

Профілактика реактивації цитомегаловірусної інфекції та цитомегаловірусного захворювання у дорослих серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин

Цитомегаловірус (ЦМВ) – поширений вірус герпесу людини 5 типу, передача якого відбувається повітряно-краплинним, статевим чи трансплацентарним шляхом через безпосередній контакт з інфікованою людиною. У більшості випадків первинна гостра ЦМВ-інфекція в імунікомпетентних осіб має безсимптомний перебіг. Однак наявність ЦМВ у хворих із супутнім імунідефіцитом чи гематологічними захворюваннями супроводжується гіршим прогнозом і зростанням захворюваності та смертності [1].

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що найчастіше ЦМВ-інфекція відмічається у пацієнтів із таласемією (у 95,9% випадків) і гематологічними злоякісними новоутвореннями (у 75,5% випадків) [2]. ЦМВ-інфекція є найпоширенішою клінічно значущою вірусною інфекцією після трансплантації гемопоетичних клітин. З'являється все більше повідомлень про те, що цитомегаловірус також є потенційно важливим патогеном у пацієнтів, які нещодавно отримували препарати для лікування гематологічних злоякісних захворювань. Захворюваність на цю інфекцію зростає зі збільшенням інтенсивності та тривалості імуносупресії та наближається до 70% у реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин, які є ЦМВ-серопозитивними та/або отримують трансплантат від ЦМВ-серопозитивного донора [3].

Дані метааналізу E. Gimenez та співавт. (2019) свідчать про взаємозв'язок між ЦМВ-інфекцією та підвищеним ризиком загальної смертності та смертності внаслідок рецидиву у реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин [4]. В. George та співавт. (2010) відзначили, що ЦМВ-серопозитивний статус у хворих, яким планується виконання аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (алоТГСК), є найважливішим фактором і предиктором реактивації ЦМВ та інфекції після алоТГСК [5]. У ретроспективному когортному дослідженні за участю ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин було встановлено, що наявність віремії 500 МО/мл або більше асоціювалася з 20-кратним підвищенням загального ризику смерті протягом перших 60 днів після алоТГСК, який знижувався після 60-го дня [6].

За останніми даними, реактивація ЦМВ може спостерігатися в 40–60% реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин [7] і призвести до поліорганної недостатності [8]. З метою запобігання негативних наслідків, пов'язаних із ЦМВ-інфекцією, профілактика її розвитку є важливим компонентом посттрансплантаційного лікування. Вона може здійснюватися як противірусна профілактика або превентивна терапія [9]. У рекомендаціях зазначається про можливість використання ганцикловіру або валганцикловіру як превентивної терапії, однак її застосування часто супроводжується розвитком мієлотоксичності [10]. Через токсичність використання цих препаратів для превентивної терапії має низький рівень рекомендації у міжнародних настановах.

Однією з сучасних опцій ефективної противірусної профілактики після алоТГСК є застосування лєтермовіру (препарат Превіміс), що не асоціюється з розвитком мієлотоксичності [9]. Біодоступність лікарського засобу при пероральному прийомі у здорових осіб складає 94%, а у реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин – лише 35%, проте вона збільшується до 85% при одночасному введенні циклоспорину. Механізм дії лєтермовіру полягає у пригніченні комплексу ЦМВ ДНК-термінази, що запобігає відщепленню конкатамерів у певних сайтах послідовності під час упакування ДНК в капсиди та порушує процес дозрівання віріона. Лєтермовір є високоспецифічним препаратом проти ЦМВ і не проявляє противірусну активність проти інших вірусів герпесу [11].

Ефективність і безпеку препарату Превіміс для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин вивчали у клінічному дослідженні ІІІ фази МК-8228-001, проведеному у 67 центрах 20 країн. Учасників дослідження було рандомізовано у групи лєтермовіру та плацебо, вони отримували лікування протягом 14 тижнів після трансплантації.

Результати дослідження свідчать, що застосування лєтермовіру порівняно з плацебо сприяло значно нижчому розвитку ЦМВ-інфекції до 24-го тижня після трансплантації

як у популяції всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного лікарського засобу (37,5% у групі лєтермовіру проти 60,6% у групі плацебо; $p < 0,001$), так і в осіб, котрі приймали препарат згідно з протоколом дослідження (17,5 та 41,8% у групах лєтермовіру та плацебо відповідно). Смертність від усіх причин на 24-му тижні після трансплантації у первинній популяції була нижчою серед учасників, які отримували лєтермовір, ніж серед пацієнтів, яким призначали плацебо, – 10,2% (95% довірчий інтервал – ДІ – 6,8–13,6) проти 15,9% (95% ДІ 10,2–21,6; $p = 0,03$). Смертність від усіх причин до 48-го тижня становила 20,9% (95% ДІ 16,2–25,6) у групі лєтермовіру та 25,5% (95% ДІ 18,6–32,5) у групі плацебо ($p = 0,12$). При застосуванні лєтермовіру більш виражене зниження смертності спостерігалось у групі пацієнтів високого ризику порівняно з учасниками низького ризику.

