

## **19. Autologní a alogenní transplantace krvetvorných buněk a přehled jejich indikací v České republice v roce 2024**

Pavel Jindra, Michal Karas, Daniel Lysák, František Folber, Marta Krejčí, Pavel Kosina, Miriam Lánská, Benjamin Víšek, Alžběta Zavřelová, Kateřina Žibřidová, Markéta Šťastná Marková, Ludmila Nováková, Veronika Válková, Jan Vydra, Tomáš Kepák, Zdeněk Kořístek, Irena Koutná, Tomáš Kozák, Petr Sedláček, Luděk Raida

### **19.1. Úvod**

Transplantace krvetvorných buněk (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) je efektivní léčebná procedura pro mnoho získaných i vrozených onemocnění krvetvorby, včetně některých vzácných poruch imunitního systému, enzymatických metabolických onemocnění a vybraných solidních nádorů. Transplantaci předchází podání přípravného předtransplantačního režimu, který má za cíl zničit stávající neefektivní či patologickou krvetvorbu, event. eradikovat zbylé maligní buňky. Aplikace přípravného režimu (conditioning) je zatížena hematologickou a nehematologickou toxicitou. Vysoké dávky cytostatik využívané při HSCT vedou k dlouhodobému až ireverzibilnímu útlumu kostní dřeně pacienta (u alogenních transplantací není silná cytotoxická příprava podmínkou a v některých případech může být pouze imunosupresivní) a rekonstituce krvetvorby po transplantaci je umožněna podáním štetu krvetvorných buněk. Uchycení krvetvorných buněk, obnova krvetvorby a reparace krevního obrazu (tzv. engraftment) nastává zpravidla do 2-3 týdnů po transplantaci. Kinetika přihojení je ovlivněna typem transplantátu a rychlejší je po podání periferních kmenových buněk v porovnání s kostní dření.

Rozlišujeme **dva základní typy HSCT**:

**Autologní HSCT.** Pro transplantaci jsou použity vlastní krvetvorné buňky nemocného odebrané zpravidla ve stadiu remise nebo minimální aktivity základní nemoci. Léčebný efekt je dán výhradně účinností vysokodávkované chemoterapie, podání autologního transplantátu má pouze obnovit vlastní krvetvorbu pacienta. Kromě léčby nádorových onemocnění lze autologní HSCT využít u vybraných autoimunitních onemocnění (např. roztroušená skleróza), u kterých vysoce imunosupresivní přípravný režim eradikuje patologické autoreaktivní klony T lymfocytů a umožní rekonstituci imunitního systému.

**Alogenní HSCT.** Pro transplantaci jsou použity krvetvorné buňky dárce, kterým je nejčastěji

příbuzný příjemce s různou shodou transplantačních (HLA) znaků nebo nepříbuzný dobrovolník z registru dárců. U nepříbuzenských HSCT je předpokladem HLA shoda mezi dárce a příjemcem, příbuzenské HSCT lze provádět i s částečně shodným tzv. haploidentickým dárce. Na rozdíl od autologních, je kurativní efekt alogenních HSCT mnohem komplexnější. Alogenní HSCT spoléhá na interakci mezi imunitním systémem dárce a nádorem, resp. tkáněmi příjemce. Cílem přípravného režimu je nádorová cytoredukce, ale také potlačení imunitního systému příjemce (tzv. imunoablace) pro bezproblémové přihojení dárcovských krvetvorných a imunokompetentních buněk, které jsou klíčové pro eliminaci nádorového klonu příjemce. Jde o tzv. reakci štěpu proti nádoru nebo leukémii (graft-versus-tumor; GVT nebo graft-versus-leukemia; GVL). Imunokompetentní buňky, zejména T lymfocyty dárce tak hrají zásadní roli v efektivitě alogenních HSCT, která je *de facto* buněčnou imunoterapií. GVT efekt bývá ovšem často provázen nežádoucí reakcí štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease; GVHD), která naopak poškozuje tkáň a orgány hostitele.

Léčba pomocí HSCT je v ČR standardně prováděna od devadesátých let 20. století. Postavení auto- i alogenní HSCT v léčebných algoritmech se průběžně mění, zejména v souvislosti s příchodem nových cílených léků či rozvojem imunoterapeutických postupů. Přesto zůstává provedení HSCT u řady onemocnění, především některých hematologických malignit (90 % všech HSCT indikací), nenahraditelnou terapeutickou modalitou, která umožňuje vyléčení jinak inkurabilního onemocnění. Na druhé straně je třeba si uvědomit, že tento terapeutický výkon s sebou nese řadu možných závažných komplikací, které mohou vést v některých případech i k úmrtí pacienta. Zatímco nerelapsová mortalita spojená s autologní HSCT je nízká (do 5 %), v případě alogenních HSCT se pohybuje kolem 20 %.

Provedení HSCT jednoznačně spadá do kompetence center intenzivní specializované hematologické péče (CIHP), respektive transplantačních hemato-onkologických center, kterých je v současné době v ČR deset (rok 2023). Jedná se o specializovaná pracoviště v těchto nemocnicích: FN Plzeň (dospělí, auto-/alogenní HSCT), VFN Praha (dospělí, autologní HSCT), ÚHKT Praha (dospělí, alogenní HSCT), FN Brno (dospělí, auto-/alogenní HSCT), FN Motol Praha (děti, auto-/alogenní HSCT), FN Královské Vinohrady Praha (dospělí, autologní HSCT), FN Hradec Králové (dospělí, auto-/alogenní HSCT), FN Olomouc (dospělí, auto-/alogenní HSCT), FN Ostrava (dospělí, auto-/alogenní HSCT), FN Brno (děti, auto-/alogenní HSCT).

Hlavní současné indikace HSCT podle zprávy Evropské skupiny pro transplantace kostní dřeně (European Society for Blood and Marrow Transplantation; EBMT) za rok 2021 představují

myeloidní malignity (57 % alogenních a 1 % autologních), lymfoidní malignity a mnohočetný myelom (27 % alogenních a 90 % autologních). Počty transplantací krvetvorných buněk v Evropě dosud stále narůstají. V roce 2022 bylo v Evropě provedeno více než 46 000 HSCT, z toho bylo 41,2 % alogenních (19011 případů) a 58,8 % autologních (27132 případů). Nejčastějšími indikacemi alogenních transplantací zůstávají akutní myeloidní leukémie (AML), autologních pak mnohočetný myelom. Jednoznačným trendem posledních několika let je změna struktury dárců využívaných k alogenní transplantaci. Dochází k poklesu počtu transplantací provedených s HLA shodnými sourozenci a dramaticky klesá podíl transplantací s pupečnickovou krví. Významný rozvoj naopak zaznamenávají nepříbuzenské a haploidentické transplantace.

V ČR je v posledních letech prováděno kolem 700 HSCT ročně, například v roce 2023 bylo v ČR provedeno 697 HSCT, z toho 37 % alogenních (z nich 7 % haploidentických) a 63 % autologních. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk jsou pravidelně publikovány Transplantační sekcí České hematologické společnosti a České onkologické společnosti ČLS JEP. Tato doporučení jsou aktualizována na základě závěrů a doporučení EBMT. Rozhodnutí k provedení transplantační léčby se řídí celou řadou faktorů na straně pacienta (celkový klinický stav, přítomnost přidružených onemocnění, věk) a jeho onemocnění (stav základní nemoci, prognostické faktory). Při zvažování HSCT vstupuje do hry ještě dostupnost/typ dárce. Všechny tyto okolnosti ovlivňují závěrečné indikační rozhodnutí. Proces posouzení indikace HSCT je vysoce komplexní a individuální a je plně v kompetenci jednotlivých transplantačních center.

Aktualizované shrnutí standardní evropské klinické praxe může pomoci především hematologickým a onkologickým pracovištím, která transplantace standardně neprovádějí pomýšlet na možnou indikaci transplantační léčby správně a včas, což je základním předpokladem optimálního léčebného výsledku u každého konkrétního nemocného.

## **19.2. Definice transplantace krvetvorných buněk**

**HSCT je podle poslední definice EBMT jakákoliv procedura, při které jsou hematopoetické krvetvorné buňky od kteréhokoliv dárce a z libovolného zdroje podány příjemci s cílem částečně či úplně nahradit a obnovit jeho krvetvorbu.** Krvetvorné buňky mohou být získány z kostní dřeně, periferní krve nebo pupečnickové krve. Cíl provedení HSCT by měl být stanoven předem a celá procedura musí být prováděna v příslušném etickém rámci jak u příjemce, tak u dárce (nezbytné informované souhlasy apod.)

### 19.3. Dělení transplantací krvetvorných buněk podle dárce

Základní typy dárců jsou následující: **autologní, syngenní (jednovaječná dvojčata), alogenní**. Kategorie alogenní dárce se dále rozděluje na **příbuzenského** a **nepříbuzenského**.

HLA shoda u páru příjemce/alogenní dárce se obvykle vyjadřuje poměrem shody v klinicky relevantních HLA genech k neshodným, např. shoda 10/10 je kompletní shodou, shoda 9/10 je neshodou v 1 HLA genu (lokusu), shoda 5/10 je neshodou v polovině z HLA znaků (typicky u haploidních dárců, viz dále). Optimální alogenní dárce má s pacientem shodné všechny důležité, klinicky relevantní HLA antigeny na úrovni jednotlivých alel (tzv. HLA-identický dárce nebo plně shodný nepříbuzenský dárce - matched unrelated donors; MUD). V současnosti se za klinicky nejvíce relevantní považují HLA antigeny kódované geny HLA-A,-B,-C,-DRB1, nicméně pro optimální výsledek transplantace má význam i shoda v genech HLA-DQB1 a – DPB1. Haploidní a nepříbuzní dárce s neshodou (mismatched unrelated donors; MMUD) se často zahrnují do společné skupiny nazývané neshodní alternativní dárce (mismatched alternative donors; MMAD). Do této skupiny se řadí i pupečnicková krev, která je obvykle také částečně HLA neshodná.

Podle typu dárce krvetvorných buněk tedy rozeznáváme tyto **čtyři základní typy transplantací**:

- A) Sourozenská alogenní HSCT:** dárce je HLA identický sourozenec (bratr nebo sestra).
- B) Alogenní HSCT od MUD:** dárce je HLA shodný nepříbuzenský jedinec.
- C) Alogenní HSCT od MMAD:** tato kategorie zahrnuje (1) částečně HLA shodného nepříbuzenského (MMUD) nebo (2) haploidního dárce, popřípadě transplantaci pupečnickové krve.
- D) Autologní HSCT:** dárce a příjemce jsou jedna a tatáž osoba.

#### 19.3.1. Autologní transplantace krvetvorných buněk

Pro transplantaci jsou použity vlastní krvetvorné buňky nemocného, odebrané zpravidla ve stádiu remise nebo minimální aktivity základní nemoci. Léčebný efekt spočívá v podání vysokodávkované chemoterapie a aplikace autologního transplantátu má pouze obnovit vlastní krvetvorbu pacienta zničenou myeloablativní chemoterapií.

#### 19.3.2. Syngenní transplantace krvetvorných buněk

Jde o transplantaci krvetvorných buněk dárce, který je jednovaječným dvojčetem příjemce. Tato HSCT je v klinické praxi vzácná. Je spojena s prakticky nulovým rizikem GVHD, ale vyšším rizikem relapsu (absence GVT/GVL reakce).

### **19.3.3. Alogenní transplantace krvetvorných buněk od příbuzného dárce**

Dárce může být buď HLA identický (genoidentický) sourozenec (matched sibling donor; MSD) nebo částečně HLA shodný příbuzný (sourozenec, rodič, potomek či vzdálenější příbuzný).

#### **19.3.3.1. HLA identický sourozenec**

Tento dárce má stejné zděděné haplotypy otce a matky jako příjemce. Je tedy HLA genoidentický (shoda 10/10) a z principů dědičnosti je pravděpodobnost jeho nalezení mezi sourozenci 25 %. S ohledem na velikost rodin v ČR a na logicky vyšší věk sourozenců u starších nemocných (limituje únosnost k odběru) je reálná dostupnost těchto dárců v ČR < 20 %. Výhodou je obvykle menší riziko GVHD než u MUD či haploidentického dárce, ale teoreticky nižší GVT/GVL efekt.

#### **19.3.3.2. Haploidentický dárce**

Tento dárce má s příjemcem společný jeden sdílený HLA haplotyp. Druhý nesdílený haplotyp je buď zcela neshodný, či má „náhodně“ některé antigeny shodné. Jedná se typicky buď o sourozence, děti anebo rodiče. Haploidentičtí dárce mají typicky shodu 5/10, ale mohou mít některé HLA znaky shodné i na nesdíleném haplotypu a shoda je pak vyšší (6/10, 7/10).

### **19.3.4. Alogenní transplantace krvetvorných buněk od nepříbuzenského dárce**

Rozlišujeme „dobře“ (plně) shodné nepříbuzné dárce a částečně shodné nepříbuzenské dárce. Jako MUD je tedy definován nepříbuzenský dárce se shodou 10/10 s příjemcem. Jako MMUD je definován dárce, který má s příjemcem alespoň jednu neshodu v antigenech/alelách HLA-A, -B, -C, -DR, respektive HLA-DQ. Haploidentičtí dárce a MMUD se často zahrnují do společné skupiny MMAD. Do této skupiny je řazena i pupečnicková krev, která je obvykle také částečně HLA neshodná.

### **19.3.5. Vyhledávání dárce a volba dárce krvetvorných buněk**

Vyhledávání dárce by mělo začít co nejdříve po stanovení základní diagnózy, u které je alogenní HSCT součástí kurativní léčby. Je tedy doporučeno provést HLA typizaci úzké rodiny (sourozenci, rodiče dětí) co nejdříve. Lze tak získat informaci jednak o přítomnosti/absenci

HLA identického sourozence a současně i o potenciálních haploidentických dárcích. Dárce první volby je HLA identický sourozenec, který je však přítomen pouze u menší části nemocných. Navíc s rostoucím věkem příjemce stoupá i věk jeho sourozenců, což snižuje zdravotní únosnost odběru štěpu. Nemá-li pacient HLA identického sourozence, zahajuje se vyhledávání v registrech dobrovolných dárců krvetvorných buněk. V ČR se tak děje prostřednictvím 2 aktivních registrů: Českého národního registru dárců dřeně v Plzni (ČNRDD) a Českého registru dárců krvetvorných buněk (CSCR) v Praze. Ty zajistí vyhledání dárce nejen ve svých databázích, ale současně organizují a koordinují i případné vyhledávání v registrech zahraničních. Děje se tak prostřednictvím sítě registrů, které dárce sdílejí v celosvětové databázi WMDA Search&Match. S ohledem na případnou nedostupnost či nevhodnost vybraného nepříbuzného dárce je vhodné simultánně hledat a vyšetřovat několik potenciálních dárců současně (obvykle 4-5), aby byl v těchto případech bezpečně zajištěn „záložní“ dárce (tzv. „back-up“ dárce). Oba registry také zajišťují i transport krvetvorných buněk z odběrových center v ČR nebo zahraničí do transplantačních center. Aktuálně lze nalézt MUD pro cca 70-90 % pacientů, a to v horizontu 1-3 měsíců. Samotné darování krvetvorných buněk je bezplatné, veškeré náklady spojené s vyhledáním vhodného dárce a získáním štěpu krvetvorných buněk jsou v ČR hrazeny zdravotní pojišťovnou příjemce.

#### **19.3.5.1. Volba typu dárce, preference a hierarchie dárců**

Aktuálně lze konstatovat, že prakticky pro každého pacienta nalezneme potenciálního dárce:

- pro 10-20 % MSD
- pro 70-90 % MUD
- pro takřka 100 % nalezneme MMAD, buď haploidentického příbuzného nebo MMUD, popřípadě pupečnickovou krev

I když nalezneme dárce pro každého pacienta, problémem zůstává rychlost nalezení dárce a provedení vlastní transplantace, dále pak identifikace toho optimálního dárce. Je totiž zřejmé, že pro daného pacienta obvykle volíme mezi více dárci různého typu (MUD vs. MMUD vs. haploidentický příbuzný), případně více dárci stejného typu (několik MUD, několik haploidentických). Jednoznačný a definitivní konsensus v preferenci a hierarchii dárců není stanoven a je stále předmětem diskusí. Volba dárce je primárně ovlivněna typem a stádiem základního onemocnění, dále i řadou nemedicínských či logistických faktorů. Obecně existuje následující shoda v doporučeních:

- dárce 1. volby je MSD
- MUD je volbou č. 2.
- při nedostupnosti výše uvedených jsou alternativou MMAD, tedy buď MMUD nebo haploidentický příbuzný
- pupečnicková krev je v rámci ČR používána minimálně, prakticky pouze u dětí

Výše uvedená hierarchie není absolutní a je modifikována individuálně podle konkrétního pacienta. Při výběru dárce jsou posuzována i další prognosticky důležitá kritéria (věk, hmotnost, pohlaví, počet gravidit, CMV sérostatus, nosičství genetických vad aj.). Např. mladý zdravý MUD může být preferován před starším potenciálně nemocným shodným sourozencem nebo potřeba urgentního provedení transplantace vede k preferenci rychle dostupného haploidentického dárce před MUD apod.

#### **19.4. Zdroje krvevorných buněk**

Standardními zdroji krvevorných buněk jsou kostní dřev (bone marrow; BM) a periferní krvevorné kmenové buňky (peripheral blood stem cells; PBSC). Alternativně lze využít také pupečnickovou krev (umbilical cord blood; UCB).

