

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Инфекционные осложнения при различных программах противоопухолевой терапии у больных множественной миеломой

А.А. Новикова, Г.А. Клясова, Е.О. Грибанова, В.В. Рыжко, Т.А. Туполева, Л.П. Менделеева, В.Г. Савченко

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить структуру инфекционных осложнений и факторы, связанные с их развитием, при современных программах противоопухолевой терапии у больных множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. Исследование включало больных ММ, которым проводилось лечение с января 2013 г. по август 2018 г. по программам, включавшим бортезомиб, леналидомид, бендамустин. Программы, содержавшие талидомид, мелфалан, и интенсивные курсы противоопухолевой терапии были объединены в одну группу как «другие».

Результаты. В исследование включено 174 больных (82 мужчины, 92 женщины; медиана возраста 61 год) с впервые диагностированной ММ (медиана наблюдения 5,6 мес.). Всего проведено 1362 курса противоопухолевой терапии, из них 895 на основе бортезомиба ($n = 174$), 306 — леналидомида ($n = 68$), 63 — бендамустина ($n = 22$) и 98 курсов, составивших категорию «другие» ($n = 34$). Инфекционные осложнения развились у 129 (74,1 %) больных ММ в период 344 (25,3 %) курсов противоопухолевого лечения. Частота инфекций при курсах, содержавших бортезомиб (24,4 %), леналидомид (20,3 %) и бендамустин (27 %), была сопоставимой и преобладала при программах, входивших в категорию «другие» (48 %; $p < 0,01$). В структуре инфекционных осложнений основными были пневмонии (54,9 %), далее следовали инфекции мочевых путей (24,7 %) и герпесвирусные инфекции (22,9 %). Герпесвирусные инфекции преобладали при содержавших бортезомиб курсах (29,8 %; $p < 0,05$). Статистически значимыми факторами ($p < 0,05$), связанными с развитием инфекций, были лейкопения, наличие центрального венозного катетера (ЦВК), потребность в гемотрансфузиях, прогрессирование или рецидив ММ.

Заключение. Частота инфекций у больных ММ при программах лечения, включавших бортезомиб, леналидомид и бендамустин, была сопоставимой, но оказалась существенно выше при курсах противоопухолевой терапии, отнесенных к категории «другие». Основным инфекци-

ANTINEOPLASTIC THERAPY COMPLICATIONS

Infectious Complications in Multiple Myeloma Patients Receiving Various Antitumor Regimens

AA Novikova, GA Klyasova, EO Gribanova, VV Ryzhko, TA Tupoleva, LP Mendeleeva, VG Savchenko

National Medical Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

Aim. To study infectious complications and factors attributable to them as reported in multiple myeloma (MM) patients in the framework of state-of-the-art anticancer therapy.

Materials & Methods. The study included MM patients who received regimens based on bortezomib, lenalidomide, and bendamustine from January 2013 to August 2018. The regimens including thalidomide, melphalan, and aggressive antitumor treatment constituted the group of “others”.

Results. The study enrolled 174 patients (82 men and 92 women with median age of 61 years) with newly diagnosed MM (with median follow-up of 5.6 months). A total of 1362 courses of antitumor treatment were administered: 895 bortezomib ($n = 174$), 306 lenalidomide ($n = 68$), and 63 bendamustine ($n = 22$) regimens. The category of “others” included 98 treatment courses ($n = 34$). Infectious complications were reported in 129 (74.1 %) MM patients throughout the period of 344 (25.3 %) courses of antitumor treatment. Infection incidence on bortezomib (24.4 %), lenalidomide (20.3 %), and bendamustine (27 %) therapies was similar, and fell clearly below the infection incidence registered on the regimens constituting the group of “others” (48 %; $p < 0.01$). The most common infectious complications were pneumonias (54.9 %), urinary (24.7 %), and herpesviral infections (22.9 %). Herpesviral infections were predominantly associated with bortezomib treatment (29.8 %; $p < 0.05$). Significant factors ($p < 0.05$) associated with infection development were leukopenia, the presence of central venous catheter (CVC), need for blood transfusion, MM progression or relapse.

Conclusion. Infection incidence in MM patients receiving bortezomib, lenalidomide, and bendamustine anticancer therapy appeared to be similar, but considerably lower than in patients who received antitumor regimens belonging to category “others”. The prevalent type of infectious complications was pneumonia. Herpesviral infections were most

онным осложнением была пневмония. Герпесвирусные инфекции преобладали на фоне программ, содержащих бортезомиб. Факторами, связанными с развитием инфекций при всех программах противоопухолевой терапии, были лейкопения, наличие ЦВК, потребность в гемотрансфузиях, прогрессирование или рецидив ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, инфекционные осложнения, факторы риска.

Получено: 26 января 2019 г.

Принято в печать: 29 марта 2019 г.

Для переписки: Анна Александровна Новикова, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(916)873-15-72; e-mail: annanovikova11@mail.ru

Для цитирования: Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О. и др. Инфекционные осложнения при различных программах противоопухолевой терапии у больных множественной миеломой. Клиническая онкогематология. 2019;12(2):231–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-231-239

common on bortezomib regimens. Factors related to infection development throughout all therapies were leukopenia, the presence of CVC, need for blood transfusion, MM progression or relapse.

Keywords: multiple myeloma, infectious complications, risk factors.

Received: January 26, 2019

Accepted: March 29, 2019

For correspondence: Anna Aleksandrovna Novikova, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(916)873-15-72; e-mail: annanovikova11@mail.ru

For citation: Novikova AA, Klyasova GA, Griбанова EO, et al. Infectious Complications in Multiple Myeloma Patients Receiving Various Antitumor Regimens. Clinical oncohematology. 2019;12(2):231–9 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-231-239

ВВЕДЕНИЕ

Возможности лечения множественной миеломы (ММ) существенно расширились благодаря внедрению в клиническую практику новых лекарственных средств, используемых как в первой, так и в последующих линиях противоопухолевой терапии. К ним относятся ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты, обладающие биологическим механизмом противоопухолевого действия. Среди ингибиторов протеасом наиболее широко используется бортезомиб, который подавляет химоотрипсин-подобную активность протеасомы, блокирует транскрипционный ядерный фактор NFκB в опухолевых клетках, уменьшает секрецию стромальными клетками ростовых и антиапоптотических цитокинов, фактора некроза опухолей α, вызывает проапоптотический эффект [1]. Леналидомид относится к классу иммуномодулирующих препаратов, оказывает прямое цитотоксическое действие на миеломные клетки, ингибирует ангиогенез и синтез проангиогенного эндотелиального фактора роста сосудов. Это приводит к подавлению секреции провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей α, интерлейкинов (ИЛ). Леналидомид проявляет также не прямое иммуномодулирующее действие в виде активации эффекторных Т- и НК-клеток и подавления Т-регуляторных клеток [2].

