Viral infeksiyonlar
Son bir yılda ne oldu?

Dr.Hande Arslan
Başkent Ü.T.F.
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.
22.02.2008

- 2.ECIL Klavuzu
  - CMV
  - EBV

- 2007 yılında yayımlanan makaleler

ECIL;

EBMT
EORTC
European Leukemia Net
ICHS

ECIL 2 - 2007

- Three topics of ECIL1 were updated:
  - Empirical antifungal therapy
  - Antifungal prophylaxis
  - Antifungal treatment of Aspergillus and Candida infections

- Two new topics were addressed:
  - Management of Herpes virus infections:
    4 sets of slides: HSV, VZV, CMV and HHV6 and 7, EBV
  - Management of other viral infections:
    Respiratory viruses, Influenza virus
    Polyoma, Parainfluenza virus

Working Groups of ECIL 2 - 2007

Empirical Antifungals *Update*	*O Marchetti, T Calandra, C Cordonnier*
Antifungal prophylaxis *Update*	*J Maertens, O Cornely, P Frère, W Heinz, C Lass-Flörl*
Antifungal therapy *Update*	*R Herbrecht, B Gachot, U Fluckiger, P Ribaud, A Thiebaut*
Herpes virus	*P Ljungman, R de la Camara, D Engelhard, H Einsele, P Reusser, J Styczynski, K Ward*
Other virus	*W Heinz, S Cesaro, O Cornely, H Hirsch, P Shaw*

METHODS (I)

1 – Questions proposed by the organization committee and redefined by each group

2 – Population explored: Leukemic, adults, neutropenic (<500/mm3), Auto- and Allo SCT recipients

Key words: leukemia, neutropenia … MeSH

Sources: Medline, PubMed, Cochrane Library, Abstracts of ASH, ICAAC, ASCO, ECMID, and EBMT (limited to the 4 previous years for abstracts).

3 – Endpoints: overall mortality, mortality due to infections, breakthrough infections, safety, emergence of resistant organisms, costs ± others/group

METHODS (II)

4 – Literature review:

Randomized trials, meta-analyses, open studies , review articles, treatment guidelines

5 – Grading the level of evidence and level of recommendation:

CDC grading system

6 – Identify unsolved questions and new areas of research

CDC Grading system

Quality of evidence	Strength of recommendations
I Evidence from at least one well-executed randomized trial	**A** Strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit Strongly recommended
II Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments	**B** Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit Generally recommended
III Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports from expert committees	**C** Insufficient evidence for efficacy; or efficacy does not outweigh possible adverse consequences (e.g., drug toxicity or interactions) or cost of chemoprophylaxis or alternative approaches Optional
	D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome Generally not recommended
	E Strong evidence against efficacy or of adverse outcome Never recommended

CMV

CMV

Randomized studies

- Only published studies with two exceptions
- Allo SCT (n=27)
  - Diagnostic/strategy studies 3
  - Immune globulin studies 7
  - Blood product studies 4
  - Prophylactic antiviral studies 8
  - Preemptive therapy studies 5
- Other patient groups (n=1)
  - Prophylactic studies 1

Other prospective studies (published with one exception)

- Allo SCT (n=44)
  - Prophylaxis 10
  - Strategy 1
  - Treatment 15
  - Preemptive 13
  - Blood products 3
  - Immune globulin/Mab 2
- Other patients (n=3)
  - Prophylactic 2
  - Treatment 1

Tanımlar:

Primer CMV infeksiyonu CMV seronegatif hastada gelişen infeksiyon

Rekürren CMV infeksiyonu Seropozitif hastada CMV saptanması

Semptomatik CMV infeksiyonu CMV viremi veya antijenemi olan ve son organ hastalık bulguları olmayan hastada, ateş, kemik iliği süpresyonu gibi semptomların gelişmesi

CMV hastalığı İnvazif bir işlem (BAL,BOS) veya biyopsi ile bir organda CMV saptanması ve tutulan organla ilgili semptom ve bulguların varlığı

Tanımlar-2:

- Proflaksi:Primer CMV infeksiyonunu veya CMV reaktivasyonunu önlemek için antiviral kullanımı

- Preemptiv tedavi Tarama testleri ile CMV varlığı saptanmış asemptomatik hastalara antiviral tedavi verilmesi

CMV infeksiyonlarında tanı yöntemleri

- CMV antijenemi
- CMV DNA, RNA yakalama teknikleri (AI)

- Kantitatif yöntemlerin kullanılması hasta takibinde değerli ek bilgiler sağlar(BII)

CMV hastalığının tanısı

CMV hastalığı: Semptom ve bulgular + tutulan dokudan alınan örnekte uygun metodla CMV varlığının gösterilmesi (AII).

- Organ tutulum bulguları + kanda CMV saptanması CMV hastalığı tanısı için yeterli değildir (AII).
- Dokuda CMV'nin PCR ile gösterilmesi pozitif prediktif değeri düşük olduğundan uygun değildir (BII).

