

Az allogén vérképző őssejtátültetés korai szövődményei gyermekkorban

Horváth Orsolya^{1,®}, Nyirő Judit¹, Kállay Krisztián¹, Mező Blanka², Kassa Csaba¹, Hau Lídia¹, Kertész Gabriella¹, Horváth Máté¹, Sinkó János³, Prohászka Zoltán², Kriván Gergely¹

¹Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Gyermekhematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

³Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Hematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

Bevezetés: Az allogén vérképző őssejt-transzplantáció (tx) indikációja gyermekkorban a magas szövődményráta és a nem elhanyagolható halálozás miatt csak az életet veszélyeztető betegségekre korlátozódik. A csökkentett toxicitású kondicionáló kezelések bevezetése után célul tűztük ki az egyes a transzplantációs szövődmények, mint graft-versus-host betegség (GVHD), vírusreaktiváció és transzplantációhoz társult thromboticus microangiopathia (TA-TMA) időbeli és egymáshoz viszonyított előfordulásának és a különböző kondicionáló kezelések és a fenti transzplantációs szövődmények összefüggéseinek feltárását. **Betegek és módszer:** Prospektíven száz (8,5 ± 4,9 év) gyermeket vizsgáltunk, akik malignus (n = 54) és nem malignus alapbetegség (n = 46) miatt részesültek allogén tx-ban. A kondicionáló kezelés megkezdésétől monitoroztuk a korai szövődmények, így az akut GVHD, a vírusreaktivációk, a TA-TMA felléptét, illetve relapszus jelentkezését. **Eredmények:** A gyerekek kétharmadánál (67%) észleltünk legalább egy korai szövődményt a felsoroltak közül. A leggyakoribb transzplantációs szövődmény a vírusreaktiváció volt (50%). Akut GVHD a betegek 26%-ánál, a medián 31. (10.–174.) napon alakult ki. Az akut GVHD-s esetek 27%-a (7/26) zajlott súlyos (Grade III–IV) formában. A TA-TMA döntően enyhe volt, kizárólag ciclosporin adása során, más transzplantációs szövődményekhez társultan jelentkezett. A TA-TMA kialakulását 5/20 esetben GVHD, 5/20 esetben vírusreaktiváció, és 4/20 esetben vírusreaktiváció és GVHD is megelőzte. A súlyos szövődmények alacsony számával ellentétben a relapszusráta (22/54; 41%) magas volt. A vizsgált betegcsoport összesített túlélése medián 3,8 (1,3–6,5) év követési idő múltán 74%. A nem malignus betegség miatt transzplantált gyermekek összesített túlélése kiváló (43/46; 93,5%). Ezzel szemben a malignus csoportban a halálozási arány – a magas relapszusrátának megfelelően – (17/54, 31,5%) magas. **Következtetés:** A csökkentett toxicitású kondicionáló kezelések bevezetése óta a súlyos korai transzplantációs szövődmények száma alacsony. A TA-TMA döntően enyhe formában, vírusreaktivációhoz vagy GVHD-hoz társultan jelentkezett. A malignus alapbetegség esetén a halálozás fő oka a relapszusok magas száma.

Kulcsszavak: vérképző őssejt-transzplantáció, szövődmény, thromboticus microangiopathia

Early complications after allogeneic stem cell transplantation in childhood

Introduction: Pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is associated with severe treatment-related complications, including mortality. Therefore, HSCT remains a therapeutic option for patients with life-threatening medical conditions. After the introduction of reduced toxicity conditioning regimen, we aimed to identify the interrelation and the time to development of early transplant-related complications, as graft-versus-host disease (GVHD), viral reactivations and transplantation-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA). At the same time we also aimed to analyze the role of different conditioning therapies in the development of these complications. **Patients and methods:** Hundred pediatric (age 8.5 ± 4.9 yrs) patients, treated with HSCT for malignant (N = 54) and non-malignant (N = 46) indications, have been enrolled in this prospective study. From the start of conditioning therapy, early transplant-related complications, as acute GVHD, viral reactivations, and TA-TMA and the occurrence of relapse were monitored. **Results:** Two third of the patients (67%) developed at least one of the monitored early complications. The most frequent HSCT complication was viral reactivation (50%). Acute GVHD occurred in 26% of patients, on median day 31 (10–174). 27% of the acute GVHD cases (7/26) were graded as severe (Grade III–IV). In the

[®] *Levelezési cím:* Dr. Horváth Orsolya, Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Gyermekhematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztály, 1097 Budapest, Albert Flórián út 5–7. 11/4A; Tel.: +36-30-502-5654, E-mail: orsolyahorvath.mail@gmail.com

majority of patients, TA-TMA remained mild, self-limiting, without any sign of organ damage, and occurred only during ciclosporin immunosuppression. TA-TMA was preceded by acute GVHD in 5 in 20, by viral reactivation in 5 in 20, or by both in 4 in 20 cases. In contrast to the low incidence of early HSCT-related complications, relapse rate (22/54; 41%) was high. Overall survival after a median 3.8 (1.3–6.5) year follow-up time was 74%. Overall survival was excellent (43/46; 93.5%) in non-malignant patients. On the contrary, in patients with malignant diseases, mortality rate (17/54, 31.5%) was high due to high relapse rate. *Conclusions:* Since the introduction of reduced toxicity conditioning regimen, the rate of severe HSCT-related complications is low. TA-TMA occurred typically in a mild form after GVHD and/or viral infection or reactivation. In patients with malignant conditions, mortality was driven by high relapse rate.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, thrombotic microangiopathies, complement activation

(Beérkezett: 2020. július 23.; elfogadva: 2020. szeptember 8.)

