

„A baj nem jár egyedül” – *de novo* diagnosztizált myeloma multiplex invazív *Streptococcus pneumoniae* fertőzéssel citokinviharral szövődött COVID-19-ben

Korózs Dorina dr.^{1,2} ■ Jenőfi Nóra dr.¹ ■ Szabó Bálint Gergely dr.^{1,3}
Szlávik János dr.¹ ■ Mikala Gábor dr.¹

¹Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Infektológus szakorvosképzés, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Infektológiai Tanszéki Csoport, Budapest

A SARS-CoV-2 megjelenésével a myeloma multiplexben szenvedők leggyakoribb halálozási okának számító fertőző ágensek köre tovább bővült. Az absztrakt szövegezésekor világszerte domináló SARS-CoV-2 omikron variáns (PANGO B.1.1.529) bár kisebb valószínűséggel okoz fatális kimenetelű fertőzést immunkompetensekben a korábbi delta variánshoz (PANGO B.1.617.2) képest, hatékonyabb transzmissziós képessége miatt az átfertőzöttek incidenciája valószínűleg nem alacsony. A COVID-19 súlyos vagy kritikus lefolyásának valószínűségét növeli a myeloma multiplexben szenvedő betegek esetén az alapbetegség, annak célzott hematológiai kezelése, valamint a betegséghez társuló egyéb komorbiditások (például veseelégtelenség) okozta komplex humorális és celluláris immunszuppresszió. A minél korábban megkezdett antivirális terápiák, a pre- vagy posztexpozíciós profilaxisként alkalmazott monoklonális antitestkészítmények, valamint a rekonvaleszcens plazma-terápia megakadályozhatja a fertőzés klinikai progresszióját. Míg az átlagpopulációban a COVID-19-et kísérő, közösségben szerzett koinfekciók incidenciája nem magas, myeloma multiplex esetén a légúti vírusbetegségeket követő *Streptococcus pneumoniae* fertőzés kb. 150-szer nagyobb eséllyel okozhat invazív betegséget. A modern onkohematológiai kezelése hatására a myeloma multiplex mára krónikus, többszöri relapsussal kísért entitássá vált, az ebben szenvedőket a fenti két kórokozóval szemben immunizálni szükséges. Cikkünkben citokinviharral komplikált COVID-19-ben, valamint invazív *Streptococcus pneumoniae* betegségben szenvedő, majd kórházi ellátása során *de novo* myeloma multiplexszel diagnosztizált felnőtt beteg esetét ismertetjük, végül röviden áttekintjük az ezzel kapcsolatos legfontosabb irodalmi adatokat. Orv Hetil. 2023; 164(20): 763–769.

Kulcsszavak: SARS-CoV-2, COVID-19, myeloma multiplex, citokinvihar, *Streptococcus pneumoniae*, invazív pneumococcusbetegség

„When it rains, it pours” – *de novo* diagnosed multiple myeloma with invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in severe COVID-19 complicated with cytokine storm

With the appearance of SARS-CoV-2, the range of infections, considered the most common cause of death for people with multiple myeloma, has expanded. Although the omicron variant (PANGO B.1.1.529) of SARS-CoV-2, that dominates the world at the time of manuscript writing, is less likely to cause fatal infection in immunocompetent patients compared to the delta variant (PANGO B.1.617.2), its transmissibility did not decrease. The likelihood of a severe or critical course of COVID-19 in patients with multiple myeloma is increased by the humoral and cellular immunosuppression caused by the malignancy itself, its targeted hematological treatment, and other comorbidities associated with the disease (e.g., chronic kidney failure). Antiviral therapies, monoclonal antibody preparations used as pre- or post-exposure prophylaxis, and possibly convalescent plasma therapy, started as early as possible might

*Megosztott első szerzőség (*in aequo loco*)

prevent the clinical progression of COVID-19. While the incidence of community-acquired co-infections accompanying COVID-19 in the average population is not exceptionally high, in people with multiple myeloma, *Streptococcus pneumoniae* infection that follows respiratory viral diseases is approximately 150 times more likely to cause invasive disease. As a result of modern oncohematological treatment, multiple myeloma has now become a chronic disease accompanied by relapses, and those affected should be immunized against the above two pathogens. In our manuscript, we describe the case of an adult patient with severe COVID-19 complicated by cytokine storm and invasive *Streptococcus pneumoniae* infection who was diagnosed with *de novo* multiple myeloma during hospital care, and, finally, we briefly review the related literature data.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, multiple myeloma, cytokine storm, *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease

Korózs D, Jenőfi N, Szabó BG, Szlávik J, Mikala G. [„When it rains, it pours” – *de novo* diagnosed multiple myeloma with invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in severe COVID-19 complicated with cytokine storm]. *Orv Hetil.* 2023; 164(20): 763–769.

