

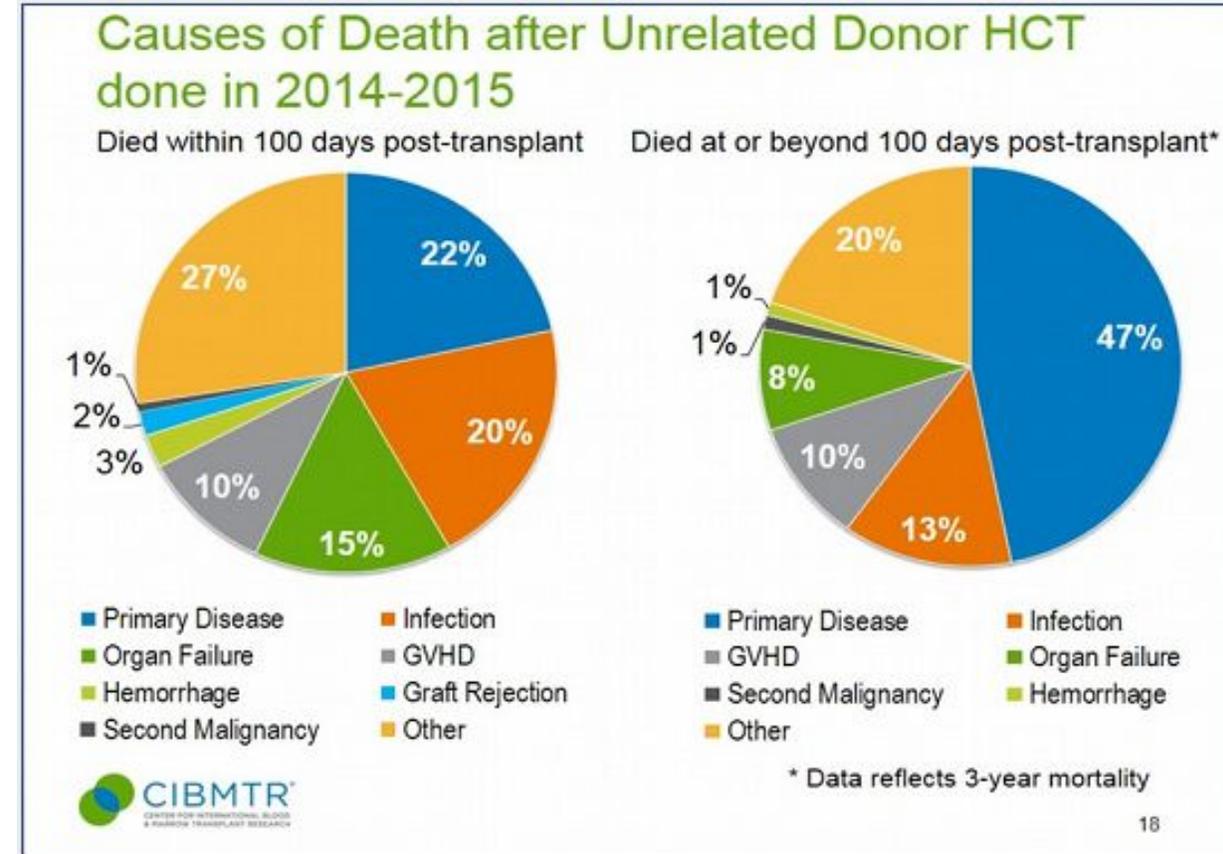
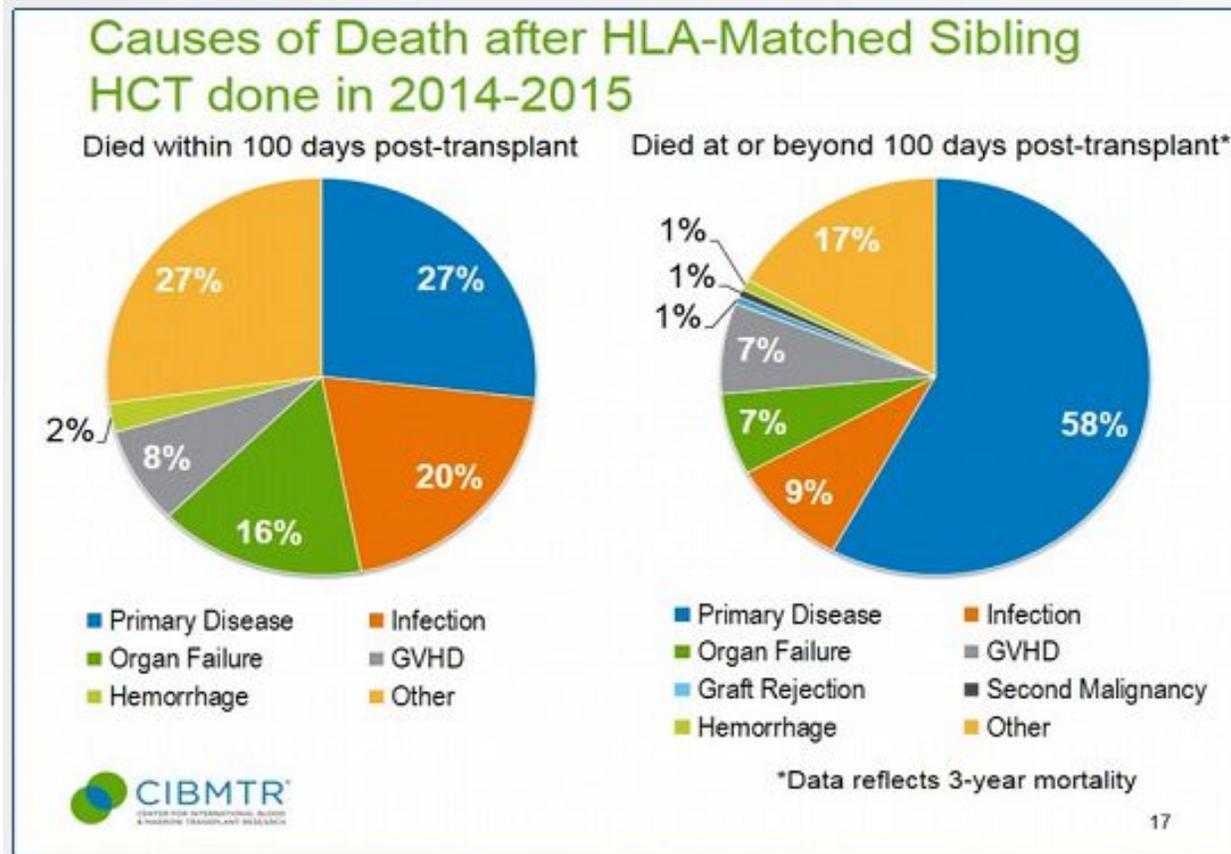


Инфекционные осложнения после трансплантации костного мозга

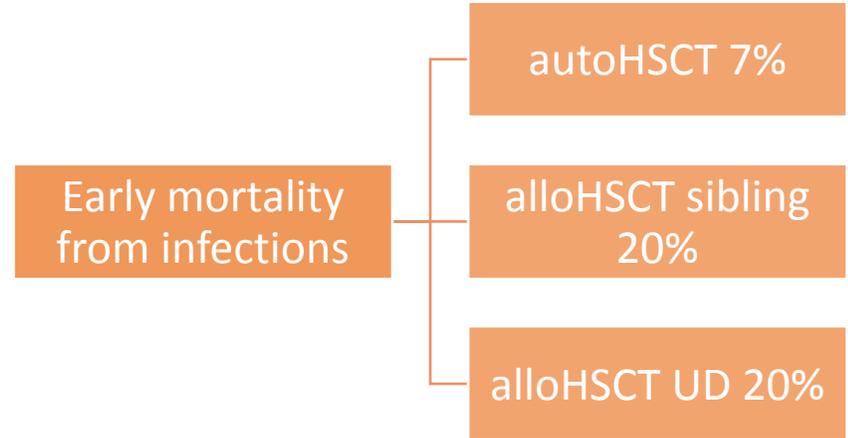
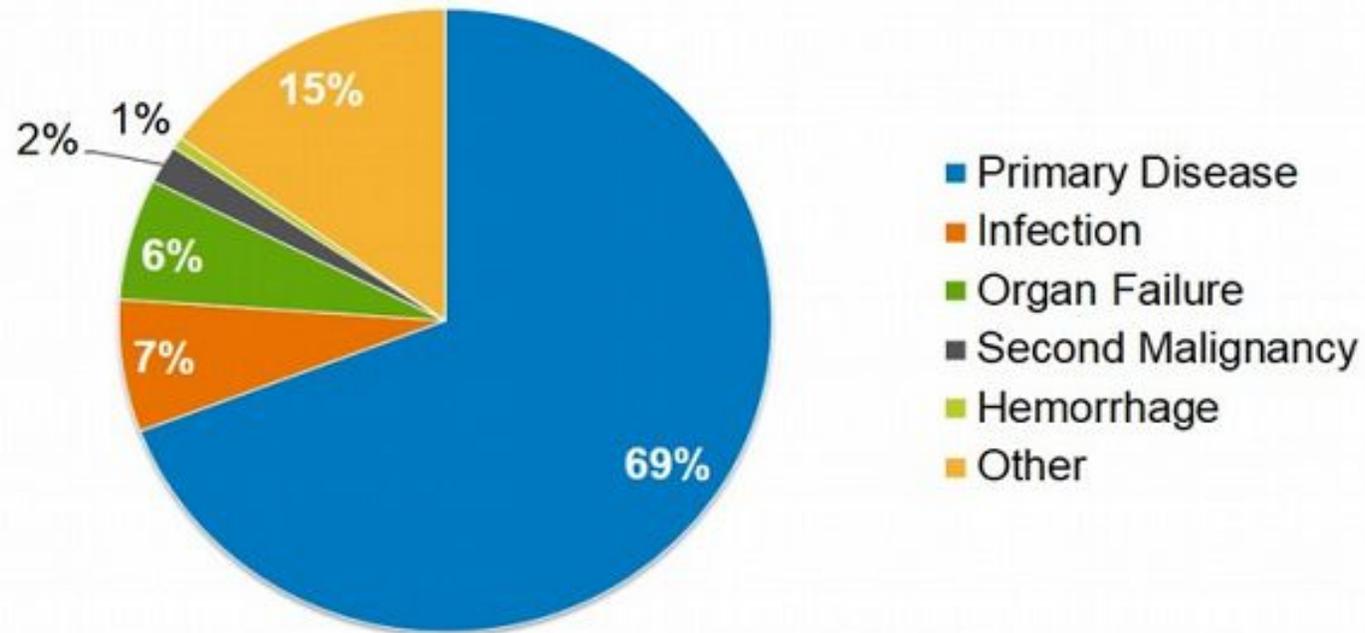
Выполнила:
студентка 4 курса, ЛФ
СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Пивоварова Вероника

Инфекционные осложнения представляют собой особую проблему у пациентов после ТКМ. В связи с угнетением нормальной функции иммунной системы данные осложнения имеют отличительные характеристики:

- Оппортунистические инфекции;
- Атипичные симптомы и быстрое распространение инфекции;
- Отсроченная диагностика-повышение смертности;



Causes of Death after Autologous HCT done in 2014-2015



Факторы риска

Режим
кондиционирования

Вид
трансплантации

Острая или
хроническая РТПХ

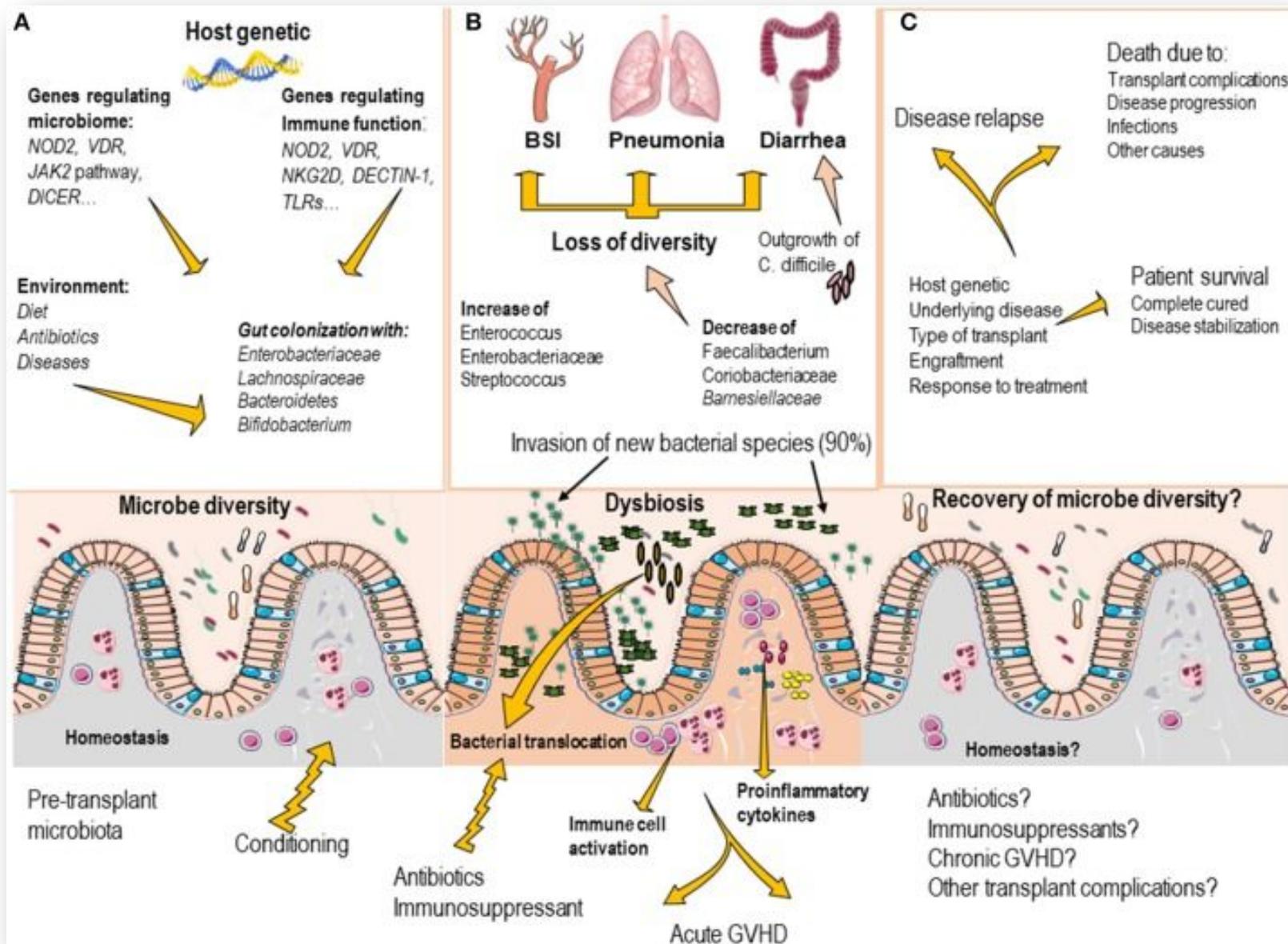
Режим кондиционирования

Миелоаблативный режим:

- Глубокая панцитопения от нескольких дней до нескольких недель;
- Повреждение поверхности слизистых оболочек;

Немиелоаблативный режим:

