

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Инфекционные осложнения при множественной миеломе в условиях современной эпидемиологической обстановки: обзор литературы

И.Л. Давыдкин, Е.В. Мордвинова, Т.П. Кузьмина

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099

РЕФЕРАТ

Обзор посвящен современным представлениям об иммунной системе при множественной миеломе (ММ) и основных патогенах, приводящих к инфекционным осложнениям в данной группе пациентов. Несмотря на то что за последние годы достигнут значительный прогресс в исследовании молекулярных механизмов становления и развития (патогенеза) ММ, методов ее диагностики, а также в прогнозировании исходов и лечении, одной из основных причин летальности у этой категории пациентов остаются инфекционные осложнения. В такой ситуации представляется актуальным дальнейшее изучение нарушений в иммунной системе и спектра инфекционных патогенов, распространенных в когорте пациентов с ММ. Исследование и коррекция иммунного статуса пациентов могут способствовать улучшению исхода ММ, что, в свою очередь, приведет к увеличению продолжительности жизни.

Ключевые слова: множественная миелома, иммунный статус, инфекционные осложнения, COVID-19.

Получено: 12 марта 2021 г.

Принято в печать: 8 июня 2021 г.

Для переписки: Elizaveta Vladimirovna Mordvinova, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация, 443099; тел.: +7(917)037-52-10; e-mail: liza.mordvinova.94@mail.ru

Для цитирования: Давыдкин И.Л., Мордвинова Е.В., Кузьмина Т.П. Инфекционные осложнения при множественной миеломе в условиях современной эпидемиологической обстановки: обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2021;14(3):386–90. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-386-390

Infectious Complications in Multiple Myeloma under Current Epidemiological Conditions: A Literature Review

IL Davydkin, EV Mordvinova, TP Kuzmina

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara, Russian Federation, 443099

ABSTRACT

The review outlines current views on immune system in multiple myeloma (MM) and the basic pathogens inducing infectious complications in such patients. Although in recent years there has been considerable progress in studying molecular mechanisms of the MM development (pathogenesis), methods of its diagnosis, treatment, and prediction of outcomes, one of the main causes of death within this group of patients is infectious complications. In this context, it would be relevant to further study immune disorders and the spectrum of infectious pathogens common in the MM patient cohort. The study and correction of immunological status can contribute to improving the MM outcomes, which in turn will lead to increased life expectancy.

Keywords: multiple myeloma, immunological status, infectious complications, COVID-19.

Received: March 12, 2021

Accepted: June 8, 2021

For correspondence: Elizaveta Vladimirovna Mordvinova, 89 Chapaevskaya str., Samara, Russian Federation, 443099; Tel.: +7(917)037-52-10; e-mail: liza.mordvinova.94@mail.ru

For citation: Davydkin IL, Mordvinova EV, Kuzmina TP. Infectious Complications in Multiple Myeloma under Current Epidemiological Conditions: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2021;14(3):386–90. (In Russ). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-386-390



ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в изучении молекулярных механизмов патогенеза множественной миеломы (ММ), методов ее диагностики, в прогнозировании исходов и лечении. Несмотря на это, ММ остается гетерогенным заболеванием с различными исходами, в т. ч. с развитием инфекционных осложнений вследствие глубокой дезорганизации иммунной системы. Инфекции существенно ухудшают состояние пациентов, в ряде случаев приводят к увеличению перерывов между курсами противоопухолевой терапии, снижению эффективности лечения, а также могут расцениваться как неблагоприятный прогностический фактор в отношении показателей общей выживаемости. В связи с этим крайне важны своевременная диагностика инфекционных осложнений и проведение адекватной терапии.

Цель данного обзора литературы — анализ структуры инфекционных осложнений у пациентов с ММ. Нами выполнен поиск результатов клинических исследований по изучению состояния иммунной системы пациентов с ММ и эпидемиологии вирусных заболеваний в данной когорте пациентов в системе PubMed с 1 января 2010 г. по 1 января 2021 г. (за последние 10 лет), основанный на следующих ключевых словах: множественная миелома, иммунный статус, инфекционные осложнения, COVID-19. Полнотекстовые версии статей оценивались качественно и суммировались описательно.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ММ

Множественная миелома — это злокачественное плазмноклеточное новообразование, при котором опухолевыми плазмочитами вырабатывается моноклональный иммуноглобулин [1, 2]. Заболевание связано с рядом осложнений, которые включают гематологические (анемия, недостаточность костного мозга, нарушения свертываемости крови), костно-ортопедические (литические поражения костей, патологические переломы, гиперкальциемия, связанная с усиленным метаболизмом в костной ткани), нефрологические (почечная недостаточность) и иммунологические (угнетение функции иммунной системы) изменения в организме [3].

