

# Alogenní transplantace hemopoetických buněk z pohledu farmakoterapie

Markéta Marková

Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

Alogenní transplantace krvetvorby je léčebný přístup mající využití především v léčbě hematologických malignit. Specifická farmakoterapie je její nedílnou součástí a to jak v časném peritransplantačním období, tak i v dlouhodobé následné potransplantační péči. V následujícím textu se pokoušíme shrnout její základní principy.

**Klíčová slova:** alogenní transplantace krvetvorby, přípravný režim, reakce štěpu proti hostiteli, reakce štěpu proti leukémii, transplantační imunosuprese, podpůrná léčba.

## Allogeneic haematopoietic cell transplantation from the perspective of pharmacotherapy

Allogeneic haematopoietic transplantation is a therapeutic approach being used mostly in the treatment of hematological malignancies. Specific pharmacotherapy is its integral part, including both early peritransplant period and long-term follow-up. In the following text we attempt to summarize its basic principal.

**Key words:** allogeneic haematopoietic transplantation, conditioning, graft versus host disease, graft versus leukaemia effect, transplant immunosuppression, supportive care.

Alogenní transplantace hemopoézy je léčebná metoda, jejíž cílem je nahradit pacientovu krvetvorbu krvetvorbou dárčkovskou. Indikace jejího užití je především v léčbě některých hematologických malignit, ale také některých vrozených chorob krvetvorby, metabolismu a imunitního systému.

Hlavním předpokladem úspěchu transplantace je docílit přihojení štěpu, tak aby díky neslučitelné histokompatibilitě nedošlo k rejekci štěpu na jedné straně či naopak těžké reakci štěpu proti hostiteli na straně druhé. Z tohoto důvodu se výběr vhodného dárce musí řídit shodou v HLA systému lidských leukocytárních antigenů. Díky poznatkům a biologickým metodám schopným přesné detekce hlavních histokompatibilních antigenů na genetické úrovni na straně jedné a zároveň pokračujícím metodám, umožňujícím neúplnou shodu obejít, se možnosti nalezení

dárce a provedení transplantace neustále rozšiřují, tak jako se stále zatím rozšiřuje její indikace.

Významný protinádorový efekt transplantace je uskutečňován nejen nahrazením nemocné krvetvorby krvetvorbou zdravou – dárčkovskou, ale rovněž výměnou imunitního systému, který je potom v mnoha případech schopen protinádorové aktivity (GVL – graft versus leukemia efekt). Na druhé straně ale celý proces může být komplikován mnoha imunologickými komplikacemi, především nemocí z reakce štěpu proti hostiteli. Přesto u naprosté většiny onemocnění platí, že úspěšnost transplantace hlavně co se týče frekvence potransplantačních relapsů hodně závisí na maximální redukci nádorové nálože před vstupem do transplantačního procesu.

Z hlediska použitých léčiv by se mohl rozdělit proces transplantace na několik období.

## Přípravný režim – conditioning

Úkolem přípravného režimu je:

- Protinádorový efekt: maximální eradikace maligního klonu základního onemocnění.
- Imunosupresivní efekt: docílit imunosuprese k možnosti přihojení dárčkovského štěpu a zároveň zamezit následnému odhojení na straně jedné a reakci štěpu proti hostiteli na straně druhé.

Z tohoto je patrné, že je v přípravném režimu zahrnuta jednak myeloablativní a jednak imunosupresivní složka.

Podle typu intenzity rozdělujeme přípravné režimy na standardní plně myeloablativní a režimy s redukovanou intenzitou. Tyto jsou založeny především na dostatečné imunosupresi zároveň s redukovanou orgánovou toxicitou a tím umož-

ňují provedení transplantace i u starších a komorbidních či předléčených pacientů. Na druhé straně u mnohých onemocnění je významně snížený antileukemický efekt přípravného režimu.

V zásadě může být přípravný režim nejčastěji tvořen cytostatiky, celotělovým ozářením a monoklonálními protilátkami.

## Celotělové ozáření (TBI – Total Body Irradiation)

Běžná dávka aplikovaná u celotělového ozáření je 12 Gy. Aplikuje se frakcionovaně a to ještě v průběhu 3–4 dnů. Zahrnuje jak antileukemický, tak imunosupresivní potenciál. Zkoušené vyšší dávky mají sice lepší antileukemický efekt, ale jsou již spojeny s významnou toxicitou. Studie prováděné v posledních letech ukazují, že u akutní myeloidní leukémie v efektivitě jsou režimy s TBI srovnatelné s čistě chemoterapeutickými. U akutní lymfoblastové leukémie (ALL) se jedná o první volbu. Kombinuje se obvykle s cyklofosfamidem, eventuálně antithymocytárním globulinem.