##### **19.4.1. Alogenní transplantace**

Pro alogenní transplantace se využívají oba typy transplantátů získané od zdravých dárců. PBSC se mobilizují G-CSF a odebírají aferézou, BM se získává opakovanými aspiracemi z lopaty kosti kyčelní v celkové nebo svodné anestezii. Odlišné složení obou typů transplantátů nabízí určité výhody a nevýhody. S PBSC dosahují příjemci rychlejšího obnovení krvevornosti. Naopak příjemci BM mají menší riziko vzniku GVHD. BM je vhodná zejména v případech, kde je snížení tohoto rizika prioritou, jako například u aplastické anémie nebo u některých protokolů s haploidentickými dárce. PBSC mohou být naopak první volbou u pacientů se zvýšeným rizikem progresu/relapsu základního onemocnění, kdy je vyžadován dostatečný GVT/GVL efekt, a to i přes možné zvýšení rizika úmrtí na komplikace (non-relapse mortality; NRM), ale také v situacích s výrazným váhovým nepoměrem ve prospěch dárce. Přestože jsou PBSC preferovaným typem štěpu (80-90 % alogenních transplantací), měla by být transplantace BM zvažována v případech, kde to základní onemocnění, kompatibilita krevní skupiny a také přání dárce umožňuje. GVHD, zejména chronická, může výrazně limitovat

kvalitu života transplantovaného pacienta, proto se snažíme její výskyt omezit, a to i vhodným výběrem dárce a typu transplantátu.

#### **19.4.1.1. Mobilizace periferních krvetvorných kmenových buněk u dárce**

Standardním mobilizačním režimem je u zdravých dárců aplikace růstového faktoru granulopoézy (filgrastim; G-CSF) v dávce ~ 10 µg/kg/den podávaného po dobu pěti dnů. Maximální hladiny CD34+ buněk se dosahuje v den +5, kdy se provádí leukaferéza. V případě nedostatečného výtěžku CD34+ buněk, ať již z důvodu nedostatečné mobilizace nebo váhového nepoměru mezi dárce a příjemcem, je možné prodloužit podávání G-CSF do dne +6 a indikovat druhou leukaferézu. Při selhání mobilizace je možné zvážit odběr BM, pokud dárce s druhým darováním souhlasí.

#### **19.4.2. Autologní transplantace**

V případě autologních transplantací jsou PBSC dominujícím zdrojem krvetvorných kmenových buněk a využívají se u více než 99 % výkonů. Výhodou je jednodušší metoda odběru a zpracování, nižší riziko kontaminace transplantátu maligními buňkami a také možnost získat dostatečné množství kmenových buněk k případnému zajištění opakovaných vysokodávkovaných chemoterapií (pacienti s mnohočetným myelomem a vybranými solidními nádory). Vlastní odběr PBSC se provádí pomocí separátorů krevních elementů. Optimální načasování odběru se řídí sledováním koncentrace CD34+ buněk v periferní krvi pomocí flowcytometrického vyšetření. Získaný transplantát se kryokonzervuje a uchovává v tekutém dusíku. Bezpečný autologní transplantát obsahuje minimálně  $2 \times 10^6$  CD34+ buněk na kg hmotnosti příjemce.

#### **19.4.2.1. Mobilizace periferních krvetvorných kmenových buněk u pacienta**

Pro mobilizaci PBSC se využívá růstový faktor granulopoézy (filgrastim; G-CSF) v dávkách 5-10 µg/kg/den, zpravidla po předchozí chemoterapii. Někteří pacienti však nevyplaví dostatečné množství kmenových (CD34+) buněk a označují se jako „poor mobilisers“. Při nedostatečné předodběrové hladině CD34+ buněk (méně než 10-20 buněk/µl) je možné využít plerixafor, který v kombinaci s G-CSF zlepšuje jejich mobilizaci. Indikace plerixaforu vyplývá zejména z hladiny cirkulujících CD34+ buněk v periferní krvi, požadovaného výtěžku a také přítomností rizikových faktorů suboptimální mobilizace (výrazné předlčení, nízká hladina trombocytů, pokročilé onemocnění atd.). Plerixafor zároveň snižuje počet aferéz a následných kryokonzervací nutných k získání transplantátu.

#### **19.4.3. Pupečnicková krev**



Dalším možným zdrojem krvetvorných buněk je UCB. Její transplantace (umbilical cord blood transplantation; UCBT) bývají zvažovány zejména u dětí, a to s ohledem na omezené množství kmenových buněk v transplantátu. Nicméně mohou být prováděny i u dospělých příjemců, zpravidla využitím dvou nebo tří jednotek UCB. Tento typ transplantátu se historicky využíval zejména v situacích, kdy nebyl dostupný vhodný alogenní dárce BM či PBSC. V současnosti se při absenci HLA kompatibilního dárce spíše postupuje cestou haploidentické transplantace a UCB se nyní uplatňují u méně než 2 % všech alogenních HSCT.

#### **19.4.4. Kryokonzervace, uchovávání krvetvorných buněk**

PBSC mohou být skladovány krátkodobě (48 hodin) v chladničce (2-8 °C), pro dlouhodobé skladování v řádu měsíců až let je nutné je kryokonzervovat a uchovávat při teplotě tekutého dusíku (alespoň -150 °C). Pro kryokonzervaci se PBSC mísí s kryoprotektivním médiem obsahujícím autologní plazmu nebo lidský albumin nebo komerční resuspensní médium a kryoprotektant, kterým je dimethyl sulfoxid (DMSO) ve finální koncentraci 5-10 %. Zamražení se provádí kontrolovaným způsobem dle definovaných teplotních profilů. Před aplikací transplantátu se DMSO rutinně neodstraňuje z důvodu možného poškození a ztráty kmenových buněk, nicméně v některých klinických situacích (pediatrický příjemce s nízkou tělesnou hmotností, zvýšené riziko toxicity DMSO) může být tato manipulace po rozmražení žádoucí.

### **19.5. Buněčná (adoptivní) imunoterapie**

#### **19.5.1. Aplikace dárcovských lymfocytů**

Aplikace dárcovských lymfocytů (donor lymphocyte infusion; DLI) je podání T lymfocytů (nebo jejich subpopulace) získaných od původního dárce alogenních krvetvorných kmenových buněk, a to buď kryokonzervací části primárního štěpu nebo odebraných dodatečně z plné krve pomocí leukaferézy. Důvodem k podání DLI je nejčastěji potransplantační relaps nádorového onemocnění, přetrvávající reziduální nemoc nebo smíšený buněčný chimérizmus. Aplikace dárcovských lymfocytů může být kombinována s dalšími léčebnými postupy.

#### **19.5.2. Aplikace mesenchymálních kmenových buněk**

Jedná se o multipotentní nehemopoetické progenitorové buňky, které lze izolovat z kostní dřeně a dalších tkání (tkáň pupečníku, pupečnicková krev atd.). Mesenchymální kmenové buňky (mesenchymal stem cells; MSC) jsou schopny interagovat s buňkami vrozené i získané imunity, navozovat modulaci funkcí imunitního systému a jsou tedy využitelné k léčbě GVHD. Terapie

GVHD pomocí MSC dosahuje v metaanalýzách vysokého procenta odpovědí (až 70 %). Celkové přežití je ovlivněno zejména kvalitou odpovědi a časnou redukcí kortikoterapie. Redukce dávky kortikosteroidů je významným klinickým benefitem MSC terapie. Infúze MSC není spojená s akutní toxicitou ani pozdními nežádoucími účinky. Nebyl prokázán nepříznivý vliv na výskyt infekčních komplikací nebo relapsů základního onemocnění, tzn. imunomodulační efekt MSC neoslabuje aloreaktivní protinádorovou odpověď.

Léčba MSC je indikována u steroidrezistentní akutní nebo chronické GVHD po alogenní HSCT. Je nutné ji však indikovat včas, bezprostředně po konstatování selhání první linie léčby, dříve, než dojde k rozvoji významnějšího orgánového poškození a vedlejších účinků kortikoterapie. Pro zajištění dostatečného klinického efektu je žádoucí opakovat podání MSC v odstupu cca dvou týdnů, obvykle do celkového počtu 3 dávek. V rámci komplexního přístupu k terapii GVHD je možná, resp. výhodná kombinace s dalšími modalitami.

### **19.5.3. Ostatní typy imunoterapie**

Buněčná imunoterapie po HSCT představuje pestrou skupinu různých terapeutických přístupů zaměřených na prevenci a řešení potransplantačních relapsů a/nebo potransplantačních, zejména infekčních komplikací.

Ke kontrole GVHD je možné kromě MSC použít také další buněčné populace, které tlumí nežádoucí aloreaktivní odpověď. Nadějně jsou invariantní NKT buňky (iNKT) nebo regulační T lymfocyty (TREG), jejichž hladiny po transplantaci negativně korelují s rozvojem GVHD. Jejich adoptivní přenos riziko této imunitní komplikace snižuje.

Pro léčbu rezistentních virových infekcí nereagujících na standardní antivirovou terapii lze využít virus specifické T lymfocyty (VSL) připravené izolací z leukaferetického produktu dárce, který má v periferní krvi dostatečné množství paměťových T lymfocytů reagujících na daný virus (viz kapitola 21).

Buněčná terapie potransplantačních relapsů se může opírat o geneticky modifikované lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CAR-T) (viz kapitola 20). V rámci klinických hodnocení jsou alternativou modifikované NK buňky (CAR-NK), které mají lepší bezpečnostní profil a také zůstávají díky svým přirozeným receptorům aktivní i přes snížení exprese cílového nádorového antigenu.

## **19.6. Faktory ovlivňující výsledky transplantací a jejich indikace**

V rámci indikace k HSCT je třeba vyhodnotit přínos a rizika tohoto léčebného přístupu. Potenciální kandidát transplantační léčby musí být plně informován o důvodech indikace k HSCT a současně o rizicích, se kterými je transplantační postup spojen.

### 19.6.1. Faktory ovlivňující výsledek transplantace

Výsledek HSCT je ovlivněn řadou faktorů. Mezi těmi základními je věk, celkový stav a komorbidita pacienta. Dalšími zásadními faktory jsou charakteristiky základního onemocnění. Jsou mezi nimi typ a stav choroby, doba od stanovení diagnózy do provedení transplantace. Kromě těchto základních faktorů ovlivňuje výsledek alogenní HSCT řada dalších parametrů, např. HLA shoda mezi příjemcem a dárce, pohlaví a věk dárce, CMV sérostatus dárce a příjemce, zkušenosti transplantačního centra aj.

#### 19.6.1.1. Faktory na straně pacienta

Ještě před vlastním provedením HSCT jsou u konkrétního nemocného hodnocena rizika a faktory, ovlivňující NRM. Mezi nejčastěji používanými skórovacími systémy je EBMT rizikové skóre a index komorbidity spojený s HSCT (hematopoietic cell transplantation comorbidity index; HCT-CI).

Hlavní faktory důležité pro výsledek alogenní HSCT po myeloablativní přípravě na základě EBMT rizikového skóre jsou pro onemocnění krvetvorby uvedeny v **Tabulce 19.6.1**. V **Tabulce 19.6.2** a **Tabulce 19.6.3** jsou pak na základě tohoto skóre uvedena rizika NRM, resp. pravděpodobnost potransplantačního celkového přežití (overall survival; OS) pro jednotlivé diagnózy.

**Tabulka 19.6.1. EBMT rizikové skóre (upraveno podle Gratwohl, 2009)**

Faktor	Hodnoty	Body
Věk	< 20	0
	20-40	1
	> 40	2
Stav základního onemocnění*	časný	0
	střední	1
	pokročilý	2
Doba od diagnózy	< 12 měsíců	0
	≥ 12 měsíců	1
Dárce	HLA identický příbuzný	0
	jiný	1
Pohlaví dárce a příjemce	dárce žena - příjemce muž	1
	jiné	0

\* Stav onemocnění. Časný = AL v 1.CR, MDS 1.CR, neléčený, CML 1.CP, NHL/MM 1.CR, neléčený. Střední = AL v 2.CR, CML mimo akcelerovanou nebo blastickou fázi, MDS v 2.CR nebo PR, NHL/MM v 2.CR,

PR, stabilní onemocnění. Pokročilý = AML v ostatních fázích, CML v akcelerované nebo blastické fázi, MDS v ostatních fázích, NHL/MM v ostatních fázích. U aplastické anémie se nehodnotí stav onemocnění.

Se zavedením režimů s redukovanou intenzitou do klinické praxe a zlepšením podpůrné péče rostou počty transplantací i u starších a komorbidních pacientů. Ke zhodnocení potransplantačního rizika byl vytvořen HCT-CI pro predikci peritransplantační mortality, a tedy pro celkové přežití po transplantaci. Prediktivní možnosti tohoto modelu dále doplnil věk, jako dalšího hodnocený faktor. V **Tabulce 19.6.4.** jsou uvedena a definována chronická onemocnění pro výpočet HCT-CI. Nemocní jsou řazeni do tří skupin, s nízkým (0 bodů), intermediárním (1-2 body) a vysokým ( $\geq 3$  body) rizikem.

**Tabulka 19.6.2. Pravděpodobnost (%) NRM v 5 letech podle EBMT rizikového skóre (upraveno podle Gratwohl, 2009)**

Body	0	1	2	3	4	5	6-7
AML	14	20	25	30	36	40	41
ALL	15	23	24	30	40	47	53
CML	15	22	30	38	45	52	55
AA	18	26	40	49	52		
MDS	25	28	30	35	38	46	50
MM			29	35	40	42	52
NHL	15	24	28	30	34	36	38

**Tabulka 19.6.3. Pravděpodobnost (%) OS v 5 letech podle podle EBMT rizikového skóre (upraveno podle Gratwohl, 2009)**

Body	0	1	2	3	4	5	6-7
AML	68	59	52	38	30	23	18
ALL	66	52	43	38	22	16	14
CML	76	72	60	51	39	26	14
AA	81	72	60	49	45		
MDS	56	52	46	40	35	28	25
MM			48	40	36	22	17
NHL	75	59	50	48	43	40	38

Věk nemocného je jedním z důležitých prognostických faktorů u HSCT. Podstatný je však spíše biologický než kalendářní věk. Je třeba zdůraznit, že jakékoliv uváděné věkové limity pro provedení HSCT nejsou striktní, ale pouze orientační. Nemocní ve věku do 18 let jsou klasifikováni jako děti.

**Tabulka 19.6.4. HCT-CI (upraveno podle Sorrow, 2005, 2014)**

<b>Komorbidity / definice</b>		<b>Body</b>		
Věk ≥ 40 let		1		
Arytmie/FS, flutter síní, sick-sinus syndrom, ventrikulární arytmie		1		
Kardiální/koronární onemocnění, kongestivní srdeční selhání, stav po IM, EF < 50 %		1		
Zánětlivé onemocnění GIT/Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida vyžadující léčbu		1		
Diabetes mellitus (insulinoterapie, PAD 4 týdny před HSCT)		1		
Cerebrovaskulární onemocnění (CMP, TIA)		1		
Psychiatrické onemocnění (deprese, úzkost, jiné vyžadující léčbu)		1		
Lehké jaterní postižení/bilirubin < 1,5x norm. hodnota, AST nebo AST/ALT < 2,5x norm.hodnota, prodělaná HBV, HCV		1		
Obezita (BMI > 35)		1		
Předchozí infekce (infekce při přijetí k HSCT vyžadující léčbu do převodu)		1		
Střední plicní postižení (DLCO a/nebo FEV1 66-80 %)		2		
Revmatologické onemocnění (systémový lupus, revmatoidní artritida, polymyositida, revm. polymyalgie, onemocnění poj. tkání)		2		
Peptický vřed (endoskopicky nebo gastrokopicky verifikovaný)		2		
Renální postižení (kreatinin > 176 μmol/l, dialýza, předchozí transplantace ledviny)		2		
Předchozí zhoubný nádor (s výjimkou non-melanomových kožních nádorů)		3		
Chlopenní vada (s výjimkou prolapsu mitrální chlopně)		3		
Těžké plicní postižení (DLCO a/nebo FEV1 ≤ 65 %, klidová dušnost, domácí oxygenoterapie)		3		
Střední či těžké jaterní postižení (bilirubin ≥ 1,5x norm. hodnota, AST nebo AST/ALT ≥ 2,5x norm. hodnota)		3		
<b>HCT-CI skóre</b>	<b>NRM</b>		<b>Přežití</b>	
	<b>HR (95 % CI)</b>	<b>2 roky</b>	<b>HR (95 % CI)</b>	<b>2 roky</b>
<b>0</b>	1.0	14 %	1.0	71 %
<b>1-2</b>	1.42 (0.8-2.7)	21 %	1.31 (0.8-2.0)	60 %
<b>≥ 3</b>	3.54 (2.0-6.3)	41 %	2.69 (1.8-4.1)	34 %

#### 19.6.1.2. Faktory na straně základního onemocnění

Výsledky HSCT souvisí také s riziky základního onemocnění (typ, biologické charakteristiky, chemorezistence, kvalita remise aj.) zvyšující pravděpodobnost jeho relapsu či progresu. Stanovení rizika umožňuje optimalizovat intenzitu předtransplantační přípravy, složení a délku podávání profylaktické imunosupresivní léčby nebo zvážit další postupy (profylaktické DLI, podávání TKI aj.) k minimalizaci rekurence základního onemocnění po HSCT. U alogenních HSCT je v současnosti široce používán index rizika základního onemocnění (Disease Risk Index; DRI). Kalkulaci celkového rizika a jeho vliv na pravděpodobnost OS demonstruje **Tabulka 19.6.5.**

**Tabulka 19.6.5. DRI (upraveno podle Armand, 2012, 2014)**

<b>Riziko</b>	<b>Onemocnění</b>
---------------	-------------------

nízké	AML s příznivou cytogen., CLL, CML, indolentní B-NHL		
střední	AML a MDS s intermed.cytogen., MPN, MM, HL, DLBCL/transformovaný indolentní B-NHL, MCL, T-NHL nodální		
vysoké	AML a MDS s nepříznivou cytog., extranodální T-NHL		
<b>Riziko</b>	<b>Stádium</b>		
nízké	CR1, CR $\geq$ 2, PR1, neléčený, PR $\geq$ 2 (RIC), CML CP*		
vysoké	PR $\geq$ 2 (MAC), selhání indukce, aktivní relaps, CML AP/BP*		
<b>Onemocnění</b>	<b>Stádium</b>	<b>Celkové riziko</b>	<b>OS v 4 letech</b>
nízké	nízké	nízké	64 % (56-70 %)
nízké	vysoké	střední	46 % (42-50 %)
střední	nízké		
střední	vysoké	vysoké	26 % (21-31 %)
vysoké	nízké		
vysoké	vysoké	velmi vysoké	6 % (0-21 %)

\* CP - chronická fáze CML, AP - akcelerovaná fáze CML, BP - blastická fáze CML

## 19.6.2. Indikace k alogenní transplantaci

### 19.6.2.1. Kategorie transplantačních indikací

Indikace k transplantační léčbě jsou rozděleny do čtyř základních kategorií a tří stupňů doporučení. Definice jednotlivých kategorií je následující:

**1) Standardní indikace (standard of care; S)** - provedení HSCT je obecně doporučeným léčebným přístupem. Výsledky transplantační léčby jsou u těchto indikací dobře doloženy a jsou prokazatelně lepší ve srovnání s jinými postupy. Kategorie standardní indikace však neznamená, že transplantace je pro konkrétního pacienta nezbytně optimální léčbou za všech okolností. Jiný léčebný postup je oprávněn v případech, kdy není nalezen vhodný dárce, existuje srovnatelná alternativní léčba, nemocný významně překračuje doporučený věkový limit (65-70 let), nemocný má jiné závažné onemocnění, celkový klinický stav pacienta neumožňuje úspěšné provedení HSCT nebo ji nemocný vědomě odmítá.