Rövidítések

ASBMT – Amerikai Csontvelő-transzplantációs Társaság (*American Society of Blood and Marrow Transplantation*); CMV – cytomegalovírus; EBV – Epstein-Barr-vírus; GVHD – graft-versus-host betegség; IWG – Nemzetközi Munkacsoport (*International Working Group*); LDH – Laktát-dehidrogenáz; NS – nem szignifikáns; O-TMA – összesített thromboticus microangiopathia csoportosítás (*Overall Thrombotic Microangiopathy Grouping*); sC5b-9 – szolúbilis terminális út aktivációs komplex; TA-TMA – őssejt-transzplantációhoz társult thromboticus microangiopathia; tx – őssejt-transzplantáció; UPN – egyedi betegazonosító szám (*unique patient number*)

Bevezetés

Gyermekkorban az allogén vérképző őssejtátültetés számos malignus betegségben, veleszületett vagy szerzett hematológiai kórképben, anyagcsere betegségben és immunhiányos állapotban jelent kezelési lehetőséget [1–3]. A potenciálisan kuratív betegségspektrum ellenére, a magas szövődéményráta és a nem elhanyagolható halálozás miatt indikációja ebben a korcsoportban csak az életet veszélyeztető betegségekre korlátozódik [3]. Az őssejt-transzplantáció (tx) kimenetelét és sikerét elsősorban a transzplantációhoz kötődő morbiditás és mortalitás mértéke, valamint malignitás esetén a relapszusráta határozzák meg [4].

A szekunder immundeficiencia és az immunszuppresszió miatt a beavatkozás egyik leggyakoribb szövődéménye a vírusreaktiváció [5]. Az akut graft-versus-host betegség (GVHD) gyakoriságát és súlyosságát többek közt a transzplantáció és a graft típusa befolyásolja [6]. A súlyos GVHD (Grade III–IV, viscerális és/vagy többszervi érintettség) az immunszuppresszív terápiák fejlődése ellenére nagyban felelős a transzplantációhoz társuló halálozásért [6].

Az őssejt-transzplantációhoz társult thromboticus microangiopathia (TA-TMA) egy újonnan definiált, komplement aktivációval járó, multifaktoriális eredetű szövődémény. Incidenciáját tekintve, a különböző diagnosztikus kritériumrendszerek miatt nagyon eltérő értékeket (0,5%–63,6%) találunk az irodalomban [7]. A nagy szórás mutató gyakoriság hátterében a kondicionáló kezelésekben bekövetkezett változások és a szövettani mintavétel-

ből adódó nehézségek is állhatnak [7]. A TA-TMA diagnózisát tovább nehezítette, hogy korábban használt diagnosztikus kritériumrendszerek olyan hematológiai és vesekárosodást jelző klinikai paramétereket vesznek alapul, melyek már egy zajló, szervkárosodással járó folyamatot jeleznek [8–10]. A diagnosztikus kritériumok legfrissebb módosítása azonban a komplement aktivációs markerek vizsgálatával, valamint a magas vérnyomás és proteinuria figyelembevételével, a kialakuló TA-TMA korábbi klinikai diagnózisát teszik lehetővé [11]. Korábban közreadott vizsgálati eredményeink is megerősítették a komplement aktivációs marker szerepének jelentőségét a TA-TMA kialakulásában [12].

A szövődémények korai felismerése és adekvát kezelése a sikeres allogén őssejtátültetés sarkalatos pontja. Gyermekkorban az eljárás gyakorlata ráadásul nagyban különbözik a felnőttkorban alkalmazottól, melynek hátterében főként a nem malignus betegségek elérő klinikai megközelítése és a graft-versus-host betegség kisebb gyakorisága állnak [13].

Vizsgálatunk céljával a transzplantációs szövődémények, mint GVHD, vírusreaktiváció és TA-TMA időbeli és egymáshoz viszonyított előfordulásának, és a különböző kondicionáló kezelések és a fenti transzplantációs szövődémények összefüggéseinek feltárását tűztük ki. Jelen célkitűzéseink meghatározásához a gyermekkori kondicionáló kezelések toxicitásában és a TA-TMA új diagnosztikus kritériumaiban bekövetkezett változásokat vettük alapul.

Betegek és módszer

Betegek, minta- és adatgyűjtés

Százhuszonnégy gyermek részesült allogén vérképző őssejt-transzplantációban 2013 novembere és 2019 februárja között a Dél-pesti Centrumkórház (korábban Egyesített Szent István és Szent László Kórház) Gyermekhematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztályán. A prospektív, konszekutív kohorsz vizsgálat beválasztási kritériumainak 100 gyermek felelt meg. Esetükben további adatgyűjtést és komplement méréseket végeztünk.

A transzplantáció 54/100 esetben malignus és 46/100 esetben nem malignus betegség miatt történt. A kizárási kritériumok a 10 kg alatti testtömeg (12 beteg), a korai, <30 nappal tx-en belüli halálozás (3 beteg) és a komplement méréshez történt mintavételi technikai hiba (7 beteg) voltak. Ha egy gyermeknek (2 beteg) a vizsgálati időszak alatt két transzplantációja is történt, akkor az első transzplantáció eredményeivel számoltunk. A 10 kg alatti gyermekek a komplement mérésekhez szükséges mintavételi nehézség miatt kerültek kizáráásra. A transzplantációs szövődmények és túlélési eredmények változásának összehasonlításához a 2008 januárja és 2013 októbere között allogén transzplantációban részesült gyermekek eredményeinek adataiból historikus betegcsoportot ($n = 54$) képeztünk. Az adatgyűjtést az Európai Csontvelő-transzplantációs Társaság adatbázisának segítségével végeztük.

