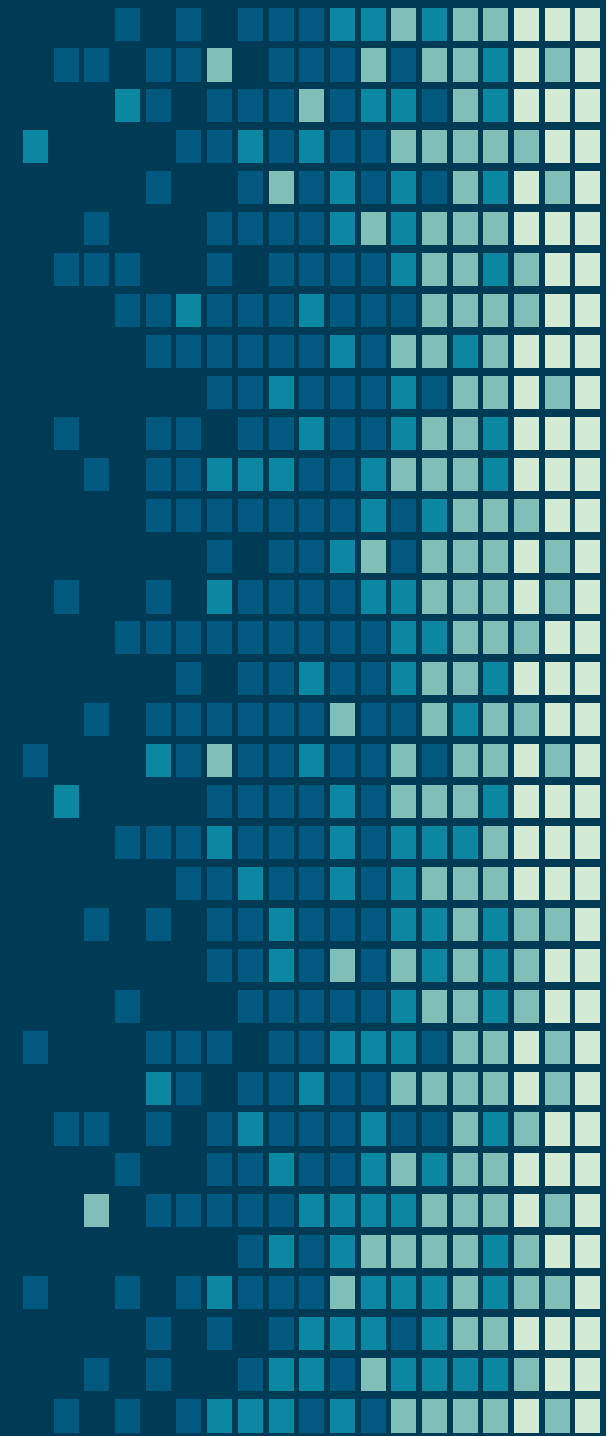
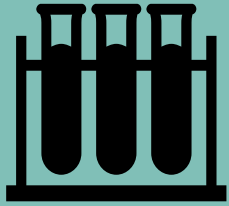


ΒΚ / JC virus:

Πώς μπορούμε να
προβλέψουμε την
επανενεργοποίηση;

Άννα-Λίζα Δελαστίκ MD, PhD
Αιματολόγος
Επιστημονικός Συνεργάτης Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝΠ





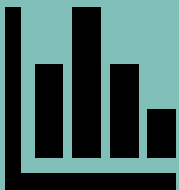
Δομή, βιολογία και
επιδημιολογία του ιού



