

Wpływ profilaktyki przeciwbakteryjnej na częstość występowania i przebieg powikłań infekcyjnych u chorych leczonych przeszczepieniem komórek krwiotwórczych – ocena porównawcza rifaksyminy i cyprofloksacyny

Influence of antimicrobial prophylaxis on incidence and course of infectious complications in hematopoietic stem cell transplant patients – comparison of rifaximin and ciprofloxacin

Joanna Kardas,¹ Piotr Rzepecki²

¹Klinika Onkologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki

Streszczenie. Wstęp. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych jest procedurą leczniczą skuteczną w wielu chorobach hematologicznych. Cel. Celem pracy było porównanie wpływu profilaktyki przeciwbakteryjnej niewchłanialną z przewodu pokarmowego rifaksyminą i działającą ogólnoustrojowo cyprofloksacyną na powikłania infekcyjne u chorych leczonych przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Materiał i metody. 40 chorych otrzymało cyprofloksacynę, a 31 rifaksyminę w profilaktyce przeciwbakteryjnej. Porównano częstość występowania gorączki, bakteriemii, posocznicy, zapalenia płuc, fungemii, liczbę stosowanych antybiotyków i czas ich stosowania, częstość występowania oporności na cyprofloksacynę oraz obecności szczepów wielolekoopornych. Wyniki. W grupie z cyprofloksacyną istotnie krócej stosowano antybiotyki (7 vs 10 dni). W przypadku bakteriemii w grupie z cyprofloksacyną stwierdzono 100% oporność na cyprofloksacynę, a w grupie z rifaksyminą – 30%. Bakterie wielolekooporne stwierdzano częściej w grupie z cyprofloksacyną. Pozostałe oceniane parametry były w obu grupach porównywalne. Wnioski. Skuteczność rifaksyminy i cyprofloksacyny w profilaktyce powikłań infekcyjnych w ocenianej grupie chorych wydaje się porównywalna. Duża oporność bakterii na cyprofloksacynę u badanych osób mogła być czynnikiem ograniczającym skuteczność profilaktyki cyprofloksacyną.

Słowa kluczowe: przeszczepienie komórek krwiotwórczych, profilaktyka przeciwbakteryjna, cyprofloksacyna, rifaksymina

Abstract. Introduction. Hematopoietic stem cell transplantation is an effective therapy in many hematological diseases. Purpose. The objective of the study was to compare the influence of antimicrobial prophylaxis with unabsorbable rifaximin and systemic ciprofloxacin on infectious complications in hematopoietic stem cell transplant patients. Materials and methods. As antibiotic prophylaxis, ciprofloxacin was given to 40 patients, and rifaximin – to 31. Frequency of fever episodes, bacteremia, sepsis, pneumonia, fungemia, number of antibiotics used and duration of their use, frequency of bacterial resistance to ciprofloxacin and presence of multidrug resistant bacteria were compared. Results. Significant reduction of duration of antibiotic treatment was observed in the ciprofloxacin group (7 vs 10 days). With bacteremia, the rate of resistance to ciprofloxacin was 30% in the rifaximin group and 100% in the ciprofloxacin group. Multidrug resistant bacteria were reported more often in the ciprofloxacin group. The other parameters of infectious complications were comparable in both groups. Conclusions. The efficacy of rifaximin and ciprofloxacin in prophylaxis of infectious complications seems to be comparable in the study group. High resistance to ciprofloxacin in the study group could reduce preventive effect of prophylactic ciprofloxacin.