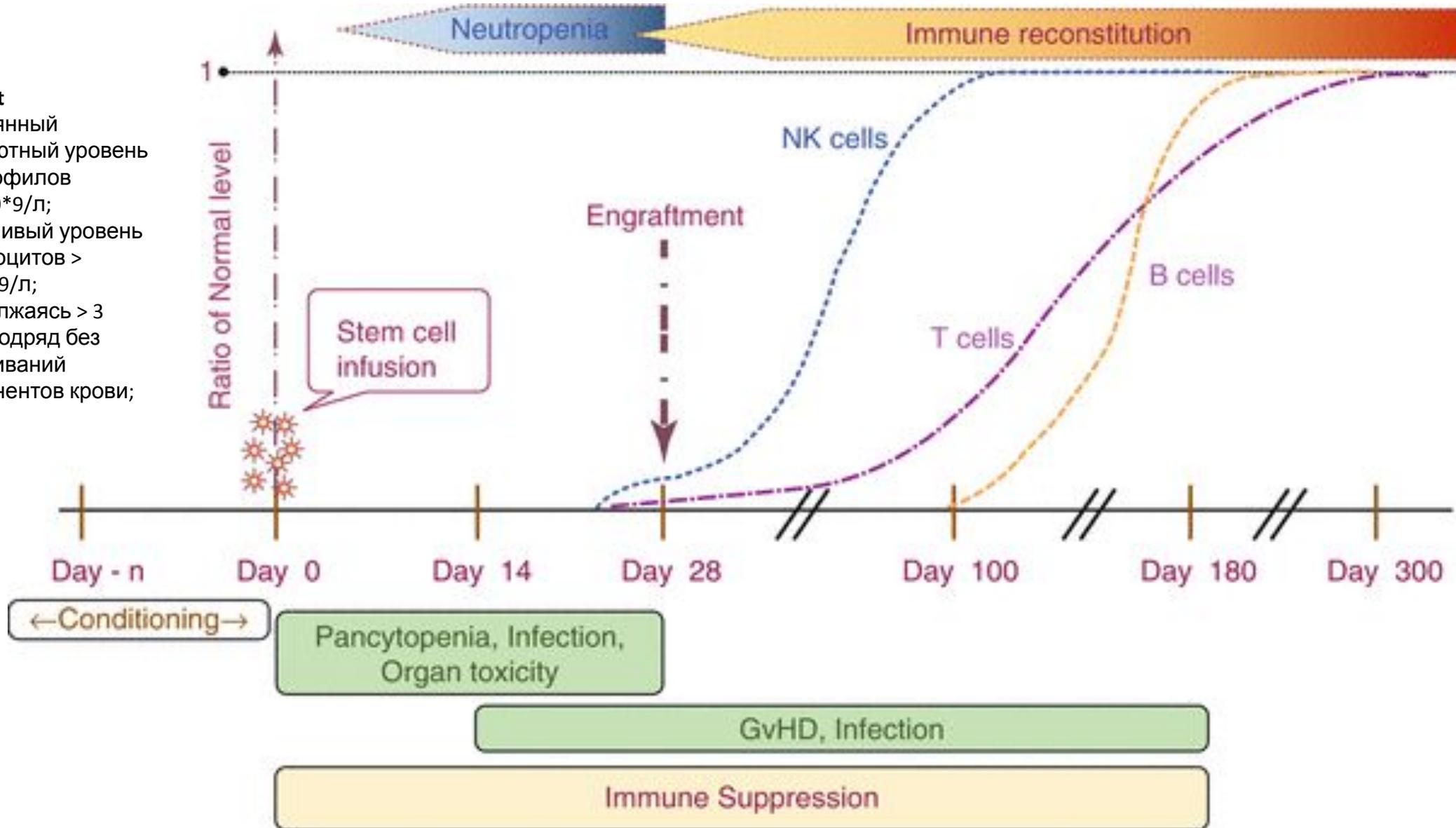
- Гетерогенная группа по длительности и глубине цитопении;
- Степень повреждения поверхности слизистых оболочек ниже;



Espinoza JL, Wadasaki Y, Takami A.
 Infection Complications in Hematopoietic Stem Cells Transplant Recipients: Do Genetics Really Matter?
 Front Microbiol. 2018 Oct 2;9:2317. doi: 10.3389/fmicb.2018.02317. eCollection 2018.

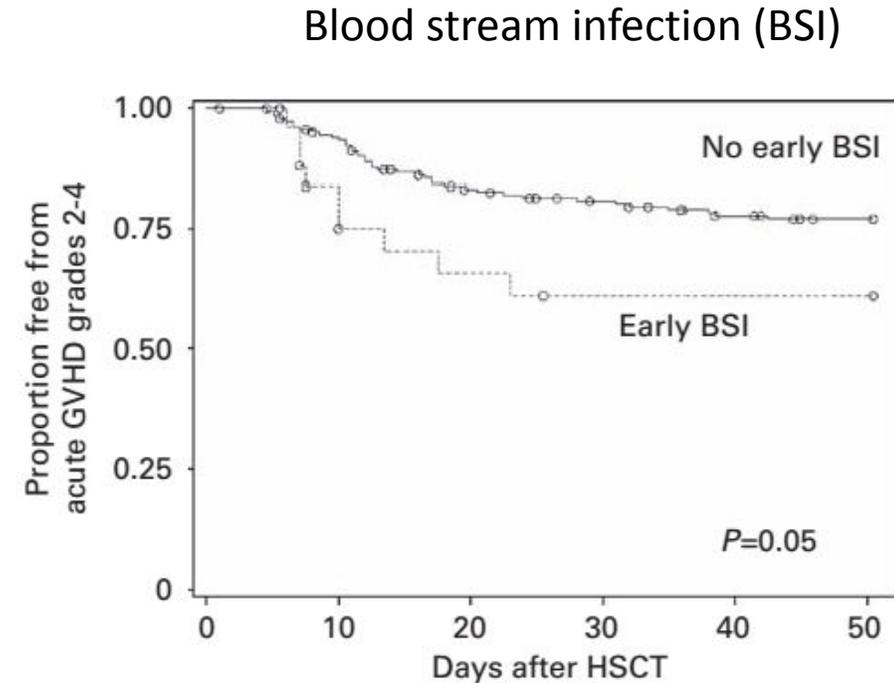
Engraftment

- Постоянный абсолютный уровень нейтрофилов $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$;
- Устойчивый уровень тромбоцитов $> 20 \cdot 10^9/\text{л}$;
- Продолжаясь > 3 дней подряд без переливаний компонентов крови;



Острая или хроническая РТПХ

- Отсроченное иммунологическое выздоровление;
- Длительный иммунодефицит;
- Иммуносупрессивные агенты;



Early BSI	<i>N</i>	Developed acute GVHD grades 2-4	Censored (%)
No	183	40	143 (78)
Yes	28	9	19 (68)
Total	211	49	162 (77)

Poutsiaka D.D., Munson D., Price L.L., Chan G.W., Snyderman D.R. Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated. Bone Marrow Transplant. 2011;46(2):300–307.

Figure 1 Time to acute GVHD (aGVHD) grade (gr) 2 or higher event with and without early blood stream infection (BSI).

Хронология преобладающих инфекционных осложнений после ТКМ

ФАЗА	I: до приживления (от 0 до Д+30)	II: после приживления (от Д+30 до Д+100)	III: поздняя (от Д+100 до >365)
Факторы риска	Нейтропения, повреждение барьеров, ↓T- /↓B-лимфоцитов Функциональная аспления	↓T- /↓B-лимфоцитов Функциональная аспления Лечение острой РТПХ	↓T- /↓B-лимфоцитов Функциональная аспления Лечение хронической РТПХ
Бактериальные	Грамотрицательные палочки Грамположительные кокки		Инкапсулированные бактерии
Грибы	Aspergillus spp.		
	Candida spp.		
		Pneumocystis jiroveci	
Вирусы	Herpes simplex virus		
		Cytomegalovirus	
		Varicella zoster virus	
		Epstein Barr PTLD	
	HHV-6, RSV и др.		

Бактериальные инфекции

Факторы риска

Длительность нейтропении > 7 дней
Тяжелая нейтропения <0,5 Г / л
Мукозит
ЦВК
Иммунологические нарушения

Локализация

Бактериемия
Пневмония
ЦНС
ЖКТ, кожа
Мочевыделительная система

Инфекции в течение нейтропении

Фебрильная нейтропения

Клинически подтвержденная инфекция

Микробиологически подтвержденная инфекция

Ранние бактериальные инфекции

Нейтропеническая лихорадка

- Нейтропения 4 степени:
абсолютное количество нейтрофилов (ANC) менее 500/мкл или меньше 1000/мкл с ожидаемым снижением до менее чем 500/мкл в течение 48 часов
- Лихорадка:
температура 38,3С однократно в полости рта или температура выше 38,0С сохраняющаяся в течение более 1 часа

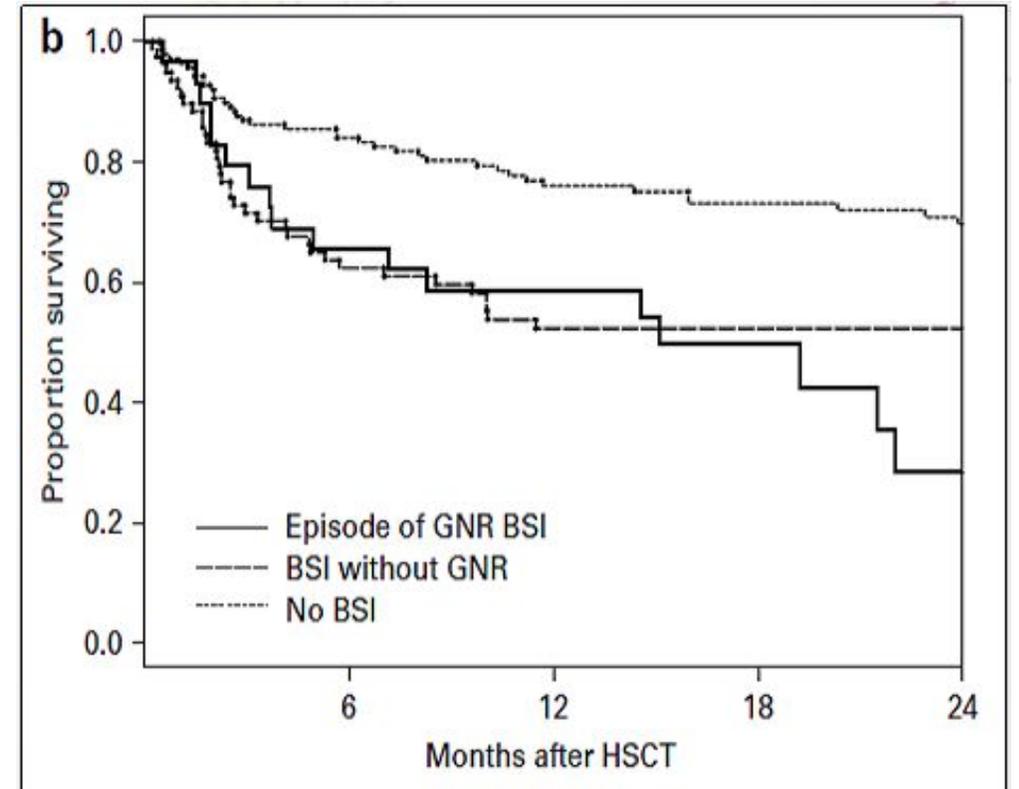
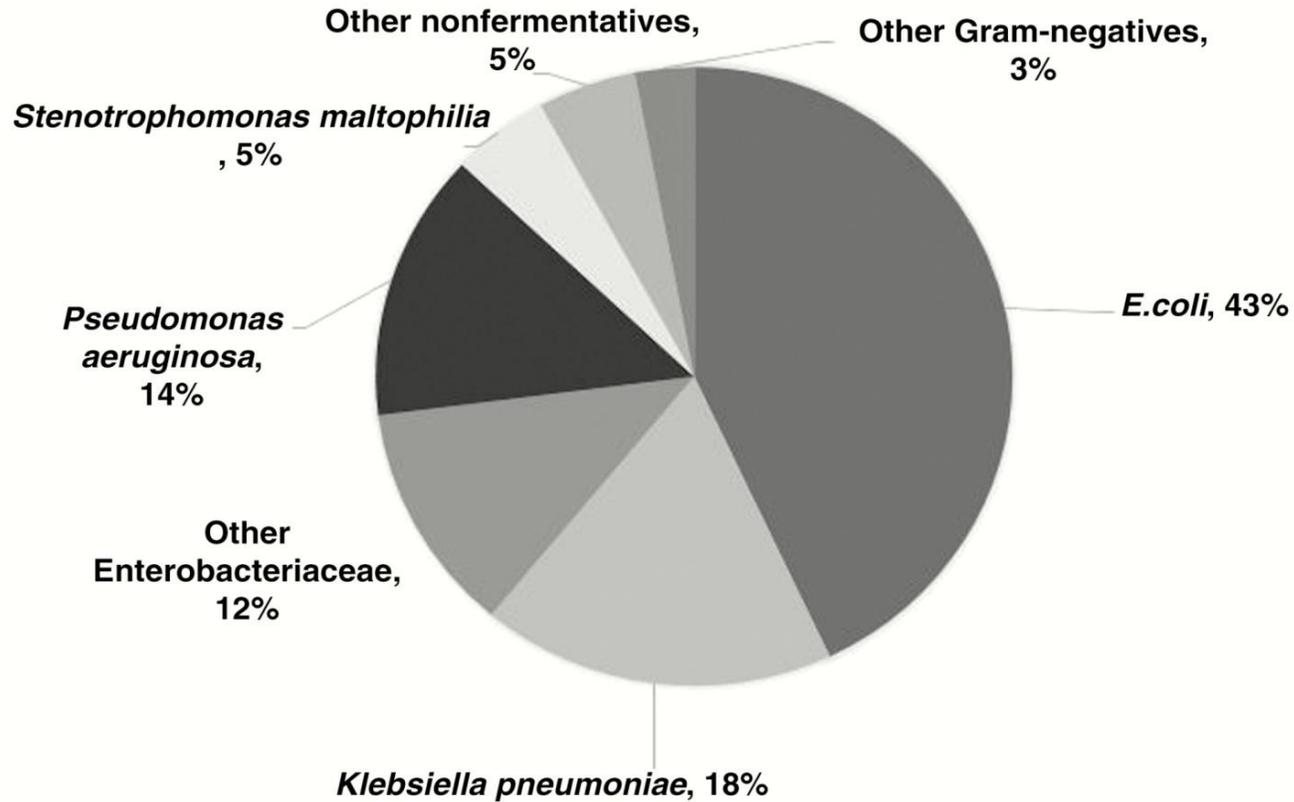
○ Infections during neutropenia: 35-89%

○ Bloodstream infections: 20-60%

○ **Gram positive bacteria >50%**
– Staphylococcus sp., Enterococcus sp., Streptococcus viridans
– **VRE, MRSA, MRSE**

Gram negative bacteria

- Increased rate
- Mortality: 24-50%



Averbuch D et al. Antimicrobial resistance in Gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant patients: intercontinental prospective study of Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation group. Clin Infect Dis. 2017;65:1819-1828

