

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.ScienceDirect.com)

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

# Zakażenia wirusowe po transplantacji komórek krwiotwórczych



## Viral infections after stem cell transplantation

Lidia Gil\*

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,  
Kierownik: prof. dr hab. med. Mieczysław Komarnicki, Poznań, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 02.07.2013

Dostępne online: 19.07.2013

Słowa kluczowe:

- zakażenia wirusowe
- transplantacja komórek krwiotwórczych
- leki przeciwwirusowe

Keywords:

- Viral infection
- Stem cell transplantation
- Antiviral drugs

#### ABSTRACT

Infections remain one of the most serious problems in patients undergoing stem cell transplantation. With the progress concerning transplant techniques and the supportive treatment we observe decrease in the incidence of infectious complications early after transplant with extended duration and risks later. Viral infections constitute the specific group of complications, strictly related to the immunological reconstitution after the transplantation. Most often appearing infections caused by viruses of *Herpesviridae* family together with currently binding recommendations concerning the diagnostics, the prevention and the treatment are discussed in the paper.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

### Wstęp

Powikłania infekcyjne stanowią jeden z najpoważniejszych problemów u chorych poddawanych przeszczepianiu komórek krwiotwórczych (SCT; *stem cell transplantation*). Pomimo postępu w zakresie leczenia wspomagającego, zrozumienia wpływu leczenia immunosupresyjnego na układ odpornościowy, opracowania wielu strategii diagnostycznych, profilaktycznych i terapeutycznych, zakażenia są odpowiedzialne

za 5–17% zgonów po SCT i stanowią drugą, po nawrotach choroby podstawowej, przyczynę śmiertelności u tak leczonych chorych.

Leczenie z zastosowaniem SCT, w stopniu zależnym od wybranej metody przeszczepienia, ingeruje w układ odpornościowy chorego, zaburzając jego funkcje. Wymienia się wiele czynników wpływających na ryzyko powikłań infekcyjnych po SCT, a związanych z zaburzoną rekonstrukcją układu immunologicznego po leczeniu. W klasycznym ujęciu najistotniejsze znaczenie mają neutropenia występująca

\* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego UM, ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań, Polska. Tel.: +48-61-85 49 571; fax: +48-61-85 49 578.

Adres email: [lidia.gil@skpp.edu.pl](mailto:lidia.gil@skpp.edu.pl).

**Tabela I – Częstość występowania infekcji wirusowych i nosicielstwa w populacji dorosłych [8]**  
**Table I – Frequency of viral infections and seroprevalence in the adult population [8]**

ZAKAŻENIA LATENTNE		ZAKAŻENIA EPIZODYCZNE	
Wirus	Odsetek osób seropozytywnych	Wirus	Odsetek osób zakażonych w trakcie epidemii/endemii
HSV1/2	50–90%	RSV	5–15%
VZV	>90%	Parainfluenza	5–10%
CMV	45–90%	Influenza	<5%
HHV6	>90%	Adenovirus	<5%
EBV	>90%	Rhinovirus	<5%
BKV	>90%	Metapneumovirus	5–20%

HSV – Herpes Simplex Virus, wirus opryszczki pospolitej; VZV – Varicella Zoster Virus, wirus opsy wietrznej-półpaśca; CMV – cytomegalovirus, wirus cytomegalii; HHV6 – Human Herpesvirus 6, wirus HHV6; EBV – Epstein-Barr Virus, wirus Epsteina i Barr; BKV – wirus BK; RSV – Respiratory Syncytial Virus

bezpośrednio po zastosowanym leczeniu przygotowującym (kondycjonowaniu), czynnościowe i ilościowe zaburzenia komórkowe, a także zaburzenia humoralne układu odpornościowego związane z opóźnioną rekonstytucją immunologiczną w przebiegu leczenia oraz reakcji przeszczep- przeciwko-gospodarzowi (GVHD; graft versus host disease) u biorców alloSCT (allogeneic stem cell transplantation) lub w przebiegu innych powikłań immunologicznych występujących po przeszczepieniu [1, 2].

