

## KAZUISTIKA – PACIENT V PRIMÁRNÍ PROFYLAXI LETERMOVIREM

MUDr. Ludmila Nováková

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha 2

### Úvod do problematiky

Reaktivace cytomegaloviru (CMV) v období po alogenní transplantaci krvetvorných buněk je jedním z faktorů negativně ovlivňujících morbiditu a mortalitu, a to i přes pokroky v diagnostice a terapii [1]. Ve skupině pacientů, kterým byl podán potransplantační cyklofosfamid, je uváděna incidence cytomegalovirové infekce 45 - 46 %, a to bez ohledu na to, od jakého typu dárce (haploidentický či shodný nepříbuzný) byl podaný štěp krvetvorných buněk [2]. Ačkoli je za nejvíce rizikovou považována situace, kdy je seropozitivní pacient transplantován od seronegativního dárce, v analýze téměř 1000 haploidenticky transplantovaných CMV pozitivních pacientů nebyl zaznamenán signifikantní vliv výběru dárce dle CMV statu [3]. V prevenci CMV onemocnění po transplantaci je preferován přístup pravidelné monitorace metodou RT qPCR z plné krve nebo plazmy, s výsledky uváděnými v mezinárodních jednotkách na ml (IU/ml), a časným zahájením preemptivní terapie [4]. Snížit riziko reaktivace u seropozitivních transplantovaných pacientů má za cíl antivirová chemoprolaxe. V této skupině léčivých přípravků je novým účinným inhibitorem proliferace CMV letermovir, který působí selektivně na CMV a jiným mechanismem nežli ostatní preparáty aktivní proti CMV. Je indikován k profylaxi reaktivace a rozvoje onemocnění způsobeného CMV u dospělých CMV seropozitivních příjemců podstupujících alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Lze jej nasadit v den transplantace, nejpozději 28. den po transplantaci, před nebo po přijetí štěpu. Profylaxe má pokračovat po dobu 100 dní po transplantaci [5]. Bezpečnost a účinnost podávání letermoviru po dobu více než 100 dní bude posouzena v probíhající randomizované multicentrické studii fáze 3 (Clinicaltrials.gov: NCT03930615).

### Popis případu

U muže narozeného v r. 1970 s anamnézou léčené arteriální hypertenze a hyperlipoproteinemie byla v červnu 2021 diagnostikována akutní myeloidní leukemie: AML s vyzráním dle WHO 2016, AML M2 dle FAB. V době diagnózy byl pacient klinicky asymptomatický, šlo o náhodný záchyt izolované leukopenie v rámci interního předoperačního vyšetření před plánovanou hernioplastikou. Při cytogenetickém vyšetření zachyceny 3 patologické klonny s početními a strukturálními změnami splňujícími definici komplexních změn karyotypu; vyšetření fúzních genů i patogenních mutací v NGS byly bez pozitivního záchytu. Onemocnění bylo hodnoceno jako high risk dle European LeukemiaNet (ELN) 2017. 1. hematologické remise bylo dosaženo podáním indukční léčby 3+7 a nemocný byl indikován k alogenní transplantaci krvetvorby. V 7/2021 podána I. konsolidace IDAc, v 9/2021 pak II. konsolidace IDAc – v aplázii atypická pneumonie se středně závažným průběhem. Při zahájení přípravného režimu trvá 1. CR. Přípravný režim myeloablativní v kombinaci fludarabin 7x 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. a busulfan v celkové dávce 12,8 mg/kg. Periferní kmenové buňky od HLA haploidentického a ABO shodného rodinného dárce byly převedeny dne 4. 11. 2021; na kg hmotnosti příjemce aplikovány CD 34+ buňky v množství 4,11 x 10<sup>6</sup>. Profylaxe GvHD v kombinaci potransplantační cyklofosfamid, cyklosporin a mykofenolát. V aplázii mucositis GIT gr. 3, jinak průběh nekomplikovaný. Engraftment pro granulocyty dosažen v den +21.

S ohledem na CMV seropozitivitu příjemce při seronegativitě dárce bylo v den +21 zahájeno podávání letermoviru v dávce 240 mg denně perorálně.

Ve druhé polovině února 2022, tedy ve 4. měsíci po transplantaci dochází k rozvoji akutní formy GvHD s postižením dolní části gastrointestinálního traktu (histologicky ověřená, imunohistochemický průkaz CMV negativní). Pro rezistenci na kortikosteroidy přistoupeno k podání ruxolitinibu a zahájeny extrakorporální fotoferézy. Uvedená komplikace si vyžádala hospitalizaci v délce 2,5 měsíce pro orgánové (renální insuficience, non-Q ischemie myokardu v oblasti spodní stěny, rozvoj diabetes mellitus) a infekční komplikace (sepsis E. Coli, BKV cystitis). Kontrolní endoskopické vyšetření střeva počátkem května 2022 s průkazem trvajících makroskopických změn, ve shodě i kontrolní histologické vyšetření a klinický obraz, což vedlo k intenzifikaci fotoferéz a změně kalcineurinového inhibitoru. Následující období ve znamení minimálních klinických příznaků GvHD, avšak závažných infekčních komplikací (mykotická pneumonie, COVID se středně těžkým průběhem, katetrová infekce). Aktuálně (11 měsíců po transplantaci) je základní onemocnění v remisi, trvale však horší funkce štěpu s intermitentní potřebou podávání transfúzí trombocytů a erytrocytů.

Monitorace CMV-PCR u pacienta probíhala v časném potransplantačním období v týdenních intervalech. Podávání letermoviru bylo ukončeno v den +97 za trvale negativních výsledků; v té době byl pacient bez projevů GvHD, pokračovala imunosupresivní léčba cyklosporinem s cílovými plazmatickými hodnotami kolem 200 ug/l. Reaktivace CMV zastižena v den + 125, kdy byl pacient již druhý týden hospitalizován k léčbě uvedené akutní GvHD. Maximální detekovaná virová nálož byla 13308 IU/ml a vyžádala si podávání foscarnetu resp. gancikloviru, provázené renální toxicitou, ale vedoucí k dosažení CMV negativity.

### **Diskuse**

Kazuistika popisuje efektivní primární profylaxi letermovirem u pacienta s vyšším rizikem rozvoje klinicky významné CMV infekce, a to z důvodu CMV seropozitivity a provedené haploidentické transplantace s potransplantačním cyklofosfamidem. Též ve shodě s nálezy studie 3. fáze [5] však došlo k reaktivaci po ukončení profylaxe při léčbě GvHD, což podporuje diskusi na téma délky trvání profylaxe a profylaxe sekundární, která byla dosud hodnocena retrospektivně v rámci malých skupin s omezenou dobou sledování [6].

### **Literatura**

1 Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood* 2016;127: 2427-38.

2 Baker M, Wang H, Rowley SD, et al. Comparative outcomes after haploidentical or unrelated donor bone marrow or blood stem cell transplantation in adult patients with hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 2047 – 55.

3 Cesaro S, Crocchiolo R, Tridello G, et al. Comparable survival using a CMV-matched or a mismatched donor for CMV+ patients undergoing T-replete haplo-HSCT with PT-Cy for acute leukemia: a study on behalf of the infectious diseases and acute leukemia working parties of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53: 422 – 30.

4 Ljungman P. CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 (suppl 1): S70 - 72

5 Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic cell transplantation. *N Engl J Med* 2017; 377: 2422 – 44.

6 Robin CH, Thiebaut A, Alain S, et al. Letermovir for secondary prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: results from the French compassionate program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26(5): 978 – 984.

Kazuistika vypracována a doručena: 10/2022

CZ-CYT-00076