Poutusiaka et al. BMT 2007

Поздние бактериальные инфекции

Поздние инфекции > 6 месяцев после ТКМ

- 6,4% летальность
- 66% инфекции – спустя 18 месяцев

Виды

- Пневмония
- Септический шок
- Нейроинфекции

Факторы риска

- РТПХ
- ЦМВ

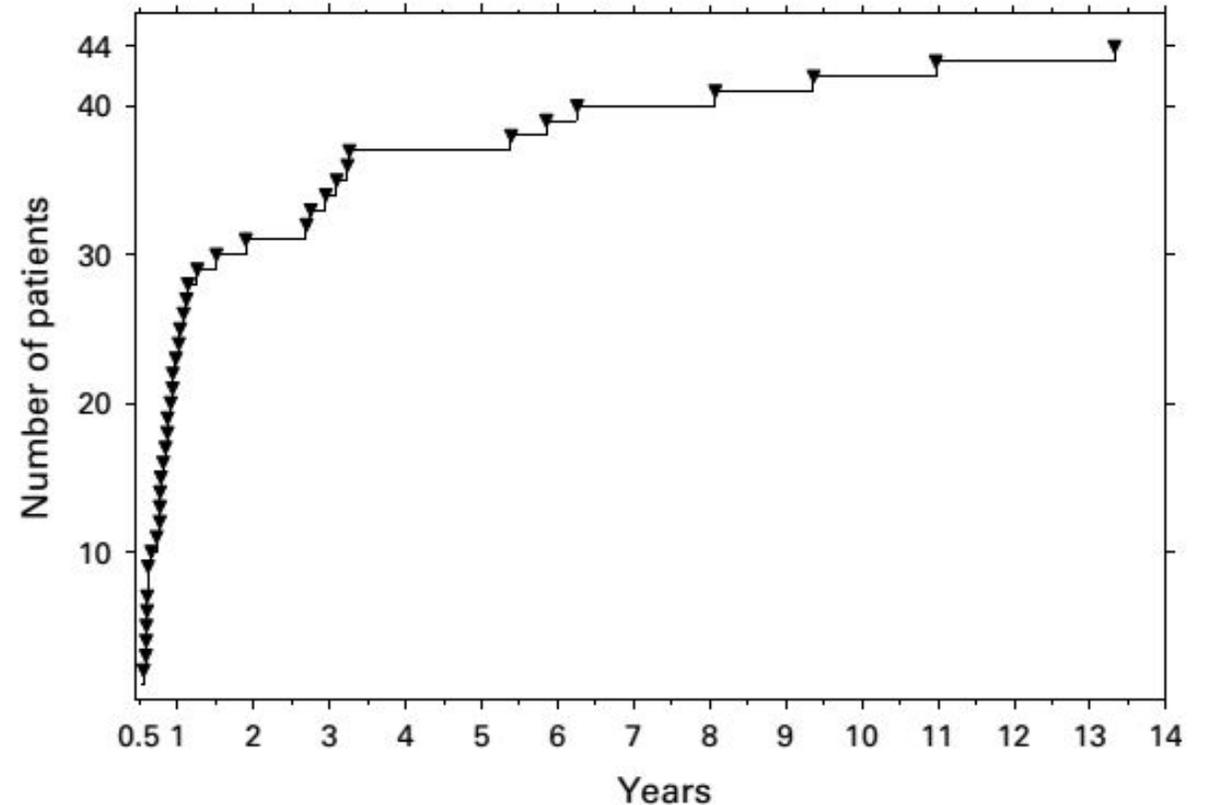


Figure 1 The solid curve represents the cumulative number of lethal infections developing later than 6 months after HSCT. HSCT = hematopoietic allogeneic stem cell transplantation.

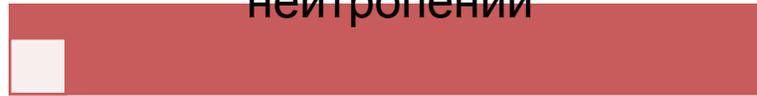
Тактика введения – диагностика!

Температура более 38 0С,
впервые возникшая у пациента с
нейтропенией



- Посев крови в 2 флакона (аэробы, анаэробы) из двух вен или вены и центрального венозного катетера

Температура более 38 0С,
продолжительностью более 5
суток при сохранении
нейтропении



- То же, «+»
- Посев мочи, дополнительных сайтов
- КТ грудная клетка
- Исследование крови методом ПЦР на ЦМВ, вирус простого герпеса

Температура более 38 0С,
сохраняющаяся после «выхода»
из нейтропении



- То же «+»
- УЗИ органов брюшной полости
- КТ или МРТ органов грудной клетки, брюшной полости при неинформативном УЗИ

Empirical antibiotic therapy

Подходы к лечению

• Prophylaxis

- – Environmental
- – Pharmacological

• Empirical antibiotic therapy

- – De-escalation
- – Escalation

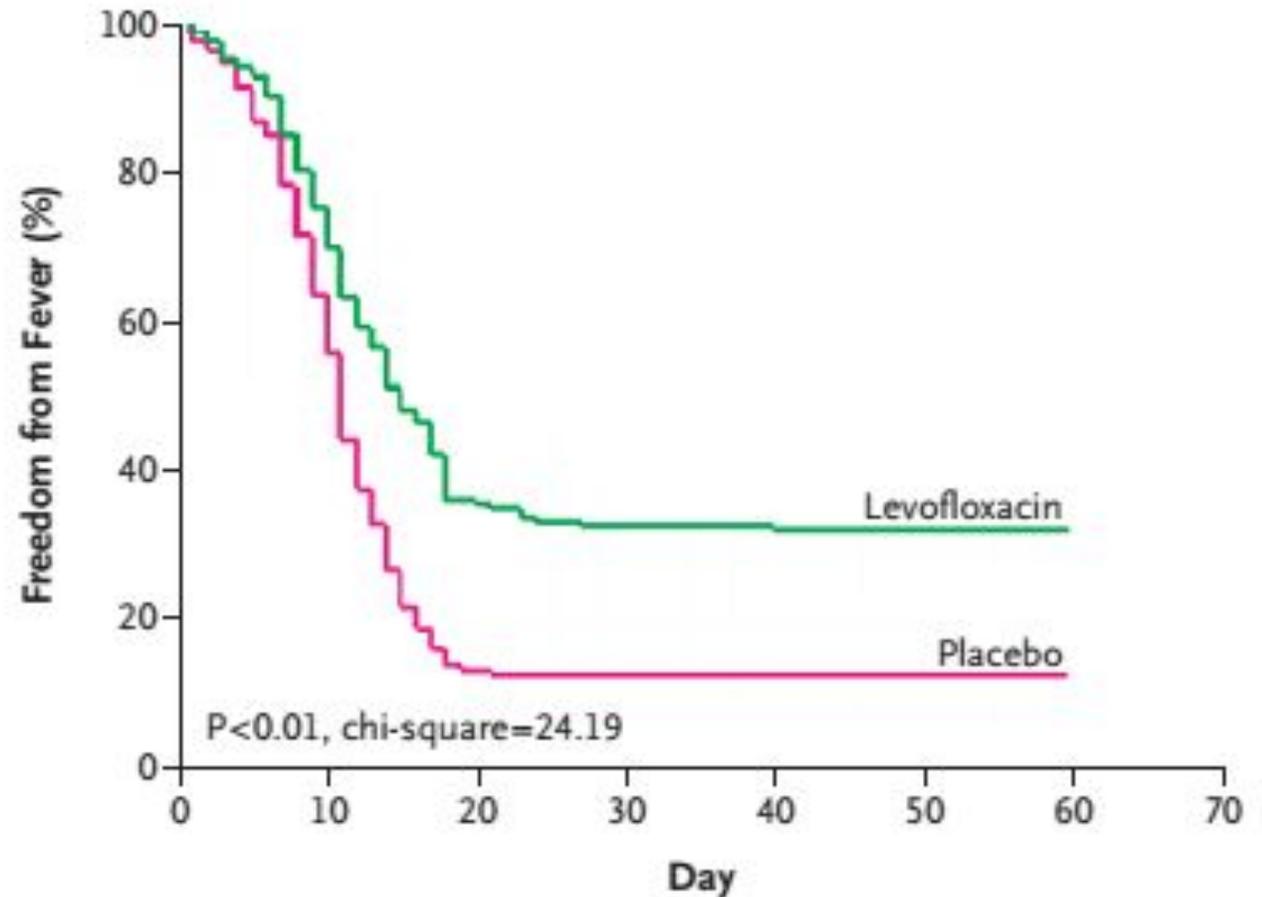
Targeted therapy

- – Antibiotic choice
- – Treatment duration
- – Antibiotic dose

EBMT 2018

Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect.* 2018 Jan;76(1):20-37. doi: 10.1016/j.jinf.2017.10.009. Epub 2017 Oct 25.

B Patients with Acute Leukemia



Giampaolo Bucaneve, M.D., et al. for the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program*
September 8, 2005 vol. 353 no. 10
Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia

Таблица 4. Сравнительная эффективность различных схем АБТ при ФНП у 98 пациентов после алло-ТГСК

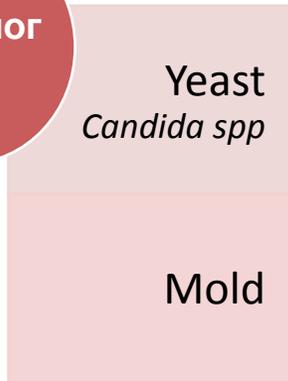
Схемы эмпирической АБТ первого ряда у пациентов с ФНП	Эффект	
	положительный	отсутствует
Монотерапия (<i>n</i> =58)	24 (25%)	34 (75%)
Комбинированный препарат группы пенициллинов (<i>n</i> =1)	—	1 (100%)
Антипсевдомонадный пенициллин (<i>n</i> =1)	1 (100%)	—
Цефалоспорины III—IV поколения (<i>n</i> =24)	9 (38%)	15 (62%)
Карбапенемы (<i>n</i> =30)	13 (43%)	17 (57%)
Циклический гликопептид (<i>n</i> =2)	1 (50%)	1 (50%)
Комбинированная терапия (<i>n</i> =80)	42 (53%)	38 (47%)
Аминогликозид + В-лактамы антибиотик (<i>n</i> =30)	13 (43%)	17 (57%)
Аминогликозид + цефалоспорины III—IV поколения (<i>n</i> =23)	11 (48%)	12 (52%)
Аминогликозид + карбапенем (<i>n</i> =6)	2 (33%)	4 (67%)
Аминогликозид + комбинированный препарат группы пенициллинов (<i>n</i> =1)	—	1 (100%)
Другие комбинированные режимы АБТ (<i>n</i> =10)	8 (80%)	2 (20%)
Карбапенем + антипсевдомонадный пенициллин (<i>n</i> =1)	—	1 (100%)
Карбапенем + циклический гликопептид/оксазолидинон (<i>n</i> =8)	8 (100%)	—
Цефалоспорины III поколения + циклический гликопептид (<i>n</i> =1)	—	1 (100%)