Παράγοντες κινδύνου για
επανενεργοποίηση

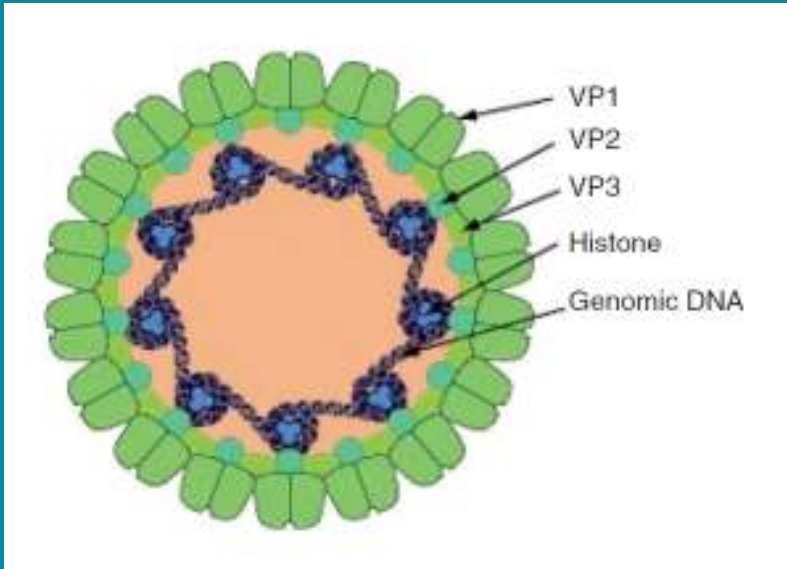


Μελέτες και συστάσεις
προφύλαξης

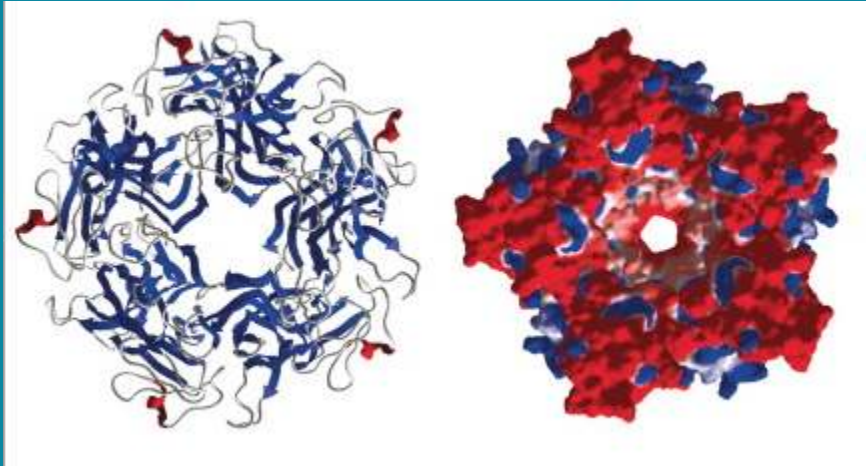


Θεραπευτικές παρεμβάσεις

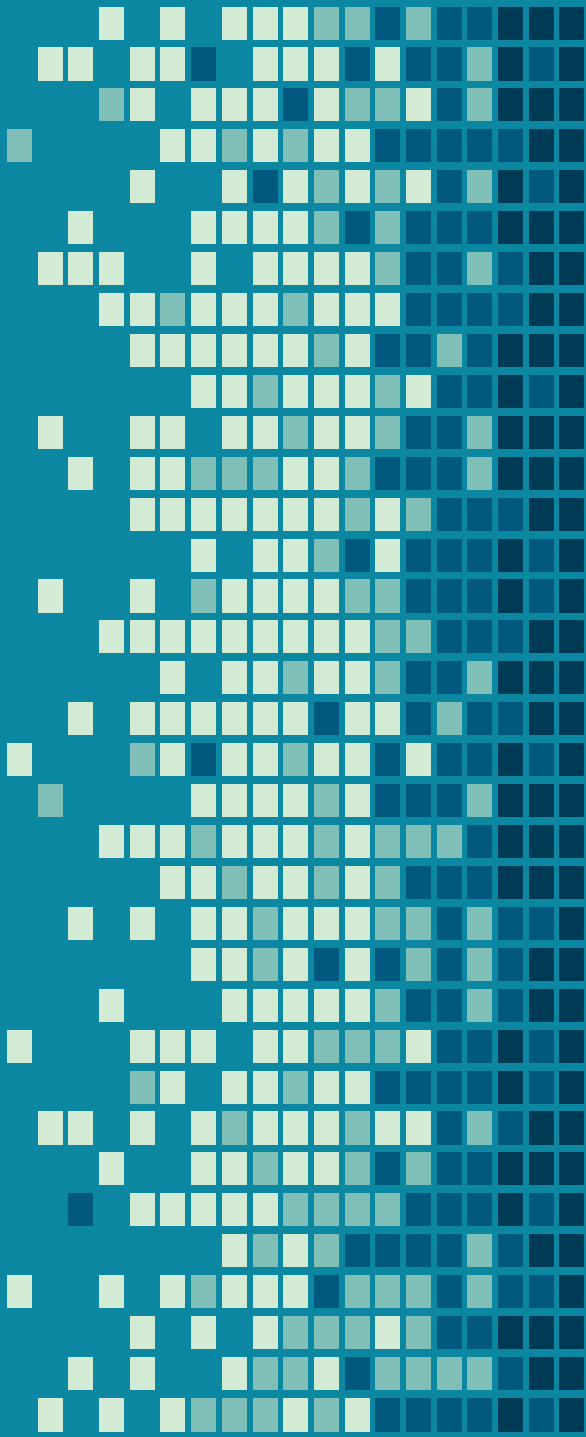




BK polyoma virus

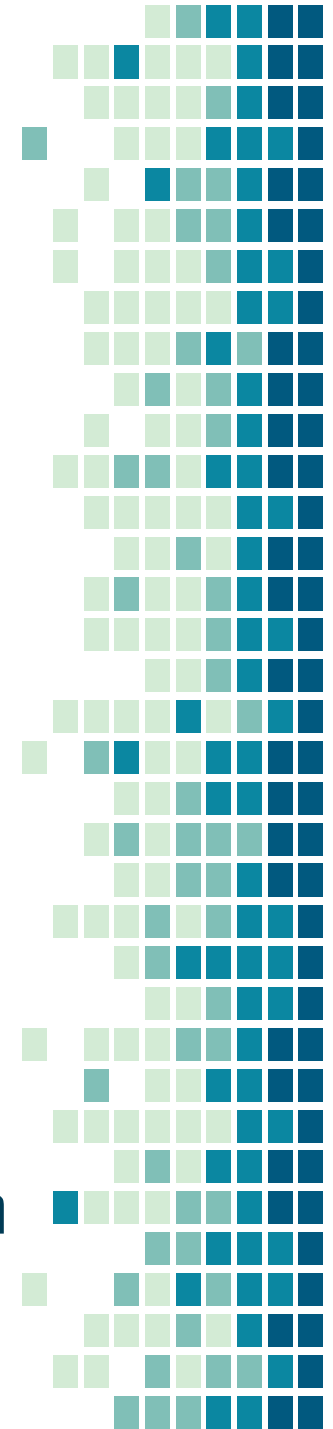


John Cunningham (JC) polyoma virus



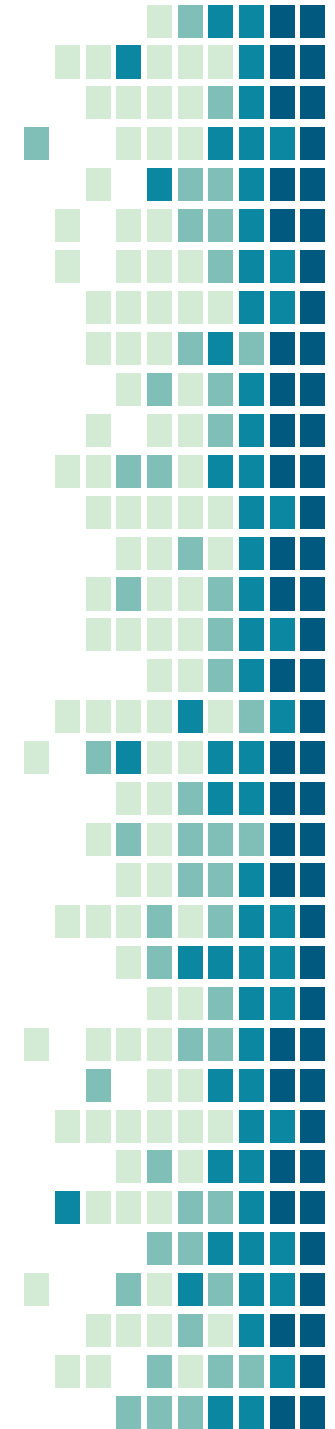
Δομή, βιολογία και επιδημιολογία - ΒΚ

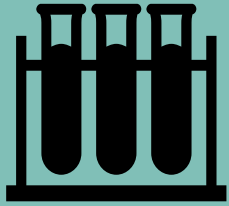
- DNA ιός, ανθεκτικός στη θέρμανση και με ικανότητα να παραμένει λοιμογόνος στο περιβάλλον (επιφάνειες, απόβλητα)
 - 80-90% του ενήλικου πληθυσμού πιστεύεται ότι έχει νοσήσει από τον ιό με αρχική έκθεση στην πρώιμη παιδική ηλικία (40% των παιδιών 5 ετών)
 - Παραμονή αδρανούς ιού στα νεφρικά σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα και τα ουροθηλιακά κύτταρα
 - Η οδός μετάδοσης δεν είναι σαφώς καθορισμένη, πιθανά μέσω σιέλου ή αναπνευστικών εκκρίσεων
 - Από την 4^η δεκαετία της ζωής παρουσιάζεται ελάττωση των ειδικών για τον ιό CD4 λεμφοκυττάρων με παράλληλη πτώση των επιπέδων IgG
- 4 ■ Αιμορραγική κυστίτιδα – Νεφρική ανεπάρκεια



Δομή, βιολογία και επιδημιολογία - JC

- DNA ιός, ανθεκτικός στη θέρμανση και με ικανότητα να παραμένει λοιμογόνος στο περιβάλλον (επιφάνειες, απόβλητα)