Laboratóriumi és klinikai paraméterek meghatározása

A transzplantáció előre meghatározott időpontjaiban (a kondicionáló kezelés előtt, és a +28, +56. és +100. tx utáni napokon) mértük a szulúbilis terminális komplement aktivációs komplex (sC5b-9) szintjét a TA-TMA diagnózisához. A mintagyűjtés a Helsinki Deklaráció elveinek megfelelően, tájékozott szülői beleegyezést követően történt, vizsgálatunkat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásaitikai Bizottságának jóváhagyásával végeztük.

A TA-TMA aktivitását az alábbi paraméterek változásaival monitorizáltuk: anaemia, thrombocytopenia, Coombs-teszt, laktát-dehidrogenázszint (LDH), kreatinin- és haptoglobinszintek, fragmentocyták száma (vérkép automatával meghatározva), magas vérnyomás, illetve proteinuria megléte.

A graft megtapadását akkor regisztráltuk, ha az abszolút neutrofilszám három egymást követő napon meghaladta a 0,5 G/L-t, melyből az első nap a megtapadás napja.

Az őssejt-transzplantáció utáni szövődmények definíciója

A graft-versus-host betegség (GVHD) mértékét a Glucksberg-kritériumok segítségével határoztuk meg [14]. Az aciklovir profilaxist a kondicionáló kezelés első napján kezdtük meg. A vírusreaktívációkat hetente polimeráz lánreakcióval (PCR) monitoroztuk (Epstein-Bar-vírus, cytomegalovírus, adenovírus). Vírusreaktívációnak tekintettük, ha klinikailag szignifikáns kópiaszámemelkedést (>1000 IU/ml) detektáltunk. Preemptív terápiaként rituximabot, foscarnetet, ganciklovirt vagy cidofovirt alkalmaztunk. Öt különböző TA-TMA diagnosztikus kritériumrendszer alapján soroltuk be a betegeinket: 1) a Nemzetközi Munkacsoport klinikai kritériumai (IWG) [8], illetve 2) az Amerikai Csontvelő-transzplantációs

Társaság (ASBMT) [9], 3) Cho és mtsai [10], 4) City of Hope [15], valamint 5) Jodele és mtsai diagnosztikus kritériumai [11] alapján. A TA-TMA diagnózisának időpontjaként azt a transzplantáció utáni napot vettük figyelembe, amikor Jodele és mtsai diagnosztikus kritériumait a betegek teljesítették. A historikus betegcsoportban a TA-TMA követésére a komplement aktivitás monitorizálásával még nem volt lehetőség.

Statisztikai módszerek

A legtöbb változó nem követte a normál eloszlást, ezért nem paraméteres tesztekkel használtunk a csoportok összehasonlítására. Az eseménymentes túlélések becsléséhez a Kaplan–Meier-módszert alkalmaztuk, és log-rank teszttel hasonlítottuk össze a túlélési görbéket. Kétoldalas p értékeket számoltunk, és az eredményt 0,05 alatt tekintettük szignifikánsnak ($p < 0,05$). A számításokat a Statistica 8.0 és a GraphPad Prism 6.03 statisztikai szoftverek segítségével végeztük.

Eredmények

Demográfiai eredmények

Prospektíven száz ($8,5 \pm 4,9$ év) gyermeket vizsgáltunk, akik malignus ($n = 54$) és nem malignus alapbetegségük ($n = 46$) miatt részesültek allogén tx-ban. Myeloablatív kondicionáló kezelést a betegek 68%-ánál, csökkentett intenzitású kondicionáló kezelést a betegek 32%-ánál alkalmaztunk. A betegek többsége (52%) treosulfan alapú kondicionáló kezelésben részesült. Busulphan alapú kondicionáló kezelést a betegek 21%-a kapott, teljestest besugárzást a vizsgálati idő alatt nem alkalmaztunk. A betegek 27%-a egyéb, csökkentett intenzitású kondicionáló kezelésben részesült. A betegek többsége idegen donortól származó humán leukocytá antigén-identikus (70%) csontvelői graftot (72%) kapott. A gyermek betegcsoportunkban sem haploidentikus, sem identikus transzplantáció esetén nem alkalmaztunk poszt-transzplantációs cyclophosphamid kezelést tartalmazó protokollt. A betegcsoport részletesebb demográfiai adatait és klinikai jellemzőit az 1. táblázat mutatja be.

Transzplantációs szövődmények

A gyermekek kétharmadánál (67%) észleltünk legalább egy korai szövődményt a GVHD, primer CMV, EBV vagy adenovírus-infekció vagy vírusreaktíváció, illetve TA-TMA közül. A leggyakoribb transzplantációs szövődmény a vírusreaktíváció volt (50%) betegcsoportunkban. Egy-egy betegnél primer cytomegalovírus, illetve primer Epstein–Barr-vírusfertőzést észleltünk. Az értékelés során a vírusreaktívációkat és a primer infekciókat egy csoportként kezeltük ($N = 52$), így vírusreaktíváció vagy primer infekció a medián 33. napon (2–223. nap) jelentke-

1. táblázat. Demográfiai, kezelési, túlélési adatok és a transzplantáció korai szövődményei