Primer CMV infeksiyonunun önlenmesi

CMV Seronegatif hastalar için;

CMV infeksiyonunu önlemek için IG önerilmemektedir(EIII)

Allojeneik kök hücre tx (KHT) hastalar
T hücre süpresif tedavi alanlar(BIII)
Otolog KHT yapılan hastalar (BII)

} Seronegatif veya lökositi azaltılmış (<$5x10^6$ rezidü lökosit/ünite kan ürünü. (AII))

Allojeneik (KHT) için mümkünse seronegatif donör (AI)

CMV hastalığının önlenmesi

- Allojeneik KHT hastalarında önemli (AI)
- Alemtuzumab kullanan hastalarda CMV infeksiyonuna yaklaşım stratejisi geliştirilmeli (BII)
  - Preemptiv tedavi
  - Proflaksi

CMV hastalığının önlenmesi

Preemptiv yaklaşım

Allojeneik KHT hastaları

- Profilaksi alsın almasın
  - 100 gün (AI)
  - haftada bir kez (BII) kanda CMV varlığı takip edilmeli
- Takip süresinin uzatılacağı durumlar:
  - Akut ve kronik GVHD
  - Erken CMV reaktivasyonu
  - Akraba dışı veya HLA uygunsuz nakil (BII)

Pre-emptiv yaklaşım -2

Allo-KHT

- Tedavi
  - IV gansiklovir veya foskarnet (AI)
  - Düşük riskli hastalarda oral valgansiklovir (CIII)

- Tedavi başarısızlığında
  - İkinci ve 3. kuşak preemptiv tedavi seçenekleri
    - Sidofovir (BII)(renal fonksiyonlar dikkatle)
    - Gansiklovir + foskarnet kombinasyonu(CII)
    - Leflunomid (sınırlı veri)
    - Artesunat

Pre-emptive yaklaşım-3

Alemtuzumab alan hastalar;

- Kanda CMV varlığı + CMV hastalığı ile uyumlu semptomları olan hastalarda ⟶ antiviral tedavi (BII)
  - Hastalar CMV varlığı açısından düzenli takip edilmeli
  - Takip süresi; tedavi süresi + 2 ay (BII)

- <u>Asemptomatik hastalar;</u> tedavi zorunlu değil, ancak reaktivasyonlar dikkatle takip edilmeli (BII).

Pre-emptive yaklaşım-4

- **Diğer hematolojik maligniteli hastalarda**
  - Yüksek riskli otolog KHT hastaları monitorizasyon ve preemptiv tedavi faydalı olabilir. (CII)
  - Diğer hastalarda rutin monitorizasyon ve preemptiv tedavi önerilmemektedir(DIII)
  - T hücre süpresif tedavi alan hastalarda Taranmamış hastadan granülosit transfüzyonu yapılmışsa CMV ile uyumlu semptomların varlığında CMV akla gelmeli(BII)

CMV proflaksisi

- **AlloKHT**
  - IV gansiklovir (BI)
  - Asiklovir veya valasiklovir (BI) : Ancak kullanımları monitorizasyon ve preemptiv tedavi ile kombine edilmelidir (AI)
  - İmmunglobulinin proflakside yeri yoktur (EII).
- **Alemtuzumab kullanan hastalar**
  - Valgansiklovir, semptomatik CMV infeksiyon riskini azaltır (BII)
  - Yan etki profili net değil (CII)
- **Diğer hematolojik malignitesi olan hastalar**
  - Önerilmemekte (DIII)

Semptomatik infeksiyon tedavisi

Allo KHT alıcılarına (AI)
Alemtuzumab tedavisi alanlara (AII)

} Antiviral tedavi

Diğer hasta gruplarında yararı daha azdır ancak düşünülebilir (CIII)

- Allo-KHT; Gansiklovir veya foskarnet (BII)
- Alemtuzumab; Gansiklovir veya foskarnet veya valgansiklovir (BIII)

CMV hastalığının tedavisi

- **CMV Pnömonisi**

  - Gansiklovir (AII)
  - Foskarnet gansiklovirin yerine kullanılabilir (AIII)
  - Ek olarak immunglobulin tedavisi düşünülmelidir (CII)
  - Sidofovir ya da foskarnet + gansiklovir; ikinci kuşak (BII)

- **Diğer hastalıklar;**

  - IV gansiklovir veya foskarnet (BII)
  - Immünglobulin önerilmemekte (BII)
  - Sidofovir ya da foskarnet+gansiklovir ikinci kuşak (BII)

Antiviral direnç testleri

- Tedavi başlangıcından 1-2 hafta sonra antijeneminin veya kan CMV DNA' düzeyinin yükselmesi her zaman virolojik başarısızlığın göstergesi değildir.