Stosowane wspólnie strategie rozpoznawania, profilaktyki i leczenia zakażeń po SCT, opracowane w ramach konferencji ECIL (European Conference on Infection in Leukemia) oraz przez amerykańskie IDSA (Infectious Disease Society of America) wpłynęły znacząco na zmniejszenie występowania wczesnych powikłań infekcyjnych [3–7]. Postęp w zakresie szeroko pojętych technik transplantacyjnych i leczenia wspomagającego oraz wydłużenie życia chorych po SCT powodują, że obecnie zainteresowania badaczy skupiają się na identyfikacji czynników ryzyka późnych infekcji i ich leczenia [8].

Zakażenia wirusowe stanowią szczególną grupę powikłań infekcyjnych, ściśle związaną z zaburzoną rekonstytucją immunologiczną po SCT. Powikłania te mogą mieć charakter wczesny lub występować wiele miesięcy, a nawet lat po transplantacji. Najczęściej rozpoznawane są reaktywacje i/lub zakażenia wirusami z rodziny *Herpesviridae*, należącymi do tzw. wirusów latentnych. Zakażenia „epizodyczne” rozwijają się w następstwie ekspozycji na wirus, np. w okresie epidemii lub endemii (Tab. I) [8]. W zapobieganiu zakażeniom wirusami „epizodycznymi” znaczenie ma szeroko pojęta profilaktyka środowiskowa oraz szczepienia ochronne. W odniesieniu do wirusów latentnych istotne jest określenie statusu serologicznego biorcy i dawcy przed przeszczepieniem, monitorowanie reaktywacji infekcji oraz stosowanie profilaktyki i/lub leczenia wyprzedzającego. Przedmiotem analizy w pracy są najczęściej występujące infekcje wywołane przez wirusy latentne należące do rodziny *Herpesviridae*.

### Wirus cytomegalii (CMV; Cytomegalovirus)

Zakażenia spowodowane wirusem cytomegalii należą do najpoważniejszych powikłań po transplantacji komórek krwiotwórczych, zwłaszcza po alloSCT. Pomimo postępu w zakresie rozpoznawania i leczenia infekcji CMV pozostaje

ona jedną z głównych, obok inwazyjnych grzybic, przyczyn umieralności tak leczonych chorych, co potwierdzono w analizie wielowariantowej [9].

W 2008 roku opublikowano rekomendacje ECIL porządkujące definicje, metody rozpoznawania, monitorowania, profilaktyki i leczenia zakażeń CMV, realizowane od lat 90. [3]. Stosowanie tych procedur wpłynęło na zmniejszenie występowania infekcji CMV u seronegatywnych biorców przyczepów oraz wczesnych postaci choroby CMV w grupach ryzyka, obserwuje się jednak większą częstość postaci późnych [10].

Największe ryzyko reaktywacji infekcji CMV, rozwoju choroby CMV i śmiertelności okołotransplantacyjnej dotyczy chorych seropozytywnych, poddawanych transplantacji od dawcy niespokrewnionego, niezgodnego lub z krwi pępowinowej [11]. Inne czynniki ryzyka obejmują deplecję limfocytów T (in vivo lub in vitro), wysokie dawki sterydów, chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi [12]. Szacuje się, że u biorców seropozytywnych, u których nie stosuje się profilaktyki, ryzyko reaktywacji infekcji CMV w ciągu pierwszych 100 dni po alloSCT sięga 80%, ale ryzyko wystąpienia choroby CMV, dzięki stosowaniu leczenia wyprzedzającego, jest dzisiaj mniejsze niż 3% [13]. Choroba CMV występuje bardzo rzadko u chorych CMV-ujemnych przeszczepianych od seronegatywnych dawców. W przypadku dawcy seropozytywnego pierwotną infekcją CMV obserwuje się w tej grupie w około 30% przypadków, z wyraźnie zwiększonym ryzykiem zakażeń bakteryjnych i grzybiczych [14]. Znaczenie statusu serologicznego dawców dla biorców seropozytywnych pozostaje niejednoznaczne [11]. Postacie późne choroby CMV rozpoznaje się u 4-15% chorych, zwykle pomiędzy 4. i 12. miesiącem po SCT. Powikłanie to wiąże się ze złym rokowaniem, a czynniki ryzyka jego wystąpienia obejmują: chorobę CMV w ciągu pierwszych 3 miesięcy po SCT, brak rekonstytucji immunologicznej w zakresie limfocytów CD4+, GVHD, transplantację z krwi pępowinowej, deplecję limfocytów T [10].

