

Zasady postępowania w zakażeniach wirusem Epsteina-Barr w hematologii, onkologii i transplantologii. Zalecenia grupy roboczej Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku

Strategy of management in Epstein-Barr virus infections in hematology, oncology and transplantology. Guidelines of Polish Federation of Bone Marrow Transplant Centers

Jan Styczyński^{1,2}, Lidia Gil³, Sławomira Kyrzcz-Krzemień⁴, Beata Piątkowska-Jakubas⁵, Krzysztof Kałwak⁶, Jacek Wachowiak⁷, Agnieszka Wierzbowska⁸, Agnieszka Tomaszewska⁹, Katarzyna Drabko¹⁰, Tomasz Czerw¹¹, Mieczysław Komarnicki³

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (1): 48–53

STRESZCZENIE

W ostatnich latach nastąpił znaczny rozwój wiedzy z zakresu EBV-zależnego zespołu limfoproliferacyjnego rozwijającego się po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych (PTLD; *post-transplant lymphoproliferative disorder*). Jest to związane ze wzrostem liczby przeszczepień wykonywanych od dawców alternatywnych, możliwościami diagnostyki ilościowej EBV-DNA-emii oraz możliwościami terapeutycznymi związanymi z użyciem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 lub cytotoksycznych limfocytów T o specyficzności anti-EBV. W dniu 15 października 2011 r. w Poznaniu, grupa robocza działająca w ramach Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku przygotowała zasady postępowania w zakresie profilaktyki, diagnostyki i terapii w zakażeniach wirusem Epsteina-Barr w hematologii, onkologii i transplantologii. W opracowaniu uwzględniono specyfikę i potrzeby polskich klinik hematologicznych.

Słowa kluczowe: wirus Epsteina-Barr, choroba EBV, poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny, rituximab

SUMMARY

A significant increase of knowledge on EBV-related post-transplant lymphoproliferative disorder has been observed recently. This reflects increase in number of transplants from alternative donors, development of diagnostics based on quantitative EBV-DNA-emia and new therapeutic possibilities including monoclonal anti-CD20 antibodies or cytotoxic anti-EBV specific T lymphocytes (CTL).

On October 15, 2011, in Poznan, working group of Polish Federation of Bone Marrow Transplant Centers, has prepared guidelines on management in prophylaxis, diagnostics and therapy in EBV infections and reactivations in hematology, oncology and stem cell transplantology. In this report, specificity of Polish centers was taken into account

Key words: Epstein-Barr virus, EBV disease, post-transplant lymphoproliferative disorder, rituximab

© by Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 15.11.2011
Zaakceptowano do druku: 30.12.2011

¹ Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

² Szpital Uniwersytecki nr 1 im. Jurasza, Bydgoszcz
Dyrektor Szpitala: Jarosław Kozera

³ Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny, Poznań
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Mieczysław Komarnicki

⁴ Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
Kierownik Kliniki:

prof. dr hab. Sławomira Kyrzcz-Krzemień

⁵ Klinika Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Aleksander Skotnicki

⁶ Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Akademia Medyczna, Wrocław
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Alicja Chybicka

⁷ Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny, Poznań
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jacek Wachowiak

⁸ Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Tadeusz Robak

⁹ Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Bożena Mariańska

¹⁰ Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Lublin
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk

¹¹ Oddział Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Gliwice
Kierownik Kliniki: dr hab. Sebastian Giebel

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu

Adres do korespondencji
Prof. dr hab. med. Jan Styczyński
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
ul. Curie-Skłodowskiej 9
85-094 Bydgoszcz
e-mail: jstyczynski@cm.umk.pl
tel: (52) 585 4860, fax: (52) 585 4867

Wirus Epsteina-Barr

Wirus Epsteina-Barr (EBV) jest wirusem DNA, należy do rodziny *Herpesviridae*, podrodziny *gamma-herpesviridae* i jest klasyfikowany jako HHV-4 (*human herpes virus 4*). EBV jest jednym z najczęściej występujących wirusów na świecie. Ponad 95% populacji osób dorosłych jest nosicielami EBV.