- İkinci kuşak antiviral kararını doğru vermek için mümkünse direnç testi yapılmalıdır (BIII)

Diğer Başlıklar

- **KHT sonrası immunolojik takip** (monitörizasyon)standart bir test olmamasına rağmen hastanın takibi açısından önemli olabilir(CII)

- **CMV spesifik lenfositler veya dentritik hücre aşılaması** gibi immünolojik girişimler ilginç opsiyonlar olup kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.(CII)

EBV

EBV

Citations in PubMed: EBV + leukemia

Total	= 1822
Meta-analysis	= 0
Randomized CT	= 4 (no relevance)
Practice guidelines	= 0
Case reports	= 356
Reviews	= 246
Comparative studies	= 153
Multicenter studies	= 7
Letters	= 41

Citations in PubMed: EBV + leukemia + therapy

Total articles retrieved: 450

RCT: 0

Meta-analyses: 0

Reviews: 95

Case reports: 158

Letters: 22

Potentially relevant: 43

+Abstracts from the proposed meetings: ~60

EBV ile ilişkili klinik sendromlar

Primer sendromlar:

- İnfeksiyöz mononükleoz
- Kronik aktif EBV infeksiyonları
- X e bağlı lenfoproliferatif sendrom

EBV ilişkili tümörler (reaktivasyon sendromları)

- İmmünyetmezlikli hastada lenfoproliferatif hastalıklar (LPD)
- Burkitt Lenfoma (NHL)
- Nazofarengial karsinom
- NK lösemi
- HD
- Hemofagositik lenfohistiyositosis
- Anjioblastik T cell lenfoma

EBV ilişkili post transplant hastalık

- Ensefalit/ miyelit
- Pnömoni
- Hepatit

Tanımlamalar-Tanı(1)

- Primer EBV infeksiyonu

- EBV-DNA-emi (Eskiden EBV reaktivasyonu) Seropozitif hastanın semptomlu ya da semptomsuz (ateş ve veya diğer semptomlar) olarak kanında EBV saptanması
- Muhtemel EBV hastalığı : Belirgin lenfadenopati, hepatosplenomegali veya patofizyolojik olarak kanıtlanmamış organ bulguları + kanda yüksek viremi (biyopsi olmaksızın)
- Kanıtlanmış EBV hastalığı: (PTLH veya organ tutulumu) Tutulmuş organın bulgu ve semptomları + özgüllük ve duyarlılığı yüksek bir testle organdan biyopsi ile alınan örnekte EBV gösterilmesi

PTLH

Transplantasyon sonrası T-hücrelerin iyatrojenik baskılanması sonucu gelişen, neoplastik lenfoproliferasyonla seyreden heterojen EBV hastalık gruplarıdır.

- EBV-PTLH'nın neoplastik formlarının tanısı için aşağıdaki histolojik özelliklerden en az ikisinin olması gerekmektedir;

  - Altta yatan hücresel yapının bir Lenfoproliferatif işlemle bozulması
  - Hücresel ve /veya viral belirleyiciler ile monoklonal veya oligoklonal hücre populasyonunun varlığının gösterilmesi
  - Hücrelerin çoğunda EBV varlığının kanıtlanmış Olması (DNA, RNA veya protein)

  } Dokuda virolojik ve /veya histopatolojik kanıt

- EBV-ilişkili PTLH için kanda nükleik asit tayini yeterli değildir

(EBMT IDPW tanımları 2007)

Proflaksi

- Asemptomatik seropozitif hastada reaktivasyonu önlemeye yönelik kullanılan tedavi

Preemptiv tedavi (EBV reaksiyonu saptandığında)

- Kanında EBV saptanan asemptomatik hastaya verilen tedavi veya EBV-spesifik T hücre replasmanı

EBV hastalığı tedavisi:

- Muhtemel veya kanıtlanmış EBV hastalığı için kullanılan teropötik metodlar

PTLH için risk faktörleri

Allojeneik KHT +

- Akraba dışı veya HLA uygunsuz nakil (BII)
- T hücre azalması veya ATG veya OKT3 kullanılması
- EBV seroloji uygunsuzluğu
- Primer EBV infeksiyonu
- Splenektomi

Incidence of EBV-LPS after SCT

	Camp ath	Auto-Tx	MSD HSCT	MSD HSCT	BMT MM SD	Haplo	UCBT	UD-HSCT	TCD MUD	TCD MUD
Incidence	**1.3%**	**0.07%**	**0.4%**	**0%**	**1.4%**	**25%**	**4.5%**	**4%**	**29%**	**11.7%**
n	1641	1350	1868	226	368	12	335	320	65	85
Source	Hale 1998	Penike t 1998	Zutter 1988	Sundin 2006	Zutter 1988	Comoli 2007	Brunstein 2006	Sundin 2006	Geritsen 1996	Van Esser 2001

EBV reaktivasyonlarının önlenmesi

Allojeneik KHT sonrası;

- EBV reaksiyonu sıktır; genellikle PTLH
- Prognozu kötü ⟶ önlenmeli
  - Trans öncesi hazırlık
  - Proflaksi???
  - Preemptiv yaklaşım

Diğer hematolojik maligniteli hastalar

- EBV infeksiyonları minör önem taşır, EBV nin rutin takibi önerilmez (DIII).

KHT öncesi

- Alıcı: EBV açısından taranmalıdır (AII); alıcı seronegatif, verici seropozitifse risk daha fazladır.

- Verici: Tx öncesi EBV serolojileri taranmalıdır; özellikle akraba dışı veya HLA uygunsuz ise veya hastaya T hücre baskılayıcı tedavi verilecek ise (AII)...

