

Randomized, double-blind trial of fluconazole versus variconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation

John R. Wingard, Shelly L. Carter, Thomas J. Walsh, et al.

for The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network

University of Florida, Gainesville, FL; The EMMES Corporation, Rockville, MD; National Cancer Institute, Bethesda, MD; et al.

Blood, 9 December 2010, Vol. 116, No 24, pp. 5111-5118

Invasivní plísňové infekce (IFI) jsou velmi závažné, život ohrožující komplikace u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických buněk (HCT). Jsou způsobeny řadou vyvolavatelů, zejména různými kmeny *Candida* a *Aspergillus* spp. Diagnostické možnosti v posledních letech značně pokročily, včetně stanovení galaktomananu (GM) na aspergilový antigen a využití moderních zobrazovacích metod schopných odhalit a upřesnit zejména plicní nálezy. Četné práce se zabývají současnou diagnostikou a strategií léčby při použití nových antimykotik a doporučením způsobů primární a sekundární profylaxe.

Referovaná práce shrnuje zkušenosti získané ve 35 centrech pro transplantace v USA (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network). Multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená klinická studie byla zaměřena specifikovaně na účinek dvou antimykotik: **flukonazolu** a **varikonazolu**. Primární hypotézou autorů bylo zjistit, zda primární profylaxe varikonazolem nebo flukonazolem zlepší přežití bez plísňové infekce (FFS, fungal-free survival). Sekundární hypotézou bylo zjistit, zda varikonazol sníží incidenci IFI a upraví tak celkové přežití OS. Do strukturovaného screeningového programu bylo zařazeno 600 pacientů (305 s varikonazolem, 295 s flukonazolem) v době od listopadu 2003 do září 2006. Pacienti ≥ 2 roky se podrobili po myeloablativní přípravě alogenní transplantaci štěpem shodným v HLA alespoň v 5 ze 6 lokusů (A,B a DR) od členů rodiny nebo od nepříbuzenských dárců. Děti pod 12 roků mohli dostat štěp z pupečnickové krve. Indikací pro příbuzenský nebo nepříbuzenský transplantát byla AML v 1. nebo 2. kompletní remisi, nebo v časném relapsu; ALL, bifenotypová nebo nediferencovaná leukemie v 1. nebo 2. kompletní re-

misí, CML v chronické nebo akcelerované fázi, MDS, nehodgkinský nebo Hodgkinův lymfom. Práce podrobně uvádí způsob strukturovaného monitoringu (včetně GM), empirickou protiplísňovou terapii od začátku, dávky a způsob aplikace studovaných dvou srovnávaných antimykotik, podávaných 100 dní nebo 180 dní u pacientů s větším rizikem.

Výsledky: Do 180 dnů po HCT došlo k invazivní plísňové infekci u 55 pacientů (u 14 prokázané, u 24 pravděpodobné a u 17 předpokládané). U 79 pacientů došlo k IFI do 1 roku po HCT (28 prokázané, u 33 pravděpodobné a u 18 předpokládané). Nejčastějším patogenem byl *Aspergillus* u 26 pacientů (47 %) v době do 180 dnů po HCT, u 38 pacientů (48 %) do 365 dnů. U 4 a 9 pacientů zjištěna zygomycóza. V této studii nebyl zjištěn rozdíl v přežití bez plísňové infekce (FFS) mezi skupinou s vorikonazolem a skupinou s flukonazolem u pacientů se standardním rizikem HCT (tj. pacientů s nízkým rizikem progresu choroby nebo časně HCT mortality). Toxicita byla podobná u obou větvích souboru (ne víc než 5 % (dle škály CTCAE verze 3, stupně 3-5). Fotopsie všech stupňů se vyskytla u 39 pacientů (6,5 %), u 18 s flukonazolem a 21 s varikonazolem.