Podstawą rozpoznania i monitorowania infekcji CMV jest potwierdzenie obecności antygeny pp65 lub CMV-DNA, rzadziej CMV-mRNA, we krwi lub osoczu chorego. Coraz częściej stosowaną metodą jest ilościowe badanie CMV-DNA-emii, mające znaczenie predykcyjne dla rozwoju choroby CMV i pozwalające na identyfikację chorych z prawdopodobną opornością na stosowane leki przeciwwirusowe

**Tabela II – Leczenie opornej infekcji CMV [20]**  
**Table II – Management of antiviral drug resistance in CMV therapy [20]**

Opcje terapeutyczne		Komentarz
Zamiana na lek alternatywny	gancyklovir → foscarnet foscarnet → gancyklovir cidofovir	
Skojarzenie z lekiem alternatywnym	gancyklovir + foscarnet	toksyczność
Zwiększenie dawki gancykloviru	15 mg/kg/dobę w 2 dawkach	G-CSF
Redukcja immunosupresji		jeśli możliwa
Modyfikacja immunosupresji	sirolimus	
Immunoglobuliny		brak danych
Immunoterapia	CMV specyficzne limfocyty T	
Szczepionki	TransVax	szczepionka DNA
Leczenie eksperymentalne		
AIC-246	inhibitor nienukleozydowy	
CMX-001	liposomalny cidofovir	
maribavir	większe dawki	
Inne leki		
artesunate		antymalaryczny
leflunomid		przeciwreumatyczny

G-CSG – granulocyte colony-stimulating factor (czynnik stymulujący kolonie granulocytarne); CMV – cytomegalovirus (wirus cytomegalii)

[15]. Diagnostyka choroby CMV pod postacią zapalenia płuc lub zajęcia przewodu pokarmowego wymaga hodowli (*rapid culture*), badania histopatologicznego, immunohistochemicznego lub metody hybrydyzacji *in situ* w materiale z biopsji zajętego narządu lub tkanki. Pomimo dość szerokiego rozpowszechnienia, określanie CMV-DNA jakościową metodą PCR w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL; *brocho-alveolar lavage*) nie jest rekomendowane, ze względu na niską wartość predykcyjną testu [16]. Strategia oparta na ocenie CMV-specyficznej rekonstrukcji immunologicznej dla przewidywania reaktywacji infekcji lub wystąpienia choroby CMV wymaga walidacji w badaniach randomizowanych [17].

Zapobieganie zakażeniom CMV opiera się na badaniu serologicznym biorcy i dawcy komórek krwiotwórczych przed przeszczepieniem. Chorzy seronegatywni powinni, w miarę możliwości, być przeszczepiani od dawców seronegatywnych. Przez cały okres leczenia należy stosować do przetoczenia preparaty krwi od dawców CMV ujemnych i/lub preparaty filtrowane, pozbawione leukocytów [15].

W zapobieganiu zakażeniom CMV stosuje się leki przeciwwirusowe w profilaktyce i w leczeniu wyprzedzającym. Leczenie wyprzedzające, którego podstawą jest monitorowanie antygenemii pp65 lub CMV-DNAemii, realizowane jest w większości ośrodków transplantacyjnych, jednak profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych preferowane jest przez niektóre ośrodki wykonujące zabiegi przeczepienia wysokiego ryzyka [15].

Wśród leków przeciwwirusowych stosowanych w profilaktyce wymienia się acyklovir, valacyklovir oraz gancyklovir. Wysokie dawki acykloviru (500 mg/m<sup>2</sup> 3 × dziennie) oraz valacykloviru (2 g 3–4 × dziennie) wpływają na zmniejszenie ryzyka reaktywacji infekcji CMV i rozwoju choroby CMV [18]. U tak leczonych chorych konieczne jest monitorowanie antygenemii pp65 lub CMV-DNA-emii. Gancyklovir stosowany profilaktycznie redukuje ryzyko wystąpienia infekcji i choroby CMV, nie ma jednak wpływu na przeżycie całkowite. Głównym powikłaniem leczenia jest długotrwała neutropenia, występująca u około 30% chorych. Valgancyklovir oraz foscarnet nie były badane w dużych analizach

w odniesieniu do leczenia profilaktycznego po alloSCT. Oceniany w tym wskazaniu w ostatnich latach w badaniu randomizowanym nowy lek maribavir w dawce 100 mg 2 × dziennie nie wpłynął na redukcję występowania choroby CMV w porównaniu z obecnie stosowanymi strategiami [13].

