

## **KAZUISTIKA: Primární profylaxe cytomegaloviru u pacientky po haploidentické transplantaci krvetvorných kmenových buněk**

**MUDr. Tomáš Kabut**

**Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno; Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno**

Cytomegalovirová (CMV) infekce patří mezi nejvýznamnější komplikaci po alogenní transplantaci krvetvorných buněk (alo-HSCT). Přestože incidence závažné CMV nemoci s postižením cílového orgánu je při časném zahájení preemptivní léčby nízká, již samotná reaktivace cytomegaloviru je spojena s významnou morbiditou a zvýšenou mortalitou (1). Rizikovými faktory pro rozvoj reaktivace jsou zejména kombinace CMV séropozitivního příjemce se séronegativním dárce (2) a haploidentická transplantace s použitím potransplantačního cyklofosfamidu (3). Mezi další přídatné rizikové faktory jsou často řazeny přítomnost reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), kortikoterapie nebo užití *in vivo* lymfodeplece v rámci prevence GvHD (3; 4). U séropozitivních příjemců podstupujících alo-HSCT je pro primární profylaxi reaktivace CMV k dispozici terminázový inhibitor letermovir, jenž vedl v registrační randomizované studii k snížení rizika rozvoje klinicky významné reaktivace CMV (5). V následující kazuistice prezentujeme případ použití letermoviru u vysoce rizikové pacientky po haploidentické transplantaci krvetvorných buněk.

Pacientka ve věku 54 let je v prosinci 2020 diagnostikovaná na naší klinice s agresivním kožním T-buněčným lymfomem v pokročilém stádiu (stadium IVA). V rámci 1. linie je u pacientky zahájena chemoterapie v režimu CHOEP (cyklofosfamid, doxorubicin, vincristin, etoposid, metylprednison), nicméně po podání 2 cyklů léčby přetrvává rozsáhlé kožní postižení bez známek klinické regrese. U pacientky je proto zahájena léčba 2. linie (GDP), jež je i v dalším průběhu opakovaně měněna (ESHAP, BeGEV) pro trvající známky rezistentního onemocnění. Po podání 2 cyklů chemoterapie BeGEV dochází finálně k dosažení léčebné odpovědi a na vyšetření pozitronovou emisní tomografií je potvrzena kompletní remise. Vzhledem k dosavadnímu nepříznivému průběhu onemocnění je ošetřujícím onkologem indikováno provedení alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk a zahájeno její plánování.

Pro absenci vlastního sourozence je v červnu 2021 zahájeno hledání nepříbuzného dárce v registrech dárců krvetvorných kmenových buněk a kostní dřeně, ale vhodný dárce není nalezen v českých ani mezinárodních registrech. K dispozici jsou ale 2 zdraví synové pacientky, a je proto rozhodnuto o směřování nemocné k haploidentické transplantaci krvetvorby. U obou mladých mužů je potvrzena haploidentická shoda s pacientkou, zároveň je ale v obou případech zjištěna séronegativita při vyšetření protilátek proti cytomegaloviru. Ačkoliv je u pacientky přítomnost dvou významných rizikových faktorů pro vznik závažné CMV infekce, transplantace krvetvorných buněk je v tomto

případě jedinou možnou terapií s kurativním potenciálem. Pro provedení haploidentické transplantace je vybrán starší ze synů pacientky a pro maximální prevenci rozvoje CMV infekce v potransplantačním období je indikována primární profylaxe cytomegaloviru letermovirem.

Po podání přípravného režimu FluCyBu2/TBI2 (fludarabin, cyklofosamid, busulfan a celotělové ozáření) je 14. 10. 2021 provedena plánovaná haploidentická transplantace. V rámci profylaxe GvHD je použita kombinovaná imunosuprese cyklosporin, mykofenolát, potransplantační cyklofosamid a *in vivo* lymfodeplece anti-thymocytárním imunoglobulinem (ATG v celkové dávce 30 mg/kg). Zároveň od 1. dne po transplantaci je zahájena plánovaná primární profylaxe letermovirem (240mg/den vzhledem k souběžnému užívání cyklosporinu), jež je doplněna podáváním ostatní zvyklé profylaxe včetně níže dávkovaného acikloviru v profylaxi herpes simplex viru a varicella-zoster viru. V průběhu celé hospitalizace probíhá standardní monitorace hladiny virémie cytomegaloviru (kvantitativní real-time polymerase chain reaction) z periferní plné krve jednou týdně. V období dřeňového útlumu dochází u pacientky pouze ke krátké febrilní neutropenii a rozvoji diskrétního exantému, jež je zvládnut topickými kortikosteroidy. Dvacátý den od provedení alo-HSCT je pacientka plně restituována v krevním obraze a propuštěna v dobrém stavu domů. V průběhu celé hospitalizace nejsou u pacientky zaznamenány známky replikace cytomegaloviru.

