

PREPREČEVANJE BAKTERIJSKIH IN GLIVIČNIH OKUŽB PRI BOLNIKIHZ DISEMINIRANIM PLAZMOCITOMOM, KI PREJMEJO CIKLOFOSFAMID ZA MOBILIZACIJO KRVOTOVORNIH MATIČNIH CELIC

ANTIMICROBAL AND ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA, THAT RECEIVE CYCLOPHOSPHAMIDE FOR MOBILIZATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS

Marina Mencinger,¹ Peter Černelč²

¹ Interna klinika, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Bakterijske in glivične okužbe so najpogostejši zaplet zdravljenja s citostatiki pri bolnikih s hematološkimi boleznimi. Autologna enojna ali tandemska presaditev krvotvornih matičnih celic (KMC) je najučinkovitejši način zdravljenja bolnikov z diseminiranim plazmociotomom (DP). Mobilizacijo KMC iz kostnega mozga, ki omogoči zbiranje KMC iz periferne venske krvi, dosežemo s ciklofosfamidom in granulocitnim rastnim dejavnikom (g-CSF). Ciklofosfamid je toksičen alkirajoči citostatik, ki lahko povzroči hudo nevtropenijo.*
- Metode** *Namen te randomizirane retrospektivne raziskave je bil ugotoviti učinkovitost preprečevanja bakterijskih okužb s ciprofloksacinom in glivičnih okužb s flukonazolom pri bolnikih z DP, ki so zaradi mobilizacije KMC prejeli ciklofosfamid v odmerku 4g/m² telesne površine.*
- Rezultati** *V raziskavo smo vključili 112 bolnikov, pri katerih smo med letoma 2001 in 2007 opravili autologo presaditev krvotvornih matičnih celic. V pričakovanem obdobju nevtropenije (od petega dne po prejetju ciklofosfamida) je 69 (62 %) bolnikov prejelo ciprofloksacin, 34 (30 %) od teh je prejelo sočasno tudi flukonazol, 43 (55 %) bolnikov pa ni prejelo protibakterijske in protiglivične zaščite. Pri 43 (55 %) bolnikih smo deseti dan po prejetju ciklofosfamida ugotavljali levkopenijo. Pri bolnikih, ki niso profilaksno prejeli antibiotika, smo ugotovili trikrat večjo pogostnost sistemskih okužb. Zgolj pri sedmih od 22 bolnikov smo uspeli vzročno opredeliti bakterijsko okužbo. Pri eni osebi smo sumili na okužbo spodnjih dihal z *Aspergillusom fumigatusom*.*
- Zaključki** *Profilaksa s ciprofloksacinom pri bolnikih z DP, ki so prejeli ciklofosfamid zaradi mobilizacije KMC, se je izkazala za upravičeno. Nasprotno pa profilaksa s flukonazolom zaradi krajšega obdobja nevtropenije verjetno ni smiselna.*
- Ključne besede** *autologna presaditev; krvotvorne matične celice; nevtropenija; okužba; ciprofloksacin; flukonazol*

Abstract

- Background** *Bacterial and fungal infections are the most common complication in patients with hematological diseases treated with chemotherapy. Autologous hematopoietic stem cell transplantation is the most effective treatment of patients with multiple myeloma. Mobilization of hematopoietic stem cells (HSC), which allows collection of stem cells from peripheral*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Dr. Marina Mencinger, dr. med., Interna klinika, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana, tel.: 015225050

venous blood, is induced by cyclophosphamide and granulocyte-colony stimulating factor (g-CSF). Cyclophosphamide is a toxic alkylating cytostatic agent that can cause severe neutropenia.