В схемы противоопухолевой терапии ММ наряду с новыми средствами биологического действия входят алкилирующие препараты, такие как циклофосфамид, бендамустин, мелфалан, и глюкокортикостероиды (ГКС). Среди алкилирующих препаратов особое место занимает бендамустин, который является бифункциональным противоопухолевым средством, сочетающим в себе свойства алкилирующего соединения и пуринового аналога. У бендамустина *in vitro* практически не определяется перекрестная рези-

стентность с другими алкилирующими препаратами [3]. Цитостатический эффект бендамустина выражен в большей степени, чем у других алкилирующих препаратов, и обусловлен разрывами одно- и двухцепочечной ДНК в опухолевых клетках [4]. ГКС обладают неизбирательным цитостатическим свойством, ингибируют фагоцитоз, приводят к снижению миграции полиморфноядерных нейтрофилов, опосредованно ингибируют CD4+ Т-клеточную активацию вследствие изменения функций дендритных клеток, снижают пролиферативный ответ и уменьшают продукцию цитокинов, включая снижение секреции ИЛ-2 [5].

Бортезомиб чаще используют в программах первой линии противоопухолевой терапии, а леналидомид и бендамустин — на последующих этапах лечения в случаях рефрактерного течения ММ или лекарственной токсичности [6].

Следует отметить, что противоопухолевые препараты, наряду с цитостатическим эффектом, оказывают иммуносупрессивное воздействие, могут усугублять иммунодефицит и индуцировать развитие инфекционных осложнений, причем вызванных в части случаев определенными возбудителями. У больных ММ наблюдаются нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, происходит подавление факторов неспецифической защиты [7, 8]. Комплексные нарушения иммунного статуса, включающие снижение синтеза поликлональных иммуноглобулинов, числа лимфоцитов CD4+, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), угнетение фагоцитарной функции нейтрофилов, нарушение продукции цитокинов, могут предрасполагать к развитию инфекционных осложнений различной этиологии, как бактериальной, так и вирусной, грибковой. Кроме того, у больных ММ в связи с гуморальным иммунодефицитом повышен риск развития инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, а подавление Т-клеточного звена иммунитета увеличивает частоту реактивации герпесвирусных инфекций.

Цель нашего исследования — изучить структуру инфекционных осложнений и факторов, связанных с их развитием, при современных программах противоопухолевой терапии у больных ММ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены больные с впервые выявленной ММ, госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с января 2013 г. по август 2018 г. Диагноз ММ установлен на основании критериев, разработанных International Myeloma Working Group (IMWG) в 2014 г. [9]. Стадирование ММ проводили по классификациям Durie—Salmon [10] и International Staging System (ISS) [11].

Больных наблюдали на этапах индукционной, поддерживающей терапии, в период лечения рецидивов, при прогрессировании и рефрактерном течении ММ. Этап высокодозной химиотерапии, включающий трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), анализу не подвергался. Всем больным проводили противоопухолевую терапию и оценивали противоопухолевый ответ на лечение согласно Национальным клиническим рекомендациям [6]. Линии терапии ММ определяли на основании International Myeloma Workshop Consensus Panel [12]. Модификацию программы лечения с добавлением противоопухолевых препаратов, не использовавшихся ранее, считали сменой линии терапии ММ. Смену линии противоопухолевой терапии выполняли в связи с недостаточным ответом на лечение, рецидивом, прогрессированием заболевания, лекарственной токсичностью. У всех больных в первой линии терапии ММ использовались содержавшие бортезомиб схемы (VCD, VD, VCP, PAD), а во второй и последующих линиях — содержавшие леналидомид (RCD, RCP, RAD, RD, RVD, RVP, RVCD, RPAD), бендамустин (BVD, BVP, BRD, BRP, BRVD), а также программы, объединенные в категорию «другие». Единая категория «другие» включала курсы VD-PACE, RD-PACE, VRD-PACE, CVAD, DHAP, DCEP, а также талидомид и мелфалан [6].

Наличие гуморального иммунодефицита подтверждали снижением в сыворотке концентрации поликлональных IgG < 95 МЕ/мл, IgM < 60 МЕ/мл.

Эпизодом инфекции считали инфекционное осложнение, возникшее в период одного курса противоопухолевой терапии и межкурсового периода. К персистирующей инфекции относили инфекционные осложнения, которые протекали в течение двух и более последовательных курсов противоопухолевой терапии.

При возникновении инфекционных осложнений проводили диагностические исследования согласно протоколу, принятому в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ [13].

Больным с пневмонией выполняли бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем и последующим исследованием жидкости, которое включало световую микроскопию с окраской по Граму и флуоресцентную с окраской калькофлуором белым, культуральное исследование бактерий и грибов, в т. ч. легионелл,

определение антигена *Aspergillus*, определение ДНК пневмоцист и проведение реакции непрямой иммунофлуоресценции с целью диагностики инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii* [13].

Клинически доказанными инфекциями (КДИ) считали те случаи, которые были установлены с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Микробиологически доказанные инфекции были подтверждены выделением микроорганизмов. К лихорадке неясной этиологии относили те случаи, когда была только температура 38 °С и выше без клинического и микробиологического подтверждения.

Инфекцию мочевых путей относили к КДИ при наличии симптомов дизурии в сочетании с лейкоцитурией и бактериурией без микробиологического подтверждения. Микробиологически доказанной считали инфекцию мочевых путей, если при исследовании мочи выявляли один микроорганизм в количестве 10³ КОЕ/мл и более, два микроорганизма в количестве 10⁴ КОЕ/мл в 2 последовательных исследованиях или в количестве 10⁵ КОЕ/мл в 1 исследовании.