	TA-TMA-s betegek (n = 20)	Nem TA-TMA-s betegek (n = 80)	p
Életkor (év, medián)	8,3 (1,8–14,9)	8,4 (0,5–19,5)	0,25
Fiú/Lány	14/6	45/35	0,26
<i>A transzplantáció indikációja</i>			
Malignitás	10 (50%)	44 (55%)	0,68
Csontvelő elégtelenség	8 (40%)	25 (31%)	0,45
Egyéb (immundeficiencia vagy metabolikus betegség)	2 (10%)	11 (14%)	0,65
<i>Korábbi transzplantációk száma</i>			
0	18 (90%)	73 (91%)	
1	1 (5%)	7 (9%)	0,86
2	1 (5%)	0 (0%)	
<i>Donor típusa</i>			
Identikus rokon	5 (25%)	18 (22,5%)	
Haploidentikus rokon	1 (5%)	6 (7,5%)	NS
Idegen donor	14 (70%)	56 (70%)	
<i>Őssejtforrás</i>			
Csontvelő	14 (70%)	58 (72%)	
Perifériás vér	5 (25%)	15 (19%)	0,82
Köldökvér	1 (5%)	7 (9%)	
<i>Kondicionáló kezelés</i>			
Csökkentett intenzitású	5 (25%)	27 (34%)	0,45
Myeloablatív	15 (75%)	53 (66%)	
Busulphan alapú	3 (15%)	18 (22,5%)	0,46
Treosulfan alapú	13 (65%)	39 (49%)	0,19
<i>Megtapadás</i>			
Megtapadás (nap)	18 (13–26)	21 (9–50)	0,82
<i>Transzplantációhoz társuló szövődmények</i>			
Akut GVHD	12 (60%)	14 (17,5%)	0,0001*
Vírusinfekció/ reaktiváció	13 (65%)	39 (49%)	0,19
GVHD vagy vírus reaktiváció	18 (90%)	47 (59%)	0,0088*
GVHD és vírus reaktiváció	7 (35%)	6 (7,5%)	0,0011*
Relapszus malignitás esetén	3/10 (30%)	19/44 (43%)	0,44
Relapszus miatti halálozás	2/10 (20%)	15/44 (34%)	0,92
Transzplantációval összefüggő halálozás	3 (15%)	6 (7,5%)	0,520
Összesített túlélés	15 (75%)	59 (74%)	0,90

GVHD – graft-versus-host betegség; TA-TMA – transzplantációhoz társult thromboticus microangiopathia

zett. A vírusreaktivációk közül 36 esetben cytomegalovírus, 12 esetben Epstein–Barr-vírus, 14 esetben adenovírus-reaktivációt észleltünk. Két vírus együttes reaktivációja 9 betegnél jelentkezett (EBV és adenovírus: 3, CMV és EBV: 6).

Akut GVHD a betegek 26%-ánál, medián a 31. napon (10–174. nap) alakult ki. Ez az esetek 27%-ában (7/26) súlyos formában zajlott (Grade III–IV). Két késői megjelenésű (107. és 174. nap) akut GVHD őssejtbooster és human herpeszvírus 6 vírusreaktiváció után jelentkezett.

Nem volt szignifikáns különbség a vírusreaktiváció és akut GVHD előfordulásában a különböző kondicionáló kezelést kapó csoportok között.

A TA-TMA előfordulása

A szövődmények közül érdeklődésünk leginkább az újonnan definiált transzplantációs szövődmény, a TA-TMA jellemzésére irányult. Összesen 20/100 betegnél definiál-

2. táblázat. Az őssejt-transzplantációhoz társult thromboticus microangiopathia kritériumrendszereinek teljesülése betegcsoportunkban

	Incidencia% (N)	Diagnózis időpontja (medián (min–max))
IWG kritériumai [8]	12% (12/100)	44 (16–90)
ASBMT kritériumai [9]	8% (8/100)	35,5 (12–83)
O-TMA kritériumai [10]	12% (12/100)	44 (16–90)
City of Hope kritériumok [15]	10% (10/100)	57,5 (16–85)
Jodele és mtsai kritériumai [11]	20% (20/100)	50 (16–98)

A diagnózisnál a napok a transzplantáció óta eltelt napok számát jelzik.

ASBMT – Amerikai Csontvelő-transzplantációs Társaság; IWG – Nemzetközi Munkacsoport;

O-TMA – összesített thromboticus microangiopathia csoportosítás

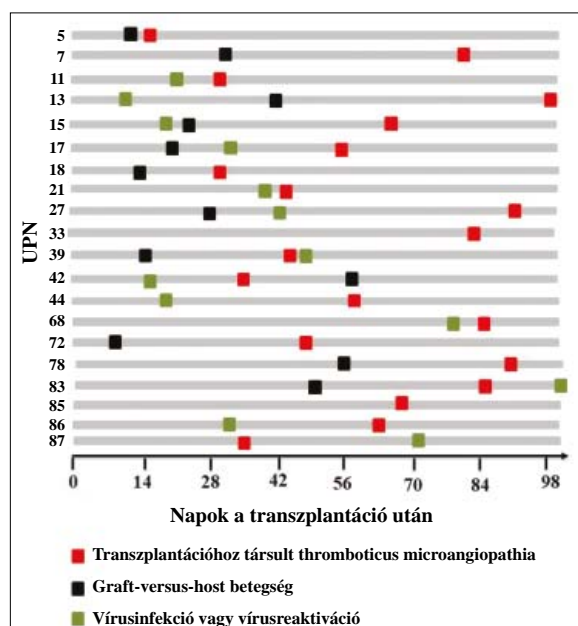
tunk az enyhétől a súlyos esetekig terjedő TA-TMA-t. A kritériumok alapján meghatározott előfordulási arányt a 2. táblázat mutatja. A TA-TMA incidenciáját és a diagnózis időpontját befolyásolja az alkalmazott diagnosztikus kritériumrendszer. A transzplantációs szövődmények összehasonlításánál a legérzékenyebb kritériumrendszert szerettük volna alkalmazni, ezért az összehasonlításnak a TA-TMA-t az enyhe eseteket is magában foglaló definíció, Jodele és mtsai diagnosztikus kritériumai alapján definiáltuk [11]. Minden beteg, aki bármely másik kritériumrendszer alapján TA-TMA betegcsoportba tartozott, teljesítette a Jodele féle kritériumokat is. E kritériumok alapján a TA-TMA medián az 50. napon (1–98, min–max) jelentkezett. A TA-TMA-s betegek körében a malignus ($N = 10$) és nem malignus ($N = 10$) indikáció miatt végzett allogén vérképző őssejt-transzplantáció egyenlő arányban fordult elő.