- Methods** *The purpose of this randomized retrospective study was to find out the efficacy of antimicrobial and antifungal prophylaxis with ciprofloxacin and fluconazole, respectively, in patients with multiple myeloma, that received cyclophosphamide (4g/m²) for mobilization of HSC.*
- Results** *Altogether 112 myeloma patients that underwent autologous haematopoietic stem cell transplantation between years 2001–2007 were included in the study. In the expected interval of neutropenia (from fifth day on after application of cyclophosphamide), 69 (62 %) patients received ciprofloxacin, 34 (30 %) patients also received fluconazole and 43 (55 %) patients did not have any antimicrobial or antifungal prophylaxis. Leukopenia was found in 43 (55 %) patients on the tenth day after administration of cyclophosphamide. Patients, who did not have any preventive treatment had approximately three times higher incidence of systemic infections. Etiology of infections was determined in only seven out of 23 patients. In one patient we suspected a respiratory tract infection with *Aspergillus fumigatus*.*
- Conclusions** *Prophylaxis with ciprofloxacin in multiple myeloma patients, who receive cyclophosphamide for mobilization of haematopoietic blood cells, is warranted. On the contrary, prophylaxis with fluconazole does not seem to be necessary.*
- Key words** *autologous transplantation; hematopoietic stem cells; neutropenia; infection; ciprofloxacin; fluconazole*

Uvod

Bakterijske okužbe so pogost zaplet zdravljenja bolnikov, ki med zdravljenjem prejmejo citostatike.

Zdravljenje pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom (DP) sestoji iz začetnega hitrega zmanjšanja tumorske mase s citostatiki v visokih odmerkih, ki ji sledi avtologna enojna ali tandemska presaditev krvotvornih matičnih celic (KMC).^{1,2} Pred presaditvijo KMC je potrebno zbrati ustrezno število KMC iz periferne venske krvi. Pri avtologni transplantaciji presajamo bolnikove lastne KMC, ki jih prej pridobimo s postopkom levkocitofereze iz periferne krvi. KMC so multipotentne matične celice v rdečem kostnem mozgu s sposobnostjo samoobnavljanja in zorenja v vse vrste krvnih celic. Določamo jih s pretočnim citometrom z monoklonskimi protitelesi, ki se odzivajo z značilnimi celičnimi označevalci, kot je CD34+.^{3,4} Za mobilizacijo KMC iz kostnega mozga v periferno vensko kri uporabljamo na Kliničnem oddelku za hematologijo v Ljubljani ciklofosfamid (4 g/m²) in od petega dne rekombinantni citokin-granulocitni rastni faktor (granulocyte-colony stimulating factor: g-CSF) v odmerku 10 µg/kg. Mobilizacija je uspešna, če zberemo več kot 2–5 × 10⁶ CD34+ /kg telesne mase prejemnika. Mobilizacija KMC s ciklofosfamidom prinaša tudi tveganja, med drugim hudo nevtropenijo. Bolniki s plazmocitomom so primarno bolj ogroženi za okužbe zaradi okvarjenega delovanja limfocitov B, hipogamaglobulinemije ter motenj delovanja limfocitov T.^{5,6}

V kliničnih raziskavah in meta analizah so dokazali, da profilaksa s kinolonom pri nevtropeničnih hematoloških bolnikih zmanjša število okužb, epizod povišane temperature in umrljivost.^{7–10} Profilakso s ki-

nolonom ob pričakovani nevtropeniji pri hematoloških bolnikih priporočajo tudi smernice ECIL (European Conference on Infections in Leukemia).¹¹

Izvidi raziskav z antiglivično profilakso so manj prepričljivi, vendar je nedavna primerjalna raziskava profilakse s posokonazolom, flukonazolom ter itraconazolom pri nevtropeničnih bolnikih opozorila na pomembnost izbire protiglivičnega zdravila. Dokazali so namreč boljše preživetje pri tistih bolnikih, ki so profilaktično prejeli posokonazol.¹² Prejemanje flukonazola, ki je učinkovit predvsem pri preprečevanju invazivne kandidiaze, se lahko priporoča po smernicah ECIL (priporočilo CI po CDC – Center za kontrolo in preprečevanje bolezni).¹³

Pri bolnikih z DP smo ob kontrolah hemograma pred zbiranjem KMC pogosto ugotavljali levkopenijo ter znake okužbe. Zaradi tega smo od leta 2005 večini bolnikov priporočali profilaktično jemanje protibakterijskega in protiglivičnega zdravila sočasno s c-GSF od petega dne dalje, ko so prejeli ciklofosfamid.