W leczeniu wyprzedzającym najczęściej stosowanym lekiem jest gancyklovir, a foscarnet stanowi terapię drugiej linii [19]. Skuteczność w tym wskazaniu wykazuje również valgancyklovir. Rzadziej stosowanym preparatem jest cidofovir, charakteryzujący się nefrotoksycznością, ograniczającą jego zastosowanie u chorych po alloSCT. Monitorowanie infekcji CMV obowiązuje wszystkich chorych, wobec których realizowana jest strategia wyprzedzająca, co najmniej do 100 dni po alloSCT. Wydłużenie tej procedury należy rozważyć u chorych wysokiego ryzyka rozwoju późnych infekcji i choroby CMV, zdefiniowanych powyżej.

Leczenie choroby CMV opiera się na zastosowaniu gancykloviru lub foscarnetu [19]. Leczenie powinno trwać 2–3 tygodni z terapią podtrzymującą przez kolejne 3–4 tygodni, zwłaszcza u chorych z zajęciem przewodu pokarmowego. Spośród klinicznych objawów choroby CMV najcięższą postacią pozostaje zapalenie płuc, ze śmiertelnością przekraczającą 50%. W tej grupie chorych, obok leków przeciwwirusowych, stosuje się dodatkowo immunoglobuliny. Obecnie częściej występuje jednak choroba z zajęciem przewodu pokarmowego, trudna do rozpoznania u około 25% chorych, u których badania molekularne metodą PCR i antygenemii wypadają negatywnie. Inne, rzadkie postaci choroby CMV obejmują zapalenie siatkówki, wątroby i mózgu.

Oporność na leki przeciwwirusowe u chorych po SCT jest rzadka, ale należy ją podejrzewać w przypadku narastania miana wirusa CMV po 2 tygodniach leczenia [19]. Oporność należy potwierdzić badaniem genetycznym, a opcje terapeutyczne obejmują szereg możliwości wymienionych w tabeli II [20].

Obecnie wiele nowych leków i metod terapeutycznych jest badanych w odniesieniu do infekcji CMV. Jedną z ważnych strategii rozwijanych w ostatnich latach jest immunoterapia oparta na stosowaniu CMV-specyficznych

limfocytów T oraz aktywna immunizacja z zastosowaniem szczepień [21].

U chorych poddawanych transplantacji autologicznych komórek krwiotwórczych ryzyko rozwoju choroby CMV jest niewielkie. Do grupy ryzyka zalicza się chorych, u których stosowane są duże dawki sterydów, analogi puryn, naświetlanie całego ciała (TBI; *total body irradiation*) oraz wyselekcjonowane komórki CD34+ w materiale przeszczepowym.

### Zakażenia Herpes Simplex (HSV; Herpes Simplex Virus)

Infekcje spowodowane przez HSV-1 i HSV-2 są obserwowane zarówno we wczesnym, jak i późnym okresie po SCT, tak po allo-, jak i po autoSCT. U większości chorych rozpoznaje się reaktywację infekcji, rzadziej pierwotne zakażenie dotyczące pacjentów seronegatywnych [4]. Infekcja ma najczęściej postać charakterystycznych zmian na skórze i błonach śluzowych, rzadziej zajmuje przełyk, płuca, wątrobę i ośrodkowy układ nerwowy. W analizach retrospektywnych wykazano, że stosowana szeroko profilaktyka acykloviem zmniejszyła ryzyko reaktywacji zakażenia, w okresie obserwacji 2 lat po SCT, z 30% do 4%, a nawet 0% [22]. W leczeniu zakażeń HSV stosuje się acyklovir. W przypadku oporności na lek, która może dotyczyć chorych z długotrwałą profilaktyką, proponuje się foscarnet lub cidofovir.

### Zakażenia Varicella Zoster (VZV; Varicella-zoster virus)

VZV powoduje zakażenia w późnym okresie po transplantacji autologicznych i allogenicznych komórek krwiotwórczych, zwykle powyżej 3. miesiąca po zabiegu. Choroba może przebiegać pod postacią zmian skórnych, jak i w postaci rozsianej z zajęciem narządów wewnętrznych [4]. VZV pod postacią zapalenia mózgu lub zapalenia wątroby stanowią powikłania zagrażające życiu. Grupą pacjentów szczególnie zagrożoną reaktywacją infekcji VZV są chorzy po alloSCT z przewlekłą GVHD.