Инвазивные микозы

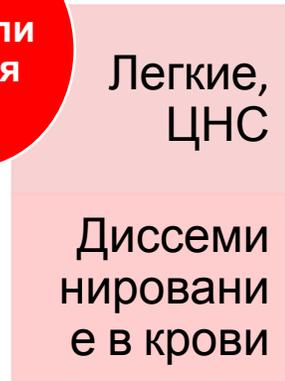
Состояния на начало инфекции



Этиология



Локализация



Факторы риска



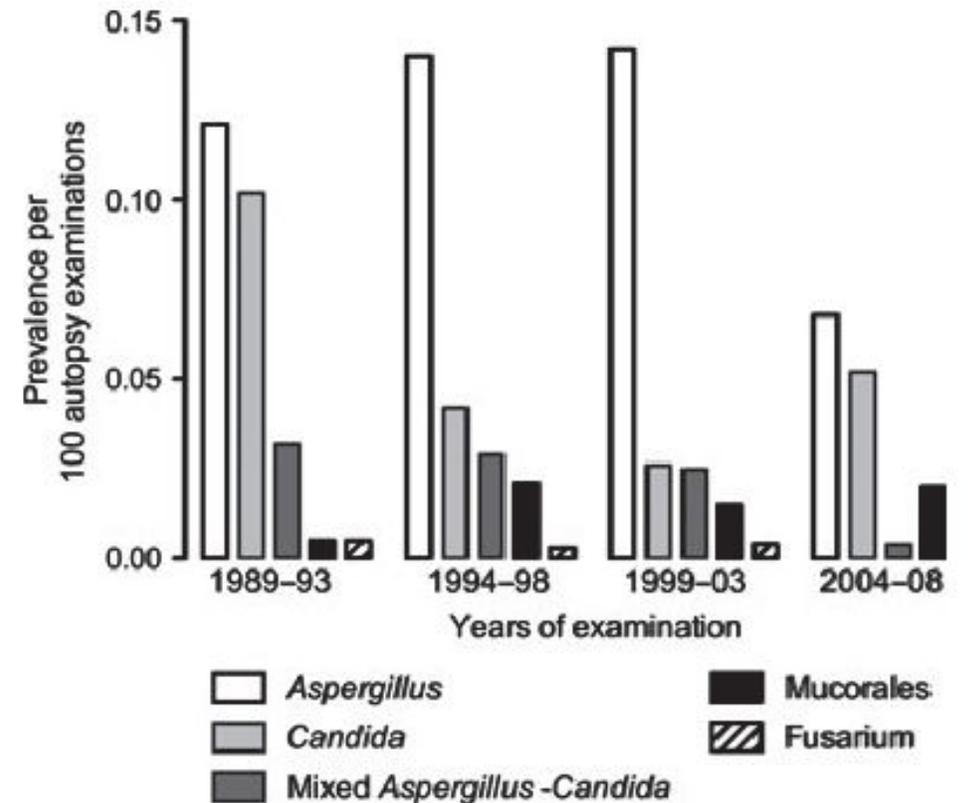
Нейтропения 90% vs 44%

ГКС терапия 21% vs 81%

РТПХ 16% vs 37%

Смертность 80% vs 49%

Autopsy analysis of fungal infections



Инвазивные микозы: плесневые микозы

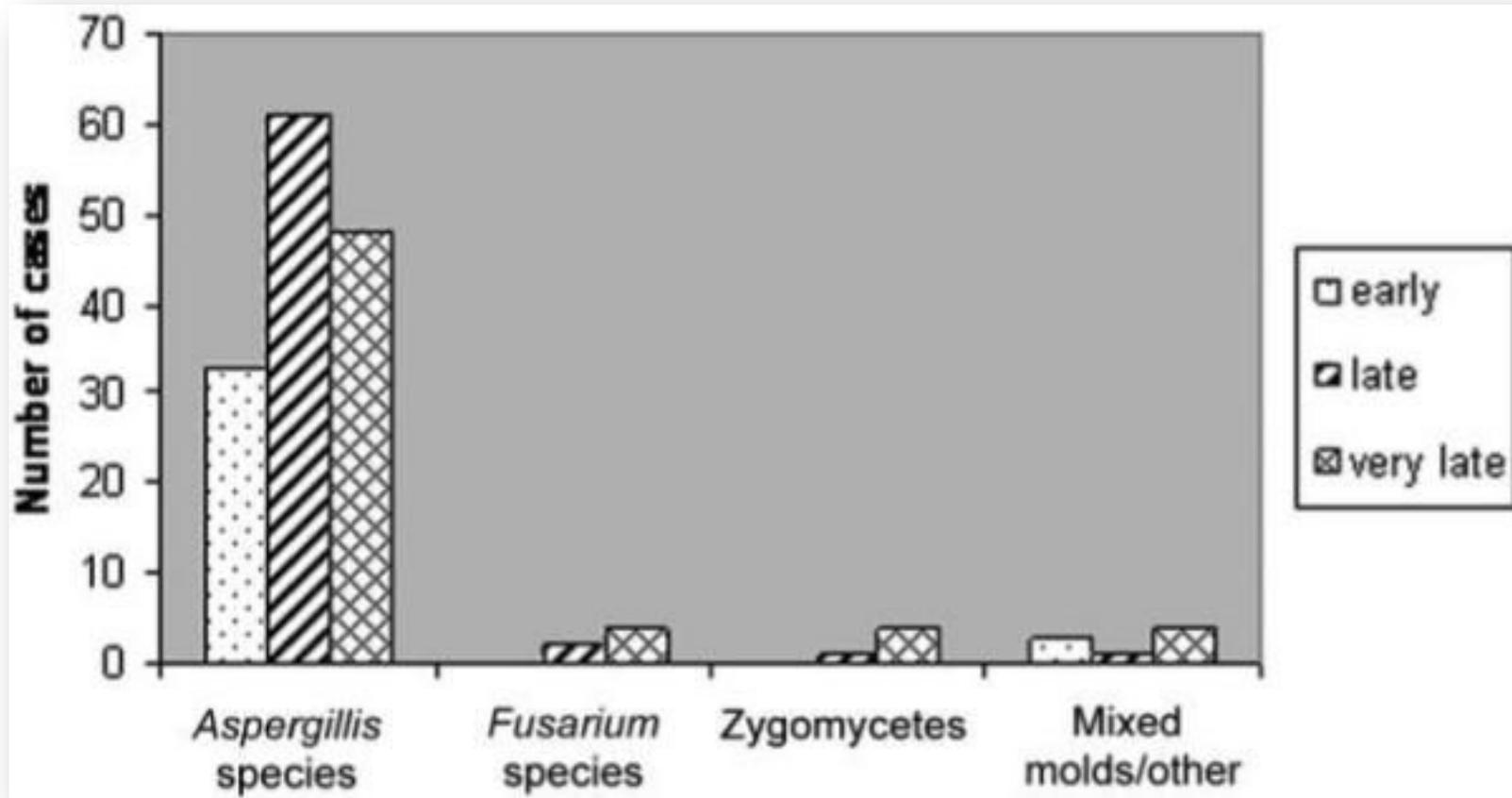
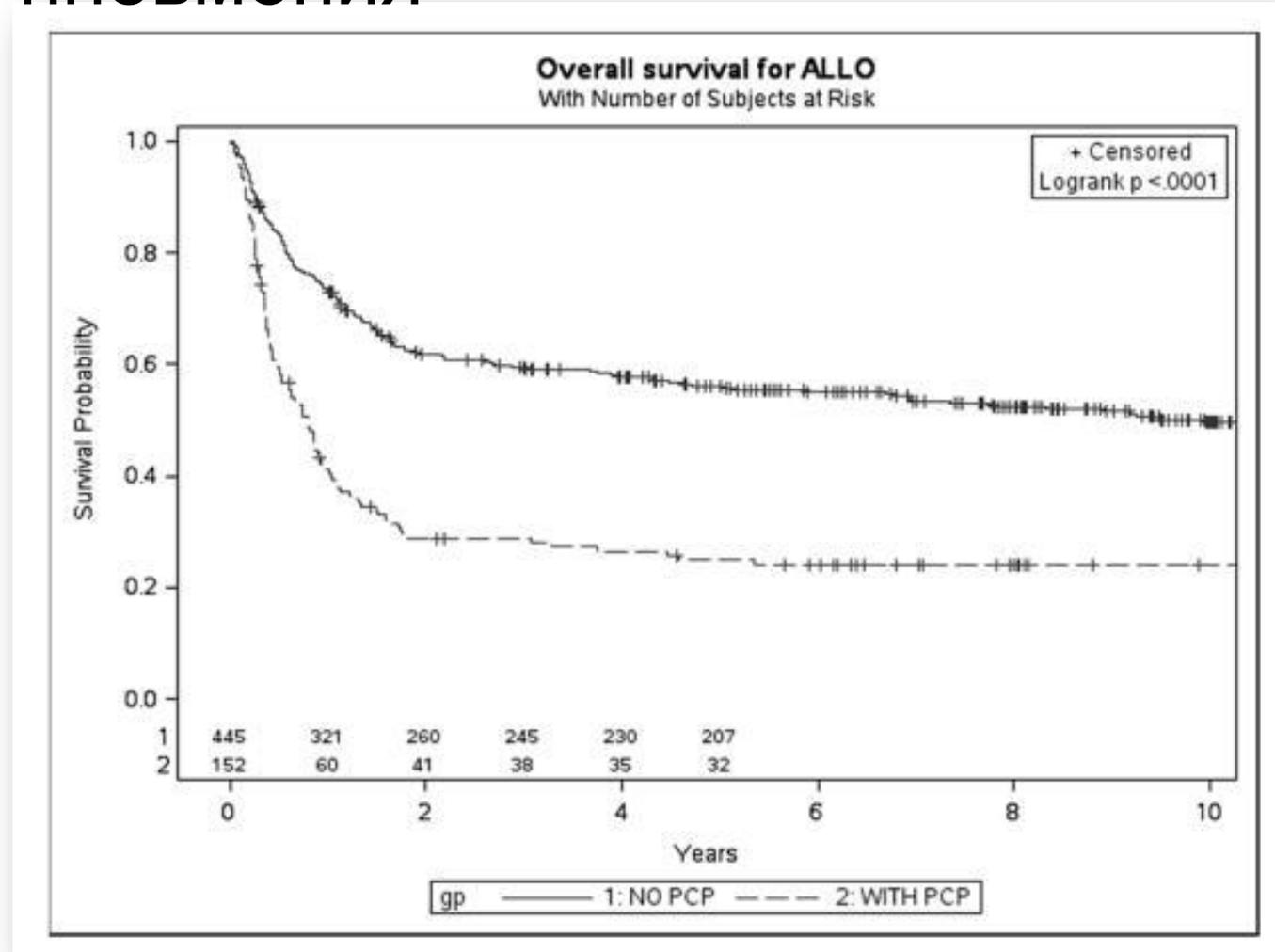


Рис. 2 Сроки инвазивных микотических инфекций (ИМИ). Ранняя ИМИ относится к инфекции, диагностированной от 0 до 40 дня; поздняя ИМИ относится к инфекции, диагностированной со дня 41 до дня 100; очень поздняя ИМИ относится к инфекции, диагностированной после дня 100

Инвазивные микозы

Пневмоцистная пневмония



Williams KM, Ahn KW, Chen M, et al. The incidence, mortality and timing of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(4):573–580. doi:10.1038/bmt.2015.316

Figure 3: Main criteria for proven, probable and possible invasive fungal infection

Proven IFI	Probable IF	Possible IFI
<p>Histological or culture evidence (in sterile material)</p>	<p>Host factors (neutropenia, immunosuppressants) + Mycological criteria (direct - cytology, culture of non sterile material - or indirect tests - GM or βDG) + Clinical criteria (+CT/MRI, FBS, retinal)</p>	<p>Host factors + Clinical criteria</p>

GM: galactomannan; β DG: beta-D-glucan; FBS: fibrobronchoscopy. Retinal: retinal images suggestive of IFI. For complete description of host, clinical and microbiological criteria see reference (22)



Prophylaxis – risk group

- Primary

Antifungal therapy

- Empirical
- Preemptive
- Targeted

Первичная противогрибковая профилактика

имеет практическую и экономическую целесообразность только у тех групп пациентов где имеется высокая вероятность развития инвазивных микозов

Стратификация риска	Группы риска
Высокий риск > 10%	Острый миелобластный лейкоз Рецидив острого лейкоза Аллогенная ТГСК
Низкий риск > 5%	Острый лимфобластный лейкоз* Неходжкинская лимфома Аутологичная ТГСК
Спорадические случаи	Солидные опухоли Опухоли головного мозга Лимфома Ходжкина

HEMA e-Chart project

- сравнительное исследование, многоцентровое (19 центров Италии)
- эмпирическая vs превентивная терапия
- 2007-2009
- онкогематологические пациенты
- острые лейкозы – индукция ремиссии >80%
- первичная профилактика – флуконазол + итраконазол >80%

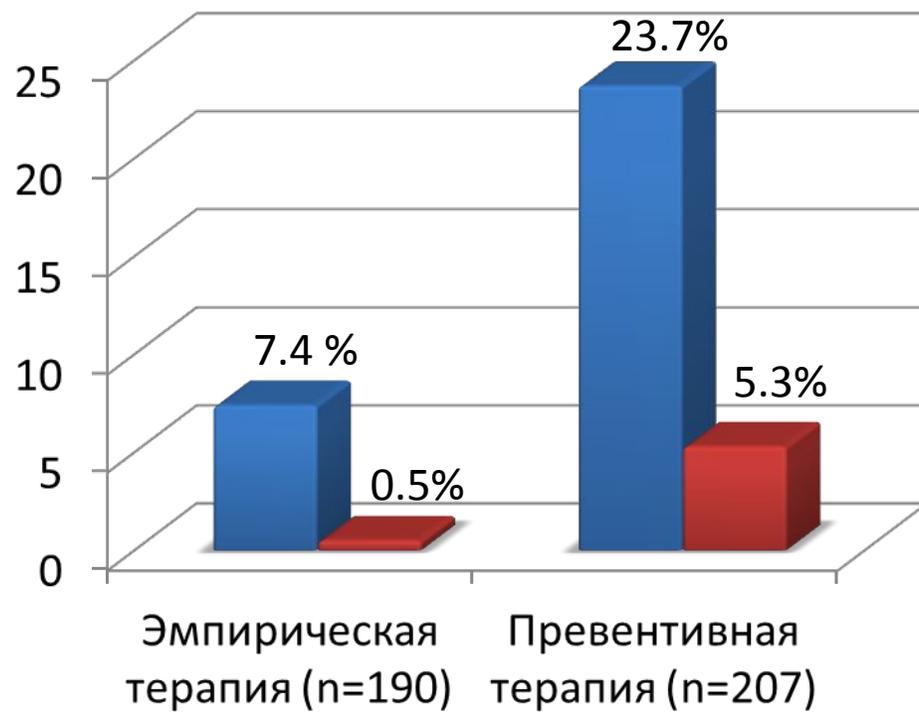


- лихорадка на фоне нейтропении без известного источника инфекции, нет ответа на адекватную антибактериальную терапию
- 190 пациентов



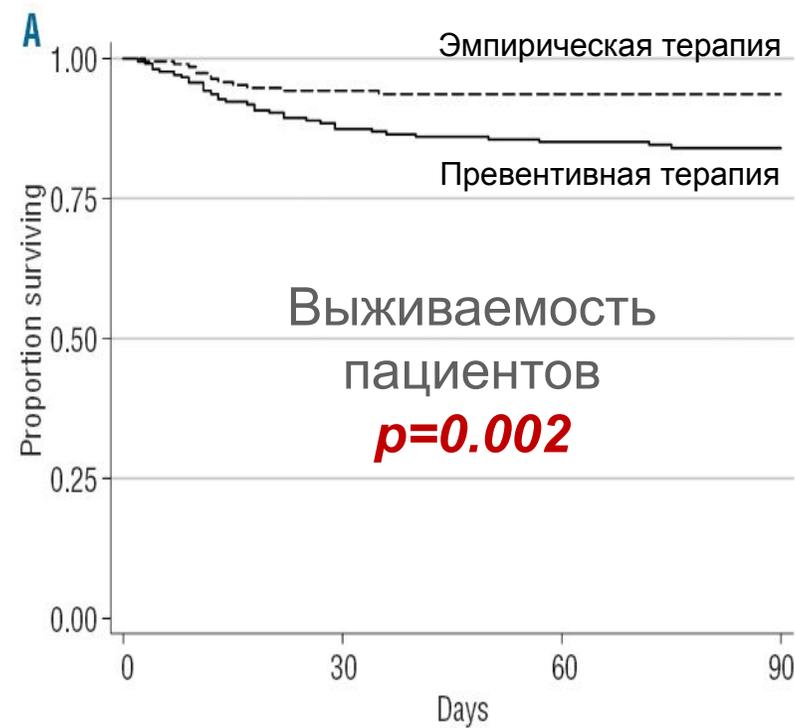
- вероятный инвазивный микоз, имеющие положительные лабораторные биомаркеры и/или характерные рентгенологические признаки без гистологического и культурального подтверждения
- 207 пациентов

HEMA e-Chart project



■ Количество ИГИ ($p=0,001$)

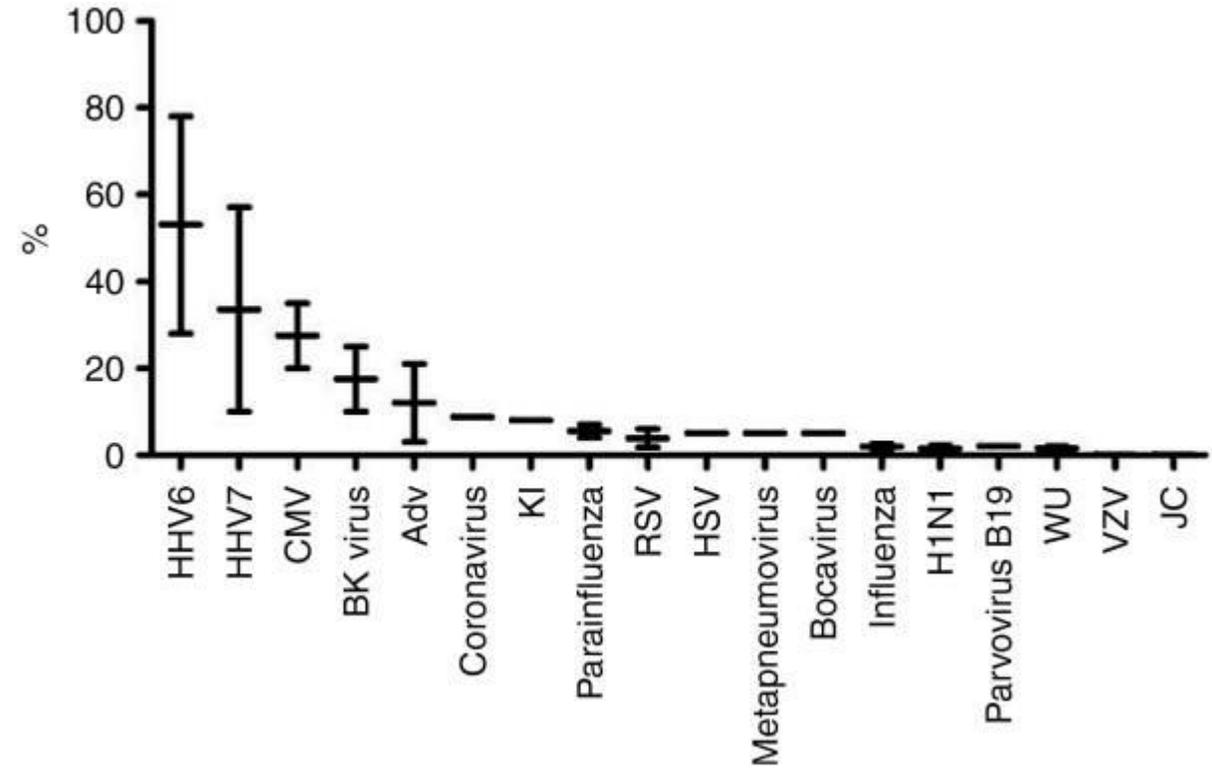
■ Атрибутивная летальность ($p=0,002$)



Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Профилактика триметоприм / сульфаметоксазол в дозе либо таблетка 80/400 мг в день, либо 160/800 мг в день или три раза в неделю	Дапсон 50 mg×2/day Или атоваквон 1500 mg/day или пентамидиновые аэрозоли 300 мг один раз / месяц	Дети: триметоприм / сульфаметоксазол 150/750 мг/м ² /день в 1 или 2 дозах/день или в той же дозе 2 или 3 дня/неделя; 150/750 мг/м ² /день один раз в неделю;
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Лечение триметоприм / сульфаметоксазол в/в 15–20 мг/кг (TMP) 75–100 мг/кг (SMX) в день в течение ≥14 дней;	пентамидин в/в 4 мг/кг/сут; или примахин + клиндамицин 30 мг/день перорально + 600 мг × 3 /день внутривенно или перорально; атоваквон 750 мг × 2 (или 3) / день перорально;	При легкой степени тяжести возможно назначение пероральной формы, но дозировка лекарств должна быть одинаковой для перорального и внутривенного введения; При средней или тяжелой степени тяжести – внутривенное введение предпочтительно;

