

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 dávku 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.