

17 PROFYLAXE INFEKČNÍCH KOMPLIKACÍ

Infekční komplikace jsou zdrojem signifikantní morbidita a mortality pacientů s mnohočetným myelomem. Při tvorbě tohoto textu byly jako základní premisy využity doporučení NCCN [NCCN, 2011], ECIL [Maertens, 2011], doporučení vytvořená skupinou CELL pro Českou republiku [Ráčil, 2011] a v neposlední řadě doporučení EBMT pro pacienty po transplantacích [EBMT/CIBMTR, 2009]. Pro detaily doporučujeme prostudování těchto základních textů. Důvody pro vysokou incidenci infekcí u pacientů s mnohočetným myelomem jsou velmi podrobně popsány v článku Nucciho v časopise *Clinical Infectious Diseases* 2009 [Nucci, 2009].

17. 1 Antibakteriální profylaxe

Nejčastějšími infekcemi, které postihují pacienty s MM, jsou infekce bakteriální. Nejčastěji jde o infekce respiračního traktu, především pneumonii. Antibakteriální profylaxe se proto nabízí jako jedno ze základních opatření. U pacientů s MM však rutinní antibakteriální profylaxe není indikována, s výjimkou pacientů po autologní transplantaci (ACST), kdy je očekávané období neutropenie delší než 7 dní. Zde je pak možné podat profylaxi fluorochinolonovými antibiotiky s přihlédnutím k aktuální epidemiologické situaci na daném pracovišti. S rostoucím množstvím polyrezistentních gramnegativních kmenů je pravděpodobné, že význam chinolonové profylaxe bude do budoucna klesat. Příklady jednotlivých režimů jsou uvedeny v tabulce 17. 1.

17. 2 Antimykotická profylaxe

Antimykotická profylaxe je opět v případě MM vyčleněna pouze pro pacienty, kteří podstupují ASCT. Zde při očekávané neutropenii a mukozitidě je standardně doporučována profylaxe flukonazolem. Preventivní podání antimykotik lze v případech mimo ASCT zvážit u pacientů se slizniční mykózou při podávání steroidů. Profylaxe pneumocystové pneumonie má své místo zejména u pacientů léčených dlouhodobě vyššími dávkami steroidů (nad 20 mg prednisonu po déle než 4 týdny nebo ekvivalent podle doporučení NCCN) a u pacientů po ASCT, kde NCCN doporučuje profylaxi 3–6 měsíců po ASCT. Individuálně lze samozřejmě tuto profylaxi zvážit i u jiných pacientů s MM.

17. 3 Antivirová profylaxe

Protivirová profylaxe se týká především pacientů léčených všemi inhibitory proteazomu (bortezomibem, carfilzomibem, ixazomibem) a pacientů po ASCT. Při této léčbě je nutná profylaxe acyklovirem nebo valacyklovirem s ohledem na vysoký výskyt herpes zoster. Dávkování acykloviru je v tomto případě předmětem výzkumu, podle prací z brněnského pracoviště lze efektivně snížit dávku acykloviru až na 200–400 mg 1krát denně [Pour, 2009; Minařík, 2012]. V případě profylaxe valacyklovirem obvykle postačuje dávka 500 mg 1krát denně. Po autologní transplantaci je podle doporučení NCCN doporučena profylaxe acyklovirem po dobu minimálně 1 měsíce, podle EBMT minimálně do příhojení štěpu. Na našem pracovišti dodržujeme podávání

Tab. 17. 1 Přehled možných profylaktických a léčebných antimikrobiálních režimů

| Infekce | Profylaxe | Léčba |
|---------------------------------|--|--|
| Bakteriální | | |
| Neutropenický (u MM pouze ASCT) | Fluorochinolon (ciprofloxacin 500 mg 2 x D) | Širokospektrý penicilin (protipseudomonádový – nejčastěji Pip/Tazo, Cefepim monoterapie) |
| Fungální | | |
| Neutropenický ASCT | Flukonazol 400mg D | Dle situace |
| Pneumocystis jirovecii | TMP-SMX* 960 mg 2 x D 2 dny v týdnu | TMP-SMX* 100 mg/kg i. v. rozdělit do 4 dávek 21 D |
| Virová (PI) | | |
| Herpes simplex | Acyclovir 400 mg 1–2 x D Valacyklovir 500 mg 1xD | Acyclovir 500 mg 3 x D i. v., acyclovir 400 mg 5 x d 7–14 D |
| Herpes zoster | Acyclovir 400mg 1–2 x D Valacyklovir 500 mg 1 x D | Acyclovir 750 mg 3 x D i. v., Acyclovir 800 mg 5 x D 7–14 D |

*MM – mnohočetný myelom; ASCT – autologní transplantace; TMP-SMX – trimethoprim – sulfamethoxazol; Pip/Tazo – piperacilin/Tazobactam; D – den/dnů/denně; PI – primoinfekce

acykloviru po ASCT minimálně 1–3 měsíce, zejména s ohledem na možnost vzniku *herpes zoster*.

