

KAZUISTIKA – PACIENT V PRIMÁRNÍ PROFYLAXI LETERMOVIREM

MUDr. Zdeněk Kořístek, Ph.D.

Hemato-onkologická klinika, FN Ostrava a Ostravská univerzita, Lékařská fakulta

Úvod do problematiky

Alogenní transplantace CMV séropozitivních pacientů je zatížena vysokým rizikem reaktivace CMV. U páru CMV-séropozitivní dárce i příjemce je riziko reaktivace CMV v potransplantačním období přibližně 50% (1) a toto riziko je 12-15× vyšší, než u CMV-séronegativního příjemce (2). Real-life data ukazují, že situace je při standardní profylaxi CMV ještě horší, pokud je přísnější cut-off pro CMV reaktivaci. V retrospektivní neintervenci studii (n=926) z Fred Hutchinson Cancer Research Center byl jako cut-off zvolena pozitivita CMV virémie >125 IU/ml. Reaktivace CMV do dne +100 po transplantaci byla zaznamenána u 69% pacientů, 12% pacientů mělo CMV > 1000 IU/ml a 11% pacientů rozvinulo CMV nemoc (2/3 s postižením GIT, 1/3 CMV pneumonie). Celkem 87% CMV reaktivací bylo zaznamenáno do dne +60. Autoři uzavírají, že jakákoli reaktivace CMV zvyšuje riziko mortality 2,6×, vyšší hodnoty virémie (>250 IU/ml) zvýšili riziko mortality přibližně 20x (3). CMV infekce/reaktivace je tedy nezávislým rizikem mortality po alogenní transplantaci krvetvorby (HCT, hematopoietic cell transplantation). Hlavním důvodem je, že reaktivace či infekce CMV zvyšuje incidenci GVHD (*graft-versus-host disease*, nemoc z reakce štěpu proti hostiteli), zhoršuje průběh GVHD a zvyšuje incidenci invazivních fungálních infekcí (IFI) více jak 5× (4, 5). Je tedy evidentní, že účinná profylaxe CMV infekce/reaktivace po alogenních HCT může zásadně zlepšovat výsledky léčby. Letermovir je „first-in-class“ inhibitor komplexu CMV DNA terminázy. Jeho zásadní výhodou je vysoká účinnost a skutečnost, že podobný enzym u savců neexistuje, proto má letermovir sám o sobě minimální toxicitu. Navíc mechanismus účinku je jiný než u ostatních CMV antivirotik, takže nehrozí zkřížená rezistence (6). Letermovir má minimální nežádoucí účinky (GIT u cca 7% pacientů), dlouhý poločas (12 h) umožňuje podávání 1x denně a biologická dostupnost při perorálním podávání je cca 85% (7).

Kazuistika

40letý pacient byl k došetření odeslán praktickým lékařem v říjnu 2021 pro záchyt anémie (hemoglobin 86 g/l) a neutropenie ($0,18 \times 10^9/l$) při vyšetření pro projevy anemického syndromu. Z aspirace kostní dřeně byla stanovena diagnóza myelodysplastického syndromu s excesem blastů (MDS-EB2, ve dřeni 16% myeloblastů), dle cytogenetiky trizomie 8. Dle systému IPSS-R velmi vysoké riziko (6,5 bodu), pacient indikován k alogenní HCT. S ohledem na dobu potřebnou pro vyhledání dárce a pro vysoké riziko pacient zahájil nejmodernější dostupnou léčbu MDS kombinací azacitidin + venetoclax a dosáhl kompletní remise s inkompletní obnovou krevního obrazu (normalizace koncentrace trombocytů, nezávislost na transfuzích, ale trvající neutropenie). Mezitím se v registru podařilo najít vhodného dárce a alogenní HCT byla naplánována na březen 2022. Po 4. cyklu léčby, necelý měsíc před naplánovanou transplantací, došlo k relapsu základního onemocnění s tím, že byly již splněna kritéria diagnózy akutní myeloidní leukemie. Transplantace byla odložena a byla podána záchranná chemoterapie FLAG-Ida (fludarabin, cytarabin, idarubicin a G-CSF), po které pacient dosáhl kompletní remise. Následně byla bez dalších odkladů provedena alogenní HCT od nepříbuzného dárce se shodou 9/10 HLA znaků I. a II. třídy (nepermissivní neshoda v DP) po přípravě fludarabin + melfalan, jako imunosuprese byla zvolena kombinace

potransplantační cyklofosfamid, mykofenolát mofetyl a cyklosporin A. CMV status byl séronegativní dárce a séropozitivní příjemce, proto ve shodě s doporučeními byl ode dne +1 po převodu transplantátu podáván v CMV profylaxi letermovir. Časné potransplantační období bylo bez významných komplikací.