Namen te retrospektivne randomizirane raziskave je bil ugotoviti upravičenost profilakse s ciprofloksacinom in flukonazolom pri bolnikih z DP, ki med predpripravo na avtologno transplantacijo KMC prejmejo ciklofosfamid zaradi mobilizacije KMC iz kostnega mozga.

Bolniki in načini

Napravili smo retrospektivno raziskavo dokumentacije bolnikov z DP, pri katerih smo med letoma 2001 in 2007 zbirali krvotvorne matične celice zaradi avtologne presaditve kostnega mozga. Zbirali smo tele po-

datke: starost, spol, način stimulacije, profilaksa s protibakterijskim in protiglivičnim zdravilom, krvna slika deseti dan po stimulaciji, simptomi in znaki okužbe deseti dan po stimulaciji ter izolirani povzročitelj okužbe (Razpr. 1). Dan, ko so prejeli ciklofosamid v odmerku (4 g/m²), smo označili kot prvi dan. Petega dne so pričeli dnevno prejemati c-GSF odmerku 10 µg/kg telesne mase do vključno desetega dne, ko smo kontrolirali krvno sliko ter bolnike pregledali zaradi možnih znakov okužbe. Bolniki so sprva sporadično, po letu 2005 pa v večini, od petega dne dalje prejeli profilakso s ciprofloksacinom v odmerku 500 mg na 12 ur ter nekateri tudi s flukonazolom v odmerku 200 mg na 12 ur. Redko smo zaradi suma na bakterijsko okužbo priporočali druga zdravila. Povprečna starost bolnikov je bila 56 let. Najmlajši bolnik je bil star 24 let, najstarejši pa 72 let. Od skupno 112 bolnikov je bilo 46 žensk in 66 moških. Pri vseh bolnikih je mobilizacija KMC uspela. Sistemsko okužbo smo opredelili kot febrilno stanje z višjimi vnetnimi parametri. Lokalno okužbo smo opredelili kot stanje z znaki okužbe kože, vendar odsotnostjo sistemskih znakov okužbe. Virozo smo označili kot stanje s subfebrilno temperaturo, nahodom in nizkimi parametri vnetja.

Rezultati

Osem bolnikov, pri katerih smo opravili stimulacijo KMC le s c-GSF, nismo vključili v našo raziskavo, saj niso razvili nevtropenije (Razpr. 1, Sl. 1).

Pri treh bolnikih, od tega sta dva bolnika prejela antibiotik, eden pa ne, smo ugotavljali znake virusne okužbe. Dva bolnika pa sta imela vnetje vene v roki. Te bolnike smo izključili iz raziskave.

Ob oceni krvne slike deseti dan po prejetju ciklofosamida smo ugotovili levkopenijo pri 63 (56 %) bolnikih.

V skupini 69 bolnikov, ki so prejeli preventivno protibakterijsko in protiglivično zdravilo, jih je sedem (10 %) zbolelo z znaki sistemske okužbe. Od 43 bolnikov, ki niso prejeli zaščite, pa je 14 (33 %) bolnikov razvilo znake okužbe.

