

引用本文:丁江华.多发性骨髓瘤相关性感染的防治现状[J].安徽医药,2023,27(5):1037-1040.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.05.043.



◇ 专论 ◇

多发性骨髓瘤相关性感染的防治现状

丁江华

作者单位:九江学院附属医院血液肿瘤科,江西 九江 332000

基金项目:江西省卫生健康委科技计划项目(20204282)

摘要: 骨髓瘤相关性感染(MRIs)直接影响多发性骨髓瘤(MM)病人生存与预后,是MM的首位并发症与死因,其主要机制为MM内在性免疫缺陷与治疗相关性免疫抑制两方面。MRIs发生贯穿于MM诱导、维持及挽救治疗等不同阶段,定期检测降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等炎症指标及胸部CT检查有助于早期判断MRIs发生及程度。MRIs以细菌感染与肺部感染最常见,又以治疗初2月内发生率最高。预防性抗生素治疗仅应用于发生严重感染及中性粒细胞减少性发热的高危MM人群,而预防性抗病毒治疗主要用于接受自体干细胞移植与硼替佐米治疗的MM病人。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)尤其是长效G-CSF制剂在预防MRIs发生具有肯定疗效,可作为MRIs的主要方法。

关键词: 多发性骨髓瘤; 感染; 抗生素预防

Current prevention and treatment for multiple myeloma-related infections

DING Jianghua

Author Affiliation: Department of Hematology & Oncology, Jiujiang University Affiliated Hospital, Jiujiang, Jiangxi 332000, China

Abstract: Myeloma-related infections (MRIs) directly affect the survival and prognosis of patients with multiple myeloma (MM), occupying the first complication and cause of death of MM. The main mechanisms of MRIs are ascribed to intrinsic immune dysfunction and therapy-related immunosuppression. MRIs run through the total course including induction, maintenance and salvage treatments. Regular testing procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and chest computer tomography (CT) contribute to early judgement of MRIs' occurrence as well as its degree. Bacterial and lung infections are the most common type of MRIs, which has the highest incidence within the initial 2 months of treatment. Prophylactic antibiotics use has been only approved for those high-risk MM patients with tendency to severe infection and febrile neutropenia. Prophylactic anti-virus agents have been mainly recommended for MM patients treated by autologous stem cell transplantation and bortezomib-base regimens. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), especially long-acting G-CSF preparations, has a positive effect in preventing the occurrence of MRIs and can be used as the main method for MRIs.

Key words: Multiple myeloma; Infection; Antibiotic prophylaxis

近年来,随着人口老龄化的加剧,多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)发病率呈明显升高趋势,我国MM发病率约为每年(1~2.5)/10万,已成为威胁我国老年人健康的主要血液肿瘤疾病^[1]。过去20年,由于免疫调节剂与蛋白-酶体抑制剂为代表的药物相继问世,MM病人的预后得到了显著改善。最新流行病学数据显示:MM病人的5年生存率已提到了58.1%,目前中位生存期(mOS)为5~7年^[2-3]。然而,MM疾病的内在性免疫缺陷与治疗相关性免疫抑制,极易发生骨髓瘤相关性感染(myeloma-related infections, MRIs),成为感染仍然是MM病人的第一位并发症与死亡原因,严重影响MM病人的生存质量与长期预后^[4]。然而,对于MRI的防治措施,目前

尚无最佳的预防措施。现就MRIs发生的危险因素及预防方法的最新进展进行综述,旨在为更有效预防MRIs及改善预后提供参考。

1 MRIs发生的危险因素

1.1 MM内在免疫因素 MM疾病发生经历了意义不明的单克隆球蛋白增高症(MGUS)、冒烟型骨髓瘤(SM)、活动性骨髓瘤(即MM)等阶段。检测不同阶段的B细胞数量,发现MGUS>SM>MM,对于CD4⁺/CD8⁺T细胞,则MGUS<SM<MM。可见,MM疾病不同阶段的免疫功能也存在明显差异^[5]。临床发现:与健康人群相比,MM病人CD19⁺的B细胞数量比正常人显著降低,且CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺的T淋巴细胞数量均低于正常,表明MM病人同时存在体液免