  EBV graftla da bulaşabileceğinden mümkünse seronegatif donör önerilmektedir(BII)

EBV reaktivasyonlarının önlenmesi

KHT sonrası;

- PCR ile EBV viremi takibi önerilmektedir (BII)
- Tx sonrası takip başlamalı, yüksek riskli hastalarda 3 ay sürmelidir (BII).
- Takip haftada bir kez önerilir (BII).
- Stratejiler bireysel olarak ayarlanmalıdır.

KHT sonrası preemptiv tedavi

1. Rituximab,375 mg/m^2, 1-2 doz(AII)
2. Mümkünse immünsüpresif tedavinin azaltılması (BII)
3. Donör EBV-spesifik sitotoksik T hücre tedavisi (CII)
4. Preemptif tedavide antiviral ilaçlar önerilmez (EII)

- **Preemptif tedaviye yanıt;**

- Tedavinin birinci haftasında viral yükte en az 1 log'luk azalmanın saptanması (BIII)

EBV reaktivasyonu proflaksisi

- Allo KHT hastaları
  - Antiviraller'in EBV-PTLH gelişmesi üzerine etkilerini bildiren herhangi bir veri yoktur, antiviral önerilmemektedir (EII)
  - IV IG' nin proflaksi üzerine etkisi yoktur (DIII)

- **Diğer hematolojik hastalar**
  - Rutin Anti-EBV proflaksisi önerilmez (EIII)

PTLH'da Tedavi (Birinci kuşak)

- Rituximab (AII) (Anti CD20 monoklonal ab.)
- Mümkünse immünsüpresif tedavinin azaltılması
- Mümkünse invitro üretilmiş EBV spesifik sitotoksik T hücreleri ile adaptif tedavi (BII)
  - Allojenik EBV spesifik sitotoksik T lenfositler. (EBV-CTL) dozu:2-4
  - Otolog EBV spesifik CTL opsiyoneldir (CIII)

PTLH'da Tedavi

- Diğer yöntemler başarısız olursa kemoterapi potansiyel bir opsiyondur(CII)
- İVİG'in PTLH üzerine etkisi yoktur (DII)
- PTLH tedavisinde antiviral ajanlar önerilmemektedir (EII)

- Literatürler

From www.bloodjournal.org at Baskent University Library on February 8, 2008. For personal use only.

blood

2007 110: 2757-2760
Prepublished online Jun 19, 2007;
doi:10.1182/blood-2007-03-080820

Use of a DNAemia cut-off for monitoring human cytomegalovirus infection reduces the number of preemptively treated children and young adults receiving hematopoietic stem-cell transplantation compared with qualitative pp65 antigenemia

Daniele Lilleri, Giuseppe Gerna, Milena Furione, Maria Ester Bernardo, Giovanna Giorgiani, Stefania Telli, Fausto Baldanti and Franco Locatelli

Hastalar ve metod:

2002-2006 yılları arasında
Allojeneik KHN yapılan (HLA identik sibling veya akraba dışı) 178 hasta
89 CMV DNA-emi (cut off.10000 kopya /ml)
89 CMV Antijenemi (2 + hücre)

} 6 hafta- haftada 2
+
6 hafta- haftada 1

Pozitif bulunan tüm hastalar İV gansiklovir 2 x 5 mg/kg (viremi-antijenemi kaybolana kadar)

Sonuçlar:

From www.bloodjournal.org at Baskent University Library on February 8, 2008. For personal use only.

Table 2. Preemptive therapy in the 2 randomization arms

Parameter	Whole patient population		*P*
	DNAemia arm	Antigenemia arm	
No. of patients	89	89	na
No. (%) of HCMV infected patients	30 (34)	37 (42)	ns
No. (%) of treated patients	16 (18)	28 (31)	.037
Median days (range) to start of antiviral therapy	56 (17-144)	45 (22-88)	.032
Median days (range) of first course of antiviral therapy	15 (6-35)	14 (5-39)	ns
No. (%) of relapsing HCMV infections	8/16 (50)	15/28 (54)	ns
No. (%) of treated relapses	3/16 (19)	10/28 (36)	ns
Median days (range) of relapse treatment	11 (7-52)	14 (7-49)	ns
Median days (range) of total antiviral therapy	17 (6-69)	17 (5-69)	ns
Median days (range) of total antiviral therapy:			
in patients with grade 0-I acute GvHD	12 (6-20)	14 (7-66)	ns
in patients with grade II-IV acute GvHD	20 (6-69)	23 (5-69)	ns
P grade 0-I vs grade II-IV	(0.08)	(ns)	na

No patients from either arm contracted HCMV disease.
na indicates not applicable; ns, not significant.

Bir yıllık takipte 129 hasta yaşıyordu.
İki kolda da CMV Hastalığı gözlenmedi

Tartışma:

- KHN hastalarında CMV preemptiv tedavisinde 10.000kopya /ml Cut off değeri kullanılabilir.