ММ составляет порядка 10 % всех гематологических новообразований. На территории Российской Федерации в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 случая на 100 000 населения. В 2017 г. ММ впервые диагностирована у 4075 пациентов, умерло 2587 человек [4]. Основной причиной смерти служили инфекционные осложнения как следствие глубокой дезорганизации иммунной системы [5, 6]. На данный вид осложнений приходится порядка 45 % ранней летальности [7].

В основе повышенной восприимчивости больных к инфекционным агентам лежат разнообразные иммунологические факторы. К последним относятся гипогаммаглобулинемия [8], нарушение функции

лимфоцитов (инверсия соотношения CD4/CD8, аномальное соотношение CD4+ Th1/Th2 и дисфункция естественных клеток-киллеров), стероид-ассоциированная иммуносупрессия и вторичная нейтропения как следствие лекарственного противоопухолевого воздействия или инфильтрации костного мозга опухолевыми плазматическими клетками [9]. Взаимодействие миеломных клеток с клетками стромального микроокружения способствует высвобождению множества цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста-β1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкин-6 и фактор роста гепатоцитов. По данным A. Alemi и соавт., именно они подавляют иммунный ответ [5]. Подобно фактору роста гепатоцитов, VEGF ингибирует антигенпрезентирующие дендритные клетки, подавляя их созревание, в результате чего нарушается функционирование Т- и В-лимфоцитов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ММ

Вероятность развития инфекционного процесса у пациентов с ММ по сравнению с общей популяцией в 7 раз выше. Если принимать во внимание только вирусные инфекции, вероятность их развития увеличивается в 10 раз [10]. Необходимо подчеркнуть, что наибольший риск летального исхода по причине инфекции приходится на первые 3 мес. после постановки диагноза ММ, когда пациенты находятся в глубокой иммуносупрессии из-за самой опухоли и противоопухолевого лечения [11, 12].

По результатам метаанализа [13], частота тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с впервые выявленной ММ и не соответствующих критериям отбора для проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), получающих иммуномодуляторы, составила 13,4 %, а у тех, кто получал индукционную терапию на основе ингибиторов протеасом, — 9,7 %. У пациентов — кандидатов на выполнение аутоТГСК, которые также получали лечение на основе иммуномодулирующих средств и ингибиторов протеасом до трансплантации, частота развития инфекционных осложнений составляла 22,4 и 19,7 % соответственно [13]. Тяжело протекающая инфекция была зарегистрирована у 16,6 % больных с рецидивами или рефрактерным течением ММ после лечения иммуномодуляторами и у 23,3 % — после лечения бортезомибом [14, 15].

Вызванные противоопухолевой терапией или неконтролируемым течением ММ нейтропения и гипогаммаглобулинемия значительно повышают риск заражения патогенной флорой. По данным современных исследований, наиболее часто выделяемыми бактериями в ранний период после диагностирования болезни являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, а очагами инфекции чаще служат респираторный и мочевыделительный тракты [6].

В эпоху всеобщей иммунизации в детском возрасте против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) здоровые взрослые люди, как правило, имеют защитный иммунитет против данной инфекции, однако более

Таблица 1. Частота развития инфекций у пациентов с ММ в соответствии с полученным противоопухолевым лечением [10]

Инфекционные осложнения	Общепринятое противоопухолевое лечение (n = 522), n (%)		Высокодозная химиотерапия (мелфалан) (n = 310), n (%)		Ингибиторы протеасом (n = 443), n (%)		Иммуномодуляторы (n = 229), n (%)		Ингибиторы протеасом + иммуномодуляторы (n = 13), n (%)		Кортикостероиды или интерферон (n = 61), n (%)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Отсутствует какая-либо инфекция	142	(27,2)	246	(79,4)	113	(25,5)	77	(33,6)	6	(46,1)	26	(42,6)
Бактериемия (сепсис)	18	(3,5)	67	(21,6)	15	(3,4)	14	(6,1)	—	—	6	(9,8)
Пневмония	34	(6,5)	31	(10,0)	33	(7,5)	34	(14,8)	1	(7,6)	12	(34,0)
Инфекция верхнего отдела респираторного тракта	13	(2,5)	7	(2,3)	18	(4,1)	12	(5,2)	2	(15,4)	6	(9,8)
Инфекция, связанная с центральным венозным катетером	5	(1,0)	80	(25,8)	7	(1,6)	6	(2,6)	1	(7,6)	4	(6,6)
Другие клинически задокументированные инфекции	61	(11,7)	45	(14,5)	58	(13,1)	42	(18,3)	1	(7,6)	14	(23)
Фунгиемия	—	—	—	—	2	(0,5)	—	—	—	—	—	—
Реактивация <i>Varicella zoster</i>	7	(1,3)	45	(14,5)	10	(2,3)	2	(0,9)	—	—	2	(3,3)
Лихорадка неясного генеза	52	(10,0)	86	(27,7)	29	(6,5)	17	(7,4)	2	(15,4)	—	—
Нет инфекции	380	(72,8)	64	(20,6)	330	(74,5)	152	(66,4)	7	(53,8)	35	(57,4)