Po propuštění dále pokračuje frekventní monitorace CMV virémie v rámci ambulantních kontrol a trvá zavedená profylaxe letermovirem s velice dobrou tolerancí. Přestože se u pacientky v prvních měsících nesetkáváme se závažnými komplikacemi, dochází k mírnému zhoršení exantému. Stav je klinicky hodnocen jako mírná kožní reakce štěpu proti hostiteli a pacientka je zaléčena malou dávkou systémových kortikosteroidů (prednison 40 mg s postupnou redukcí). Přes očekávané vysoké riziko CMV reaktivace trvá po celou dobu zcela negativní nález cytomegaloviru v krvi a profylaxe letermovirem je proto standardně ukončena k 100. dni od alo-HSCT. Krátce po ukončení profylaxe letermovirem (110. den po alo-HSCT) dochází poprvé k známkám virové replikace v periferní krvi (136 IU/ml CMV). V dalším sledování dochází k pozvolnému nárůstu virové nálože cytomegaloviru s dosažením maximální hodnoty (1421 IU/ml CMV) 45. den od první pozitivní hodnoty. Hladina virové nálože při žádné z kontrol nedosahuje hranice pro klinicky signifikantní reaktivaci cytomegaloviru (cut-off 2500 IU/ml) a postupně dochází k spontánnímu poklesu do úplné negativity, bez nutnosti zahájení preemptivní terapie CMV a bez známek recidivy v pozdějším sledování.

Přes trvající kompletní chimerismus v periferní krvi je 6 měsíců od provedení alo-HSCT u pacientky zjištěna recidiva základního onemocnění. Opětovně je zahájena kortikoterapie (dexamethason 20 mg na den) pouze s přechodným efektem a od září 2022 je léčena monoklonální protilátkou proti CCR4 receptoru T-lymfocytů (mogamulizumab). Přes návrat onkologického onemocnění a navazující hemato-onkologickou léčbu zůstává pacientka rok po alo-HSCT (říjen 2022) nadále bez známek klinicky signifikantní reaktivace cytomegaloviru s dlouhodobou úplnou absencí známek virové replikace CMV.

Kazuistika naší pacientky dokumentuje efekt letermoviru v primární profylaxi cytomegalovirové infekce po alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Přítomnost již uvedených rizikových faktorů byla u naší pacientky nezanedbatelným zvažovaným aspektem při indikaci alogenní transplantace. Přes kombinaci těchto rizik i s dalšími přídatnými faktory (*in vivo* lymfodeplece, kortikoterapie, GvHD aj.) nedošlo u pacientky na profylaxi letermovirem k rozvoji klinicky signifikantní reaktive cytomegaloviru. Ačkoliv jsme zaznamenali krátkou epizodu replikace cytomegaloviru v post-profylaktické období, nebylo nutné zahájení preemptivní léčby CMV. Spontánní pokles virové nálože a následná dlouhodobá negativita může být přisuzována již obnovující se virus specifické imunitě v tomto pozdějším období po alo-HSCT. Letermovir tak představuje účinnou možnost prevence reaktive cytomegaloviru u vysoce rizikových pacientů, zejména pak v nejkritičtějších časném období hluboké imunoprese s absencí virus specifické imunity.

#### 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*. 127(20):2427-38. doi: 10.1182/blood-2015-11-679639. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26884374; PMCID: PMC4874224., 2016 May 19.
2. George B, Pati N, Gilroy N, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis*. 12(4):322-9. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00504.x. Epub 2010 May 11. PMID: 20487414., 2010 Aug 1.
3. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 19(8):e260-e272. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0. Epub 2019 May 29. PMID: 31153807, 2019 Aug.
4. Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3-Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2021 Sep;27(9):707-719.
5. 11. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 21;377(25):2433-2444, 2017 Dec.

Kazuistika vypracována a doručena: 10/2022

CZ-CYT-00079