Key words: antimicrobial prophylaxis, ciprofloxacin, hematopoietic stem cell transplantation, rifaximin

Nadesłano: 7.08.2017. Przyjęto do druku: 13.12.2017
 Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
 Lek. Wojsk., 2018; 96 (1): 25–31
 Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji
 lek. Joanna Kardas
 Klinika Onkologii CSK MON WIM
 ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
 tel. +48 261 817 819
 e-mail: jkardas@wim.mil.pl

Wstęp

Chemioterapia wysokodawkowa z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych krwiotworzenia jest uznaną metodą leczenia w wielu chorobach hematologicznych oraz niektórych nowotworach litych [1]. Jest to leczenie obciążone dużym ryzykiem wystąpienia powikłań narządowych wynikających z leczenia wysokodawkowego. Konsekwencją powikłań narządowych są zakażenia; szczególnie niebezpieczne są infekcje bakteriami endogennymi [2]. Chemioterapia wysokodawkowa uszkadza miejscowo błonę śluzową przewodu pokarmowego, co w połączeniu z neutropenią może prowadzić do groźnych powikłań ogólnoustrojowych, w tym posocznicy. Dlatego też dekontaminacja przewodu pokarmowego może odgrywać istotną rolę w profilaktyce powikłań bakteryjnych u chorych leczonych terapią wysokodawkową z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Wykazano, że u chorych z przedłużającą się neutropenią leczonych chemioterapią fluorochinolony podawane w profilaktyce zmniejszają częstość występowania powikłań infekcyjnych [3]. Ich zastosowanie zwiększa jednak ryzyko indukcji wielolekooporności w porównaniu z chorymi, u których ta profilaktyka nie była stosowana [3,4]. Rifaxymina jest antybiotykiem o szerokim spektrum aktywności na bakterie w przewodzie pokarmowym, nie wchłania się do krwi i jednocześnie jej stosowanie nie niesie ryzyka indukowania lekooporności [5,6]. Skuteczność rifaksyminy w dekontaminacji przewodu pokarmowego u chorych z encefalopatią wątrobową stała się podstawą do podjęcia badań własnych u chorych leczonych przeszczepieniem komórek macierzystych krwiotworzenia [7].

W Ośrodku Przeszczepiania Szpiku WIM narodził się pomysł pracy, w której można by było uzyskać odpowiedź na pytanie, który z antybiotyków – cyprofloksacyna czy rifaksymina – podawanych w profilaktyce przeciwbakteryjnej mógłby u chorego poprawić przebieg okresu poprzszczepowego, w tym ograniczyć liczbę powikłań infekcyjnych. W literaturze brak jest doniesień na temat zastosowania rifaksyminy w grupie chorych poddanych procedurze przeszczepienia komórek macierzystych krwiotworzenia. Prawdopodobnie lek ten zostanie zastosowany w tej grupie chorych po raz pierwszy.

Cel pracy

Celem pracy było ocena przydatności i porównanie wpływu profilaktyki przeciwbakteryjnej niewchłaniałą z przewodu pokarmowego rifaksyminą i działającą ogólnoustrojowo cyprofloksacyną na częstość występowania i przebieg powikłań infekcyjnych u chorych leczonych przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

Materiał i metody

Do badania kwalifikowano kolejnych chorych przyjmowanych do Ośrodka Przeszczepiania Szpiku Kliniki Hematologii i Chorób Wewnętrznych WIM w okresie od czerwca 2012 do lipca 2014 roku, którzy wyrazili zgodę na udział w programie. Badanie zostało zaplanowane jako prospektywne badanie interwencyjne z grupą kontrolną z wykorzystaniem metod stosowanych w codziennej praktyce klinicznej. Uzyskano zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy w zależności od numeru historii choroby nadawanego w rejestracji Głównej Izby Przyjęć (numer parzysty vs nieparzysty).

W okresie od czerwca 2012 do lipca 2014 roku do badania zakwalifikowano 71 chorych. Wszyscy poddani byli chemioterapii wysokodawkowej wspomaganą przeszczepieniem komórek macierzystych krwiotworzenia. Chemioterapię wysokodawkową chorzy otrzymali według schematów kondycjonujących właściwych dla rozpoznanej choroby zasadniczej. 40 badanych otrzymało dodatkowo zgodnie ze schematem badania cyprofloksacynę stosowaną w ośrodku rutynowo w tym okresie (grupa kontrolna), a 31 rifaksyminę w profilaktyce przeciwbakteryjnej.