- 40-80% του ενήλικου πληθυσμού πιστεύεται ότι έχει νοσήσει από τον ιό με σταδιακή αύξηση της ορομετατροπής μέχρι και την 6^η δεκαετία της ζωής
- Παραμονή αδρανούς ιού στα νεφρικό ιστό, το μυελό των οστών και το λεμφικό ιστό
- Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (κύτταρο στόχος το ολιγοδενδροκύτταρο)





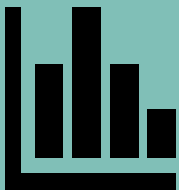
Δομή, βιολογία και
επιδημιολογία του ιού



Παράγοντες κινδύνου για
επανενεργοποίηση



Μελέτες και συστάσεις
προφύλαξης

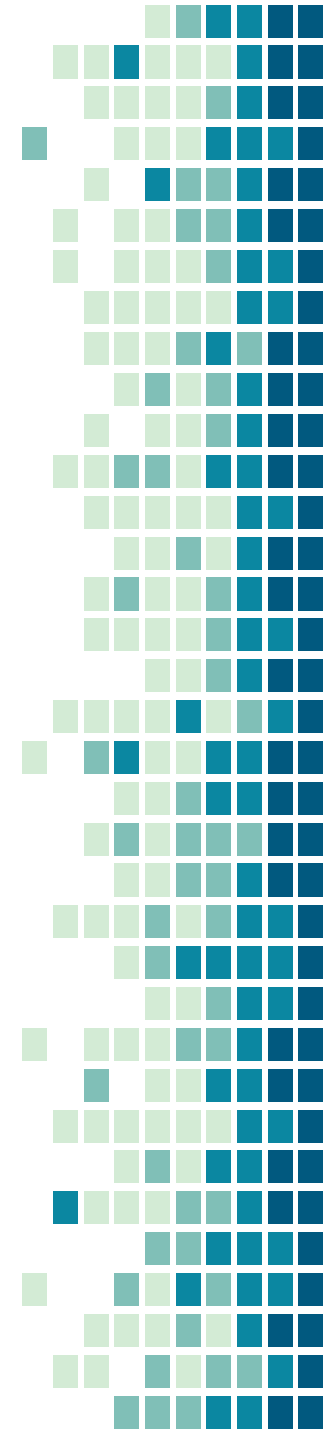


Θεραπευτικές παρεμβάσεις



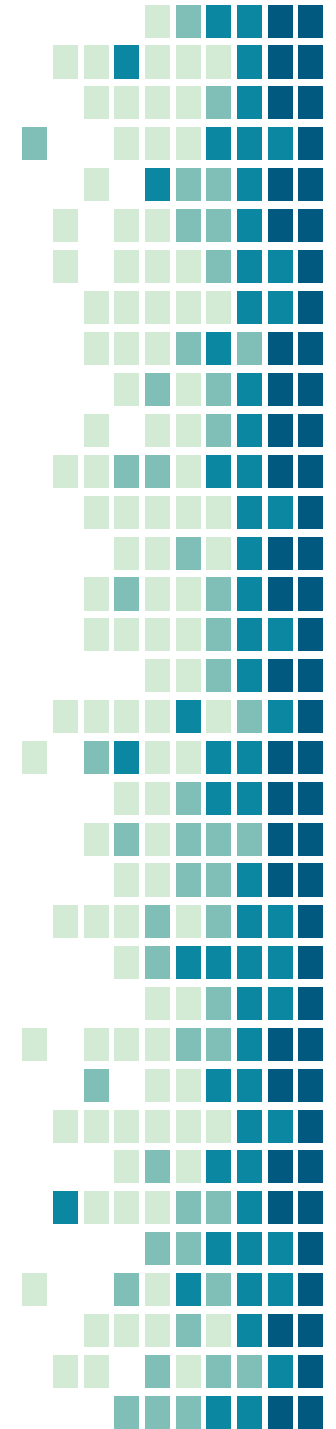
Επανενεργοποίηση - ΒΚ

- Ασυμπτωματική ιουρία σε 5-10% των ανοσοεπαρκών (ηλικιωμένοι / εγκυμονούσες)
- Υψηλά ποσοστά ιουρίας έως και στο 80% των ατόμων μετά από αλλογενή HSCT, υψηλή νοσηρότητα μετά από μεταμόσχευση νεφρού
- Νόσος στο 5%-20% των HSCT μεταμοσχευμένων – κατά κύριο λόγο στην περίοδο εγκατάστασης του μοσχεύματος (2^η-4^η εβδομάδα) ή 2^ο-3^ο μήνα
- Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς τμήματα του γονιδιώματος του ιού υφίστανται απαλειφή ή διπλασιασμό, οδηγώντας σε νέες παραλλαγές του ιού με πλεονέκτημα πολλαπλασιασμού και υψηλότερα ποσοστά ιαιμίας



