

## KAZUISTIKA – PACIENT V PRIMÁRNÍ PROFYLAXI LETERMOVIREM

MUDr. Michal Karas, Ph.D.

Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

**Úvod do problematiky:** cytomegalovirus (CMV) patří k významným faktorům ovlivňujícím morbiditu a mortalitu pacientů po alogenní transplantaci. Jakákoliv CMV virémie po alogenní transplantaci zvyšuje nerelapsovou mortalitu (TRM) transplantovaných pacientů. Profylaktická léčba letermovirem dle publikovaných dat může snížit riziko rozvoje klinicky významné CMV infekce a současně u pacientů, u kterých dojde k jejímu rozvoji snižuje riziko TRM v prvních 48 týdnech po transplantaci. Nicméně profylaxe letermovirem je indikována v prvních 100 dnech po transplantaci, což u pacientů, u kterých přetrvávají vysoká rizika CMV reaktivace, může vést ke zvýšenému výskytu klinicky významné CMV infekce po ukončení podávání letermoviru. Nabízí se tedy otázka, zda delší podávání letermoviru u vysoce rizikových pacientů nemůže dále zlepšit jejich prognózu. Pacient s prodlouženou profylaxí letermovirem je pak předmětem této prezentace.

**Popis případu:** 38 letý pacient s vysoce rizikovou AML (NC, FLT3/ITD+, NPM1+, IDH2+) vstupně včetně rozsáhlé infiltrace pleur s významnou alterací celkového stavu dosáhl po intenzivní cytostatické léčbě v kombinaci s midostaurinem kompletní hematologické remise AML s molekulárně geneticky prokazovanou reziduální nemocí. Vzhledem k vysokým rizikům časného relapsu základního onemocnění byl indikován k provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk (aloTx). Bohužel shodného dárce v rodině ani registrech se nepodařilo nalézt a i vzhledem k riziku časně progresujícího základního onemocnění byl nemocný indikován k provedení haploidentické transplantace od své sestry, která proběhla po myeloablativní přípravě FLU4/BU4 dne 7.4.2021. Jako GVHD profylaxe byl podán potransplantační cyklofosfamid v kombinaci s tacrolimem a mykofenolát mofetilem (MMF). Vzhledem k vysokým rizikům CMV reaktivace (CMV seropozitivní pacient, myeloablativní příprava, haploidentický dárce) byla v den +14 po aloSCT zahájena profylaktická léčba letermovirem. Časně potransplantační období bylo komplikováno těžkou GI toxicitou podané přípravné chemoterapie, která přes podpurnou léčbu dále zhoršila výživový stav nemocného. Další komplikací byla bakteriální infekční komplikace a především pak v době reparace krevního obrazu rozvoj akutní GVHD II. klinického stádia (kůže, GIT), které si vyžádalo doplnění imunosupresivní terapie (IST) o kortikoid (1 mg/kg), což vedlo postupně k odeznění jejích známek. Došlo k přihojení štěpu, dosažení kompletního dárcovského chimerismu, reparaci hodnot krevního obrazu s výjimkou protrahované lehčí trombocytopenie (trombocyty 30-50 x 10<sup>9</sup>/l) a postupně byla dosažena kompletní molekulárně genetická remise AML. Současně též přítomny známky imunodeficiency (nízké CD4+ T-lymfocyty, CD19+ B-lymfocyty, hypogamaglobulinemie atd) potencionované kombinovanou IST. Reaktivace CMV neprokazována. Vzhledem k rychlé odpovědi akutní GVHD na IST byla zahájena její časná redukce i vzhledem k vedlejším projevům kortikoterapie (myopatie, imunodeficit atd.). Ode dne +70 po aloSCT však došlo k recidivě akutní GVHD (kůže), což si vyžádalo opět navýšení dávky kortikoidu (0,8 mg/kg), nadále v kombinaci s tacrolimem a MMF. Následně dochází pozvolna k odeznění známek akutní GVHD, nicméně vzhledem k předchozí její recidivě zahájena jen pomalejší redukce IST. Pacient tedy v nadále ne zcela uspokojivém celkovém stavu a trvajících známkami imunodeficiency tzn. v riziku infekčních komplikací včetně možné reaktivace CMV, a proto bylo rozhodnuto o prodloužení profylaktické léčby letermovirem na dobu delší než 100 dnů po aloSCT. V dalším potransplantačním průběhu došlo u nemocného za pozvolné redukce IST (již bez známek reaktivity GVHD) k zlepšení celkového stavu,

vzestupu počtu trombocytů a zlepšení imunitních parametrů. Nemocný byl nadále bez CMV reaktivace. V den +160 po transplantaci byla ukončena profylaxe letermovirem. Následně v den + 180 prokazována reaktivace CMV infekce s nutností zahájení pre-emptivní léčby valganciclovirem, která byla nemocným dobře tolerována, bez zhoršení parametrů krevního obrazu a s rychlou clearancí CMV DNAemie. V dalším potransplantačním průběhu již k reaktivaci CMV infekce nedošlo. Aktuálně je nemocný den +542 po transplantaci ve zlepšeném celkovém stavu, s trvajícím kompletní molekulárně genetickou remisi AML a s ukončenou imunosupresivní léčbou.

**Diskuze a závěr:** publikovaná data ukazují na zvýšení výskytu klinicky významné CMV infekce po ukončení profylaktické léčby letermovirem, což u některých pacientů po aloSCT s přetrvávajícími vysokými riziky komplikací může potenciálně zvýšit rizika TRM. Podobně jsme vyhodnotili tato rizika u prezentovaného pacienta, kterému byla prodloužena profylaktická léčba letermovirem až do dne +160, což umožnilo zlepšení jeho stavu, redukci imunosupresivní léčby a jeho imunitní rekonstituci. Ani prodloužení profylaktické léčby letermovirem nezabránilo následně pozdní reaktivaci CMV infekce (den+180) vyžadující pre-emptivní léčbu. Lze však předpokládat, že „odsunutí“ CMV infekce do pozdějšího období po transplantaci již mělo minimální negativní vliv na výsledek potransplantačního vývoje u námi prezentovaného rizikového pacienta. Nicméně tento předpoklad vyžaduje potvrzení na širším souboru pacientů optimálně v rámci randomizované prospektivní studie.

#### Literatura/ reference

1. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus from bench to bedside. Clin Microbiol Rev. 2009;22(1):76-98
2. Green ML, Leisenring W, Xie A et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2016;3(3):e119-127
3. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017;377(25):2433-2444
4. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM. A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Clin Infect Dis. 2020; 70(8): 1525-1533
5. Lin A, Maloy M, Su Y et al. Letermovir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: real-world experience. Transpl Infect Dis. 2019;21(6): e13187
6. Shigle TL, Handy VW, Chemaly RF. Letermovir and its role in the prevention of cytomegalovirus infection in seropositive patients receiving an allogeneic hematopoietic cell transplant. Ther Adv Hematol. 2020;11:2040620720937150.

Kazuistika vypracována a doručena: 10/2022  
CZ-CYT-00077