Герпесвирусные инфекции относили к КДИ. Методом полимеразной цепной реакции исследовали вирусспецифическую ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна—Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса 6-го типа и определяли титры антител к ним.

Для проведения анализа была создана база данных, включающая демографические, клинические и лабораторные показатели. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера. При однофакторном анализе для оценки влияния факторов на вероятность развития события использовали метод отношения шансов. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 174 больных с впервые диагностированной ММ (82 мужчины, 92 женщины) в возрасте 23–87 лет. Из них 94 (54 %) пациента были в возрасте 60 лет и старше, медиана возраста больных составила 61 год. Согласно системе стадирования Durie—Salmon, I стадия ММ была установлена у 3 (1,7 %) больных, II стадия — у 30 (17,2 %), III стадия — у 141 (81,1 %); по системе стадирования ISS: I стадия — у 35 (20,1 %) больных, II — у 40 (22,9 %), III — у 99 (57 %). Среди иммунохимических вариантов ММ преобладал класс G, который был определен у 98 (56,3 %) больных; далее следовали варианты ММ с секрецией свободных легких цепей ($n = 39$; 22,4 %), парапротеина А ($n = 29$; 16,7 %). Варианты ММ, протекавшие с секрецией парапротеина D и биклональной секрецией, имели место у 6 (3,5 %) больных, а у 2 (1,1 %) пациентов была несекретирующая форма миеломы.

Медиана наблюдения за больными составила 5,6 мес. (диапазон 1,9–49,4 мес.). В течение этого

периода 174 больным было проведено 1362 курса противоопухолевой терапии с медианой 7 курсов у 1 больного (диапазон 1–40 курсов). Лечение ММ включало 895 курсов на основе бортезомиба ($n = 174$), 306 курсов — леналидомида ($n = 68$), из них 203 курса у 47 больных в сочетании с бортезомибом. Содержавшие бендамустин курсы в количестве 63 получили 22 пациента (31 курс — в сочетании с бортезомибом, 17 — в сочетании с леналидомидом, 15 — в сочетании с бортезомибом и леналидомидом). Другие 98 курсов противоопухолевой терапии, включавшие как интенсивные программы (VD-PACE, RD-PACE, VRD-PACE, CVAD, DHAP, DCEP), так и талидомид или мелфалан, проведены 34 больным. В первой линии противоопухолевой терапии ММ у всех пациентов применяли бортезомиб, во второй линии — леналидомид, в третьей и последующих линиях — бендамустин и программы, входящие в категорию «другие». Статистически значимых различий в распределении по возрасту, соотношению по полу, стадиям ММ по системам Durie—Salmon и ISS у больных при изучаемых программах противоопухолевой терапии не выявлено.

При анализе курсовых периодов и оценке противоопухолевого ответа при разных программах терапии были выявлены отличия (табл. 1). При программах на основе бортезомиба статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении с содержащими леналидомид и бендамустин программами применяли кумулятивную дозу ГКС > 1600 мг/мес. и возникала необходимость в коррекции гипергликемии. При этом статистически значимо реже ($p < 0,05$) в сравнении со всеми изучаемыми программами регистрировали лейкопению, концентрацию IgM < 60 МЕ/мл, прогрессирование ММ. При проведении содержащих леналидомид программ статистически значимо реже ($p < 0,05$) в сравнении со всеми программами противоопухолевой терапии использовался центральный венозный катетер (ЦВК), а также статистически значимо реже ($p < 0,05$) в сравнении с содержащими бендамустин курсами и программами, входившими в категорию «другие», отмечалась лейкопения. При программах на основе бендамустина статистически значимо

чаще ($p < 0,05$) в сравнении с содержащими леналидомид и бортезомиб программами были лейкопения, трансфузии эритроцитов, прогрессирование ММ. При программах, входивших в категорию «другие», в сравнении с остальными программами статистически значимо чаще ($p < 0,05$) регистрировали лейкопению, потребность в заместительной терапии компонентами крови, использование ЦВК, концентрацию поликлональных IgG < 95 МЕ/мл, снижение М-белка менее 50 %, прогрессирование ММ.

В анализируемый период 129 (74,1 %) из 174 больных имели инфекционные осложнения. Из них 114 (65,5 %) пациентам были назначены антибиотики, а 15 (8,6 %) — только противовирусные препараты. Инфекции возникли в период 344 (25,3 %) курсов противоопухолевой терапии и включали 537 эпизодов инфекции (от 1 до 6 у 1 больного). Показания к назначению антибиотиков возникли во время 295 (85,8 %) из 344 курсов с инфекционными осложнениями, а в 49 (14,2 %) были назначены противовирусные препараты в режиме монотерапии. Частота развития инфекционных осложнений была сопоставимой при программах, содержащих бортезомиб (24,4 %), леналидомид (20,3 %), бендамустин (27 %), и была статистически значимо выше при курсах, вошедших в категорию «другие» (48 %; $p < 0,01$) (рис. 1).

При анализе 344 курсов противоопухолевой терапии с инфекционными осложнениями было выявлено, что в 306 (89 %) из них инфекции были представлены эпизодами, а в 38 (11 %) — персистенцией, когда инфекционный процесс продолжался в течение двух и более курсов. Персистенция инфекции определялась статистически значимо чаще при курсах, входящих в категорию «другие» (23,4 %), в сравнении с программами, содержащими леналидомид (3,2 %; $p < 0,002$) и бортезомиб (9,6 %; $p < 0,013$) (рис. 2). Персистирование инфекции было зарегистрировано у 14 (8 %) из 174 больных, среди них преобладали пневмонии (92 %, $n = 35$).

