

Strokovni prispevek/Professional article

PARALITIČNI ILEUS KOT ZAPLET ZDRAVLJENJA Z VINKRISTINOM IN ITRAKONAZOLOM

PARALYTIC ILEUS AS A SIDE EFFECT OF VINCRISTINE AND ITRACONAZOLE TREATMENT

Samo Zver, Tadej Dovšak

Klinični oddelek za hematologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-02-12, sprejeto 2003-06-02; ZDRAV VESTN 2003; 72: 499–501

Gljučne besede: akutna limfoblastna levkemija; limfoproliferativna bolezen; vinkristin; itrakonazol; paralitični ileus**Izveček** – Izhodišča. Vinkristin je nepogrešljiv citostatik pri zdravljenju malignih limfoproliferativnih bolezni. Med stranskimi učinki zdravila sta dobro poznana njegov zaviralni učinek na kostni mozeg in polinevropatija. Navadno pa lečeči zdravniki prezremo njegov zaviralni učinek na črevesno peristaltiko.

Bolnik in metode. Predstavljen je 64-letni bolnik z akutno limfoblastno levkemijo (ALL), zdravljen s kombinirano kemoterapijo, ki je vključevala tudi vinkristin. Dva tedna po začetku zdravljenja je prišlo do nastanka paralitičnega ileusa, ki se je razrešil po dolgotrajnem zdravljenju z odvajali in prokinetiki. S preiskavami smo izključili sekundarni vzrok za nastanek ileusa. Ob pregledu literature smo ugotovili, da je incidenca paralitičnega ileusa pri bolnikih, zdravljenih z vinkristinom, še posebej visoka, če hkrati prejema tudi itrakonazol. Tudi v našem primeru je bolnik prejemal itrakonazol, ki ga na hematoloških oddelkih pogosto uporabljamo za preprečevanje glivičnih okužb, predvsem invazivne aspergiloze.

Zaključki. Pri bolnikih, ki prejema vinkristin, moramo biti pozorni na pojav zaprtja. Če se pojavi zaprtje ali pa pride celo do nastanka paralitičnega ileusa, potem moramo prenehati zdraviti z vinkristinom. Vsi bolniki, ki prejema vinkristin, naj kot protiglivično preventivno zdravljenje prejema fluconazol in ne itrakonazol.

Uvod

Vinkristin je zdravilo, ki se v kombinaciji z drugimi citostatiki skoraj vedno uporablja pri kombiniranem zdravljenju malignih limfoproliferativnih bolezni, kamor sodi tudi akutna limfoblastna levkemija (ALL) (1). Redkeje z vinkristinom zdravimo druge rakave bolezni, kot so rhabdomiosarkom, nevroblastom in Wilmsov tumor ledvic. Včasih ga uporabljamo tudi v sklopu zdravljenja avtoimunih bolezni, kot so na primer trombocitopenična trombocitopenična purpura (TTP), imunska trombocitopenija in avtoimuna hemolitična anemija (2, 3). Njegovo natančno delovanje ni poznano, vendar ga povezujejo z inhibicijo nastanka mikrotubulov v mitotičnem vretencu (4). Posledica je nezmožnost nadaljnje celične delitve v obdobju metafaze celičnega ciklusa.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; lymphoproliferative disease; vincristin; itraconazole; paralytic ileus**Abstract** – Background. Vincristin is an important and frequently used chemotherapeutic drug in the treatment of malignant lymphoproliferative disease. Among its side effects are well known bone marrow suppression and polyneuropathia. But common physicians are not familiar with vincristine bowel peristaltics inhibitory effect.

Patient and methods. This study presents 64-years old patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who was treated with chemotherapy which included vincristine. Two weeks after the treatment started paralytic ileus developed which was later successfully treated with laxatives and prokinetic drugs. Secondary causes for ileus development were excluded. Literature data was reviewed and a higher incidence of paralytic ileus in vincristine treated patients was found, especially when they are given concomitant itraconazole. Our patient received concomitant itraconazole as a part of antifungal prophylaxis against invasive aspergillosis which is a perceived routine on hematological departments.

Conclusions. Vincristine treated patients should be carefully observed regarding bowel peristaltics and obstipation. If obstipation or even paralytic ileus develops, we must stop vincristine therapy. All patients receiving vincristine must receive fluconazol instead of itraconazol as a part of antifungal prophylaxis.