## Základní chemoterapeutické myeloablativní režimy

Bu/Cy: základní režim s busulfanem, při užití perorálního busulfanu 4 dny po sobě 4x denně 1 mg/kg, tedy kumulativně 16 g/kg, u intravenózního, kterému se v současné době dává přednost, je jednotlivá dávka zredukována na 0,8 mg/kg. Cyklofosfamid se standardně dává 2 dny po 60 mg/kg. Vzhledem k toxicitě tohoto režimu bývá často cyklofosfamid nahrazován fludarabinem. Ten je pak dávkován 2x 25 mg/m<sup>2</sup> až 5x 30 mg/m<sup>2</sup>. V rámci potenciace antileukemického efektu a redukce toxicity je snaha do přípravných režimů zařazovat i nové léky, jako je například treosulfan či thiotepa. Tyto režimy jsou individuální pro jednotlivá pracoviště, ale s nadějnými výsledky.

## Režimy s redukovanou intenzitou

Snížením toxicity přípravného režimu jeho redukcí je sice většinou zároveň snížen jeho antileukemický efekt, nikoliv však GVL. Tím je umožněna transplantační léčba i pacientům, pro něž by standardní přípravný režim zvyšoval mortalitu spojenou s léčbou (TRM).

Základní schémata jsou: fludarabin – plná dávka s busulfanem podobně aplikovaným jako u plných režimů, ale pouze 2–3 dny. Jinou možností je kombinace fludarabinu s melfalanem 110 mg/m<sup>2</sup>, další s využitím minimálního celotě-

lového ozáření (pouze 2 Gy) společně s fludarabinem. U těchto režimů se zkouší efekt clofarabinu, thiotepy a dalších novějších léků (1, 2, 3, 4).

## Profylaxe reakce štěpu proti hostiteli (GVHD)

Jak již bylo řečeno, rozvinutá reakce štěpu proti hostiteli může být velmi závažnou komplikací, která by mohla vyústit až v úmrtí pacienta. Z tohoto důvodu je nutné zamezit této komplikaci profylaktickou léčbou a pokud se objeví, pak včasné zahájit terapii této komplikace.

## Antithymocytární globulin (ATG), alemtuzumab

ATG bývá v současné době standardním lékem aplikovaným v rámci přípravného režimu transplantujeme-li od nepříbuzného dárce. Jeho hlavní funkcí je jak působení proti rejekci štěpu, tak profylaktické působení proti akutní i chronické GVHD.

Alemtuzumab – monoklonální protilátka proti CD52 (antigen na povrchu u zralých lymfocytů). Oblíbený v transplantačních protokolech především ve Velké Británii.

## Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin a takrolimus jsou základní imunosupresiva používaná v prevenci (i léčbě) GVHD. Působí blokádu transkripce genů pro IL-2. Dávkování záleží na cílové požadované hladině a tato zase jednak na typu transplantace a době od převodu.

## Methotrexát a mykofenolát mofetil

Do kombinace s kalcineurinovými inhibitory vyžadují časně po transplantaci potenciaci buď methotrexátem (15 mg/mg/m<sup>2</sup> D +1 a 10 mg/m<sup>2</sup> D +3, +6 a +11, který je stále považován za „zlatý standard“, byť je v současné době častěji nahrazován mykofenolát mofetilem 15 mg/kg 2x denně s různou dobou podávání podle typu transplantace.

## Cyklofosfamid v časném potransplantačním období

Aplikace cyklofosfamidu třetí a čtvrtý (či pátý) den po převodu v dávkách 50 mg/kg je jedním z běžných postupů haploidentických transplantací (rodinný dárce je s pacientem shodný pouze v jednom HLA haplotypu). Principem je selektivní deplece expandovaných alloreaktivních T-lymfocytů. Postupně

se v některých centrech začíná užívat i při transplantaci od jiných než haploidentických dárců (5, 6, 7, 8).

## Podpůrná léčba v peritransplantačním období

Období samotné transplantace je pro organismus extrémně náročným obdobím, vyžadující intenzivní podpůrnou léčbu, na níž spolu s léčbou komplikací závisí především redukce TRM (transplant related mortality) – mortality spojené s transplantací. Oblasti zahrnuté v této kapitole se týkají:

## Antiemetická terapie v průběhu aplikace přípravného režimu

Není třeba podrobně vysvětlovat, že aplikovaná cytostatika umožňující dostatečnou myeloablacii a imunosupresi k přijetí štěpu jsou významně emetogenní, rovněž tak i celotělové ozáření. Emetogenní potenciál pak může přetrvávat i několik dní po dokončení aplikace conditioningu.