疫与细胞免疫功能异常^[6]。对不同治疗时期阶段的MM病人的CD4⁺/CD8⁺细胞、Th1/Th2比值等免疫功能进行检测,发现初诊组MM病人<病情稳定期组<复发/难治组,且随着临床ISS分期增高,CD4⁺/CD8⁺细胞与Th1/Th2比值亦明显降低,提示MM病人的免疫缺陷状态与疾病分期、临床疗效及预后密切相关^[7]。此外,MM细胞表面B7-H1分子过表达,以及程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)与细胞毒性T细胞相关蛋白-4(CTLA-4)等免疫检测点蛋白过度活化均参与了T淋巴细胞功能抑制及细胞免疫缺陷的发生^[8-9]。上述研究表明,MM疾病发生的不同阶段与不同的治疗时期,均具有不同程度的免疫缺陷,且与MRIs发生密切相关^[10]。

1.2 MM治疗相关因素 目前,MM的主要治疗药物包括免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂以及糖皮质激素等^[10]。颜霜等^[11]发现在接受硼替佐米为主方案治疗的MM病人中,诱导期间感染发生率为83.6%,其中第1疗程感染发生率为74.7%,第2疗程为56.6%,第3疗程为43.9%,第4疗程为28.8%。Dumontet等^[12]分析1613例接受化疗的MM病人感染情况,发现治疗初4个月内感染发生率为56.2%。其中,又以第1~2个月最高。在接受免疫调节剂治疗的MM病人中,发生严重感染风险为12.3%~23%,其中以泊马度胺的发生风险最高^[13]。特别是免疫调节剂用于维持治疗与难治/复发性MM病人时,严重感染可达74%与51%。其中,以老年、接受泊马度胺等维持治疗及难治/复发性病人的MRIs发生风险更高,提示临床需要高度警惕免疫调节剂所致的感染风险^[14]。在老年MM病人中,诱导化疗期间感染发生率随年龄增长明显升高,70岁以上病人感染发生率高达69.0%^[15]。此外,接受自体干细胞移植的MM病人HBV感染率达15.7%,HBV病毒再激活发生率达5.5%^[16],而接受硼替佐米与来那度胺治疗的MM病人带状疱疹病毒感染发生率分别约为5%与10.7%^[17]。作为基本药物,糖皮质激素广泛应用于MM的治疗。大剂量糖皮质激素的应用除了增加MRIs的发生,还可诱发类固醇性糖尿病,进一步加重MRIs发生风险^[18]。

比较化疗后发生MRIs与未发生MRIs的MM病人降钙素原(PCT)与C反应蛋白(CRP)指标,发现:化疗前,两组的PCT、CRP无差异;但化疗后,MRIs组PCT、CRP水平均高于未发生MRIs组。该结果表明PCT与CRP是诊断MM化疗后粒细胞缺乏期伴感染的有效指标,多因素分析显示二者为影响MRIs发生的独立危险因素。因此,在MM病人治疗期间,联合检测PCT与CRP有利于提高MRIs的诊断效

能^[19]。检测接受硼替佐米治疗的MM继发带状疱疹病人的肿瘤坏死因子(TNF- α)水平,发现28例发生MRIs组的TNF- α 水平显著高于55例未发生MRIs组,多因素分析显示TNF- α 水平为MM病人治疗后发生带状疱疹的独立预后指标^[20]。显然,检测炎症相关细胞因子水平,如PCT、CRP、TNF- α 等,可作为评估MM病人的MRIs严重程度的常用指标。由此可见,MRIs的发生贯穿于MM的诱导治疗、维持治疗及挽救治疗等全过程,治疗过程需要定期检测PCT、CRP与TNF- α 等指标,有助于早期判断MRIs的发生及程度。

2 MRIs的防治现状

2.1 MRIs的抗生素预防 与普通人群相比,MM病人肺炎与脓毒血症的发生风险分别高达13倍与30倍以上^[21]。分析MRIs病人的感染部位,发现感染发生最高的是肺部(约占50%~60%),其次是皮肤及黏膜、口腔及胃肠道、血液,最低的是泌尿道。感染病原微生物以革兰阴性菌为主(约占60%),其次为革兰阳性菌(约20%),真菌约15%,水痘-带状疱疹病毒约占5%^[11,17]。显然,对于MM病人,治疗期间定期行胸部CT检查很有必要,这样有利于早发现与早治疗肺部感染。对于肺部感染的病人,检测肺功能时可发现病人气道阻力(RAW)、响应频率(Fres)与气道平均压力(Pmean)等增高,而动态顺应性(Cdyn)降低等呼吸指标异常改变,提示病人肺功能受到一定程度的损伤。因此,对于MM病人而言,治疗期间检测肺功能可早期判断肺部感染发生^[22]。