S stranskimi učinki vinkristina so zdravniki na hematološko-onkoloških kliničnih oddelkih dobro seznanjeni. Poleg levkopienije oziroma zaviralnega delovanja na kostni mozeg so najpogostejši nevrološki zapleti. Navadno vidimo okvare senzoričnega živčevja, ki se klinično manifestirajo kot parastezije na konicah prstov rok in nog. Redkeje so okvare motoričnega živčevja, kot so izguba globokih tetivnih refleksov, paralize različnih mišičnih skupin in ataksija (5). Na gastrointestinalne stranske učinke zdravljenja z vinkristinom pa pogosto nismo pozorni. Lahko se pojavijo zaprtje, diareja, slabost, bruhanje in trebušni krči. Zelo redko nastane paralitični ileus, ki lahko povzroči nekrozo in/ali perforacijo črevesja (6). V literaturi so opisani tudi redki primeri, kjer so opažali paralitični ileus pogostejše pri bolnikih, ki so sočasno z vinkristinom prejemali tudi itrakonazol (7).

Opisan je primer bolnika z ALL, pri katerem je po kumulativnem odmerku vinkristina 4 mg iv. in sočasnem prejemanju itrakonazola prišlo do nastanka paralitičnega ileusa z grozečo perforacijo debelega črevesa.

Prikaz kliničnega primera

Pri 64-letnem bolniku z ALL, imunološki B podtip, smo začeli zdravljenje s kombinirano kemoterapijo po protokolu UK ALL 12. Protokol vključuje davnorubicin, vinkristin, L-asparaginazo in visoke odmerke kortikosteroidov (deksametazon). Učinek zdravljenja je bil takojšen in že po desetih dnevih je nastopilo pričakovano obdobje prehodne aplazije kostnega mozga s številom nevtrofilnih granulocitov pod $0,5 \times 10^9/L$ (kritična nevtropenija). Do takrat je bolnik v razmiku enega tedna prejel vinkristin v skupnem odmerku 4 mg iv. Zaradi vnaprej pričakovane kritične nevtropenije je izkustveno že prvi dan zdravljenja na KOH začel prejemati protiglivni preventivno zdravljenje z itrakonazolom 400 mg/dan. Zaradi visoke incidence aspergiloze pri zdravljenih bolnikih itrakonazol na oddelku uporabljamo kot zamenjavo za flukonazol.

V anamnezi je povedal, da ima vrsto let zunanje in notranje hemoroide, zaradi katerih je bil tudi že operiran, in sočasne, že več let trajajoče težave s kroničnim zaprtjem. Zaprtje je doma reševal z dieto s sadjem, zelenjavo in z živili, bogatimi z vlakninami. Zaradi nevtropenije prilagojenega dietnega režima so se težave z rednim odvajanjem blata v bolnišnici hitro pojavile, kljub temu da je preventivno prejemal laktulozo. Peti dan potem, ko je prvič prejel vinkristin 2 mg iv., je začel tožiti zaradi zaprtja, krčev in občutka napetosti v trebuhu. Ob kliničnem pregledu je bil trebuh napihnjen, vendar neboleč, črevesna peristaltika je bila še prisotna. Težave smo pripisali poslabšanju zaprtja ob spremenjeni dieti in stresu ob začetku zdravljenja s kemoterapijo. Zdravili smo ga s sirupom seninih glikozidov in naredili visoko klizmo.

Medtem je osmi dan zdravljenja prejel še drug odmerek vinkristina 2 mg iv. Zaprtje se je še poslabšalo, trebuh je postal trd in meteorističen, črevesna peristaltika je bila odsotna. Povišane telesne temperature ni imel, vnetni parametri so bili nizki. Ob rektalnem pregledu je bila ampula prazna. Bili smo mnenja, da gre za ileus. Upoštevajoč anamnezo o kroničnem zaprtju, smo menili, da gre lahko tudi za primarni organski vzrok. Pregledna slika trebuha je pokazala ogromno formacijo, ki je zajemala predel cekuma in ascendentnega dela debelega črevesa. Veliko zraka je bilo prisotnega tudi v sicer normalno širokem distalnem delu debelega črevesa (sl. 1). Bolnik je prekinil z uživanjem hrane in tekočin in dobil po nasvetu abdominalnega kirurga nazogastrično sukcijno sondo. Dvakrat dnevno je prejemal visoko klizmo, prokinetika ergoloidij alkaloid in neostigmin ter odvajala. Prekinili smo tudi z zdravljenjem ALL. Oralno obliko itrakonazola smo zamenjali za parenteralni flukonazol.



Sl. 1. Pregledna slika trebuha ob ugotovitvi paralitičnega ileusa.

Figure 1. Abdominal x-ray at the diagnosis of paralytic ileus.

