

Uporaba antimikotika kaspofungina pri bolnici z akutno limfoblastno levkemijo kot protiglivično preventivno zdravljenje ob uporabi citostatika vinkristina pri gradnjah v bolnišnici

Prophylaxis of invasive aspergillosis with caspofungin during construction works in patient with acute lymphoblastic leukemia treated with vincristin

Mojca Modic

UKC Ljubljana, Klinični oddelek za hematologijo

Korespondenca/

Correspondence:

mag. Mojca Modic, dr. med., Univerzitetni Klinični center Ljubljana Zaloška 7, 1000 Ljubljana E-mail: mojca.modic@kclj.si

Ključne besede:

invazivna aspergiloza, glivična profilaksa, gradbena dela, vinkristin, akutna levkemija, kaspofungin

Key words:

invasive aspergillosis, antifungal prophylaxis, construction works, acute leukemia, vincristin, caspofungin

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-233–6

Prispelo: 10. apr. 2012, Sprejeto: 30. maj 2012

Izvleček

Izhodišča: Za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) pri odraslih je potrebno intenzivno zdravljenje z več citostatiki, med njimi ima pomembno vlogo vinkristin. Pri bolnikih, ki so sočasno z vinkristinom prejeli kot protiglivično zdravilo itrokonazol ali druge azole, so opisali primere paralitičnega ileusa. V neugodnih pogojih za nevtropenične bolnike, ker nimamo HEPA filtrov (high efficiency particulate air filters) in so številna gradbišča okrog UKC Ljubljana, smo pri zdravljenju z vinkristinom kot protiglivično preventivno zdravilo uporabili kaspofungin.

Prikaz bolnika: Pri 59-letni bolnici smo po 22 letih ugotovili relaps ALL–B – obča z normalno citogenetiko. Pričeli smo jo zdraviti s protokolom UKALL XII, v okviru katerega je prejela 4-krat vinkristin v odmerku 2mg i.v. Zaradi zelo mielosupresivnega zdravljenja, ki vključuje tudi glukokortikoide v visokih odmerkih, ter pojava kritične nevtropenije, smo se v neugodnih pogojih za nevtropeničnega bolnika odločili uporabiti kot protiglivično preventivno zdravilo kaspofungin. Bolnica je prejela tudi levofloksacin za dekontaminacijo črevesja. Obdobje aplazije kostnega mozga je preživela brez okužbe, galaktomananski test za *Aspergillus* je bil ves čas negativen. Dosegli smo drugo remisijo ALL.

Zaključki: Avtorica razpravlja o uporabi kaspofungina kot protiglivičnega preventivnega zdravljenja pri bolnici z ALL, ki smo jo zdravili z vinkristinom. V zadnjih letih zaradi neustreznih pogojev za nevtropenične bolnike pogostost invazivne aspergiloze narašča, predvsem pri zelo mielosupresivnih protokolih z glukokortikoidi, kot je UKALL XII. Teh bolnikov je malo, zato menim, da je upravičeno, dokler ne dobimo standardnih pogojev, pri njih uporabiti kaspofungin kot protiglivično preventivno zdravljenje.

Abstract

Background: The treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with UKALL XII regimen including vincristin is aggressive. Invasive aspergillosis is a common life-threatening infection in patients with acute leukemia. The presence of construction works near hospital wards is an important risk factor for the development of invasive aspergillosis.

Case presentation: A 59-year old woman with common ALL relapsed after 22 years (normal cytogenetics). She was treated according to the UKALL XII regimen and achieved complete second remission. She received four cycles of vincristine 2 mg i.v. In a retrospective cohort study, prolonged neutropenia, use of steroids, nursing unit without laminar air flow during a period

of construction works were associated with an increased incidence of invasive aspergillosis in patients who did not receive primary antifungal prophylaxis. Intravenous caspofungin was administered to the patient as primary aspergillosis prophylaxis on the first day of chemotherapy. Galactomannan antigen tests were negative during the period of neutropenia. There was no infection in the period of prolonged neutropenia.