90 % из них могут служить потенциальными носителями. В исследовании E.V. Nix и соавт. самый низкий анти-Hiv-иммунитет был обнаружен у больных ММ при сравнении со здоровыми лицами, пациентами, страдающими сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких и хронической болезнью почек [16].

Согласно данным шведского популяционного исследования по оценке риска инфицирования у 9253 пациентов с ММ, общая вероятность развития пневмонии, сепсиса и менингита была соответственно в 7, 15 и 16 раз выше у пациентов с ММ по сравнению с контрольной группой. Наряду с бактериальной инфекцией отмечался высокий риск развития инфекции, вызванной вирусом гриппа и *Herpes zoster*, который превышает аналогичные показатели в контрольной группе в 6,1 и 14,8 раза соответственно [17].

Вне сомнений, риск инфицирования больных во многом зависит от выбранной схемы противоопухолевой терапии, что демонстрирует A. Brioli и соавт. в ретроспективном исследовании 479 пациентов с ММ, получавших лечение в Университетской клинике Йены за 12 лет, с 2003 по 2015 г. [10]. При всех схемах лечения наиболее частыми были инфекции дыхательных путей, включая пневмонию и сепсис (табл. 1).

Инфекционные осложнения вирусной этиологии

По имеющимся данным, пациенты с ММ подвержены риску развития вирусной инфекции в 10 раз чаще по сравнению с пациентами с другими опухолевыми заболеваниями [7]. Вирусные инфекции как осложнения у данной популяции пациентов можно разделить на две большие категории: реактивация латентной вирусной инфекции (например, вирусы герпеса и гепатита) и приобретенные *de novo* (например, респираторные вирусные инфекции). К основным периодам более высокого риска развития вирусной инфекции у больных ММ относится время до аутоТГСК (ранние) и после ее выполнения (поздние), а также фаза поддерживающей терапии и прогрессирования заболевания [18]. Необходимо подчеркнуть, что заболеваемость вирусной инфекцией во время поддерживающей терапии и в период использования кортикостероидов на любом этапе лечения выше, чем ожидалось, при отсутствии специфической противовирусной профилактики [19, 20]. По данным V.W. Teh и соавт., при прогрессировании ММ связанная с лечением кумулятивная иммуносупрессия значительно повышает риск развития вирусных осложнений у пациентов, получивших более трех линий противоопухолевого лечения [19].

Интересным представляется факт, выявленный в исследовании H. Nahi и соавт., что у пациентов, страдавших реактивацией герпесвируса (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы), обнаружено очень низкое соотношение хелперных Т-клеток CD4+ к цитотоксическим Т-клеткам CD8+ [21]. Значение соотношения Т-клеток CD4/CD8 представляется перспективным маркером для прогнозирования измененных иммунных функций [22].

Вирусные инфекции дыхательных путей являются частым осложнением и служат причиной повышения смертности и увеличения длительности пребывания

больных ММ в стационаре [7]. У пациентов с ММ почти 60 % вирусных инфекций вовлекают верхние дыхательные пути, остальные 40 % связаны с поражением нижних дыхательных путей. У пациентов, которые обращались за медицинской помощью, риновирус (риновирус) был наиболее часто обнаруживаемым респираторным патогеном [19].

По данным A.R. Tramontana и соавт., в период эпидемии гриппа H1N1 непропорционально большое число больных ММ после аутоТГСК нуждалось в лечении в отделениях интенсивной терапии по сравнению с пациентами с другими злокачественными новообразованиями [23].

Одним из главных респираторных вирусных патогенов у пациентов с ослабленным иммунитетом, пациентов после ТГСК является респираторно-синциальный вирус. В этой группе пациентов инфекция часто характеризуется быстрым прогрессированием (40 %) от верхних дыхательных путей до поражения нижних. При развитии пневмонии смертность составляет 30 % [24].