Jest to wirus o właściwościach onkogennych. Pierwotne zakażenie przebiega w formie litycznej, po czym wirus umiejscawia się w limfocytach B w formie latentnej, replikuje się w jądrze komórkowym i pozostaje w organizmie, nie powodując istotnych objawów klinicznych, podlegając jednocześnie nadzorowi immunologicznemu ze strony limfocytów T. Jednak w okresie immunosupresji T-komórkowej może dojść

do reaktywacji wirusa i rozwoju choroby EBV-zależnej. Ocenia się, że czas podwojenia wirusa wynosi 56 godzin, czemu może towarzyszyć wzrost liczby kopii wirusa o 14 000/ml krwi/dobę [1]. W organizmie człowieka EBV przebywa głównie w tkance limfatycznej gardła, skąd rozprzestrzenia się ze śliną („choroba pocałunków”), powodując pierwotne zakażenie. Wirus może być przenoszony również drogą kropelkową oraz w wyniku transfuzji krwi, a także w materiale przeszczepowym od zakażonego i bezobjawowego dawcy.

Wirus EBV powoduje dwa rodzaje zakażenia: (a) pierwotne (wczesne), dotyczące najczęściej dzieci i młodzieży; (b) nawrotowe związane z reaktywacją latentnej infekcji u pacjentów w okresie immunosupresji. Obraz kliniczny infekcji EBV, zarówno o charakterze zakażenia pierwotnego, jak i nawrotowego (reaktywacji) może być bardzo różny, ale większość chorób powodowanych przez wirusa ma charakter subkliniczny i nie wymaga leczenia. Zespoły kliniczne EBV-zależne obejmują (a) zespoły pierwotne (mononukleozą zakaźną, przewlekłe aktywne zakażenie EBV, zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X oraz limfohistiocytoza hemofagocytowa), (b) nowotwory związane z EBV (zespoły limfoproliferacyjne u pacjentów w stanie obniżonej odporności, np. poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny, chłoniak Burkitta, chłoniaki nieziarnicze, rak nosogardła, białaczka/chłoniak z komórek NK, choroba Hodgkina, chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T) oraz (c) zespoły poprzyszczepowe związane z EBV (zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie płuc, zapalenie wątroby).

W ostatnich latach nastąpił znaczny rozwój wiedzy z zakresu EBV-zależnego zespołu limfoproliferacyjnego (PTLD; *post-transplant lymphoproliferative disorder*), rozwijającego się po przeszczepieniu allogenicznym komórek hematopoetycznych (allo-HSCT) lub narządów unaczynionych w następstwie jatrogennej supresji limfocytów T. Obserwuje się wzrost częstości występowania EBV-PTLD po allo-HSCT w związku ze zwiększeniem liczby przeszczepień wykonywanych od

dawców alternatywnych. Jednocześnie w ostatnich latach poprawie uległy możliwości molekularnej diagnostyki ilościowej EBV-DNA-emii oraz możliwości terapeutyczne związane z użyciem przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 lub cytotoksycznych limfocytów T o specyficzności anty-EBV.

Poniżej przedstawiono charakterystykę EBV-PTLD, zespołu występującego po allo-HSCT oraz zalecenia panelu ekspertów Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku w oparciu o aktualizację rekomendacji ECIL [2]. Przyjęto system rekomendacji IDSA-USPHS (Tab. I) [3].

