

17. Profylaxe infekčních komplikací

Infekční komplikace jsou zdrojem signifikantní morbidita a mortality pacientů s MM především v časně fázi diagnózy a léčby onemocnění a také v relapsu onemocnění. Pacienti s MM mají celkově sedmkrát vyšší riziko infekcí ve srovnání se zdravými kontrolami, přičemž riziko bakteriálních a virových infekcí je 7násobně, resp. 10násobně vyšší. V prvním roce po stanovení diagnózy MM je riziko infekcí ještě mnohem vyšší, přičemž bakteriální infekce 11krát vyšší než u odpovídajících kontrol a virové infekce 18× vyšší ve srovnání s kontrolami (*Blimark, 2015*). Nové léčebné modality, zejména imunoterapie, vedou ke zvýšenému výskytu frekvence infekčních komplikací. Nejčastějšími infekcemi, které postihují pacienty s MM, zůstávají bakteriální infekce respiračního traktu.

17.1. RIZIKOVÉ FAKTORY PRO ROZVOJ INFEKCE U PACIENTŮ S MM

Vybrané skupiny nemocných jsou ve vyšším riziku rozvoje infekce (*Raje, 2022*):

- vysoká nádorová masa (ISS II-III),
- vysoká koncentrace LDH v séru,
- špatný výkonnostní stav,
- zhoršená funkce ledvin,
- imobilizace,
- relaps onemocnění.

17.2. MONITORACE INFEKČNÍCH KOMPLIKACÍ A PROFYLAXE INFEKČNÍCH KOMPLIKACÍ

Před zahájením léčby MM by mělo být provedeno vyšetření sérostatu infekcí virových hepatitid B, C, dále HIV infekce a vyšetření hladin imunoglobulinů IgG, IgA a IgM U pacientů, kteří podstupují terapii bispecifickými protilátkami a/nebo CAR-T terapii, je vhodná monitorace reaktivace herpetických virů (CMV a EBV) a v případě horečky zahrnout tyto do diferenciální diagnostiky.

17.2.1. Profylaxe bakteriálních infekcí

Antibakteriální profylaxe může být individuálně zvažena v prvních 12 týdnech od zahájení terapie MM. Na základě studie Draysona et al. při podávání levofloxacinu prvních 12 týdnů léčby MM došlo ke snížení incidence horečky a úmrtí v kohortě profylaktovaných pacientů (*Drayson, 2019*). Na celkové přežití pacientů ovšem tato strategie nemá vliv. U pacientů ve vysokém riziku bakteriální infekce (viz výše) lze tuto profylaxi podat.

Standardní bakteriální profylaxe je doporučena v průběhu neutropenie dle institucionálních guidelines, zejména u pacientů, kteří podstupují autologní transplantaci periferních krvetvorných buněk (PKB). Obvykle lze využít profylaxi chinolonem (např. ciprofloxacin 500 mg 2× denně). U pacientů s recidivujícími infekcemi a hypogamaglobulinémií lze zvážit podávání cotrimoxazolu 1x denně jako prevenci současně pneumocystové pneumonie (PJP) a běžných bakteriálních infekcí.

17.2.2. Profylaxe virových infekcí

Protivirová profylaxe se týká především pacientů léčených všemi inhibitory proteazomu (bortezomibem, karfilzomibem, ixazomibem), pacientů po autologní transplantaci (ASCT) a pacientů léčených bispecifickými protilátkami a CAR-T. Při této léčbě je nutná profylaxe acyklovirem nebo valacyklovirem s ohledem na vysoký výskyt herpes zoster. Dávku acykloviru lze efektivně snížit dávkou až na 200–400 mg 1× denně (*Minarik, 2012; Pour, 2009*). V případě profylaxe valacyklovirem obvykle postačuje dávka 500 mg 1× denně. Po autologní transplantaci je doporučena profylaxe acyklovirem po dobu 3–6 měsíců. Profylaxe je VZV/HSV je také často doporučována u pacientů léčených anti-CD38 monoklonálními protilátkami.

V průběhu terapie pacientů s MM může dojít k reaktivaci viru hepatitidy B (*Mya, 2012*). Z tohoto důvodu je doporučeno vyšetřit serologický status pacienta před léčbou (HBSAg, antiHBc Ig, antiHBS Ig, antiHBe Ig). V případě infekce virem hepatitidy B/C je nutné konzultovat infektologa a ev. nasazení profylaxe lamivudinem či tenofovirem

17.2.3. Profylaxe fungálních infekcí

Profylaxe fungálních infekcí není rutinně doporučovaná. Antifungální profylaxe je u pacientů s MM vyhrazena pro nemocné podstupující autologní transplantaci a CAR-T terapii. Obvykle je doporučeno podávat flukonazol u pacientů s očekávanou neutropenií v délce trvání nad 7 dnů a/nebo s přítomností mukositivity.