Структура инфекционных осложнений при 344 программах противоопухолевой терапии представлена в табл. 2. Основное место среди инфекци-

Таблица 1. Характеристика курсовых периодов и оценка противоопухолевого ответа при разных программах противоопухолевой терапии множественной миеломы

Показатель	Программа противоопухолевой терапии, n (%)			
	На основе бортезомиба, $n = 895$	На основе леналидомида, $n = 306$	На основе бендамустина, $n = 63$	«Другие», $n = 98$
Лейкопения (число лейкоцитов $< 1 \times 10^9/л$)	9 (1,0)	8 (2,6)	9 (14,3)	24 (24,5)
Кумулятивная доза ГКС > 1600 мг/мес.	103 (11,5)	16 (5,2)	2 (3,2)	4 (4,1)
Гипергликемия, требующая коррекции инсулином	185 (20,7)	33 (10,8)	5 (7,9)	17 (17,3)
Наличие ЦВК	176 (19,7)	27 (8,8)	11 (17,5)	36 (36,7)
Трансфузии эритроцитов	99 (11,1)	31 (10,1)	13 (20,6)	30 (30,6)
Трансфузии тромбоцитов	30 (3,4)	7 (5,6)	7 (11,1)	9 (9,2)
Поликлональные IgG < 95 МЕ/мл	695 (78,8)*	248 (81,8)*	44 (69,8)	85 (86,7)
IgM < 60 МЕ/мл	654 (73,7)*	257 (84,8)*	59 (93,6)	87 (88,8)
Снижение М-белка < 50 %	268 (30,4)*	113 (37,2)*	19 (30,2)	52 (53,1)
Прогрессирование ММ	35 (3,9)	45 (14,7)	31 (49,2)	54 (55,1)
Линия противоопухолевой терапии ММ	Первая	Вторая	Третья и последующие	

ГКС — глюкокортикостероиды; ММ — множественная миелома; ЦВК — центральный венозный катетер.

* Исключена оценка показателей при несекретирующей форме ММ.

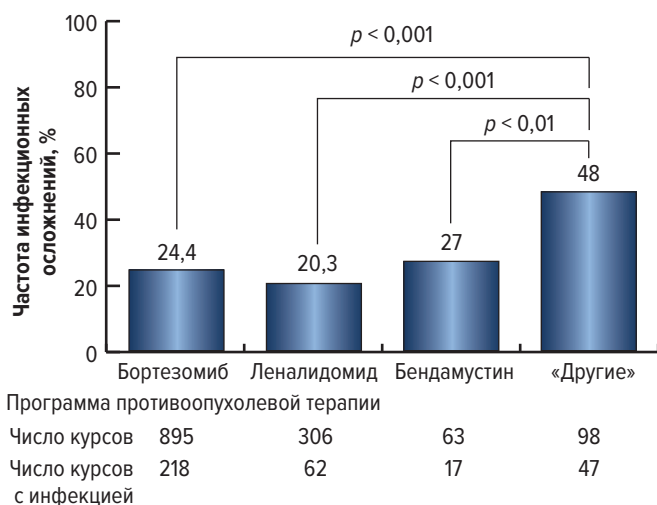


Рис. 1. Частота инфекционных осложнений у больных множественной миеломой при разных программах противоопухолевой терапии

Fig. 1. Incidence of infectious complications in patients with multiple myeloma on various regimens of antitumor treatment

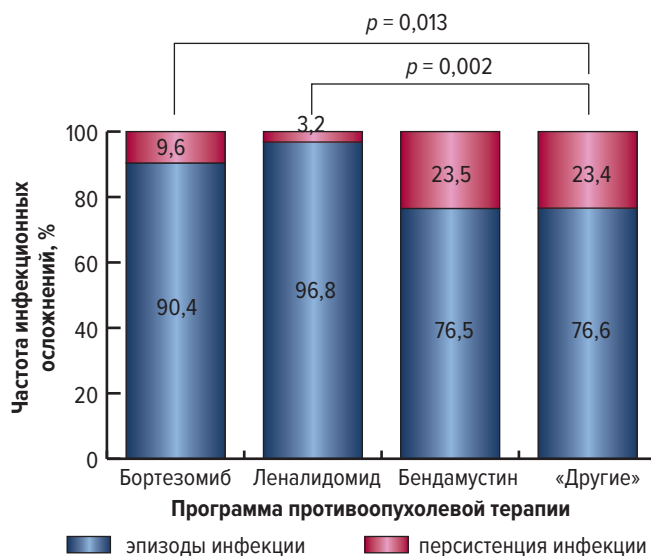


Рис. 2. Эпизоды и персистенция инфекции у больных множественной миеломой при разных программах противоопухолевой терапии

Fig. 2. Episodic and persistent infections in patients with multiple myeloma on various regimens of antitumor treatment

Таблица 2. Структура инфекционных осложнений у больных множественной миеломой при разных программах противоопухолевой терапии

Осложнение, n (%)	Число курсов противоопухолевой терапии с инфекционными осложнениями			
	На основе бортезомиба, n = 218	На основе леналидомида, n = 62	На основе бендамустина, n = 17	«Другие», n = 47
Пневмония	107 (49,1)	36 (58,1)	10 (58,8)	36 (76,6)
Инфекция мочевых путей	55 (25,2)	13 (21,0)	4 (23,5)	13 (27,7)
Герпесвирусная инфекция	65 (29,8)	5 (8,1)	3 (17,6)	6 (12,7)
Орофарингеальный кандидоз	36 (16,5)	9 (14,5)	5 (29,4)	4 (8,5)
Синусит	25 (11,5)	9 (14,5)	3 (17,6)	5 (10,6)
Бактериемия	12 (5,5)	2 (3,2)	2 (11,8)	1 (2,0)
Инфекция кожи и мягких тканей	10 (4,6)	3 (4,8)	1 (5,9)	1 (2,0)
Инфекция промежности	11 (5,0)	3 (4,8)	0 (0)	1 (2,0)
Лихорадка неясной этиологии	11 (5,0)	1 (1,6)	1 (5,9)	0 (0)
Диарея, обусловленная <i>Clostridium difficile</i>	4 (1,8)	3 (4,8)	1 (5,9)	1 (2,0)
Мукозит III–IV степени	1 (0,5)	0 (0)	3 (17,6)	3 (6,4)
Пневмоцистная пневмония	5 (2,3)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Инвазивный аспергиллез легких	1 (0,5)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)
Кандидурия	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	1 (2,0)
Кандидемия	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)
Менингит, вызванный <i>Listeria monocytogenes</i>	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)