Rozpoznanie zakażenia zwykle opiera się na obrazie klinicznym. Badanie VZV-DNA metodą PCR potwierdza diagnozę, szczególnie w postaciach z zajęciem narządów wewnętrznych, pozwala ponadto na monitorowanie odpowiedzi na terapię.

Leczenie polega na zastosowaniu dożylnego acykloviru w dawce  $3 \times 500 \text{ mg/m}^2$ , choć u pacjentów ze zmianami zlokalizowanymi możliwa jest terapia doustna z zastosowaniem acykloviru, famcykloviru lub valacykloviru. W przypadku oporności na leki pierwszej linii należy rozważyć zastosowanie foscarnetu lub cidofoviru.

Na podstawie badań randomizowanych zaleca się obecnie wydłużone, co najmniej do 1 roku, stosowanie profilaktyki acykloviem w zapobieganiu reaktywacji infekcji VZV u chorych po alloSCT [23]. Pacjenci seronegatywni powinni unikać kontaktu z chorymi na ospę wietrzną i półpasiec. U chorych poddawanych alloSCT nie rekomenduje się szczepienia przeciwko VZV przez okres co najmniej 2 lat po zabiegu [4].

### Zakażenia wirusem HHV6 (Human Herpes Virus 6)

Infekcja HHV6 ma zwykle charakter reaktywacji obserwowanej u 50–70% chorych po alloSCT. Zakażenie jest bardzo rzadko jawne klinicznie, najczęściej pod postacią stanów gorączkowych, wysypki skórnej, zapalenia mózgu z cechami uszkodzenia układu limbicznego i hipokampu oraz opóźnionej rekonstrukcji hematopoezy. Rozpoznanie opiera się na potwierdzeniu HHV6-DNA-emii we krwi lub w płynie mózgowo-rdzeniowym badaniem ilościowym PCR u chorego z charakterystycznym obrazem klinicznym. Pomocne mogą być także badanie rezonansu magnetycznego głowy oraz EEG. Ważne jest odróżnienie reaktywacji HHV6 od postaci ze zintegrowanym chromosomalnie genomem wirusa (HHV6 CI; *HHV6 chromosomal integration*). Leczenie postaci objawowych infekcji HHV6 polega na zastosowaniu gancykloviru lub foscarnetu w pierwszej linii i cidofoviru w terapii drugiej linii. Nie stosuje się profilaktyki [3].

### Zakażenia wirusem Epsteina i Barr (EBV; Epstein-Barr Virus)

Wirus Epsteina i Barr, jeden z najbardziej rozpowszechnionych wirusów u ludzi, wykazuje tropizm wobec limfocytów B i zdolność ich transformacji, co prowadzi do proliferacji zakażonych komórek. Proces ten, zwykle wystarczająco kontrolowany przez sprawny układ immunologiczny, u chorych z zaburzeniami odporności prowadzi do rozwoju wtórnych nowotworów.

U chorych poddawanych alloSCT reaktywacja infekcji EBV, rzadziej infekcja pierwotna, prowadzą do rozwoju potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD; *posttransplant lymphoproliferative disease*). Powikłanie to występuje z częstością 0,45–29%, w zależności od intensywności okołotransplantacyjnego postępowania immunosupresyjnego. Chorobę rozpoznaje się zwykle w ciągu pierwszego roku po transplantacji, choć może ona wystąpić nawet wiele lat po zabiegu. Do grupy ryzyka zalicza się chorych poddawanych przeszczepieniu od dawcy niespokrewnionego, niezgodnego w układzie HLA, przeszczepy haploidentyczne, z wykorzystaniem krwi pępowinowej, z deplecją limfocytów T *in vitro* oraz zastosowanie globuliny antytymocytarnej (ATG; *antithymocytic globulin*). Znaczenie ma także niezgodność serologiczna EBV pomiędzy dawcą i biorcą, splenektomia oraz przewlekła GVHD. Ryzyko PTLD zwiększa się wraz ze wzrostem liczby czynników.