(Beérkezett: 2023. február 27.; elfogadva: 2023. március 18.)

Rövidítések

C3 = komplementfaktor-3; C4 = komplementfaktor-4; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) komputertomográfia; DTaP = diftéria, tetanusz és acellularis pertussis elleni vakcina; FACS = (fluorescence-activated cell sorter) fluoreszcenciával aktivált sejtszortírozó; IgG = immunoglobulin-G; IgH = (immunoglobulin heavy chain) immunoglobulin-nehézlánc; IGRA = (interferon-gamma release assay) az interferon-gamma-felszabadító képesség vizsgálata; IL6 = interleukin-6; JAK/STAT = (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) Janus-kináz/szignáltranzduktorok és transzkripció aktivátorok; LMWH = (low-molecular-weight heparin) kis molekulatömegű heparin; MGUS = (monoclonal gammopathy of unknown significance) ismeretlen jelentőségű monoklonális gammopathia; mRNS = (messenger) hírvívő ribonukleinsav; PCV13 = (13-valent pneumococcal conjugate vaccine) *Pneumococcus* elleni 13-valens konjugált vakcina; PPV23 = (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine) *Pneumococcus* elleni 23-valens polisaccharid-vakcina; R-ISS = (Revised International Staging System) módosított nemzetközi stádiumbeosztás; RT-PCR = (real-time polymerase chain reaction) valós idejű polimeráz-láncreakció; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome corona virus 2) súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2

Az először 2019 végén Kína Hubei tartományában, Vuhanban azonosított, súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) napjainkig több mint 670 millió regisztrált megbetegedést és több mint 6,8 millió halálesetet okozott világszerte [1, 2]. A cikk írásakor az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) által omikronnak (PANGOLIN B.1.1.529) nevezett variáns dominál a földön, melynek első eseteit 2021 novemberében, Botswana-ból jelentették [3]. Az omikron variáns terjedési képessége meghaladja a korábbi domináns, a WHO szerinti delta (PANGOLIN B.1.617.2) variánsét, és bár annál ritkábban okoz súlyos

alsó légúti megbetegedést és következményes halálozást, az immunkompromittált egyének továbbra is jelentős kockázatnak vannak kitéve [4, 5].

A myeloma multiplex – első leírója után Morbus Kahler – malignus hematológiai betegség, melynek patológiai alapját a klonálisan proliferáló plazmasejtek csontvelői és extramedullaris burjánzása, valamint jellemzően a vérkeringésben megjelenő monoklonális fehérje termelődése jelenti [6]. A betegség európai incidenciája kb. 4–6 új eset/100 000 felnőtt lakos évente, amely nagyságrendileg egyezik az országunkban dokumentálttal is [7, 8]. A férfiak körében valamivel gyakrabban előforduló betegséget 40 év alatt ritkán láthatjuk, az idősebb kohorszokban azonban gyakorisága folyamatosan növekszik az életkor előrehaladtával. A betegek átlagéletkora a diagnózis felállításakor 69 év, a páciensek több mint fele perzisztáló csontfájdalommal (általában hát- és derékfájjal) fordul orvoshoz [9, 10]. Ezenfelül a lassan progrediáló csontvelő-elégtelenség miatt fellépő anémia és thrombocytopenia, valamint az immunszuppresszió okozta fertőzések tünetei uralják a klinikumot, az utóbbi vezető halálozási okot is jelent ebben a betegcsoportban [11]. A jelenleg is gyógyíthatatlan és legfeljebb csak uralható betegségben az immunmoduláns gyógyszereknek, a proteaszómainhibitoroknak, a CD38-ellenes antitestterápiáknak és az autológossejt-transzplantációnak a kezelési stratégiákba illesztése az utóbbi évtizedekben megnövelte a betegek progressziómentes túlélési idejét, így a magasabb jövedelmű országokban a második leggyakoribb hematológiai betegségnek számító myeloma multiplex esetében mindez jelentős betegpopulációt feltételez. Így a korábban említett leggyakoribb haláloknak számító fertőzéses komplikációk elleni védekezés, mint például az antimikrobiális profilaxis, és a vakcináció e betegek gondozásának nélkülözhetetlen részét képezi [12, 13].