онных осложнений занимали пневмонии (54,9 %, n = 189), далее следовали инфекции мочевых путей (24,7 %, n = 85) и герпесвирусные инфекции (22,9 %, n = 79). Пневмонии статистически значимо чаще были среди инфекций при курсах, входивших в категорию «другие» (76,6 %), в сравнении с содержащими бортезомиб (49,1 %; p < 0,001), а герпесвирусные инфекции — при курсах на основе бортезомиба (29,8 %) в сравнении с «другими» (12,7 %; p < 0,001) и включавшими леналидомид (8,1 %; p < 0,02). Герпесвирусные инфекции диагностировали во время 79 (22,9 %) из 344 курсов противоопухолевой терапии, причем 76 (22 %) из них содержали бортезомиб (65 курсов в первой линии терапии, 5 — в сочетании с ленали-

домидом, 2 — в сочетании с бендамустином, 4 — в сочетании с другими программами). Число курсов с бортезомибом у 1 больного с герпесвирусной инфекцией варьировало от 1 до 34. При анализе 76 случаев герпесвирусной инфекции, возникших во время 76 содержащих бортезомиб курсов, было выявлено, что 36 (47 %) из них развились в течение первых двух курсов противоопухолевой терапии (рис. 3). Развитие герпесвирусной инфекции при первых двух курсах, включавших бортезомиб, было статистически значимо чаще у больных, имевших статус по шкале ECOG 3–4 балла при поступлении (66,7 vs 39,7 %; p = 0,006) и получавших антибиотики в течение 1 мес. до начала лечения ММ (36,4 vs 12,6 %; p = 0,003). Этот показатель

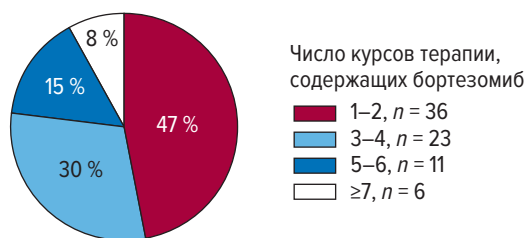


Рис. 3. Распределение зарегистрированной герпесвирусной инфекции (76 эпизодов) в зависимости от числа курсов терапии, содержащих бортезомиб

Fig. 3. Distribution of registered herpesviral infections (76 cases) according to the number of bortezomib treatment courses

был статистически значимо реже у больных с I стадией ММ по ISS (6,1 vs 23,4 %; $p = 0,03$). Исходно профилактика герпесвирусной инфекции больным не проводилась. С профилактической целью противовирусные препараты назначались только больным, перенесшим герпесвирусную инфекцию во время последующих курсов, содержащих бортезомиб. Рецидивы герпесвирусной инфекции на фоне профилактики противовирусными препаратами были констатированы у 14 (25 %) из 56 больных, причем у 8 — неоднократно.

В целом 79 случаев герпесвирусной инфекции возникли у 56 (32,2 %) из 174 больных. Большинство эпизодов было обусловлено *Herpes simplex* (59,5 %, 47 эпизодов) и *H. zoster* (30,4 %, 24 эпизода), а также цитомегаловирусом (8,9 %, 7 эпизодов) и герпесвирусом 6-го типа (1,3 %, 1 эпизод). Частота инфекций, вызванных *H. simplex*, составила 20 % (у 35 из 174 пациентов), *H. zoster* — 12 % (у 21 из 174), цитомегаловирусом — 4 % (у 7 из 174), герпесвирусом 6-го типа — 0,6 % (у 1 из 174).

В структуре осложнений инфекции мочевых путей определяли с сопоставимой частотой при всех программах противоопухолевой терапии (21–27,7 %). При микробиологически доказанных инфекциях мочевых путей основными возбудителями были *Escherichia coli* (20 случаев, 42,6 %) и *Enterococcus faecium* (15 случаев, 31,9 %), далее следовали *Enterococcus faecalis* — 4 (8,5 %), *Klebsiella pneumoniae* — 3 (6,4 %), *Pseudomonas aeruginosa* — 3 (6,4 %), *Enterobacter cloacae* — 1 (2,1 %), *Staphylococcus epidermidis* — 1 (2,1 %).

Доля орофарингеального кандидоза среди осложнений варьировала от 8,5 до 29,4 % при разных программах. Частота регистрации других инфекций была невысокой, но в то же время разнообразной по этиологии и локализации процесса. Инфекции кровотока возникли у 14 (8 %) из 174 больных в 17 (4,9 %) из 344 курсов противоопухолевой терапии с инфекционными осложнениями. Среди 18 возбудителей бактериемии (в 1 случае было сочетание) граммотрицательные бактерии составили 56 % ($n = 10$), грамположительные — 44 % ($n = 8$). Среди бактерий, выделенных из гемокультуры, преобладали *E. coli* (44,4 %, $n = 8$), далее следовали коагулазанегативные *Staphylococci* (22,2 %, $n = 4$), *K. pneumoniae* (11,1 %, $n = 2$), *Enterococcus* spp. (11,1 %, $n = 2$), *Streptococcus pneumoniae* (5,6 %, $n = 1$), *Listeria monocytogenes* (5,6 %, $n = 1$).

Частота пневмоцистной пневмонии составила 3,4 % (у 6 из 174 больных), инвазивного аспергиллеза

легких — 1,1 % (у 2 из 174), кандидемии (*Candida tropicalis*) — 0,6 % (у 1 из 174). Пневмоцистные пневмонии возникли у больных ММ на 3–74-й день (медиана 12 дней) от момента первой госпитализации в наш центр, инвазивный аспергиллез — на 10-й и 220-й дни, кандидемия — на 258-й день. Пневмоцистная пневмония развилась у пациентов, имевших при поступлении статус по шкале ECOG 3–4 балла и III стадию ММ по Durie—Salmon и ISS, при получении содержащих бортезомиб программ (у 5 больных — на первом курсе терапии, у 1 — на третьем). Инвазивный аспергиллез легких диагностировали у 2 больных, переведенных в наш центр из другого стационара, длительно получавших высокие дозы ГКС с кумулятивной дозой более 1600 мг/мес., длительность лейкопении составила 3 и 5 дней. Кандидемия была зарегистрирована у 1 больного с прогрессированием ММ после 8 курсов противоопухолевой терапии, кумулятивная доза ГКС составила более 1600 мг/мес. Диссеминированная инфекция (инфекция кровотока и менингит), вызванная *Listeria monocytogenes*, развилась у 1 больного с прогрессированием ММ после 8 курсов лечения на 199-й день пребывания в нашем центре. Диарея, обусловленная *C. difficile*, возникла у 7 (4 %) из 174 больных, из них у 2 (1,1 %) было 2 эпизода при разных курсах терапии.