Średni wiek pacjentów otrzymujących rifaksyminę wynosił 48,2 roku (zakres 22–69 lat), a otrzymujących cyprofloksacynę 56 lat (zakres 29–69 lat). Pacjenci otrzymujący cyprofloksacynę byli istotnie starsi ($p = 0,016$).

Obie grupy chorych nie różniły się pod względem płci oraz rodzaju przeszczepienia.

W obu grupach najliczniejsi byli chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym. Uwzględniając częstość występowania wszystkich chorób, pod jedną analizą nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami ($p =$

0,065). Schematy chemioterapii wysokodawkowej były różne, dostosowane do choroby podstawowej. Wszyscy chorzy byli w momencie przeszczepienia w remisji choroby zasadniczej.

Profilaktyczny antybiotyk podawany był od pierwszego dnia chemioterapii wysokodawkowej aż do dnia przyjęcia się przeszczepu (czyli stwierdzenia całkowitej liczby neutrocytów $>500/\mu\text{l}$ w 3 kolejnych dniach) lub wystąpienia gorączki.

Gorączkę definiowano jako zwiększenie temperatury ciała $\geq 38^\circ\text{C}$. Raportowano wystąpienie gorączki i liczbę dni gorączki. Temperaturę ciała mierzono za pomocą termometru dotykowego, każdorazowo nieprawidłowy pomiar weryfikowano termometrem alkoholowym – wówczas pomiar przeprowadzano pod pachą.

Każdorazowo w razie wystąpienia gorączki chory miał pobieraną krew na posiew z cewnika centralnego oraz z żyły obwodowej. W razie dodatniego wyniku posiewu próbkę krwi raportowano bakteriemii.

W przypadku stwierdzenia bakteriemii raportowano oporność wyhodowanych bakterii na fluorochinolony (w tym cyprofloksacynę) i/lub oporność wielolekową, jeśli takie wystąpiły.

W razie zaistnienia wskazań klinicznych pobierano również posiewy moczu, kału, wymazy z odbytu w kierunku patogenów alarmowych (oprócz wymazu wyjściowego przy przyjęciu w kierunku patogenów alarmowych), z końcówki usuniętego cewnika centralnego, wymaz z nacieku zapalnego w tkankach podskórnych; raportowano wyniki dodatnie tych posiewów.

Kolejnym raportowanym parametrem była posocznica, gdy gorączkujący chory wymagał stosowania aminopresyjnych. Nie w każdym przypadku posocznicy posiew krwi był dodatni.

Od momentu wystąpienia gorączki chorzy otrzymywali empirycznie antybiotyki o szerokim spektrum działania, a w razie potwierdzenia dodatniego wyniku posiewu krwi i określenia antybiogramu antybiotyki były zmieniane na celowane lub pozostawiano dotychczasową terapię (jeśli wyhodowane bakterie były na nią wrażliwe). Raportowano liczbę dni stosowanych antybiotyków (poza profilaktyką) oraz ich ilość (poza tymi stosowanymi w profilaktyce).

W razie przedłużających się stanów gorączkowych pobierano krew na posiew w kierunku grzybów oraz krew na oznaczenie antygenów w kierunku zakażenia drożdżakiem i kryptokokami – raportowano dodatnie wyniki oraz liczbę dni stosowania leków przeciwgrzybiczych (poza flukonazolem stosowanym w profilaktyce).

Raportowano również wystąpienie potwierdzonego radiologicznie (RTG, TK) zapalenia płuc.

