

Hemoraginio cistito sukkelto BK viruso po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos gydymas

Roberta Petrauskaitė

Aktualumas

- Daugiau kaip 80% suaugusiųjų - nustatoma serologiškai teigiamas BK virusas
- Latentinis viruso reaktyvavimas urotejyje gali sukelti HC (hemoraginį cistitą)
 - HC diapazonas: nuo neskausmingos mikroskopinės hematurijos iki stipraus skausmo, kai atsiranda sunki hematurija ir obstrukcinis inkstų nepakankamumas

Rorije NM, Shea MM, Satyanarayana G, et al. BK virus disease after allogeneic stem cell transplantation: A cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(4):564- 570.

Seber A., Shu XO, Defor T, et al. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplantation.* 1999; 23:35

Gydymas

Gydymas	Efektyvumas
Leflunomidas, ciprofloksacinas, gancikloviras	Trūksta klinikinių duomenų, ypač esant sunkiai ligos eigai
Cidofoviras	> 60% remisijų, tačiau didelis inkstų toksiškumo dažnis

Philippe M, Ranchon F, Gilis L, et al. Cidofovir in the treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(4):723-730.

Gydymo alternatyvos

Gydymas	Efektyvumas
Intravesicinė terapija cidofoviru	Trūksta klinikinių duomenų dėl pranašumo lyginant su intraveniniu skyrimu
Ląstelinė terapija, naudojant BK virusui specifines T ląsteles (donoro arba trečiųjų šalių)	Tampa efektyviu gydymo metodu. Trečiųjų šalių ląstelės veiksmingos prieš kelis virusus.

Coomes ir jo kolegų lyginta alogeninių transplantacijos recipientų, "Princess Margaret Cancer Center" kohorta, sergančių sunkiu BK polioma viruso sukeltu hemoraginiu cistitu (HC) gydytų intraveniniu ir (arba) intravesiciniu cidofoviru



Olivia R Copelan , Daniel T. Oberlin , Hemorrhagic Cystitis: Brighter Days Ahead, *The End-to-end Journal* (2018), doi: 10.1016/j.bbmt.2018.07.014

Intravesicinė vs intraveninė terapija cidofoviru



Received: 9 January 2018 | Revised: 29 March 2018 | Accepted: 13 April 2018

DOI: 10.1111/tid.12914

REVIEW ARTICLE

WILEY

Comparison of intravenous or intravesical cidofovir in the treatment of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis following adult allogeneic stem cell transplantation—A systematic review

Laila Schneidewind  | Thomas Neumann  | Christian Andreas Schmidt |
William Krüger

Cidofoviras

- **Cidofoviras (CDV) yra citozino nukleotidinis analogas**
- Veikia įvairius DNR virusus
- Skiriamas BKPyV-HC gydymui
- 2 skyrimo būdai: intraveninis ir intravesicinis

Metodika

- Trūksta randomizuotų tyrimų
- Įtraukti visų rūšių tyrimai
- Dėl informacijos heterogeniškumo, rezultatai pateikti kaip aprašojo pobūdžio, o ne meta analizė.

Rezultatai

- Po pirminės literatūros paieškos rasta 232 studijos.
- Iš jų tinkamos 9: 189 pilnamečiai pacientai, kuriems išsivystė BKPyV-HC po alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos.
- Retrospektyvinės studijos.

Gydymas	Pacientų skaičius
CDV i.v.	172
CDV intravesikuliariai	17
CVD kombinuotas gydymas (i.v./ intravesikuliariai)	2

	CDV i.v.	CDV intravesikulariai
Pacientų skaičius	172	17
Pilnas atsakas	117 (68,0%)	15 (88,2%)
Dalinis atsakas	19 (11,0%)	1 (5,9%)
Gydymo nesėkmė	36 (21,0%)	1 (5,9%)
Inkstų toksiškumas	16 (9,3%) inkstų nepakankamumas, raportuota ir kitų pokyčių.	0 (0)

- 2 pacientams skirta ir i.v. ir intravesikulariai

Įprastos dozės ir mažos intraveninio cidofoviro palyginimas

	CDV 3 - 5 mg/kg	CDV 0,25 - 1,5 mg/ kg
Probenicidas	TAIP: 125 NE: 25	TAIP: 1 NE: 21
Aplikacijų dažnis	1 k/sav: 149 Kiti: 1	1 k/sav: 13 Kiti: 9

- 2 pacientams skirta ir i.v. ir intravesikuliariai

Išvada

- CVD skyrimui yra tik silpni įrodymai.
- Intravesikuliarus skyrimas turi būti svarstomas dėl mažo toksiškumo.

Clinical Efficacy of BK Virus Specific T-Cells in Treatment of Severe Refractory Hemorrhagic Cystitis after HLA Haploidentical Transplantation

Oscar M. Pello, Anne Bradshaw, Andrew Innes, Sally-Anne Finn, Emma Bray, Shab Uddin, Eduardo Olavarria, Jane F. Apperley, and Jiří Pavlů

Blood 2016 128:5726;

- 40 metų vyras
- Po haplo TX dėl ūminės mieloidinės leukemijos (inv 3 ir 7 chromosomos monosomija, pirma remisija)
- Kondicionavimas (mieloabliacinis):
 - tiotepa 10mg/kg
 - i.v. busulfanas 9,6 mg/kg
 - fludarabinas 150 mg/m²
- TPŠL (transplantato prieš šeimininką ligos) profilaktika:
 - Ciclofosfamidai +3 ir +4 (50 mg/kg)
 - Ciklosporinas, mikofenolato mofetilis (MMF) +5
- +32 dieną išsivystė HC: BK PGR - 5,2 bilijonai kopijų/ml

Gydymas

- Šlapimo pūslės irigacija, intraveninė hidracija - be efekto
- Nuo + 38 d. x 1 k/sav pradėtas cidofoviras - simptomai sumažėjo
- + 72 dieną - pablogėjimas gydymo fone
- Sumažinta imunosupresija, TPŠL požymių nestebint, tačiau simptomai negerėjo
- Atlikta šlapimo pūslės diatermija, gydytas intravesiciniu hialuronatu - išliko hematurija su krešuliais, stiprus pilvo skausmas

Alternatyvus gydymas

- Prieš BK virusą nukreiptos T ląstelės pacientui buvo tikrinamos kas savaitę pirmą mėnesį naudojant BKV LT and BKV VP1 ir CD4/CD8 T ląstelių rinkinį.
- BK virusas monitoruotas šlapime pagal PGR x 2 k/sav.
- IFNg+ anti-BKV reaktyvios T ląstelės buvo neaptinkamos - 2 savaites
- 20 dieną po infuzijos padidėjo CD4+ IFNg+ populiacija.
- Tai koreliavo su BKV viremijos kritimu nuo 3,3 mln kopijų/ml iki 1360 kopijų/ml ir simptomų rezoliucija.
- +132 po TX, +46 po adaptyvaus transferio įvedimo: HC, TPŠL simptomų nestebėta