17.2.4. Profylaxe pneumocystové pneumonie (PJP)

PJP představuje závažnou infekci plic u predisponovaných jedinců. Obvyklá profylaxe zahrnuje trimetoprim-sulfamethoxazol (TMP/SMX). Dávkovací schémata jsou různá a možnosti zahrnují:

- TMP/SMX 960 mg tbl perorálně (PO) 1-0-1 2× týdně 2 dny po sobě jdoucí (lépe tolerováno),
- TMP/SMX 960 mg tbl PO 1-0-1 Po, St, Pá (chrání současně proti toxoplazmóze),
- TMP/SMX 960 mg tbl PO 1-0-0 denně (chrání proti bakteriálním infekcím).

INDIKACE PRO PJP PROFYLAXE JE DOPORUČENA U (NCCN GUIDELINES, 2023):

- dlouhodobé steroidy (nad 20 mg prednisonu denně nebo ekvivalent > 28 dnů,
- 3–6 měsíců po autologní transplantaci,
- 6–12 měsíců po CAR-T terapii,
- terapie bispecifickými protilátkami po celou dobu léčby,
- individuálně na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře kdykoliv.

Tab. 17.1. Možnosti vakcinace u pacientů s mnohočetným myelomem.

Infekce	Typ vakcíny	Doporučení	Dávky
influenza	trivalentní/kvadrivalentní	všichni pacienti, rodinní příslušníci, blízké osoby	1–2, 1× ročně
hepatitida A	inaktivovaná vakcína proti hepatitidě A	pacienti cestující do oblastí s vysokým výskytem	2
hepatitida B	rekombinantní hepB vakcína	všichni pacienti	3
pneumokoky	PCV13	všichni pacienti	1
	PPV23	> 2 nebo 6–12 m po PCV13	1–3 (opakovat za 3 roky)
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> typ B konjugovaná	všichni pacienti	1
meningokoky	konjugovaná	pacienti po splenektomii, deficitem komplementu, opakovanými epizodami bakteriálních infekcí	1
tetanus, diphtheria toxoid, pertuse	toxoidy tetanu a záškrtu a acelulární pertuse	pacienti, kteří nebyli očkováni primární vakcínou proti TDP nebo posilovací dávka vakcíny proti tetanu a záškrtu.	3
<i>Herpes zoster</i>	rekombinantní VZV glycoprotein E vakcína	všichni pacienti	2
COVID-19	mRNA vakcína	všichni pacienti	3

17.3. SUBSTITUCE IMUNOGLOBULINŮ

Hypogamaglobulinémie je charakterizována nízkou koncentrací protilátek v séru v důsledku snížené tvorby protilátek a/nebo zhoršené hladiny funkčních protilátek (Ig), což predisponuje k závažným a život ohrožujícím infekcím (převážně bakteriálním). Všechny skupiny léků užívaných v léčbě MM mohou snižovat hladiny Ig, zejména pak léčiva moderní imunoterapie (bispecifické protilátky, CAR-T). Pravidelná monitorace hladin IgG je u pacientů léčených bispecifickými protilátkami nebo CAR-T doporučena.

Substituce Ig by měla být zvažena u všech pacientů, u kterých se vyskytne závažná hypogamaglobulinémie a kteří již dříve prodělali infekci (*Giralt, 2023*). Doporučeny jsou obě formy Ig (intravenózní (IVIG) nebo subkutánní (SCIG)) pro pacienty, kteří trpí závažnými nebo opakujícími se infekcemi, selháním specifické ochrany (vakcinace) nebo kteří mají hladinu IgG v séru < 4 g/l. Při výpočtu dávky by se mělo vycházet z tělesné hmotnosti pacienta. Doporučená dávka IVIG je 0,2–0,4 g/kg skutečné tělesné hmotnosti, podávaná každé 3–4 týdny.

Doporučený režim SCIG by měl směřovat k dosažení hladiny IgG 6 g/l. Dávka SCIG je zvykle 0,2–0,5 g/kg. Substituce může být přerušena či ukončena, pokud jsou infekce pod kontrolou po dobu ≥ 6 měsíců a pacient vykazuje známky imunologického zotavení. Délka trvání a udržovací dávkování je individuální a je závislé na stavu pacienta a také roční sezóně. Substituce Ig bude velmi často používaná v profylaxi závažných infekcí u nemocných léčených bispecifickými protilátkami, neboť významně snižuje počet závažných infekcí (*Lancman, 2023*).