Közleményünkben egy invazív *Streptococcus pneumoniae* betegséggel és citokinviarral komplikált

COVID-19-ben szenvedő, kórházi ellátása során *de novo* myeloma multiplexszel diagnosztizált felnőtt beteg esetét ismertetjük, és röviden áttekintjük a gyakorló klinikusok számára is releváns legfontosabb irodalmi ismereteket.

Esetbemutató

A 66 éves, ismert betegségben nem szenvedő nőt 6 napja kezdődött láz, száraz köhögés, fokozódó nyugalmi légszomj és mellkasi fájdalom miatt otthonából, a légúti SARS-CoV-2-antigéngyorsteszt pozitivitása miatt szállították centrumunkba. SARS-CoV-2 elleni vakcinációban háromszor részesült: a betegsége kezdete előtt 12 és 11 hónappal két Sputnik V, 5 hónappal korábban Pfizer/BioNTech oltást kapott. A nyugdíjasként élő, unokákra is rendszeresen vigyázó nagyszülő rendezett lakókörülmények között élt. 50 éve napi 1 doboz cigaretta elszívása mellett más szenvedélyt negált. A felvételkor történő fizikális vizsgálat során lázat, mérsékelt hipotenziót, körlevegőn és nyugalomban tachycardiát, csökkent perifériás oxigénszaturációt és tachypnoét rögzítettünk. Fizikális vizsgálata során kétoldali, a tüdőbázisok felett hallható crepitiációt és tömött, nyomásérzékeny májat találtunk. Laborvizsgálataiból kiemelendő az abszolút lymphocytopenia, a mérsékelt macrocytás anaemia és thrombocytopenia, valamint az emelkedett szérum-C-reaktívprotein (CRP-), -ferritin- és plazma-interleukin-6- (IL6-) és D-dimer-érték (1. táblázat). A kontrasztanyag mellkasi CT-vizsgálat során 10%-os kiterjedésű COVID-19-pneumonitist vizualizáltak, emphysema pulmonum mellett. A beteg orr-torok mintájából RT-PCR-módszerrel SARS-CoV-2 jelenléte igazolódott, mely a későbbi genomanalízis alapján WHO szerinti omikron vírusvariáns (PANGOLIN B.1.1.529) volt. SARS-CoV-2-RNS-viraemia nem volt igazolható. A klinikum és a diagnosztikus eredmények fényében WHO-klasszifikáció szerinti súlyos COVID-19-et vélelmeztünk, majd a Magyar Koronavírus Kézikönyv ajánlásának megfelelően remdesivirt, dexametazont, profilaktikus dózissal LMWH-terápiát indítottunk, oxigénpótlását 35%-os Venturi-maszkkal folytattuk [14, 15]. A kezelés második napján a beteg nyugalmi tachypnoéja, perifériás hypoxaemiája és oxigénpótlási igénye növekedett, hemodinamikai stabilitás és subfebrilitás mellett. Az ismételt laborvizsgálatok során a CRP tovább emelkedett, az abszolút lymphopenia romlott (1. táblázat). Ezek alapján a COVID-19 asszociálta citokinvihar diagnózisa kimondható volt, emiatt baricitinib (JAK/STAT jelátviteli útvonalat gátló) biológiai terápiát vezetünk be. A bent fekvés következő napján a beteg oxigenizációja javult, és a páciens lázalanodott, ügyeleti időben azonban, kb. 24 órával később hipotenzív és tachycarddává vált, visszalázadosott. A kontrolllaborvizsgálat a plazma-IL6 és a szérumprokalcitonin kifejezett emelkedését igazolta (1. táblázat). Ismeretlen fókuszú sepsist diagnosztizálva, mikrobiológiai mintavé-

1. táblázat | A beteg laboratóriumi paramétereinek alakulása a kórházi felvételt követő 4 napon belül

Paraméter	Referencia-tartomány	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap
Perifériásvér-fehérvérsejtszám ($\times 10^9/l$)	5–10	6,6	6,1	8,2	13,1
A perifériás vér abszolút neutrofilszáma (G/l)	2,0–7,5	5,5	5,2	6,7	10,8
A perifériás vér abszolút lymphocytaszáma (G/l)	1,5–4,0	0,74	0,3	0,5	0,4
Perifériásvér-hemoglobin (g/l)	125–175	95	86	92	102
Perifériásvér-vérlemezkeszám ($\times 10^9/l$)	150–400	130	119	134	166
Perifériásvér-MCV (fl)	80–100	104	105	107	107
Szérumösszalcium (mmol/l)	2,2–2,6	n. a.	n. a.	2,1	2,2
Szérum-laktátdehidrogenáz (IU/l)	153–463	431	677	711	834
Szérumkreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	90–120	78	n. a.	61	89
Szérum-C-reaktívprotein (mg/l)	<10	64	136	98	283
Szérumprokalcitonin (ng/ml)	<0,5	0,07	0,25	0,12	15
Szérumferritin (ng/ml)	10–120	409	n. a.	569	647
Szérumösszfehérje (g/l)	60–80	n. a.	94	92	91
Szérumalbumin (g/l)	35–52	n. a.	26	25	25
Plazma-D-dimer (ng/ml)	<500	1766	n. a.	2036	4373
Plazma-interleukin-6 (pg/ml)	<4	83	70	36	491