**2) Individuální indikace - klinická možnost (clinical option; CO)** - HSCT má obecně přinejmenším stejné výsledky jako jiný léčebný postup. U některých vzácných onemocnění jsou však počty pacientů nízké, proto nelze realizovat validní randomizované klinické studie. HSCT jsou v těchto případech indikovány individuálně po důkladném zvážení všech rizik, ale i přínosů u konkrétního pacienta. Dle doporučení EBMT je HSCT v této indikaci považována

za relativně nejlepší kurativní přístup u konkrétního nemocného, a to po pečlivém individuálním posouzení všech rizik a léčebných možností.

**3) Vývojové indikace, transplantace podle klinického protokolu (developmental; D)** - jde o indikace, kdy zkušenosti jsou omezené a je nezbytný další výzkum k přesnějšímu definování možného terapeutického přínosu HSCT. Tyto transplantace by měly být prováděny pouze v rámci definovaných klinických protokolů (lokálních či multicentrických), které musí být schváleny lokální etickou komisí a musí odpovídat současným národním, případně mezinárodním standardům.

**4) Transplantace není indikována, transplantace není všeobecně doporučována (generally not recommended, GNR)** - kategorie zahrnuje onemocnění, event. jejich fáze, kdy provedení HSCT není indikováno nebo není všeobecně doporučováno, protože není pro nemocného přínosem. Tato kategorie zahrnuje i časná stadia některých onemocnění, kdy výsledky netransplantační léčby neopravňují vystavit nemocného riziku NRM. Dále zde patří případy, kdy je nemoc již tak pokročilá, že úspěšnost HSCT je velmi malá a riziko odběru zdravého dárce je těžko ospravedlnitelné. U části případů se mohou kategorie „D“ a GNR“ částečně překrývat. Kategorie GNR nemusí v centrech s velkou zkušeností automaticky vylučovat provedení transplantace a v rámci jasně definovaného výzkumu mohou být tito nemocní transplantováni.

Stupně doporučení jednotlivých kategorií jsou následující:

- 1) Stupeň I:** Doporučení vychází z alespoň jedné dobře provedené randomizované studie.
- 2) Stupeň II:** Doporučení vychází z alespoň jedné dobře provedené studie bez randomizace, ze studií s kontrolovanou kohortou, více studií v čase, ze zásadních výsledků provedené experimentální studie.
- 3) Stupeň III:** Doporučení vychází především z názorů respektovaných autorit na základě klinické praxe, hlášení nebo doporučení odborných skupin.

Definitivní rozhodnutí o provedení či neprovedení HSCT u konkrétního nemocného spadá v ČR plně do kompetence jednotlivých transplantačních center.

#### **19.6.2.2. Samotné indikace k transplantaci podle jednotlivých onemocnění**

Aktuální hlavní indikace autologních a alogenních HSCT v ČR jsou uvedeny v **Tabulce 19.6.6 - 19.6.10**. Vycházejí ze současné praxe evropských transplantačních center a doporučení transplantační sekce ČHS ČLS JEP.

**Tabulka 19.6.6. Indikace transplantací krvetvorných buněk u dospělých - leukémie, MPN a MDS (podle Snowden, 2022)**

Diagnóza	Stav nemoci	Alogenní			Autologní
		Dárce sourozenec	Nepříbuzenský shodný dárce MUD	Alternativní neshodný dárce MMAD	
AML	CR1 (nízké riziko, MRD-)	GNR/II	GNR/II	GNR/II	CO/I
	CR1 (nízké riziko, MRD+)	S/II	CO/II	CO/II	GNR/II
	CR1 (střední riziko)	S/II	CO/II	CO/II	CO/I
	CR1 (vysoké riziko)	S/II	S/II	S/II	GNR/I
	CR2	S/II	S/II	S/II	CO/II
	APL druhá molekulární remise	S/II	CO/II	GNR/III	S/II
	relabující/refrakterní AML	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
ALL	Ph-negativní, CR1 (standardní riziko, MRD-)	GNR/II	GNR/II	GNR/III	CO/III
	Ph-negativní, CR1 (standardní riziko, MRD+)	S/II	CO/II	CO/II	GNR/III
	Ph-negativní, CR1 (vysoké riziko)	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
	Ph-pozitivní, CR1, MRD-	S/II	S/II	CO/II	CO/III
	Ph-pozitivní, CR1, MRD+	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	CR2	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	relabující/refrakterní ALL	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
CML	1.CP – selhání 2. nebo 3.linie TKI	S/II	S/II	CO/III	GNR/II
	Akcelerovaná, blast. fáze nebo > 1.CP	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
Myelofibróza	Primární nebo sekund. se středním-2 nebo vysokým DIPSS skóre	S/II	S/II	S/III	GNR/III
CMML	CMML-2 nebo myeloprol. forma	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	CMML-0 či-1 s risk faktory	S/II	S/II	S/II	GNR/III
MDS	Velmi nízké a nízké riziko (IPSS-R)	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
	Střední riziko bez přidavných faktorů (IPSS-R)	CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
	Střední riziko s přidavnými faktory (IPSS-R)	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	Vysoké, velmi vysoké riziko	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	sAML v CR1 nebo CR2	S/II	S/II	S/II	GNR/III
CLL	vysoké riziko, refrakterní či relabující, netransformovaná	CO/II	CO/II	GNR/III	GNR/III
	Richterův syndrom	S/II	S/II	S/II	CO/III

**S** = standardní indikace transplantace; **CO** = individuální indikace transplantace, klinická možnost; **D** = transplantace v rámci klinického protokolu, vývojové indikace; **GNR** = transplantace není indikována či není všeobecně doporučována; **stupeň I** = podloženo výsledky aspoň jedné randomizované studie; **stupeň II** = podloženo výsledky kvalitně postavené nerandomizované studie, ale ověřeno validačními kohortami či případy z jiných center; **stupeň III** = založeno na vyjádření odborných autorit, komise expertů odborníků, podpořeno popisnými studiemi; **Nepříbuzenský shodný dárce - MUD**: dárce 10/10 nebo 8/8 (pokud se nezahrnuje DQB1); **Alternativní neshodný dárce - MMAD**: nepříbuzenský dárce s 1 a více neshodami, haploidentický dárce, dárce pupečnickové krve; **DIPSS** - dynamický mezinárodní prognostický skórovací systém; **AML** = akutní myeloidní leukémie, **ALL** = akutní lymfoblastická leukémie, **CML** = chronická myeloidní leukémie, **CMML** = chronická myelomonocytární leukémie, **MDS** = myelodysplastický syndrom, **CLL** = chronická lymfocytární leukémie; **Ph**



= **Philadelphský chromosom**: přítomnost translokace (9;22); **IPSS-R** = revidovaný mezinár. prognostický index pro MDS; **CR 1,2,3** = kompletní remise 1., 2., 3.; **TKI** = tyrozinkinázové inhibitory; **Kategorie nízké, střední, vysoké riziko u akutních leukémií** - založené na počtu leukocytů, cytogenetice a molekulárních markerech přítomných při diagnóze nemoci, dále na době do dosažení remise a dále na vývoji minimální reziduální nemoci (MRN); **Přídavné faktory** u MDS zahrnují >5% blastů, nepříznivý karyotyp, výraznou cytopenii, či těžkou fibrózu dřene. U CMML mutace ASXL1, RUNX1, SETBP1, N-RAS, těžká cytopenie/proliferace, extramed. postižení

**Tabulka 19.6.7. Indikace transplantací krvetvorných buněk u dospělých - lymfoidní malignity a mnohočetný myelom (podle Snowden, 2022)**

Diagnóza	Stav nemoci	Alogenní			Autologní
		Dárce sourozenec	Nepříbuzenský shodný dárce MUD	Alternativní neshodný dárce MMAD	
DLBCL	CR1 (střední/vysoký IPI při dg.)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I
	Netestovaný relaps	GNR	GNR	GNR	GNR
	chemosenzitivní časný relaps $\geq$ CR2	CO/II	CO/II	D/III	CO/I
	chemosenzitivní pozdní relaps relaps $\geq$ CR2	CO/II	CO/II	D/III	S/II
	Chemosenzitivní rel. po selhání autoSCT	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III
	refrakterní onemocnění	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/I
	Primární CNS lymfom	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II
MCL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I
	CR/PR > 1, předchozí auto-HSCT ne	CO/III	CO/III	D/III	CO/II
	CR/PR > 1, předchozí auto-HSCT ano	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
	refrakterní onemocnění	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
Folikulární lymfom	CR1, netransformovaný	GNR/III	GNR/III	GNR/II	D/II
	CR1, transformovaný do high-grade lymfomu	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/III
	Chemosenzitivní relaps, $\geq$ CR2	CO/III	CO/III	GNR/III	S/II
	$\geq$ CR2 po selhání auto-HSCT	S/II	S/II	D/III	GNR/III
	Refrakterní	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III
WM	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosenzit. relaps, $\geq$ CR2	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
	vysoké riziko	CO/II	CO/II	D/III	GNR/III
PTCL	CR1	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II
	chemosenzitivní relaps, $\geq$ CR2	S/II	S/II	CO/III	CO/II
	refrakterní	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
Primární CTCL	EORTC/ISCL I-IIA	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	EORTS/ISCL IIB-IV	CO/III	CO/III	D/III	GNR/III
HL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I

	chemosenzit. relaps, bez předchozí auto-HSCT	D/III	D/III	GNR/III	S/I
	chemosenzit. relaps, s předchozí auto-HSCT	S/II	S/II	CO/III	CO/III
	Refrakterní	D/II	D/II	D/III	CO/III
<b>MM</b>	primoléčba – stand. riziko	CO/II	CO/II	GNR/III	S/I
	primoléčba – vysoké. riziko	S/III	S/III	CO/II	S/I
	chemosenzit. relaps, s předchozí auto-HSCT	CO/II	CO/II	CO/II	S/II
<b>AL amyloidóza</b>		CO/III	CO/III	GNR/III	CO/II

**DLBCL** = difúzní velkobuněčný B-lymfom; **MCL** = lymfom z pláštěvých buněk; **WM** = Waldenströmová makroglobulinémie; **TCL** = T-buněčný lymfom; **HL** = Hodgkinův lymfom; **MM** = mnohočetný myelom, **AL amyloidóza** = amyloidóza z lehkých řetězců; **CR 1,2** = kompletní remise 1. nebo 2.; **PR** = parciální remise

**Tabulka 19.6.8. Indikace transplantací krvetvorných buněk u dospělých - ostatní onemocnění (podle Snowden, 2022)**

Diagnóza	Stav nemoci	Alogenní			Autologní
		Dárce sourozenec	Nepříbuzenský shodný dárce MUD	Alternativní neshodný dárce MMAD	
<b>Získaná AA/PNH</b>	nová diagnóza	S/II	CO/II	GNR/III	NA
	relabující/refrakterní	S/II	S/II	CO/III	NA
<b>Konstituční SAA</b>	Fanconiho anémie, BDA Kongenitální dyskeratóza	S/II	S/II	CO/II	NA
<b>Hemolytická PNH</b>		GNR/II	GNR/II	GNR/II	NA
<b>Karcinom prsu</b>	Adjuvantní, vysoké riziko	N/A	N/A	N/A	D/CO/I
	metastazující, chemosens.	D/II	N/A	N/A	D/CO/II
<b>Germinální tumory</b>	druhá linie léčby, vysoké riziko	GNR/III	N/A	N/A	CO/II
	primární refrakterní, druhý a další relaps	GNR/III	N/A	N/A	S/II
<b>Ovariální karcinom</b>	vysoké riziko, rekurentní	GNR/II	N/A	N/A	GNR/I
<b>Malobuněčný CA plic</b>	limitovaný	N/A	N/A	N/A	GNR/I
<b>Meduloblastom</b>	po operaci, vysoké riziko	N/A	N/A	N/A	CO/III
<b>Ewingův sarkom</b>	lokálněpokročilý/metastazující, chemosenzitivní	D/III	N/A	N/A	CO/II
<b>Karcinom ledvin</b>	metastatický, cytokin-refrakterní	D/II	N/A	N/A	N/A
<b>Karcinom pankreatu, střeva</b>	pokročilý, metastatický	D/III	N/A	N/A	N/A
<b>Roztroušená skleróza</b>	Relabující/remitující, rezistentní na standardní léčbu nebo pacient netoleruje standardní léčbu	D/III	GNR/III	GNR/III	S/I
	Progredující s aktivní zánětlivou komponentou a agresivní	D/III	GNR/III	GNR/III	CO/II

	Progredující bez zánětlivé komponenty	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
<b>Systémová sklerodermie</b>		D/III	GNR/III	GNR/III	S/I
<b>SLE</b>		D/III	GNR/III	GNR/III	CO/I
<b>Crohnova nemoc</b>		D/III	D/III	D/III	CO/II
<b>RA</b>		D/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
<b>Vaskulitidy</b>		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
<b>Imunní cytopenie</b>		CO/II	CO/II	CO/III	CO/II
<b>Neuromyelitis optica</b>		D/III	D/III	D/III	CO/II
<b>DM I. typu</b>		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
<b>Juvenilní idiopatická artritida</b>		CO/II	CO/II	CO/III	CO/II
<b>Primární imunodeficiencie</b>		CO/II	CO/II	CO/II	NA

SAA = těžká aplastická anémie, AA = aplastická anémie, PNH = paroxysmální noční hemoglobinurie, RA = revmatoidní artritida, SLE = systémový lupus erythematosus

**Tabulka 19.6.9. Indikace transplantací krvetvorných buněk u dětí - hematologické malignity (podle Snowden, 2022)**

Diagnóza	Stav choroby	Alogenní			Autologní
		Dárce sourozenec	Nepříbuzenský shodný dárce MUD	Alternativní neshodný dárce MMAD	
AML	CR1 nízké riziko	GNR/II	GNR/II	GNR/III	GNR/II
	CR1 vysoké a velmi vysoké riziko	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	CR2	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	> CR2	S/II	CO/II	CO/II	GNR/II
ALL	nízké riziko CR1	GNR/II	GNR/II	GNR/III	GNR/II
	vysoké riziko CR1	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	CR2	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	> CR2	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
CML	chronická fáze, selhání 2. nebo 3. generace TKI	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
	akcelerovaná nebo blastická fáze	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
<b>MDS a JMML</b>		S/II	S/II	CO/III	GNR/III
NHL	CR1 (nízké riziko)	GNR/II	GNR/II	GNR/II	GNR/II
	CR1 (vysoké riziko)	CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
	CR2	S/II	S/II	CO/II	CO/II
HL	CR1	GNR/II	GNR/II	GNR/II	GNR/II
	první relaps, CR2	CO/II	CO/III	CO/III	S/II

JMML = juvenilní myelomonocytární leukémie; NHL = non-hodgkinské lymfomy; **Kategorie nízké, vysoké riziko u akutních leukémií** - založené na počtu leukocytů, cytogenetice a molekulárních markerech přítomných při diagnóze nemoci, dále na době do dosažení remise.

**Tabulka 19.6.10. Indikace transplantací krvetvorných buněk u dětí - vybraná nenádorová onemocnění a solidní tumory (podle Snowden, 2022)**

Diagnóza		Alogenní			Autologní
		Dárce - sourozenec	Nepříbuzenský shodný dárce MUD	Alternativní neshodný dárce MMAD	
Primární imunodeficience	SCID	S/II	S/II	S/II	NA
	Non-SCID CID	S/II	S/II	S nebo CO/II	NA
	Primární HLH	S/II	S/II	S/II	NA
	Jiné primární ID	S/II	S/II	CO/II	NA
Thalasémie a SCD		S/II	CO/II	CO/II	NA
Aplastická anémie získaná		S/II	S/II	CO/II	NA
IBMFS (Fanconiho anémie dyskeratosis congenita, BDA)		S/II	S/II	CO/II	NA
Mukopolysacharidózy (MPS)	MPS -1H	S/II	S/II	S/II	NA
	Wolmanova nemoc	CO/III	CO/III	CO/III	NA
	MPSII-VII	CO/II	CO/II	CO/II	NA
	Metachromatická leukodystrofie	S/II	S/II	CO/II	NA
PSD	X-ALD	S/II	S/II	CO/II	NA
Maligní osteopetrosa		S/II	S/II	S/II	NA
Autoimunitní nemoci		CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
Germinální tumory		CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
Sarkomy	Ewingův sarkom (vysoké riziko nebo > CR1)	D/II	D/III	D/III	S/II
	Sarkom měkkých tkání (vysoké riziko nebo > CR1)	D/II	D/II	D/III	CO/II
	Osteogenní sarkom	GNR/III	GNR/III	GNR/III	D/II
Neuroblastom	> CR1, vys. riziko	CO/II	CO/II	D/III	S/II
Wilmsův tumor > CR1		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Tumory mozku		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II

**Vysvětlivky a zkratky:**

**BDA** = Blackfan-Diamondova anémie; **IBMFS** = inborn bone marrow failure syndromes (vrozené syndromy selhání kostní dřeně); **SCD** = sickle cell disease (srpkovitá anémie); **SCID** = těžký kombinovaný imunodeficitní syndrom; **PSD** = peroxisomální strádavá nemoc; **X-ALD** = adrenoleukodystrofie vázaná na chromozom X

## 19.7. Specifická problematika transplantace krvetvorných buněk

### 19.7.1. Předtransplantační přípravné režimy

Přípravné režimy jsou nedílnou součástí transplantační léčby, obvykle obsahují kombinaci několika cytostatik a někdy také celotělové ozáření (total body irradiation; TBI).