Užívají se standardní antiemetické kombinace, setrony, inhibitory NK1 receptoru – aprepitant, dexamethason s eventuální potenciací agosnistů dopaminového receptoru (metoklopramid) či psychofarmak (olanzapin).

Většinou se postupy mírně liší mezi pracovišti a samozřejmě mezi jednotlivými typy přípravných režimů.

## Analgetická terapie toxického efektu transplantace

V průběhu transplantace nedochází pouze k poškození kostní dřeně, ale samozřejmě i jiných tkání s vysokou proliferační aktivitou, především sliznice gastrointestinálního traktu. Její poškození, které v sobě nese především riziko poškození bariéry, je zároveň velmi bolestivé a je nutné vést dostatečnou analgetickou léčbu, většinou i s užitím opiátů. Opět se jedná o zvyklosti každého jednotlivého pracoviště.

## Nutriční podpora

U myeloablativních transplantací téměř ve 100 %, ale i ve velké většině u transplantací s redukováným přípravným režimem je nutno překlenout období, kdy je pacient neschopný perorálního příjmu. V tu dobu je jediným možným postupem plná parenterální výživa, dostatečně včas nasazená, a postupně ukončovaná se zvyšujícím se perorálním příjmem. Jedná se o samo-

statnou kapitolu, pro kterou jistě není v tomto sdělení prostor. Úloha sippingu je významně vyšší v ambulantní transplantační péči než v časném peritransplantačním období za hospitalizace (9).

## Antibiotická profylaxe

Není třeba vysvětlovat, že pacienti s těžkou protražovanou neutropenií a zároveň lymfodepleci jsou extrémně náchylní k infekčním komplikacím a to jak bakteriálním, včetně atypických organismů, tak virovým a mykotickým. Z tohoto důvodu je antimikrobiální léčba zásadní k redukcí TRM. Antimikrobiální profylaxe a léčba infekcí v období neutropenie po alogenní transplantaci krvetvorby vychází z příslušných mezinárodních a národních odborných doporučení.

Rozlišujeme: A) Čistě profylaktické podávání antimikrobiálních léčiv (nejčastěji zahrnující fluorochinolon, azol či echinokandin a acyklovir a kotrimoxazol), které však nemusí být všude standardem a rovněž tak zahájení aplikace se může lišit. Odlišnosti v přístupu mohou být důsledkem jednak prevence selekce citlivosti mikrobiálních kmenů, jednak zachování diversity střevního mikrobiomu. B) Preemptivní, reagující na aktuální kultivace kolonizujících mikroorganismů a eventuálně virové reaktivity a c) terapeutické u již rozvinuté infekce (viz léčba komplikací).

Samostatnou kapitolou pak zůstává sekundární profylaxe u pacientů majících zvláštní infekční anamnézu z předtransplantačního období.

## Potenciace přijetí štepů růstovými faktory

Standardní léčbou zůstává G-CSF (filgrastim) v normální i pegylované formě, včetně biosimilars. Užití ostatních růstových faktorů ESA (erythropoiesu stimulující agens) a romiplostimu či eltrombopagu stimulující megakaryopoesu se zatím nezdá úspěšné.

## Nejčastější komplikace alogenní transplantace

Komplikace, které se mohou vyskytnout u léčby transplantací, jsou velmi různorodé a mnohé z nich významně komplikují celkovou morbiditu i mortalitu související s výkonem. Daly by se rozdělit na časné a pozdní, ale často se mohou různě prolínat a časový parametr nemusí být zcela spolehlivý.

### Mezi nejčastější patří: Infekční

Období dřeňové aplázie je pro infekce obdobím nejrizikovějším vzhledem k přítomné neutropenii. V tuto dobu je riziko hlavně bakteriální a mykotické infekce, a to s významným podílem kolonizujících patogenů. Vzhledem k pokračující imunosupresi, která může být ještě potencována při imunologických peritransplantačních problémech, především při léčbě reakce štepů proti hostiteli, je i období po engraftmentu na infekční komplikace rizikové. Přidává se ještě riziko cytomegalovirové reaktivity, méně často primoinfekce. Antimikrobiální léčba se používá samozřejmě cíleně, ale často je nasazena preemptivně ještě před přímou detekcí patogenu, vzhledem k nebezpečí z prodlení. Kromě antibiotik nesmíme opomenout ani dostatečnou antimykotickou léčbu, většinou užití azolů typu voriconazol či posaconazol, eventuálně liposolubní amphotericin B či echinokandidy. Další patogen, na který je nutno pamatovat, je *Pneumocystis jirovecii*. Již profylakticky je zařazován dlouhodobě kotrimoxazol, eventuálně dapsone u alergických pacientů. Léčba první linie je založena na vysokých dávkách kotrimoxazolu. Klindamycin, primachin a pentamidin jsou pak léky druhé linie.