MCV = átlagos vörösvérsejt-volumen; n. a. = nincs adat

telt (hemokultúrák, vizelettenyésztés, *Legionella pneumophila* és *Streptococcus pneumoniae* vizelet-antigéngyorsteszt) követően empirikus ceftriaxon adását, forszírozott folyadékpótlást kezdtünk. A hemokultúrák kb. 12 órát követően pozitívvá váltak, a Gram-kenet fénymikroszkópos értékelése során Gram-pozitív diplococcusokat láttak. Tenyésztéssel később penicillinérzékeny *Streptococcus pneumoniae* (*pneumococcus*) volt izolálható (3-as szerotípus). A kombinált kezelés folytatásával a beteg klinikai állapota stabilizálódott, panaszai lassan szűntek.

A megelőző aktív immunizálás ellenére fellépő, citokinviharral komplikált COVID-19 és az invazív pneumococcusbetegség együttes fennállása ismeretlen immunszuppresszív tényező jelenlétét valószínűsítette, ezért hematoinfektológiai konzílium alapján ennek kivizsgálására további laboratóriumi vizsgálatokat kezdeleményeztünk. A beteg a humán immundeficiencia- (HIV), a hepatitis B- (HBV) és a hepatitis C- (HCV) vírusra nézve szeronegatívnak bizonyult. A felvételkor észlelt macrocytás anaemia és mérsékelt thrombocytopenia he-

matológiai betegség lehetőségét, az emelkedett szérumösszfehérje- és -IgG-érték, valamint a szérumproteinek elektroforézise és immunfixációja során igazolt monoklonális IgG-kappa fehérje jelenléte a plazmasejtes dyscrasia valószínűségét erősítette (2. táblázat). A sternumpunctióval nyert csontvelői aspirátum FACS-vizsgálata 26%-ban CD38+/CD138+/CD19-/CD117+/CD56+/CD81-/CD28- kóros plazmasejtet azonosított citoplazmatikus kappa-könnyűlánc-monoklonalítással. Az aspirátum citogenetikai vizsgálatával a szeparált CD138+ plazmasejtek 90%-ában 1q21-nyerés (három *CKS1B*-gén), három *CCND1*-gén, három *IGH*-gén (a 11-es és 14-es triszómia lehetőségével), 5-ös tetraszómia és 21-es triszómia látszódott, molekuláris genetikai vizsgálattal monoklonális T- és B-sejt-receptor-génátrendezés is megfigyelhető volt. Az International Myeloma Working Group kritériumai és a biomarkerek alapján megállapítható volt a Revised International Staging System szerinti II. stádiumú IgG-kappa-könnyűlánc myeloma multiplex diagnózisa, célszervi manifesztációk nélkül. A hyperdiploid betegség kezelését a COVID-19 szempontjából semlegesnek gondolt thalidomid és metilprednizolon kettős kombinációval, valamint aciklovir és trimetoprim/szulfametoxazol antimikrobiális profilaxisok beállításával kezdtük meg, és javaslatot kapott

2. táblázat | A beteg kivizsgálása során talált immunszerológiai eltérések

Paraméter	Referencia-tartomány	Mért érték
Hemoglobin-A ₁ C (%)	<6	5,8
Szérum-TSH (μIU/ml)	0,4–4	0,5
Szérum-ELFO, gamma-globulin-frakció (g/l)	8–13,5	47,0
Szérum-immunfixáció (g/l)	Paraprotein-negativitás	Monoklonális IgG-kappa: 44,9
Szérum szabad kappa könnyűlánc (fLCκ, mg/l)	6–22	167
Szérum szabad lambda könnyűlánc (fLCλ, mg/l)	8–27	11
fLCκ/fLCλ arány	0,25–1,65	15
Szérum-IgG (g/l)	7–16	62
Szérum-IgA (g/l)	0,9–4,5	0,1
Szérum-IgM (g/l)	0,6–2,8	0,1
Szérum-C3 (g/l)	0,8–1,6	0,68
Szérum-C4 (g/l)	0,2–0,5	0,08
Szérum-b2-mikroglobulin (μg/ml)	0,6–2,3	3,1
Szérum-ANA, -ENA, -ANCA, -dsDNA, -aCCP	Negativitás	Negativitás