- CMV pp65 Ag.emi ile karşılaştırıldığında

  Avantajları
  - Tedavi gören hasta sayısı↘
    - Maliyet ↘
    - Yan etki ↘

  Dezavantajları
  - Yok ☺

Lancet Oncology

Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis

Gerhard Opelz, Volker Daniel, Cord Naujokat, Helmut Fickenscher, Bernd Döhler

Lancet Oncol 2007; 8: 212–18
Published Online February 7, 2007
DOI:10.1016/S1470-2045(07)70040-2

See Reflection and Reaction page 185

Department of Transplantation Immunology, Institute of Immunology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany (Prof G Opelz MD, V Daniel MD, C Naujokat MD, B Döhler PhD); and Institute for Infection Medicine, University Medical Center Schleswig-Holstein at Kiel, Kiel, Germany (Prof H Fickenscher MD)

Correspondence to: Prof Gerhard Opelz, Department of Transplantation Immunology, Institute of Immunology, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 305, D-69120 Heidelberg, Germany

Summary

Background Post-transplant non-Hodgkin lymphoma is a feared complication of immunosuppressive treatment and is associated with high mortality. Most post-transplant lymphomas develop from the uncontrolled proliferation of Epstein-Barr-virus (EBV)-infected B lymphocytes. No reliable methods for the prevention of EBV infection and lymphoma are available. We aimed to elucidate the effect of prophylactic treatment for cytomegalovirus (CMV) infection on the incidence of post-transplant lymphomas.

Methods In a multicentre retrospective study, we analysed the incidence of post-transplant non-Hodgkin lymphoma in 44 828 recipients of deceased-donor kidney transplants who were reported to the scientific registry of the Collaborative Transplant Study. Patients had received antiviral drugs (aciclovir or ganciclovir) or anti-CMV immunoglobulin to prevent CMV infection according to the transplant centres' protocols, or no CMV prophylaxis. Standardised incidence ratios (SIR) of lymphoma were calculated and compared by χ^2 analyses.

Findings During the first post-transplantation year, 30 255 patients who did not receive CMV prophylaxis developed lymphomas at SIR 26·4. Lymphoma incidence in 12 470 patients who received antiviral treatment was nearly identical (SIR 24·2, p=0·62) to that in patients who did not receive CMV prophylaxis. However, 2103 patients who received anti-CMV immunoglobulin showed a complete absence of lymphomas in the first after-transplantation year (SIR 0; p=0·012 *vs* no treatment, p=0·016 *vs* antivirals). In the subsequent 5 years of follow-up, new cases of lymphoma developed at similar rates in all three groups (p=0·97).

Interpretation These findings suggest that prophylactic anti-CMV immunoglobulin prevents the development of early post-transplant non-Hodgkin lymphoma in kidney-graft recipients. Prophylactic treatment with antiviral drugs does not reduce the risk of post-transplant lymphoma.

Characteristic	No CMV prophylaxis (n=30 255)	Anti-CMV Ig (n=2103)	Aciclovir (n=7 670)	Ganciclovir (n=4800)
Geographic origin				
Europe	19 524 (65%)	1690 (80%)	3667 (48%)	3567 (74%)
North America	5986 (20%)	370 (18%)	3102 (40%)	640 (13%)
Other	4745 (16%)	43 (2%)	901 (12%)	593 (12%)
Transplant year				
1985–89	978 (3%)	393 (19%)	130 (2%)	..
1990–94	9911 (33%)	561 (27%)	3372 (44%)	152 (3%)
1995–99	11 606 (38%)	659 (31%)	2967 (39%)	1859 (39%)
2000–04	7760 (26%)	490 (23%)	1201 (16%)	2789 (58%)
Transplant number				
First	26 249 (87%)	1825 (87%)	6677 (87%)	4071 (85%)
Second or more	4006 (13%)	278 (13%)	993 (13%)	729 (15%)
Sex				
Female	11 716 (39%)	733 (35%)	2967 (39%)	1889 (39%)
Male	18 539 (61%)	1370 (65%)	4703 (61%)	2911 (61%)
Recipient race*				
White	25 749 (87%)	2011 (97%)	6141 (83%)	4448 (95%)
Black	1485 (5%)	47 (2%)	720 (10%)	113 (2%)
Other	2284 (8%)	20 (1%)	566 (8%)	124 (3%)
Recipient age, years				
<18	1321 (4%)	238 (11%)	522 (7%)	194 (4%)
19–64	26 928 (89%)	1763 (84%)	6817 (89%)	4128 (86%)
≥65	2006 (7%)	102 (5%)	331 (4%)	478 (10%)
Mean (SD) donor age (years)	37·3 (16·8)	38·5 (16·6)	35·6 (17·2)	41·4 (17·3)
Immunosuppression (intention-to-treat)*				
Ciclosporin	25 251 (84%)	1825 (89%)	6599 (87%)	3008 (64%)
Tacrolimus	3852 (13%)	152 (7%)	748 (10%)	1503 (32%)
Azathioprine	15 481 (52%)	947 (46%)	4983 (66%)	917 (19%)
Mycophenolic acid	8862 (30%)	774 (37%)	1757 (23%)	3302 (70%)
Steroids	29 027 (96%)	2060 (98%)	7513 (98%)	4492 (96%)
Prophylactic antithymocyte globulin	6175 (20%)	516 (25%)	2361 (31%)	1343 (28%)
Prophylactic muromonab-CD3	1833 (6%)	89 (4%)	1190 (16%)	259 (5%)