До групи високого ризику реактивації ЦМВ і розвитку ЦМВ-захворювання належали пацієнти, що мали один або кілька таких критеріїв: наявність родинного донора з принаймні однією невідповідністю в одному з локусів гена *HLA* (*HLA-A*, *-B* або *-DR*) чи неродинного донора з принаймні однією невідповідністю в одному локусі (*HLA-A*, *-B*, *-C* і *-DRB1*) гена *HLA*; наявність гаплотипічного донора; використання пуповинної крові як джерела стовбурових клітин чи трансплантатів *ex vivo* з виснаженням Т-клітин; розвиток реакції трансплантат проти хазіяна 2 ступеня тяжкості або вище, яка вимагає призначення преднізолону у дозі 1 мг або більше на кілограм маси тіла на день. Усі пацієнти, які не відповідали визначенню групи високого ризику, вважалися групою низького ризику.

Щодо побічних явищ, то статистичної різниці між групами лєтермовіру та плацебо не відмічалось. Наблювання скаржилися 18,5% пацієнтів, які приймали лєтермовір, і 13,5% хворих, які отримували плацебо. Наявність периферичного набряку відзначали у 14,5 і 9,4% хворих відповідно, а фібриляції або тріпотіння передсердь – 4,6% пацієнтів, які отримували лєтермовір, і 1,0% хворих, яким призначали плацебо. Частота мієлотоксичних і нефротоксичних явищ була зіставною в групах лєтермовіру та плацебо.

Отже, за даними дослідження МК-8228-001 профілактичне застосування лєтермовіру сприяє зниженню частки хворих на ЦМВ-інфекцію після трансплантації як у популяції, в якій призначали одну дозу препарату, так і в групі хворих, які отримали повний курс терапії [7]. На основі отриманих результатів цього клінічного дослідження лєтермовір був рекомендований Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США та Європейським агентством з лікарських засобів до застосування з метою профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин.

В одноцентровому когортному дослідженні А. Anderson та співавт. (2020) за участю хворих, яким була проведена алоТГСК, показано, що у групі профілактичного прийому лєтермовіру (до 100-го дня) відмічалася нижча ЦМВ-реактивація протягом 100 днів після алоТГСК, ніж у групі ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів, котрим призначено преємптивну терапію (20 проти 70%; $p < 0,001$). У групі лєтермовіру відзначалася нижча 100-денна кумулятивна захворюваність на клінічно значущу ЦМВ-інфекцію порівняно з контрольною групою (4 проти 59%; $p < 0,001$). Через 200 днів нижча частота реактивації ЦМВ і розвитку клінічно значущої ЦМВ-інфекції відзначалася в осіб, які отримували профілактичне лікування лєтермовіром. Різниця між групами щодо смертності не спостерігалась. Дані дослідження демонструють ефективність лєтермовіру щодо запобігання реактивації ЦМВ у ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин у перші 100 днів після трансплантації та стійку ефективність поперечно отриманої терапії лєтермовіром [12].

Ефективність профілактичного лікування лєтермовіром вивчали Y. Moгу та співавт. (2021). У дослідженні взяли участь 685 пацієнтів із високим ризиком ЦМВ-реактивації та розвитку ЦМВ-захворювання. Їх було розподілено у групу отримання лєтермовіру в середньому протягом 92 днів та групу без профілактичного лікування. Застосування препарату Превіміс супроводжувалося значним зниженням 180-денної кумулятивної частоти клінічно значущої ЦМВ-інфекції (44,7 проти 72,4%; $p < 0,001$), відстроченням середнього часу до початку превентивної терапії під контролем ЦМВ-антигенемії (90 проти 36 днів; $p < 0,001$), скороченням тривалості превентивної терапії проти ЦМВ (21 проти 25 днів; $p = 0,006$), покращенням загальної виживаності через 180 днів після трансплантації (80,4 проти 73,0%; $p = 0,033$) та тенденцією до нижчої смертності без рецидивів (8,9 проти 14,9%; $p = 0,052$). Дані дослідження демонструють ефективність профілактичного лікування лєтермовіром для запобігання розвитку клінічно значущої ЦМВ-інфекції та зниження смертності, пов'язаної з трансплантацією [13].