Metody statystyczne

Statystyki opisowe obejmowały średnią arytmetyczną, medianę oraz wartość minimalną i maksymalną (zakres) dla zmiennych ilościowych, a także licznosc i wartości procentowe dla zmiennych jakościowych. Zgodność rozkładu zmiennej ilościowej z rozkładem normalnym sprawdzano za pomocą testu Shapiro-Wilka, natomiast jednorodność wariancji pomiędzy grupami za pomocą testu Levena. Istotność różnic pomiędzy dwiema grupami niezależnymi dla zmiennej ilościowej sprawdzano za pomocą testu t-Studenta bądź testu U Manna-Whitneya w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta; w przypadku braku jednorodności wariancji zamiast testu t-Studenta stosowano test Welch. Istotność różnic pomiędzy dwiema grupami niezależnymi dla zmiennej jakościowej sprawdzano za pomocą testu Chi-kwadrat Pearsona, a w przypadku oczekiwanej licznosci <5 w danej komórce tabeli wielodzzielczej za pomocą dokładnego testu Fishera. Za istotne statystycznie uznawano te wyniki, dla których wartość p wynosiła $<0,05$. Wszystkich obliczeń dokonano z użyciem oprogramowania Statistica (Statsoft Inc, USA) wersja 12.

Wyniki

W tabeli 1. przedstawiono charakterystykę porównawczą chorych biorących udział w badaniu, a w tabeli 2. obserwowane powikłania infekcyjne w obu badanych grupach chorych. Gorączkę stwierdzono u 24 chorych z grupy z rifaksymią i u 27 badanych z grupy z cyprofloksacyną – różnica nie była istotna statystycznie. Podobnie nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie czasu trwania gorączki. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie bakteriemii, fungemii, posocznicy, zapalenia płuc i niewydolności wielonarządowej. W obu badanych grupach konieczne było stosowanie różnych antybiotyków poza profilaktycznymi, a ich liczba była podobna. Chorzy przyjmujący profilaktycznie cyprofloksacynę otrzymywali antybiotyki nieznacznie krócej niż chorzy otrzymujący rifaksymię (odpowiednio 7 vs 10 dni, $p = 0,045$).

W tabeli 3. przedstawiono charakterystykę badanych grup pod względem oporności bakterii na cyprofloksacynę oraz oporności wielolekowej u chorych z bakteriemią. W przypadku bakteriemii u prawie 31% chorych przyjmujących profilaktycznie rifaksymię stwierdzono oporność na cyprofloksacynę i oporność wielolekową. W grupie chorych przyjmujących profilaktycznie cyprofloksacynę oporność bakterii na cyprofloksacynę wynosiła 100%, natomiast patogen wielolekooporny stwierdzano w tej grupie w 80% przypadków. Różnica pomiędzy grupami zarówno w przypadku oporności na cyprofloksacynę, jak i oporności wielolekowej była istotna

Tabela 1. Charakterystyka chorych
Table 1. Study group characteristics

	rifaksymina	cyprofloksacyna	razem	P-value
liczba chorych	31	40	71	
wiek				
średnia	48,2	56,0	52,6	0,016
mediana	49,0	57,5	57,0	
zakres	22,0–69,0	29,0–69,0	22,0–69,0	
pleć				
kobiety	11 (35,5%)	17 (42,5%)	28 (39,4%)	0,549
mężczyźni	20 (64,5%)	23 (57,5%)	43 (60,6%)	
rodzaj transplantacji				
autotransplantacja	28 (90,3%)	37 (92,5%)	65 (91,5%)	1,000
alotransplantacja	3 (9,7%)	3 (7,5%)	6 (8,5%)	
choroba zasadnicza				0,065
AML	2 (6,5%)	2 (5%)	4 (5,6%)	
HL	6 (19,4%)	2 (5%)	8 (11,3%)	
DLBCL	1 (3,2%)	2 (5%)	3 (4,2%)	
MCL	1 (3,2%)	3 (7,5%)	4 (5,6%)	
MM	11 (35,5%)	26 (65,0%)	37 (52,1%)	
PCL	1 (3,2%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	
FL	1 (3,2%)	1 (2,5%)	2 (2,8%)	
AITL	1 (3,2%)	1 (2,5%)	2 (2,8%)	
MDS	0 (0,0%)	1 (2,5%)	1 (1,4%)	
EGCT	2 (6,5%)	1 (2,5%)	3 (4,2%)	
TGCT	4 (12,9%)	1 (2,5%)	5 (7,0,4%)	

