

## PC-255

## UNA MAYOR EXPOSICIÓN A SIROLIMUS REDUCE LA INCIDENCIA DE CITOMEGALOVIRUS CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Perez-Pitarch A.<sup>1</sup>, Guglieri-Lopez B.<sup>2</sup>, Garcia-cadenas I.<sup>3</sup>, Gimenez E.<sup>4</sup>, Esquirol A.<sup>5</sup>, Rabella N., Barba P.<sup>5</sup>, Hernandez-Boluda J.C.<sup>6</sup>, Fox L.<sup>7</sup>, Ferriols-Lisart R.<sup>6</sup>, Sierra J.<sup>1</sup>, Solano C.<sup>3</sup>, Navarro D.<sup>7</sup>, Martino R.<sup>4</sup>, Piñana J.L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de farmacia. Hospital clínico universitario de valencia, <sup>2</sup>Departamento de farmacia. Hospital doctor Peset, <sup>3</sup>Hematología. Hospital de la santa creu i sant Pau, <sup>4</sup>Microbiología. Hospital clínico universitario de valencia, <sup>5</sup>Microbiología. Hospital de la santa creu i sant Pau, <sup>6</sup>Hematología. Hospital Vall d'Hebron, <sup>7</sup>Hematología. Hospital clínico universitario de valencia

**Introducción:** El sirolimus ha demostrado beneficio reduciendo la incidencia de infección y enfermedad por citomegalovirus (E-CMV) en receptores de trasplante de órgano sólido. Sin embargo en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) dicho beneficio es menos evidente. Previamente, demostramos que niveles más elevados de sirolimus se asociaban significativamente a una reducción en la probabilidad de detectar DNAemia de CMV en plasma de pacientes alo-TPH (1). Sin embargo, queda por esclarecer si el efecto biológico observado se traduce en un beneficio clínico. El objetivo del presente trabajo fue analizar si la exposición a sirolimus también está asociada a una reducción de CMV clínicamente significativo (CMV-CS), definido como el desarrollo de DNAemia de CMV requiriendo tratamiento anticipado y/o E-CMV.

**Métodos:** Este estudio multicéntrico incluyó receptores de alo-TPH en riesgo de reactivación de CMV (serología CMV positiva para donante y/o receptor, D/R) cuya profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) fue sirolimus y tacrólimus. Se recogieron de forma seriada todas las determinaciones de niveles de sirolimus de cada paciente (3296 determinaciones). La incidencia de CMV-CS se estimó mediante un modelo de eventos competitivos, censurando el seguimiento en el primero de los siguientes eventos; recaída de la enfermedad de base (evento competitivo para CMV-CS), CMV-CS o último seguimiento. Se realizó un análisis de los potenciales factores de riesgo mediante un modelo de supervivencia paramétrico para describir el tiempo hasta CMV-CS, desarrollado mediante modelado no lineal de efectos mixtos con NONMEM v7.3 (2 y 3).

**Resultados:** Se incluyeron 167 alo-TPH con una edad mediana de 59 años (rango: 23-72). La mediana de seguimiento fue de 25 meses (rango: 4 – 85). En 122 casos (73%) el alo-TPH se realizó a partir de donante no emparentado adulto. En 32 casos (19%) se utilizó ATG por existir diferencias en el HLA entre D/R. En 51 casos (31%) el donante era CMV seronegativo. Cincuenta y seis pacientes (34%) presentaron CMV-CS a una mediana de +56 días (rango: 12-535), incluyendo 3 pacientes (2%) que desarrollaron E-CMV a una mediana de +200 días (rango 120-201) tras el alo-TPH. La incidencia de CMV-CS a los 2 años fue del 36% (IC 95%, 29-44%). Acorde al modelo de supervivencia paramétrico, el tiempo hasta CMV-CS fue descrito mediante una distribución de Weibull. Según los resultados obtenidos, en el modelo de supervivencia final se incluyeron los niveles de sirolimus en plasma y el uso de ATG como factores de riesgo independientes para CMV-CS. El riesgo de CMV-CS disminuyó un 6% por cada incremento de 1 ng/mL de sirolimus (hazard ratio (HR)=0.94; IC95%=0.88-0.99), mientras que la utilización de ATG aumentó el riesgo de CMV-CS en un 121% (HR=2.21; IC95%=1.21-4.05, p<0.01).

**Conclusiones:** Observamos una incidencia de CMV-CS a 2 años relativamente inferior a la reportada con otras series de alo-TPH a riesgo de desarrollar esta infección. Los resultados de este trabajo indican que el tiempo hasta un CMV-CS pueden estar influenciado por los niveles de sirolimus y por el uso de ATG. Este trabajo representa la primera evidencia de un potencial beneficio clínico del sirolimus en la reducción de los CMV-CS con una relación directa a la mayor exposición al mismo a lo largo del tiempo.

## Referencias

- Piñana JL et al. Sirolimus exposure and the occurrence of cytomegalovirus DNAemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Transplant. 2018 Mar 30. doi: 10.1111/ajt.14754.
- Beal SL. NONMEM User's Guide, NONMEM. San Francisco, CA: Project Group, University of California; 1989.
- Piñana JL et al. A Time-to-Event Model for Acute Kidney Injury after Reduced-Intensity Conditioning Stem Cell Transplantation Using a Tacrolimus- and Sirolimus-based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Jul;23(7):1177-1185.