Згідно з настановою щодо ведення пацієнтів з ЦМВ-інфекцією та гемобластозами після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин Європейської конференції з інфекцій при лейкемії (2017), даними Національної онкологічної мережі США (2022), Американського товариства трансплантології та клітинної терапії (2021) та консенсусної заяви конференції Італійської групи з трансплантації кісткового мозку, Італійської спілки з трансплантації органів та Італійської асоціації клінічних мікробіологів (2019), рекомендовано призначати лєтермовір як профілактичний препарат ЦМВ-серопозитивним [R+] реципієнтам з раннього періоду після алоТГСК у період приживлення трансплантата до 100-го дня після трансплантації (рівень доказовості ІА) [14, 15]. Експерти Американського товариства трансплантології та клітинної терапії [16] додатково зазначали, що варто виконати дослідження методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції для визначення в плазмі або цільній крові ДНК ЦМВ (рівень доказовості ІА), а при виявленні ДНКемії ЦМВ – розглянути проведення преємптивної терапії. Під час лікування лєтермовіром необхідно проводити моніторинг ЦМВ-інфекції, а після припинення лікування продовжити спостереження до 180-го дня після алоТГСК (рівень доказовості ІА). Лікарський засіб слід використовувати з обережністю у хворих із тяжкою печінковою недостатністю класу С за Чайлдом – П'ю (рівень доказовості ІІІС).

Рекомендована доза лєтермовіру для ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів з метою профілактики реактивації ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання складає 480 мг 1 раз на добу перорально або внутрішньовенно (у разі додаткового прийому циклоспорину доза препарату складає 240 мг 1 раз на добу) з 0-го до 100-го дня. При прийомі пацієнтами лєтермовіру для запобігання ЦМВ необхідно також додатково призначити ацикловір для профілактики вірусу простого герпесу та вітряної віспи протягом 12 місяців після трансплантації.

Препарат Превіміс (лєтермовір) зареєстровано в Україні у таких формах випуску: таблетки по 240 мг № 28 (РП UA/19269/01/01) та концентрат для приготування розчину у флаконі № 1, 240 мг (20 мг/мл; РП UA/19168/01/01). У червні 2022 року в Україні опубліковано позитивний висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій, у якому зазначено клінічну користь лєтермовіру у профілактиці реактивації ЦМВ-інфекції та розвитку ЦМВ-захворювання у дорослих ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин та рекомендації щодо розгляду можливості укладення договору керування доступу з компанією MSD [15].

Таким чином, вчасна профілактика ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання у ЦМВ-серопозитивних [R+] реципієнтів аlogenного трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин лєтермовіром дозволяє з високою ймовірністю запобігти їх розвитку та покращити виживаність пацієнтів після алоТГСК.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ірина Пікалюк

PREVYMIS®

Letermovir

R+ означає — у групі ризику реактивації ЦМВ інфекції¹

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

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



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

* За даними Державного реєстру лікарських засобів України на 11.11.2022.

1. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a reduced risk of relapse in patients with acute myeloid leukemia who survived to day 100 after transplantation: the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplant-related Complication Working Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):2008-2016. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.019 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Превіміс. РП UA/19168/01/01, UA/19269/01/01 3. Ljungman P, De La Camara R, Robin C et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis 2019; 19(8):e260-e272.

ТОВ «МСД Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038; тел/факс: +38 044 393 74 80
www.msd.ua