Definicje

Zalecenia postępowania u chorych z infekcją EBV po allo-SCT przedstawiono, stosując następujące definicje:

- EBV-DNA-emia – stwierdzenie EBV-DNA we krwi.
- Pierwotne zakażenie EBV – stwierdzenie obecności serologicznych lub molekularnych markerów wirusa u osobnika dotychczas seronegatywnego.
- Prawdopodobna choroba EBV – opiera się na stwierdzeniu obecności EBV-DNA-emii we krwi i obecności powiększonych węzłów chłonnych lub objawów zajęcia innych narządów/tkanek u pacjenta z czynnikami ryzyka, bez innych czynników etiologicznych.
- Potwierdzona choroba EBV – objawy zajęcia narządu/tkanki przez proces chorobowy oraz obecność transkryptów EBV lub antygenów wirusa w materiale z biopsji zajętego narządu/tkanki (lub innego badania inwazyjnego).
- PTLD – heterogenna grupa chorób limfoproliferacyjnych o charakterze nowotworowym, rozwijającym się u pacjentów po przeszczepieniu (komórkowym lub narządowym) w wyniku jatrogennej immunosupresji limfocytów T. Pod względem histologicznym, rozpoznanie PTLD wymaga spełnienia co najmniej 2 spośród 3 czynników odnoszących się do rozpoznania histologicznego biopsji: (a) zakłócenia architektury tkankowej przez proces limfoproliferacyjny, (b) obecność monoclonalnych lub oligoklonalnych populacji komórkowych z obecnością markerów wirusa, (c) wykazanie w komórkach obecności EBV (DNA, RNA lub białko EBV). Wykrycie obecności kwasów nukleinowych EBV we krwi bez spełnienia kryteriów histologicznych nie jest wystarczającym czynnikiem do rozpoznania EBV-PTLD [2].

Epidemiologia EBV-PTLD

Wg najnowszych danych, ogólna częstość EBV-PTLD po allo-HSCT wynosi 3,2%, a w zależności od rodza-

Tabela I. System rekomendacji IDSA-USPHS

Table I. Grading system of IDSA-USPHS

Jakość dowodów	Siła rekomendacji
Dowody oparte na co najmniej 1 badaniu randomizowanym	Mocne dowody na poparcie rekomendacji w celu stosowania
Dowody oparte na co najmniej 1 dobrze przeprowadzonym badaniu klinicznym bez randomizacji; z analizy kohortowej; z serii innych publikacji lub z dramatycznych raportów	Umiarkowane dowody na poparcie rekomendacji
Dowody oparte na opiniach zespołów ekspertów	Słabe dowody na poparcie rekomendacji

Tabela II. Badania w kierunku zakażenia EBV

Table II. Tests for EBV infection

	Chemioterapia lub auto-HSCT	Przed allo-HSCT	Po allo-HSCT
Markery serologiczne	NIE (BIII)	TAK (AII)	NIE
EBV-DNA (PCR)	NIE (BIII)	NIE	TAK (AII)

jów przeszczepień: 1,2% w MFD-HSCT, 2,9% w MMFD/haplo-HSCT, 4% w MUD-HSCT, 4,1% w CBT i 11,2% w MMUD-HSCT [4]. W większości przypadków PTLD rozwija się w pierwszym roku po allo-HSCT, w odróżnieniu od wtórnych MDS, AML i guzów litych, które rozwijają się później, i ich częstość rośnie z czasem. Z kolei ryzyko wznowy choroby podstawowej jest najwyższe w pierwszym dwóch latach po przeszczepieniu [5].

Czynniki ryzyka i grupy ryzyka

Czynniki ryzyka rozwoju PTLD po HSCT można podzielić na duże i małe. Do dużych czynników ryzyka PTLD zalicza się: HSCT od dawcy niespokrewnionego lub niezgodnego w HLA, deplecję limfocytów T (*in vivo* lub *in vitro*), niezgodność serologiczną EBV pomiędzy dawcą i biorcą oraz przeszczepienie krwi pępowinowej. Do małych czynników ryzyka PTLD zalicza się pierwotne zakażenie EBV, przewlekłą GVHD oraz stan po splenektomii. Ryzyko rozwoju choroby EBV rośnie wraz z liczbą czynników ryzyka [6, 7]. Do pacjentów wysokiego ryzyka wystąpienia EBV-DNA-emii i choroby EBV zalicza się pacjentów z co najmniej jednym dużym czynnikiem ryzyka.