Conclusions: The author discusses primary prophylaxis of invasive aspergillosis with caspofungin during construction works in patients with acute lymphoblastic leukemia treated with vincristine. Because of non-conventional unit without laminar air flow during induction chemotherapy treatment, which leads to an increased risk of invasive fungal infection with *Aspergillus*, caspofungin prophylaxis is recommended at least until upgrade to laminar flow or cessation of construction works.

Uvod

Akutna limfoblastna levkemija (ALL) pri odraslih je biološko in klinično heterogena skupina bolezni. Za natančno opredelitev ALL so danes najpomembnejše imunološke, citogenetske in molekularnogenetske preiskave. Za razvrščanje akutnih levkemij sedaj uporabljamo klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Napovedno neugodni dejavniki glede trajanja popolne remisije so: starost bolnika, število levkocitov v krvi več kot $30 \times 10^9/L$, čas, v katerem dosežemo popolno remisijo, ki je daljši od štirih tednov, imunološki podtip bolezni in prisotnost kromosoma Philadelphia in drugih citogenetskih sprememb. Citogenetske spremembe ugotavljamo pri 68–85 % bolnikov z ALL. Bolnike z dobro napovedjo bolezni lahko zdravimo samo s citostatiki. Bolnikom s slabo napovedjo bolezni svetujemo nadaljevanje zdravljenja s sorodno ali nesorodno alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Zdravljenje ALL danes obsega štiri obdobja: indukcija remisije, konsolidacija remisije, preprečevanje levkemije centralnega živčnega sistema in vzdrževanje remisije. Za uspešno zdravljenje ALL pri odraslih je potrebna intenzivna kombinacija več citostatikov (vinkristin, daunorubicin, deksametazon, pegilirana asparaginaza), s katero dosežemo remisijo v 78–93 %.¹ Vinkristin je nepogrešljiv citostatik pri zdravljenju malignih limfoproliferativnih bolezni, kamor sodi tudi ALL.² Med stranskimi učinki zdravila sta dobro poznana njegov zaviralni učinek na kostni mozeg in polinevropatija. Na gastrointestinalne stranske učinke pa pogosto nismo pozorni. Lahko se

pojavi zaprtje, driska, slabost, bruhanje in trebušni krči. Zelo redko nastane paralitični ileus, ki lahko povzroči nekrozo in perforacijo črevesja. V literaturi so opisani tudi primeri, ko so opažali paralitični ileus pogosteje pri bolnikih, ki so sočasno z vinkristinom prejeli tudi itrokonazol. Takšen primer smo imeli tudi na našem oddelku.³ Zato ne uporabljamo ob zdravljenju z vinkristinom azolov kot protiglivično preventivno zdravljenje.⁴ Glede na to, da je prvi indukcijski krog zdravljenja ALL zelo mielosupresiven, poleg tega pa vsebuje visoke odmerke glukokortikoidov, trenutno pa še ni na oddelku filtriranega zraka, okrog Kliničnega centra v Ljubljani pa so gradbišča, menim da bolnike z ALL, ki prejemejo te citostatike, ne smemo pustiti brez protiglivičnega preventivnega zdravljenja.⁵ Določanje galaktomanaskih testov dvakrat tedensko brez profilakse ni dovolj, da bi pravočasno pričeli zdraviti glivično okužbo, predvsem invazivno aspergilozo, katere smrtnost je zelo velika, vpliva pa tudi na nadaljne zdravljenje.⁶ Vzroki za invazivno aspergilozo pri intenzivnem indukcijskem citostatskem zdravljenju ALL so prolongirana nevtropenija, uporaba kortikosteroidov, zdravljenje starejših bolnikov, pri katerih gre za sočasne bolezni. Bolnik, ki je prebolel invazivno aspergilozo, ima v nadaljnjih krogih citostatskega zdravljenja, predvsem če se odločimo za alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic, večjo možnost, da se mu ob kritični nevtropeniji kljub preventivnem protiglivičnem zdravljenju aspergiloza ponovi.⁷ Retrospektivne analize navajajo, da se lahko invazivna aspergiloza ponovi ob ponovnem citostat-

skem zdravljenju v 16–33 %, ⁸ v teh primerih pa je smrtnost kljub zdravljenju 88 %.⁹

Opisan je primer bolnice z ALL, pri kateri smo ob zdravljenju z vinkristinom ob kritični nevtropeniji uporabili kot protiglivično preventivno zdravilo kaspofungin.