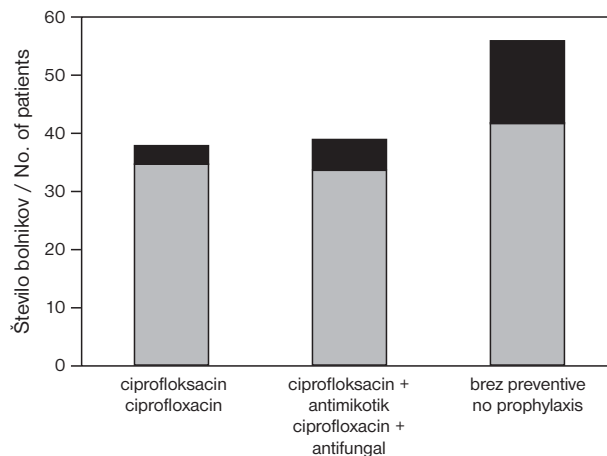
Razpr. 1. Razporeditev bolnikov v različne skupine glede na prejemanje protibakterijskega in protiglivičnega zdravila, število levkocitov deseti dan po danem ciklofosamidu ter znakov sistemske, glivične ali omejene okužbe.

sis – sistemska okužba, vir – virusna okužba, lok – omejena okužba

Table 1. Distribution of patients according to antimicrobial, antifungal prophylaxis, number of leukocytes on the tenth day after receiving cyclophosphamide, and signs of systemic, fungal or local infection.

sis – systemic infection, vir – viral infection, lok – local infection

Profilaksa Prophylaxis	Št. bolnikov No. of patients	Št. levkocitov 10. dan No. of leukocytes the 10 th day		Tip okužbe Type of infection	
		št. levkopeničnih bolnikov no. of leucopenic patients	št. bolnikov brez levkopenije no. patients without leucopenia	levkopenični leucopenia	brez levkopenije without leucopenia
ciprofloksacin / ciprofloxacin	35	21	14	3 sis	1 lok, 1 vir
ciprofloksacin / ciprofloxacin	30	18	12	1 sis, 1 vir, 1 gli	
flukonazol / fluconazole					
ciprofloksacin / ciprofloxacin	2	2	0	2 sis	0
itrokonazol / itroconazole					
ciprofloksacin / ciprofloxacin ²	2	0	0	0	
vorikonazol / voriconazole					
brez preventive / without prophylaxis	43	21	21	6 sis	8 sis, 1 vir, 1 lok



Sl. 1. Razmerje med bolniki s sistemsko okužbo (črna polje) in bolniki brez nje (bela polje) glede na uporabo zdravil za profilakso: 1. ciprofloksacin, 2. ciprofloksacin in protiglivično zdravilo, 3. brez prejemanja zdravil.

Figure 1. Comparison of patients with systemic infection (black bar) and patients without it (white bar) regarding the use of prophylaxis: 1. ciprofloxacin, 2. ciprofloxacin and antifungal drug, 3. without prophylaxis

Eno bolnico smo zdravili zaradi suma na okužbo dihal z *Aspergillusom fumigatusom*.

Bakterijsko okužbo smo ugotavljali pri 20 (18 %) bolnikih. Pri sedmih (32 %) bolnikih smo osamili verjetnega povzročitelja okužbe. Pri treh bolnikih smo ugotovili septično stanje, pri enem povzročeno s *Stafilokokom hominisom* in pri dveh s *Stafilokokom aureusom* na osnovi osamitve iz hemokulture. Pri dveh bolnikih smo domnevali, da je povzročitelj sistemske okužbe *S. aureus*, ki smo ga osamili iz brisa razjede nosu oz. rane v koži. Pri enem bolniku smo zdravili okužbo z *Bacillusom sp.*, ki smo ga osamili iz brisa rane v koži. Pri eni od bolnic pa smo po antibiogramu zdravili okužbo sečil z *Echerihijo coli*.

Od 13 bolnikov z okužbo, ki vzročno ni bila opredeljena, smo pri dveh ugotovili pljučnico, pri treh pa verjetno vnetje grla. Dva od teh sta imela tudi znake vnetja na mestu vstavljenega osrednjega venskega katetra. Trije bolniki so imeli okužbo rane v koži. Pri drugih bolnikih mesta okužbe nismo uspeli opredeliti.