AML (*acute myeloid leukemia*) – ostra białaczka szpikowa, HL (*Hodgkin lymphoma*) – chłoniak Hodgkina, DLBCL (*diffuse large B cell lymphoma*) – chłoniak z dużych rozlanych komórek B, MCL (*mantle cell lymphoma*) – chłoniak z komórek płaszczka, MM (*myeloma multiplex*) – szpiczak plazmocytowy, PCL (*plasma cell leukemia*) – białaczka plazmatycznokomórkowa, FL (*follicular lymphoma*) – chłoniak grudkowy, PTCL (*peripheral T cell lymphoma*) – chłoniak z obwodowych komórek T, AITL (*angioimmunoblastic T cell lymphoma*) – chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T, MDS (*myelodysplastic syndrome*) – zespół mielodysplastyczny, EGCT (*extragonadal germ cell tumor*) – nowotwór zarodkowy pozagonadalny, TGCT (*testicular germ cell tumor*) – nowotwór zarodkowy jądra

statystycznie – więcej przypadków oporności lekowej stwierdzono w grupie chorych otrzymujących cyprofloksacynę w profilaktyce.

Omówienie

Chemioterapia wysokodawkowa wspomagana przeszczepieniem komórek macierzystych krwiotworzenia jest procedurą leczniczą obciążoną dużym ryzykiem wystąpienia powikłań ogólnoustrojowych, w tym infekcyjnych. Ryzyko to wynika głównie z następstw leczenia wysokodawkowego – przejściowe upośledzenie mechanizmów odpornościowych (mielosupresja) i uszkodzenie bariery śluzówkowej w przewodzie pokarmowym może prowadzić do groźnych dla życia zakażeń. W celu ograniczenia powikłań procedury przeszczepowej stosuje się profilaktykę przeciwwirusową, przeciwgrzybiczą i przeciw pneumocystodozową. Profilaktyka przeciwbakteryjna nadal budzi kontrowersje, zwłaszcza u chorych leczonych autoHSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*). Fluorochinolony, ze względu na ich szerokie spektrum aktywności głównie w zakresie bakterii

Gram-ujemnych, są lekami najczęściej rozważanymi w profilaktyce przeciwbakteryjnej u osób leczonych z powodu chorób hematologicznych, gdy spodziewany okres neutropenii przekracza 7 dni [8]. Dekontaminacja przewodu pokarmowego za pomocą fluorochinolonów prowadzi głównie do redukcji tlenowych bakterii Gram-ujemnych, nie wpływając na florę beztlenową [9]. Niewiele jest badań bezsprzecznie potwierdzających konieczność stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej w grupie chorych leczonych przeszczepieniem komórek macierzystych krwiotworzenia; są to w większości badania retrospektywne. W kilku pracach wykazano mniejszą częstość występowania gorączki neutropenicznej i bakteriemii po zastosowaniu profilaktycznie fluorochinolonu u chorych leczonych autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych w porównaniu z chorymi, którzy tej profilaktyki nie otrzymali [10-12]. Nie wykazano przy tym wpływu tej profilaktyki na redukcję śmiertelności czy zachorowalności [13]. Natomiast Tabarraee i wsp. stwierdzili brak wpływu profilaktyki cyprofloksacyną na wystąpienie gorączki neutropenicznej u chorych leczonych autoHSCT w porównaniu z niezastosowaniem takiej profilaktyki. Wykazali natomiast poprawę

Tabela 2. Charakterystyka grup pod względem powikłań infekcyjnych i leczenia
Table 2. Group characteristics in terms of infectious complications and treatment

