

Досвід і перспективи трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин: що відомо?

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) є одним із важливих досягнень у наданні медичної допомоги пацієнтам зі злоскісними новоутвореннями крові. Проте, враховуючи тривалий період відновлення імунітету, особливо після застосування хіміотерапії високої інтенсивності для пригнічення кровотворення у реципієнта й зокрема Т-лімфоцитів, частим ускладненням аlogenної ТГСК є розвиток опортуністичної цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції. У рамках III конференції Української асоціації дитячої онкології/гематології, яка відбулася 7 та 8 квітня, про досвід і перспективи ТГСК, а також про актуальність проблеми посттрансплантаційних інфекційних ускладнень розповів доктор медичних наук, професор Каролінського інституту (м. Стокгольм, Швеція) Пер Лунгман (Per Ljungman).

— За даними Європейського товариства трансплантації крові та кісткового мозку (EBMT), кількість виконаних ТГСК у 694 європейських центрах з 2019 по 2021 рік щорічно неухильно зростає. При цьому у 2021 році частка аlogenних та аутологічних ТГСК становила 42 і 58% відповідно. І незважаючи на зниження частоти проведення ТГСК через пандемію SARS-CoV-2, про яку повідомлялося в опитуванні 2020 року, загальна кількість трансплантацій у 2021 році знову зросла на 4,5% (на 5,4% аlogenних та 3,9% аутологічних ТГСК). Отже, зменшення трансплантаційної активності, яке спостерігалось в 2020 році, ймовірно, через пандемію SARS-CoV-2, не продовжилось в 2021 році попри пандемію, а кількість виконаних трансплантацій у 2021 році майже досягла такої, як до пандемії у 2019 році.

Зміни відбулися й у підході до вибору донора. Зокрема, на сьогодні у Європі поширеності набуває метод гаплоідентичної ТГСК, тоді як частота виконання трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові дещо зменшилась.

Одним із вагомих досягнень у галузі трансплантології є вдосконалення профілактики й лікування гострої та хронічної реакції трансплантат проти хазяїна (РТПХ), що значно покращило профіль безпеки аlogenної ТГСК та, відповідно, сприяло значному збільшенню кількості пацієнтів, яким виконується ця процедура.

Стрімке зростання кількості виконаних трансплантацій, а також прогрес у стратегіях індукції ремісії та посттрансплантаційної підтримуючої терапії пацієнтів зі злоскісними новоутвореннями зумовили виникнення нових факторів ризику розвитку гострої РТПХ та появу нових груп високого ризику, як-от: наявність родинного донора з принаймні однією невідповідністю в одному з локусів гена *HLA* чи неродинного донора з принаймні однією невідповідністю в одному з локусів *HLA*, похилий вік реципієнта, посттрансплантаційна підтримуюча терапія, терапія інгібіторами імунних контрольних точок і аутологічна ТГСК в анамнезі, а також наявність доброякісних гематологічних захворювань.

Проте якою є плата за посттрансплантаційну регенерацію імунної системи? За даними Центру міжнародних досліджень трансплантації крові та кісткового мозку (CIBMTR), застосування циклофосфаміду у посттрансплантаційний період підвищує ризик занесення ЦМВ-інфекції в організм серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин і безрецидивної смертності. Окрім цього, ЦМВ-інфекція асоційована з високою частотою розвитку хронічної РТПХ у реципієнтів ТГСК, що нівелює протекторний ефект циклофосфаміду.

У дослідженні, у якому вивчали ефективність і безпеку використання руксолітинібу для лікування гострої стероїдорезистентної РТПХ, частота інфікування ЦМВ була дещо вищою у досліджуваній групі порівняно з контрольною (26 проти 21%; R. Zeiser et al., 2020), тоді як при застосуванні цього препарату у пацієнтів із хронічною РТПХ різниці у частоті виникнення ЦМВ-інфекції між основною та контрольною групами не було (R. Zeiser et al., 2021). Однак більшість пацієнтів в обох дослідженнях отримували протигрибкові та протипневмоцистні препарати, а також ацикловір або валацикловір з профілактичною метою.