**Cílem přípravného režimu je:**

- eliminace (reziduálního) maligního onemocnění
- imunosuprese za účelem prevence rejekce štěpu a GVHD
- příprava (mikro)prostředí kostní dřeně k přijetí štěpu

Podle intenzity myelosuprese můžeme přípravné režimy rozdělit na:

- **myeloablativní (MAC)** - vedou k hluboké a ireverzibilní myeloablaci a trvalé pancytopenii, která vyžaduje podání krvetvorných buněk
- **nemyeloablativní (NMAC)** - jsou založené na myšlence „imunoablace“, vedou pouze k dočasné cytopenii, která by v principu nevyžadovala podání krvetvorných buněk
- **režimy s redukovanou intenzitou (RIC) nebo toxicitou (RTC)** - nespádají do kategorie MAC ani NMAC, očekávaná myeloablace pravděpodobně není ireverzibilní, ale je dlouhodobá a vyžaduje podání krvetvorných buněk

**Tabulka 19.7.1. Intenzita myelosuprese přípravných režimů (podle Bacigalupo, 2009)**

<b>MAC</b>	TBI $\geq 5$ Gy jednorázově nebo $\geq 8$ Gy frakcionovaně busulfan $> 8$ mg/kg p.o. nebo $> 6,4$ mg/kg i.v.
<b>NMAC</b>	TBI $\leq 2$ Gy $\pm$ purinový analog fludarabin + cyklofosfamid $\pm$ ATG fludarabin + cytarabin + idarubicin kladribin + cytarabin TLI + ATG
<b>RIC</b>	ostatní varianty

S příchodem nových cytostatik, jejich kombinací, imunosupresiv a přípravných režimů přestalo výše popsané pojetí MAC/NMAC/RIC v praxi dostačovat, a proto byly hledány nové přístupy. Jedním z nich je zohlednění indexu toxicity přípravného režimu (transplant conditioning intensity; TCI), kde je jednotlivým složkám přípravného režimu podle jejich dávky přiřazeno bodové ohodnocení.

**Tabulka 19.7.2. Myelosupresivní intenzita nejčastěji používaných složek přípravných režimů podle dávky a výpočet TCI (podle Spyridonidis, 2020)**

složka přípravného režimu	jednotky	bodová hodnota intenzity složky přípravného režimu				
		0,5	1	1,5	2	3
<b>TBI</b>	Gy		$\leq 5$		6-8	$\geq 9$
<b>busulfan i.v.</b>	mg/kg		$\leq 6,4$		9,6	$\geq 12,8$
<b>busulfan p.o.</b>	mg/kg		$\leq 8$		12	16
<b>treosulfan</b>	g/m <sup>2</sup>		30		36	42
<b>melfalan</b>	mg/m <sup>2</sup>		$< 140$		140-199	$\geq 200$

<b>thiotepa</b>	mg/kg	< 10	10-19	≥ 20		
<b>fludarabin</b>	mg/m <sup>2</sup>	≤ 160	> 160			
<b>klofarabin</b>	mg/m <sup>2</sup>	≤ 150	> 150			
<b>cyklofosamid</b>	mg/kg	< 90	≥ 90			
<b>karmustin</b>	mg/m <sup>2</sup>	≤ 250	280-310	≥ 350		
<b>cytarabin</b>	g/m <sup>2</sup>	< 6	≥ 6			
<b>etoposid</b>	mg/kg	< 50	≥ 50			

Součet bodů definuje TCI: 1-2 body = nízká intenzita; 2,5-3,5 bodu = střední intenzita; 4-6 bodů = vysoká intenzita

**Sekvenční režimy** lze využít u nemocných s aktivním onemocněním neschopných plně intenzivní léčby. Tento přístup kombinuje krátkou intenzivní chemoterapii ke snížení nálože nádorových buněk a bezprostředně poté transplantační přípravu s redukovanou intenzitou.

Volba přípravného režimu u konkrétního pacienta závisí na zvyklostech daného centra, typu dárce, stavu pacienta a základního onemocnění a individuálním posouzení rizika GVHD a relapsu. Obecně lze konstatovat, že režimy s vyšší intenzitou jsou účinnější, avšak toxičtější. Naopak přípravné režimy s nižší intenzitou umožňují transplantovat i starší nebo komorbidní nemocné.

### 19.7.2. Selhání štěpu

Definice funkční obnovy krvetvorby po HSCT zahrnuje obnovu klinicky bezpečných počtů neutrofilů a trombocytů. K obnově neutrofilních granulocytů dochází v prvním ze tří po sobě jdoucích dnů, kdy je dosaženo jejich hodnot (absolute neutrophil count; ANC)  $\geq 0,5 \times 10^9/l$ . K obnově trombocytů v den, kdy je poprvé dosaženo jejich hodnot  $\geq 20 \times 10^9/l$  bez potřeby další suplementace po dobu 7 následujících dnů. U alogenních HSCT je důležitým kritériem přihojení dárcovské krvetvorby stanovení buněčného chimérizmu. Zastoupení  $\geq 95 \%$  dárcovských elementů ve vyšetřované buněčné populaci je konsenzuální hodnotou splňující kritéria dosažení kompletního dárcovského chimérizmu, základního předpokladu funkční krvetvorby.

#### 19.7.2.1. Primární selhání štěpu

- **Definice:** V den +30 (po UCBT v den +42) ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$  s pancytopenií, diagnózu podporují i výsledky vyšetření buněčného chimérizmu (zastoupení dárcovských elementů).
- **Rizikové faktory:** HLA neshoda, štěp kostní dřeně, přítomnost specifických protilátek proti rozdílným HLA antigenům dárce (donor specific antibodies; DSA) u příjemce, splenomegalie u myeloproliferativních onemocnění, myelofibrosa/osteopetrosa, dárce muž pro příjemce ženu, *ex vivo* manipulace se štěpem, transplantace pro nemaligní onemocnění (např. aplastická anémie, talasémie), *ex vivo* T deplece, velká neshoda v AB0 systému

- **Mechanismy:**
  - Imunitní rejekce štěpu
  - Nedostatečný / vadný štěp
  - Časně závažné infekce (zejména virové - např. CMV, HHV6, ADV)
  - Myelotoxické léky
- **Preventivní opatření:**
  - testování příjemce na přítomnost DSA proti antigenům I. a II. třídy v rámci předtransplantačních vyšetření, a to u všech transplantací s HLA neshodou, přičemž
    - přítomnost DSA zvyšuje riziko primárního selhání štěpu u transplantací od HLA neshodných dárců
    - DSA ve vysokém titru jsou kontraindikací transplantace od tohoto dárce
    - v případě, že není dostupný jiný dárce, lze individuálně zvážit použití desenzitizačního protokolu ke snížení titru DSA před transplantací
  - použití štěpů s adekvátní dávkou buněk
    - pro PBSC: CD34+ buněk  $> 2 \times 10^6/\text{kg}$  (optimálně  $4-6 \times 10^6/\text{kg}$ )
    - pro BM: celkový počet jaderných buněk (total nuclear cells;TNC)  $> 3 \times 10^8/\text{kg}$  (CD34+ buněk  $> 1 \times 10^6/\text{kg}$ )
    - pro HSCT od haploidentického dárce: CD34+ buněk  $> 5 \times 10^6/\text{kg}$
  - identifikovat potenciálního záložního dárce při plánování HSCT
- **Terapeutická opatření:**
  - podání G-CSF  $\pm$  eltrombopag
  - vysazení myelotoxické medikace
  - transplantace od záložního dárce
  - „stem cell boost“ nebo retransplantace od stejného dárce

#### 19.7.2.2. Sekundární selhání štěpu

- **Definice:** Snížení hodnot hemoglobinu a/nebo trombocytů a/nebo ANC vyžadující aplikaci transfuzních přípravků, růstových faktorů, a to po předchozím splnění standardních kritérií obnovy krvetvorby, resp. přihojení štěpu. Diagnóze odpovídají i výsledky vyšetření buněčného chimérizmu (pokles v zastoupení dárcovských elementů). Rejekce je termín vyhrazený pro imunitně zprostředkované selhání dárcovského štěpu, a to příjemcovými imunokompetentními buňkami.
- **Rizikové faktory:** viz primární selhání štěpu
- **Preventivní opatření:** viz primární selhání štěpu

- **Terapeutická opatření:**

- podání G-CSF ± eltrombopag
- je-li s ohledem na ostatní kontext možné, pak rychlejší snížení imunosuprese (netýká se pacientů s aplastickou anémií, kde je naopak doporučováno její zvýšení)
- podání DLI (vzhledem k riziku rozvoje GVHD nutné důkladné zhodnocení přínosu a rizika)
- podání „boostu“ selektovaných CD 34+ buněk (doporučeno nejdříve po 2-3 měsících neúčinnosti ostatních opatření)
- druhá alogenní transplantace krvinek
  - publikované výsledky jednoznačně nepreferují podání štěpu od původního nebo jiného dárce (včetně haploidentických)
  - stejné výsledky při použití PBPC či kostní dřeně
  - *in vivo* T buněčná deplece za použití ATG či alemtuzumabu
  - aplikace přípravného režimu je nezbytná
  - potransplantační imunosuprese - protokoly s kalcineurinovými inhibitory

### 19.7.2.3. Špatná funkce štěpu

- **Definice:** Cytopenie s přetrvávající závislostí příjemce na transfuzích erytrocytů a/nebo trombocytů a/nebo nutností aplikace růstových faktorů. Cytopenie není způsobena selháním štěpu s významnějším poklesem dárcovského buněčného chimérizmu, relapsem základního onemocnění, infekcí nebo lékovou toxicitou.
- **Rizikové faktory:** transplantace pro myeloproliferativní onemocnění, splenomegalie, peritransplantacně syndrom sinusoidální obstrukce/venookluzivní choroby (sinusoidal obstruction syndrome/venoocclusive disease; SOS/VOD) jater, v potransplantačním období infekce, GVHD, myelotoxická medikace
- **Preventivní opatření:** optimální výběr pacientů, zvážení splenektomie před HSCT, důsledná terapie výše uvedených komorbidit, maximální omezení potenciálně myelotoxických inzultů
- **Terapeutická opatření:**
  - podání G-CSF ± eltrombopag
  - léčba GVHD
  - léčba infekcí
  - vysazení myelotoxické medikace
  - podání „boostu“ selektovaných CD 34+ buněk



### 19.7.3. Nemoc z reakce štěpu proti hostiteli

#### 19.7.3.1. Profylaxe

Profylaxe GVHD vychází z mezinárodních doporučení a měla by vždy zahrnovat alespoň dvojkombinaci imunosupresiv:

- kalcineurinového inhibitoru (CNI) - cyklosporinu A (CyA), takrolimu (TAC)
- antimetabolitu methotrexátu (MTX), mykofenolát mofetilu (MMF)

V řadě případů je indikováno přidání i třetího imunosupresivního přípravku, který tlumí aktivitu alogenních, ale i autologních T lymfocytů:

- polyklonálního králičího imunoglobulinu proti lidským T lymfocytům - anti-T lymfocytárního globulinu (ATLG, Grafalon®), antithymocytárního globulinu (ATG, Thymoglobuline®)
- potransplantačního cyklofosfamidu (ptCy)

Složení imunosuprese u konkrétního pacienta závisí na individuálním posouzení rizika rozvoje GVHD a relapsu základního onemocnění, typu dárce, přípravném režimu, zvyklostech a zkušenostech transplantačního centra.

**Tabulka 19.7.3. Obvyklé dávkování imunosupresiv**

	<b>jednotlivá dávka</b>	<b>režim podávání</b>
<b>CyA</b>	3 mg/kg i.v.	denně (možno ve dvou dávkách) ode dne -1, event. později u haploidentické transplantace
<b>TAC</b>	0,02-0,03 mg/kg i.v.	denně ode dne 0, event. +1
<b>MTX</b>	15/10 mg/m <sup>2</sup> i.v.	celkem 3-4x: den +1, +3, +6, event. +11
<b>MMF</b>	15 mg/kg i.v.	2x denně ode dne 0, event. +1
<b>ATLG (Grafalon®)</b>	10-40 mg/kg i.v.	celkem 3x: den -3, -2, -1
<b>ATG (Thymoglobuline®)</b>	1,5-2,5 mg/kg i.v.	celkem 3-4x: den -3, -2, -1, event. -4
<b>ptCy</b>	50 mg/kg i.v.	celkem 1-2x: den +3, event. +4 nebo +5

#### 19.7.3.2. Léčba GVHD

##### Léčba akutní GVHD

Akutní GVHD je jednou z nejčastějších příčin časně morbidity a mortality po alogenní HSCT. Její léčba vyplývá z rozsahu postižení. Akutní GVHD s celkovým stupněm I (kožní postižení) je zpravidla léčená lokálními steroidy ve formě masť nebo emulzí. Nebyl prokázán efekt časně systémové léčby. Léčba vyšších stupňů již vyžaduje systémovou léčbu. Základem léčby 1. linie zůstávají vysoké dávky metylprednisolonu (nebo jeho ekvivalentu), obvykle 2 mg/kg/den 7-14 dnů, následně se dávka postupně snižuje. Pacienti s mírnou GVHD horní části trávicího traktu nebo izolovaným kožním postižením mohou zahájit léčbu nižšími dávkami methylprednisolonu

(0,5-1 mg/kg/den) doplněnou lokální aplikací kortikosteroidů ve formě mastí nebo nevstřebatelných perorálních preparátů (např. budesonid, beclomethason). Obecně je primární léčbou kortikosteroidy dosahováno odpovědi u 40-50 % pacientů. Selhání této léčby je definováno jako progrese nebo nedostatečný ústup projevů akutní GVHD do 3-5, resp. 7-14 dnů, event. jejich recidiva po snížení dávky kortikosteroidů (závislost na kortikosteroidech). Léčebných přístupů druhé linie je řada a volba obvykle vyplývá z individuálního posouzení každého případu refrakterní/rekurentní akutní GVHD.

*Možné přístupy v léčbě steroid refrakterní akutní GVHD:*

- **Ruxolitinib** je selektivní inhibitor kináz JAK-1/2. Do léčby akutní GVHD byl schválen na základě výsledků studií REACH-1, REACH-2 a v současnosti je v druholiniové léčbě jednoznačně preferován.
- **Extrakorporální fotoforéza (ECP)**. Principem tohoto léčebného přístupu je imunomodulace. Výkon lze provádět v „on-line“ nebo „off-line“ režimu minimálně 2x týdně.
- **Nízké dávky MTX** (5 mg/m<sup>2</sup>) s využitím imunosupresivního účinku.
- **Protilátky ovlivňující T lymfocyty**, ať již přímo jejich deplecí nebo ovlivněním jejich funkce (ATG, alemtuzumab, daclizumab, etanercept, infliximab aj.).
- **Aplikace MSC**, které rovněž působí imunomodulačně. Při výběru dárce MSC není nutná HLA shoda s příjemcem.
- **Fekální mikrobiální transplantace** může být použita v léčbě steroid rezistentní akutní GVHD střeva. Principem je imunomodulace při normalizaci střevního mikrobiomu pacienta.
- **Monoklonálních protilátky** (vedolizumab, itolizumab, natalizumab, neihulizumab aj.) a další **kinázové inhibitory** (např. belumosudil) mohou být využity v rámci komplexní terapie refrakterní akutní GVHD.

### **Léčba chronické GVHD**

Chronická reakce GVHD je potenciálně závažnou komplikací postihující 30-70 % pacientů podstupujících alogenní HSCT. Systémová imunosupresivní léčba je indikována v závislosti na rozsahu a intenzitě jejích projevů (NIH kritéria). Současně je třeba individuálně zvažovat i riziko relapsu/progrese základního onemocnění. Standardní léčbou první linie je systémová kortikoterapie s dosažením odpovědi u cca 40-60 % nemocných. Léčebná odpověď by měla být hodnocena po 8 týdnech (po 3-6 měsících v případech hluboké kožní sklerózy). Následné

vysazování kortikosteroidů by mělo probíhat postupně. Zařazením dalších imunosupresiv lze umožnit časnou redukci a vysazení kortikoterapie, a tak snížit její závažné nežádoucí účinky. Jako steroid-refrakterní je označována chronická GVHD progredující na dávce prednisonu  $\geq 1$  mg/kg/den aplikované 1-2 týdny, přetrvávající na dávce prednisonu  $\geq 0,5$  mg/kg/den podávané 1-2 měsíce nebo recidivující po deeskalaci dávky prednisonu  $< 0,25$  mg/kg/den. V takových případech je indikována léčba 2. linie. Často devastující následky dlouhodobé kortikoterapie lze eliminovat zařazením léků druhé linie již do samotné primární léčby těžkých forem chronické GVHD. Výběr léčby 2. linie závisí na řadě faktorů a je vysoce individuální, stejně jako její dávkování a délka aplikace, event. i její další změna.