	rifaksymina (N=31)	cyprofloksacyna (N=40)	razem (N=71)	P-value
bakteriemia	13 (41,9%)	11 (27,5%)	24 (33,8%)	0,202
bodatknie posiewy (poza bakteriemią)	8 (25,8%)	4 (10,0%)	12 (16,9%)	0,078
fungemia	1 (3,2%)	2 (5,0%)	3 (4,2%)	0,712
posocznica	3 (9,7%)	3 (7,5%)	6 (8,5%)	1,000
zapalenie płuc	5 (16,1%)	1 (2,5%)	6 (8,5%)	0,079
niewydolność wielonarządowa	3 (9,7%)	1 (2,5%)	4 (5,6%)	0,311
gorączka	24 (77,4%)	27 (67,5%)	51 (71,8%)	0,357
liczba dni trwania gorączki (mediana/zakres)	2 (0–18)	1,5 (0–12)	2 (0–18)	0,218
liczba dni stosowania antybiotyków (mediana/zakres)	10 (0–39)	7 (0–28)	8 (0–39)	0,045
liczba stosowanych antybiotyków (mediana/zakres)	3 (0–10)	2 (0–8)	3 (0–10)	0,073
liczba dni hospitalizacji (mediana/zakres)	17 (11–42)	19 (14–31)	18 (11–42)	0,789
zgon	1 (3,2%)	2 (5%)	3 (4,2%)	0,712

w zakresie czasu trwania gorączki neutropenicznej, wystąpienia bakteriemii, długości hospitalizacji oraz liczby jednostek przetaczanych płytek krwi na korzyść profilaktyki cyprofloksacyną [14].

W przypadku chorych leczonych alloHSCT międzynarodowe zalecenia rekomendują profilaktykę fluorochinolonomi [8,15,16], ale rekomendacje te opierają się na badaniach, do których włączeni byli chorzy leczeni z powodu różnych chorób hematologicznych – nierzadko chorzy leczeni alloHSCT nie byli włączani do badań lub stanowili niewielki odsetek badanych. Niemieccy autorzy w retrospektywnym badaniu 47 chorych wykazali, że przeprowadzenie alloHSCT bez profilaktyki fluorochinolonomi i flukonazolem jest możliwe – nie stwierdzili większej częstości występowania infekcji krwiopochodnej (*blood stream infection* – BSI), inwazyjnej grzybicy (*invasive fungal disease* – IFD) czy śmiertelności do 100 dni od przeszczepienia (*day 100 mortality*), w porównaniu z danymi publikowanymi dla chorych, u których taką profilaktykę zastosowano [17]. Simonsen i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę grupy prawie 100 chorych poddanych alloHSCT, z których połowa otrzymała profilaktykę fluorochinolonomi, a druga połowa nie otrzymała takiej profilaktyki. W grupie chorych otrzymujących profilaktykę antybiotykową odnotowano mniej gorączek neutropenicznych, mniej dodatnich wyników posiewów pobranych podczas tych gorączek oraz krótszy okres stosowania antybiotyków, ale różnice te nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono również różnicy pomiędzy obiema grupami pod względem oporności na fluorochinolony [18].

Tabela 3. Charakterystyka grup pod względem oporności bakterii na cyprofloksacynę oraz oporności wielolekowej wśród chorych z bakteriemią
Table 3. Group characteristics in terms of bacterial resistance to ciprofloxacin and multidrug resistance among patients with bacteremia

	rifaksymina (N=13)	cyprofloksacyna (N=10)	P-value
oporność na cyprofloksacynę	4 (30,8%)	10 (100,0%)	<0,001
oporność wielolekowa	4 (30,8%)	8 (80,0%)	0,019

Profilaktyka fluorochinolonomi jest związana z problemem narastania oporności bakterii na te antybiotyki oraz selekcji szczepów wielolekoopornych [4,19].

W omawianej pracy, bazując na dotychczasowych rekomendacjach, założono konieczność stosowania profilaktycznie antybiotyku w celu ograniczenia liczby powikłań infekcyjnych. Antybiotykiem stosowanym najczęściej w tym wskazaniu w tutejszym Ośrodku Przeszczepiania była wówczas cyprofloksacyna. Ze względu na ryzyko selekcji bakterii wielolekoopornych po stosowaniu systemowo fluorochinolonomi w profilaktyce narodził się pomysł zastosowania antybiotyku miejscowego aktywnego w przewodzie pokarmowym. Skuteczność rifaksyminy w dekontaminacji przewodu pokarmowego u chorych z encefalopatią wątrobową była przyczyną wyboru właśnie tego antybiotyku. Nie odnaleziono

danych w piśmiennictwie na temat stosowania rifaksyminy w wyżej wymienionej grupie pacjentów.