Razpravljanje

Z raziskavo smo potrdili našo domnevo o upravičenosti preventivnega dajanja protibakterijskega zdravila bolnikom z DP, ki so za mobilizacijo KMC prejeli ciklofosfamid v periferno vensko kri.

Pri velikem deležu (56 %) bolnikov smo deseti dan ugotavljali levkopenijo (Razpr. 1). Delež bolnikov z levkopenijo je bil v naši raziskavi večji v primerjavi s podatki iz literature, kjer so ob mobilizaciji KMC z odmerkom 3–4 g/m² telesne površine ciklofosfamida beležili levkopenijo pri 38 % bolnikov.¹⁴ Zaradi velike toksičnosti velikih odmerkov ciklofosfamida preizkušajo uporabo manj toksičnih alternativnih protokolov za mobilizacijo KMC.¹⁵ Najprimernejši odmerek ciklofosfamida ni povsem poznan, saj se uspešno uporablja v širokem razponu od 1,5–4 g/m² telesne površine.^{16, 17}

Povezave med bolniki z nevtropenijo in večjo pogostostjo okužb nismo uspeli dokazati. Vzrok je lahko v sorazmerno majhnem številu bolnikov, ki smo jih pregledovali. Možen vzrok je tudi, da je bila večina bolnikov prej nevtropenična še pred kontrolnim odvzgom krvi, tj. pred destim dnem po danem ciklofosfamidu.

Pri bolnikih brez zaščite s protibakterijskim in protiglivičnim zdravilom smo zabeležili približno trikrat večjo pogostost okužb (ali 23 % več okužb) (Razpr. 1, Sl. 1). Za primerjavo so v večji raziskavi dokazali celo 33 % več okužb pri bolnikih, ki niso preventivno prejeli ciprofloksacina.⁷

V naši raziskavi so po Gramu pozitivne okužbe predstavljale 23 %, po Gramu negativne pa 9 % vseh sistemskih okužb. Podobno so v raziskavi GIMEMI po Gramu pozitivne okužbe predstavljale 15 %, medtem ko po Gramu negativne okužbe le 10 % celotnega števila febrilnih stanj.⁹ Pri treh bolnikih smo osamili povzročitelja (*S. hominis* in pri dveh *S. aureus*) iz hemokultur. Ti bolniki so imeli osrednji venski kateter, ki je bil najverjetneje predstavljal vstopno mesto bakterije. Dva bolnika s sepsa prej nista prejela ciprofloksacina, na katerega pa sta bili bakteriji občutljivi. Bolnik s sepsa zaradi *S. hominis* pa je preventivno prejel ciprofloksacin. Bolnik se je zdravil v področni bolnišnici, zato ne vemo za občutljivost *S. hominis* na ciprofloksacin. Prav tako nam ni poznana občutljivost na ciprofloksacin dveh sevov *S. aureus*, ki sta bila osamljena v kulturi brisa kožnih ran pri dveh bolnikih.

Nevarnost preventivnega zdravljenja s kinoloni pri nevtropeničnih bolnikih je hiter razvoj odpornosti, ki pa je glede na objavljene raziskave statistično nepomembna.^{9, 18} Zaradi premajhnega števila vzročno opredeljenih povzročiteljev okužbe v naši raziskavi ter pri nekaterih in vitro nepreverjene občutljivosti bakteri-

je na ciprofloksacin, primerjava o pojavnosti odpornih sevov med skupinama s preventivno uporabo protibakterijskega zdravila in brez njega ni možna.

Pri 16 bolnikih nismo uspeli opredeliti povzročitelja okužbe, pri osmih bolnikih pa nismo ugotovili mesta okužbe. Vzrok slednjemu je lahko odsotnost vnetnih infiltratov v pljučih zaradi hude levkopenije.