Επανενεργοποίηση - JC

- Επεισοδιακή ασυμπτωματική ιουρία σε 5-10% των ανοσοεπαρκών (ηλικιωμένοι / εγκυμονούσες)
- Η επίπτωση μετά τη HSCT υπολογίζεται σε 35,4 ανά 100,000 person-years, στο 5% των ασθενών με AIDS στα πρώτα χρόνια της επιδημίας, σε ασθενείς με MS και υπό ανοσοθεραπεία (natalizumab, efalizumab, rituximab, brentuximab, fingolimod, tacrolimus...)
- Η νόσος μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να εκδηλωθεί από 1,5 μήνα έως και μετά από χρόνια
- Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς τμήματα του γονιδιώματος του ιού υφίστανται απαλειφή ή διπλασιασμό, οδηγώντας σε νέες παραλλαγές του ιού με πλεονέκτημα πολλαπλασιασμού και υψηλότερα ποσοστά ιαιμίας και πιθανά αλλάζουν τον τροπισμό του ιού



Επανενεργοποίηση

Ανίχνευση ΒΚΡγV σε ασθενείς μετά από HSCT

- **>10⁷ genomic copies/ml στα ΟΥΡΑ**

ευαισθησία 86% και ειδικότητα 60%

- **>10³ genomic copies/ml στο ΑΙΜΑ**

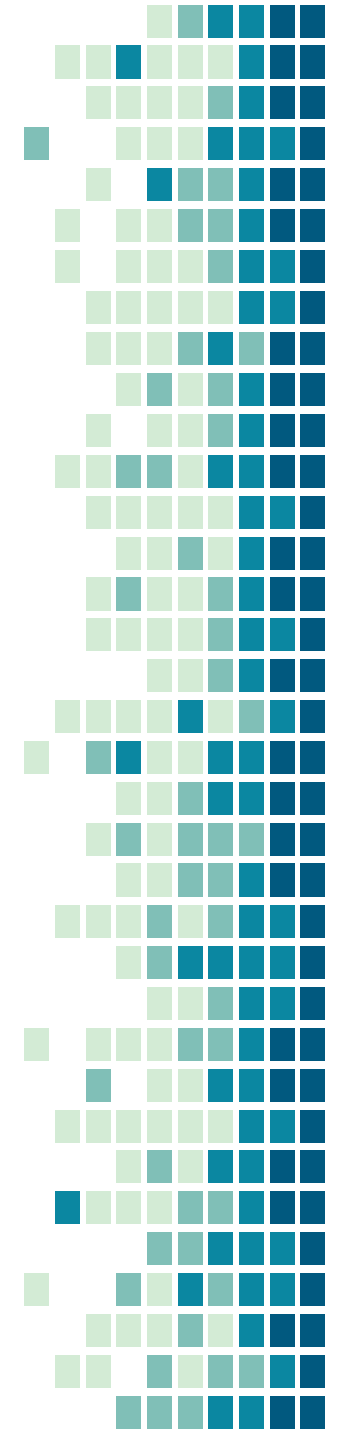
ευαισθησία 100% και ειδικότητα 86%

Cesaro et al. J Pediatric Infect Dis Soc, 2015

Ανίχνευση JC

ΕΝΥ: μικρότερη ευαισθησία (~72%)

Βιοψία εγκεφαλικού ιστού παραμένει το golden standard

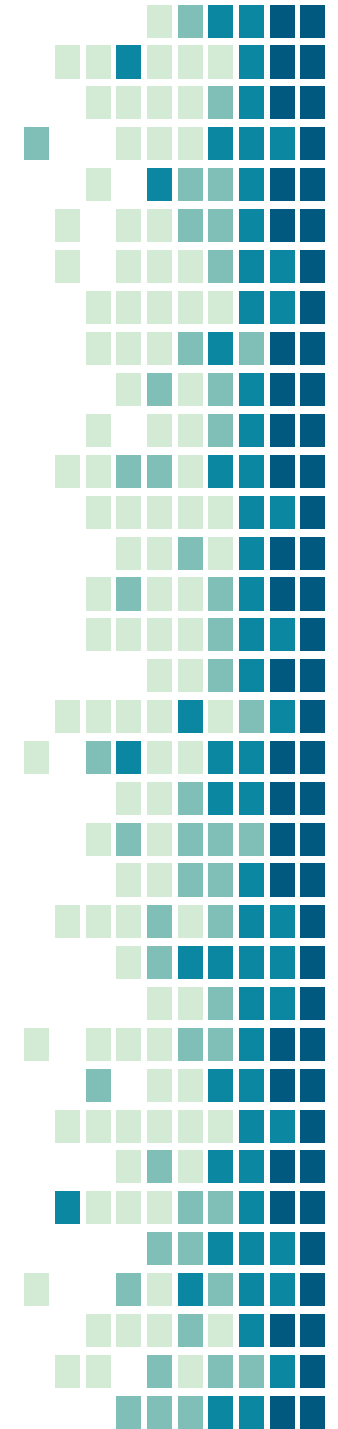


Επανενεργοποίηση

Συνδυαστική βλάβη του ουροθηλίου λόγω

- έκθεσης σε κυτταροτοξικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (*κυκλοφωσφαμίδη, μπουσουλφάνη, TBI*)
- ταχέως πολλαπλασιαζόμενου ιού που έχει διαφύγει της ανοσολογικής επιτήρησης
- αλλοαντιδραστικότητας των ανοσοκυττάρων του δότη