## PC-256

## IMPLANTE HEMATOPOYÉTICO DE UNA SERIE DE PACIENTES MOVILIZADOS CON PLERIXAFOR. ESTUDIO RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO

Antelo Caamaño M.L.<sup>1</sup>, Gimeno Lozano J.J.<sup>2</sup>, Amunárriz Ágeda C.<sup>3</sup>, Mateos Mazón J.J.<sup>4</sup>, Rifón Roca J.<sup>5</sup>, Moreno Chulilla J.A.<sup>6</sup>, Hermosilla Fernández M.<sup>7</sup>, Gracia Pina J.A.<sup>2</sup>, Zalba Marcos S.<sup>1</sup>, Arroyo Rodríguez J.L.<sup>3</sup>, Uresandi Iruín A.<sup>4</sup>, Vallejo Llamas J.C.<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Navarra, <sup>2</sup>H.U.Miguel Servet, <sup>3</sup>H.U.Marqués de Valdecilla, <sup>4</sup>H.U. Cruces, <sup>5</sup>C.Universidad de Navarra, <sup>6</sup>H.C.Lozano Blesa, <sup>7</sup>H. San Pedro, <sup>8</sup>H. U. Donostia

**Introducción:** Plerixafor (PLX) es un inhibidor del receptor CXCR4 de probada eficacia en la recolección de PHSP para autotrasplante hematopoyético (TASPE) en pacientes malos movilizadores. Los estudios llevados a cabo hasta la fecha se han centrado mayoritariamente en aspectos referentes a la cinética de movilización (Mx) y rendimiento. El objetivo de nuestro estudio es recoger una amplia experiencia multicéntrica sobre el injerto hematopoyético a corto y medio plazo de pacientes que habían sido movilizados con PLX.

**Pacientes y Métodos:** Estudiamos retrospectivamente todos los pacientes que recibieron PLX como parte del esquema de movilización de PHSP para TASPE durante los años 2008-18 en siete hospitales de la zona norte; las enfermedades de base fueron: 94 linfomas no Hodgkin, 14 con enfermedad de Hodgkin, 78 mieloma múltiple y 4 con otros diagnósticos. 108 pacientes eran varones (56%) y 82 mujeres (44%). Su edad mediana era 59 años (4-73). Su peso y su altura oscilaron entre 15-134 kg y 106-188 cm, respectivamente. La mediana de líneas de tratamiento de nuestra serie fue de 2 (1-5); veintiún pacientes habían recibido radioterapia extensa y 15 pacientes uno o varios TASPEs previos. El número de intentos de Mx previos osciló entre 0 y 4 (mediana: 1). La pauta de G-CSF empleada fue de 5-10 mcg/kg/12 h durante 1-14 días (mediana: 6 días) y la dosis de PLX fue la recomendada en ficha técnica (0.24mcg/Kg/24horas). En 36 casos (18,95%) la movilización se realizó en la fase de recuperación tras un ciclo de la quimioterapia de tratamiento.

Tabla 1. Características de la serie y empleo de PLX.

HOSPITAL	N	MOTIVO DE EMPLEO	N	%
H.U.M. SERVET	42	Recuento de CD34+ en SP pre-Mx sub-óptimo	39	93%
CH NAVARRA	39	Bajo rendimiento de colecta previa	39%	
H.U.M. VALDECILLA	35	Fallo proceso de Mx previo	16%	
H.U. CRUCES	33	Estrategia anticipada día -4 por fallo Mx previo	5.5%	
H.U. NAVARRA	18	PARÁMETROS DE MOVILIZACIÓN Y COLECTA	MEDIA (RANGO)	
H.C. LOZANO BLESA	13	Nº días de PLX	1 (1-4)	
H.SAN PEDRO	10	Administración de PLX pre-diferencia	4 SEMANAS (0-18)	

**Resultados:** se realizaron un total de 159 TASPEs. El estatus de la hemopatía en el momento del trasplante era remisión completa en el 50% de los casos. En cuanto a los resultados de movilización y colecta, la mediana de sesiones de aféresis requeridas fue de 2, rango (0-5) y la cifra de células CD34+ recolectada fue de 2,79 (x 10<sup>6</sup>/kg) con un rango entre 0 y 30,3.

Tabla 2. Datos de implante a corto y medio plazo

DATOS DE IMPLANTE PRECOZ	MEDIA (RANGO)	DATOS DE IMPLANTE DÍA +100 POST-TASPE	MEDIA (RANGO)
Neutrófilos > 500/mcL	+11 (5-31)	Hemoglobina (g/dL)	12 g/dL (6,2-16,5)
Neutrófilos > 1000/mcL	+12 (7-38)	Neutrófilos (x 10 <sup>9</sup> /L)	2800/mcL (100-14300)
Plaquetas > 20000/mcL	+13 (2-59)	Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	115000/mcL (20000-340000)
Plaquetas > 50000/mcL	+18 (3-122)		
Plaquetas > 100000/mcL	+26 (10-476)		

**Conclusiones:** 1) el empleo de Plerixafor permitió realizar el TASPE en un alto porcentaje de pacientes malos movilizadores; 2) la calidad del injerto a corto y medio plazo de los pacientes autotrasplantados movilizados con PLX fue óptimo en la gran mayoría de los casos; 3) en nuestro conocimiento, esta serie multicéntrica es una de las mayores comunicadas enfocada en la calidad del implante a corto y medio plazo de pacientes malos movilizadores sometidos a TASPE.