Что касается вируса парагриппа, то он представляет собой внебольничную респираторную инфекцию, пик заболеваемости которой приходится на летние месяцы. По данным B.W. Teh и соавт., при инфицировании данным вирусом преобладает поражение нижних дыхательных путей (57 %), которое приводит к длительному пребыванию в стационаре (в среднем 28 дней) [19].

После регистрации новых случаев пневмонии неясной этиологии в декабре 2019 г. впервые был выявлен новый коронавирус (SARS-CoV-2) в провинции Ухань (Китай). Проявления инфекции COVID-19 варьируют от бессимптомного до тяжелого течения с высокой заболеваемостью среди пожилых людей, а также лиц с сопутствующими заболеваниями, включая опухолевые [9]. В общей популяции наиболее частыми симптомами коронавирусной инфекции были высокая температура тела, сухой кашель и прогрессирующая одышка [25].

Результаты многочисленных исследований совпадают в том, что летальность от COVID-19 среди пациентов с ММ более высокая по сравнению с общей популяцией [26–28]. По данным ретроспективного исследования Международной рабочей группы по изучению миеломы, только возраст, ММ высокого риска, почечная недостаточность и отсутствие оптимального контроля над опухолью оставались независимыми предикторами неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 у данной популяции больных [26].

Средний возраст госпитализированных пациентов составил 69 лет, и почти у всех (96 %) диагностирована ММ (4 % были с солитарной плазмодомой и тлеющей миеломой). Около 36 % пациентов имели впервые диагностированную ММ (2019–2020 гг.), а 54 % получали препараты первой линии терапии. Соотношение мужчин и женщин было 1,5, но этот показатель варьировал в разных возрастных группах: соотношение составило 2,33 у лиц моложе 75 лет vs 0,94 у пациентов старше 75 лет ($p = 0,049$). У 90 % пациентов с симптомами COVID-19, по данным G. Cook и соавт., среднее абсолютное число лимфоцитов крови при обследовании соответствовало 600 кл./мкл. У 75 %

пациентов описывались легочные инфильтраты, обнаруженные в первую очередь на рентгенограммах грудной клетки [26]. Среднее время до отрицательного результата полимеразной цепной реакции по мазку из верхних дыхательных путей составило 43 дня (диапазон 19–68 дней) от даты первого положительного результата [28]. Интересно отметить, что у 96 % пациентов с ММ секреция антител к SARS-CoV-2 начинается в среднем к 32-му дню после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, инфекции продолжают оставаться серьезной проблемой для врачей, занимающихся лечением больных с ММ. Появление новых препаратов в значительной степени изменило течение ММ и ее продолжительность. Тем не менее эта злокачественная, иммуноглобулинсекретирующая лимфоидная опухоль по-прежнему остается неизлечимой. Кроме того, в результате кумулятивной иммуносупрессии увеличился риск заражения и расширился спектр потенциальных патогенов у этой популяции пациентов. Управление инфекцией начинается с выбора оптимальной схемы лекарственной противоопухолевой терапии с учетом факторов, связанных с опухолью, и особым акцентом на возрастные дисфункции органов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.В. Мордвинова.

Сбор и обработка данных: Е.В. Мордвинова.

Предоставление материалов исследования: Е.В. Мордвинова, Т.П. Кузьмина.

Анализ и интерпретация данных: Е.В. Мордвинова, Т.П. Кузьмина.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Davydkin IL, Kuzmina TP, Naumova KV, et al. Endothelial dysfunction in patients with lymphoproliferative disorders and its changes in the course of polychemotherapy. *Russ Open Med J.* 2020;9(3):309–15. doi: 10.15275/rusomj.2020.0309.
2. Joshua DE, Bryant C, Dix C, et al. Biology and therapy of multiple myeloma. *Med J Aust.* 2019;210(8):1–6. doi: 10.5694/mja2.50129.
3. Smith L, McCourt O, Henrich M, et al. Multiple myeloma and physical activity: a scoping review. *BMJ Open.* 2015;5(11):1–10. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009576.
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

[Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. (Malignant neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality). Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Publ.; 2018. (In Russ)]

5. Alemu A, Richards JO, Oaks MK, Thompson MA. Vaccination in Multiple Myeloma: Review of Current Literature. *Clin Lymphoma Myel Leuk*. 2016;16(9):495–502. doi: 10.1016/j.clml.2016.06.006.