对于继发细菌感染的MM病人,应用抗生素治疗是最根本的方法^[23]。然而,关于在MM病人中预防性应用抗生素以防治MRIs,目前意义不一。一项对MM病人诱导化疗期间给予口服抗生素(对比安慰剂)预防早期感染(即治疗初2月内发生的感染)的Ⅲ期临床试验发现:接受口服环丙沙星或复方新诺明治疗的病人,早期感染发生率与安慰组差异无统计学意义(20%比23%比22%, $P=0.954$),据此认为:MM病人诱导治疗期间预防性抗生素治疗并不能预防MRIs^[24]。相反的是,一项回顾性研究分析硼替佐米为主方案治疗的MM病人,预防性给予左氧氟沙星片(对比安慰剂)防治MRIs,结果发现:预防性抗感染组的严重感染发生率显著降低(17.5%比30.9%, $P=0.037$)^[25]。同样,一项前瞻性临床研究(TEAMM)发现:对比安慰剂组,预防性应用左氧氟沙星片可显著减少治疗初3月内中性粒细胞减少性发热或感染相关性死亡事件(27%比19%, $P=0.018$)^[26]。然而,上述研究中骨髓瘤治疗方案有明显差异,故结果存在一定的偏倚。更重要的是,预

防性抗生素应用不仅增加梭状芽孢杆菌感染所致脓毒性休克风险,还可导致抗生素耐药现象。随着MM疾病的缓解,病人免疫缺陷得到逐渐改善,感染发生风险也呈下降趋势。因此,目前预防性抗生素治疗仅推荐对于易发生严重感染及较长时间的中性粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)的高危MM病人,特别是治疗初2月(即前2个诱导疗程)感染发生的预防与治疗^[27]。

2.2 MRI的抗病毒预防 以硼替佐米为主的方案在MM治疗中应用广泛。然而,接受硼替佐米治疗的MM病人水痘-带状疱疹感染发生率为11%~22.3%^[28]。目前普遍认为,其原因为硼替佐米通过降低CD4+的T淋巴细胞数量,从而激活机体潜伏的水痘-带状疱疹病毒(VZV)所致。因此,NCCN指南推荐应用伐昔洛韦等抗病毒药物预防硼替佐米诱发的水痘-带状疱疹。除VZV外,还需要关注血液肿瘤病人的乙型肝炎病毒(HBV)再激活。在接受利妥昔单抗治疗的非霍奇金淋巴瘤(NHL)中,2年HBV再激活发生率达41.5%,故对于HBV感染的NHL病人需要常规预防性抗病毒治疗^[29]。同样,在接受自体干细胞移植与硼替佐米治疗的MM病人中,尽管预防性给予拉米夫啶抗病毒治疗,但仍然有约1/3病人发生HBV再激活^[30]。更重要的是,HBV感染是自体干细胞移植后MM病人的独立预后不良因素^[31]。上述研究显示:对于接受硼替佐米治疗的MM病人,需要重视VZV与HBV再激活的预防,特别是对于自体干细胞移植的MM病人更要重视HBV的防治。

2.3 MRI的G-CSF预防 分析85例初治老年MM病人发生MRI的危险因素,显示肾功能不全、中性粒细胞缺乏、低白蛋白血症、ECOG评分 ≥ 3 分是MRI发生的独立危险因素。其中,中性粒细胞缺乏是MRI最重要的因素 [$P=0.01$, $OR=9.28$ (1.74, 49.43)]^[15]。目前,预防性给予粒细胞生长因子(G-CSF)被推荐用于FN风险 $>20\%$ 的病人。MM病人治疗初1~4程的MRI发生率为28.2%~56.2%^[11-12]。因此,根据推荐对于中性粒细胞减少的MM病人,应用G-CSF提升粒细胞至正常水平,降低MRI发生率及早期死亡率,可作为预防MRI的重要手段。