Obraz kliniczny i klasyfikacja

PTLD najczęściej zajmuje węzły chłonne w postaci ogniskowanej lub rozsianej. W przebiegu choroby może dojść do zajęcia większości narządów, najczęściej śledziona, wątroby, przewodu pokarmowego, nerek, OUN i szpiku kostnego. Szczególnie niebezpieczna jest postać w ośrodkowym układzie nerwowym.

Pod względem histologicznym PTLD jest klasyfikowany jako zmiany wczesne, postać polimorficzna, postać monomorficzna i zespół podobny do choroby Hodgkina (*HD-like*). Postać monomorficzna jest uważana za najbardziej agresywną. Obejmuje procesy rozrostowe zarówno linii B-komórkowej (chłoniak Burkita, DLCL) i T-komórkowe. Pozostałe są niemal wyłącznie B-komórkowe.

Diagnostyka EBV-DNA-emii

Rekomendowane jest prospektywne ilościowe monitorowanie EBV-DNA-emii metodą PCR (AII) (Tab. II). Preferowany materiał to surowica, osocze lub pełna krew. Początek monitorowania: od dnia wy-

konania przeszczepienia, chociaż PTLD rzadko występuje w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu. Zalecana częstość wykonywania badań u pacjentów wysokiego ryzyka: raz na tydzień u pacjentów EBV-DNA-negatywnych (*screening*), natomiast u pacjentów z rosnącą EBV-DNA-emią należy rozważyć większą częstość wykonywania badań, gdyż czas podwojenia dla wirusa EBV wynosi ok. 56 godzin [1]. *Screening* można zakończyć po 3 miesiącach, jednak zaleca się dłuższy czas trwania monitoringu u pacjentów z GVHD, po haplo-HSCT oraz u pacjentów, u których doszło do wczesnej reaktywacji. W przypadkach nietypowych strategia postępowania może zależeć od indywidualnej oceny pacjenta.

Diagnostyka PTLD

Rozpoznanie PTLD musi być oparte na objawach zgodnych z definicją PTLD wraz z wykryciem objawów obecności wirusa EBV przy zastosowaniu metody właściwej dla rodzaju materiału biologicznego pobranego z zajętej tkanki. W przypadku badania bioptatu z tkanki litej badanie PCR nie jest właściwą metodą, ze względu na dużą czułość metody. Dla rozpoznania EBV-PTLD wymagana jest biopsja i badanie histologiczne, w tym badanie immunohistochemiczne lub cytometria przepływowa w kierunku obecności antygenów CD19+ i CD20+. Dla wykrycia obecności wirusa EBV wymagane jest stwierdzenie obecności antygenów wirusa lub transkryptów EBER (*EBV-encoded RNA*) w hybrydyzacji *in situ*.

Wykrycie obecności kwasów nukleinowych EBV we krwi bez spełnienia kryteriów histologicznych nie jest wystarczającym czynnikiem do rozpoznania EBV-PTLD. Badanie EBV-DNA-emii pozwala jednak na identyfikację chorych zagrożonych rozwojem PTLD. Podawane w literaturze wartości graniczne EBV-DNA (*cut-off levels*), będące czynnikiem ryzyka wystąpienia PTLD, bardzo się różnią.

Według Meerbach i wsp. [8] wiremia powyżej 10^5 kopii/ 10^5 komórek jednojądrzastych krwi obwodowej znacząco zwiększa ryzyko PTLD, podczas gdy u pacjentów z wiremią poniżej 10^3 kopii/ 10^5 komórek jednojądrzastych krwi obwodowej PTLD nie rozwija się. Wartość 10^3 kopii/ 10^5 komórek jednojądrzastych krwi obwodowej jest również wyznacznikiem reaktywacji zakażenia EBV z czułością i specyficznością 100%.