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΚΥΣΤΙΤΙΔΑ



ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΚΥΣΤΙΤΙΔΑ

Διαγνωστικά κριτήρια

- Σημεία / συμπτώματα κυστίτιδας
(άλγος κατώτερης κοιλίας, συχνουρία, δυσουρικά ενοχλήματα)
- Μακροσκοπική αιματουρία (>grade 2)
- Παρουσία ΒΚ στα ούρα σε $>10^7$ copies/ml



Επανενεργοποίηση

Incidence of BKPyV-HC according to type of transplant and patient age

Setting	Percentage incidence, median (range)	No. of patients
Allo-HSCT	13 (7-25)	2096
Haplo-HSCT with post-transplant cyclophosphamide exposure	24.5 (19-54)	179
Auto-HSCT	0	118
Adults	16 (7-54)	1413
Children	18 (8-25)	724
Adult and paediatric population	16 (13-19)	206

Allo-HSCT; allogeneic HSCT; Haplo-HSCT: haploidentical HSCT; auto-HSCT, autologous HSCT.

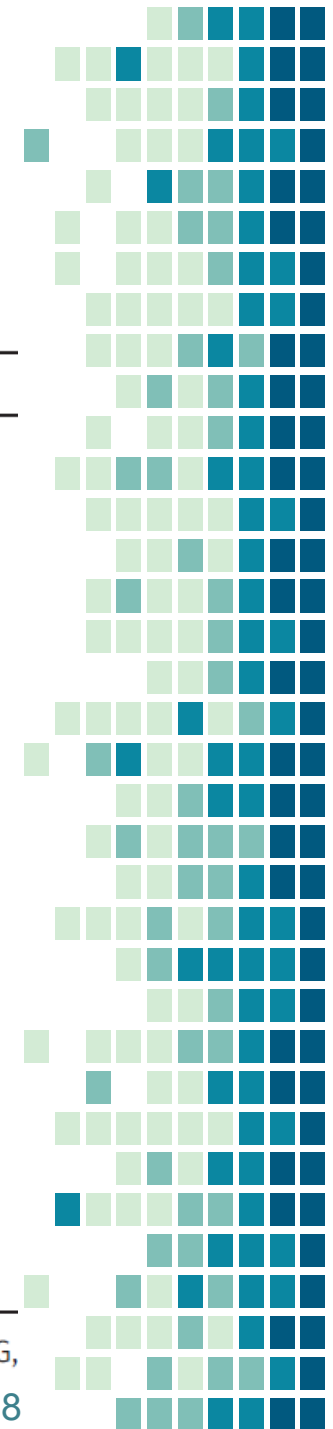
Επανενεργοποίηση

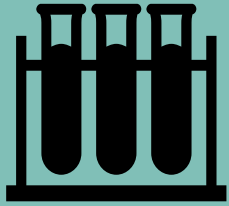
Σύνοψη των κύριων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη αιμορραγικής κυστίτιδας από ΒΚ

Risk factor	No. of studies	HSCT type/total no. patients
➔ BKPyV positivity in urine	6	Allo-HSCT/507
➔ BKPyV positivity in blood	5	Allo-HSCT/426; Auto-HSCT/25
➔ Other viraemia		
CMV	1	Allo-HSCT/50
HHV-6	1	Allo-HSCT/88
➔ Stem cell source		
UCB	2	Allo-HSCT/814
PBSC	1	Allo-HSCT/323
➔ Type of donor: unrelated	1	Allo-HSCT/175
➔ Type of aGVHD		
aGVHD	1	Allo-HSCT/90
II-IV grade	1	Allo-HSCT/117
III-IV grade	1	Allo-HSCT/491
aGVHD and high BKPyV viruria	1	Allo-HSCT/31
➔ Type of conditioning		
ATG	1	Allo-HSCT/117
cyclophosphamide	1	Allo-HSCT/200; Auto-HSCT/118
high-dose busulfan	1	Allo-HSCT/117
myeloablative conditioning	1	Allo-HSCT/175
➔ Age at transplant: >7 years	1	Allo-HSCT/88

Allo-HSCT, allogeneic HSCT; UCB, umbilical cord blood; PBSC, peripheral blood stem cells; aGVHD, acute GVHD; ATG,

Cesaro et AL, J Antimicrob Chemother, 2018





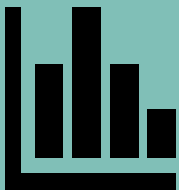
Δομή, βιολογία και
επιδημιολογία του ιού