ANA = antinukleáris antitest; aCCP = anti-CCP (ciklikusan citrullinált peptid); ANCA = antineutrofil citoplazmikus antitest; dsDNA = kettős szálú DNS; ELFO = elektroforézis; ENA = extrahálható nukleáris antitest; fLCκ = szabad kappa-könnyűlánc; fLCλ = szabad lambda-könnyűlánc; Ig = immunglobulin; TSH = thyreoidestimuláló hormon

Pneumococcus, szezonális influenza, valamint COVID-19 és diftéria, tetanusz, pertussis elleni (DTaP) 'booster' (emlékeztető) oltások felvételére. A beteg a sikeres kezelését és diagnózisának felállítását követően otthonába távozott.

Megbeszélés

Az esettel kapcsolatban felmerül a kérdés, hogy három, SARS-CoV-2 elleni oltást követően hogyan léphetett fel citokinviarral komplikált súlyos COVID-19. Az eddigi vizsgálatok alapján valószínűsíthető, hogy a két SARS-CoV-2 elleni oltásból álló alapimmunizálás nem vált ki olyan hatékonysággal *in vitro* szerokonverziót myeloma multiplexben szenvedő betegekben, mint ahogy azt egészségesekben tenné. Míg az *in vitro* mért, keringő anti-„SARS-CoV-2 spike” IgG-antitest az egészséges kontrollok csaknem 96–98%-ában megjelenhet akár két mRNS-alapú BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) vakcinával történő alapimmunizálást követően, addig ez az arány myeloma multiplexben szenvedő betegek esetében elmarad, és csupán 45–90%-ukban detektálható keringő antitest [16, 17, 18]. Az oltást követő T-sejtes immunitás hozzávetőleges becslésére használható interferon-gamma release assay (IGRA-) pozitivitás aránya is magasabb az egészséges populációban, mint a myeloma multiplex betegségben szenvedő egyéneknél: míg az előbbi csoportban két oltást követően az IGRA-pozitivitás megközelíti a 84–93%-ot, addig a myeloma multiplex populációban ez mindössze 61% körül mozog [19–21]. A hatékony szerokonverzió elmaradásának eddig megismert kockázati tényezői az idősebb életkor, a krónikus veseelégtelenség, a perzisztáló abszolút lymphopenia és szekunder hypogammaglobulinaemia, a komplett remisszió hiánya, a myeloma multiplex több vonalbeli kezelése és az anti-CD38-terápia (daratumumab) alkalmazása [17, 20, 22]. A myeloma multiplexben szenvedő betegek esetében számolnunk szükséges azzal a jelenséggel is, hogy a már akvirált SARS-CoV-2-fertőzés rekonzalenciája időigényesebb lehet, az akut fázis pedig könnyebben válhat súlyosabb lefolyásúvá az átlagpopulációhoz viszonyítva. Körükben nagyobb valószínűséggel válhat szükségessé hospitalizáció, mely időtartamát tekintve meghaladhatja az alapterület nélküli egyénéket, valamint esetükben az intenzív osztályos kezelés, az invazív lélegeztetés és a halálos kimenetel is nagyobb valószínűséggel fordul elő [23, 24]. Irodalmi adatok alapján a kórházi összesség 24–60% között mozog, melynek eddig megismert független kockázati tényezője lehet a magasabb életkor, az egyéb komorbiditások száma és súlyossága, valamint az előrehaladott betegségstádium (R-ISS 'stage' III), az aktív myelomabetegség, a myelomás veseérintettség, a súlyos hypogammaglobulinaemia és a COVID-19-hez társult citokinvihar is [23, 25, 26].