Відомо, що вплив ЦМВ на виживаність реципієнтів гемопоетичних клітин є мультифакторним і включає цитопатологічні зміни, які виникають на тлі реплікації вірусу, розвиток ЦМВ-захворювання, а також токсичність противірусних препаратів. При цьому лікування підтвердженого ЦМВ-захворювання неефективне й асоціюється зі зростанням смертності серед пацієнтів з вираженою імуносупресією після ТГСК.

Стратегії моніторингу ЦМВ-інфекції та преємптивної терапії широко застосовуються у реципієнтів гемопоетичних клітин та рідше у реципієнтів солідних органів. Натомість стратегія профілактики ЦМВ-інфекції є поширеною серед реципієнтів солідних органів і лише нещодавно була запропонована реципієнтам гемопоетичних клітин.

У ретроспективному когортному дослідженні із залученням ЦМВ-серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин було встановлено, що віремія ЦМВ асоціюється з підвищенням загального ризику смерті протягом перших 60 днів після аlogenної ТГСК і його зниженням після 60-го дня (M.L. Green та співавт., 2016). Тому важливим компонентом посттрансплантаційної терапії є профілактика розвитку ЦМВ-інфекції.

У міжнародному багатоцентровому подвійно засліпленому рандомізованому клінічному дослідженні III фази, проведеному у 67 центрах 20 країн, було продемонстровано, що на 24-му тижні після трансплантації рівень смертності з усіх причин був нижчим у групі лєтермовіру (препарат **Превіміс**), ніж у групі плацебо. При цьому статистично значущих відмінностей між частотою виникнення побічних явищ у групах лєтермовіру та плацебо не відмічалось (S. S. Dadwal et al., 2023).

Як відомо, механізм дії лєтермовіру полягає у пригніченні комплексу ЦМВ ДНК-термінази. Тому під час лікування лєтермовіром у крові чи плазмі пацієнтів часто виявляється вільна ДНК ЦМВ у невеликій кількості, що свідчить про абортівний перебіг захворювання.

У цьому аспекті важливе значення має рання ініціація профілактичного застосування лєтермовіру (в день трансплантації або наступного дня), яка дозволяє зменшити частоту визначення ДНК ЦМВ. З метою виявлення активації ЦМВ у пацієнтів щотижня за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) контролюють рівень ДНК ЦМВ. Прийом препарату не відмінюють, доки вірусне навантаження не досягне 2000 ОД/л (поріг нижчий, кров якщо пуповинна або наявна тяжка РТПХ).

Нещодавно були представлені результати рандомізованого плацебо-контрольованого подвійно засліпленого клінічного дослідження III фази, у якому оцінювали ефективність і безпеку профілактичного застосування лєтермовіру протягом 200 днів після аlogenної ТГСК у групі ЦМВ-серопозитивних реципієнтів. Згідно з отриманими даними, продовження профілактичного застосування лєтермовіру впродовж 200 днів демонструє кращі результати порівняно із плацебо щодо зниження частоти розвитку клінічно значущої ЦМВ-інфекції у ЦМВ-серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин. Смертність з усіх причин з 14-го по 48-й тиждень після аlogenної ТГСК становила 8,3% у групі лєтермовіру і 8,1% у групі плацебо. Частота виникнення побічних явищ у групах лєтермовіру та плацебо достовірно не відрізнялася.



П. Лунгман

Важливо відмітити, що проведення моніторингу ЦМВ-інфекції та преємптивної терапії широко варіює залежно від центру, у якому проводиться ТГСК. Зокрема, це стосується частоти моніторингу, особливостей виконання ПЛР-діагностики та ТГСК, популяції пацієнтів тощо. На сьогодні немає належних досліджень, у яких би було доведено перевагу тієї чи іншої стратегії.

Згідно з настановою щодо ведення пацієнтів з ЦМВ-інфекцією та гемобластозами після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин Європейської конференції з інфекцій при лейкемії (2017), преємптивна терапія у першій лінії розглядається як стандартна стратегія профілактики ЦМВ-інфекції після аlogenної ТГСК. З цією метою можна застосовувати ганцикловір, фоскарнет або валганцикловір. Вибір препарату залежить від часу після ТГСК, ризику токсичності та попередньо використаних противірусних лікарських засобів (P. Ljungman et al., 2019).