Zapobieganie rozwojowi PTLD przed przeprowadzeniem allo-HSCT

Zapobieganie PTLD jest ważnym zagadnieniem po allo-HSCT u pacjentów wysokiego ryzyka, gdyż wyniki leczenia PTLD są ciągle niezadowalające. Występowanie EBV-DNA-emii jest częste po HSCT, lecz rzadko wywołuje istotne problemy prowadzące do rozwoju choroby EBV w postaci narządowej. Najistotniejszym powikłaniem zakażenia EBV jest PTLD. Pacjenci zakwalifikowani do allo-HSCT powinni być badani na obecność przeciwciał anti-EBV-IgG (AII) (Tab. II). Jeśli biorca przeszczepu jest seronegatywny, ryzyko rozwoju PTLD jest większe. Jeśli istnieje możliwość wyboru, preferowany jest dawca EBV-seronegatywny. Wirus EBV może ulegać transmisji wraz z materiałem przeszczepowym. Dawcy komórek krwiotwórczych powinni być badani w kierunku obecności przeciwciał anti-EBV, zwłaszcza w przypadku przeszczepień od dawców niespokrewnionych, niezgodnych w HLA, w przypadku planowanego użycia ATG lub innego rodzaju T-deplecji (AII). Natomiast przetaczanie preparatów krwi u pacjentów poddawanych przeszczepianiu komórek krwiotwórczych powinno dotyczyć wyłącznie preparatów ubogoleukocytarnych (AII).

Zapobieganie rozwojowi PTLD po allo-HSCT

Po allo-HSCT wysokiego ryzyka rekomendowane jest prospektywne ilościowe monitorowanie EBV-DNA-emii (AII). Pacjenci po allo-HSCT wysokiego ryzyka powinni być ściśle monitorowani pod względem klinicznym w kierunku objawów związanych z zakażeniem EBV i PTLD [9]. Nie rekomenduje się stosowania immunoglobulin w celu zapobiegania EBV-DNA-emii lub choroby EBV. Natomiast ryzyko choroby EBV po przeszczepieniach od zgodnych dawców rodzinnych, bez T-deplecji, jest niewielkie i rutynowe monitorowanie w kierunku reaktywacji EBV nie jest rekomendowane (Tab. II).

Zapobieganie rozwojowi PTLD u pacjentów z chorobami hematologicznymi poddawanych standardowej chemioterapii i/lub auto-HSCT

Zakażenie i reaktywacja EBV ma niewielkie znaczenie u pacjentów poddawanych standardowej chemioterapii. Nie rekomenduje się rutynowego monitorowania anti-EBV u pacjentów poddawanych auto-HSCT. Nie rekomenduje się rutynowego monitorowania anti-EBV u pacjentów poddawanych standardowej chemioterapii.

Strategie terapeutyczne

W postępowaniu przeciwko wirusowi EBV wyróżnia się 3 strategie terapeutyczne: profilaktykę reaktywacji EBV-DNA-emii, terapię wyprzedzającą choroby EBV (*pre-emptive therapy*) i terapię choroby EBV.

- Profilaktyka reaktywacji EBV-DNA-emii to zastosowanie leków u pacjenta seropozytywnego bez objawów zakażenia w celu zapobieżenia wystąpienia EBV-DNA-emii (dotyczy również sytuacji, gdy dawca jest seropozytywny).
- Terapię wyprzedzającą choroby EBV to zastosowanie leków lub limfocytów T EBV-specyficznych u pacjenta bez objawów klinicznych z obecną EBV-DNA-emią.
- Terapię choroby EBV to zastosowanie leków lub innych metod terapeutycznych u pacjenta z chorobą EBV, pewną lub prawdopodobną.

Możliwości terapeutyczne

Potencjalne możliwości terapeutyczne wobec wirusa EBV u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych w terapii choroby EBV obejmują: redukcję masy B-komórkowej, terapię p. wirusowi EBV oraz rekonstytucję funkcji limfocytów T (Tab. III).

Redukcja immunosupresji. Metoda zalecana zawsze, jeśli jest to możliwe. Jest efektywna u pacjentów po przeszczepieniach narządów unaczynionych, natomiast u pacjentów po allo-HSCT wysokiego ryzyka te opcje są ograniczone wzrostem ryzyka GVHD wynikającego z redukcji immunosupresji.

Przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab). Po zastosowaniu występuje zazwyczaj szybka redukcja EBV-DNA-emii, jednak w przypadku braku funkcji limfocytów T istnieje potencjalne ryzyko wzrostu DNA-emii. Czas półtrwania wynosi 1 tydzień, a działanie immunosupresyjne jest stosunkowo ograniczone.

Tabela III. Strategie terapeutyczne wobec wirusa EBV

Table III. Therapeutic strategies against EBV

Cel postępowania terapeutycznego	Metoda szczegółowa
Redukcja masy B-komórkowej	przeciwciała przeciw limfocytom B chemioterapia leczenie chirurgiczne
Terapia p. wirusowi EBV	leki przeciwwirusowe IVIG eradykacja epizomu EBV indukcja fazy litycznej EBV lub kinazy tymidylanowej
Rekonstytucja funkcji limfocytów T	redukcja immunosupresji transfer limfocytów T dawcy (DLI) transfer EBV-specyficznych limfocytów T

Immunoterapia T-komórkowa obejmuje 2 metody: infuzję limfocytów dawcy (DLI) i użycie cytotoksycznych limfocytów T (EBV-CTL). DLI jest metodą tanią, o dużej aktywności immunologicznej, jednak zwiększa ryzyko rozwoju GVHD. EBV-specyficzne limfocyty T cytotoksyczne (EBV-CTL) są przygotowywane jako linie lub klony komórkowe pochodzące od dawcy. Przy ich zastosowaniu istnieje niewielkie ryzyko allo-reaktywności. Ta technologia wykazuje jednak wysoki stopień skomplikowania i wymaga przygotowania zgodnie z regułami GMP (*Good Medical Practice*). Możliwe jest również przygotowanie autologicznych EBV-CTL, generowanych wcześniej od biorcy przeszczepu. Inną opcją są allo-EBV-CTL od dawcy częściowo zgodnego w HLA (tzw. *third-party donor*), które również mogą być przygotowane z wyprzedzeniem. Żadna z metod przygotowania EBV-CTL nie jest jednak stosowana w Polsce.

Terapia przeciwwirusowa. Cidofovir zmniejsza *in vitro* ekspresję antygeny LMP-1 wirusa EBV. Terapia przeciwwirusowa może mieć wpływ na zredukowanie ładunku wirusa, jednak nie redukuje liczby limfocytów B zawierających wirusa EBV i w związku z tym nie ma znaczenia w klinicznie jawnej postaci PTLD.

Profilaktyka reaktywacji EBV u biorców allo-HSCT

Redukcja liczby limfocytów B w wyniku zastosowania przeciwciał anti-CD20 (rytuksymab) może zredukować ryzyko EBV-PTLD (CII). Leki przeciwwirusowe mogą hamować replikację wirusa, nie ma jednak danych pokazujących ich hamujący wpływ na rozwój EBV-PTLD, w związku z czym nie są rekomendowane w profilaktyce reaktywacji EBV (CII). Również IVIG nie są rekomendowane w profilaktyce reaktywacji EBV (CIII). Z kolei, u pacjentów poddawanych standardowej chemioterapii lub auto-HSCT rutynowa profilaktyka przeciwwirusowa anti-EBV nie jest rekomendowana w profilaktyce reaktywacji EBV (CIII).

Terapia wyprzedzająca choroby EBV po allo-HSCT

W terapii wyprzedzającej rekomendowane są 2 metody (Tab. IV): podanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² w liczbie 1-2 dawek oraz redukcja immunosupresji, jeśli jest to możliwe. Zastosowanie EBV-specyficznych cytotoksycznych limfocytów T jest w Polsce ograniczone dostępnością. Natomiast leki przeciwwirusowe nie są rekomendowane w terapii wyprzedzającej. Odpowiedź na terapię wyprzedzającą może być oceniona jako co najmniej 10-krotna (1 log) redukcja EBV-DNA-emii po 1 tygodniu od zastosowania pierwszej dawki.

