematological Malignancies. *Int J Mol Med Sci.* 2021; 22 (16): 8996.

31. Krmpotić K. Primjena CAR-T stanica u genskoj terapiji liječenja tumora [Završni rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet; 2018 [pristupljeno 29.08.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:908709>

32. Mijelom CRO, [pristupljeno 24.08.2023.] Dostupno na <https://mijelom.hr/sto-je-mm-2/novi-lijekovi/>

33. Družinić V. Izazovi sestrinstva u skrbi za bolesnika liječenog CAR-T stanicama [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2020 [pristupljeno 08.09.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:407368>

34. Radić- Kriško D, Dragičević D. CAR-T stanična terapija - mali dio sadašnjosti i veliki potencijal za budućnost. *Medix.* 2022; 155: 93-7.

35. Franković S, i sur. Zdravstvenja njega odraslih, Medicinska naklada, Zagreb 2010.

36. Mijelom CRO. [Internet]. Zagreb - Sarajevo: Mijelom CRO; c2022 [pristupljeno 16.08.2023]. Multipli mijelom, Tjelesna aktivnost i sport, Zajedničko drugo dopunjeno izdanje. Dostupno na: <https://mijelom.hr/wp-content/uploads/2022/04/Multipli-mijelom-Tjelesna-aktivnost-i-sport-2022.pdf>

37. Franković S. i sur. Zdravstvena njega onkoloških bolesnika - nastavni tekstovi, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Studij sestrinstva, 2009.
38. Papas A.S, Clark R.E, Martuscelli G, O'Loughlin K.T, Johansen E, Miller K.B. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003; 31: 705-12.
39. Družinić V. Prehrana osoba sa zloćudnim tumorom krvotvornog sustava, Rijeka 2008.
40. European Medicines Agency, EMA Europa [internet] Amsterdam; Kyprolis - European Medicines Agency: 2020 [pristupljeno 04.09.2023.] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kyprolis-epar-medicine-overview\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kyprolis-epar-medicine-overview_hr.pdf)
41. Rajkumar S.V, Harousseau J.L, Durie B. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011; 117: 4691–5.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 14. siječnja 1988 u Karlovcu, gdje živim i danas. U Karlovcu završavam svoje osnovno školsko obrazovanje, te srednje školsko obrazovanje općeg smijera u Medicinskoj školi Karlovac. Potom upisujem Zdravstveno veleučilište u Zagrebu smjer sestrinstvo na kojem sam diplomirala 2010. godine. Zapošljam se u Kliničkom bolničkom centru Zagreb 2012. godine na Klinici za kirurgiji, gdje provodim 1 godinu radeći na odjelu Plastično-rekonstruktivne kirurgije i kirurgije dojke. Od 2013. godine radim na Klinici za unutarnje bolesti, na Zavodu za hematologiju na kojoj radim kao voditelj tima sve do danas. Potom 2021. upisujem diplomski studij sestrinstva na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Često sudjelujem na stručnim kongresima i sastancima kao aktivni predavač, te kao suautor. Udana sam i majka djevojčice Nike.