Вирусные инфекции

Virus	Seropositive patients
HSV	50-90%
VZV	>90%
<u>CMV</u>	<u>45-90%</u>
HHV-6	>90%
<u>EBV</u>	<u>>90%</u>
BKV	>90%



ЦМВ инфекция и болезнь

- Частота реактивации ЦМВ среди алло-ТГСК – 36%, до 80% (КМ как источник)
- ЦМВ-болезнь конечных органов: ЦМВ-пневмония варьирует от 10% до 30% у реципиентов алло-ТГСК
- ЦМВ экономически затратная болезнь, связана с длительным пребыванием в стационаре

Direct effects	Indirect effects	Drug toxicity
Breakthrough CMV disease (patients on prophylaxis)	Bacterial infection	Myelosuppression
Late CMV disease	Fungal infection	Renal failure
Resistant CMV disease	GVHD	

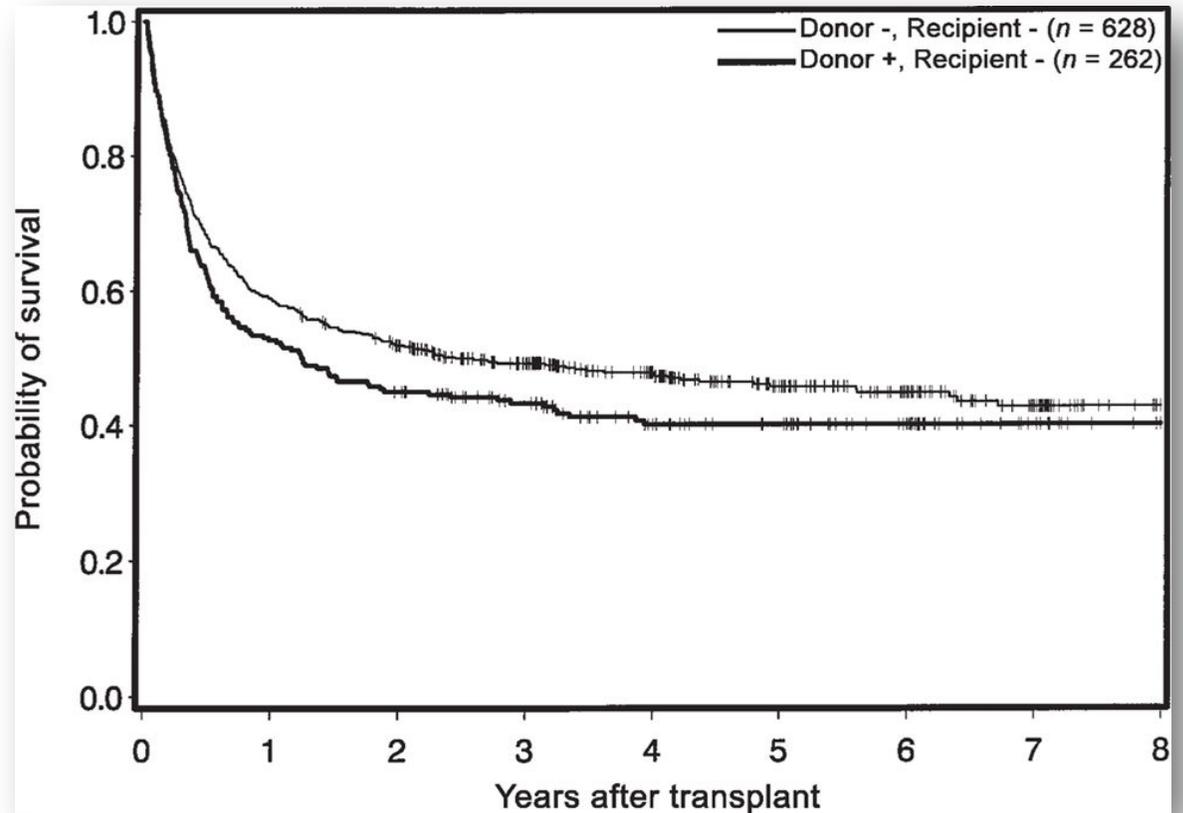
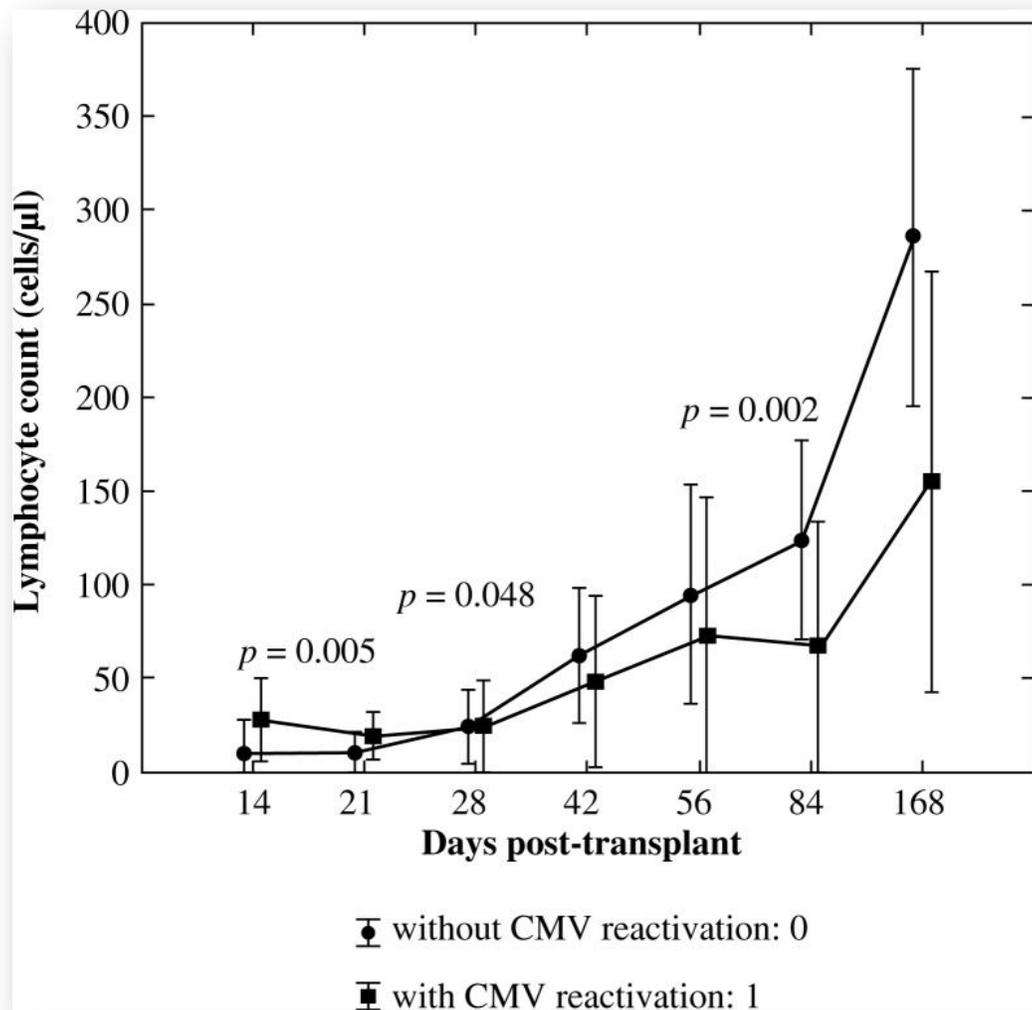


Figure 1 Kaplan-Meier survival after stem cell transplantation, according to cytomegalovirus serostatus (CMV seronegative [-] or CMV seropositive [+]) of recipient and donor.

Diagnostic procedures

- D/R serology before HSCT
- CMV monitoring post HSCT
- CMV-DNA (quantitative, qualitative)
- CMV-mRNA
- Antigen pp65

Подходы к лечению

Prevention of primary CMV infection



- Donor selection
- Blood product transfusion: CMV(-)

Prevention of CMV disease



- Donor selection
- Prophylaxis
- Preemptive treatment (PET)

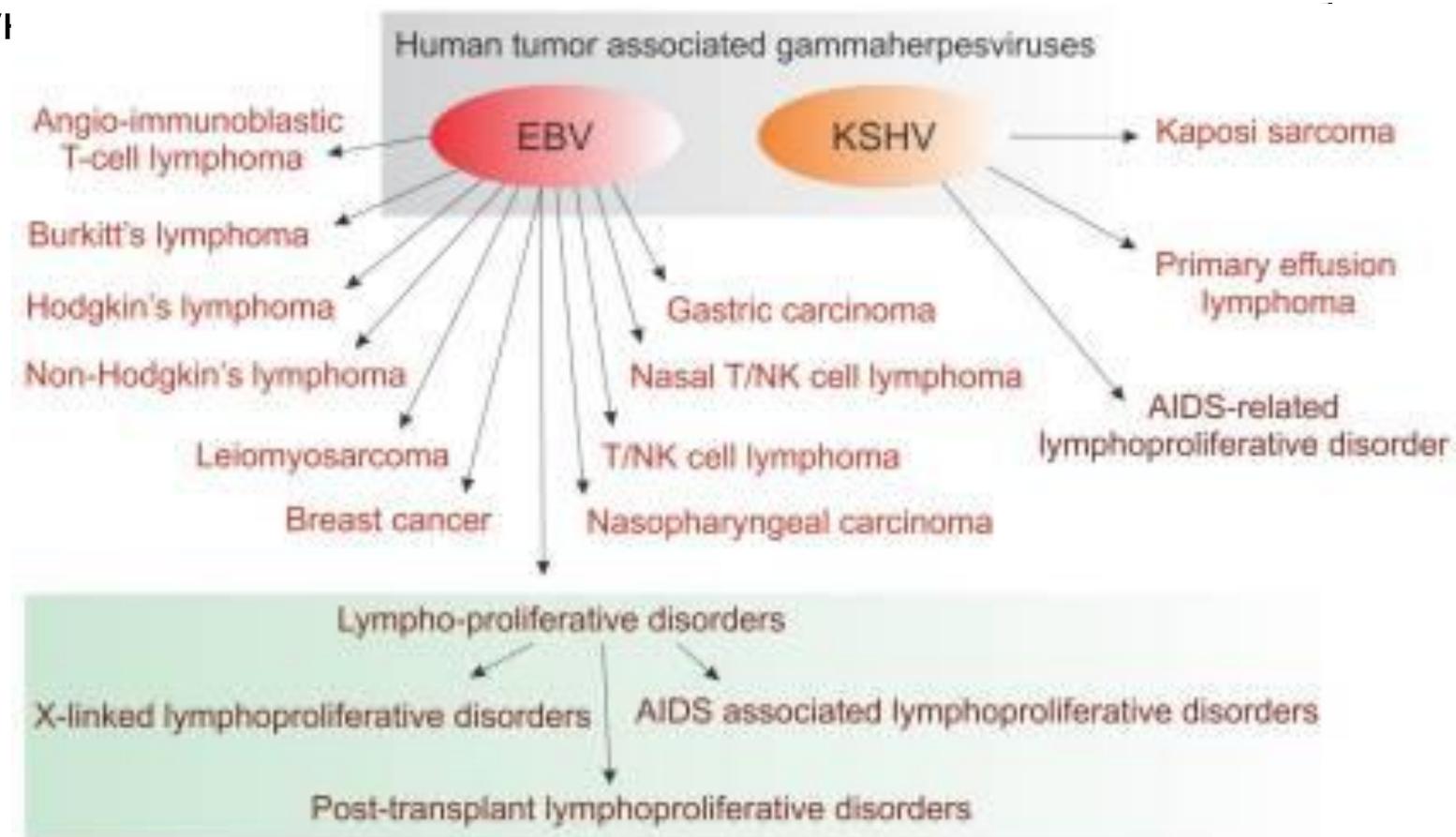
Treatment of CMV disease



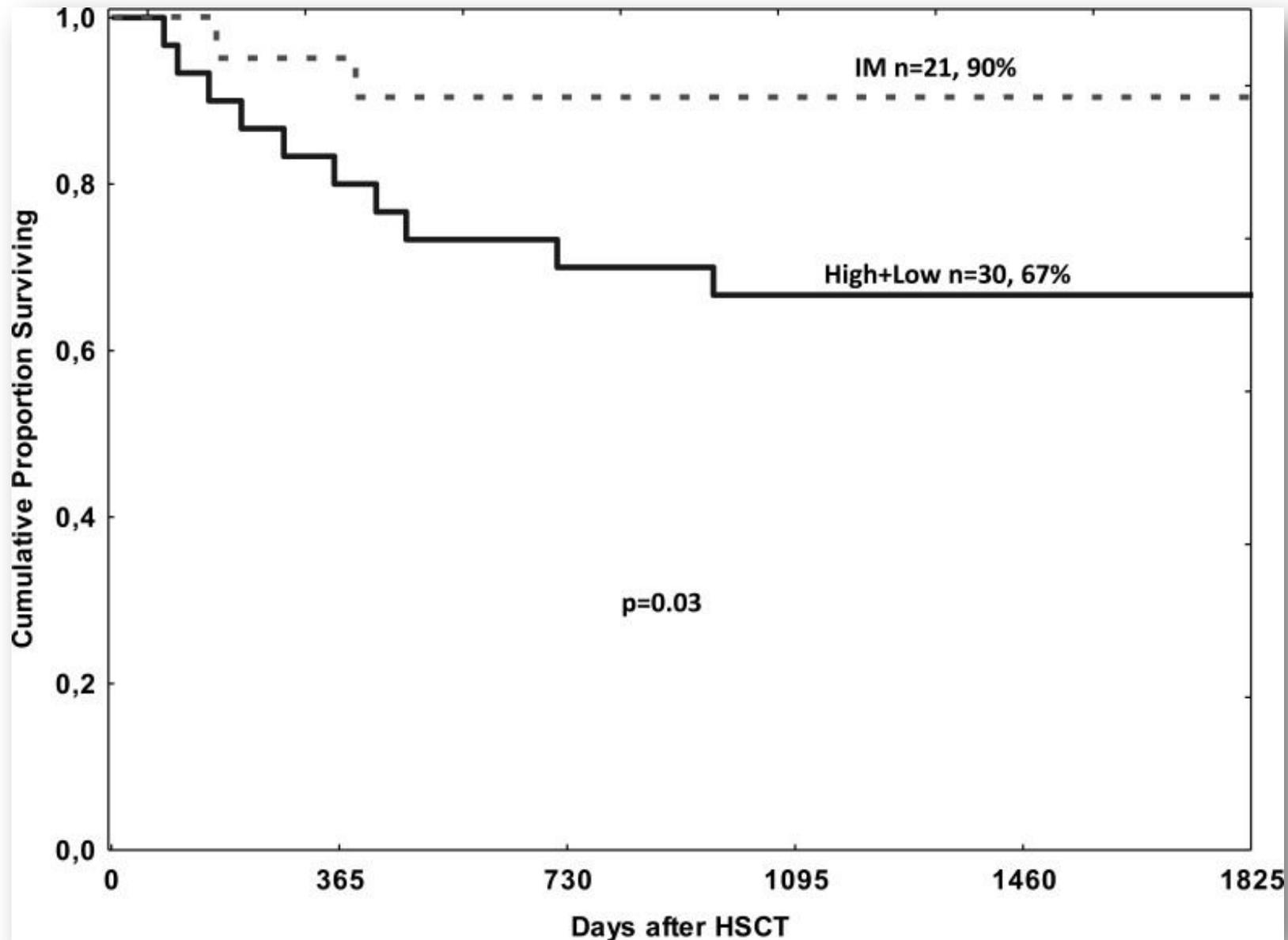
Prophylaxis	Pre-emptive treatment	Therapy
Acyclovir	Ganciclovir (Valganciclovir)	Ganciclovir
Letermovir	Foscarnet	Foscarnet
	Cidofovir	Cidofovir
		CMV-CTL