Παράγοντες κινδύνου για
επανενεργοποίηση



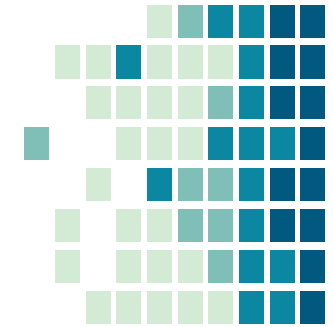
Μελέτες και συστάσεις
προφύλαξης



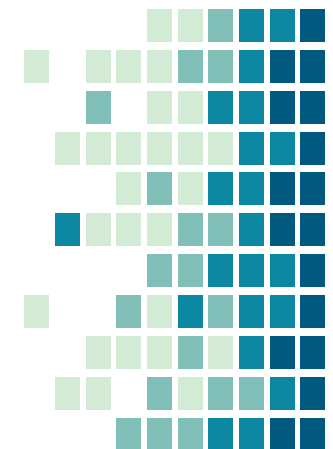
Θεραπευτικές παρεμβάσεις

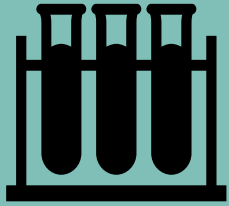


Προφύλαξη



	Fluoroquinolones	Hyperhydration (during conditioning)	Bladder irrigation
No. of studies	3	1	1
References	54-56	21	51
Type of study	Retrospective, 2; cohort-prospective, 1.	Prospective, randomized.	Cohort-prospective versus historical control group.
No. of patients	294 (155 ciprofloxacin, 149 no ciprofloxacin).	147 (71 at 2 mL/kg/h + mesna vs 76 at 4 mL/kg/h and forced diuresis).	80 patients vs 40 patients (historical), 3-way Foley catheter used.
Efficacy	Reduction in BKPyV reactivation and HC incidence ⁵⁴ ; no efficacy in reducing rates of clinically significant HC (1 study ⁵⁶).	The incidence of HC was similar in the 2 groups (26.8% vs 23.7%).	No significant reduction of HC overall but significant reduction of HC 4 weeks after HSCT; reduction of mean duration of HC and hospitalization.
Toxicity	No adverse effects; beware bacterial resistance.	No adverse effects; beware fluid retention.	No adverse effects; beware, invasive procedure.





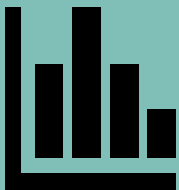
Δομή, βιολογία και
επιδημιολογία του ιού



Παράγοντες κινδύνου για
επανενεργοποίηση



Μελέτες και συστάσεις
προφύλαξης



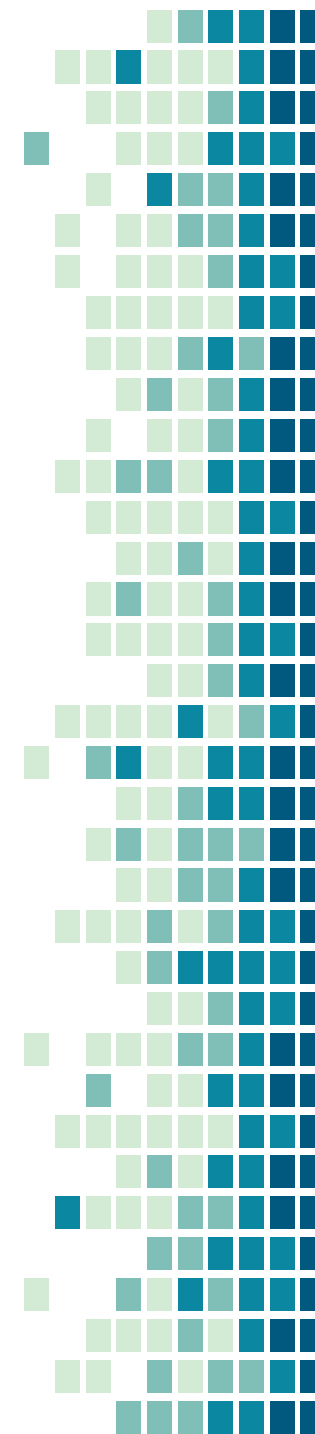
Θεραπευτικές παρεμβάσεις



Θεραπεία - ΒΚ

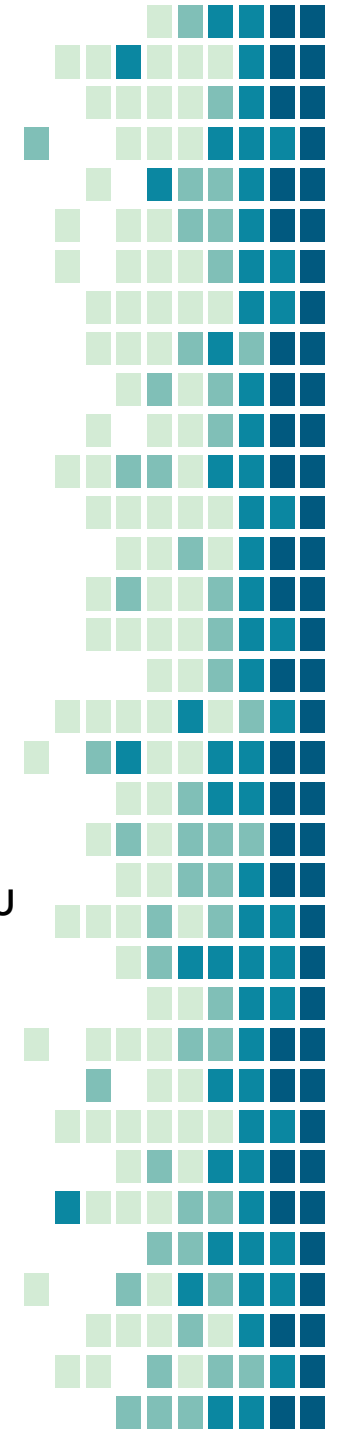
Cidofovir

- DNA-ιοί (CMV, ADV, HHV6, HSV, HVZ...)
- Μακρά ημιζωή των μεταβολιτών → χορήγηση άπαξ εβδομαδιαίως
- Νεφροτοξικότητα → προβενεσίδη
- Πλήρης ανταπόκριση στο 74% των ασθενών και ελάττωση κατά 1 log στην ιουρία (38%) και την ιαιμία (84%)
- Δυνατότητα χορήγησης ενδοκυστικά με συνολική ανταπόκριση 43%



Θεραπεία - ΒΚ

- Leflunomide
- Vidarabine
- Ενδοκυστικό υαλουρονικό νάτριο, οιστρογόνα, παράγοντας FXIII
- Επιδιόρθωση και αποκατάσταση της ακεραιότητας του ουροθηλίου
(κόλλα ινικής, θάλαμος υπερβαρικού οξυγόνου)