Prikaz kliničnega primera

59-letni bolnici smo pred 22 leti ugotovili ALL- B-občo in dosegli remisijo s citostatikom zdravljenjem, ki je brez presaditve krvotvornih matičnih celic trajala do julija 2011. Takrat smo ugotovili ponovitev bolezni, ponovno ALL, imunološki podtip B-obča, citogenetska preiskava kostnega mozga pa je bila normalna. Da gre za ponovitev ALL, se je ugotovilo ob pregledu krvi zaradi uroinfekta. Sicer je bila gospa zdrava. Ni navajala težav z odvajanjem blata, slabosti, bruhanja ali krčev v trebuhu. Zdravil ni jemala nobenih. 13. 7. 2011 smo jo pričeli zdraviti s citostatiki po protokolu UKALL XII: daunorubicin 110mg i.v. 1., 8., 15., 22. dan, vinkristin 2 mg i.v. 1., 8., 15., 22. dan, deksametazon 20 mg i.v. 1. do 14. dan, pegilirana asparaginaza 3,7 i.m. 17. dan, metotreksat i.t. 22. dan. Že ob sprejemu v bolnišnico smo ugotavljali levkopenijo in nevtropenijo (levkociti $2,1 \times 10^9/L$, NG $1,1 \times 10^9/L$). Od začetka citostatskega zdravljenja je pričela prejemati kaspofungin prvi dan 70 mg, nato pa 50 mg v infuziji fiziološke raztopine v veno enkrat dnevno vse do zaključka citostatskega zdravljenja in porasta NG nad $0,5 \times 10^9/L$, poleg tega pa za dekontaminacijo črevesja levofloksacin 500 mg dnevno, kot zaščito ob zdravljenju z glukokortikoidi pantoprazol peroralno. Ob tem se je znižalo število NG na $0,2 \times 10^9$ pojavile so se razjede po ustih, vendar je bila brez zvišane temperature. Odločili smo se še za filgrastim 480 mcg. v podkožni injekciji dnevno. Gospa je potrebovala transfuzije eritrocitov, medtem ko se število trombocitov ni znižalo pod kritično mejo, zato trombocitne plazme ni potrebovala. 21. dan citostatskega zdravljenja smo ponovili pregled kostnega mozga in potrdili drugo remisijo ALL v nekoliko hipoplastičnem kostnem mozgu. Galaktomananski test za *Aspergillus* je bil ves čas negativen. Ves čas zdravljenja ni imela težav z odvajanjem bla-

ta in krčev v trebuhu, okužb ni prebolevala, bila je brez zvišane temperature.