Незважаючи на те що ця стратегія демонструє хороші результати у групі пацієнтів стандартного ризику, навіть на тлі профілактичного лікування у клінічній практиці часто спостерігається реактивація ЦМВ-інфекції. Це особливо характерно для пацієнтів групи високого ризику та може асоціюватися із недостатньою ефективністю доступних противірусних препаратів.

Окрім цього, тривале (>6 тижнів) застосування противірусних препаратів, наростання вірусного навантаження або персистуюче виявлення ЦМВ-інфекції впродовж >2 тижнів після завершення повного курсу противірусного лікування ганцикловіром або валганцикловіром, прогресування захворювання, а також такі клінічні передумови, як деплеція Т-лімфоцитів, ЦМВ-серопозитивність і погане відновлення імунітету після ТГСК, є факторами ризику резистентності до противірусних препаратів.

У другій та третій лініях преємптивної терапії рекомендовано розглянути можливість використання альтернативних противірусних препаратів, як-от цидофовіру, комбінації ганцикловіру та фоскарнету, а також таких препаратів, як лєфлуномід або артезунат.

Отже, належна профілактика ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання у ЦМВ-серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин лєтермовіром дозволяє запобігти їх розвитку та покращити виживаність пацієнтів після аlogenної ТГСК. Доведено ефективність лєтермовіру (**Превіміс**) у дозі 480 мг 1 раз на добу перорально або внутрішньовенно (чи у дозі 240 мг 1 раз на добу за додаткового прийому циклоспорино) з метою профілактики у ЦМВ-серопозитивних реципієнтів з раннього періоду після аlogenної ТГСК під час приживлення трансплантата до 200-го дня після процедури.

Довідка ЗУ

В Україні препарат Превіміс (лєтермовір) зареєстровано у формі таблеток по 240 мг № 28 (РП UA/19269/01/01) та концентрату для приготування розчину у флаконі № 1, 240 мг (20 мг/мл; РП UA/19168/01/01). Клінічна користь лєтермовіру у профілактиці реактивації ЦМВ-інфекції та розвитку ЦМВ-захворювання у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин, а також рекомендації щодо розгляду можливості укладення договору керованого доступу з компанією MSD були оприлюднені 26 червня 2022 року в опублікованому Висновку уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій.

Підготувала **Ольга Гуйванюк**





R+ означає —
У ГРУПІ РИЗИКУ
реактивації **ЦМВ** інфекції¹

Єдиний* інгібітор ЦМВ
ДНК-термінази для
профілактики реактивації
цитомегаловірусної інфекції
та захворювання
ЦМВ у дорослих
ЦМВ-серопозитивних
реципієнтів [R+]
алогенного ТГСК²

Настанови ECIL 2017 р.:
рекомендації (рівень доказовості 1A)
щодо профілактики ЦМВ
у реципієнтів [R+] алогенного ТГСК³



ECIL — Європейська конференція з питань інфекцій при лейкозах, **ТГСК** — трансплантат гемопоетичних стовбурових клітин, **ЦМВ** — цитомегаловірус
Література:

* За даними Державного реєстру лікарських засобів України на 11.11.2022.

1. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a reduced risk of relapse in patients with acute myeloid leukemia who survived to day 100 after transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplant-related Complication Working Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):2008-2016. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.019 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Превіміс. РП UA/19168/01/01, UA/19269/01/01 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 2019; 19(8):e260-e272.

Ключова інформація про безпеку препарату ПРЕВІМІС, лєтермовір. РП UA/19168/01/01, UA/19269/01/01. Letermovir Selected Safety Information