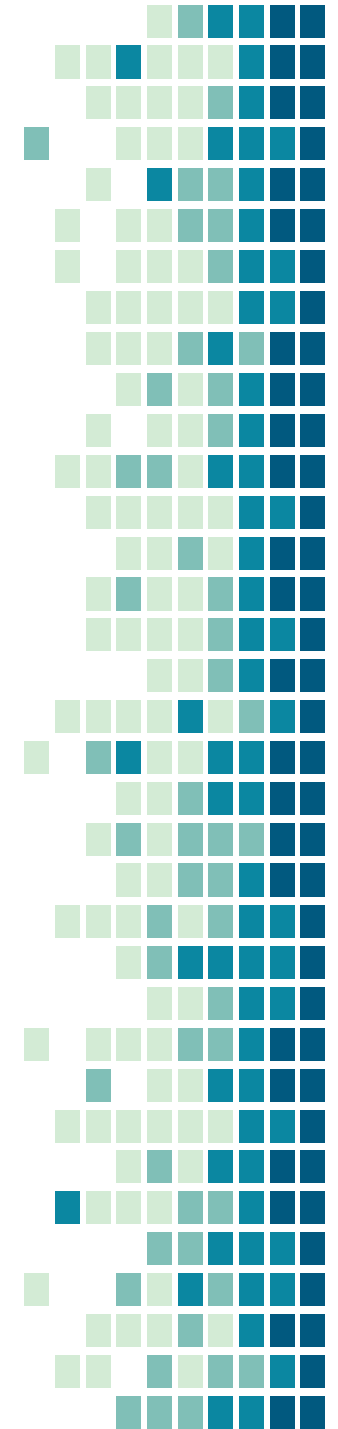
Θεραπεία - JC

- Στους ασθενείς με HIV ο στόχος είναι η βελτιστοποίηση της αντιρετροϊκής αγωγής και ο έλεγχος του ιού (αύξηση της επιβίωσης σε 1 έτος από 10% στο 50%).
- Στις υπόλοιπες ομάδες ασθενών η αντιμετώπιση συνίσταται στην ελάττωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής...
- Το Cidofovir παρουσιάζει ενεργότητα in vitro αλλά η αποτελεσματικότητά του παραμένει άγνωστη in vivo
- Έχουν δοκιμαστεί πολλαπλοί άλλοι παράγοντες όπως mefloquine, interleukin-2, cytarabine, chlorpromazine, και serotonin 5-HT_{2A} receptor blockers (e.g., ziprasidone, risperidone, olanzapine, και mirtazapine) καθώς ο JC χρησιμοποιεί τους υποδοχείς σεροτονίνης για την είσοδό του στα κύτταρα

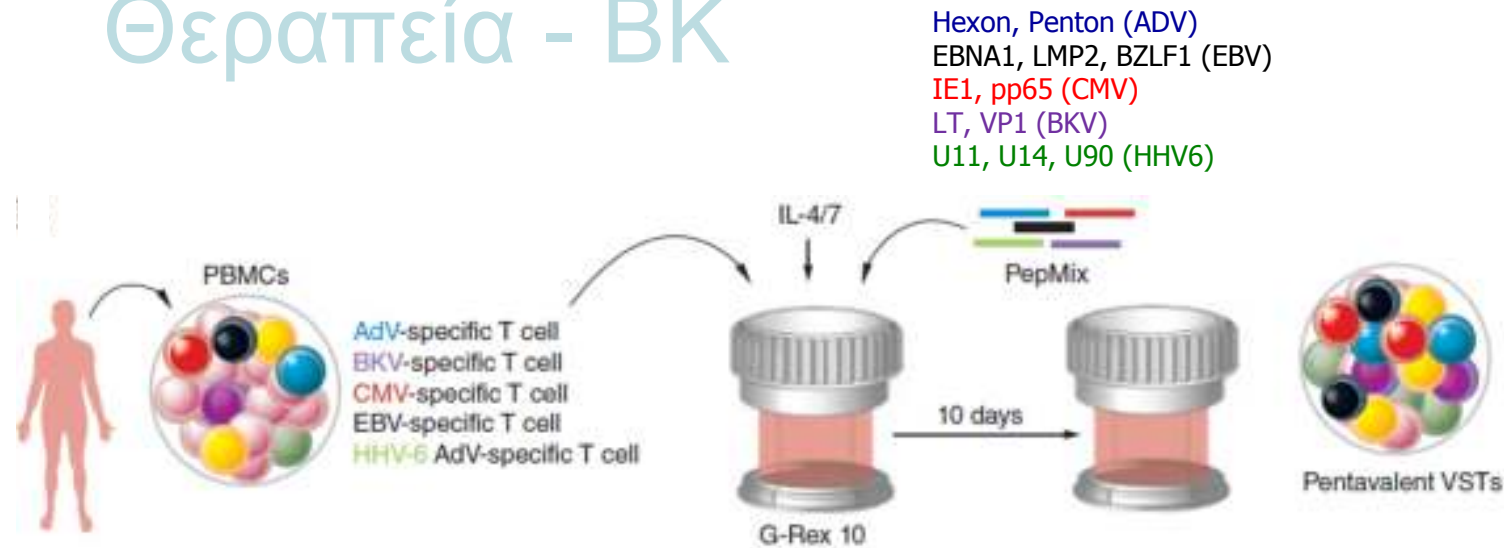
Θεραπεία

Κυτταρικές εξατομικευμένες θεραπείες

- Μεσεγχυματικά κύτταρα
 - επάγουν την επούλωση του ιστού και ασκούν ανοσοτροποποιητική δράση
 - third-party
 - αναφερόμενη προθρομβωτική δράση
- Ανοσοθεραπεία μέσω χορήγησης αντιϊκών λεμφοκυττάρων
δότη, μονήρους ή πολλαπλής ειδικότητας (EBV, CMV, BK, HHV6, ADV...)