Очаг инфекции не удалось выявить только в 13 (4 %) из 344 курсов противоопухолевой терапии, сопровождавшихся повышением температуры тела.

Общими статистически значимыми факторами, связанными с развитием инфекций при всех программах противоопухолевой терапии, были лейкопения ($p < 0,05$), наличие ЦВК ($p < 0,0001$), потребность в заместительных трансфузиях компонентов крови ($p < 0,001$), прогрессирование ММ ($p < 0,05$) (табл. 3). Недостаточный противоопухолевый ответ в виде снижения М-белка менее 50 % оказался статистически значимым фактором в развитии инфекционных процессов в период курсов с бортезомибом ($p = 0,0001$) и бендамустином ($p = 0,005$). Доза ГКС > 1600 мг/мес. коррелировала с развитием инфекции в период содержащих бортезомиб курсов и программ, входивших в категорию «другие» ($p < 0,05$). Гипергликемия и концентрация IgM < 60 МЕ/мл были связаны с возникновением инфекций только в период проведения программ на основе бортезомиба ($p < 0,05$). Концентрация IgG < 95 МЕ/мл не повлияла на частоту возникновения инфекции.

Необходимость перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) возникла у 21 (12,1 %) больного. Причинами перевода в ОРИТ были септический шок и острая дыхательная недостаточность у 15 (71,4 %) из 21 больного, а у остальных были другие причины, не связанные с инфекцией, такие как острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, судорожный синдром.

В период наблюдения летальные исходы были зафиксированы у 25 (14,4 %) больных, из них у 4 (2,3 %) — вследствие инфекций, у 21 (12,1 %) — по причине прогрессирования ММ, рефрактерной к нескольким линиям противоопухолевой терапии, в сочетании с инфекционным процессом. Инфекционными осложнениями, приведшими к летальному

Таблица 3. Факторы, связанные с развитием инфекции при изучаемых программах противоопухолевой терапии множественной миеломы

Фактор, связанный с развитием инфекции	Программы противоопухолевой терапии							
	На основе бортезомиба		На основе леналидомида		На основе бендамустина		«Другие»	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Лейкопения (число лейкоцитов < 1 × 10 ⁹ /л)	3,95 (1,05–14,84)	0,040	—	0,0001	—	0,0001	21,56 (4,69–99,13)	0,0001
Наличие ЦВК	4,53 (3,19–6,44)	0,0001	16,12 (6,42–40,50)	0,0001	—	0,0001	25,07 (7,62–82,47)	0,0001
Трансфузии эритроцитов	9,45 (5,96–14,97)	0,0001	34,52 (12,46–95,67)	0,0001	40,33 (7,14–227,82)	0,0001	10,46 (3,53–30,98)	0,0001
Трансфузии тромбоцитов	103,73 (14,04–766,44)	0,0001	38,62 (8,55–174,49)	0,0001	—	0,0001	—	0,0006
Прогрессирование или рецидив заболевания	2,89 (1,464–5,705)	0,002	5,95 (3,03–11,70)	0,0001	3,41 (1,03–11,29)	0,050	11,70 (4,43–30,87)	0,0001
Снижение М-белка < 50 %	2,112 (1,53–2,91)	0,0001	—	—	5,87 (1,75–19,69)	0,005	—	—
Кумулятивная доза ГКС (в пересчете на преднизолон) > 1600 мг/мес.	1,89 (1,22–2,93)	0,005	—	—	—	—	—	0,050
IgM < 60 МЕ/мл	1,68 (1,16–2,44)	0,006	—	—	—	—	—	—
Гипергликемия, требующая коррекции инсулином	2,20 (1,55–3,12)	0,0001	—	—	—	—	—	—

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ГКС — глюкокортикостероиды; ОШ — отношение шансов; ЦВК — центральный венозный катетер.

исходу, были пневмония и острая дыхательная недостаточность у 2 пациентов; сепсис, вызванный *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз ОХА-48, — у 1; инвазивный аспергиллез легких — у 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные программы терапии позволили существенно улучшить общую выживаемость больных ММ, тем не менее у подавляющего большинства из них развиваются рецидивы, что требует последовательной смены линий противоопухолевого лечения. Продолжительное цитостатическое воздействие, как правило, приводит к накоплению токсичности и усугублению иммунодефицита, увеличению риска развития инфекций, причем в части случаев инфекционные осложнения приобретают персистирующий характер и возникает необходимость в длительном применении противомикробных препаратов. Частота развития инфекционных осложнений при реализации современных программ лечения ММ, по данным разных исследователей, неодинаковая и варьирует от 7 до 95 % [14–16]. Эти отличия можно объяснить перечнем анализируемых противоопухолевых программ, используемых в лечении, тяжестью состояния включенных в исследование пациентов, типом исследования, продолжительностью наблюдения за больными. Так, частота инфекционных осложнений в реальной клинической практике будет выше частоты инфекций, зарегистрированных в рандомизированных исследованиях III фазы, по причине менее строго отбора включенных больных.

Многие исследователи при анализе инфекционных осложнений у больных ММ включают этап аутоТГСК, который рассматривается как непеременимая составляющая в лечении ММ, поэтому, очевидно, частота

инфекций в этих случаях также будет выше. Так, при анализе инфекционных осложнений у 199 больных ММ в исследовании В.В. Теh и соавт., включавшем как стандартные программы противоопухолевой терапии, так и высокодозные (157 аутоТГСК и 5 аллоТГСК) при медиане наблюдения 33 мес., инфекционные осложнения отсутствовали только у 5 % (*n* = 10) больных [14]. В работе Т. Valkovic и соавт. были исключены реципиенты ТГСК, а инфекционные осложнения возникли лишь у 18 % (43 из 240) больных [15]. В этом исследовании на индукционном этапе лечения ММ были использованы курсы VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) или мелфалан в сочетании с преднизолоном, содержавшие талидомид программы в качестве второй линии терапии, содержавшие бортезомиб программы на третьей и последующих линиях.