Léčba cytomegalovirové infekce je založena na gancicloviru, valgancicloviru a foskarnetu v druhé linii (10).

### Toxické a toxicko - imunologické

Jedná se o různorodou skupinu komplikací v časném peritransplantačním období, jejichž patogenese bývá většinou multifaktoriální a většinou jednoznačně není vysvětlena. Často se na ní mohou podílet léková toxicita, virové infekce a nenulová nádorová nálož a inkompatibilita dárce/příjemce při základním onemocnění. Rovněž tak terapeutické postupy nejsou jednoznačně definované a rovněž tak jednoznačně úspěšné. V této skupině dominují tzv. syndromy endoteliálního poškození, do nichž patří: syndrom sinusoidální obstrukce (SOS), peri-engraftment syndrom, difúzní alveolární hemoragie, trombotická mikroangiopatie spojená s transplantací (TMA) a PRES-syndrom (posterior reversible leukoencephalopathy). Včasná diagnostika těchto komplikací často může být obtížná a klinický průběh naopak

velmi těžký a může často vyústit až v multiorgánové selhání.

Prevence i léčba je nad rámec této kapitoly, přesto bych ráda zmínila alespoň některé jinak ne zcela běžně užívané léky se slibným potenciálem. Defibrotide je antitromboticky a fibrinolyticky působící preparát působící přes přirozené antitrombotické a profibrinolytické mechanismy. Jeho užití je efektivní při léčbě syndromu sinusoidální obstrukce. Eculizumab monoklonální protilátka inaktivující C5 složku komplementu se užívá u potransplantační trombotické mikroangiopatie, kde může být aktivace komplementu pravděpodobně důsledkem chemoterapie, GVHD či infekce (11, 12, 13).

### Reakce štepů proti hostiteli (GVHD)

Převedení imunokompetentního štepů pacientovi, který je i přes přísný výběr imunologicky neshodný, zároveň spolu s vydatnou imunosupresí příjemcova imunitního systému, aby nedošlo k jeho časné rejekci, může vést k imunitní reakci štepů proti hostiteli. Její patofyziologie je daleko komplikovanější. Rozlišujeme dvě formy GVHD, akutní a chronickou. V současné době jejich odlišení není dáno dobou od transplantace, ale především odlišným patofyziologickým i klinickým průběhem. Cílové orgány postižené touto komplikací mohou být různé, u akutní formy nejčastěji kůže, gastrointestinální trakt a játra, u chronické formy kůže, sliznice, oči, plíce, játra, klouby, fascie a další. Léčba první linie je potenciace běžící imunosuprese (většinou calcineurinového inhibitoru) kortikosteroidy. Existují různá schémata, standardně u akutní formy metylprednisolon či prednison 2 mg/kg a den a u chronické 1 mg/kg a den, ale mohou být i pulsní aplikace. Problémem zůstává léčba druhé linie, pokud tato imunosuprese není efektivní. Zde jsou u akutní GVHD možnosti blokátorů IL-2 receptoru, TNF alfa, zdaleka ne se sto procentním efektem. Nadějně vyhlížejí inhibitory Janus aktivovaných kinas (JAK) 1 a 2 a eventuálně aplikace mezenchymálních buněk. U chronické GVHD je zkoušených léků druhé linie ještě více, ale i zde se nezdá, že by zatím některý z nich byl plně efektivní (14, 15).

### Pozdní komplikace alogenní transplantace

Pacienti, kteří prošli alogenní transplantací, se potýkají s řadou pozdních komplikací. Tyto se mohou týkat mnoha orgánů. Z jejich příčin

je to především expozice cytostatikům či radiaci a dlouhodobá imunosuprese. Jejich popis, diagnostika a léčba přesahuje tuto kapitolu. Dovolujeme si jen zmínit sekundární nádory, degenerativní změny různého charakteru, porucha fertility a zvláštnosti u pediatrických pacientů (poruchy růstu a puberty).