Показання. Лікарський засіб Превіміс призначений для профілактики реактивації цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції та захворювання ЦМВ у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] алогенного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). **Протипоказання:** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад»; одночасне застосування з пімізидом; одночасне застосування з алкалоїдами ріжків; одночасне застосування з препаратами звіробію (Нурегісум перфоратум); коли лєтермовір застосовується у комбінації з циклоспорином: одночасне застосування дабігатрану, аторвастатину, симвастатину, розувастатину або пітавастатину протипоказане. **Особливості застосування.** Моніторинг ДНК ЦМВ. Безпека та ефективність застосування лєтермовіру встановлена для пацієнтів із негативним результатом тесту на ДНК ЦМВ до початку профілактики. ДНК ЦМВ контролювали щотижня до 14-го тижня після трансплантації, а потім два рази на тиждень до 24-го тижня. У випадках клінічно значущої ДНК-емії ЦМВ або захворювання на ЦМВ профілактику лєтермовіром припиняли і проводили стандартну превентивну терапію (РЕТ) або розпочинали лікування. У пацієнтів, у яких була розпочата профілактика лєтермовіром, а згодом визнано позитивним тест ДНК ЦМВ, профілактику можна продовжувати, якщо не було відповідності критеріям РЕТ. Ризик виникнення побічних реакцій або зменшення терапевтичного ефекту внаслідок взаємодії з іншими лікарськими засобами. Одночасне застосування препарату Превіміс та певних лікарських засобів може призвести до відомих або потенційно значущих взаємодій, а деякі з них можуть призвести до: клінічно значущих побічних реакцій внаслідок збільшення експозиції супутніх лікарських засобів або лєтермовіру; значного зниження концентрації супутнього лікарського засобу у плазмі крові, що може призвести до зменшення терапевтичного ефекту супутнього лікарського засобу. **Взаємодія з лікарськими засобами.** Препарат Превіміс слід обережно застосовувати з лікарськими засобами, які є субстратами CYP3A з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, альфентаніл, фентаніл та хінідин), оскільки одночасне застосування може призвести до збільшення концентрації субстратів CYP3A у плазмі крові. Рекомендується ретельний моніторинг та/або корекція дози субстратів CYP3A, що застосовуються одночасно. Як правило, рекомендується посилений моніторинг рівнів циклоспору, такролімусу, сиролімусу у перші 2 тижні після початку та закінчення застосування лєтермовіру, а також після зміни способу застосування лєтермовіру. Лєтермовір є помірним індуктором ферментів та транспортерів. Індукція може спричинити зниження плазматичних концентрацій деяких метаболізованих та транспортованих лікарських засобів. Тому для вориконазолу рекомендується проводити терапевтичний лікарський моніторинг. Слід уникати одночасного застосування дабігатрану через ризик зниження його ефективності. Лєтермовір може підвищувати плазмові концентрації лікарських засобів, що транспортуються OATP1B1/3, таких як статини. Для препарату Превіміс, концентрат для розчину для інфузій: Введення через стерильний вбудований поліетерсульфоновий (ПЕС)-фільтр з діаметром пор 0,2 мкм або 0,22 мкм. Превіміс, концентрат для розчину для інфузій, може містити невелику кількість дрібних напівпрозорих або білих частинок препарату. Введення розведеного розчину Превіміс завжди вимагає використання стерильного вбудованого ПЕС-фільтра з діаметром пор 0,2 мкм або 0,22 мкм, незалежно від того, чи видно ці частинки препарату у концентраті чи у розведеному розчині. **Допоміжні речовини.** Препарат Превіміс, концентрат для розчину для інфузій, 240 мг, містить 23 мг (або 1,0 ммоль) натрію на флакон. Це слід враховувати пацієнтам, які застосовують дієту з контрольованим вмістом натрію. Годування груддю. Невідомо, чи виводиться лєтермовір з грудним молоком. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані щодо тварин показують, що лєтермовір проникає у грудне молоко. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Потрібно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення/утримання від терапії препаратом Превіміс, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. **Фертильність.** Вплив на фертильність самок щурів не спостерігався. Необоротна тестикулярна токсичність та погіршення фертильності спостерігалися у самців щурів, але не спостерігалися у самців мишей та мавп. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Превіміс пацієнтам віком до 18 років не встановлені. **Побічні реакції.** Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялось та які виникали принаймні у 1 % пацієнтів групи препарату Превіміс і з більшою частотою, ніж при застосуванні плацебо: нудота (7,2 %), діарея (2,4 %) та блювання (1,9 %). Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, що призвели до припинення застосування препарату Превіміс: нудота (1,6 %), блювання (0,8 %) та біль у животі (0,5 %). Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Превіміс у клінічних дослідженнях. Нечасто: гіперчутливість, зниження апетиту, дисгевзія, головний біль, вертиго, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня АСТ, спазми у м'язях, підвищення рівня креатиніну крові, втома, периферичний набряк, абдомінальний біль. Часто нудота, діарея, блювання.

Перед призначенням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на proc.ukraine.cis@merck.com. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.

UA-CYT-00006 Матеріал затверджений: 11.2022 Матеріал дійсний до: 11.2023