葛雪萍^[32]应用短效G-CSF联合硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松(BCD)方案治疗33例初诊非移植MM病例,发现4周期治疗后100%达部分缓解以上疗效,但仍有24.24%病人发生肺部感染与中性粒细胞减少,提示短效G-CSF并不能足够预防MRI发生。相比短效G-CSF,长效G-CSF由于具有聚乙二醇(PEG)蛋白修饰结构,表现出更长的体内半衰期

与更低的免疫原性,临床应用较为广泛。Cerchione等^[33]分别应用长效与短效G-CSF预防47例难治复发性MM病人化疗后FN发生,结果发现:相比短效G-CSF,长效G-CSF显著缩短中性粒细胞减少的中位持续天数(9.1 d比5.9 d),明显降低因中性粒细胞减少需住院治疗比率(13%比0%)与中断治疗比率(17.3%比8.3%)。上述结果表明,应用G-CSF,特别是长效G-CSF在预防MRI方面具有比较肯定的临床效果。然而,由于长效G-CSF价格比较昂贵,一定程度上限制了长效G-CSF在MRI防治中的广泛应用。

3 小结

骨髓瘤相关性感染(MRI)仍然是MM的首位并发症与死因,直接影响MM病人的生存与预后。MRI的发生与MM内在性免疫缺陷与治疗相关性免疫抑制密切相关。MRI的发生贯穿于MM的诱导治疗、维持治疗及挽救治疗等全过程,治疗中需要定期检测PCT、CRP与TNF- α 等指标,有助于早期判断MRI的发生及程度。值得注意的是,在治疗初2月内MRI发生率最高,应引起临床高度重视。其中,MRI以细菌感染率最高,又以肺部感染最常见,治疗期间检查胸部CT及检测肺功能可早期判断肺部感染发生。目前,预防性抗生素治疗仅适应于易发生严重感染及较长时间的FN的高危MM病人。对于接受自体干细胞移植与硼替佐米治疗的MM病人,需要重视HBV与VZV的防治。应用G-CSF,尤其是长效G-CSF预防MRI的临床疗效比较肯定,可作为MRI的主要方法。

参考文献

- [1] 刘澎. 复旦大学附属中山医院多发性骨髓瘤诊疗规范(v1.2019)[J]. 中国临床医学, 2018, 25(5): 855-859.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [3] FENG RM, ZONG YN, CAO SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 global cancer statistics? [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 22.
- [4] KUMAR V, AILAWADHI M, DUTTA N, et al. Trends in early mortality from multiple myeloma: a population-based analysis[J/OL]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 21(5): e449-e455. DOI: 10.1016/j.clml.2020.12.023.
- [5] DOSANI T, MAILANKODY S, KORDE N, et al. Host-related immunodeficiency in the development of multiple myeloma [J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(5): 1127-1132.
- [6] 贾海英, 黄睿, 王玲玲, 等. 多发性骨髓瘤患者淋巴细胞亚群变化对免疫功能的影响研究[J]. 医学信息, 2018, 31(1): 147-148.
- [7] 高振丹. 多发性骨髓瘤患者细胞免疫功能变化及其临床意义的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2019.