*Možné přístupy v léčbě steroid-refrakterní chronické GVHD:*

- **CNI** (TAC, CyA)
- **ECP**
- **BTK-inhibitory** (Ibrutinib, Acalabrutinib)
- **mTOR inhibitory** (Sirolimus, Everolimus)
- **JAK-inhibitory** (Ruxolitinib, Itacitinib)
- **proteazomové inhibitory** (Bortezomib)
- **tyrosin-kinázové inhibitory** (Imatinib)
- **purinová analoga a antimetabolity** (Pentostatin, Azathioprin, MTX)
- **monoklonální protilátky** - anti-CD20 (Rituximab), anti-CD52 (Alemtuzumab), anti-TNF (Etanercept)
- **FAM protokol** (Flutikazon, Azitromycin, Montelukast) v případě plicního postižení
- **ROCK2-inhibitory** (Belumosudil)
- **léky s jiným mechanismem účinku** (Mykofenolát mofetil, Hydroxychlorochin, Thalidomid, Abatacept, retinoidy)
- **celotělové ozáření lymfatických uzlin**
- **buněčná terapie** (MSC, dárcovské TREG lymfocyty)

Systémovou terapii chronické GVHD doplňuje lokální léčba (kortikoidní masti a krémy, lokální aplikace CNI, sérové oční kapky aj.). Nedílnou součástí komplexního léčebného přístupu je individualizovaná podpůrná péče.

#### **19.7.4. Syndrom sinusoidální obstrukce/venookluzivní choroba jater**

- SOS/VOD je vzácnou komplikací alogenní, méně často autologní HSCT.

- Projevuje se ikterem, bolestivou hepatomegalií, portální hypertenzí, retencí tekutin, ascitem, renální insuficiencí a v těžkých případech multiorgánovou dysfunkcí nebo selháním.
- Incidence SOS/VOD je cca 5-15 %.
- Rizikové faktory pro rozvoj SOS/VOD uvádí **Tabulka 19.7.4**.

**Tabulka 19.7.4 Rizikové faktory pro rozvoj SOS/VOD (podle EBMT 2023)**

<b>Rizikové faktory pro rozvoj SOS/VOD u dospělých</b>
<b>Nemodifikovatelné faktory</b>
Vyšší věk pacienta Žena užívající norethisteron Předchozí užití gemtuzumab ozogamicinu nebo inotuzumab ozogamicinu Bilirubin > 26 μmol/l Předchozí onemocnění jater: jaterní fibróza, cirhóza, aktivní virová hepatitida Zvýšené sérové transaminázy Druhá transplantace Pokročilé onemocnění (≥ CR2 nebo relaps) Skóre Karnofského pod 90 % Metabolický syndrom Hepatotoxické léky Přetížení železem (ferritin > 1000 μg/l) Radioterapie břicha nebo jater Primární imunodeficience Genetické faktory (polymorfismus GSTM1, alela C282Y, haplotyp MTHFR 677CC/1298CC)
<b>Modifikovatelné faktory</b>
<b>Přípravný režim:</b> ✓ Vysokodávkované (myeloablativní) režimy ✓ Perorální nebo vysoké dávky busulfanu ✓ Vysoké dávky treosulfanu ✓ Vysokodávkované režimy na bázi TBI (celotělové ozáření)
<b>Dárce:</b> ✓ Nepříbuzný dárce ✓ HLA neshoda
<b>Profylaxe GVHD:</b> ✓ Sirolimus + methotrexát + takrolimus ✓ Methotrexát + cyklosporin nebo takrolimus ✓ Transplantace bez deplece T lymfocytů
<b>Parenterální výživa</b>

#### 19.7.4.1. Diagnostika SOS/VOD

- Na základě doporučení EBMT 2023 lze diagnózu SOS/VOD stanovit jako pravděpodobnou, klinickou a prokázanou; podle potransplantačního časového intervalu manifestace rozdělit na klasický a pozdní (Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.).

- Podle závažnosti stavu se SOS/VOD dělí na mírný, střední, těžký a velmi těžký (**Tabulka 19.7.6**).
- Stanovení diagnózy SOS/VOD vychází u většiny nemocných z kombinace klinického nálezu (vývoj hmotnosti, bolestivá hepatomegalie), laboratorních (bilirubin, transaminázy) a paraklinických vyšetření (sonografie, elastografie). Jaterní biopsie (transjugulární) a invazivní měření tlaků v jaterních a portálních žilách jsou vyšetření zatížena vysokým rizikem krvácení a diagnóza je tedy stanovena na základě neinvazivních vyšetření jako „Klinický SOS/VOD“ (**Tabulka 19.7.5**).

**Tabulka 19.7.5. Diagnostická kritéria SOS/VOD (podle EBMT 2023)**

Kategorie	Popis
<b>Pravděpodobný SOS/VOD</b>	Musí být přítomna dvě z následujících kritérií: ✓ Bilirubin $\geq 34 \mu\text{mol/l}$ ✓ Bolestivá hepatomegalie ✓ Přírůstek hmotnosti $> 5 \%$ ✓ Ascites ✓ Ultrazvukový nebo elastografický nález podporující dg. SOS/VOD
<b>Klinický SOS/VOD</b>	Bilirubin $\geq 34 \mu\text{mol/l}$ a dvě z následujících kritérií musí být přítomny: ✓ Bolestivá hepatomegalie ✓ Přírůstek hmotnosti $> 5 \%$ ✓ Ascites
<b>Prokázaný SOS/VOD</b>	Histologický nebo hemodynamický průkaz (HVPG $\geq 10 \text{ mmHg}$ )
<b>Podle potransplantačního časového intervalu vzniku:</b>	
✓ v prvních 21 dnech po transplantaci = klasický SOS/VOD	
✓ po 21 dnech = pozdní SOS/VOD	

**Tabulka 19.7.6. Stupně SOS/VOD (podle EBMT 2023)**

	Mírný	Střední	Těžký	Velmi těžký - multiorgánová dysfunkce (MODS)
<b>Čas od prvních klinických příznaků</b>	$\geq 7$ dní	5-7 dní	$\leq 4$ dny	kdykoliv
<b>Bilirubin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	$\geq 34$ a $< 51$	$\geq 51$ a $< 85$	$\geq 85$ a $< 136$	$\geq 136$
<b>Dynamika vzestupu bilirubinu</b>			zdvojnásobení během 48 h	
<b>Transaminázy</b>	$\leq 2x$ norma	$> 2x$ a $\leq 5x$ norma	$> 5x$ a $\leq 8x$ norma	$> 8x$ norma
<b>Nárůst hmotnosti</b>			$\geq 5 \%$	$\geq 10 \%$
<b>Renální funkce (kreatinin)</b>		$< 1.5x$ vstupní hodnota před transplantací	$\geq 1.5x$ a $< 2x$ vstupní hodnota před transplantací	$\geq 2x$ vstupní hodnota před transplantací nebo

				diagnózou MODS
--	--	--	--	-------------------

*Pozn:* Pacient je řazen do nejtěžší kategorie, ve které splňuje 2 a více kritérií. V případě, že jsou přítomny dva nebo více rizikových faktorů pro rozvoj SOS/VOD (**Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**9.7.4), řadí se o stupeň závažnosti výše

#### 19.7.4.2. Prevence SOS/VOD

- Předtransplantační zhodnocení rizikových nemodifikovatelných a modifikovatelných faktorů a event. korigovat ty modifikovatelné, aby bylo riziko sníženo.
- Ursodeoxycholová kyselina 750 mg/den, resp. 10 mg/kg/den u dětí.

#### 19.7.4.3. Léčba SOS/VOD

- Podpůrná terapie s restrikcí tekutin, krystaloidů a za současného udržení intravaskulárního objemu (transfuze erymasy, korekce hypoalbuminémie aj.), vasopresory, diuretika, korekce koagulopatie, kontinuální dialýza, umělá plicní ventilace.
- Defibrotid u středně těžkých a těžkých forem SOS/VOD.

#### 19.7.5. Potransplantační trombotická mikroangiopatie

Potransplantační trombotická mikroangiopatie (transplantation-associated thrombotic microangiopathy; TA-TMA) je vzácnou, obvykle časnou komplikací HSCT. Etiologie TA-TMA není jednoznačná, roli hraje poškození endotelu a dysregulovaná aktivace komplementu. Na rozvoji TA-TMA se podílí toxicita přípravného režimu, podávání CNI a mTOR inhibitorů, infekce, zejména virové nebo akutní GVHD. Cílovými orgány TA-TMA jsou zejména ledviny a CNS, postižení však může být multiorgánové. Klinická manifestace může být pozvolná, ale i akutní s fulminantním průběhem.

##### 19.7.5.1. Diagnostika TA-TMA

- Průkaz mikropangiopatické hemolytické anémie (přítomnost schistocytů, elevace biochemických parametrů /intravaskulární/ hemolýzy - hemoglobinurie, vzestup LDH, volného hemoglobinu, postupně vzestup nekonjugovaného bilirubinu a pokles haptoglobinu v plazmě)
- Trombocytopenie
- Hypertenze
- Renální insuficience
- Proteinurie a/nebo hematurie
- Negativní Coombsův test

- Vyloučení TTP (deficit ADAMTS13)

#### **19.7.5.2. Prevence a sledování TA-TMA**

- monitorace krevního tlaku a včasná léčba hypertenze
- monitorace krevního obrazu, přítomnosti schistocytů, biochemických parametrů hemolýzy a renálních funkcí, poměru protein/kreatinin v moči
- monitorace a korekce hladin CNI

#### **19.7.5.3. Léčba TA-TMA**

Léčbu je nutno zahájit ihned s cílem zabránit ireverzibilnímu renálnímu selhání. Terapeutické intervence zahrnují:

- Agresivní léčba hypertenze
- Vysazení CNI a v případě nutnosti pokračování profylaxe/léčby GVHD zvolit alternativní imunosupresi, obvykle kombinaci kortikosteroidů a MMF. U pacientů s mírnými projevy TA-TMA při vysokých sérových hladinách CNI, lze stav řešit snížením jejich dávky.
- Léčba paralelně probíhající virové infekce (např. CMV).
- Léčba paralelně probíhající akutní GVHD (bez CNI).
- Aplikace eculizumabu, a to zejména u rychle se rozvíjejících nebo těžkých forem TA-TMA.

#### **19.7.6. Infekční komplikace**

##### **19.7.6.1. Bakteriální infekce**

Pro pacienty podstupující HSCT jsou platná obecná doporučení antibiotické (ATB) terapie. Empirická i cílená terapie jsou ovlivněny lokální epidemiologickou situací a rezistencí bakterií na ATB, riziky a klinickým stavem nemocného. Empiricky by měl být zvolen preparát s optimálním spektrem účinnosti, v adekvátní dávce s přihlédnutím k orgánovým funkcím, lékovým interakcím a toxicitě.

##### ***Profylaxe***

ATB profylaxe je podávána v souladu se zvyklostmi pracoviště a s ohledem na klinický stav a rizikovitost pacienta. Nejčastěji používanými preparáty v antibakteriální profylaxi během neutropenie jsou **ciprofloxacin** a **levofloxacin**. V pre- a peritransplantační bakteriální dekontaminaci trávicího traktu se uplatňuje lokálně působící **rifaximin**. Prevence infekcí opouzdřenými bakteriemi (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) by měla být zajištěna zejména u nemocných s chronickou GVHD a na

imunosupresivní terapii. Avšak z důvodu tzv. funkční asplenie mohou být fulminantním průběhem těchto infekcí několik let po alogenní HSCT ohroženi i pacienti s nekomplikovaným potransplantačním průběhem. V profylaxi pneumocystové pneumonie (*Pneumocystis jirovecii*) je podáván **cotrimoxazol**, v případě alergie **dapsone**, event. inhalačně **pentamidin**.

### **Léčba**

V případě úvodní a empirické ATB terapie jsou voleny preparáty se širokým spektrem účinku. Léčba vychází z klinického stavu nemocného a jeho individuálních rizik. Event. následná úprava se řídí vývojem stavu pacienta a kultivačními záchyty. Specifickou bakteriální infekcí je klostridiová kolitida (*Clostridium difficile*). V léčbě se primárně uplatňují **fidaxomicin** nebo **vancomycin** podávané p.o. U recidiv této infekce lze zvážit aplikaci monoklonální protilátky **bezlotoxumabu**, event. **fekální mikrobiální terapie**.

### **19.7.6.2. Mykotické infekce**

Incidence invazivních mykotických infekcí je po HSCT relativně častá. Rizikové je pro nemocné zejména časně potransplantační období provázené neutropenií a dále období po alogenní transplantaci mezi dnem +40 a dnem +100, kdy obvykle dochází k rozvoji akutní GVHD s intenzivní imunosupresivní léčbou, včetně kortikosteroidů. Po dni +100 pak provází vyšším riziko invazivní mykózy pacienty s chronickou GVHD. Diagnostika plísňových infekcí se opírá o jejich histopatologický průkaz v postižené tkáni (jistá diagnóza) a mikrobiologické metody, jak kultivační (různý biologický materiál, včetně tekutiny z bronchoalveolární laváže - BAL), tak nekultivační (sérologie - galaktomanan a  $\beta$ -D-glukan, PCR) (pravděpodobná diagnóza). U řady transplantovaných nemocných je biopsie postižené tkáně pro vysoké riziko komplikací kontraindikována, a i při negativních výstupech mikrobiologických vyšetření je zahajována systémová empirická léčba pro možnou diagnózu invazivní plísňové infekce (symptomy, výsledky zobrazovacích vyšetření, např. CT plic). Invazivní kvasinkové infekce, včetně kandidémie jsou obvykle diagnostikovány mikrobiologickými metodami. Senzitivita je však poměrně nízká a kultivace zdlouhavá. Automatizované kvalitativní metody zpracování hemokultur jsou rychlé a se 100 % negativní predikcí kandidémie, avšak detekují jen několik druhů z širokého spektra kvasinek. Antigen kvasinky *Cryptococcus neoformans* lze detekovat při meningeálním postižení s vysokou senzitivitou v likvoru. Infekce *Pneumocystis jirovecii* (řazeno mezi *Ascomycetes*, tzv. yeast-like fungi) způsobující atypické pneumonie mohou být prokázány imunofluorescenčně nebo PCR metodou v tekutině z BAL. Negativní výsledek v tekutině z BAL při vysoké senzitivě metody prakticky vylučuje pneumocystovou pneumonii (PCP).



## ***Profylaxe***

Je indikována u nemocných s vysoce rizikovou hematologickou malignitou, dlouhodobou neutropenií a po HSCT (po alogenní HSCT i dlouhodobě, zejména při rozvoji GVHD a aplikaci imunosupresiv).

**Fluconazol** - je primárně určen k profylaxi kvasinkových infekcí u pacientů s nízkým rizikem závažných systémových mykotických infekcí.

**Itrakonazol** - je účinný v prevenci kvasinkových infekcí i infekcí vláknitými houbami. V posledních letech byl nahrazen účinnějšími preparáty a z farmakokinetického hlediska stabilnějšími preparáty při p.o. aplikaci.

**Voriconazol** - je účinný v prevenci kvasinkových infekcí a infekcí vláknitými houbami rodu *Aspergillus*. Často je podává v sekundární prevenci.

**Posaconazol** - je účinný v prevenci kvasinkových infekcí i infekcí vláknitými houbami, včetně mukormykóz.

**Isavuconazol** - je podáván v sekundární profylaxi po předchozí léčbě infekcí způsobenými vláknitými houbami, včetně mukormykóz.

**Echinocandiny** - prevence kvasinkových a aspergilových infekcí během hospitalizace. Nevýhodou je intravenózní podávání, neovlivňuje však farmakokinetiku některých léků, zejména CNI v prevenci GVHD u nemocných po alogenní HSCT.

**Lipozomální a lipidové amfotericiny** - výhodou je široké antimykotické spektrum, avšak i tyto formy amfotericinu B mají nezanedbatelnou toxicitu. Jejich využití přichází v úvahu spíše v sekundární profylaxi, a to obvykle ve specifických případech.

**Inhalačně podaná lipidová forma amfotericinu** - ve specifických případech lze použít k profylaxi invazivních mykotických infekcí plic.

**Cotrimoxazol (TMP/SMX)** - profylaxe PCP, obvykle 6 měsíců po HSCT nebo po celou dobu podávání systémové imunosuprese.

**Dapson** - profylaxe PCP, pokud není možno podávat cotrimoxazol

**Pentamidin** - profylaxe PCP, pokud není možno podávat cotrimoxazol (inhalace dávky 300 mg co 3-4 týdny).

## ***Léčba***

**Fluconazol** - v současnosti je určen k léčbě pouze některých invazivních kvasinkových infekcí (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*).

**Voriconazol** - je indikován v léčbě invazivní aspergilózy, event. jiných citlivých mykotických, zejména kvasinkových infekcí.

**Posaconazol** - lze jej použít v léčbě citlivých invazivních mykotických infekcí způsobených vláknitými houbami, preferována ale bývají jiná širokospektrá antimykotika

**Isavuconazol** - je indikován v léčbě infekcí vláknitými houbami, zejména mukormykóz a aspergilózy.

**Echinocandiny** - jsou aplikovány v léčbě invazivní kandidózy, event. aspergilózy a lze je kombinovat s azolovým, či amfotericinovým antimykotikem.

**Lipozomální a lipidové amfotericiny** - lze je univerzálně využít v léčbě prakticky všech mykotických infekcí.

**Amfotericin B deoxycholát** - pro vysokou toxicitu a při dostupnosti lipozomálních a lipidových forem je v současnosti pro klinickou praxi obsolentním preparátem.

**Cotrimoxazol (TMP/SMX)** - léčba PCP (ve vysoké dávce 120 mg/kg/den i.v.).

**Clindamycin** - léčba PCP, pokud nelze podávat cotrimoxazol.

**Pentamidin** - léčba PCP (v dávce 3-4 mg/den i.v.), pokud nelze podávat cotrimoxazol.

### 19.7.5.3. Virové infekce

Virové infekce jsou infekčními komplikacemi HSCT s potenciálně závažným průběhem. Riziko jejich rozvoje s těžkým průběhem vyplývá z často dlouhodobě a významně alterované specifické imunity nemocných.