17.4. VAKCINACE

Očkování je jedním z nejdůležitějších preventivních opatření proti infekci. Očkování je zvláště důležité u pacientů s MM, kde je zvýšené riziko infekcí v důsledku imunoprese. Měla by být využita všechna vhodná opatření k vyvolání účinné imunitní odpovědi na běžné patogeny, jako jsou chřipka, pneumokoky, virus *Varicella zoster*, a také na ty bakterie a viry (*Haemophilus influenzae*, *meningokoky* a *hepatitidy*), které často mohou představovat významné riziko pro pacienty s MM (*Ludwig, 2021*). Pacienti po autologní a zejména po alo-

gení transplantaci mají výrazně snížené titry protilátek, a proto mohou vyžadovat širší spektrum očkování. U pacientů s MM lze obecně očekávat nižší účinnost očkování v porovnání se zdravou populací (obecně mezi 30– a 80 % v závislosti na typu vakcíny a patogenu). Přeočkování pacientů po autologní transplantaci PKB je doporučeno. V ČR je větší část vakcín po autologní transplantaci hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Zahájení očkování je obvykle za 3 měsíce po autologní transplantaci. Tab. 17.1 shrnuje vakcinační možnosti u pacientů s MM. Dle dostupnosti vakcín se mohou aktuální doporučení lišit. Přehled farmakologické profylaxe u jednotlivých skupin léků shrnuje tab. 17.2.

17.5. DOPORUČENÍ

- **Profylaxe bakteriálních infekcí je doporučena na základě posouzení individuálního rizika (stupeň doporučení C, úroveň důkazu III).**
- **Profylaxe proti herpetickým virům je doporučena všem pacientům léčeným PI, anti-CD38 protilátkami a po veškeré CAR-T terapii a terapii bispecifickými protilátkami (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**

Tab. 17.2. Přehled farmakologické profylaxe u jednotlivých skupin léků (upraveno dle Raje, 2022).

	Bakterie	Viry	Fungi	PJP
Alkylační látky a ostatní standardní chemoterapie	chinolon při neutropenii	ACV/VACV při neutropenii	flukonazol při neutropenii	při steroidech
Kortikoidy	ne rutinně	ACV/VACV	ne rutinně	TMP/SMX
Autologní transplantace	chinolon při neutropenii	ACV/VACV +3–6	flukonazol při neutropenii	TMP/SMX + 3–6M
Monoklonální protilátky (anti-CD38)	ne rutinně	zvážit ACV/VACV	ne rutinně	ne rutinně
Imunomodulační léky	ne rutinně	zvážit ACV/VACV	ne rutinně	ne rutinně
Proteazomové inhibitory	ne rutinně	ACV/VACV	ne rutinně	ne rutinně
Bispecifické protilátky	chinolon při neutropenii	ACV/VACV	ne rutinně	TMP/SMX
CAR-T	chinolon při neutropenii	ACV/VACV	flukonazol při neutropenii	TMP/SMX + 6–12M

ACV/VACV – acyklovir, valacyklovir; TMP/SMX – trimetoprim/sulfamethoxazol

- **Profylaxe pneumocystové pneumonie je doporučena na základě individuálního rizika a pro všechny pacienty po CAR-T terapii a terapii bispecifickými protilátkami (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ia).**
- **Očkování neživými vakcínami je doporučeno všem pacientům (stupeň doporučení A, úroveň důkazu II).**

Literatura

1. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107–113.
2. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly

diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1760–1772.

3. Giralt S, Jolles S, Kerre T, et al. Recommendations for management of secondary antibody deficiency in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(10):719–732.
4. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, et al. IVIg use associated with ten-fold reduction of serious infections in multiple myeloma patients treated with anti-BCMA bispecific antibodies. *Blood Cancer Discov*. 2023;OF1–OF12; publikováno elektronicky 28. září 2023; doi: 10.1158/2643-3230.BCD-23-0049.
5. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2021;35(1):31–44.
6. 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(1):111–113.

7. Mya DHT, Han ST, Linn YC, et al. Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Oncol*. 2012;23(2):421–426.
8. NCCN guidelines: infections.pdf. Publikováno elektronicky 27. května 2023.
9. 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(2):151–153.
10. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol*. 2022;9(2):e143–61.