W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości występowania EBV-zależnego PTLD, związany ze zwiększeniem liczby przeszczepień od dawców alternatywnych. Opóźnienie rozpoznania i leczenia PTLD wiąże się ze wzrostem śmiertelności w przebiegu tego powikłania. W 2009 r. w ramach strategii ECIL zostały opublikowane zasady postępowania u biorców SCT z grupy ryzyka PTLD [4].

Obraz kliniczny PTLD jest zróżnicowany i zależy od rodzaju transplantacji. U większości biorców komórek krwiotwórczych choroba ma dynamiczny przebieg z szybką progresją i obecnością objawów ogólnych. Uważa się, że zajęcie wielu narządów i układów, zajęcie tkanek pozalimfatycznych, jak wątroba, przewód pokarmowy, płuca, ośrodkowy układ



nerwowy, wpływa niekorzystnie na rokowanie. Chorobie rozrostowej mogą towarzyszyć objawy o charakterze mononukleozy zakaźnej, takie jak gorączka, objawy zapalenia mózgu, wątroby oraz jelit.

Na podstawie opracowanych definicji wyróżnia się: potwierdzoną EBV-PTLD, prawdopodobną EBV-PTLD oraz EBV-DNA-emię. Rozpoznanie potwierdzonej EBV-PTLD oparte jest na biopsji guza, w której stwierdza się monoklonalny naciek limfoidalny, zaburzający strukturę tkanki i wykrywa się obecność transkryptów EBV lub antygenów wirusa w badaniu immunohistochemicznym lub cytometrycznym. Najczęściej obserwowane rozrosty z limfocytów B histologicznie odpowiadają chłoniakowi DLBC (*diffuse large B cell lymphoma*) lub chłoniakowi Burkitta. Rozpoznanie prawdopodobne EBV-PTLD opiera się na stwierdzeniu wysokiego miana EBV-DNA-emii we krwi i obecności niezwyfikowanego guza u pacjenta z czynnikami ryzyka. EBV-DNA-emia stwierdzona we krwi identyfikuje chorych zagrożonych rozwojem EBV-PTLD. Monitorowanie wirerii EBV u chorych z grupy ryzyka pozwala na wczesną interwencję terapeutyczną. Z badania przeprowadzonego w ramach EBMT w 2009 roku wynika, że ponad 70% europejskich ośrodków transplantacyjnych realizuje taką strategię, prowadząc monitorowanie po alloSCT raz w tygodniu przez 3–6 miesięcy po przeszczepieniu. Rekomendowane jest ilościowe oznaczanie EBV-DNA metodą PCR we krwi pełnej.

Strategia postępowania terapeutycznego wśród chorych z grupy ryzyka EBV-PTLD obejmuje profilaktykę, leczenie wyprzedzające i leczenie prawdopodobnej oraz potwierdzonej EBV-PTLD. Zapobieganie EBV-PTLD polega przede wszystkim na doborze dawcy zgodnego serologicznie z biorcą przeszczepu. Stosowanie profilaktycznych leków przeciwwirusowych nie jest rekomendowane w tym wskazaniu. Pojedyncze badania wskazują na efektywność przeciwciała monoklonalnego anti-CD20, rytuksymabu, podawanego profilaktycznie po alloSCT w grupie chorych z wysokim ryzykiem rozwoju PTLD.

W terapii wyprzedzającej obecnie najszersze stosowanym lekiem jest rytuksymab, który zapobiega rozwojowi pełnoobjawowego PTLD u ponad 89% leczonych chorych [24]. Zastosowanie 1–2 dawek leku zwykle jest wystarczające do redukcji wirerii EBV. Terapia taka obecnie stosowana jest w ponad 80% europejskich ośrodków transplantacyjnych, co istotnie przyczyniło się do zmniejszenia liczby przypadków potwierdzonej PTLD [25]. Zagadnieniem dyskusyjnym pozostaje czas rozpoczęcia terapii wyprzedzającej. Podstawą do wdrożenia leczenia jest najczęściej wiremia z liczbą kopii EBV-DNA  $>10^3$ – $10^4$ /ml lub narastanie wirerii w czasie. Znaczenie w leczeniu wyprzedzającym ma redukcja intensywności leczenia immunosupresyjnego, jeśli jest ona możliwa. Do innych metod należy zastosowanie infuzji limfocytów T dawcy (DLI; *donor lymphocyte infusion*) lub EBV-specyficznych cytotoksycznych limfocytów T (EBV-CTL; *EBV-specific cytotoxic T lymphocyte*). Leki przeciwwirusowe nie są rekomendowane w leczeniu wyprzedzającym.