Razpravljanje in zaključki

Ob sočasnem zdravljenju hematoloških in onkoloških bolnikov z vinkristinom in protiglivičnem preventivnem zdravljenju z azoli se je treba zavedati, da lahko pride do zaprtja, ki včasih vodi v nastanek paraličnega ileusa.³ Na Hematološkem oddelku v Ljubljani uporabljamo pri kritično nevtropeničnih bolnikih kot protiglivično preventivno zdravljenje posokonazol. Ta pa ni primeren za bolnike z ALL, pri katerih v obdobju indukcijskega zdravljenja uporabljamo citostatik vinkristin. V zadnjih letih zaradi neustreznih pogojev zdravljenja incidenca invazivne aspergiloze narašča.^{7,9} Vzrok so predvsem stalna gradbena dela po slovenskih bolnišnicah in dejstva, da nikjer v Sloveniji ne premoremo HEPA (high efficiency particulate air filters) filtrov, ki so zlati standard v prostorih z nevtropeničnimi bolniki. Indukcijski krog citostatikov po UKALL XII protokolu je zelo mielosupresiven, poleg tega pa vsebuje vinkristin in visoke odmerke glukokortikoidov. Bolnica je od prvega dneva zdravljenja s citostatiki in glukokortikoidi prejemala kot protiglivično preventivno zdravljenje kaspofungin. V obdobju kritične nevtropenije, ki smo ga poskusili tudi skrajšati s filgrastimom, ni imela nobene okužbe. Menim, da v pogojih, ki jih trenutno imamo na Hematološkem oddelku, pri bolnikih z ALL, ki prejemajo vinkristin in sočasno še glukokortikoide v visokih odmerkih, v obdobju indukcijskega zdravljenja ne zadostuje samo spremljanje z galaktomananskim testom brez protiglivičnega preventivnega zdravljenja. Do podobnih zaključkov so prišli tudi nekateri drugi centri v Evropi, ki imajo okrog bolnišnic ali v bolnišnicah gradbišča.^{5,7} Glede na naše izkušnje lahko v teh primerih v neugodnih pogojih za nevtropenične bolnike zmanjšamo možnost invazivne aspergiloze s protiglivičnim preventivnim zdravljenjem s kaspofunginom. S tem pa tudi zmanjšamo stroške za zdravljenje invazivne aspergiloze in bolniku omogočimo, da nadaljuje kasnejše citostatsko zdravljenje, kjer ni vključen vinkristin, a

ob protiglivičnem preventivnem zdravljenju s posokonazolom ali, če tega ne prenaša, z vorikonazolom. Smrtnost že razvite invazivne aspergiloze pri nevtropeničnih bolnikih je kljub novim antimikotikom še vedno zelo velika.⁸ Retrospektivne analize navajajo, da se lahko invazivna aspergiloza ponovi ob ponovnem intenzivnem citostatskem zdravljenju akutnih levkemij ali po presaditvi krvotvornih matičnih celic. V teh primerih pa je smrtnost kljub zdravljenju zelo velika, tudi do 88 %.⁹

Literatura

1. Modic M, Škerget M. Uspeh zdravljenja akutne limfoblastne levkemije odraslih s protokolom UKALL XII na Hematološkem oddelku v Ljubljani. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 1–37–42.
2. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richardset SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial:MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 103: 3760–7.
3. Zver S, Dovšak T. Paralični ileus kot zaplet zdravljenja z vinkristinom in itrakonazolom. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 499–501.
4. Zver S. Invazivne glivične okužbe – naše izkušnje pri diagnostiki in zdravljenju. *Med Razgl* 2000; 39 Š5: 213–20.
5. Chabrol A, Cuzine L, Huguet F, Alvarez M, Verdeil X, Linas MD, et al. Prophylaxis of invasive aspergillosis with voriconazole or caspofungin during building work in patients with acute leukaemia. *Haematologica* 2010; 95(6): 996–1003.
6. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systemic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(3): 358–66.
7. Vehreschild JJ, Sieniawski M, Reuter S, Arenz D, Reichert D, Maertens J, et al. Efficacy of caspofungin and itraconazole as secondary antifungal prophylaxis: analysis of data from a multinational case registry. *International J of Antimicrobial Agents* 2009; 34: 446–450.
8. Cornely OA, Bohme A, Reichert D, Reuter S, Maeschmeyer G, Maertens J, et al. Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 939–46.
9. Cattaneo C, Monte S, Algarotti A, Audisio E, Borlenghi E, Campiotti L, et al. A randomized comparison of caspofungin versus antifungal prophylaxis according to investigatory policy in acute leukaemia patients undergoing induction chemotherapy (PROFIL-C study). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2140–45.
10. Lafaurie M, Lapalu J, Raffoux E, Breton B, Lacroix C, Socie G, et al. High rate of breakthrough invasive aspergillosis among patients receiving caspofungin for persistent fever and neutropenia. *Clinical Microbiology and Infection* 2010; 16(8): 1191–96.