Эпштейн-Барр вирус

- ЭБВ-инфекция встречается у более 80-90% населения мира
- Первый человеческий вирус, вовлеченный в онкогенез
- Скрыто персистирует в В-клетках
- После первичной инфекции ЭБВ поддерживает устойчивую низкую степень скрытой инфекции в организме
- В периоды имму

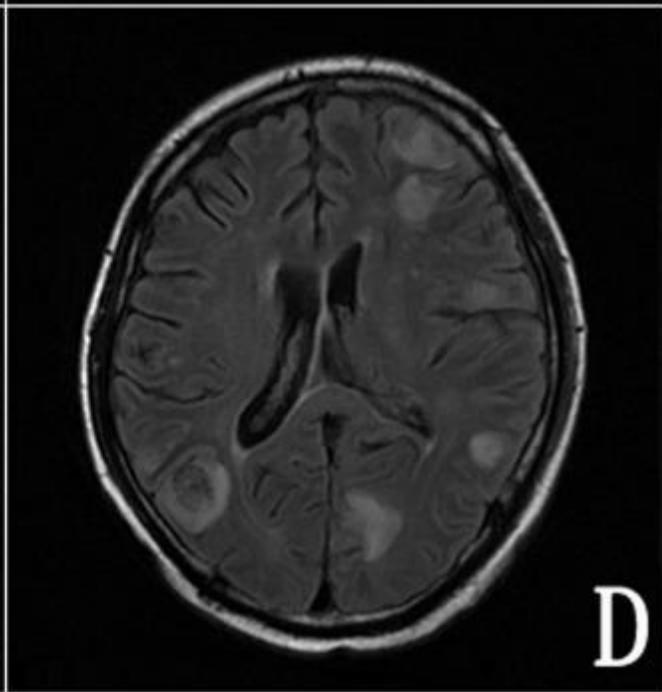
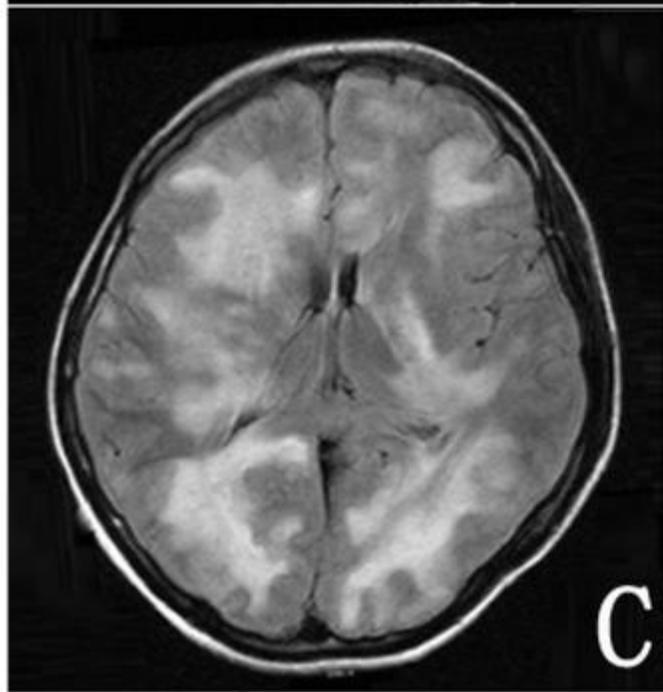
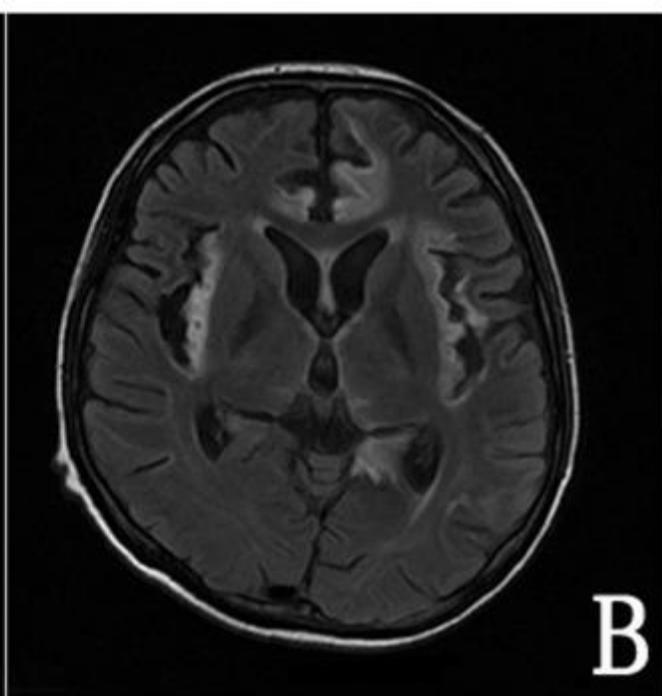
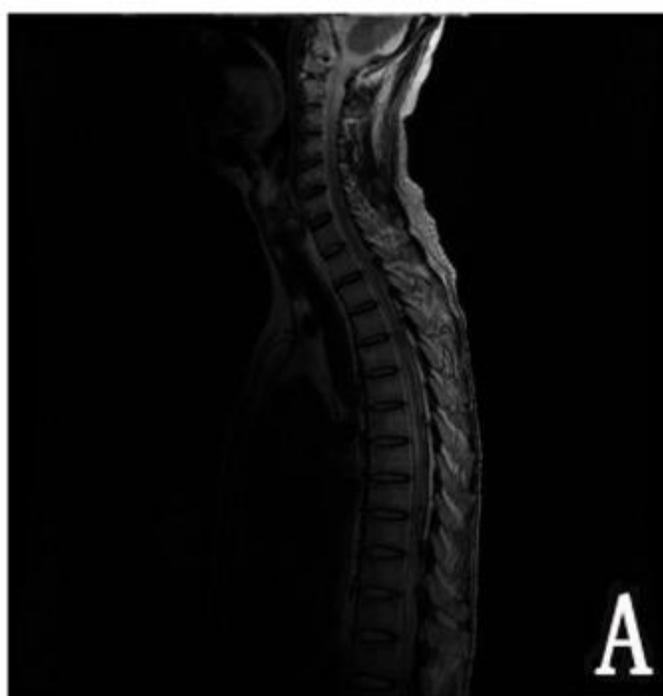


ание



Overall survival depending on EBV DNA levels after HSCT
 EBV DNA levels were classified into two groups: intermediate (IM) (n = 21) or high + low (n = 30). The overall survival rates were 90% in EBV intermediate group and 67% in EBV high+low group, respectively; there was a significant difference in the overall survival rate between the two groups (p = 0.03).

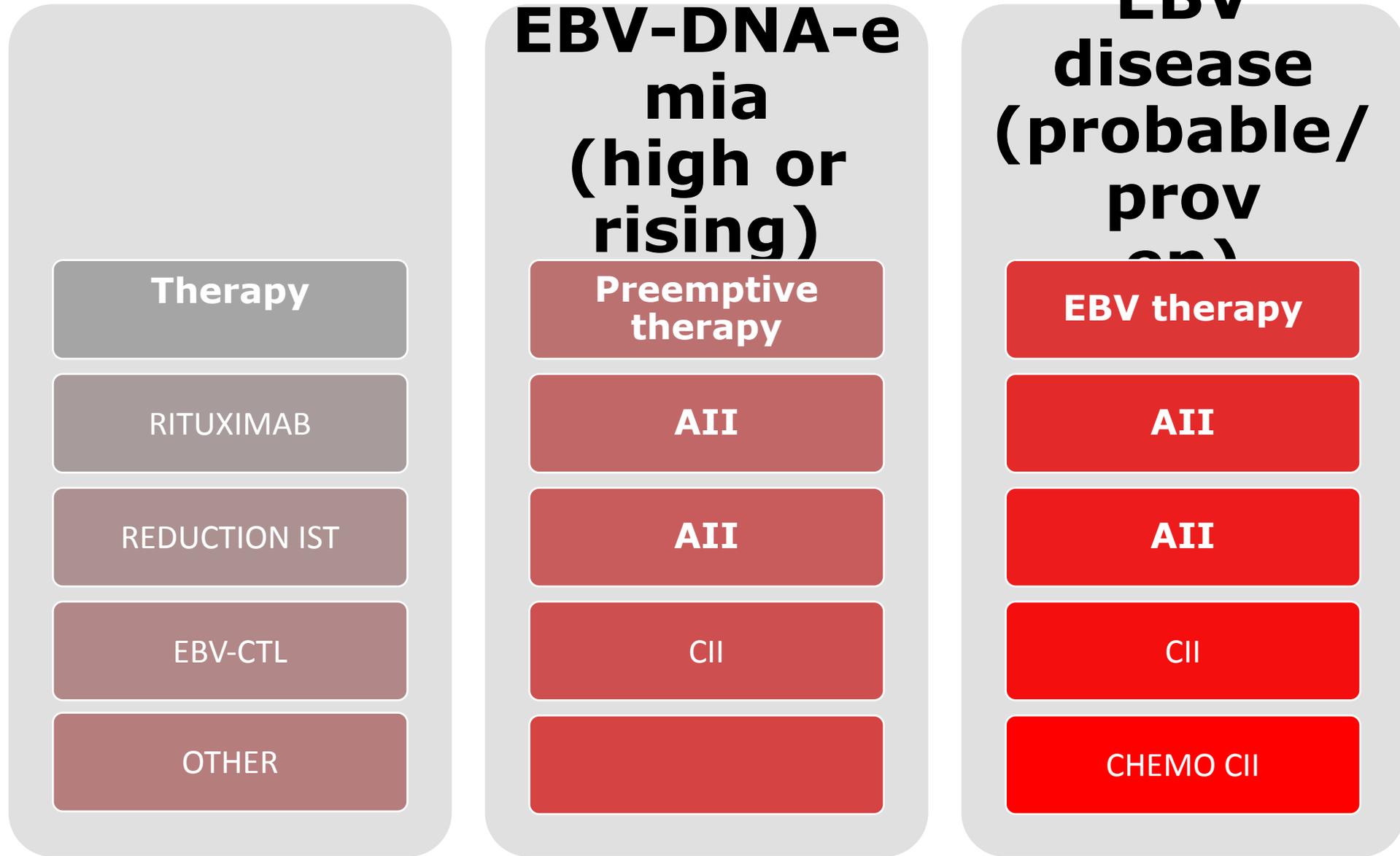
Li Q, Rane L, Poiret T, et al. Both high and low levels of cellular Epstein-Barr virus DNA in blood identify failure after hematologic stem cell transplantation in conjunction with acute GVHD and type of conditioning. *Oncotarget*. 2016;7(21):30230–30240. doi:10.18632/oncotarget.8803



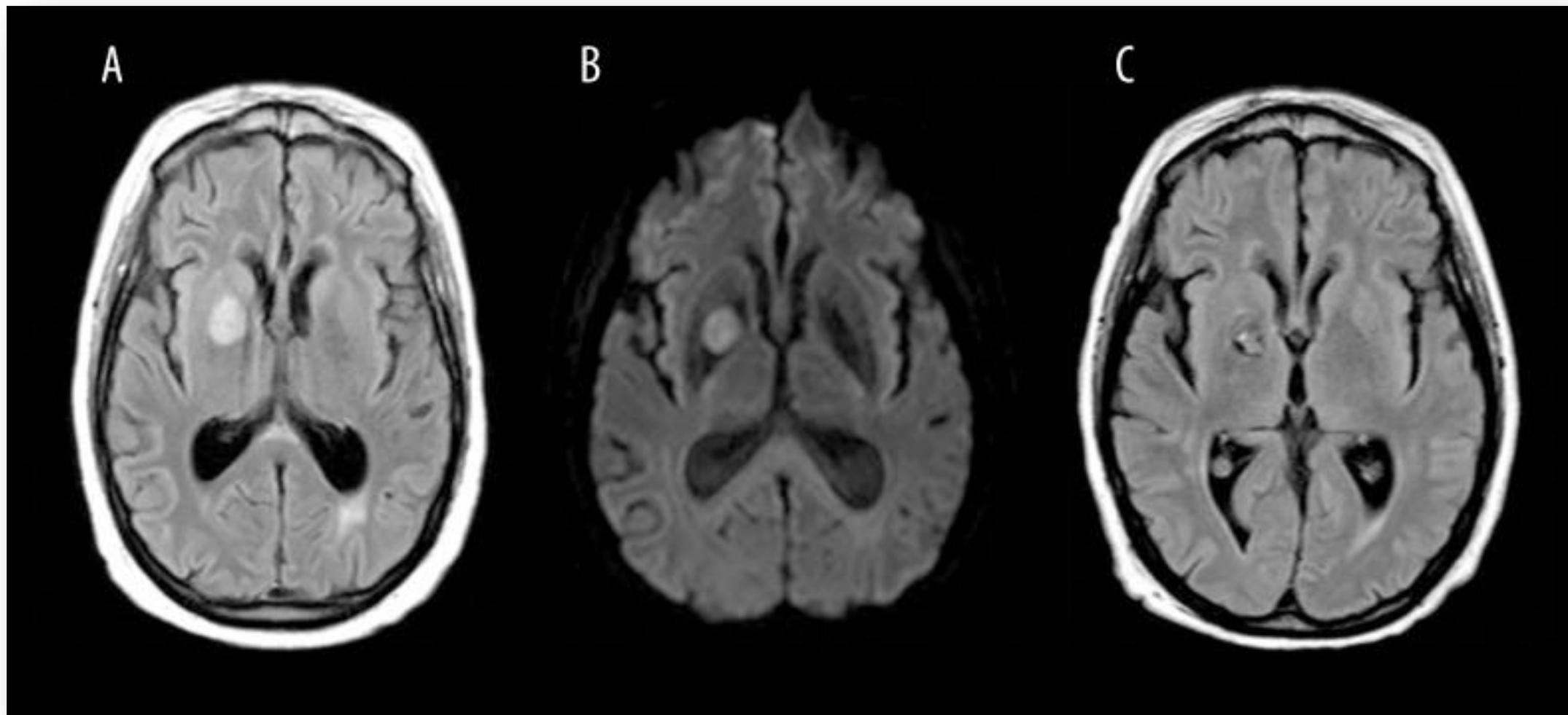
Определения

- **Первичная инфекция EBV** - EBV обнаружен (НК или серологически) у ранее не больного EBV
- **EBV-DNA-емия** – определение ДНК вируса в крови
- **Доказанная EBV болезнь** – подтверждение биопсией
- **Вероятная EBV болезнь** – клинические симптомы с высоким уровнем ДНК EBV в крови (без биопсии)
- **Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛЗ)** - Гетерогенная группа заболеваний EBV с опухолевой лимфопролиферацией, развивающейся после трансплантации и вызванной ятрогенным подавлением функции Т-клеток

Therapy of EBV infection



Паразитарные инфекции



Neuropsychological effects

- Depression, anxiety
- Post-traumatic stress disorder
- Neurocognitive deficits

Pulmonary diseases

- Bronchiolitis obliterans syndrome
- Cryptogenic organizing pneumonia
- Pulmonary hypertension

Kidney diseases

- Thrombotic microangiopathy
- Nephrotic syndrome
- Idiopathic chronic kidney disease
- Persistent acute kidney injury
- BK virus nephropathy