W przeprowadzonym przez autorkę badaniu skuteczność rifaksyminy i cyprofloksacyny u chorych leczonych HSCT okazała się zbliżona. Częstość występowania gorączki neutropenicznej i bakteriemii nie różniła się istotnie pomiędzy grupami (odpowiednio 77,4% vs 67,5%, $p = 0,357$, i 41,9% vs 27,5%, $p = 0,202$), a wyniki były porównywalne z opisywanymi w piśmiennictwie dla chorych poddanych profilaktyce fluorochinolonami [13,14,18]. Nie odnotowano ponadto różnic w zakresie innych udokumentowanych infekcji (inne dodatnie posiewy, zapalenie płuc, posocznica, fungemia) pomiędzy grupami. Również liczba antybiotyków (nie licząc tych podawanych w profilaktyce) była w obu grupach podobna (3 vs 2, $p = 0,073$). Na granicy istotności statystycznej ($p = 0,045$) wykazano różnicę w zakresie liczby dni stosowania antybiotyków na korzyść profilaktyki cyprofloksacyną (10 vs 7 dni). Chorzy w grupie cyprofloksacyny okazali się istotnie starsi od chorych z grupy z rifaksyminą, co mogłoby pośrednio sugerować większą korzyść z profilaktyki cyprofloksacyną.

Wykazano istotne różnice w oporności bakterii wyhodowanych z krwi chorych. Bakterie wyizolowane z krwi chorych poddanych profilaktyce cyprofloksacyną były w 100% odporne na ten lek, podczas gdy w grupie chorych otrzymujących rifaksyminę w przypadku bakteriemii oporność na cyprofloksacynę wyniosła 31% ($p < 0,001$). Podobnie istotnie częściej w grupie chorych przyjmujących cyprofloksacynę izolowano z krwi patogen wielolekooporny (30,9% vs 80%, $p = 0,019$) – najczęściej ESBL+. W obu grupach dominowały bakterie Gram-ujemne (85% w grupie z rifaksyminą i 63% w grupie z cyprofloksacyną), co jest charakterystyczne dla oddziałów hematologicznych. Szacuje się, że udział bakterii Gram-ujemnych w przypadku stwierdzanych bakteriemii sięga w niektórych jednostkach hematologicznych 70% [20]. Pojawienie się patogenów wielolekoopornych (*multidrug resistant* – MDR) doprowadziło do pogorszenia wyników u chorych hematologicznych [21,22].

Szerokie stosowanie antybiotyków jednej grupy – fluorochinolonów – zarówno w profilaktyce, jak i terapii empirycznej doprowadziło do narastania oporności bakterii na te antybiotyki i przez to ograniczenie ich skuteczności, a co za tym idzie promocji powstawania patogenów wielolekoopornych [23-25].

Istnieją doniesienia, że skuteczność profilaktyki fluorochinolonami może być nieefektywna w ośrodkach, gdzie oporność bakterii na fluorochinolony jest duża i przekracza 30%. Należy wówczas rozważyć odstąpienie od profilaktyki przeciwbakteryjnej fluorochinolonami [23].

Wnioski

Wydaje się, że skuteczność rifaksyminy i cyprofloksacyny w profilaktyce powikłań infekcyjnych w ocenianej grupie chorych jest porównywalna. Duża oporność bakterii na cyprofloksacynę u badanych chorych może być czynnikiem ograniczającym skuteczność profilaktyki cyprofloksacyną. Wskazane są dalsze badania z zastosowaniem powyższych antybiotyków w profilaktyce przeciwbakteryjnej, najlepiej z grupą kontrolną (placebo lub bez interwencji) oraz po lokalnej ocenie oporności na fluorochinolony.