#### *Herpesviry*

**Herpes simplex virus (HSV)**. Klinicky manifestní potransplantační infekce nebo její reaktivace může být způsobena typem 1 nebo 2. Obvyklá je mukokutánní manifestace, méně časté je pak viscerální postižení (pneumonie, hepatitida, meningitida, encefalitida), avšak u těžce imunokompromitovaných jedinců je nutno s takovou diseminací počítat. Před HSCT by měly být u každého pacienta vyšetřeny anti-HSV protilátky a určen jeho sérostatus. Diagnóza bývá stanovena při typické manifestaci již klinicky, detekce virové DNA v odebraném biologickém materiálu pomocí PCR pak může být zásadní při primárně systémovém průběhu infekce s orgánovým postižením. V prevenci aktivace infekce je podáván acyklovir (3x denně

250 mg/m<sup>2</sup> i.v., 2x denně 5mg/kg i.v., 3x denně 200 mg p.o. až 2x denně 800 mg p.o.) nebo jeho deriváty, valacyklovir (2x denně 500 mg) či famcyklovir (2x denně 500 mg). V léčbě jsou používány stejné preparáty jako v profylaxi, avšak ve vyšších dávkách. Při pouze mukokutánní manifestaci je podáván 7-10 dnů acyklovir (5 mg/kg i.v. co 8 hodin, 5x denně 200-400 mg p.o.), valacyklovir nebo famcyklovir (2x denně 500 mg p.o.). Závažnější systémová viscerální infekce vyžaduje intravenózní léčbu acyklovirem (500 mg/m<sup>2</sup> nebo 10 mg/kg co 8 hodin) po dobu 14-21 dnů. V případech rezistence HSV na acyklovir, je indikována v druhé linii terapie foscarnetem nebo cidofoviem.

**Varicella-zoster virus (VZV).** Primární infekce po HSCT je relativně vzácná, zejména u dospělých pacientů, ale vzhledem k častému diseminovanému viscerálnímu postižení velmi závažná. Reaktivace manifestující se jako pásový opar je pro nemocné nepříjemnou komplikací s častými následnými neuralgiemi. Diagnóza je obvykle stanovena klinicky na základě typické kožní manifestace, která však nemusí být zřejmá při primární infekci s viscerálním postižením. Je proto nezbytné před HSCT vyšetřit anti-VZV sérostatus nemocného a při podezření na primoinfekci využít PCR metod k detekci virové DNA v odebraném biologickém materiálu (krev, resp. plazma, tělní tekutiny, biopsovaná tkáň). Prevence je u séropozitivních jedinců zajišťována stejnými preparáty, jako u HSV, a to aspoň 12 měsíců po HSCT. Nicméně délka podávání profylaxe by měla být posuzována individuálně s ohledem na potransplantační komplikace a aplikaci imunosupresivní léčby. K standardnímu očkování rekombinantní vakcínou po ukončení medikamentózní prevence stále není u nemocných po alogenní HSCT dostatek dat. Potransplantační očkování séronegativních pacientů (zejména dětí) atenuovanou vakcínou je blíže rozvedeno v podkapitole 19.8. V léčbě diseminované VZV infekce je aplikován acyklovir 500 mg/m<sup>2</sup> co 8 hodin i.v. Lokalizované formy pásového oparu lze řešit p.o. podáváním valacykloviru (3x denně 1000 mg), acykloviru (5x denně 800 mg u dospělých nebo 4x denně 20 mg/kg u dětí) nebo famcykloviru (3x denně 500 mg). Při rezistenci VZV na acyklovir a jeho deriváty, je stejně jako u HSV indikován foscarnet (2x denně 60 mg/kg i.v.) nebo cidofovir (1x týdně 5 mg/kg i.v. s hydratací a nefroprotekcí probenecidem).

**Epstein-Baarové virus (EBV).** Může být příčinou velmi závažných komplikací u nemocných po HSCT, ať již ve smyslu rozvoje agresivního lymfoproliferativního onemocnění (posttransplant lymphoproliferative disorder; PTLD) nebo těžkého orgánového postižení (encefalitis, pneumonie, hepatitis, enteritis). Tímto rizikem jsou zatíženi těžce imunokompromitovaní pacienti po alogenní HSCT od HLA inkompatibilního dárce, po UCBT a aplikované T depleci, ať již *in vivo* nebo *ex vivo*. Před HSCT by měl být znám EBV sérostatus

pacienta, pokud je transplantován alogenně, pak i jeho dárce. U rizikových nemocných je doporučen v časném potransplantačním období (do dne +100) pravidelný skríníng event. přítomnosti EBV DNA v krvi, resp. plazmě. Většina potransplantačních reaktivací EBV je klinicky inaparentních, avšak u rizikových nemocných s narůstajícím titrem EBV DNA by měla být zvážena preemptivní aplikace anti-CD20 protilátky, rituximabu. Léčba EBV-PTLD, včetně aplikace VSL je uvedena v kapitolách 15 a 21.

**Cytomegalovirus (CMV).** Potransplantační aktivace CMV může mít různé klinické projevy s postižením prakticky kteréhokoliv orgánu nebo systému. Nejobávanějšími komplikacemi jsou pneumonie a gastroenteritida. Častěji jsou postižení jedinci po alogenní HSCT. Riziko narůstá, pokud podstupují nepřibuzenskou HSCT a jako CMV séropozitivní jsou transplantováni od séronegativního dárce. Jakákoliv T deplece, rozvoj GVHD, navýšení imunosuprese, podávání kortikosteroidů dále zvyšují pravděpodobnost aktivace infekce a rozvoje CMV nemoci. Stanovení anti-CMV protilátek (IgM a IgG) u pacienta i dárce je předtransplantačním standardem. Nemocní po alogenní HSCT by měli být cca 1x týdně monitorováni PCR na přítomnost CMV DNA v krvi, resp. plazmě. Při rozvoji GVHD, potřebě navýšit imunosupresi, potvrzené reaktivaci CMV v předchozím období je monitoring indikován delší dobu po HSCT. Po autologních HSCT není rutinní monitorace CMV indikována. V rámci prevence by měli být CMV séronegativní příjemci transplantováni od CMV séronegativních dárců a měly by jim být podávány aspoň deleukotizované transfuzní přípravky (pokud je nelze zajistit od CMV séronegativních dárců). Medikamentózní profylaxi lze v současnosti u rizikových pacientů zajistit letermovirem (480 mg/den p.o., 240 mg/den p.o. při souběžném užívání CyA) standardně tři měsíce po HSCT. U nemocných s vysokým rizikem, dlouhodobě těžce imunokompromitovaných (GVHD, intenzivní imunosuprese, kortikosteroidy) by byla nejmíň tato prevence po delší dobu. Preemptivní léčba je indikována u klinicky inaparentní aktivace CMV infekce a lze ji aplikovat i ambulantně. Klinicky manifestní CMV nemoc s průkazem viru nejen v krvi (plazmě), ale i v postižené biopsované tkáni (sliznice trávicího traktu, játra) nebo biologickém materiálu (tekutina z BAL, likvor), a to imunohistochemicky (průkaz CMV antigenů), *in situ* hybridizací (ISH) v histologickém preparátu a PCR ve zpracovaném tkáňovém lyzátu (průkaz CMV DNA). Standardní léčbou CMV infekce je aplikace gancykloviru (i.v.) nebo valgancykloviru (p.o.), jejichž nevýhodou je myelotoxicita. Alternativami jsou foscarnet (i.v.), event. cidofovir (i.v.), avšak jejich nefrotoxicita je nezanedbatelná a ambulantní podávání prakticky vyloučeno. Transplantovaní nemocní s rekurentní/refrakterní CMV infekcí a/nebo nemožností podávat uvedená virostatika pro jejich

nepříjemnou toxicitu jsou indikováni k léčbě maribavirem, účinným anti-CMV virostatikem s bezpečnějším profilem z hlediska hematologické či orgánové toxicity. Vysoké dávky imunoglobulinů mohou být přínosem v léčbě CMV pneumonie. Možnosti buněčné terapie refrakterní CMV infekce VSL jsou uvedeny v kapitole 21. Délka léčby, ať již preemptivní nebo klinicky manifestní CMV nemoci je vysoce individuální a měla by zohlednit řadu faktorů ovlivňujících rekonstrukci a funkci imunitního systému pacienta.

**Humánní herpetický virus 6 (HHV-6).** Lze identifikovat dva subtypy, HHV-6A a HHV-6B, který má větší klinický význam. Primární infekce proběhne většinou v dětském věku (obvykle do tří let, tzv. šestá nemoc) a manifestuje se jako horečnaté onemocnění s rozvojem exantému. K oportunní reaktivaci dochází u těžce imunokompromitovaných nemocných. Nejobávanejší je encefalitida, ale klinické projevy mohou být různé, často s postižením více systémů (kůže - exantém/rash, kostní dřeň - zejména útlum megakaryopoese s trombopenií, plíce, játra, gastrointestinální trakt). Symptomy nemusí být specifické a mohou napodobovat nebo se překrývat s projevy akutní GVHD, a to zejména na kůži a v gastrointestinálním traktu. Serologické stanovení protilátek se v praxi nevyužívá, virovou DNA lze detekovat pomocí PCR metod v krvi (plazmě), ale také v jiném biologickém materiálu (likvor) nebo v biopsované tkáni. Je však třeba pamatovat i na možnou chromozomální integraci HHV-6, a to u jedinců s minimálními nebo žádnými klinickými symptomy a vysokou náloží HHV-6 DNA v krvi, která však nesouvisí s virovou replikací. V současnosti není aplikována žádná standardní profylaxe reaktivace HHV-6. V léčbě klinicky manifestní HHV-6 infekce, zejména encefalitidy, je indikován foscarnet nebo gancyklovir.

**Humánní herpetický virus 7 (HHV-7).** Detekce u nemocných po HSCT je raritní, s nejasným klinickým významem. Jsou referovány případy souběžné reaktivace s CMV. Virovou DNA je možno detekovat PCR. Léčba je zaměřena spíše na CMV, ne na HHV-7 infekci.

**Humánní herpetický virus 8 (HHV-8).** Je u imunokompromitovaných jedinců příčinou Kaposiho sarkomu, Castelmanovy choroby nebo primárního lymfomu ve výpotku (primary effusion lymphoma; PEL). Tyto komplikace jsou u pacientů po HSCT pozorovány vzácně. HHV-8 DNA lze detekovat PCR. Specifická antivirová profylaxe a léčba není aplikována. Uvedená nádorová onemocnění jsou pak léčena individuálně.

### ***Komunitní respirační virové infekce***

Hlavními původci těchto infekcí, obvykle se zvýšeným sezónním výskytem, jsou rinoviry, koronaviry, viry influenzy, parainfluenzy, metapneumonie (MPV), respirační syncyciální virus

(RSV), adenoviry. U velmi těžce imunokompromitovaných jedinců po HSCT může mortalita v souvislosti s těmito respiračními infekcemi dosahovat až 30 %. Diagnóza je potvrzena PCR vyšetřením odebraného biologického materiálu (výtěr z nosohltanu, sputum, tekutina z BAL) prokazujícím virovou DNA, resp. RNA u symptomatického pacienta, často za určité epidemiologické situace (influenza).

**Influenza.** Standardní profylaxí je vakcinace nemocného po HSCT v minimálním časovém odstupu 6 měsíců. V kratším časovém odstupu je v prevenci doporučena vakcinace blízkých osob pacienta, se kterými je v kontaktu. Léčba by měla být zahájena co nejdříve od začátku příznaků. Podávány jsou inhibitory neuraminidázy, oseltamivir a zanamivir, a to po dobu minimálně 5 dnů.

**RSV.** V rámci profylaxe této komunitní infekce lze zvážit vakcinaci, ale výsledky klinických studií zatím nejsou k dispozici. Pro těžce imunokompromitované transplantované pacienty je v léčbě RSV infekce možno aplikovat ribavirin, event. doplněný i.v. aplikací imunoglobulinů.

**Parainfluenza a MPV.** Specifická profylaxe u těchto infekcí není známa. Mortalita může být u těžších průběhů s postižením dolních dýchacích cest a plic srovnatelná s chřipkou a RSV infekcí. V léčbě je u rizikových nemocných podáván ribavirin.

### ***Adenoviry (ADV)***

ADV nejsou jen příčinou infekcí dýchacích cest, ale tyto DNA viry, kterých je identifikováno více než 100 typů, mohou postihovat různé tkáně, orgány a systémy se závažným klinickým průběhem. Infekce ADV nemají typický sezónní výskyt a po primární (exogenní infekce) nákaze mohou perzistovat v různých tkáních (tonzily, lymfatické uzliny), ve kterých při prohloubení imunodeficitu dojde k reaktivaci (endogenní, resp. oportunní infekce) a následně diseminaci. Vyšším rizikem jsou zatížení pacienti po alogenní HSCT od nepříbuzenského nebo haploidentického dárce, po UCBT, s *in vivo* nebo *ex vivo* T deplecí, rozvojem akutní GVHD stupně III a IV. ADV infekce je diagnostikována detekcí virové DNA v krvi (plazmě), event. jiném získaném biologickém materiálu, a to i v závislosti na klinické manifestaci a orgánovém postižení. Pravidelný skrínig ADV DNA v krvi (plazmě) je doporučován u nemocných s některým z uvedených rizikových faktorů, a to až do známek rekonstituce buněčné imunity, stabilního počtu CD3<sup>+</sup> buněk v krvi ( $> 0,3 \times 10^9/l$ ). Kromě izolace a přísných hygienických opatření bránících exogenní nákaze není aplikována žádná specifická farmakologická profylaxe. Jednoznačná standardní léčba ADV infekce nebyla doposud stanovena. Významná je redukce imunosuprese, pokud je to možné. Z virostatik je doporučena aplikace cidofoviru (5

mg/kg týdně po dobu tří týdnů, následně každý druhý týden) za adekvátní hydratace a nefroprotektce probenecidem. U nemocných s refrakterní infekcí lze zvážit podání VSL (kapitola 21).

### ***Coronavirus-2 způsobující těžký akutní respirační syndrom (SARS-CoV-2)***

Nemoc způsobená Coronavirem 2019 (COVID-19) byla u nemocných po HSCT v průběhu pandemie zatížena až 25 % mortalitou, většinou na respirační, resp. multiorgánové selhání. S vakcinací došlo k poklesu případů s fatálním vyústěním, nicméně řada pacientů může i po zvládnutí infekce trpět řadou chronických komplikací a potíží. Diagnóza je stanovena detekcí virové RNA PCR metodou z materiálu získaného výtěrem z nosohltanu. Antigenní test je relativně rychlou diagnostickou alternativou, avšak s nižší senzitivitou. Kromě hygienických a epidemiologických opatření je hlavním preventivním opatřením vakcinace se zahájením 3 až 6 měsíců po HSCT. Pokud je vakcinace kontraindikována nebo lze předpokládat, že bude neúčinná (imunosupresiva, aktivní GVHD aj.), mohou být v prevenci aplikovány anti-Spike monoklonální protilátky, a to jak pre-, tak postexpozičně. V terapii nemocných jsou podávána virostatika p.o. (nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir) nebo i.v. (remdesivir), doplnit lze i anti-Spike monoklonální protilátku. Při středně těžkém nebo těžkém průběhu je nezbytné potlačení těžké systémové autoinflamatorní reakce aplikací kortikosteroidů (dexamethason), anti-IL6R (tocilizumab), anti-IL1R (anakinra). Nezbytná je adekvátní podpurná péče.

### ***Polyomaviry***

Z hlediska klinické praxe mají u nemocných po HSCT význam zejména dva poliomaviry, BK virus (BKV) a JC virus (JCV).

**BKV.** Je považován za hlavní příčinu většiny potransplantačních hemorhagických cystitid. Diagnóza je u pacientů s typickými klinickými projevy (dysurie, makroskopická hematurie různé intenzity) potvrzena (PCR) vysokou náloží BKV DNA v moči (často  $> 10^7$  kopií/ml) a obvykle i v krvi, resp. plazmě. Specifická profylaxe není známa. Aktivace BKV s rozvojem hemorhagické cystitidy je oportunní infekcí postihující transplantované nemocné s těžkou a protrahovanou alterací adaptivní specifické imunity (T deplece, GVHD, kombinovaná imunosuprese, kortikosteroidy). V léčbě je podáván cidofovir, v indukci 5 mg/kg 1x týdně i.v., s nefroprotekcí probenecidem, adekvátní hydratací, event. forsírovanou diurézou. Svízelná může být léčba u jedinců s renální insuficiencí. Pokud to situace a stav nemocného umožňuje, měla by být součástí komplexního přístupu i redukce imunosuprese a event. aplikace VSL (kapitola 21).

**JCV.** Reaktivace tohoto neurotropního polyomaviru je dalším příkladem oportunní virové infekce postihující těžce imunokompromitované jedince. Naštěstí je velmi závažná klinická manifestace s rozvojem progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) a obvykle infaustním průběhem relativně vzácná. Diagnóza PML je potvrzena PCR detekcí v likvoru nemocného. Je možné stanovit pravděpodobnou diagnózu této infekce na základě dalších dvou kritérií, neurologických příznaků a výsledků zobrazovacích vyšetření (MRI mozku), avšak s ohledem i na jiné možné potransplantační oportunní neuroinfekce je na místě opatrnost a komplexní vyhodnocení všech výsledků dostupných vyšetření. Specifická profylaxe aktivace této infekce ani její standardní léčba zatím nejsou známy. Redukce imunoprese s rekonstitucí specifické imunity není obvykle přístupem dostatečně rychlým, aby zabránil fatálnímu vyústění PML. Byly referovány ojedinělé úspěchy aplikace VSL.

#### **19.7.6.4. Jiné závažné infekce**

Incidence závažných infekcí po HSCT se podle jednotlivých patogenů obvykle pohybují pod 1%. Jako příklady jsou uvedeny *toxoplazmóza* a *mykobakteriózy*.