A sC5b-9 szint – a komplementaktiváció markereként – valamennyi (20/20) TA-TMA epizód esetén a transzplantáció előtti kiindulási szinthez képest megemelkedett

a +28. napra. Bár minden TA-TMA-s esetben tapasztaltunk a kezdeti sC5b-9 szinthez képest emelkedést, ennek ellenére 5/20 TA-TMA-a esetben sC5b-9 szintje normál tartományban maradt (<250 ng/ml). A csökkentett toxicitású kondicionáló kezelés után a betegek nagy részénél a TA-TMA enyhe, önkorlátozó formában zajlott, szervkárosodásra utaló jelek nélkül. A calcineurin inhibitorok elhagyása vagy váltása után a betegek nagy részénél (18/20 esetben) a TA-TMA oldódott. Egy beteg (UPN39) defibrotide kezelésben részesült. Eculizumabkezelést a vizsgálatba kerülő betegek nem kaptak.

A TA-TMA busulphan alapú kondicionáló kezelés után 3/21, treosulfan alapú kapcsán 13/52 esetben, egyéb kondicionáló kezelés után 4/27 esetben jelentkezett. A vizsgált betegcsoportban a különböző kondicionáló kezelést kapó betegcsoportok között nem volt szignifikáns különbség a TA-TMA előfordulásában.

Minden TA-TMA epizód ciclosporin adása során jelentkezett (20/85), nem észleltünk TA-TMA-t tacrolimus (0/11) és mycophemolat mofetil (0/3) immunszuppressz-



1. ábra. A transzplantációs szövődmények egymáshoz viszonyított időbeli előfordulása a TA-TMA-s betegekben. UPN – egyedi betegazonosító szám (*unique patient number*)

szio során. Egy gyermek szingén (egypetűjű ikertestvér-donoros) transzplantációja után nem részesült immunosuppresszív kezelésben.

Transzplantációs szövődmények összefüggései

A következő lépésben a TA-TMA időbeli előfordulását vizsgáltuk a többi transzplantációs szövődményhez viszonyítva. Jellemzően a TA-TMA graft-versus-host betegség és/vagy vírusreaktiváció után jelentkezett. A TA-TMA kialakulását 5/20 esetben GVHD, 5/20 esetben vírusreaktiváció, és 4/20 esetben vírusreaktiváció és GVHD is megelőzte. A betegcsoportban csak 2/20 olyan TA-TMA-s beteg volt, akiknél nem jelentkezett GVHD és/vagy vírusreaktiváció korai szövődményként. Az egyik beteg malignus alapbetegsége a TA-TMA diagnózisával egy időben recidívált. Az 1. ábra a TA-TMA-s betegekben a transzplantációs szövődmények egymáshoz viszonyított időbeli előfordulását ábrázolja.

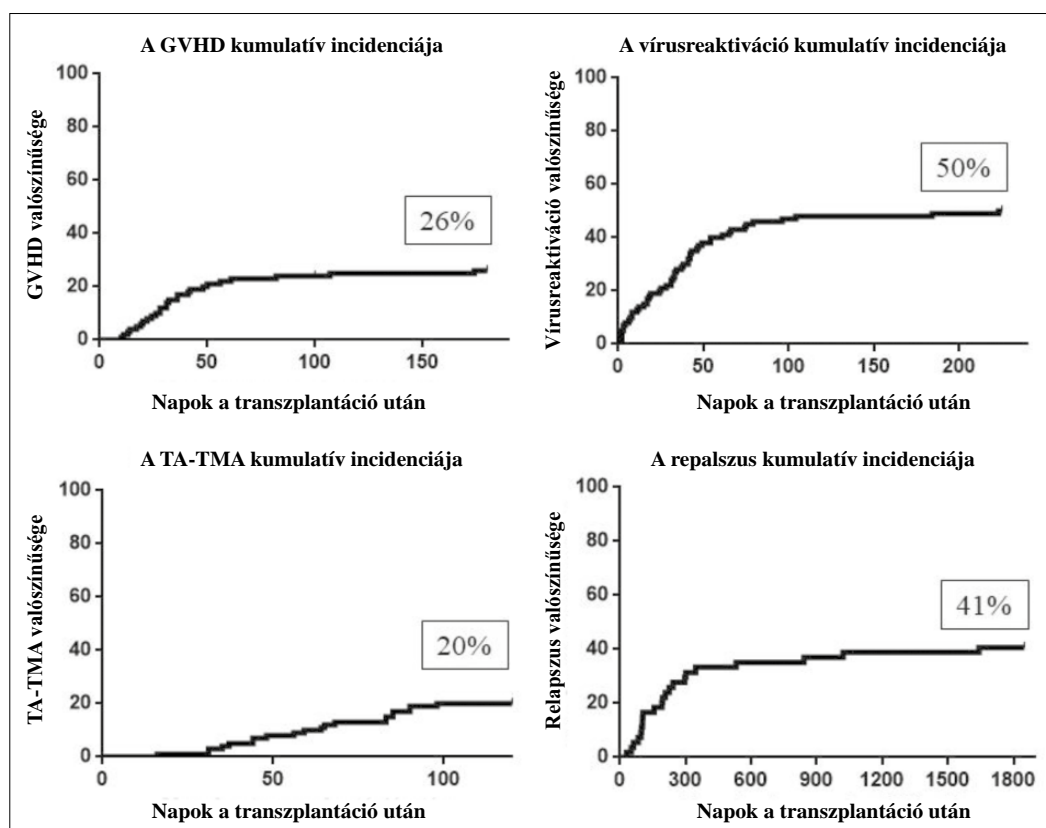
TA-TMA-s betegekben gyakrabban fordult elő GVHD (12/20 vs. 14/80; $p = 0,0001$), illetve GVHD és vírusinfekció vagy -reaktiváció együttesen (7/20 vs 6/80, $p = 0,0011$). Malignitás esetén a TA-TMA-s betegek körében nem volt gyakoribb a relapszus aránya (3/10 (30%) vs. 19/44 (43%); $p = 0,44$).