A myelomás beteg várhatóan kevésbé sikeres aktív immunizálhatósága és SARS-CoV-2-vel szembeni esendősége miatt a European Myeloma Network konszenzusa

3. táblázat | A jelenleg passzív immunizációra alkalmas, forgalomban lévő monoklonálisantitest-készítmények az indikációk és a SARS-CoV-2 omikron variánsa elleni *in vitro* aktivitás szerint csoportosítva

Hatóanyag	Elérhető hazánkban?	Profilaxisra alkalmas?	Kezelésre alkalmas?	Omikron BA.1 elleni <i>in vitro</i> aktivitás?	Omikron BA.2 elleni <i>in vitro</i> aktivitás?	Omikron BA.5 elleni <i>in vitro</i> aktivitás?
Bamlanivimab-etesevimab	Igen	Posztexpozíció	Igen	Inaktív	Inaktív	Inaktív
Caszirivimab-imdevimab	Igen	Posztexpozíció	Igen	Inaktív	Inaktív	Inaktív
Sotrovimab	Nem	Nem	Igen	Aktív	Inaktív	Inaktív
Regdanvimab	Igen	Nem	Igen	Inaktív	Inaktív	Inaktív
Bebtelovimab	Nem	Nem	Igen	Aktív	Aktív	Inaktív
Tixagevimab-cilgavimab	Igen	Preexpozíció	Nem	Csökkent	Aktív	Inaktív

SARS-CoV-2 = súlyos akut légzőszervi szindrómát okozó koronavírus-2

alapján több szempontot is figyelembe szükséges venni a betegek vakcinációja során. Egyrészt egyértelmű, hogy valamennyi beteget alapimmunizálnunk szükséges, másrészt az oltások időzítését tekintve előnyösebb lehet, ha az a betegség korábbi patofiziológiai szakaszaira, így az ismeretlen jelentőségű monoklonális gammopathia vagy a tünetmentes (parázsló) myeloma multiplex idejére esik. Jól kontrollált betegség mellett is preferálható az immunizálás, különösképpen komplett és nagyon jó részleges remisszió esetén. Az oltásokat érdemes az antimyelomaterápia megkezdése és – ha tervezett – az autológ csontvelő transzplantációja előtti minimum egy hónapra vagy a csontvelő-transzplantációt követő három hónapon túlra időzíteni [27]. A Centers for Disease Control and Prevention ajánlása alapján, immunkompromittált felnőttek esetében az alapimmunizáció nem két, hanem három konsekutív, lehetőség szerint mRNS-alapú oltásból áll, melyet ezt követően minimum egy 'booster' oltással szükséges kiegészíteni; az utóbbit legkorábban 3 hónap elteltével kaphatja meg a beteg [28]. Az aktív immunizálási törekvések mellett a passzív immunizálás lehetőségeit is érdemes megfontolnunk a klinikai gyakorlatban. A forgalomban lévő monoklonálisantitest-alapú készítmények indikációs körét, valamint a SARS-CoV-2 omikron variáns domináns szubvariánsai elleni *in vitro* neutralizáló aktivitását a 3. táblázat foglalja össze. A korábban az alfa, béta, gamma és delta SARS-CoV-2-variánsok ellen is *in vitro* hatékonyságot mutató szotrovimab megőrizte hatékonyságát az omikron BA.1 alvariánsával szemben is [29]. A hospitalizáció és a halálozás mértéke csökkenthető azon fertőzött betegek körében, akik betegségük kezdetén minimum egy, a COVID-19 súlyosbodását valószínűsítő rizikófaktorral rendelkeznek, és a típusos tünetek megjelenésétől számított egy héten belül háromnapos remdesivirterápiában részesülnek [30]. Végezetül a betegségprogresszió valószínűsége csökkenthető a kellően korán adott, magas neutralizáló ellenanyag-titerű rekonvaleszcens plazmakészítménnyel is. A passzív immunizációk és a rövidített remdesivirterápia stratégiái egymással kombinálhatók. Hematológiai oldalról a magas rizikójú és aktív myeloma multiplex betegek esetében az alapbetegség terápiás

kontrollja – a minél jobb minőségű remisszió – javítja a COVID-19 kimenetelét. Az idősebb myeloma multiplex betegek esetében, akiknél a COVID-19 súlyosabb kimenetelű lehet, megfontolandó az ambuláns orvos-beteg találkozások számának csökkentésére olyan *per os* kezelések bevezetése, amelyek kevesebb megjelenést tesznek lehetővé, így is minimalizálva a SARS-CoV-2-fertőzés akvirálásának valószínűségét [25].