##### ***Toxoplazmóza***

Je systémovou parazitární infekcí. Rizikem jsou zatížení séropozitivní (detekce IgG protilátek) nemocní s těžkou alterací specifické imunity, T lymfocytopenií a hodnotami CD4+ buněk v krvi  $< 0,2 \times 10^9/l$ . Systémová infekce *Toxoplasma gondii* by měla být zvažována u pacientů s neurologickými (CNS postižení - tzv. prstenčité léze v bílé hmotě dle MRI vyšetření), plicními (pneumonitis - vyšetření CT) a kardiálními (myokarditis - vyšetření echokardiografické a/nebo MRI) symptomy. Symptomy infekce dýchacích cest (atypická pneumonie) nebo kožní projevy ve smyslu nespecifické dermatitidy, vyrážky, exantému, rashe mohou neurologickou manifestaci toxoplazmózy předcházet o několik týdnů. Jistá diagnóza vychází z histologického průkazu parazitů v postižené tkáni. Pravděpodobná diagnóza se opírá o detekci protozoární DNA (PCR metody) v krvi, mozkomíšním moku, výpotku, tekutině získané z bronchoalveolární laváže (BAL) nebo bioptované postižené tkáni. Možná diagnóza je postavena na abnormálních nálezech uvedených zobrazovacích vyšetření u symptomatických a pro rozvoj této infekce rizikových nemocných. Léčbu a prevenci shrnuje **Tabulka 19.7.7**. Indukční léčba by měla trvat minimálně 6-8 týdnů a odvíjí se od závažnosti infekce (CNS postižení) a imunodeficitu, včetně intenzity nezbytné imunopresivní léčby. Ta by měla být zohledněna také v profylaxi.

#### **Tabulka 19.7.7. Léčba a prevence toxoplazmózy u nemocných po HSCT**



<b>LÉČBA</b>	
<b>Preparát</b>	<b>Dávkování</b>
<b>pyrimethamin</b> + <b>sulfadiazin</b> nebo <b>cotrimoxazol (TMP/SMX)</b> - alternativa při nedostupnosti sulfadiazinu nebo <b>clindamycin</b> - alternativa, pokud jsou sulfonamidy kontraindikovány	první den 200 mg p.o., dále 50-100 mg/den p.o.*  1,0-1,5 g p.o. 3-4x denně  960 mg i.v. nebo p.o. 2x denně  1200-2400 mg/den i.v. nebo p.o.
** nezbytná suplementace kyseliny folinové (leucovorin nebo calcium folinát v dávce 15 mg/den i.v. nebo p.o.) během indukční léčby	
<b>PREVENCE</b>	
<b>Preparát</b>	<b>Dávkování</b>
<b>cotrimoxazol (TMP/SMX)</b>     nebo <b>dapson</b> - alternativa, pokud je cotrimoxazol kontraindikován nebo <b>pyrimethamin</b> - alternativa, pokud jsou cotrimoxazol a dapson kontraindikovány (nebo nedostupné)	960 mg/den p.o. nebo iv - 4x týdně nebo 2x 960 mg/den p.o. nebo i.v. - 3x týdně nebo 480 mg/den p.o. nebo iv - 5x týdně  100 mg/den p.o.  25 mg/den p.o. - 3x týdně

### **Mykobakteriózy**

**Tuberkulóza (TBC)** TBC není oportunní infekcí, přesto však může dojít k nákaze v potransplantačním období nebo je pacient transplantován časně po rizikovém kontaktu. Nenápadně či asymptomaticky mohou probíhat zejména mimoplicní formy TBC a k rychlé progresi infekce dojde až po HSCT. Díky imunodeficitu infekce probíhá rychleji a často fulminantně. Nejčastějším mimoplicním postižením je meningitida. Diagnózu lze stanovit detekcí *Mycobacterium tuberculosis* mikroskopicky, resp. kulturačně v odebraném biologickém materiálu (sputum, tekutina z BAL, výpotky, mozkomíšní mok), výjimečně histologickým vyšetřením bioptované postižené tkáně. V současnosti je využívána senzitivní PCR detekce specifické mykobakteriální DNA. Vyšetření quantiferonu v séru je u nemocných časně po HSCT s imunodeficitem a častou T lymfocytopenií nespolehlivé. Léčba TBC by měla být zahájena bezprostředně po stanovení diagnózy, a to na základě konzultace a doporučení pneumologa-ftizeologa. Se specialistou je nezbytné rovněž konzultovat TBC profylaxi u

nemocných, kteří podstoupili nebo mají podstoupit HSCT a mají: 1) v anamnéze kontakt s aktivní TBC nebo 2) zvýšenou hladinu quantiferonu (nebyli však v minulosti pro TBC léčeni) a event. abnormality na RTG (nebo CT) plic.

**Atypické mykobakteriόzy.** Na rozdíl od TBC jsou atypické mykobakteriόzy u imunokompromitovaných pacientů obvykle oportunními infekcemi. U nemocných po HSCT jsou nejčastěji popisovány společné infekce *M. avium* a *M. intracellulare* (*M. avium-intracellulare komplex*) způsobující obvykle plicní postižení, dále infekce *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. xenopi* a *M. kansasii* spojené často s katetrovými a kožními infekcemi, ale dochází i k diseminaci do jiných orgánů a tkání. Vyššímu riziku jsou vystaveni zejména pacienti s rozvojem chronické GVHD a na léčbě kortikosteroidy. Diagnόzu lze stanovit mikroskopickým a kulturačním průkazem acidorezistentních mykobakterií v odebraném biologickém materiálu (sputum, tekutina z BAL, výpotky), histologickým vyšetřením postižené tkáně, rychleji při využití specifických PCR metod. Léčba atypických mykobakteriόz by měla být rovněž konzultována s pneumologem-ftizeologem. Do definitivního stanovení diagnόzy a vyjádření specialisty k specifické léčbě může být nemocný kryt makrolidovými antibiotiky (klaritromycin), event. v kombinaci s chinolony (levofloxacin, moxifloxacin). Odstranění centrálního žilního či jiného katetru je nezbytné, ať již při průkazu nebo podezření na jeho mykobakteriální kolonizaci. Při včasné stanovení diagnόzy a adekvátní terapii je prognόza nemocných příznivá. V současnosti se po HSCT neuplatňuje žádný specifický skrínig nebo prevence atypických mykobakteriόz.

#### **19.7.7. Aplikace imunoglobulinů**

Na základě výsledků studií a metaanalýz byla vytvořena tato základní doporučení pro aplikaci imunoglobulinů:

- transplantovaným pro imunodeficit spojené s hypofunkcí B lymfocytů
- po UCBT
- po nepříbuzenské alogenní HSCT a s přetrvávající hladinou IgG < 4.0 g/l
- po jakémkoliv typu HSCT, s přetrvávající hladinou IgG < 4.0 g/l a rekurentními, zejména sinobronchiálními infekty
- s aktivní GVHD vyžadující imunosupresivní léčbu
- s chronickou GVHD a rekurentními, zejména sinobronchiálními infekty

Suplementace imunoglobulinů může být intravenózní (IVIG) nebo subkutánní (SCIG). IVIG jsou obvykle aplikovány co 3-4 týdny v dávce 300-500 mg/kg. Podávání SCIG v dávce 75-100

mg/kg týdně má méně nežádoucích reakcí, hladiny IgG jsou stabilnější a většina pacientů je aplikuje doma.

### 19.7.8. Relaps základního onemocnění po HSCT (prevence, léčebné přístupy)

Přestože jsou HSCT intenzivní a účinnou léčbou řady hematologických malignit, zůstává relaps základního onemocnění jednou z hlavních příčin jejich neúspěšnosti. Jeho následná léčba a její výsledek jsou ovlivněny řadou faktorů: 1) typem základního onemocnění, včetně biologických prognostických znaků, 2) včasnou detekcí relapsu a zahájením léčby, 3) možností aplikovat cílenou či biologickou léčbu, 4) dostupností dárcovských lymfocytů, event. další typů buněčné terapie, 5) celkovým stavem pacienta a jeho schopností zvládnout další léčbu. U některých vysoce rizikových základních onemocnění se využívají prevence relapsu, a to jak farmakologická, tak imunomodulační.

#### *Monitorace residuální choroby*

Je zásadní pro včasnou terapeutickou intervenci, ať již je to vysazení imunosuprese, podání chemoterapie, imunomodulační nebo specifické biologické léčby. Monitorace je individualizovaná podle rizikovosti onemocnění, exprese specifických antigenních znaků na povrchu nádorových buněk nebo charakteristických genetických mutací. **Tabulka 19.7.8.** uvádí příklady potransplantační monitorace minimální zbytkové choroby (minimal residual disease; MRD) u akutních leukémií.

**Tabulka 19.7.8. Navržená minimální monitorace MRD po HSCT pro akutní leukémie**

	MRD v krvi	MRD ve dřeni	buněčný chimérismus v krvi	buněčný chimérismus ve dřeni
<b>AML standardního rizika, HSCT v remisi</b>	první rok co měsíc, další dva roky co tři měsíce	3., 6. a 12. měsíc, další dva roky jednou ročně	první rok co měsíc, další dva roky co tři měsíce	3., 6. a 12. měsíc, další dva roky jednou ročně
<b>AML vysokého rizika a/nebo HSCT s MRD</b>	první rok co měsíc, další tři roky co dva měsíce	dva roky co tři měsíce, další rok co šest měsíců	první rok co měsíc, další tři roky co dva měsíce	dva roky co tři měsíce, další rok co šest měsíců
<b>ALL, HSCT v molekulární remisi</b>	jen pokud není vyšetřena dřev	3., 6. a 12. měsíc, další dva roky jednou ročně	první rok co měsíc, další dva roky co tři měsíce	3., 6. a 12. měsíc, další dva roky jednou ročně
<b>ALL, HSCT s MRD</b>	jen pokud není vyšetřena dřev	dva roky co tři měsíce, další rok co šest měsíců	první rok co měsíc, další tři roky co dva měsíce	dva roky co tři měsíce, další rok co šest měsíců

## **AML a MDS**

- Vysoce rizikové MDS a AML mohou být po alogenní HSCT indikovány k **profylaktické aplikaci DLI**.
- Při léčbě relapsu je na místě zohlednění časového odstupu od HSCT a event. dostupnosti cílené léčby. Kromě intenzivní chemoterapie, kterou nelze pro potenciální toxicitu vždy aplikovat, jsou možné tyto přístupy:
  - **Gilteritinib** je tyrosinkinázový inhibitor používaný u AML s FLT3-ITD mutací. Při řešení potransplantačního relapsu je vhodná jeho kombinace s DLI. Pro navození remise byl gilteritinib opakovaně využit jak v monoterapii, tak v kombinacích s azacytidinem nebo venetoclaxem.
  - **Ivosidenib**, inhibitor izocitrát dehydrogenázy (IDH) 1 lze využít v cílené léčbě relapsu AML nebo MDS s mutací genu IDH-1.
  - **Azacytidin** je preparát ze skupiny hypometylačních látek. Vzhledem k relativně nízké toxicitě je dobře tolerován i v potransplantační léčbě, kdy aplikace intenzivní chemoterapie může být problematická. Jeho kombinace s DLI je bezpečná a povšechně užívaná.
  - **Venetoclax** je standardně používaným lékem v kombinaci s hypometylačními látkami k indukční terapii u nemocných, kteří nejsou indikováni k intenzivní chemoterapii. Při terapii relapsu po alogenní HSCT může být s výhodou kombinováni s dalšími preparáty (azacytidin, gilteritinib apod.).
- **Intenzivní chemoterapie** kombinující cytosinarabinosid s antracyklinem, např. Flalda, nebo HAM a s následnou aplikací DLI, může navodit remisi onemocnění, ale je obvykle provázena vysokou toxicitou.
- **Další alogenní HSCT** je léčebnou možností, avšak provázenou vyšším výskytem peri- a potransplantačních komplikací. V řadě případů je optimální konsolidací dosažené nové remise onemocnění.
- K **buněčné terapii**, resp. **adoptivní imunoterapii** je řazena aplikace DLI a obecně je základním postupem léčby potransplantačního relapsu základního onemocnění (nejen AML a MDS) po alogenní HSCT. DLI je možno využít i v profylaktickém a preemptivním modu. Hlavním rizikem této léčby zůstává rozvoj GVHD.

## **ALL**

- Úspěšnost terapie relapsu ALL po alogenní HSCT se opět odvíjí od možnosti monitorace molekulárních markerů a detekce relativně nízké leukemické nálože.
- Díky **cílené léčbě** se zvýšila možnost zasáhnout u relabujících ALL:
  - **Tyrozinkinázové inhibitory (TKI)** jsou léky první volby u BCR/ABL pozitivního onemocnění. Jejich použití je indikováno již při první pozitivní potransplantační detekci. Dasatinib proniká přes hematoencefalickou bariéru (nemocní s CNS postižením), při manifestním hematologickém relapsu jsou TKI kombinovány s další léčbou.
  - Bispecifická protilátka **blinatumomab** a monoklonální protilátka s navázaným toxinem **inotuzumab ozogamycin** jsou léky volby relapsů dalších B-ALL.
  - **Nelarabin** je možno je použít v terapii relapsu T-ALL.
- **Buněčná terapie a adoptivní imunoterapie** je zastoupena:
  - **CAR-T buňkami**, jejichž podání je zavedeným postupem u relabujících B-ALL.
  - **DLI**, jejichž efektivita je u ALL stále diskutována. Své místo mají v léčbě relapsu, pokud jsou kombinovány s antileukemickou cytoredukcí, ať již cílenou biologickou léčbou nebo intenzivní chemoterapií.
- **Intenzivní chemoterapii** s následným podáním DLI lze využít u ALL podobně jako u AML, avšak efektivita může být při vysoké toxicitě nižší.
- **Další alogenní HSCT** je léčebnou možností i u relabujících ALL, avšak opět s vysokým rizikem peri- a potransplantačních komplikací.

## **CML**

Léčba relapsu po HSCT je založena zejména na podávání **TKI** spolu s **DLI** za pečlivé molekulární monitorace MRD. Je možné zvážit také léčbu interferonem alfa, který mj. potencuje účinnost adoptivní imunoterapie, avšak s vyšším rizikem rozvoje GVHD.

### **Myeloproliferativní onemocnění**

Úspěšnost postupu zvoleného v případech potransplantačních relapsů vychází především z biologického chování onemocnění. Blasticky akcelerované myeloproliferace jsou řešitelné velmi obtížně (použití postupů jako u AML, většinou s intenzivní chemoterapií). V případech relapsů onemocnění v chronické fázi bývá nejvýhodnějším řešením další HSCT. DLI mají své místo v případech, kdy nepřevažuje autologní příjemcův buněčný chimérismus.

## ***Maligní lymfoproliferace***

Neexistuje univerzální přístup. Léčbu je třeba volit individuálně. Podle typu lymfoproliferace lze v současnosti využít chemoterapii, buněčnou terapii (CAR-T buňky, DLI), bispecifické protilátky, imunokonjugáty tvořené monoklonální protilátkou s navázaným toxinem.

### **19.7.9. Sledování po transplantaci krvetvorných buněk**

Pacienti po HSCT mají vyšší riziko zdravotních komplikací. Je proto velmi důležité, aby byli pravidelně sledováni. Doporučení pro potransplantační sledování po autologní, resp. alogenní HSCT jsou uvedena v **Tabulce 19.7.9. a 19.7.10.**

#### **19.7.9. Sledování a monitorace po autologní HSCT**

	<b>kontroly a doporučená vyšetření</b>
<b>do dne +100</b>	kontroly co 1-3 týdny - klinické, základní hematologické a biochemické laboratorní vyšetření, specifická vyšetření podle typu základního onemocnění
<b>den +100</b>	přešetření základního onemocnění (volba zobrazovacích a laboratorních vyšetření podle typu onemocnění)
<b>po dni +100 (dlouhodobě)</b>	kontroly 2x ročně po dvou let, poté 1x ročně dlouhodobě, vyšetření zaměřená na detekci relapsu/progrese základního onemocnění po dobu minimálně pěti let dlouhodobě vyšetření zaměřená na detekci pozdní orgánové toxicity, včetně následných nádorových onemocnění

#### **19.7.10. Sledování a monitorace po alogenní HSCT**

	<b>kontroly a doporučená vyšetření</b>
<b>do dne +100</b>	1. měsíc pravidelné kontroly 1x týdně 2. - 3. měsíc kontroly 1x za 1-2 týdny <i>v rámci kontrol:</i> - klinické vyšetření se zaměřením na projevy infekce a GVHD - laboratorní vyšetření: KO, včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů, počtu retikulocytů a event. schistocytů, biochemie, včetně renálních parametrů, jaterních testů a hladiny imunosupresiv (CNI), CMV-PCR (event. EBV-PCR) v plné krvi nebo plazmě - tato vyšetření by měla být provedena při každé kontrole v tomto potransplantačním období - vyšetření buněčného chimérizmu v periferní krvi - v tomto období minimálně 1x měsíčně - komplexní vyšetření kostní dřeně, včetně buněčného chimérizmu, MRD, a to standardně měsíc po HSCT (jinak v závislosti na základním onemocnění a funkci štěpu)
<b>den +100</b>	přešetření základního onemocnění, včetně vyšetření kostní dřeně, buněčného chimérizmu, MRD, zobrazovacích vyšetření - podle základního onemocnění
<b>po dni +100 (dlouhodobě)</b>	kontroly v transplantačním centru minimálně co 3 měsíce do konce 1. roku, co 3-6 měsíců v průběhu 2. roku po HSCT, dále 1-2x ročně (jinak podle vývoje stavu, potransplantačních komplikací aj.)