6. Berlotti P, Pierre A, Rome S, Faiman B. Evidence-based guidelines for preventing and managing side effects of multiple myeloma. *Semin Oncol Nurs*. 2017;33(3):332–47. doi: 10.1016/j.soncn.2017.05.008.

7. 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.

8. Kastritis E, Zagouri F, Symeonidis A, et al. Preserved levels of uninvolved immunoglobulins are independently associated with favorable outcome in patients with symptomatic multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(10):2075–9. doi: 10.1038/leu.2014.110.

9. Mian H, Grant SHJ, Engelhardt M, et al. Caring for older adults with multiple myeloma during the COVID-19 pandemic: Perspective from the International Forum for Optimizing Care of Older Adults with Myeloma. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(5):764–8. doi: 10.1016/j.jgo.2020.04.008.

10. Brioli A, Klaus M, Sayer H, et al. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. *Ann Hematol*. 2019;98(3):713–22. doi: 10.1007/s00277-019-03621-1.

11. Guzdar A, Costello C. Supportive Care in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(2):56–61. doi: 10.1007/s11899-020-00570-9.

12. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(5):563–79. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06705.x.

13. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, et al. Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2016;67:21–37. doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.025.

14. Dhakal B, D'Souza A, Chhabra S, Hari P. Multiple myeloma and COVID-19. *Leukemia*. 2020;34(7):1961–3. doi: 10.1038/s41375-020-0879-9.

15. Girmenia C, Cavo M, Offidani M, et al. Management of infectious complications in multiple myeloma patients: Expert panel consensus-based recommendations. *Blood Rev*. 2019;34:84–94. doi: 10.1016/j.blre.2019.01.001.

16. Nix EB, Hawdon N, Gravelle S, et al. Risk of invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in adults with secondary immunodeficiency in the post-Hib vaccine era. *Clin Vacc Immunol*. 2012;19(5):766–71. doi: 10.1128/CVI.05675-11.

17. Blimark, C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2014;100(1):107–13. doi: 10.3324/haematol.2014.107714.

18. Truong Q, Veltri L, Kanate AS, et al. Impact of the duration of antiviral prophylaxis on rates of varicella-zoster virus reactivation disease in autologous hematopoietic cell transplantation recipients. *Ann Hematol*. 2013;93(4):677–82. doi: 10.1007/s00277-013-1913-z.

19. Teh BW, Worth LJ, Harrison SJ, et al. The timing and clinical predictors of herpesvirus infections in patients with myeloma in the setting of antiviral prophylaxis. Available from: file:///Users/user/Downloads/EV0439.pdf (accessed 13.04.2021).

20. Teh BW, Worth LJ, Harrison SJ, et al. Risks and burden of viral respiratory tract infections in patients with multiple myeloma in the era of immunomodulatory drugs and bortezomib: experience at an Australian Cancer Hospital. *Supp Care Cancer*. 2015;23(7):1901–6. doi: 10.1007/s00520-014-2550-3.

21. Nahi H, Chrobok M, Gran C, et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of multiple myeloma. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211927. doi: 10.1371/journal.pone.0211927.

22. Bruno G, Saracino A, Monno L, Angarano G. The Revival of an "Old" Marker: CD4/CD8 Ratio. *AIDS Rev*. 2017;19(2):81–8.

23. Tramontana AR, George B, Hurt AC, et al. Oseltamivir Resistance in Adult Oncology and Hematology Patients Infected with Pandemic (H1N1) 2009 Virus, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(7):1068–75. doi: 10.3201/eid1607.091691.

24. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2012;56(2):258–66. doi: 10.1093/cid/cis844.

25. Charil A, Samur MK, Martinez-Lopez J, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. *Blood*. 2020;136(26):3033–40. doi: 10.1182/blood.2020008150.

26. Cook G, Ashcroft AJ, Pratt G, et al. Real-world assessment of the clinical impact of symptomatic infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus (COVID-19 disease) in patients with multiple myeloma receiving systemic anti-cancer therapy. *Br J Haematol*. 2020;190(2):e83–e86. doi: 10.1111/bjh.16874.

27. Hultcrantz M, Richter J, Rosenbaum C, et al. COVID-19 infections and outcomes in patients with multiple myeloma in New York City: a cohort study from five academic centers. *Blood Cancer Discov*. 2020;1(3):234–43. doi: 10.1158/2643-3230.bcd-20-0102.

28. Wang B, Van Oekelen O, Mouhieddine TH, et al. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):94. doi: 10.1186/s13045-020-00934-x.