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

Показання. Лікарський засіб Превіміс призначений для профілактики реактивації цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції та захворювання ЦМВ у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] алогенного трансплантата гематопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). **Протипоказання:** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад»; одночасне застосування з пімізидом; одночасне застосування з алкалоїдами ріжків; одночасне застосування з препаратами звіробію (Нурегісум регофатум); коли лєтермовір застосовується у комбінації з циклоспорином: одночасне застосування дабігатрану, аторвастатину, симвастатину, розувастатину або пітавастатину протипоказане. **Особливості застосування.** Моніторинг ДНК ЦМВ. Безпека та ефективність застосування лєтермовіру встановлена для пацієнтів із негативним результатом тесту на ДНК ЦМВ до початку профілактики. ДНК ЦМВ контролювали щотижня до 14-го тижня після трансплантації, а потім два рази на тиждень до 24-го тижня. У випадках клінічно значущої ДНК-емії ЦМВ або захворювання на ЦМВ профілактику лєтермовіром припиняли і проводили стандартну превентивну терапію (РЕТ) або розпочинали лікування. У пацієнтів, у яких була розпочата профілактика лєтермовіром, а згодом визнано позитивним тест ДНК ЦМВ, профілактику можна продовжувати, якщо не було відповідності критеріям РЕТ. Ризик виникнення побічних реакцій або зменшення терапевтичного ефекту внаслідок взаємодії з іншими лікарськими засобами. Одночасне застосування препарату Превіміс та певних лікарських засобів може призвести до відомих або потенційно значущих взаємодій, а деякі з них можуть призвести до: клінічно значущих побічних реакцій внаслідок збільшення експозиції супутніх лікарських засобів або лєтермовіру; значного зниження концентрації супутнього лікарського засобу у плазмі крові; що може призвести до зменшення терапевтичного ефекту супутнього лікарського засобу. **Взаємодія з лікарськими засобами.** Препарат Превіміс слід обережно застосовувати з лікарськими засобами, які є субстратами СYP3A з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, альфентаніл, фентаніл та хінідин), оскільки одночасне застосування може призвести до збільшення концентрації субстратів СYP3A у плазмі крові. Рекомендується ретельний моніторинг та/або корекція дози субстратів СYP3A, що застосовуються одночасно. Як правило, рекомендується посилений моніторинг рівнів циклоспоринолу, такролімусу, сиролімусу у перші 2 тижні після початку та закінчення застосування лєтермовіру, а також після зміни способу застосування лєтермовіру. Лєтермовір є помірним індуктором ферментів та транспортерів. Індукція може спричинити зниження плазмових концентрацій деяких метаболізованих та транспортваних лікарських засобів. Тому для вориконазолу рекомендується проводити терапевтичний лікарський моніторинг. Слід уникати одночасного застосування дабігатрану через ризик зниження його ефективності. Лєтермовір може підвищувати плазмові концентрації лікарських засобів, що транспортуються OATP1B1/3, таких як статини. Для препарату Превіміс, концентрат для розчину для інфузії: Введення через стерильний вбудований поліетерсульфоновий (ПЕС)-фільтр з діаметром пор 0,2 мкм або 0,22 мкм. Превіміс, концентрат для розчину для інфузії, може містити невелику кількість дрібних напівпрозорих або білих частинок препарату. Введення розведеного розчину Превіміс завжди вимагає використання стерильного вбудованого ПЕС-фільтра з діаметром пор 0,2 мкм або 0,22 мкм, незалежно від того, чи видно ці частинки препарату у концентраті чи у розведеному розчині. **Допоміжні речовини.** Препарат Превіміс, концентрат для розчину для інфузії, 240 мг, містить 23 мг (або 1,0 ммоль) натрію на флакон. Це слід враховувати пацієнтам, які застосовують дієту з контрольованим вмістом натрію. Для препарату Превіміс, у формі таблетки, вкриті плівковою оболонкою: Допоміжні речовини. Препарат Превіміс містить лактози моногідрат. Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, загальною недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат. Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 240 мг містить 4 мг лактози (у вигляді моногідрату). Це слід враховувати при застосуванні лікарського засобу хворим на цукровий діабет. Лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично вільний від натрію. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Немає даних про застосування лєтермовіру вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Препарат Превіміс не рекомендується застосовувати вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції. Годування груддю. Невідомо, чи виводиться лєтермовір з грудним молоком. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані щодо тварин показують, що лєтермовір проникає у грудне молоко. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят. Потрібно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення/утримання від терапії препаратом Превіміс, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. **Фертильність.** Вплив на фертильність самок щурів не спостерігався. Необоротна тестикулярна токсичність та погіршення фертильності спостерігалися у самців щурів, але не спостерігалися у самців мишей та мавп. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Превіміс пацієнтам віком до 18 років не встановлені. **Побічні реакції.** Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялось та які виникали найменше у 1 % пацієнтів групи препарату Превіміс і з більшою частотою, ніж при застосуванні плацебо: нудота (7,2 %), діарея (2,4 %) та блювання (1,9 %). Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, що призвели до припинення застосування препарату Превіміс: нудота (1,6 %), блювання (0,8 %) та біль у животі (0,5 %). Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Превіміс у клінічних дослідженнях. Нечасто: гіперчутливість, зниження апетиту, дисгевзія, головний біль, вертиго, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня АСТ, спазми у м'язах, підвищення рівня креатиніну крові, втома, периферичний набряк, абдомінальний біль. Часто: нудота, діарея, блювання.

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

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

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