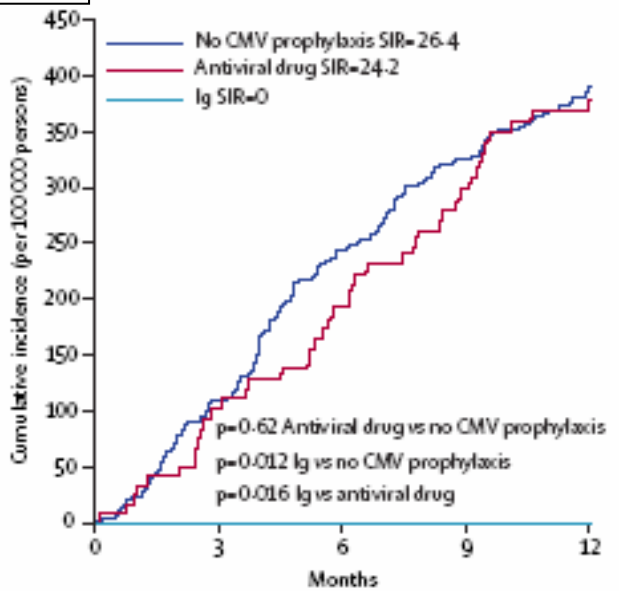
Ig=immunoglobulin. * Some data missing; however, data available for at least 97% of patients in each group.

Table: Demographic characteristics of patients

Materyal metod:

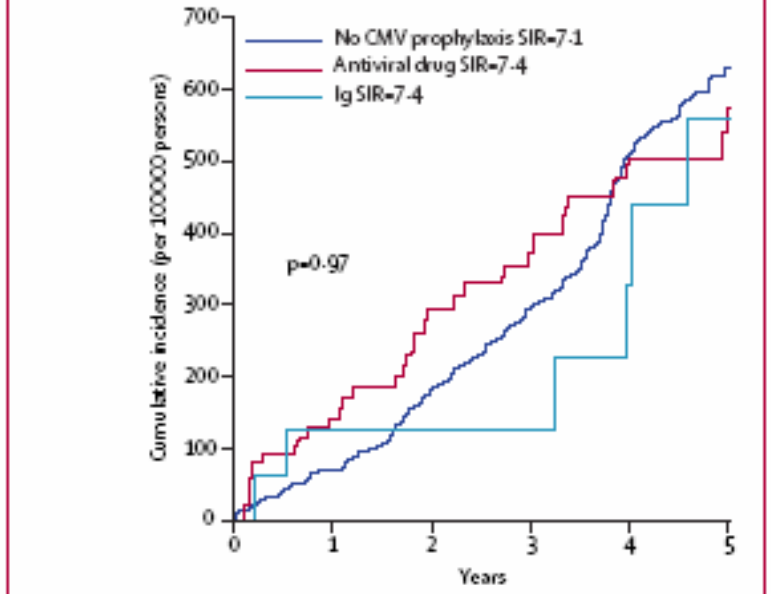
44828 kadavradan-böbrek tx hastası
Takip süresi: 5yıl

Sonuçlar:



Number of transplants					
No prophylaxis	30 255	27 480	26 209	24 767	24 380
Antiviral drug	12 470	11 479	10 857	10 163	10 016
Ig	2103	1952	1874	1785	1763

Figure 1: Incidence of non-Hodgkin lymphoma in first post-transplantation year in recipients who received antiviral drugs, anti-CMV Ig, or no CMV prophylaxis
Ig=immunoglobulin. Transplants done in 1985–2004 included in analysis.



Number of transplants						
No prophylaxis	21 981	20 725	17 087	14 122	11 347	9068
Antiviral drug	8681	8176	6367	4786	3669	2779
Ig	1612	1533	1326	1129	960	829

Figure 2: Incidence of non-Hodgkin lymphoma in 5-year follow-up after first post-transplantation year in recipients who received antiviral drugs, anti-CMV Ig, or no CMV prophylaxis
Ig=immunoglobulin.

İlk yılda;

Antiviral proflaksi alan alıcılar ile almayanlar arasında NHLgelişim İnsidansı benzer

CMV IG alanlarda NHL gözlenmedi

5. yılda;

Üç grup arasında NHL gelişim insidansı açısından fark yok

Tartışma:

- CMV İG alan 2103 böbrek transplantasyonlu hastada ilk bir yılda NHL gelişmedi.

- Teorik olarak antiviraller infekte B hücrelerinin etkileyerek litik replikasyonu engelleyebilir. Ancak bu çalışmada antiviral kullananlarla kullanmayanlar arasında erken dönem NHL gelişimi açısından fark bulunmadı.

- CMV İG EBV ilişkili erken dönem NHL gelişimini önledi

Nasıl?

- Daha önceki çalışmalara göre;
  - Transplantasyon sonrası EBV Antikor salınımı azalır
  - Düşük serum Anti-EBNA düzeyleri, EBV viral yükünde yükselmeye ve lenfoproliferasyona yol açar
  - CMV İG aynı zamanda yüksek düzey EBV antikor içermektedir
  - Tüm İnsan IG içinde EBV Ab.ları saptanmıştır, ve EBV'nin indüklediği lenfoproliferasyonu invitro olarak baskılar

- Bu nedenle İG kullanımı post-tx erken NHL gelişimin önleyebilir

- Ancak immmünsüpresyon uzun dönem uygulandığı için geç dönem üzerine etkisi yoktur.