## LITERATURA

1. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Micò MC, Busca A, Bruno B, Cavattoni I, Santarone S, Raimondi R, Montanari M, Milone G, Chiusolo P, Pastore D, Guidi S, Patriarca F, Risitano AM, Saporiti G, Pini M, Terruzzi E, Arcese W, Marotta G, Carella AM, Nagler A, Russo D, Corradini P, Alessandrino EP, Torelli GF, Scimè R, Mordini N, Oldani E, Marfisi RM, Bacigalupo A, Bosi A. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov; 16(15): 1525–1536.
2. Martino R, de Wreede L, Fiocco M, van Biezen A, von dem Borne PA, Hamladji RM, Volin L, Bornhäuser M, Robin M, Rocha V, de Witte T, Kröger N, Mohty M; Acute Leukemia Working Party the subcommittee for Myelodysplastic Syndromes of the Chronic Malignancies Working Party of the European group for Blood Marrow Transplantation Group (EBMT). Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and MDS with <10% BM blasts: a report from EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Jun; 48(6): 761–770.
3. Shimoni A, Nagler A. Optimizing the conditioning regimen for allogeneic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia; dose intensity is still in need. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Sep; 24(3): 369–379.
4. Slavin SI, Aker M, Shapira MY, Resnick I, Bitan M, Or R. Reduced-intensity conditioning for the treatment of malignant and life-threatening non-malignant disorders. *Clin Transpl*. 2003; 275–282.
5. Khafan-Dabaja M1, Mhaskar R, Reljic T, Pidala J, Perkins

## Závěr

Alogenní transplantace krvetvorby, i přes stálou snahu rozvinout zcela cílenou léčbu u jednotlivých druhů onemocnění, zůstává důležitou a často jedinou kurativní metodou. Nese s sebou požadavky na extrémně přesnou laboratorní vyšetřovací techniku v předtransplantačním

i peritransplantačním období, stejně tak jako na klinickou péči a požadavky na farmakologickou léčbu i přes různá úskalí, včetně lékové interakce a vyžaduje intenzivní spolupráci všech zúčastněných odvětví. Zároveň se zdá, že některé principy budou společné i pro nově se rozvíjející metody cílené specifické buněčné léčby (16).

- JB, Djulbegovic B, Kumar A. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 25; (7).
6. Theurich S1, Fischmann H, Shimabukuro-Vornhagen A, Chemnitz JM, Holtick U, Scheid C, Skoetz N, von Bergwelt-Baildon M. Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell or bone marrow transplantation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12; (9).
7. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, Storer BE, McCune JS, Storb R, Carpenter PA, Flowers ME, Appelbaum FR, Martin PJ. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood*. 2016 Mar 17; 127(11): 1502–1508. doi: 10.1182/blood-2015-10-672071.
8. Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, Nagler A, Selleri C, Risitano A, Messina G, Bethge W, Pérez de Oteiza J, Duarte R, Carella AM, Cimminiello M, Guidi S, Finke J, Mordini N, Ferra C, Sierra J, Russo D, Petrini M, Milone G, Benedetti F, Heinzelmann M, Pastore D, Jurado M, Terruzzi E, Narni F, Völz A, Ayuk F, Ruutu T, Bonifazi F. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7; 374(1): 43–53.
9. Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, Bargetzi M, Medinger M, Bounoure L, Gomes F, Stanga Z, Mueller B, Schuetz P. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation—a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Apr; 52(4).
10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI,

- Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15; 52(4): e56–93. o
11. Rudoni J, Jan A, Hosing C, Aung F, Yeh J. Eculizumab for transplant-associated thrombotic microangiopathy in adult allogeneic stem cell transplant recipients. *Eur J Haematol*. 2018 Sep; 101(3): 389–398.
12. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, Goebel J, Dixon BP. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*. 2015 May; 29(3): 191–204.
13. Richardson P, Aggarwal S, Topaloglu O, Villa KF, Corbacioglu S. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS). *Bone Marrow Transplant*. 2019 Feb 25. doi: 10.1038/s41409-019-0474-8. [Epub ahead of print] Erratum in: *Bone Marrow Transplant*. 2019 Apr 1.
14. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res*. 2017 Apr; 37(4): 1547–1555.
15. Sarantopoulos S, Cardones AR, Sullivan KM. How I treat refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2019 Mar 14; 133(11): 1191–1200. doi: 10.1182/blood-2018-04-785899.
16. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E 3rd, Campbell B, Soiffer R. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jul; 18(7): 989–1006.