Den +12 došlo k přihojení v trombocytech a následně se den +14 rozvinuly symptomy počínajícího akutního GVHD v gastrointestinální soustavě. Po nasazení kortikoidů známky aGVHD rychle odezněly (normalizace perorálního příjmu, odeznění abdominálního dyskomfortu a normalizace frekvence a charakteru stolice) a došlo k rychlému přihojení v leukocytech. Pacient byl propuštěn den +19 do domácí péče s pokračující imunosupresí a na profylaxi infekcí včetně letermoviru v tbl. á 240mg p.o. v jedné denní dávce. Po vysazení kortikoidů a redukci dávky mykofenolát mofetylu stav komplikován přibližně den +42 (tedy 6 týdnů po transplantaci) znovu rozvojem aGVHD GIT, tentokrát však rezistentní na kortikoidy. Proto nasazen ruxolitinib, který s dobrým efektem, byť trvají lehké projevy kožní GVHD a minimální, přesto vyjádřené symptomy GVHD v oblasti kolon (intermitentně řídké stolice). Pacient je recentně více jak 150 dnů od transplantace, ve velmi dobrém stavu, pomalu je opět vysazována imunosuprese (což je cílené s ohledem na vysoce rizikové onemocnění – především riziko relapsu), po celou dobu na profylaxi letermovirem – nicméně bez jakýchkoli nežádoucích účinků, s výbornou snášenlivostí. K reaktivaci CMV u takto vysoce rizikového pacienta zatím nedošlo, CVM virémii přitom kontrolujeme stále 1x týdně.

Diskuze a závěr

Účinná profylaxe reaktive, resp. infekce cytomegalovirem, je jedním ze základních předpokladů úspěšné alogenní transplantace krvetvorby. Infekce a reaktive CMV jsou u příjemců alogenních transplantátů krvetvorby významným zdrojem morbidit a v konečném důsledku i mortality. Potlačení replikace CMV pomocí letermoviru se jeví jako v současnosti nejúčinnější a současně nejbezpečnější primární profylaxe CMV reaktive a infekce. Jiné typy profylaxe jsou zatíženy toxicitou a jsou významně méně účinné.

V případě reaktive CMV má pak preemptivní terapie běžnými antiviroty významnou toxicitu, je nákladná a díky mutacím (5-10%) může vést ke zkřížené rezistenci (6). Letermovir by se měl používat nejméně do dne +60 po alogenní HCT, lépe však do vysazení imunosuprese, především v případě GVHD (8). Naše zkušenosti s přípravkem letermovir jsou dosud velmi pozitivní a k reaktivaci CMV dochází ve shodě s literárními daty (8) u přibližně 5% pacientů, což je výrazně méně, než tomu bylo při profylaxi jinými antiviroty (valganciclovir).

Literatura/ reference

1. 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.* 2010; 12(4): 322-9.
2. Walker CM, van Burik JHA, De For TE, Weisdorf DJ. Cytomegalovirus Infection after Allogeneic Transplantation: Comparison of Cord Blood with Peripheral Blood and Marrow Graft Sources. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1106–15.
3. Green ML, Leisenring W, Xie H, 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: e119-27.

4. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16: 1309-14.
5. Atalla A, Garnica M, Maiolino A, Nucci M. Risk factors for invasive mold diseases in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015; 17: 7-13.
6. Gerna G, Lilleri D, Baldanti F. An overview of letermovir: a cytomegalovirus prophylactic option. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019; 20: 1429-38
7. Melendez DP, Razonable RR. Letermovir and inhibitors of the terminase complex: a promising new class of investigational antiviral drugs against human cytomegalovirus. *Infect Drug Resist*. 2015; 8: 269-77
8. 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: e13187