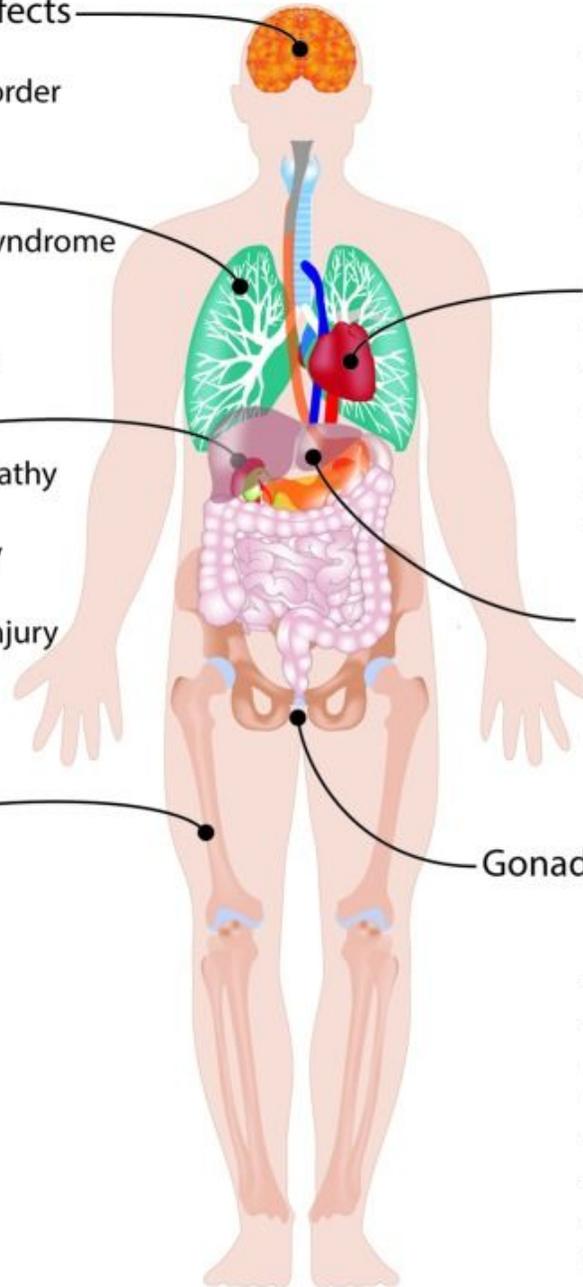
Iron overload

Bone diseases

- Osteopenia
- Osteoporosis
- Avascular necrosis

Endocrine diseases

- Thyroid dysfunction
- Gonadal dysfunction
- Diabetes
- Dyslipidemia
- Metabolic syndrome
- Adrenal insufficiency



Solid cancer

- Oral cavity
- Skin
- Breast
- Thyroid
- Other sites

Cardiovascular diseases

- Cardiomyopathy
- Congestive heart failure
- Valvar dysfunction
- Arrhythmia
- Pericarditis
- Coronary artery disease

Liver diseases

- Hepatitis B, Hepatitis C, liver cirrhosis
- Nodular regenerative/focal nodular hyperplasia

Gonadal dysfunction/infertility

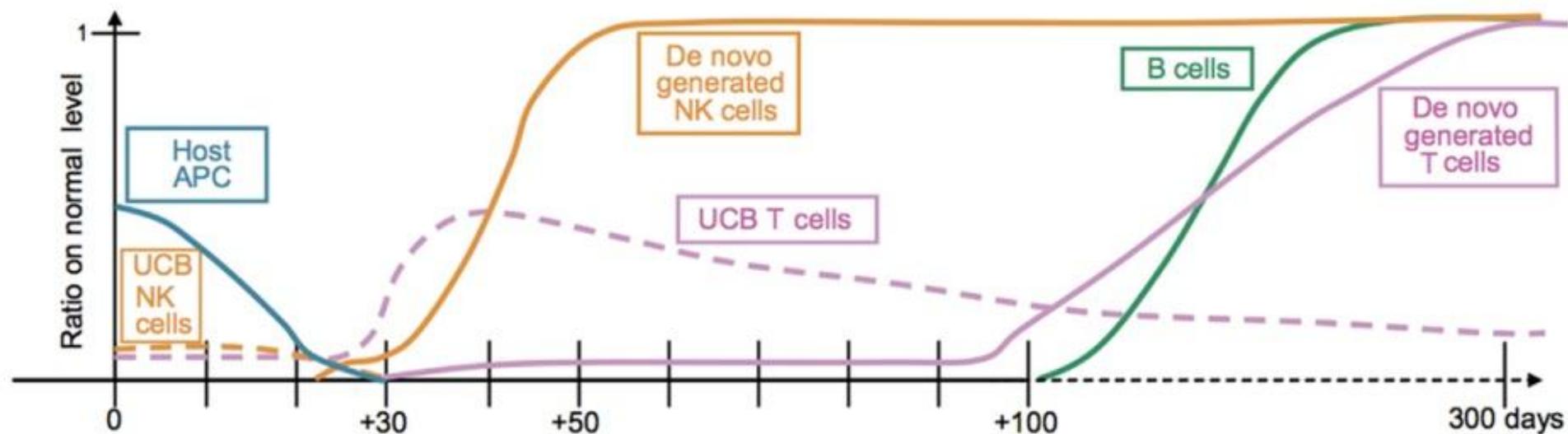
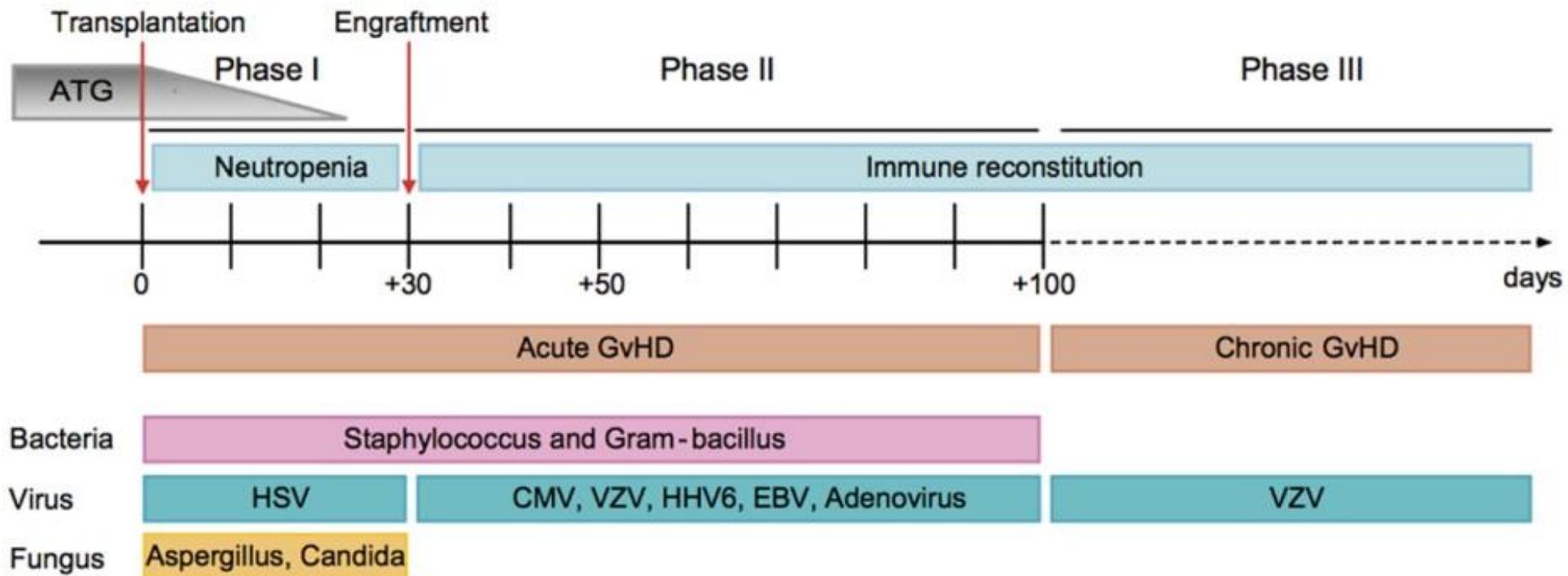
Infectious diseases

- *Pneumocystis jirovecii*
- Encapsulated bacteria
- Fungi
- Varicella-zoster virus
- Cytomegalovirus
- Respiratory syncytial virus
- Influenza virus
- Parainfluenza virus

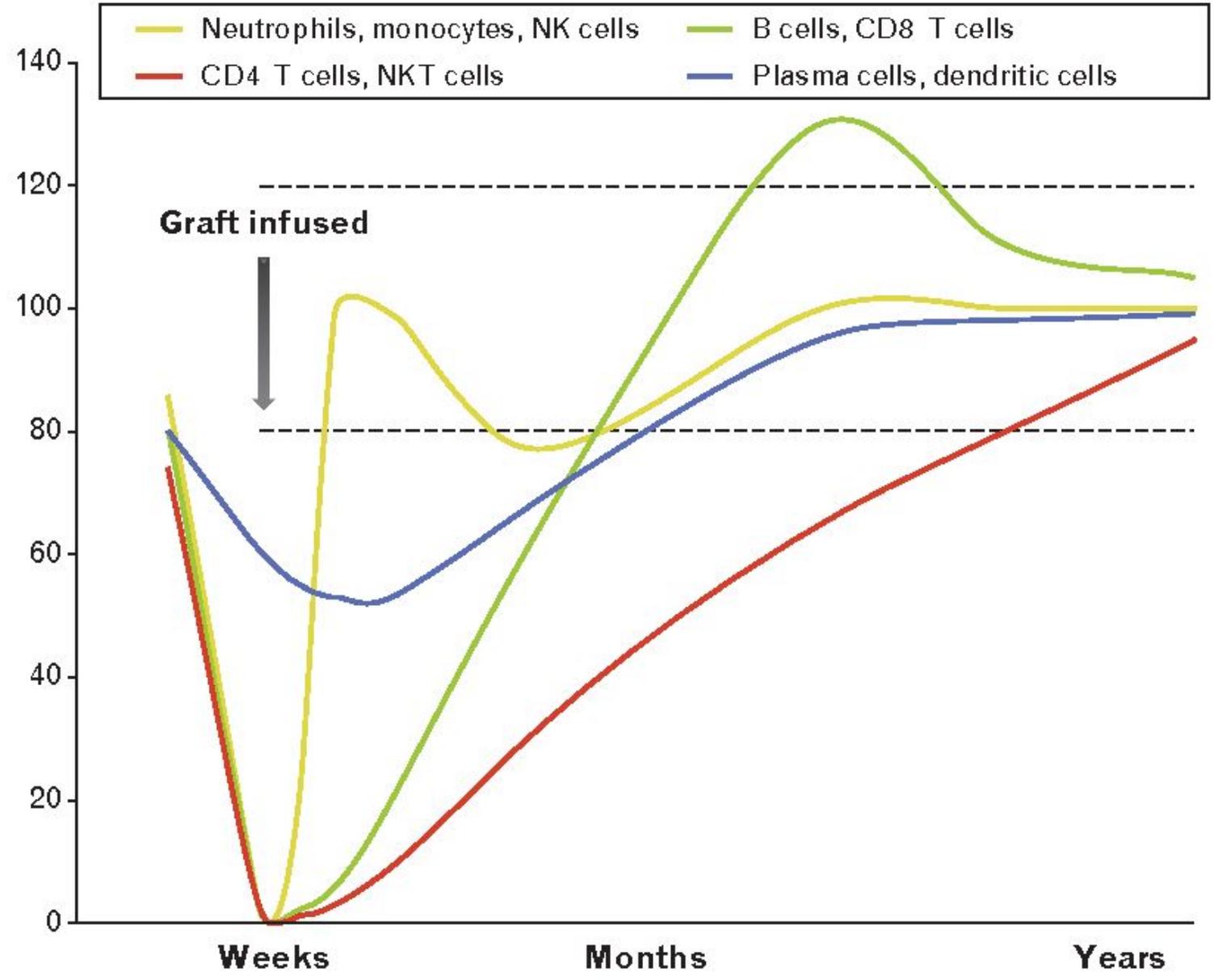
Late effects of blood and marrow transplantation.

Inamoto Y, Lee SJ. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica*. 2017;102(4):614–625. doi:10.3324/haematol.2016.150250