17. 4. Vakcinace

V průběhu terapie pacientů lenalidomidem (týká se i pomalidomidu) byly pozorovány případy reaktivace viru hepatitidy B. Z tohoto důvodu výrobce doporučuje vyšetřit sérologický status pacienta před léčbou (HBsAg, antiHBc Ig, antiHBs Ig, antiHBe Ig). V případě infekce virem hepatitidy B je nutné konzultovat infektologa a eventuálně nasazení profylaxe (lamivudinem). Doporučení se opírají o publikovaná hlášení nežádoucích příhod systémem farmakovigilance (EMA a SÚKL) a podle dostupných informací nebyla literárně publikovaná.

Doporučení pro vakcinaci pacientů jsou velmi podrobně shrnuta v doporučeních EBMT, v ČR se rutinně uplatňuje standardní očkovací schéma pro dospělé (tetanus, ...), je možná vakcinace kterýmikoli neživými vakcínami, nicméně vzhledem k četnosti výskytu jednotlivých infekcí v populaci se současně kloníme k názoru, že očkování nad rámec běžného je individuální věcí každého pacienta. Je doporučeno očkování proti sezónní chřipce (včetně rodinných příslušníků, personálu nemocnic či zařízení jiné lůžkové a ambulantní péče).

17. 5 Profylaktická doporučení u nemocných s mnohočetným myelomem

• **Profylaktické podávání antibiotik s cílem snížit četnost infekčních komplikací není při běžné chemoterapii (CTD, VMP, RP) doporučeno.**

• **U režimů s vysokými dávkami kortikoidů (nad 20 mg prednisonu po dobu déle než 4 týdny nebo ekvivalent podle NCCN) se doporučuje profylaxe pneumocystové pneumonie (stupeň doporučení B úroveň důkazu IIb).**

• **Při standardní chemoterapii mnohočetného myelomu není primárně profylaktické podávání antimykotik standardním postupem. V případě vzniku slizniční mykózy v průběhu léčby je však vhodné podávat v dalších cyklech profylakticky antimykotikum (flukonazol) (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III pro redukci mortality při ASCT).**

• **Antivirová profylaxe acyklovirem je indikovaná u pacientů léčených inhibitory proteazomu a lenalidomidem (stupeň doporučení A, úroveň důkazu IIb). Dávku acykloviru je možné bezpečně zredukovat až na dávku 1krát 200–400 mg s uspokojivým profylaktickým efektem (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIb).**

• **U dlouhodobě neutropenických pacientů (nad 7 dní očekávané neutropenie – u MM prakticky pouze u ASCT) je doporučena profylaxe fluorochinolonom a flukonazolem s přihlédnutím k lokální epidemiologické situaci daného pracoviště, u krátkodobě neutropenických pacientů s MM lze zvážit i bez profylaxe (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

• **Po autologní transplantaci je doporučena profylaxe acyklovirem a trimetoprim-sulfamethoxazol po dobu aspoň 30 dní (stupeň doporučení A, úroveň důkazu IIa podle NCCN).**

• **Vakcinace pacientů je možná neživými vakcínami, mimo standardní očkování (tetanus,...) není jiné očkování rutinně doporučeno, vhodné je každoroční očkování proti sezónní chřipce (stupeň doporučení C, úroveň důkazu obecně III, influenza IIa).**

• **Před nasazením léčby lenalidomidem (pomalidomidem) je nutné sérologické vyšetření viru hepatitidy B (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III).**

17. 6 LITERATURA

1. NCCN clinical practice guidelines in oncology - Prevention and Treatment of Cancer Related Infections Version 1.2017, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
2. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:709–18.
3. Ráčil Z. Empirická a cílená antibiotická léčba u nemocných s hematologickými malignitami. *Postgrad Med* 2011;13:příloha 5.
4. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); National Marrow Donor Program (NMDP); European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT); American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG); Infectious Disease Society of America (IDSA); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI); Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:453–558.
5. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009;49:1211–1225.
6. Pour L, Adam Z, Buresova L, et al. Varicella-zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:151–153.
7. Minarik J, Pika T, Bacovsky J, Langova K, Scudla V. Low-dose acyclovir prophylaxis for bortezomib-induced herpes zoster in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2012;159:111–113.