Závěr: Autoři poznamenávají, že z těchto dat nelze soudit, že podobné nálezy jsou též u pacientů, kteří by nebyli intenzivně monitorováni, u pacientů s vysokým rizikem IFI, možná též u pacientů s prolongovanými kúrami kortikoidů, nebo ATG, či pacientů transplantovaných pro AML. U pacientů s vyšším rizikem budou potřeba k optimalizaci výsledků další studie.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome

Kyoo-Hyung Lee, Je-Hwan Lee, Jung-Hee Lee, et al.

Hematology Section and Infectious Diseases Section, Department of Internal Medicine; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Ulsan, College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Blood, 1 September 2011, Vol. 118, No. 9, pp. 2609-2617

Autoři dokumentují své zkušenosti s haploidentickými transplantacemi hematopoetických kmenových buněk (HCT) u celkové skupiny 83 pacientů s akutní leukémií nebo MDS při použití přípravného režimu redukováné intenzity (RIC). Navazují na své předchozí příznivé zkušenosti se stejným uspořádáním předtransplantační přípravy u menšího počtu pacientů korejské etnické popu-

lace se známou nízkou hladinou HLA-genové heterogenity.

Cílem práce bylo vyšetřit, zda HLA-haploidentická HCT po RIC přináší dobré výsledky v rámci prospektivní studie, která srovná podrobné charakteristiky pacientů a dárců a vyhodnotí základní parametry výsledků.

Soubor, metody, výsledky. Soubor zahrnuje 83 paci-

entů. Z nich 52 mělo AML, 16 ALL, 9 MDS vysokého rizika a 6 MDS nízkého rizika. Ze 68 pacientů obou typů akutní leukemie bylo v době HCT 15 pacientů v kompletní remisi CR1, 18 v CR2, jeden v CR3 a 34 pacientů mělo refrakterní chorobu. Věk pacientů byl 16-70 roků. 83 haploidentických rodinných dárců byli potomci (medián věku 26 roků; rozmezí 3-42 roků), matky (medián 48 roků; 40-68) nebo sourozenci pacientů (medián 37 roků; 21-51). Mezi dárci a pacienty bylo v průměru 2,23 neshod v 6 HLA-A, -B a -DR antigenech ve směru k GVH a v průměru 2,30 neshod v 6 antigenech ve směru k rejekci. RIC režim spočíval v podání busulfanu, fludarabinu a králičího ATG (u 2 pacientů koňský ATG). Schéma podání, stejně jako profylaxe GVHD a podpůrná léčba jsou podrobně uvedeny. **Výsledky:** 76 pacientů dosáhlo iniciální příjaty dárcovských buněk: engraftment ANC \geq 500/mmml, medián doby po transplantaci 13,5 dnů; rozmezí 9-53 dnů, kumulativní incidence 92 % (CI 95 %, 86-98 %). Konverze k dárcovskému chimérismu nastala rychle, u 65 pacientů dárcovský chimérismus větší než 90 % ve 2 týdnech a u 8 pacientů ve 4 týdnech, kumulativní incidence 89 % (CI 95 %, 83-96 %). K akutní GVHD došlo u 20 pacientů, z nich 16 mělo stupeň 2 až 4 a 6 stupeň 3 až 4. Chronická GVHD vznikla u 28 pacientů, kumulativní incidence 34 %. Z 83 pacientů zemřelo 16 bez progresu či rekurence základního onemocnění leukemií

nebo MDS, což představuje kumulativní incidenci mortality ve vztahu k transplantaci (TRM) 18 % (CI 95%, 12 až 29 %). Po době sledování medián 26,6 měsíců (rozmezí 16,8 až 78,8 měsíců) bylo EFS 56 %, OS 45 %. Posttransplantační infekce: 58 pacientů z vyhodnocených 72 pacientů (81 %) mělo alespoň jeden pozitivní výsledek na CMV pp65 antigenemii, 35 z nich dostávalo ganciklovir. 4 z nich onemocněli CMV chorobou, jeden z těchto pacientů přežil, 3 ostatní zemřeli na CMV kolitidu nebo z jiné příčiny. 30 pacientů z monitorovaných 49 (61 %) bylo pozitivních na EBV DNK v krvi, u 3 se vyvinulo posttransplantační lymfoproliferativní onemocnění. Jiné pozdní infekce pozorované během této studie byly: kožní varicella zoster, plicní tuberkulóza (n = 2) nokardiový svaluový absces.