В представленном нами исследовании при медиане наблюдения за больными 5,6 мес. частота инфекционных осложнений составила 74,1 % (у 129 из 174 больных), но необходимость в назначении антибиотиков была у 65,5 % (у 114 из 174) больных, поскольку 15 (8,6 %) пациентам проводилось лечение только противовирусными препаратами. Более высокую частоту инфекционных осложнений, несмотря на исключение реципиентов ТГСК, можно объяснить включением нами в анализ интенсивных курсов противоопухолевой терапии и тяжелой когорты больных ММ с III стадией по Durie—Salmon (81,1 %) и по ISS (57 %).

Частота инфекционных осложнений в рандомизированных клинических исследованиях III фазы варьировала от 7 до 29 % и была выше при программах, содержавших иммуномодуляторы (9–29 %), в сравнении с программами на основе бортезомиба (1–13 %) [16]. По результатам метаанализа 11 рандомизированных исследований, включавших 3210 больных, частота

тяжелых инфекций также была выше при содержащих леналидомид программам и составила 14,3 % (диапазон 6,9–21,5 %) в сравнении с группой контроля [17]. Включение леналидомида в программы лечения статистически значимо чаще увеличивало риск развития тяжелых инфекционных осложнений (относительный риск 2,23; 95% ДИ 1,71–2,91; $p < 0,0001$). Для авторов публикации остались непонятными причины, приведшие к увеличению частоты инфекций при использовании программ с леналидомидом [17].

Частота инфекционных осложнений при содержащих бендамустин ($n = 68$) и мелфалан ($n = 63$) программам, по данным рандомизированного исследования III фазы у больных с впервые диагностированной ММ, была сопоставимой и составила 45 и 35 % соответственно [18].

В нашем исследовании не было получено отличий по частоте инфекционных осложнений при курсах терапии, включавших бортезомиб (24,4 %), леналидомид (20,3 %) и бендамустин (27 %), несмотря на то что в группе больных, получавших программы с бендамустином, статистически значимо чаще ($p < 0,05$) регистрировали лейкопению (14,3 %), необходимость в трансфузиях эритроцитов (20,6 %), прогрессирование ММ (49,2 %). Частота инфекций была статистически значимо выше только при курсах противоопухолевой терапии, входивших в категорию «другие», в сравнении с тремя анализируемыми программами и составила 48 % по причине преобладания в этой группе больных с прогрессированием ММ (55,1 %) и лейкопенией (24,5 %).

Среди инфекционных осложнений выявлено преобладание пневмонии (54,9 %), далее следовали инфекции мочевых путей (24,7 %) и герпесвирусные инфекции (22,9 %). Другие исследователи также отмечают, что у больных ММ респираторный тракт вовлекается в инфекционный процесс наиболее часто (44,2–56,9 %) [14, 19]. Столь высокую частоту пневмоний можно объяснить пожилым возрастом больных и сопутствующими заболеваниями на момент диагностики ММ. В то же время представлены работы, в которых среди инфекционных осложнений доля пневмоний была лишь 6,9 %, а лидирующую позицию занимали инфекции мочевых путей, составив 37,2 % [15]. Отличия в структуре инфекционных осложнений могут быть обусловлены также существующим протоколом обследования пациентов с инфекционными осложнениями: например, насколько активно используется КТ легких и ряд диагностических исследований, поскольку немалой доле больных ММ лечение проводится вне стационара.

Частота регистрации других инфекций в нашем исследовании была невысокой, но в то же время разнообразной по этиологии и локализации процесса. Частота инфекций кровотока составила 8 % (у 14 из 174 больных), пневмоцистной пневмонии — 3,4 % ($n = 6$), инвазивного аспергиллеза легких — 1,1 % ($n = 2$), кандидемии (*Candida tropicalis*) — 0,6 % ($n = 1$). Диарея, обусловленная *C. difficile*, возникла у 7 (4 %) из 174 больных. Это указывает на необходимость проведения широкого комплекса диагностических исследований у больных с инфекционными осложнениями. Очаг инфекции не удалось выявить только в 13 (4 %)

из 344 курсов противоопухолевой терапии, сопровождавшихся повышением температуры тела.

Частота регистрации всех герпесвирусных инфекций составила 32,2 % (56 из 174 больных), и основная часть из них была обусловлена *H. simplex* (59,5 %) и *H. zoster* (30,4 %). Частота инфекций, вызванных *H. simplex*, составила 20 %, *H. zoster* — 12 %. В структуре инфекционных осложнений герпесвирусные инфекции преобладали в период содержащих бортезомиб курсов (29,8 %). При анализе герпесвирусных инфекций, возникших при программах на основе бортезомиба, было выявлено, что почти половина из них (47 %) была на первых двух курсах терапии. Развитие герпесвирусной инфекции на первых двух курсах, содержащих бортезомиб, было статистически значимо чаще у больных, имевших статус по шкале ECOG 3–4 балла при поступлении и получавших антибиотики в течение 1 мес. до начала противоопухолевой терапии. Этот показатель наблюдался статистически значимо реже у больных ММ I стадии по ISS. В литературе нет единого мнения относительно проведения первичной профилактики всем больным, получающим лечение бортезомибом. В то же время следует рассматривать возможность ее реализации при первых содержащих бортезомиб курсах отдельным, исходно тяжелым больным ММ.

По данным литературы, частота реактивации герпесвирусных инфекций может составлять 13–36 % и увеличивается при программах терапии с бортезомибом прежде всего за счет инфекций, вызванных *Herpes zoster* [20]. Реактивация герпесвирусной инфекции происходит чаще вне профилактики противовирусными препаратами. Выявлено, что бортезомиб изменяет функцию дендритных клеток, участвующих в инициации противовирусного ответа, и приводит к селективному устранению вирусспецифических Т-клеток [20]. Кроме того, в ряде исследований отмечалось, что вирусные инфекции наиболее часто регистрировались в период первых 2–3 содержащих бортезомиб курсов противоопухолевой терапии [21, 22]. Так, в исследовании J. Li и соавт. частота вирусных инфекций была статистически значимо выше в период первых двух курсов терапии с бортезомибом в сравнении с последующими курсами (8,4 vs 2,2 %; $p = 0,002$) [21]. В другом исследовании частота инфекции, вызванной *H. zoster*, составила 22,3 % и большинство эпизодов инфекции также возникло в период первых трех содержащих бортезомиб курсов независимо от длительности лечения ММ [22]. Более высокую частоту герпесвирусных инфекций при первых курсах терапии с бортезомибом можно объяснить как особенностями механизма действия препарата, так и соблюдением принципа «интенсивности дозы», который подразумевает строгое соблюдение используемых доз препарата и межкурсового периода.