Dendritic Cell Vaccination in Allogeneic Stem Cell Recipients: Induction of Human Cytomegalovirus (HCMV)–Specific Cytotoxic T Lymphocyte Responses Even in Patients Receiving a Transplant from an HCMV-Seronegative Donor

Götz Ulrich Grigoleit,[1] Markus Kapp,[1] Holger Hebart,[2] Kerstin Fick,[1] Robert Beck,[3] Gerhard Jahn,[3] and Hermann Einsele[1]

[1]Medizinische Klinik und Poliklinik II, Julius Maximilians University of Würzburg, Würzburg, and [2]Medizinische Klinik II and [3]Institut für Medizinische Virologie, Eberhard Karls University of Tübingen, Tübingen, Germany

Giriş:

Peptid yüklü dentritik hücre (DH) aşılama yöntemi birçok infeksiyon hastalığında potent immünostimulasyon sağlayan bir tedavi opsiyonudur.

Bu yöntem KHN hastalarında GVHD riskini arttırabileceği için daha önce denenmemiştir.

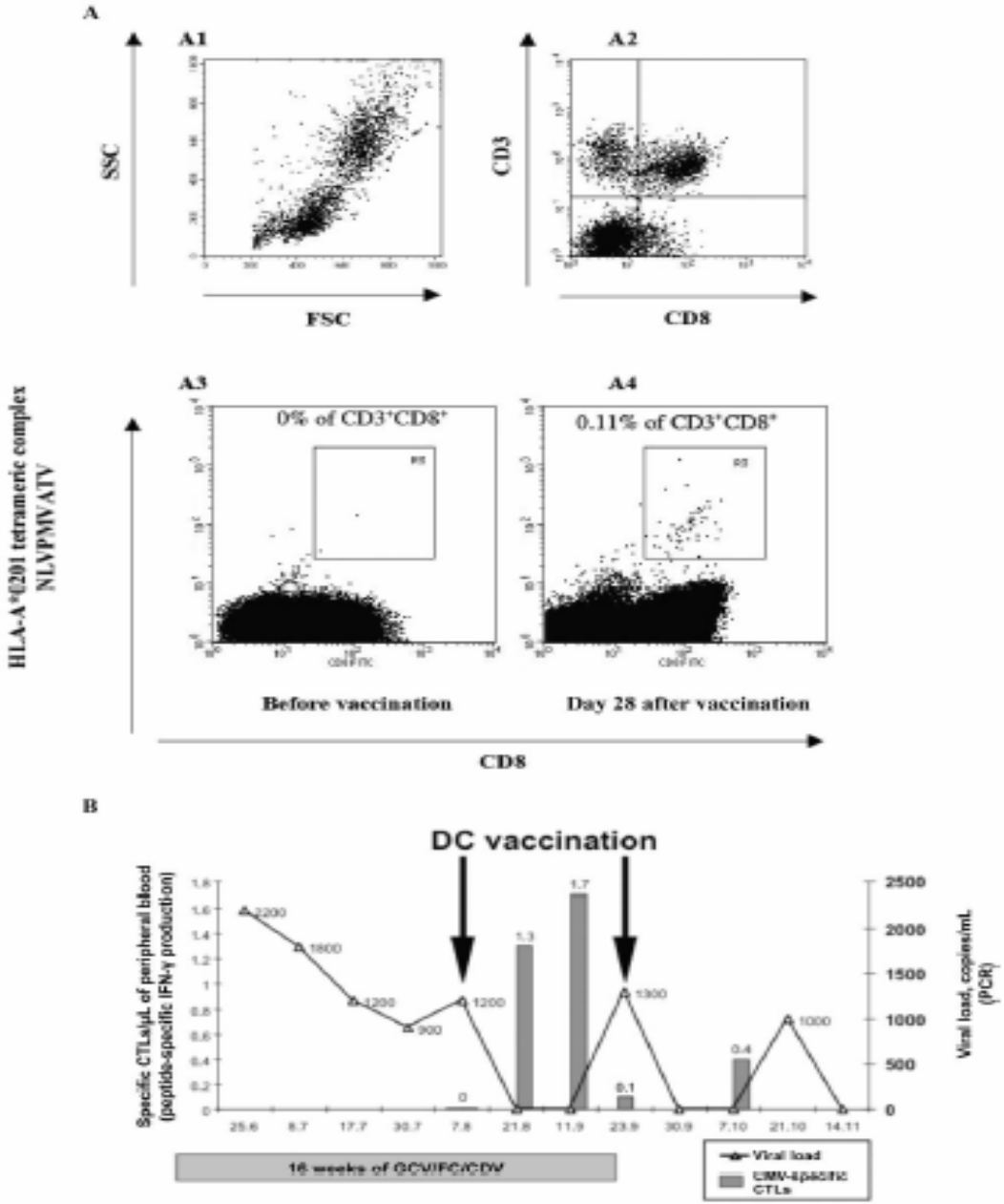
Bu çalışma CMV proteini yüklü DH aşısının;