Relapszusráta

A korai transzplantációs szövődmények mellett az egy éven belüli recidíva aránya volt jelentős a vizsgált betegek körében. Malignus alapbetegség esetén a relapszusráta (22/54; 41%) magas volt. Nem volt különbség a relapszusrátában a treosulfan vagy busulphan alapú kondicionáló kezelés után (45,5% (15/33) vs. 39% (7/18); $p = 0,65$). A betegek nagy része (19/22) a transzplantáció utáni első évben recidívált. A recidívia kumulatív incidenciáját a 2. ábra mutatja.

Historikus betegcsoport

A korai transzplantációs szövődmények és relapszus adatok összehasonlításához a 2008. január 1. és 2013. október 31. között allogén transzplantációban részesült gyerekek adataiból historikus betegcsoportot képeztünk (3. táblázat). A historikus betegcsoportban a betegek döntő többsége myeloablatív (83%), busulphan (54%) vagy teljes test-besugárzás (11%) alapú kondicionáló kezelésen esett át. A historikus betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt az akut GVHD (26/100 vs. 24/54; $p = 0,02$), és kimagaslóan magas volt a súlyos Grade III–IV GVHD (7/100 vs. 10/54; $p = 0,03$) aránya. A vírusinfekciók/-reaktivációk számában nem volt különbség (52/100 vs. 21/54; $p = 0,16$) a két csoport között.



2. ábra. A graft-versus-host betegség, vírusreaktiváció, transzplantációhoz társult thrombotikus microangiopathia és a relapszus kumulatív incidenciája betegcsoportunkban. GVHD – graft-versus-host betegség; TA-TMA – transzplantációhoz társult thromboticus microangiopathia); x tengely: napok a transzplantáció után; y tengely: a kumulatív incidenciák

3. táblázat. A transzplantációs adatok, korai transzplantációhoz társuló szövődmények és túlélési adatok összehasonlítása a saját historikus kontrollcsoporttal

	Betegcsoport 2013–2019	Betegcsoport 2008–2013	<i>p</i>
Fiú/Lány	59/41	37/17	0,24
Malignus/Nem malignus	54/46	31/23	0,68
Myeloablatív kondicionálás	68/100 (68%)	45/54 (83%)	0,039*
Busulphan alapú kondicionálás	21/100 (21%)	29/54 (54%)	<0,0001*
Treosulfan alapú kondicionálás	52/100 (52%)	9/54 (17%)	<0,0001*
Teljestest-besugárzás	0/100 (0%)	6/54 (11%)	–
Csontvelői graft	72/100 (72%)	19/54 (35%)	<0,0001*
Perifériás vérből nyert graft	20/100 (20%)	18/54 (33,5%)	0,06
Köldökvér	8/100 (8%)	17/54 (31,5%)	0,0002*
Idegen donor	70/100 (70%)	43/54 (80%)	0,19
Identikus rokon donor	23/100 (23%)	9/54 (17%)	0,35
Haploidentikus rokon donor	7/100 (7%)	2/54 (3%)	0,40
Akut graft-versus-host betegség	26/100 (26%)	24/54 (44%)	0,02*
Grade III–IV GVHD	7/100 (7%)	10/54 (19%)	0,03*
Vírusinfekció/-reaktiváció	52/100 (52%)	21/54 (39%)	0,11
GVHD vagy vírusreaktiváció	65/100 (65%)	23/54 (43%)	0,007*
GVHD és vírusreaktiváció	13/100 (13%)	11/54 (20%)	0,22
Relapszus malignitás esetén	22/54 (41%)	10/31 (32%)	0,43
Relapszus miatti halálozás	17/54 (31%)	9/31 (29%)	0,81
Transzplantációval összefüggő halálozás	9/100 (9%)	22/54 (41%)	<0,00001*
Összesített túlélés	74/100 (74%)	23/54 (43%)	0,0001*

GVHD – graft-versus-host betegség

Betegek túlélése

Az összesített túlélés medián 3,8 év (1,3–6,5 év; min-max) követési idő múlva 74% volt. Nem malignus alapbetegség esetén az összesített túlélés kiváló (43/46; 93,5%). Ezzel szemben malignitásban szenvedőknél a relapszusráta (22/54; 41%) és a relapszushoz kötődő halálozás (17/54, 31,5%) magas. Ebben a csoportban 17/23 beteg halt meg relapszusban, míg 6/23 esetben a halál oka transzplantációval összefüggő szövődmény volt. Ennek megfelelően malignitás esetén az összesített túlélés 57% (31/54).

