

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

Invazivní 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 mohly dostat štěp z pupečníkové krve. Indikací pro příbuzenský nebo nepříbuzenský transplantát byla **AML** v 1. nebo 2. kompletnej remisi, nebo v časném relapsu; **ALL**, **bifentotypová** nebo **nediferencovaná leukemie** v 1. nebo 2. kompletnej re-

misí, **CML** v chronické nebo akcelerované fázi, **MDS**, **ne-hodgkinský** 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 zygomykóza. 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 progrese choroby nebo časné HCT mortality). Toxicita byla podobná u obou větví 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 větším 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-haploididentical 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 haploididentickými transplantacemi hematopoetických kmenových buněk (HCT) u celkové skupiny 83 pacientů s akutní leukemíí nebo MDS při použití přípravného režimu redukované intenzity (RIC). Navazují na své předchozí příznivé zkušenosti se stejným usporádáním předtransplantační přípravy u menšího počtu pacientů korejské etnické popu-

lace se známou nízkou hladinou HLA-genové heterogenity.

Cílem práce bylo vyšetřit, zda HLA-haploididentická 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 haploidických rodinných dárce byli potomci (medián věku 26 let; rozmezí 3-42 let), matky (medián 48 let; 40-68) nebo sourozenci pacientů (medián 37 let; 21-51). Mezi dárce i 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, fludarabiku 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 přijetí dárkovských buněk: engraftment ANC \geq 500/mm³, medián doby po transplantaci 13,5 dnů; rozmezí 9-53 dnů, kumulativní incidence 92 % (CI 95 %, 86-98 %). Konverze k dárkovskému chimérismu nastala rychle, u 65 pacientů dárkovský 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 progrese či rekurence základního onemocnění leukemíí

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 %. Posttransplantace 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 pozitivní na EBV DNK v krvi, u 3 se vyvinulo posttransplantace lymfoproliferativní onemocnění Jiné pozdní infekce pozorované během této studie byly: kožní varicella zoster, plicní tuberkulóza (n = 2) nokardiový svalový absces.

Závěr autorů: Popsaný přístup haploidické HCT při použití RIC přinesl konzistentní přijmutí dárkových buněk při nízkém vzniku GVHD a TRM. Může být použit, není-li k dispozici HLA-shodný dárce nebo je-li nutná urgentní alogenní transplantace. S méně intenzivním přípravným režimem může být transplantace provedena i u starších pacientů, pacientů s komorbiditami 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, celotlové ozáření (TBI) jako součást přípravného režimu (conditioning) a chronická GVHD. TBI zvyšuje riziko nedlaždicobuněčných karcinomů, chronická GVHD dlaždico-buněčných 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 vyšokodávkovaný režim busulfan-cyklofosfamid (Bu-Cy).

Soubor zahrnuje celkem 4318 příjemců první alogenní HCT pro akutní myeloidní leukemii v první kompletné 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 let (rozmezí < 1-17 let) 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.