Piśmiennictwo

- Giebel S. Przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych. In: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P, eds. Onkologia kliniczna. Tom 1. Wydawnictwo Via Medica. Gdańsk, 2014: 145–147
- Czyż A. Powikłania infekcyjne w hematologii. In: Robak T, Warzocha K, eds. Hematologia. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2016: 100–123
- Grafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev, 2012; 1: CD004386
- Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. Curr Opin Infect Dis, 2011; 24 (6): 545–553
- Prantera C, Lochs H, Campieri M, et al. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. Aliment Pharmacol Ther, 2006; 23 (8): 1117–1125
- DuPont HL, Jiang ZD. Influence of rifaximin treatment on the susceptibility of intestinal Gram-negative flora and enterococci. Eur Soc Clin Microbiol Infect, Diseases 2004; 11 (10): 1009–1011
- Mas A, Rodés J, Sunyer L, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. J Hepatol, 2003; 1 (38): 51–58
- NCCN Guidelines Version 2.2017. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. INF-1. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- Rozenberg-Arska M, Dekker AW, Verhoef J. Ciprofloxacin for selective decontamination of the alimentary tract in patients with acute leukemia during remission induction treatment: the effect on fecal flora. J Infect Dis, 1985; 152 (1): 104–107
- Sohn BS, Yoon DH, Kim S, et al. The role of prophylactic antimicrobials during autologous stem cell transplantation: a single center experience. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012; 31 (7): 1653–1661
- Wolska A, Robak T, Szmigielska-Kaplon A, et al. Ciprofloxacin prophylaxis for patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT) – a single-center experience. Adv Med Sci, 2012; 57 (1): 118–123
- Vehreschild JJ, Moritz G, Vehreschild MJ, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin as antibacterial prophylaxis for patients receiving autologous haematopoietic stem cell transplantation: a randomised trial. Int J Antimicrob Agents, 2012; 39 (2): 130–134
- Modi D, Jang H, Kim S, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients. Support Care Cancer, 2017; 25 (8): 2593–2601
- Tabarraee M, Tavakoli-Ardakani M, Mehdizadeh M, et al. Oral ciprofloxacin prophylaxis in patients undergoing high dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. Iran J Pharm Res, 2016; 15 (Suppl): 159–163
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. Bone Marrow Transplant, 2009; 44 (8): 453–455

16. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*, 2016; 95 (9): 1435–1455
17. Heidenreich D, Kreil S, Nolte F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation without fluconazole and fluoroquinolone prophylaxis. *Ann Hematol*, 2016; 95 (2): 287–293
18. Simonsen KA, Reed MP, Mably MS, et al. Retrospective analysis of fluoroquinolone prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract*, 2013; 19 (4): 291–297
19. Trubiano JA, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients. *Br J Clin Pharmacol*, 2015; 79 (2): 195–207
20. Bousquet A, Malfuson JV, Sanmartin N, et al. An 8-year survey of strains identified in blood cultures in a clinical haematology unit. *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20 (1): 7–12
21. Cattaneo C, Casari S, Bracchi F, et al. Recent increase in enterococci, viridans streptococci, *Pseudomonas* spp. and multiresistant strains among haematological patients, with a negative impact on outcome. Results of a 3-year surveillance study at a single institution. *Scand J Infect Dis*, 2010; 42 (5): 324–332
22. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, et al. Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients – risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J*, 2013; 32 (7): 723–726
23. Ng ES, Liew Y, Earnest A, et al. Audit of fluoroquinolone prophylaxis against chemotherapy-induced febrile neutropenia in a hospital with highly prevalent fluoroquinolone resistance. *Leuk Lymphoma*, 2011; 52 (1): 131–133
24. Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y, et al. Bacteremia due to viridans group *Streptococci* with diminished susceptibility to Levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis. *Clin Infect Dis*, 2002; 34 (11): 1469–1474
25. Baum HV, Franz U, Geiss HK. Prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in hematologic-oncologic patients. *Infection*, 2000; 28 (5): 278–281