Naslednje dni se je klinično stanje začelo izboljševati, trebuh je postal manj napet, pojavila se je tiho slišna črevesna peristaltika in vetrovi. Na kontrolni pregledni sliki trebuha je bilo videti veliko zraka v tankem črevesu, obilna črevesna vsebina v ascendentnem kolonu je izginila. Začel je obilno odvajati in v nekaj naslednjih dni je trebuh postal povsem mehak, s še naprej dobro slišno črevesno peristaltiko. Po tednu dni je postopno začel uživati tekočino in hrano, nadaljevali pa so tudi s težavam prilagojenim zdravljenjem ALL. Da bi izključili morebitni organski vzrok zaprtja in kasneje ileusa, smo bolniku deset dni po razrešitvi ileusa opravili kolonoskopijo, katere izvid je bil normalen. Določili smo še vrednosti tumorskih označevalcev (karcinoembrionski antigen [CEA] in CA19-9), ki sta bili prav tako normalni.

Zaključili smo, da je pri bolniku šlo za paralitični ileus, ki je bil posledica zdravljenja z vinkristinom oziroma še verjetneje kombiniranega hkratnega zdravljenja z vinkristinom in itrakonazolom.

Zaključki

Pri bolniku z na novo odkrito ALL in z že znanim kroničnim zaprtjem, ki bi ga lahko pogojevali tudi zunanji in notranji hemoroidi, ki jih je bolnik imel, je ob kombiniranem citostatičnem zdravljenju krvne bolezni prišlo do nepojasnjene nastanka ileusa. Upoštevajoč podatek o kroničnem zaprtju, smo sprva posumili na organski vzrok ileusa. Levkemični infiltrat v debelem črevesu se je zdel malo verjeten, ker je bila sistemska kemoterapija učinkovita, kar je bilo moč sklepati po hitrem izginotju limfoblastov iz periferne krvi. Verjetnejši se nam je zdel primarni karcinom debelega črevesa. Ker pa so pri bolnikih v obdobju kritične nevtropenije, ki jo spremlja tudi trombocitopenija, diagnostični in operativni posegi tvegani, smo poskusili ileus razrešiti s konzervativnim zdravljenjem. Takšno zdravljenje je bilo učinkovito in ileus je po tednu dni zdravljenja izzvenel. Organski vzrok ileusa smo kasneje ovrgli z normalnim izvidom kolonoskopije, normalni pa sta bili tudi vrednosti tumorskih označevalcev CEA in CA 19-9. Bolnik je bil v obdobju nastanka in zdravljenja ileusa ves čas afebrilen, brez kliničnih in laboratorijskih znakov okužbe. To je važen podatek zato, ker septična stanja pri kritično bolnih hematoloških bolnikih lahko povzročijo sekundarni paralitični ileus.

Pri bolniku s klinično sliko ileusa smo v nadaljevanju zdravljenja ALL postali pozorni na nevrološke stranske učinke vinkristina, ki bi lahko vplivali na črevesno motiliteto. Ko smo prebrali zdravilo priložena navodila, smo zasledili, da je zelo redek zaplet zdravljenja z vinkristinom lahko tudi paralitični ileus. To je bila nenavadna pot, da smo posumili na verjetno pravilno etiologijo ileusa, vendar na srečo dovolj hitra, da bolnik ponovnih odmerkov zdravila ni prejel.

Gastrointestinalni zapleti zdravljenja z vinkristinom so lahko črevesni krči, slabost in bruhanje, diareja, redko pa tudi paralitični ileus. Ta lahko povzroči celo nekrozo in kasneje perforacijo črevesja (6). Nivo zaprtja je navadno začetni del debelega črevesa. Tudi pri našem bolniku je bil ileus omejen na področje cekuma in ascendentnega dela debelega črevesa. Ob rektalnem pregledu je ampula praviloma prazna, kar smo ugotavljali tudi mi. Zdravljenje je vedno simptomatsko in dobro odzivno na odvajala in visoke klizme. Naš bolnik je večkrat dnevno prejemal visoke klizme, užival odvajala in parenteralno dobival prokinetike. Že po dvanajstih urah je prišlo do izboljšanja klinične slike in na pregledni sliki trebuha prej prisotna črevesna vsebina v ascendentnem kolonu je po štiriindvajsetih urah zdravljenja izginila. Intenzivno zdravljenje s klizmami, odvajali in prokinetikoma smo nadaljevali še približno deset dni, bolnik pa je ob tem odvajal še obilo črevesne vsebine.

Ob pregledu literature pa smo naleteli na še en za nas prej neznan podatek. Opisanih je nekaj primerov skupin bolnikov, kjer je bil pojav zaprtja in kasneje paralitičnega ileusa ob zdravljenju z vinkristinom pogostejši pri bolnikih, ki so sočasno prejemali itrakonazol (7, 8). Način kombiniranega delo-

vanja obeh zdravil v smislu zaprtja ni povsem poznan. Ker pa itrakonazol na nekompetitivni in reverzibilni način zavira delovanje sklopa citokrom P450 izoencimov v jetrih, je verjetno, da tako vpliva na metabolizem vinkristina, ki se v jetrih izloča prek omenjenega sistema encimov (9). Posledično je zato podaljšan razpolovni čas in povečana koncentracija vinkristina v krvi. Seveda ob omenjenem ni mogoče povsem izključiti možnosti, da je bil ileus posledica zdravljenja samo z vinkristinom in da na njegov nastanek itrakonazol ni imel pomembnega vpliva.