Θεραπεία - ΒΚ



Χορήγηση ταχέως παραγόμενων, πολλαπλής ειδικότητας Τ-λεμφοκυττάρων για τη θεραπεία ιογενών λοιμώξεων από CMV, EBV και ΒΚ μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Protocol Code: tri-VSTs
European Clinical Trials Database EudraCT #: 2014-004817-98

Θεραπεία - JC

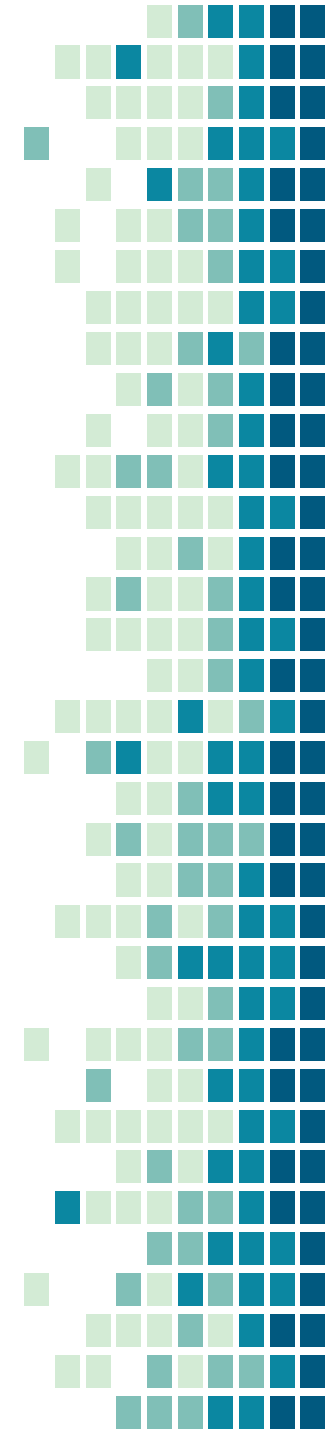
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

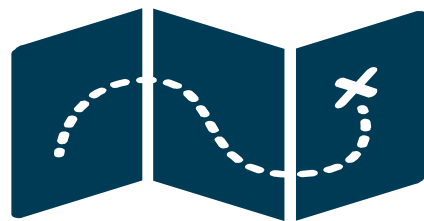
Allogeneic BK Virus–Specific T Cells for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Muharrem Muftuoglu, M.D., Amanda Olson, M.D., David Marin, M.D.,
Sairah Ahmed, M.D., Victor Mulanovich, M.D., Sudhakar Tummala, M.D.,
T. Linda Chi, M.D., Alessandra Ferrajoli, M.D., Indreshpal Kaur, Ph.D.,
Li Li, M.D., Richard Champlin, M.D., Elizabeth J. Shpall, M.D.,
and Katayoun Rezvani, M.D., Ph.D.

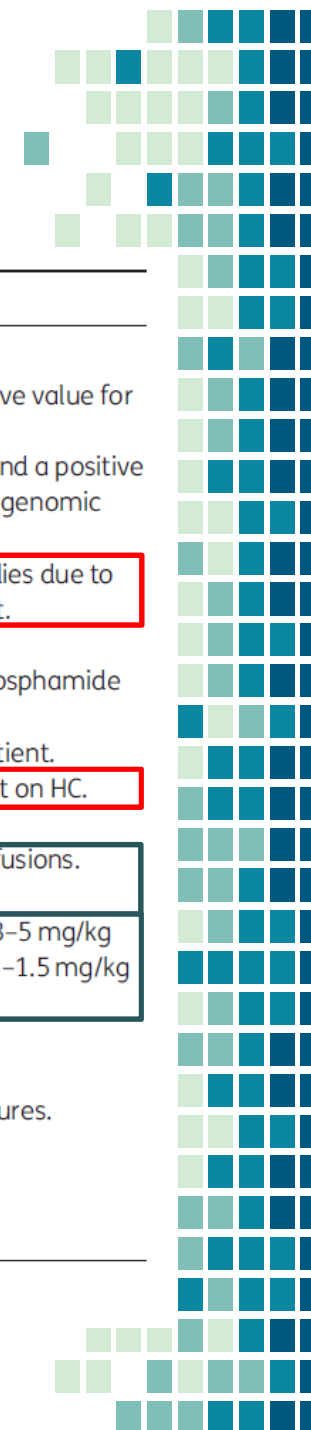
3 patients - 2018



Συμπερασματικά...



Σύνοψη των συστάσεων για τη λοίμωξη από BK ιό – ECIL-6



Topic	Grading	Notes
Diagnosis		
quantitative BKPyV viruria in allogeneic HSCT	AII (h u)	High sensitivity and high negative predictive value for a cut-off $\geq 10^7$ genomic copies/mL.
BKPyV viraemia in allogeneic HSCT	BII (h u)	Some authors report a higher specificity and a positive predictive value for a cut-off $> 10^3$ - 10^4 genomic copies/mL.
BKPyV viruria/viraemia screening of asymptomatic HSCT patients	DII	Not recommended outside of clinical studies due to lack of effective pre-emptive treatment.
Prophylaxis		
hyper-hydration during conditioning regimen	BII (t)	To prevent the urotoxic effect on cyclophosphamide and/or busulfan.
bladder irrigation during conditioning regimen	CII (t)	Invasive procedure, discomfort for the patient.
ciprofloxacin	DII (h t)	Little effect on BKPyV replication, no effect on HC.
Therapy		
best supportive therapy (hydration, platelet transfusion, analgesics)	AIII	Aim at higher platelet threshold for transfusions.
cidofovir intravenous	CII (u)	No recommendation on the dose (either 3-5 mg/kg every 1-2 weeks with probenecid or 0.5-1.5 mg/kg 1-3 times/week without probenecid).
fibrin glue application	CIII	Invasive procedure, cystoscopy needed.
hyperbaric oxygen therapy	CIII	Depending on local availability.
intravesical cidofovir, intravesical sodium hyaluronate, intravenous oestrogens, intravenous immunoglobulins, leflunomide, mesenchymal cells, adoptive immune cell therapy	no recommendation	Limited data and/or experimental procedures.

HC, haemorrhagic cystitis; h, historical control group; t, transferred evidence; u, uncontrolled study.

Ευχαριστώ!