Závěr autorů: Popsaný přístup haploidentické HCT při použití RIC přinesl konzistentní přijetí dárcovských buněk při nízkém vzniku GVHD a TRM. Může být použit, není-li k dispozici HLA-shodný dárců nebo je-li nutná urgentní alogenní transplantace. S méně intenzivním přípravným režimem může být transplantace provedena i u starších pacientů, pacientů s komorbitami a u pacientů, kteří byli extenzivně léčeni zvláště před HCT.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning

Navneet S. Majhail, Ruta Brazauskas, J. Douglas Rizzo, et al.

Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Minneapolis, MN; Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Milwaukee, WI; Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH; et al.

Blood, 6 January 2011, Vol. 117, No 1, pp. 316-322.

Pokroky v transplantacích významně zlepšily výsledky léčby a vedly k narůstajícímu počtu dlouhodobého přežití příjemců alogenní transplantace hematopoetických buněk (HCT). Dřívější průzkum ukázal, že u nich je riziko vzniku sekundárních malignit, zahrnujících nové solidní nádory, které jsou pak důležitou příčinou pozdní mortality. Kumulativní incidence sekundárních solidních maligních nádorů se uvádí v rozsahu 1–6 % v 10 letech po transplantaci a ve 2–15 % v 15 letech. Podle velkých studií dochází u příjemců alogenní HCT ke vzniku nového solidního maligního nádoru dvakrát častěji než u celkové populace a toto riziko narůstá. Rizikovými faktory je věk při transplantaci, celotělové ozáření (TBI) jako součást přípravného režimu (conditioning) a chronická GVHD. TBI zvyšuje riziko nedlaždicobuněčných karcinomů, chronická GVHD dlaždicobuněčných karcinomů. Rizika a rizikové faktory pro vznik nových solidních maligních nádorů u příjemců HCT, kteří neměli v přípravném režimu TBI, nejsou dobře známy.

Autoři této práce proto provedli retrospektivní studii u pacientů, kteří měli přípravný režim bez TBI, ale vysokodávkovaný režim busulfan-cyklofosfamid (Bu-Cy).

Soubor zahrnuje celkem 4318 příjemců první alogenní HCT pro akutní myeloidní leukemii v první kompletní remisi (n = 1742) a chronickou myeloidní leukemii v první chronické fázi onemocnění (n = 2576). Tento finální soubor pacientů je podrobně rozveden tabulkou charakteristiky pacientů. Anamnéza kouření před transplantací byla pozitivní u 24 % pacientů s AML a 25 % s CML, ale nebyla k dispozici data o trvání a kvantitě kouření. Zaznamenáno bylo 66 solidních maligních nádorů (AML 22, CML 44) s mediánem 6 roků (rozmezí < 1–17 roků) po HCT. Kumulativní incidence solidních maligních nádorů byla ve 3 letech 0,4 %, v 5 letech 0,6 % a 1,2 % v 10 letech po transplantaci pro AML. Korespondující kumulativní incidence solidních maligních nádorů u pacientů s CML byla 0,4 %, 0,9 % a 2,4 %. Ve srovnání s obecnou populací měli příjemci HCT 1,4 x větší poměr O/E (observed-to-expected ratio, také zvaný standardizovaný poměr incidence). Signifikantně zvýšená rizika byla zjištěna pro tumory dutiny ústní, jícnu, plic, měkkých tkání a mozku. Chronická GVHD byla nezávislým pro všechny solidní maligní nádory, zvláště dutiny ústní.