W chwili obecnej nie ma kryteriów włączenia terapii wyprzedzającej anti-EBV i nie ma możliwo-

Tabela IV. Terapia wyprzedzająca i celowana EBV-PTLD

Table IV. Preemptive and targeted therapy in EBV-PTLD

	EBV-DNA-emia (wysoka/rosnąca)	Choroba EBV (prawdopodobna/pewna)
strategia terapeutyczna	terapia wyprzedzająca	terapia choroby EBV
rytuksymab	TAK (AII)	TAK (AII)
redukcja immunosupresji	TAK (BII)	TAK (BII)
EBV-CTL*	TAK (CII)	TAK (CII)
chemioterapia	NIE	TAK (CII)
DLI	TAK (CIII)	TAK (CIII)
leki przeciwwirusowe	NIE (AII)	NIE (AII)

*w Polsce niedostępne

ści ustalenia wielkości wiremii EBV kwalifikującej do rozpoczęcia terapii. W analizie IDWP-EBMT, na podstawie badań ankietowych ośrodków transplantacyjnych, w 1/3 przypadków stosowano jako kryterium 1000 kopii/ml osocza, w 1/3 ośrodków przyjęto 10 000 kopii/ml, a w 1/3 rosnącą DNA-emie [10]. W dużej analizie jednośrodkowej jako kryterium przyjęto liczbę 10 000 kopii/ml [11]. Zalecanym rozwiązaniem jest jednak przyjęcie odpowiedniego kryterium we własnym ośrodku, w oparciu o własne doświadczenia i współpracę z laboratorium wykonującym oznaczenie EBV-DNA-emii.

Terapia PTLD

Terapią pierwszej linii w chwili obecnej jest jednoczesne zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 (rytuksymab) i redukcja terapii immunosupresyjnej, o ile jest to możliwe (Tab. IV). W przypadku postaci opornych terapią drugiej linii powinna być chemioterapia oraz DLI w celu rekonstrukcji immunologicznej T-komórkowej. Inne możliwości terapii opartej na wykorzystaniu EBV-specyficznych limfocytów T cytotoksycznych (EBV-CTL) są aktualnie niedostępne w Polsce. Należy jednak dążyć do wprowadzenia tych metod w naszym kraju, gdyż ich skuteczność jest wysoka [2, 12]. Z kolei, ze względu na brak skuteczności, w terapii PTLD nie są rekomendowane IVIG i leki przeciwwirusowe.

Piśmiennictwo

1. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I i wsp. Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. *Blood* 2001;97:1165-1171.
2. Styczynski J, Reusser P, Einsele H i wsp. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hemato-

- logical malignancies and after SCT: Guidelines from the second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:757-770.
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D i wsp. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535.
 4. Styczynski J, Ljungman P, Gil L i wsp. The Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder treated with rituximab in a large cohort of children and adults: Risk factor analysis of therapy response. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(suppl 1):Abstract 319.
 5. Majhail NS. Old and new cancers after hematopoietic-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:142-149.
 6. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD i wsp. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;113:4992-5001.
 7. Sundin M, Le Blanc K, Ringden O i wsp. The role of HLA mismatch, splenectomy and recipient Epstein-Barr virus seronegativity as risk factors in post-transplant lymphoproliferative disorder following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:1059-1067.
 8. Meerbach A, Wutzler P, Hafer R, Zintl F, Gruhn B. Monitoring of Epstein-Barr virus load after hematopoietic stem cell transplantation for early intervention in post-transplant lymphoproliferative disease. *J Med Virol* 2008;80:441-454.
 9. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ i wsp. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:471-482.
 10. Styczynski J, Gil L, Ljungman P, Einsele H. Strategy of preemptive management of EBV-related post-transplant lymphoproliferative disorder: Results of the survey of IDW-P-EBMT 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(suppl 2):0112.
 11. Omar H, Hagglund H, Gustafsson-Jernberg A i wsp. Targeted monitoring of patients at high risk of post-transplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction. *Transpl Infect Dis* 2009;11:393-399.
 12. 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.