-güvenirliğini

-etkisini değerlendiren Faz 1 /2 çalışmadır

Metod

- 2001-2004 allo-KHN yapılan yüksek riskli 24 hasta
- Donör HCMV → 19 (-), 5 (+) } T hücre deplesyon tedavisi
- Donör mononükleer hücre kültürü → DH
  DH → CMV (pp65 ve pp150) proteinleri ile inkübe edildi
- İnguinal lenf nodlarına yakın supkutan injekte edildi
- Hastalar aşı sonrası üç ay takip edildi
- Takip;
  - HCMV; PCR veya Ag.emi
  - HCMV spesifik T hücre yanıtı; Flow cytometry
- HCMV reaktivasyonu veya infeksiyonunda antiviral tedavi verildi



Sonuçlar:

17 hasta takip edildi;

- Akut istenmeyen etki (-)
- 1/17 hastada (>2ay) GVHD, aşı ile ilişkilendirilmedi
- 7/17 hastada T hücre yanıtı (+)
- T hücre yanıtı (+) ile (-) hastalar arasında HCMV tedavi yanıtı farklı değildi.

- **Tartışma:**

  - DH aşılama yöntemi infeksiyöz ajanlara karşı immünyapılanmayı kuvvetlendirmek veya primer immün yanıt sağlamak için kullanılan opsiyonel bir tedavi yöntemidir

  - KHN sonrası HCMV
    - Önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir
    - Proteinleri güçlü immünojenik etki gösterirler

  - Bu çalışmada 17 hastada alloreaktif T hücre yanıtını arttırarak GVHD'na neden olmamıştır.
    → Tedavi yöntemi güvenilir bulunmuştur
  - Etkinliği ile ilgili daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

Leukemia & Lymphoma, July 2007; 48(7): 1307–1312

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE: CLINICAL

Rituximab-related viral infections in lymphoma patients

SERCAN AKSOY, HAKAN HARPUTLUOGLU, SAADETTIN KILICKAP,
DIDEM SENER DEDE, OMER DIZDAR, KADRI ALTUNDAG, & IBRAHIM BARISTA

Department of Medical Oncology, Hacettepe University Institute of Oncology, Ankara, Turkey

Giriş:
İnsan / fare kimerik ab.,
B hücre deplesyonu (6-9 ay) ☛ immünyetmezlik

Amaç: Rituximab ilişkili viral infeksiyonları irdelenmesi
Metod : İngilizce Literatürde yer alan 64 çalışma değerlendirilmiş

Sonuç:

64 hasta (26 erkek, 23 kadın, 16 belirtilmemiş)
Median yaş: 61
Ortalama viral infeksiyon gelişme süresi: 5 ay

2/64 olgu tek başına rituximab tedavisi görmüş
Fludarabin kullanımının (17/64) sağkalım üzerine etkisi yok
IVIG kullanımının (6/64) prognoz üzerine etkisi yok

Table I. Rituximab–related viral infections, frequencies, and outcomes.

	Outcome (died/alive)	Frequency, n (%)	Reference
Hepatitis B virus	13/12	25 (39.1)	[2,11–30]
Cytomegalovirus	2/13	15 (23.4)	[4,7,31–36]
Varicella–zoster virus	2/4	6 (9.4)	[7,36–38]
Echovirus	0/3	3 (4.7)	[36,39,40]
Influenza A virus	0/2	2 (3.1)	[36]
Parvovirus B19	0/2	2 (3.1)	[41,42]
Respiratory syncytial virus	1/1	2 (3.1)	[23,31]
West Nile virus	2/0	2 (3.1)	[6,43]
Cytomegalovirus and BK papovavirus	1/0	1 (1.6)	[44]
Enterovirus	1/0	1 (1.6)	[5]
Hepatitis C virus	1/0	1 (1.6)	[22]
Herpes simplex virus	1/0	1 (1.6)	[45]
JC papovavirus	1/0	1 (1.6)	[7]
Varicella–zoster virus and cytomegalovirus	1/0	1 (1.6)	[7]
Varicella–zoster virus and JC papovavirus	0/1	1 (1.6)	[7]
Total	26/38	64 (100)	

Tartışma

- Hematolojik maligniteli hastalarda viral infeksiyonlar için risk faktörleri
  - T hücre depresyonu
  - daha az oranda nötropeni olarak belirlenmiştir
- Rituximab CD20 + hücreleri ve sağlıklı B hücreleri deprese eder

- Rituximab kullanan hastalarda
  - Viral infeksiyonların mortalite ve morbiditeleri yüksektir.
  - Bazı infeksiyonlar sık görülüyor ; HBC, CMV
  - Rituximab kullananlarda bu infeksiyonların takip edilerek erken tanı ve tedavisinin sağlanması mortaliteyi etkiyebilir

PTLD tanısı

- Tutulan dokudan alınan örnekte uygun yöntem ile saptanmış EBV varlığı ve semptom ve bulguların birlikteliği ile konmalıdır(AII).
- Kesin PTLH

  Dokuda ;
  - Biyopsi ve histolojik tarama (immünhistokimyasal veya CD19+ ve CD20+ için flow sitometre ile)

  +

  - EBV viral antijenlerin yakalanması veya EBER transkriptlerinin insitu hibridizasyonu (AII)