Na okužbo z glivami smo posumili le pri eni bolnici, ki pa je prej prejela flukonazol. Bolnica je zbolela šesti dan po prejemu ciklofosfamida s splošnimi znaki okužbe, povišano telesno temperaturo in kašljem. Iz izmečka smo osamili *Aspergillus fumigatus*. Ugotavljali pa smo tudi prisotnost antigena *Aspergillus* v plazmi. Na rentgenogramu pljuč ni bilo infiltratov. Ob hitrem izboljšanju stanja se za dodatno diagnostiko z računalniško tomografijo nismo odločili. Bolnico smo uspešno zdravili z vorikonazolom. Zaradi odsotnosti infiltratov na rentgenogramu pljuč je možno, da je šlo zgolj za kolonizacijo dihalnih poti. Pri nobenem bolniku v raziskavi nismo zanesljivo potrdili okužbe z glivami. Odsotnost glivičnih okužb je verjetno povezana s kratkim obdobjem nevtropenije.

Zaključki

Preventivno prejetje ciprofloksacina pri bolnikih z DP v pričakovanju kratke hude nevtropenije od petega dne po danem ciklofosfamidom je smiselno.

Profilaksa s flukonazolom pri teh bolnikih pa po našem mnenju ni potrebna, saj smo v preiskovani skupini imeli zgolj eno bolnico z verjetno okužbo z *Aspergillus fumigatus*, ki pa je bil odporen na flukonazol.

Literatura

1. Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek-Zemljic T, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. Zdrav Vestn 2006; 75: 3–8.
2. Denz U, Haas PS, Wasch R, Einsele H, Engelhardt M. State of the art therapy in multiple myeloma and future perspectives. Eur J Cancer 2006; 42: 1591–600.
3. Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, Nayar R, Chin-Yee I. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. J Hematother 1996; 5: 213–26.
4. Sutherland HJ, Lansdorp PM, Henkelman DH, Eaves AC, Eaves CJ. Functional characterization of individual human hematopoietic stem cells cultured at limiting dilution on supportive marrow stromal layers. Proc Natl Acad Sci U S A 1990; 87: 3584–8.
5. Broder S, Humphrey R, Durm M, Blackman M, Meade B, Goldman C, et al. Impaired synthesis of polyclonal (non-paraprotein) immunoglobulins by circulating lymphocytes from patients with multiple myeloma. Role of suppressor cells. N Engl J Med 1975; 293: 887–92.
6. Kay NE, Leong T, Bone N, Kyle RA, Greipp PR, Van Ness B, et al. T-helper phenotypes in the blood of myeloma patients on ECOG phase III trials E9486/E3A93. Br J Haematol 1998; 100: 459–63.
7. Gafer-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005; 142: 979–95.
8. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med 2005; 353: 988–98.
9. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005; 353: 977–87.

10. Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G, Gafter-Gvili A, Fraser A, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* 2006; 107: 1743–51.
11. Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur J Cancer Suppl* 2007; 5: 5–12.
12. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348–59.
13. Maertens JA, Frère P, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. *Eur J Cancer Suppl* 2007; 5: 43–8.
14. Hiwase DK, Bollard G, Hiwase S, Bailey M, Muirhead J, Schwarzer AP. Intermediate-dose CY and G-CSF more efficiently mobilize adequate numbers of PBSC for tandem autologous PBSC transplantation compared with low-dose CY in patients with multiple myeloma. *Cytotherapy* 2007; 9: 539–47.
15. Lefrere F, Zohar S, Ghez D, Delarue R, Audat F, Suarez F, et al. The VAD chemotherapy regimen plus a G-CSF dose of 10 microg/kg is as effective and less toxic than high-dose cyclophosphamide plus a G-CSF dose of 5 microg/kg for progenitor cell mobilization: results from a monocentric study of 82 patients. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 725–9.
16. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006; 132: 410–51.
17. Jantunen E, Kuittinen T. Blood stem cell mobilization and collection in patients with lymphoproliferative diseases: practical issues. *Eur J Haematol* 2008.
18. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179–87.

Prispelo 2008-02-26, sprejeto 2008-03-03