V času nastanka in simptomatskega zdravljenja ileusa je bil bolnik zdraviljen še z davnorubicinom, deksametazonom, ciprofloksacinom in alopurinolom. Po podatkih iz literature se nobeno od teh zdravil kot monoterapija in tudi v kombinaciji z vinkristinom ne povezuje z nastankom zaprtja in nato paralitičnega ileusa pri zdravljenih bolnikih (10, 11).

Kombiniran, v Sloveniji nezabeležen stranski učinek vinkristina in itrakonazola moramo poznati predvsem vsi zdravniki na hematološko-onkoloških oddelkih. Vinkristin je standardno zdravilo pri zdravljenju limfoproliferativnih bolezni, bolniki s kritično stopnjo nevtropenije pa pogosto hkrati prejemajo še itrakonazol kot obliko protiglivičnega preventivnega zdravljenja. Uporaba itrakonazola v zadnjih letih zaradi neustreznih pogojev zdravljenja in zato incidenca invazivne aspergiloze narašča (12). Vzrok so predvsem stalna gradbena dela v slovenskih bolnišnicah in dejstva, da nikjer v Sloveniji ne premoremo HEPA (»high efficiency particulate air filters«) filtrov, ki so »zlati standard« v prostorih, kjer se takšni bolniki zdravijo (13). Itrakonazol je verjetno delno učinkovit pri preprečevanju invazivne aspergiloze, za katero pogosto zbolijo kritično nevtropenični hematološko-onkološki bolniki, zato ga v zadnjih letih predpisujemo namesto prej standardnega flukonazola (14).

Ob sočasnem zdravljenju hematoloških in onkoloških bolnikov z vinkristinom in itrakonazolom (kakor tudi, če zdravimo samo z vinkristinom) se je treba zavedati, da lahko pride do zaprtja, ki lahko vodi v nastanek paralitičnega ileusa. Po-

sebnost ogroženi so bolniki z že znano anamnezo o zaprtju. Če bolnika zdravimo z vinkristinom in hkrati ta zaradi pričakovane nastanka kritične nevtropenije potrebuje protiglivično preventivno zdravljenje, pa svetujemo, da namesto itrakonazola prejema flukonazol ali intravensko amfotericin v nizkem preventivnem odmerku. Če je verjetnost, da bolnik zbolijo z invazivno aspergilozo velika, je amfotericin primernejša izbira.

Literatura

1. Hoelzer D. Acute lymphoblastic leukemia in adults. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatil SJ. Hematology: basic principles and practice. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1089–105.
2. Bussel JB. Overview of idiopathic thrombocytopenic purpura: new approach to refractory patients. *Semin Oncol* 2000; 6 (Suppl 12): 91–8.
3. Ferrara F, Copia C, Annunziata M, Spasiano A, Di Grazia C, Palmieri S. Vincristine as salvage treatment for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 1999; 78: 521–6.
4. AMA Council report. Guidelines for handling of parenteral antineoplastics. *JAMA* 1985; 253: 1590–2.
5. Peltier AC, Russell JW. Recent advances in drug induced neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 633–8.
6. Ikehara O. Vincristine-induced paralytic ileus: role of fiberoptic colonoscopy and prostaglandin F2 alpha. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 207–10.
7. Gillies J, Hung KA, Fitzsimmons E, Soutar R. Severe vincristine toxicity in combination with itraconazole. *Clin Lab Haematol* 1998; 20: 123–4.
8. Kamalluddin M, McNally P, Bretnach F, Webb D, O'Dell E, Scanlon P, Butler K, O'Meara A. Potentiation of vincristine toxicity by itraconazole in children with lymphoid malignancies. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1204–7.
9. Gonzales FJ, Korzekwa KR. Cytochromes P450 expression systems. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 369–90.
10. GlaxoSmithKline. Oncology prescribing guide. Montvale: Thomson medical economics, 2002: 456–649.
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto. Churchill Livingstone, 1999: 416–26.
12. Zver S. Invazivne glivične okužbe – naše izkušnje pri diagnostiki in zdravljenju. *Med Razgl* 2000; 39 (Suppl 5): 213–20.
13. Morris G, Kokki MH, Anderson K, Richardson MD. Sampling of aspergillus spores in the air. *J Hosp Infect* 2000; 44: 81–92.
14. Prentice HG, Caillot D, Dupont B. Oral and intravenous itraconazole for systemic fungal infections in neutropenic haematological patients: meeting report. *Acta Hematol* 1999; 101: 56–62.