Общими статистически значимыми факторами, связанными с развитием инфекций при всех программах противоопухолевой терапии, были лейкопения, наличие ЦВК, потребность в заместительной терапии компонентами крови, прогрессирование ММ. В других исследованиях дополнительными факторами риска инфекционных осложнений были III стадия ММ по ISS, статус по шкале ECOG 4 балла, высокая концентрация креатинина и ферритина в сыворотке [14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекционные осложнения развились у 74,1 % больных ММ во время 25,3 % курсов противоопухолевой терапии. Частота инфекционных осложнений была сопоставимой при программах терапии, включавших бортезомиб (24,4 %), леналидомид (20,3 %), бендамустин (27 %), и была выше при программах, входящих в категорию «другие» (48 %; $p < 0,01$). В структуре инфекционных осложнений преобладали пневмонии (54,9 %), далее следовали инфекции мочевых путей (24,7 %) и герпесвирусные инфекции (22,9 %). Основная доля герпесвирусных инфекций была обусловлена *H. simplex* (59,5 %) и *H. zoster* (30,4 %). Факторами, связанными с развитием инфекционных осложнений, были гранулоцитопения, наличие ЦВК, потребность в заместительной терапии компонентами крови, применение ГКС, гипергликемия, прогрессирование заболевания.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Г.А. Клясова, А.А. Новикова.

Сбор и обработка данных: А.А. Новикова, Г.А. Клясова.

Предоставление материалов исследования: А.А. Новикова, Г.А. Клясова, Е.О. Грибанова, В.В. Рыжко, Т.А. Туполева, В.Г. Савченко.

Анализ и интерпретация данных: А.А. Новикова, Г.А. Клясова, Е.О. Грибанова, Л.П. Менделеева.

Подготовка рукописи: А.А. Новикова, Г.А. Клясова.

Окончательное одобрение рукописи: Г.А. Клясова, Е.О. Грибанова, Л.П. Менделеева, В.Г. Савченко.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mateos MV, Ocio EM, San Miguel JF. Novel generation of agents with proven clinical activity in multiple myeloma. *Semin Oncol.* 2013;40(5):618–33. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.07.005.
- Kurtin SE, Bilotti E. Novel agents for the treatment of multiple myeloma: proteasome inhibitors and immunomodulatory agents. *J Adv Pract Oncol.* 2013;4(5):307–21. doi: 10.6004/jadpro.2013.4.5.3.

- Diehl V, Cheson BD. Bendamustine in the treatment of hematologic malignancies. *Introduction. Semin Oncol.* 2002;29(4, Suppl 13):1–3.
- Gentile M, Vigna E, Recchia AG, et al. Bendamustine in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2015;95(5):377–88. doi: 10.1111/ejh.12609.
- Klein NC, Go CH-U, Cunha BA. Infections associated with steroid use. *Infect Dis Clin N Am.* 2001;15(2):423–32. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70154-9.
- Менделеева Л.П., Покровская О.С., Рехтина И.Г. Протокол диагностики и лечения множественной миеломы. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 405–96.
[Mendeleeva LP, Pokrovskaya OS, Rehtina IG. Diagnosis and treatment protocol in multiple myeloma. In: Savchenko VG, ed. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanii sistemy krovi.* (Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. Vol. 2. pp. 405–96. (In Russ)]
- 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(8):1211–25. doi: 10.1086/605664.
- Teh BW, Harrison SJ, Allison CC, et al. Predicting risk of infection in patients with newly diagnosed multiple myeloma: utility of immune profiling. *Front Immunol.* 2017;8:1247. doi: 10.3389/fimmu.2017.01247.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer.* 1975;36(3):842–54. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrc2820360303>3.0.co;2-u.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412–20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
- Rajkumar SV, Richardson P, San Miguel JF. Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood.* 2015;126(7):921–22. doi: 10.1182/blood-2015-05-647636.
- Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 1067–113.
[Klyasova GA, Okhmat VA. Antimicrobial therapy. In: Savchenko VG, ed. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanii sistemy krovi.* (Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. Vol. 2. pp. 1067–113. (In Russ)]
- Teh BW, Harrison SJ, Wort LJ, et al. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol.* 2015;171(1):100–8. doi: 10.1111/bjh.13532.
- Valkovic T, Gacic V, Ivandic J, et al. Infections in hospitalised patients with multiple myeloma: main characteristics and risk factors. *Turk J Hematol.* 2015;32(3):234–42. doi: 10.4274/tjh.2013.0173.
- de la Rubia J, Cejalvo MJ, Ribas P. Infectious complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A complication from the past? *Leuk Lymphoma.* 2015;57(2):258–68. doi: 10.3109/10428194.2015.1088647.
- Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(28):46593–600. doi: 10.18632/oncotarget.16235.
- Ponisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. Treatment of Bendamustine and Prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with Melphalan and Prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006;132(4):205–12. doi: 10.1007/s00432-005-0074-4.
- Bilmark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2015;100(1):107–13. doi: 10.3324/haematol.2014.107714.
- Teh BW, Slavin MA, Harrison SJ, Worth LJ. Prevention of viral infections in patients with multiple myeloma: the role of antiviral prophylaxis and immunization. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(11):1325–36. doi: 10.1586/14787210.2015.1083858.
- Li J, Li Y, Huang B, et al. Drug-induced modulation of T lymphocytes as a potential mechanism of susceptibility to infections in patients with multiple myeloma during bortezomib therapy. *Cell Biochem Biophys.* 2015;71(1):457–64. doi: 10.1007/s12013-014-0224-x.
- Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Bortezomib and the increased incidence of herpes zoster in patients with multiple myeloma. *Clin Lymph Myel.* 2008;8(4):237–40. doi: 10.3816/CLM.2008.n.031.