W terapii pierwszej linii prawdopodobnej lub potwierdzonej EBV-PTLD w chwili obecnej rekomendowane jest jednocześnie zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 (rytuksymab) i redukcja terapii immunosupresyjnej, o ile jest to możliwe. Zbiorcza analiza wszystkich opisanych przypadków terapii PTLD z zastosowaniem rytuksymabu

wykazała, że lek ten podawany w monoterapii lub terapii skojarzonej umożliwia uzyskanie odpowiedzi na poziomie 63% [24]. Redukcja intensywności leczenia immunosupresyjnego wpływa na uzyskanie poprawy u ponad 50% chorych, ale nie ma wpływu na całkowite przeżycie. U chorych z opornością na rytuksymab lub dynamiczną progresją w czasie leczenia proponuje się chemioterapię, choć dostępne piśmiennictwo dostarcza niewiele danych na temat, jaka chemioterapia powinna być stosowana, w jakich dawkach i jak długo. Skutecznym postępowaniem w leczeniu PTLD jest immunoterapia z wykorzystaniem DLI, a w szczególności infuzji EBV-CTL – odsetek odpowiedzi sięga 88%. Metoda ta wymaga doświadczenia i czasu w celu generacji EBV-CTL, a ponadto wiąże się z ryzykiem indukcji GVHD u biorcy przeszczepu. Leki przeciwwirusowe i immunoglobuliny, ze względu na brak skuteczności, w terapii PTLD nie są rekomendowane [4, 24].

---

## Podsumowanie

Nowoczesne metody diagnostyczne i terapeutyczne, a także opracowane strategie postępowania w znaczący sposób wpłynęły na zmniejszenie ryzyka wczesnych infekcji i poprawę skuteczności leczenia przeciwniekcyjnego u chorych poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych. Jednocześnie jednak współczesne techniki transplantacyjne, stosowanie leków głęboko ingerujących w funkcjonowanie układu immunologicznego, zmiany w zakresie flory mikrobiologicznej, oporność patogenów sprawiają, że zakażenia wirusowe pozostają istotnym wyzwaniem po SCT.

---

## Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje

---

## Finansowanie/Financial support

Nie występuje

---

## Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

---

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation - its relation to the contents of the graft. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8: 583–597.
- [2] CIBMTR. Newsletter 2009; 15.
- [3] Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with

- hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:227-240.
- [4] Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:757-770.
- [5] Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 Update. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:709-718.
- [6] Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-751.
- [7] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;52:427-431.
- [8] Marr KA. Delayed opportunistic infections in hematopoietic stem cell transplantation patients: a surmountable challenge. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;265-270.
- [9] Martino R, Kerguelen A, Valcarcel D, et al. Reduction of infection-related mortality after allogeneic PBSCT from HLA-identical siblings: longitudinal analysis from 1994 to 2008 at a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2010;46:690-701.
- [10] Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 2003;101:407-414.
- [11] Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood* 2004;103:2003-2008.
- [12] Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:78-83.
- [13] Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:284-292.
- [14] Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis* 2002;185:273-282.
- [15] Pollack M, Heugel J, Xie H, et al. An international comparison of current strategies to prevent herpesvirus and fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:664-673.
- [16] Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-1097.
- [17] Avetisyan G, Aschan J, Hagglund H, et al. Evaluation of intervention strategy based on CMV-specific immune responses after allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:865-869.
- [18] Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1994;343:749-753.
- [19] Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009;113:5711-5719.
- [20] Boeckh M. Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;305-309.
- [21] Kharfan-Dabaja MA, Boeckh M, Wilck MB, et al. A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:290-299.
- [22] Erard V, Wald A, Corey L, et al. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis* 2007;196:266-270.
- [23] Erard V, Guthrie KA, Varley C, et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* 2007;110:3071-3077.
- [24] Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis* 2009;11:383-392.
- [25] Gil L, Styczyński J, Komarnicki M. Strategy of pre-emptive management of Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disorder after stem cell transplantation: results of European transplant centers survey. *Współczesna Onkol* 2012;16:338-340.