A myeloma multiplex ismert rizikóállapot az invazív pneumococcusbetegsége nézve, hiszen az invazív pneumococcusbetegség kialakulásának valószínűségét akár 60–150-szeresre is növelheti az átlag felnőtt populációhoz képest [31, 32]. Valamennyi, myeloma multiplexben szenvedő beteget így *pneumococcus* elleni immunizációban szükséges részesíteni, először 13-valens konjugált vakcina (PCV13) beadásával, melyet a legkorábban két hónap múlva a 23-valens poliszacharid-vakcinával (PPV23) adjuválhatunk [33]. A vakcináció időzítésére a fenti útmutatások követhetők. Esetünk kapcsán felmerülhet, hogy a COVID-19-ben szenvedők körében általánosságban gyakoribbak-e a koinfekciók és a másodlagos fertőzések. Több metaanalízis eredménye alapján kijelenthető, hogy intenzív osztályos kezelést nem igénylő, COVID-19-ben szenvedő immunkompetens felnőtt betegek esetén a koinfekciók és a szekunder infekciók aránya nem magasabb az ebben a betegségben nem vagy más légúti vírusfertőzésben (például szezonális influenza) szenvedő, kórházi ellátást igénylő betegekhez viszonyítva [34–37]. Immunkompromittált betegek körében, SARS-CoV-2-fertőzés esetén a *Streptococcus pneumoniae* ún. közösségben szerzett koinfekcióként lehet jelentősége, hiszen ez egyben az egyik leggyakoribb, közösségben szerzett akut bakteriális pneumoniáért felelős etiotagén [35, 38].

Következtetés

Betegünk esetében a *de novo* myeloma multiplex diagnózisára a súlyos bakteriális és virális fertőzések jelentkezése kapcsán derült fény a kórházi ellátás során. A már ismert myeloma multiplexben szenvedő betegek körében törekedni kell a súlyos COVID-19-fertőzés megelőzésére:

esetükben a SARS-CoV-2 elleni alapimmunizáció három, a 'booster' minimum egy oltásból áll, mellyel valószínűleg nagyobb *in vivo* szerokonverziós ráta érhető el. Mivel a myeloma multiplexben szenvedők körében valószínűleg könnyebben alakul ki súlyos lefolyású COVID-19, az időben indított passzív immunizációs és rövidített remdesivirkezelés stratégiája létjogosultsággal bírhat. A súlyosabb lefolyásban döntő szereppel bírhat a COVID-19 asszociálta citokinvihar, valamint ritkábban ko- vagy szekunder infekciók megjelenése is.

Anyagi támogatás: Sz. B. G. az EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 jelzésű Kiegészítő Kutatási Kiválósági PhD Ösztöndíjban, és az Emberi Erőforrás Támogatáskezelő Nemzeti Tehetség Program „Nemzet Fiatal Tehetségeiért Ösztöndíj” pályázatában részesült (NTP-NFTÖ-21-B-0338). Az ösztöndíjakat megítélő szervek az eset kiválasztásában, a kézirat előkészítésében és beküldésében semmilyen formában nem vettek részt.