A transzplantációval összefüggő halálozás alacsony volt a +30. nap után a teljes betegcsoportban (9/100, 9%). A relapszushoz kötődő halálozások 47%-ában (8/17) a recidíva előtt semilyen más korai transzplantációs szövődmény nem jelentkezett. Nem volt különbség a TA-TMA-s és nem TA-TMA-s (15/20 (75%) vs. 59/80 (74%); $p = 0,90$) betegek összesített túlélési eredményei között.

A historikus betegcsoporttal összehasonlítva, az összesített túlélés a transzplantációs technika fejlődésével párhuzamosan javult (74/100 (74%) vs. 23/54 (43%);

$p = 0,0001$). A transzplantációhoz kötődő halálozás jelentősen magasabb volt a historikus betegcsoportban (9/100 (9%) vs. 22/54 (41%); $p < 0,00001$), míg a relapszushoz kötődő halálozásban nem volt különbség a két betegcsoport között (17/54 (31%) vs. 9/31 (29%); $p = 0,81$).

Diszkusszió

Prospektív, konsekutív kohorszvizsgálatunk keretében elsőként vizsgáltuk a transzplantációs szövődmények egymáshoz viszonyított előfordulását a csökkentett toxicitású treosulfan alapú kondicionáló kezelés bevezetése óta. A Dél-pesti Centrumkórházban (korábbi nevén Szent László Kórházban) 1992 óta végzünk allogén őssejtátültetést gyermek betegek esetében. A malignus betegségekben végzett transzplantációkon túl központunk hazai viszonylatban egyedülálló tapasztalattal rendelkezik a nem malignus betegségek esetén végzett őssejt-transzplantáció terén is.

Korábban a tx-hez alkalmazott kondicionáló kezelések sikere a dózisintenzitáson alapult, azonban a jelentős toxicitás miatt a korai szövődmények rátája magas volt [16].

Az elmúlt időszakban azonban a gyermekkori transzplantációk kondicionáló kezelésében is paradigmaváltás történt. Míg kezdetben főként teljestest besugárzást vagy busulphan alapú kondicionáló kezelést alkalmaztak, a fiatal életkort szem előtt tartva, illetve az életminőség javítása céljából gyermekkorban is előtérbe kerültek a csökkentett toxicitású, treosulfan alapú valamint a csökkentett intenzitású előkészítő kezelések, ahol nagyobb szerep juthat a graft-versus-tumor effektusnak [17–19]. A treosulfan alapú kondicionáló kezelés kedvezőbb toxicitási profilja miatt alacsonyabb a korai szövődmények, így a GVHD előfordulási gyakorisága is [20]. Közleményünkben a követett betegcsoport adatait elemezve elsőként tekintjük át a tx utáni szövődmények előfordulását prospektív módon az újabb kondicionáló kezelések bevezetése óta.

A gyerekek kétharmadánál észleltünk korai szövődményt, ami egybeesik az irodalmi adatokkal [21]. A döntően csökkentett toxicitású kondicionáló kezelések után az akut GVHD incidenciája alacsony (26%) volt. Ez összevethető a treosulfan alapú kondicionáló kezelés kapcsán észlelt szövődményadatokkal [22–24], és jelentősen alacsonyabb a hagyományos kondicionáló kezelést kapó felnőttek körében tapasztalt incidenciához képest [25]. A csökkentett toxicitásnak megfelelően alacsony (7%) a súlyos GVHD előfordulása, és a transzplantációhoz kötődő halálozás (9%) is [18, 22, 26].

A TA-TMA incidenciáját az újonnan definiált TA-TMA kritériumok alkalmazása mellett nehéz összevetni az irodalmi adatokkal, mivel azok értékét (8–20%) az alkalmazott kritériumrendszer befolyásolja. Eredményeink azonban a Jodele és mtsai által publikáltakkal jól összemérhetőek, mert az új diagnosztikus kritériumokat a fenti munkacsoport gyermekbetegek körében írta le [11]. A TA-TMA incidenciája és a szervkárosodással járó súlyos esetek száma alacsonyabb volt, mint az Jodele és mtsai kimutatták [11]. Az amerikai protokollban (Children's Oncology Group, COG) a vizsgálati periódus alatt is teljestest-besugárzást alkalmaztak kondicionáló kezelésként, így ennek toxicitása magyarázhatja a későbbi magasabb TA-TMA incidenciát [11]. A klinikai megjelenés hasonlóságain túl a GVHD-t és a TA-TMA-t kiváltó tényezők egy része is megegyezik [27]. Emellett, mint azt saját betegcsoportunkban is megfigyeltük – a két klinikai entitás gyakran együttesen fordul elő. A TA-TMA a másik két korai szövődmény jelentkezését követően lépett fel, így TA-TMA fennállását döntően olyan betegeknél definiáltuk csak, akiknél GVHD és/vagy vírusreaktiváció is fennállt. A vizsgálatunk során diagnosztizált TA-TMA-s esetek döntően enyhe formában zajlottak, és az immunosuppresszív terápia módosítása vagy leállítása után oldódtak. Minden TA-TMA-s epizód cyclosporin alapú immunosuppresszív terápia kapcsán jelentkezett. Az immunosuppresszív terápia gyógyszerei a TA-TMA triggerei lehetnek [28], de még kevés információ áll rendelkezésünkre a különböző immunosuppresszív szerek és a TA-TMA kapcsolatáról.