	<p><i>v rámci kontrol:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klinické vyšetření se zaměřením na projevy GVHD (diagnostika a skórování podle NIH konsenzu), progresi nebo relaps základního onemocnění</li> <li>- laboratorní vyšetření: KO, včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů a počtu retikulocytů, biochemie, včetně renálních parametrů, jaterních testů a event. hladiny imunopresiv (CNI), vyšetření chimérizmu, event. MRD</li> </ul> <p>endokrinologický screening  vyšetření zaměřená na detekci pozdní orgánové toxicity, včetně následných nádorových onemocnění</p>
--	--

## 19.8. Vakcinace pacientů po transplantaci krvetvorných buněk

Společným rysem postransplantačního období je početní i funkční insuficience T a B lymfocytů. Opětovné obnovení imunokompetence trvá měsíce a u některých pacientů je deficit imunity patrný i několik let po HSCT. Transplantovaní příjemci ztrácejí protektivní imunitu, které dosáhli očkováním v dětství a mělo by na ně být nahlíženo, jako na zcela neočkované jedince. Navíc jsou pacienti po HSCT ve vysokém riziku respiračních infekcí (pneumokokových, hemofilových, chřipky, COVID-19 aj.) nebo manifestace infekce herpes zoster s těžkým průběhem. Z dlouhodobého hlediska je významná problematika infekcí lidského papilomaviru (HPV) spojených s rozvojem karcinomů děložního hrdla a kondylomaty. Komplexní potransplantační revakcinační program je doporučen celosvětově významnými odbornými společnostmi (American Society for Blood and Marrow Transplantation - ASBMT, Infectious Diseases Society of America - IDSA, Centers for Disease Control and Prevention - CDC, European Society for Blood and Marrow Transplantation - EBMT), a to bez zásadních rozdílů ve vakcinaci mezi nemocnými po alogenní a autologní HSCT. Vakcinační strategie po transplantaci v neposlední řadě zahrnují tzv. cocoon strategii, očkování rodinných kontaktů a zdravotnického personálu, a to jako další opatření v prevenci infekčních chorob u transplantovaného (varicella, chřipka, COVID-19).

### 19.8.1. Načasování a rozsah vakcinace

Očkování inaktivovanými vakcínami se zahajuje v odstupu 3-6 měsíců od transplantace. Důraz je v této časné fázi kladen na očkování proti COVID-19 a chřipce, dále proti pneumokokovým a hemofilovým infekcím.

Po 6-12 měsících je zahajována vakcinace proti přenosné obrně, difterii, tetanu a pertusi (dTTapIPV). Pro nižší imunogenicitu jsou doporučovány pediatrické formule těchto vakcín

(DTaPIPv) obsahující větší množství antigenů a mají tedy vyšší imunogenní potenciál v porovnání s vakcínami pro dospělé.

Vakcinace proti meningokokovým infekcím jsou indikovány u všech nemocných po HSCT. Zahajuje se obvykle za 6-12 měsíců po transplantaci a podávají se 2 dávky konjugované tetravalentní vakcíny proti séro skupinám ACWY v odstupu 2 měsíců a dvě nebo tři dávky proti séro skupině B, a to podle typu vakcíny.

Očkování proti hepatitidě B (HBV) je součástí doporučených vakcinačních postupů po HSCT. Důraz na očkování je kladen tam, kde jsou u pacientů detekovány protilátky proti core antigenu (anti-HBc IgG) a při PCR negativitě detekce HBV-DNA, a to jako prevence možné reaktivace viru. Po vakcinaci je rutinně doporučována kontrola anti-HBs protilátek za 1-2 měsíce po 3. dávce. Při negativitě je indikováno znovu celé třídávkové schéma, případně i schéma zahrnující dvojnásobné množství antigenů. Suboptimální odpovědi lze předejít i posunutím vakcinace do pozdějšího posttransplantačního období (např. po zvládnutí GVHD a vysazení systémové imunosuprese).

Doporučováno je také očkování proti HPV, a to v odstupu minimálně 12 měsíců po HSCT. Přednostně je všem indikovaným věkovým skupinám aplikována ve třech dávkách devítivalentní vakcína.

Odklad vakcinace neživými vakcínami je indikován při potranplantační terapii rituximabem nebo jinou anti-CD20 protilátkou v uplynulých 6 měsících, v průběhu akutní GVHD stupně III-IV, při intenzivní imunosupresivní léčbě nebo těžké hypogamaglobulinémii (IgG < 3 g/l).

Očkování živými atenuovanými vakcínami je zahajováno v odstupu 24 měsíců od HSCT za těchto podmínek:

- neprovedení vakcinace vystavuje z epidemiologického hlediska příjemce vysokému riziku závažného průběhu infekce
- příjemce nemá jakékoliv klinické či laboratorní známky aktivní GVHD
- příjemce nemá klinické či laboratorní známky imunodeficitu, jak buněčného, tak humorálního (nevyžaduje suplementaci imunoglobulinů)
- u příjemce již bylo ukončeno podávání systémová imunosuprese, a to s dostatečným časovým odstupem, který vyplývá z účinku používaných preparátů

Očkování proti zarděnkám, spalničkám a příušnicím je nezbytnou součástí péče o pacienty po HSCT. Doporučovány jsou dvě dávky při dodržení výše uvedených podmínek, nebo jen jedna dávka, avšak s kontrolou hladiny protilátek měsíc po vakcinaci. Vakcinační přístupy v prevenci



infekcí vyvolaných virem Varicella-zoster závisí na věku nemocných. U dětí je indikována živá atenuovaná vakcína proti primoinfekci, a to při splnění výše uvedených podmínek. V dospělosti je pak indikovaná adjuvovaná očkovač látka proti herpes zoster. Ostatní inaktivované vakcíny lze mimo standardní doporučení aplikovat nemocným po HSCT při respektování platných omezení, resp. indikací a kontraindikací.

**Tabulka 19.8.1 Očkování po transplantaci hematopoetických buněk**

časový interval po HSCT	onemocnění nebo původce	komerční názvy vakcín
<b>3-6 měsíců</b>	chřipka	Influvac tetra, Vaxigrip tetra Efluelda (HD flu)
	COVID-19	Comirnaty, Spikevax
	Pneumokoky	Apexxnar, Vaxneuvance, Prevenar 13, Pneumovax
	Haemophilus influenzae typu b	Hiberix
<b>6-12 měsíců</b>	diTepeIPV/ DiTePeIPV	Adacel polio, Boostrix polio Infanrix Imovax polio
	hepatitida B	Engerix B
	Meningokoky B	Bexsero, Trumenba
	Meningokoky ACWY	Nimenrix, Menveo, MenQuadfi
	Herpes zoster	Shingrix
	HPV	Gardasil 9
<b>24 měsíců</b>	MMR	M-M-R Vax Pro, Priorix

MMR - vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám

### 19.8.2. Očkování blízkých osob nemocného po HSCT

Imunokompetentní osoby žijící ve společné domácnosti s transplantovaným pacientem by měly být očkovány všemi neživými vakcínami podle platného očkovacího kalendáře. Důraz je kladen na každoroční očkování těchto osob proti chřipce, které zesiluje ochranu pacienta, proti zarděnkám, spalničkám, příušnicím a varicele. U MMR vakcíny se vakcinální viry na kontakty nepřenášejí. Pokud se po očkování proti varicele nebo pásovému oparu objeví výsev kožních eflorescencí, je vhodná izolace až do jejich vymizení. Rotavirové vakcíny jsou doporučovány u dětí žijících ve společné domácnosti.

### 19.8.3. Úhrada vakcinace

Úhrada vakcín v rámci přeočkování po HSCT je v současnosti v České republice stanovena podle zákona č. 48/1997 Sb., podle § 30 ve znění pozdějších předpisů platných od 1.1.2022. Transplantovaní pacienti jsou zařazeni mezi obecně rizikové imunokompromitované jedince. Vakcinace proti *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae B* a chřipce jsou hrazeny v režimu „ekonomicky nejméně náročné varianty (ENNV)“, který však nerespektuje potřeby pacientů po HSCT. Ostatní doporučená očkování (dTap, DTaP, IPV, MMR, HPV, AZV) nejsou v současnosti z veřejného zdravotního pojištění transplantovaným nemocným hrazena vůbec.

## 19.9. Závěr

Transplantace krvetvorby stále představují důležité a nenahraditelné kurativní léčebné přístupy u řady hematologických nádorových i nenádorových onemocnění. Tato léčba je zatížena rizikem závažných komplikací, proto spadá plně do kompetence specializovaných center.

## 19.10. Literatura

- 1) Barrett JI. Why is a 3-year NRM following allogeneic transplantation still stuck at approximately 20%? *Best Pract Res Clin Haemato.* 2018; 31: 414-419.
- 2) Ciurea SO et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0499-z>
- 3) EBMT and authors. *The EBMT Handbook 2019*, Springer Open, [doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5)
- 4) Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA.* 2010; 303: 1617-1624.
- 5) Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, et al. Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults - a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015; 94: 179-188.
- 6) Krejčí M, Sedláček P, Jindra P et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk v CR v roce 2016: doporučení Transplantační sekce České hematologické společnosti CLS JEP a České onkologické společnosti CLS JEP. *Transfuze Hematol Dnes* 2016; 2: 127-150.

- 7) Lee CJ, Savani BN, Mohty M et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017, 102: 1810-1822.
- 8) Li Y, Hao J, Hu Z, et al. Current status of clinical trials assessing mesenchymal stem cell therapy for graft versus host disease: a systematic review. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Mar 4; 13(1): 93.
- 9) Mavers M, Maas-Bauer K, Negrin R. Invariant Natural Killer T Cells As Suppressors of Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2017; 8: 900.
- 10) Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49: 865-872.
- 11) Mohty M, Azar N, Chabannon C, et al. Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter time-motion analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53: 246-254.
- 12) Passweg JR, Baldomero H, Ciceri et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT... *Bone Marrow Transplant* 2024; doi.org/10.1038/s41409-024-02248-9.
- 13) Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2020 Feb; 7(2): e157-e167.
- 14) Ruggeri A, Labopin M, Ciceri F, et al. Definition of GvHDFree, relapse-free survival for registry-based studies: an ALWP-EBMT analysis on patients with AML in remission. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51: 610-611.
- 15) Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022; doi.org/10.1038/s41409-023-01943-3
- 16) Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(12): 1628-1633.
- 17) Spyridonidis A, Labopin M, Savani BN, et al. Redefining and measuring transplant

conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(6): 1114-1125.

- 18) Lawitschka A, Faraci M, Yaniv I, et al. Paediatric reduced intensity conditioning: analysis of centre strategies on regimens and definitions by the EBMT Paediatric Diseases and Complications and Quality of Life WP. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Apr; 50(4): 592-597.
- 19) Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, et al. Standardizing definitions of hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor Chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Therapy*. 2021; 27(8): 642-649.
- 20) Bacigalupo A. Post-transplant cyclophosphamide: overcoming the HLA barrier to hematopoietic stem cell transplants. *Haematologica* 2022; 107(6): 1230-1231.
- 21) Bonifazi F, Rubio M-T, Bacigalupo A, et al. Rabbit ATG/ATLG in preventing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: consensus-based recommendations by an international expert panel. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(6): 1093-1102.
- 22) Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020; 7(2): e157-e167.
- 23) Carreras E, et al. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 2019.
- 24) Bacigalupo A, et al. Steroid treatment of acute graft-versus-host disease grade I: a randomized trial. *Haematologica*, 2017, 102.12: 2125.
- 25) Ruutu T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone marrow transplantation*, 2014, 49.2: 168-173.
- 26) Zeiser R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382.19: 1800-1810.
- 27) Martinin DJ, Chen Y-B, Defilipp Z. Recent FDA approvals in the treatment of graft-versus-host disease. *The Oncologist*, 2022, 27.8: 685-693.
- 28) Greinix HT, Ayuk F, Zeiser R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease: an evolving treatment landscape. *Leukemia*, 2022, 36.11: 2558-2566.

- 29) Ringden O. Mesenchymal stromal cells as first-line treatment of graft failure after hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells and Development*, 2009, 18.9: 1243-1246.
- 30) Kelly K, Rasko JEJ. Mesenchymal stromal cells for the treatment of graft versus host disease. *Frontiers in Immunology*, 2021, 4457.
- 31) Jamy O, Zeiser R, Chen Y-B. Novel developments in the prophylaxis and treatment of acute GVHD. *Blood*, 2023, 142.12: 1037-104.
- 32) Arora M, Wagner JE, Davies SM, et al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001; 7(5): 265-273.
- 33) Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study [published correction appears in *Blood*. 2022 Mar 17;139(11):1772]. *Blood*. 2021; 138(22): 2278-2289.
- 34) D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States [published correction appears in *Transplant Cell Ther*. 2022 Oct;28(10):715-716]. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26(8): e177-e182.
- 35) Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125(4):606-615. doi:10.1182/blood-2014-08-551994
- 36) Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell*. 2018; 22(6): 824-833.
- 37) Hamilton BK. Updates in chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021; 2021(1): 648-654.
- 38) Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(3): 389-401.
- 39) Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(7): 826-831.
- 40) Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002; 100(1): 48-51.

- 41) Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(6): 984-999.
- 42) Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017; 130(21): 2243-2250.
- 43) Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1988; 72(2): 546-554.
- 44) Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(11): 1401-1415.
- 45) Wolff D, Fatobene G, Rocha V, Kröger N, Flowers ME. Steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(9): 2079-2087.
- 46) Yadav H, Peters SG, Keogh KA, et al. Azithromycin for the Treatment of Obliterative Bronchiolitis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(12): 2264-2269.
- 47) Mohty M, Malard F, Alaskar AS, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2023; 58: 749.
- 48) Mohty M, Malard F, Abecasis M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55: 485-495.
- 49) Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Oct; 15(10): 1143-1238.

- 50) On behalf of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation), Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016 Sep; 95(9): 1435-1455.
- 51) Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clinical Infectious Diseases.* 2021 Sep 7; 73(5): e1029-44.
- 52) Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021 Dec; 27: S1–21.
- 53) Karvouniaris M, Almyroudi MP, Abdul-Aziz MH, Blot S, Paramythiotou E, Tsigou E, et al. Novel Antimicrobial Agents for Gram-Negative Pathogens. *Antibiotics.* 2023 Apr 16; 12(4): 761.
- 54) Shaer KM, Zmarlicka MT, Chahine EB, Piccicacco N, Cho JC. Plazomicin: A Next-Generation Aminoglycoside. *Pharmacotherapy.* 2019 Jan; 39(1): 77-93.
- 55) Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, Luzzaro F, Principe L. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics.* 2021 Aug 20; 10(8): 1012.
- 56) Maertens JA, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 3221-3230 (2018).
- 57) Teh BW, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2021. *Intern. Med. J.* 51 Suppl 7, 67-88.

- 58) Tissot F, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 102, 433-444 (2017).
- 59) Bupha-Intr O, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive fungal disease due to moulds other than *Aspergillus* in the haematology/oncology setting, 2021. *Intern. Med. J.* 51, 177-219.
- 60) 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): e260-272.
- 61) Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017; 377(25): 2433-2444.
- 62) Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2022; 75(4): 690-701.
- 63) Fontana L, Strasfeld L. Respiratory virus infections of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin N Am.* 2019; 33(2): 523-544.
- 64) Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, et al. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: state-of-the-art and real-life current approach: a position statement on behalf of the infectious diseases working Party of the European Society of blood and marrow transplantation. *Rev Med Virol.* 2018; 28(3): e1980.
- 65) Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European conference on infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia.* 2022; 36: 1467-1480.
- 66) Mackall C, Fry T, Gress R, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including posttransplant immune recovery. *Bone Marrow Transplantation* (2009) 44, 457-462.
- 67) Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation - its relation to the contents of the graft. *Expert Opinion on Biological Therapy* 8(5): 583-597, 2008



- 68) Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 19, Issue 6, 2019, Pages e200-e212,
- 69) Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 52.
- 70) Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e44.
- 71) Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood*. 2016 Jun 9; 127(23): 2824-2832.
- 72) Kim DH, Sohn SK, Won DI, et al. Rapid helper T-cell recovery above  $200 \times 10^6/l$  at 3 months correlates to successful transplant outcomes after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 1119.
- 73) Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, et al. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 897.
- 74) Avetisyan G, Aschan J, Hassan M, et al. Evaluation of immune responses to seasonal influenza vaccination in healthy volunteers and in patients after stem cell transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 257.
- 75) Vaccination Guidelines. Post Blood and Marrow Transplant - dostupné: [https://www.aci.health.nsw.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/404478/Post-Blood-and-Marrow-Transplant-Vaccination-Guidelines-TX-BMT-X4-Version-3-Extract-BMT-ACI-2.pdf](https://www.aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0009/404478/Post-Blood-and-Marrow-Transplant-Vaccination-Guidelines-TX-BMT-X4-Version-3-Extract-BMT-ACI-2.pdf)
- 76) Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants. *Blood* 2006; 108: 2470.
- 77) Kabut T, Kocmanová I, Žák P, et al. Revaccination of adult patients following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: CELL recommendations. *Transfuze Hematol. dnes*, 25, 2019, No. 3, p. 269-280.
- 78) Wang L, Verschuuren EAM, van Leer-Buter CC, et al. Herpes Zoster and Immunogenicity and Safety of Zoster Vaccines in Transplant Patients: A Narrative Review of the Literature. *Front Immunol*. 2018; 9: 1632.

- 79) Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 642-649.
- 80) Savani B N, et al. "Increased risk of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation-implications for screening and HPV vaccination." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 14.9 (2008): 1072-1075.
- 81) Tedeschi Y, Sara K., et al. "Time to consider HPV vaccination after allogeneic stem cell transplantation." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 16.8 (2010): 1033-1036.
- 82) Colton Z, Hayley, et al. "Long-term survivors following autologous haematopoietic stem cell transplantation have significant defects in their humoral immunity against vaccine preventable diseases, years on from transplant." *Vaccine* 39.34 (2021): 4778-4783.
- 83) Machado, Clarisse Martins. "Reimmunization after bone marrow transplantation: current recommendations and perspectives." *Brazilian journal of medical and biological research* 37 (2004): 151-158.