Szerzői munkamegosztás: K. D., J. N.: A kézirat megírása, a cikkhez felhasznált források gyűjtése, feldolgozása, közreműködés a kézirat vázlatának és szövegének összeállításában. Sz. B. G.: A kézirat megírása, a cikkhez felhasznált források gyűjtése, feldolgozása, közreműködés a cikk írásának koordinációjában és véleményezésében. Sz. J.: Közreműködés a kézirat szövegének végső összeállításában. M. G.: A cikk koncepciójának kidolgozása, közreműködés a cikk írásának koordinációjában és véleményezésében. Minden szerző részt vett a cikk teljes szövegének nyelvi és szakmai szempontú javításában. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltség: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 – 14 December 2022. Available from: www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---14-december-2022 [accessed: December 20, 2022].
- [2] World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available from: www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020 [accessed: December 20, 2022].
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. New SARS-CoV-2 variant of concern identified: Omicron (B.1.1.529) variant. Available from: www.emergency.cdc.gov/han/2021/han00459.asp [accessed: December 20, 2022].
- [4] World Health Organization. Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant. Available from: [www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](http://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states) [accessed: December 20, 2022].
- [5] Stampfer SD, Goldwater MS, Bujarski S, et al. Severe breakthrough COVID-19 with a heavily mutated variant in a multiple myeloma patient 10 weeks after vaccination. *Clin Infect Pract.* 2022; 13: 100130.
- [6] Bladé J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 1998; 102: 1115–1123.
- [7] Sant M, Allemanni C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724–3734. Erratum: *Blood* 2011; 117: 3477.
- [8] National Cancer Registry. Cancer registry statistics. [Nemzeti Rákregiszter. Rákregiszter statisztika.] Available from: www.stat.nrr.hu/nrrstat/regi/0 [accessed: June 15, 2022]. [Hungarian]
- [9] National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Myeloma. Available from: www.seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html [accessed: December 20, 2022].
- [10] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 21–33.
- [11] Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1211–1225.
- [12] Hardi A, Varga G, Nagy Zs, et al. Long-time progression-free survival in relapsed, refractory multiple myeloma with the oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone regime. [Hosszú távú progressziómentes túlélés relabált, refrakter myeloma multiplex tisztán orális ixazomib-lenalidomid-dexametazon kezelésével.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1451–1458. [Hungarian]
- [13] Van de Donk NW, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet* 2021; 397(10272): 410–427.
- [14] World Health Organization. Living guidance for clinical management of COVID-19. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2> [accessed: December 20, 2022].
- [15] Kásler M. (ed.) Handbook for the prevention and treatment of infections (COVID-19) caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) identified in 2020. [Kásler M. (szerk.) A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve.] Emberi Erőforrások Minisztériuma, Budapest, 2021. [Hungarian]
- [16] Avivi I, Balaban R, Shragai T, et al. Humoral response rate and predictors of response to BNT162b2 mRNA COVID19 vaccine in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2021; 195: 186–193.
- [17] Stampfer SD, Goldwater MS, Jew S, et al. Response to mRNA vaccination for COVID-19 among patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2021; 35: 3534–3541.
- [18] Bitoun S, Henry J, Vauloup-Fellous C, et al. Response to COVID-19 mRNA vaccination in multiple myeloma is conserved but impaired compared to controls. *J Hematol Oncol.* 2021; 14: 166.
- [19] Kurteva E, Vasilev G, Tumangelova-Yuzeir K, et al. Interferon-gamma release assays outcomes in healthy subjects following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Rheumatol Int.* 2022; 42: 449–456.
- [20] Ramasamy K, Salder R, Jeans S, et al. Immune response to COVID-19 vaccination is attenuated by poor disease control and antimyeloma therapy with vaccine driven divergent T-cell response. *Br J Haematol.* 2022; 197: 293–301.
- [21] Barreiro P, Sanz JC, San Román J, et al. A pilot study for the evaluation of an Interferon Gamma Release Assay (IGRA) to measure T-cell immune responses after SARS-CoV-2 infection or vaccination in a unique cloistered cohort. *J Clin Microbiol.* 2022; 60: e0219921.
- [22] Bird S, Panopoulou A, Shea RL, et al. Response to first vaccination against SARS-CoV-2 in patients with multiple myeloma. *Lancet Haematol.* 2021; 8: e389–e392.

- [23] 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: 94.
- [24] Engelhardt M, Shoumariyeh K, Rösner A, et al. Clinical characteristics and outcome of multiple myeloma patients with concomitant COVID-19 at Comprehensive Cancer Centers in Germany. *Haematologica* 2020; 105: 2872–2878.
- [25] Chari 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: 3033–3040.
- [26] Hultcrantz M, Richter J, Rosenbaum CA, et al. COVID-19 infections and clinical outcomes in patients with multiple myeloma in New York City: a cohort study from five academic centers. *Blood Cancer Discov.* 2020; 1: 234–243. Erratum: *Blood Cancer Discov.* 2020; 1: 290.
- [27] Ludwig H, Sonneveld P, Facon T, et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Lancet Haematol.* 2021; 8: e934–e946.
- [28] Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccines for people who are moderately or severely immunocompromised. Available from: www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html [accessed: December 20, 2022].
- [29] Fábrián Á. The role of SARS-CoV-2 antibody therapy in the treatment of COVID-19. [A SARS-CoV-2-ellenes antitestekkel végzett terápia helye a COVID-19 kezelésében.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 2030–2039. [Hungarian]
- [30] Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med.* 2022; 386: 305–315.
- [31] Backhaus E, Berg S, Andersson R, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 367.
- [32] Wong A, Marrie TJ, Garg S, et al. Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect.* 2010; 138: 1804–1810.
- [33] Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2021; 35: 31–44.
- [34] Hughes S, Troise O, Donaldson H, et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 1395–1399.
- [35] Fehér Á, Szarvas Z, Lehoczki A, et al. Co-infections in COVID-19 patients and correlation with mortality rate. *Minireview. Physiol Int.* 2022; 109: 1–8.
- [36] Karaba SM, Jones G, Hesel T, et al. Prevalence of co-infection at the time of hospital admission in COVID-19 patients. A multi-center study. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8: ofaa578.
- [37] Lansbury L, Lim B, Baskaran V, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81: 266–275.
- [38] Langford BJ, So M, Leung V, et al. Predictors and microbiology of respiratory and bloodstream bacterial infection in patients with COVID-19: living rapid review update and meta-regression. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28: 491–501.

(Szabó Bálint Gergely dr.,
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097
e-mail: szabo.balint.gergely@gmail.com)

„Calamitas nulla sola.”
(A baj nem jár egyedül.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)