- [8] RAY A, DAS DS, SONG Y, et al. Combination of a novel HDAC6 inhibitor ACY-241 and anti-PD-L1 antibody enhances anti-tumor immunity and cytotoxicity in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2018, 32(3):843-846.
- [9] TAMURA H, ISHIBASHI M, SUNAKAWA-KII M, et al. PD-L1-PD-1 pathway in the pathophysiology of multiple myeloma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4):924-938.
- [10] 杨福冬, 青胜兰, 徐锋, 等. 硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松周方案与传统方案治疗初诊多发性骨髓瘤疗效及安全性评估 [J]. *安徽医药*, 2020, 24(11):2295-2298.
- [11] 颜霜, 傅铮铮, 周进, 等. 诱导期初治多发性骨髓瘤患者医院感染的临床特征 [J]. *中国感染控制杂志*, 2017, 16(11):1035-1039.
- [12] DUMONTET C, HULIN C, DIMOPOULOS MA, et al. A predictive model for risk of early grade ≥ 3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial [J]. *Leukemia*, 2018, 32(6):1404-1413.
- [13] CHEN M, ZHAO Y, XU C, et al. Immunomodulatory drugs and the risk of serious infection in multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(6):925-944.
- [14] CARO J, BRAUNSTEIN M, WILLIAMS L, et al. Inflammation and infection in plasma cell disorders: how pathogens shape the fate of patients [J]. *Leukemia*, 2022, 36(3):613-624.
- [15] 陆敏秋, 褚彬, 李真, 等. 多发性骨髓瘤老年患者化疗后感染因素分析与对预后的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(22):5186-5188.
- [16] GIUSEPPE G, GUIDO A. HBV Reactivation in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a narrative review [J]. *Viruses*, 2019, 11(11):1049-1066.
- [17] 陈智, 陈月, 史玉叶, 等. 268例多发性骨髓瘤患者感染情况的分析 [J]. *东南大学学报(医学版)*, 2018, 37(4):602-606.
- [18] BURWICK N, SHARMA S. Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future [J]. *Annals of Hematology*, 2019, 98(1):19-28.
- [19] 史丽君, 邓明洪, 马中锐, 等. 血清降钙素原和C反应蛋白与多发性骨髓瘤患者化疗后粒细胞缺乏伴感染的关联性 [J]. *西部医学*, 2021, 33(10):1509-1512.
- [20] LIU K, YIN Y, ZHOU X, et al. Expression and correlation of IL-2, IL-10 and TNF-alpha in patients with multiple myeloma-infected herpes zoster treated by bortezomib-containing regimen [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(12):13732-13740.
- [21] VALKOVIC T, GACIC V, NACINOVIC-DULETIC A. Multiple myeloma index for risk of infection [J]. *J Cancer*, 2018, 9(12):2211-2214.
- [22] 刘喜, 冯雅青, 张利东, 等. 肺功能异常对多发性骨髓瘤患者预后的影响 [J]. *山西大同大学学报(自然科学版)*, 2020, 36(4):58-59.
- [23] SOEKOJO CY, LOW JZ, OH J, et al. Bacterial infection among patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based induction therapy: real-world experience in an asian cancer center [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(4):e165-e170. DOI: 10.1016/j.clml.2019.12.024
- [24] VESOLE DH, OKEN MM, HECKLER C, et al. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study [J]. *Leukemia*, 2012, 26(12):2517-2520.
- [25] JUNG SH, KANG SJ, JANG HC, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis for prevention of severe infections in multiple myeloma patients receiving bortezomib-containing regimens [J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(5):473-477.
- [26] DRAYSON MT, BOWCOCK S, PLANCHE T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12):1760-1772.
- [27] GARNICA M. Multiple myeloma and infection: this association is still close [J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2019, 41(4):281-282.
- [28] PARK H, YOUK J, KIM HR, et al. Infectious complications in multiple myeloma receiving autologous stem cell transplantation in the past 10 years. [J]. *International Journal of Hematology*, 2017, 106(6):801-810.
- [29] TAN CJ, KUMAR R, KOOMANAN N, et al. Clinical and economic evaluation of a surveillance protocol to manage hepatitis B virus (HBV) reactivation among lymphoma patients with resolved HBV infection receiving rituximab [J]. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2021, 41(4):332-341.
- [30] GUO D, XU P, GUAN C, et al. Hepatitis B virus infection and Iq21 amplification in multiple myeloma [J]. *Oncology Letters*, 2019, 18(6):6196-6206.
- [31] JUAN L, JUNRU L, BEIHUI H, et al. Hepatitis B virus infection status is an independent risk factor for multiple myeloma patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Tumor Biology*, 2013, 34(3):1723-1728.
- [32] 葛雪萍. 粒细胞集落格刺激因子联合BCD方案诱导治疗初治非移植多发性骨髓瘤的疗效及安全性评估 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [33] CERCHIONE C, CATALANO L, PELUSO I, et al. Managing neutropenia by pegfilgrastim in patients affected by relapsed/refractory multiple myeloma treated with bendamustine-bortezomib-dexamethasone [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(12):4835-4837.

(收稿日期:2022-01-11,修回日期:2022-02-22)