A súlyos szövődmények alacsony számát magyarázhatja, hogy a gyermekhematológiában a hosszú távú kedvezőtlen hatások elkerülése végett [29] egyre inkább előtérbe kerültek a csökkentett toxicitású kezelések [19]. Bár a transzplantációval összefüggő halálozás alacsony, a halálozás fő oka malignus betegségek esetén a relapszus [30]. Betegcsoportunkban a relapszusráta a környező országhoz hasonló, 41%. A legtöbb visszaesés a transzplantáció utáni első évben detektálható [30]. Ebben a tekintetben nem volt különbség a treosulfan és busulphan alapú kondicionáló kezelést kapó csoportok között. A vizsgálati időszak lezárultát követően a magas relapszusráta miatt újabb paradigmaváltásra volt szükség az akut lymphoblasztos leukémiás gyerekek allogén transzplantációjának kondicionáló kezelésében, így a teljestest besugárzás újra a kondicionáló kezelés része lett.

Konklúzió

A csökkentett toxicitású kondicionáló kezelések bevezetése óta a súlyos korai transzplantációs szövődmények száma és a transzplantációhoz kötődő halálozás alacsony. A TA-TMA döntően enyhe formában, kizárólag cyclosporin adása során, más transzplantációs szövődményekhez társultan jelentkezett. A nem malignus betegségben szenvedők összesített túlélése kiváló, azonban a malignitás miatt transzplantáltak relapszus rátája magas. A teljestest-besugárzás újbóli alkalmazása gyermekbetegek kezelésében a korai szövődmények előfordulását megváltoztathatja majd, ezért további longitudinális követéses vizsgálatok szükségesek a transzplantáció után a TA-TMA és a többi korai szövődmény egymáshoz viszonyított előfordulásának felmérésére. Emellett nagy esetszámú követéses vizsgálatok szervezése indokolt az immunosuppresszív szerek és a transzplantációs szövődmények TA-TMA patomechanizmusában betöltött szerepének vizsgálatára.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a betegellátásban részt vevő nővéreknek és a laboratóriumi dolgozóknak.

Nyilatkozat: A közlemény korábban más folyóiratban nem jelent meg, és más folyóirathoz beküldésre nem került. A levelező szerző elolvasta a Szerzői Útmutató instrukcióit.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Anyagi támogatás: Az első szerző a Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság Fiala Kutatói Ösztöndíjának támogatásával végezte a kutatásokat.

Szerzői munkamegosztás: A kéziratot a levelező szerző írta.

Irodalom

- [1] Laberko A, Gennery AR. Clinical considerations in the hematopoietic stem cell transplant management of primary immunodeficiencies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018; 14: 297–306.

- [2] Locatelli F, Strahm B. How I treat myelodysplastic syndromes of childhood. *Blood* 2018; 131: 1406–1414.
- [3] Okamoto S. Current indication for hematopoietic cell transplantation in adults. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017; 10: 178–183.
- [4] Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview. *Cancer Res.* 2016; 76: 6445–6451.
- [5] Düver F, Weißbrich B, Eyrich M, Wöfl M, Schlegel PG, Wiegeling V. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A single center 11-year analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0228451. published online.
- [6] Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 119: 296–307.
- [7] Obut F, Kasinath V, Abdi R. Post-bone marrow transplant thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51: 891–897.
- [8] Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 2007; 92: 95–100.
- [9] Ho VT, Cutler C, Carter S, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 571–575.
- [10] Cho BS, Yahng SA, Lee SE, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 918–926.
- [11] Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci.* 2016; 54: 181–190.
- [12] Horváth O, Kállay K, Csuka D, et al. Early increase in complement terminal pathway activation marker sC5b-9 is predictive for the development of thrombotic microangiopathy after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24: 989–996.
- [13] Lawitschka A, Lucchini G, Strahm B, et al. Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int.* 2020; 10.1111. published online.
- [14] Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295–304.
- [15] García-Martín P, Alarcón-Payer C, López-Fernández E, et al. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy in patients treated with sirolimus and cyclosporine as salvage therapy for graft-versus-host disease. *Ann Pharmacother.* 2015; 49: 986–994.
- [16] Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* 2014; 124: 344–353.
- [17] Slatter MA, Boztug H, Pötschger U, et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50: 1536–1541.
- [18] Boztug H, Sykora KW, Slatter M, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation analysis of treosulfan conditioning before hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63:139–148.
- [19] Willasch AM, Peters C, Sedláček P, et al. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy? – A multicenter EBMT-PDWP study. *Bone Marrow Transplant.* 2020; published online
- [20] Slatter MA, Rao K, Amrolia P, et al. Treosulfan-based conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: United Kingdom experience. *Blood* 2011; 117: 4367–4375.
- [21] Hierlmeier S, Eyrich M, Wöfl M, Schlegel PG, Wiegeling V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A retrospective analysis over 11 years. *PLoS One* 2018; 13: e0204914.
- [22] Slatter MA, Rao K, Abd Hamid IJ, et al. Treosulfan and fludarabine conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: UK experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24: 529–536.
- [23] Nemecek ER, Hilger RA, Adams A, et al. Treosulfan, fludarabine, and low-dose total body irradiation for children and young adults with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: Prospective phase II trial of the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24: 1651–1656.
- [24] Casper J, Holowiecki J, Trenchel R, et al. Allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML following treosulfan/fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 1171–1177.
- [25] Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute graft versus host disease: A comprehensive review. *Anticancer Res.* 2017; 37: 1547–1555.
- [26] Kröger N, Bornhäuser M, Stelljes M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after conditioning with treosulfan, etoposide and cyclophosphamide for patients with ALL: a phase II-study on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group and ALL Study Group (GMALL). *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50: 1503–1507.
- [27] Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011; 118: 1452–1462.
- [28] Elfeky R, Lucchini G, Lum SH, et al. New insights into risk factors for transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric HSCT. *Blood Adv.* 2020; 4: 2418–2429.
- [29] Lawitschka A, Peters C. Long-term effects of myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20: 74.
- [30] Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol.* 2018; 180: 82–89.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)