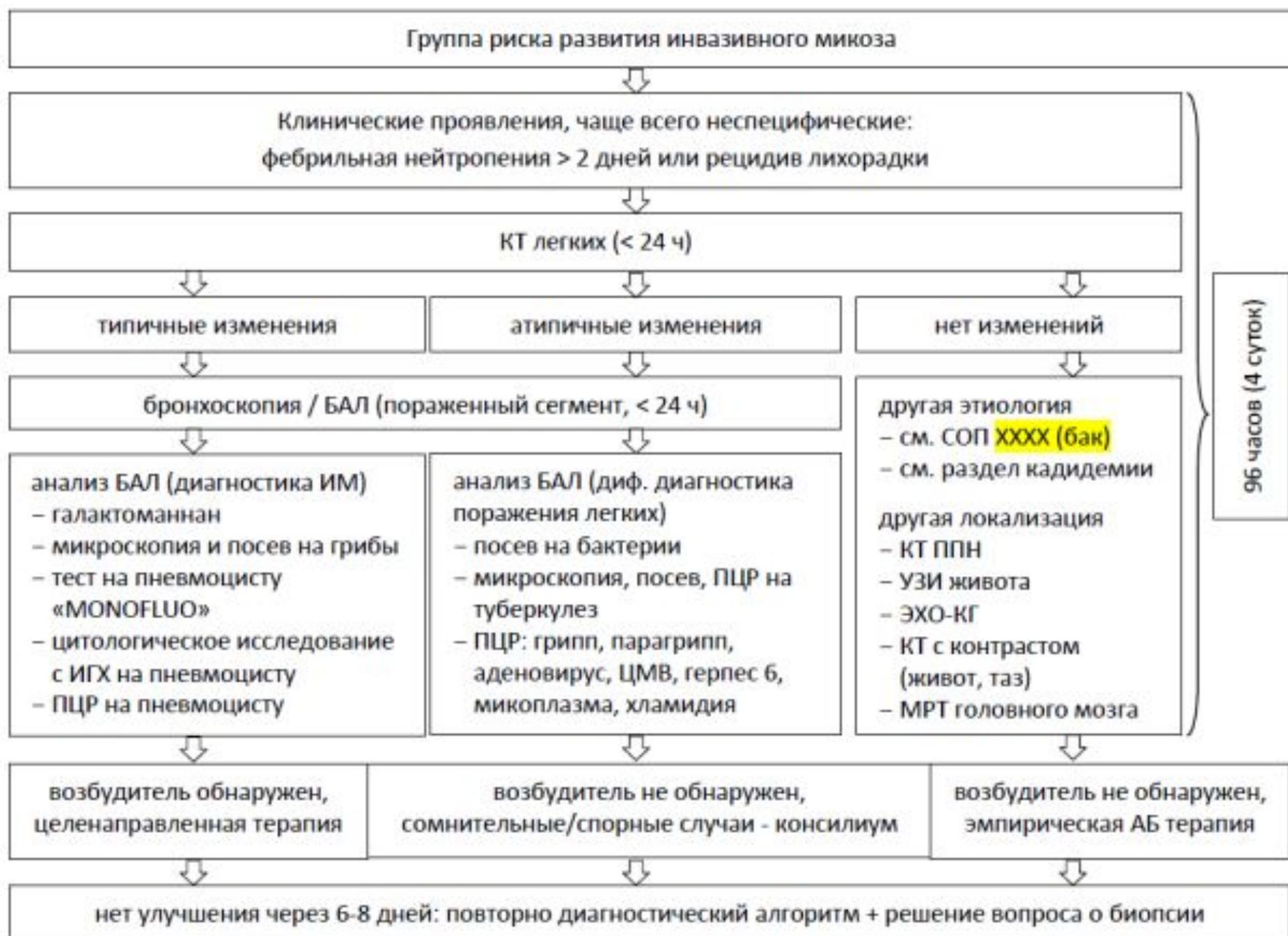
Спасибо за внимание



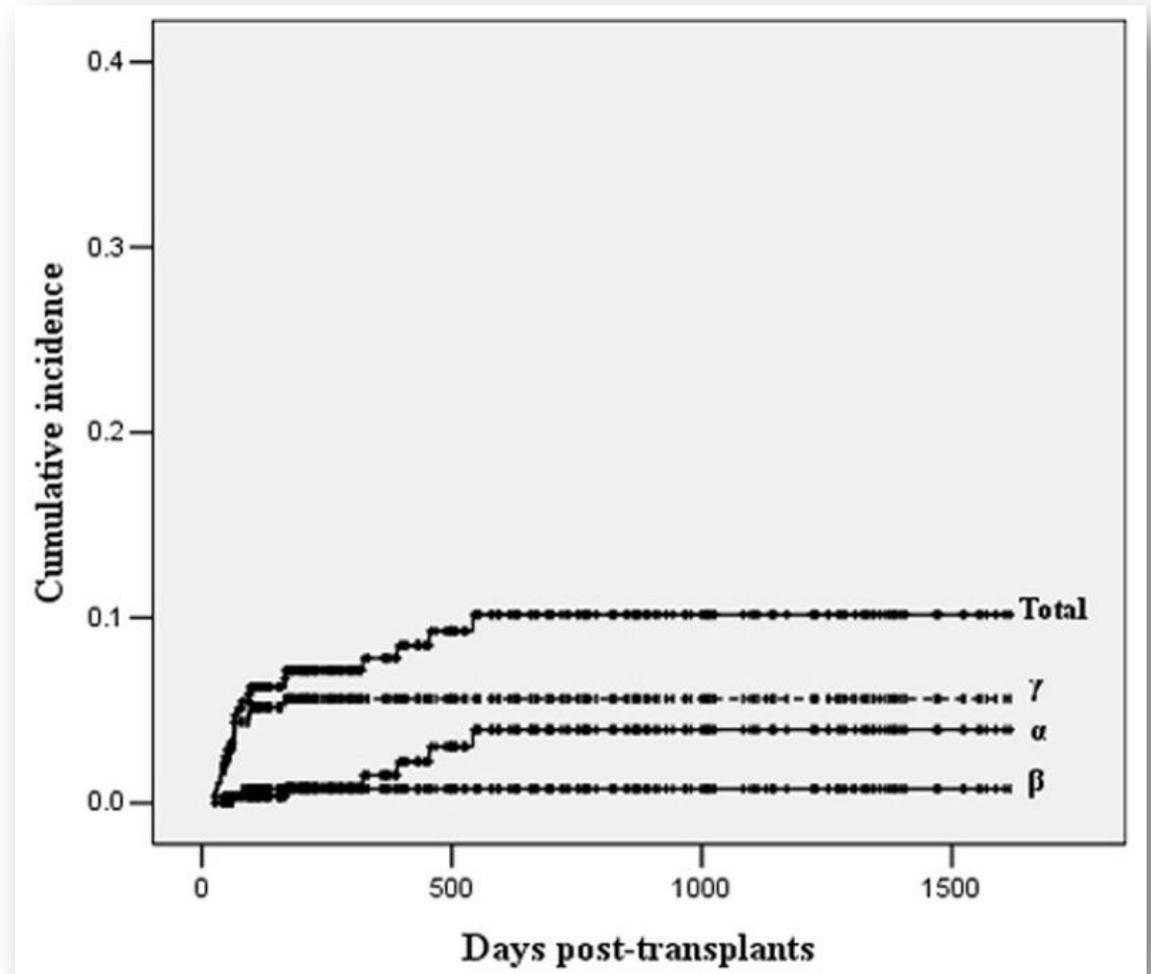
Immune cell counts (% normal)



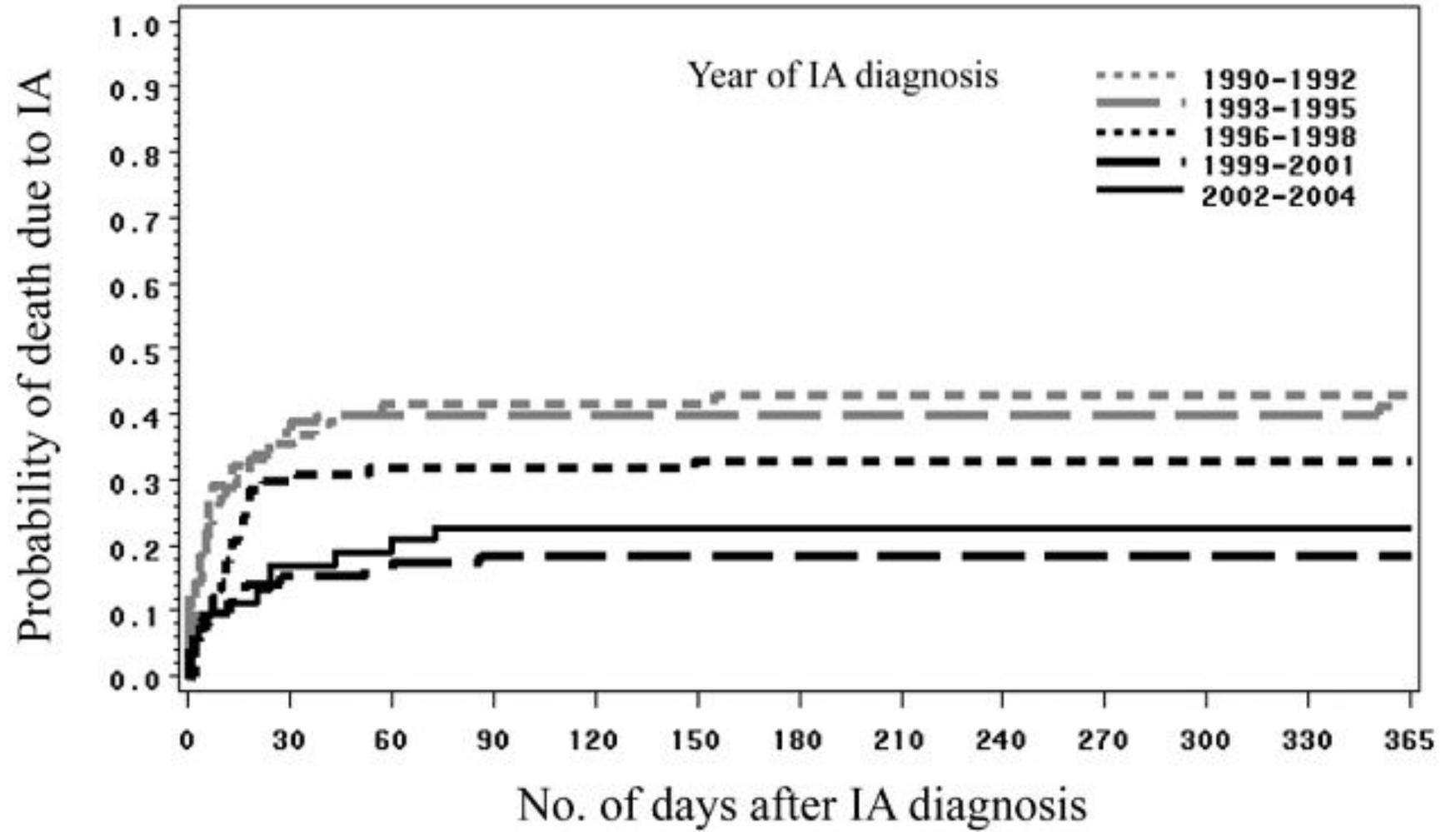
<https://www.semanticscholar.org/paper/Immune-reconstitution-after-hematopoietic-cell-Bosch-Khan/a60b32dafa392be40b79c0cc9ff2d922d8328c7f>



Herpesvirus infections are usually asymptomatic or subclinical in immunocompetent population. The virus becomes latent in infected cells after primary infection. When immune system is disordered or deficient, latent viruses may reactivate and result in symptomatic infections, even fatal complications



Probability of attributable death after diagnosis of invasive aspergillosis (IA) following hematopoietic cell transplantation, according to year of diagnosis of IA.



Этиотропная терапия

<p><i>Aspergillus spp.</i></p>	<p>Вориконазол в/в 6 мг/кг 2 р/с первый день; затем 4 мг/кг 2 р/с или вн 0,2 г 2 р/с (стартовая терапия всегда в/в – первые 7 дней) у детей (2–12 лет): в/в 18 мг/кг в 1-й день, затем 16 мг/кг/сут или п/о 18 мг/кг/сут (максимально = 700 мг/сут)</p>	<p>Липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг 1 р/с; или Липидный комплекс амфотерицина в /в 5 мг/кг/с; или Каспофунгин в/в 70 мг 1 р/с первые сутки, затем 50 мг 1 р/с; или Позаконазол 400 мг 2 р/с или Комбинированная терапия: эхинокандин + полиен (липидные формы амфотерицина В) или + азол (вориконазол, позаконазол)</p>	<p>Необходимо подтверждение на основании диагностики: КТ легких и пазух носа; посев, микроскопия БАЛ, мокроты; определение АГ <i>Aspergillus spp</i> (кровь, БАЛ), биопсия (гистологическое исследование) пораженной ткани.</p>
--------------------------------	---	--	---

Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
<p><i>Candida spp.</i> Состояние пациента средней тяжести или тяжелое, или недавнее применение азольных антимикотиков</p>	<p>Каспофунгин в/в 70 мг 1 р/с первые сутки, затем 50 мг 1 р/с; или Микафунгин в/в 100 мг/с; или Анидулофунгин в/в 200 мг/с, затем 100 мг/с; или Липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг 1 р/с;</p>	<p>Липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/с;</p>	<p>Необходимо дообследование: УЗИ печени, селезенки, почек; осмотр глазного дна, ЭХО-КГ СРОЧНО! Смена ЦВК!!!</p>
<p><i>Candida spp.</i> Состояние пациента стабильное, не было применения азольных антимикотиков</p>	<p>Каспофунгин в/в 70 мг 1 р/с первые сутки, затем 50 мг 1 р/с; или Микафунгин в/в 100 мг/с; или Анидулофунгин в/в 200 мг/с, затем 100 мг/с; или Липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг 1 р/с;</p>	<p>Липидный комплекс амфотерицина В в/в 3–5 мг/кг/с; или Вориконазол в/в 6 мг/кг 2 р/с первый день; затем 4 мг/кг 2 р/с или вн 0,2 г 2 р/с или Флуконазол в/в или вн 10-12 мг/кг/с*;</p>	<p>Необходимо дообследование: УЗИ печени, селезенки, почек; осмотр глазного дна, ЭХО-КГ СРОЧНО! Смена ЦВК!!!</p> <p>*в случае подтверждения in vitro чувствительности, в качестве альтернативной терапии при выделенном возбудителе <i>C. Parapsilosis</i>.</p>

Table 3 Antiviral prophylaxis

Intention	Intervention	SoR	QoE	Comments
HSV				
Prevent HSV disease	Acyclovir 400 mg tid/day	A	II	Up to 30 days post allo-HCT (various dosages)
	Valacyclovir 500 mg bid /day	A	II	
	Acyclovir any dosage	D	III	Beyond 30 days if patient is also VZV seronegative
VZV				
VZV disease prevention in VZV seropositive recipients	Acyclovir 800 mg bid	A	I	Up to 1 year after allo-HCT
	Acyclovir 400 mg/day	B	II	
	Valacyclovir 500 mg bid	B	II	More than 365 days if continued on immunosuppressive therapy
	Acyclovir 200 mg/day	B	II	
Prevent VZV in seronegative patients	No prophylaxis	C	III	
Prevent VZV in seronegative patients if exposed	Passive immunization	C	II _t	Within 96 h post exposure, optional
	Acyclovir or other VZV-active antiviral	C	III	If patient is not on acyclovir (or any other VZV active antiviral), a short duration of therapy is an option.
Prevent VZV disease after exposure	Vaccination	–	–	No data to provide recommendation

CMV

Preemptive strategy recommended over prophylaxis/treatment	Ganciclovir, valganciclovir, or foscarnet	A	I	
Reduce incidence of CMV infection/disease, if a center does not follow a preemptive strategy	Long term acyclovir 800 mg/day	C	II	
	Valacyclovir 500 mg qid/day	B	I	
	Ganciclovir 2.5–5 mg/kg bid/day	C	II	Caution: myelotoxicity
	Valganciclovir 900 mg bid	A	II	Caution: myelotoxicity
	CMV-specific CTLs	C	II	Not available at every site (considered experimental)

HBV

Prevent disease in HBsAG seropositive recipients	Lamivudine 100 mg/day	A	II	Monitor HBV DNA closely, duration until anti-HBs is detected (and HBV-DNA is negative)
	Entecavir 0.5–1.0 mg/day	A	II	
	Tenofovir 245 mg/day	C	III	
Prevent disease in HBsAG seropositive recipients with HBsAG seronegative donors	Additionally vaccinate donor	B	III	Requires long term planning
Prevent reactivation in recipients who are anti-HBcAG seropositive, DNA viral load: positive	Lamivudine 100 mg/day	B	III	
Prevent reactivation and disease in recipients who are anti-HBcAG seropositive, DNA viral load: negative	Lamivudine 100 mg/day	C	III	
	HBV-DNA/HBsAG monitoring	B	III	

Table 2 Antifungal prophylaxis

Intention	Intervention	SoR	QoE	Comments
Prevent mould infection in patients without GvHD, day 1–100	Voriconazole 200 mg bid oral or iv ^b	C	I	No difference seen in the trial in comparison to fluconazole
	Posaconazole (suspension) 200 mg tid ^b	B	II _t	Improved overall survival in AML/MDS induction during neutropenia, new formulations (tablet and iv, 300 mg qid) provide a better bioavailability
	Micafungin 50 mg/day	C	I	Only during neutropenia, morbidity advantage
	Itraconazole suspension 2.5–7.5 mg/kg or capsules	C	I	Administered up to 180 days if GVHD was diagnosed; higher toxicity in comparison to fluconazole, TDM: cutoff at 500 mg/mL (All)
Prevent invasive <i>Candida</i> disease in patients without GvHD, day 1–100	Fluconazole 400 mg/day	A	I	Improved survival, note rising incidence of resistant <i>Candida</i> species since studies were published
	Voriconazole 200 mg bid oral or iv ^b	B	II _t	Also active against moulds, but no difference seen in the trial between voriconazole and fluconazole
	Posaconazole (suspension) 200 mg tid ^b	B	II _t	Also effective against moulds, new formulations (tablet and iv, 300 mg qd) provide a better bioavailability
	Micafungin 50 mg/day	B	II _t	Also effective against moulds, only during neutropenia, morbidity advantage
	Itraconazole suspension 2.5–7.5 mg/kg or capsules ^b	C	I	See above
Prevent invasive Aspergillosis during GvHD	Posaconazole (suspension) 200 mg tid ^b	A	I	improved survival (lower attributable mortality), new formulations (tablet and iv, 300 mg qd) provide a better bioavailability
Prevent fungal disease relapse (previous IFD)	Voriconazole ^b	B	II	considered as secondary antifungal prophylaxis, dosages as above
	Caspofungin, posaconazole	B	III	
Prevent fungal diseases ^a	Amphotericin B deoxycholate	D	II	Inacceptable toxicity

Вакцинация

Table 5 Vaccination recommendations for allo-HCT recipients

Intention	Intervention (timing of 1st application after allo-HCT)				SoR	QoE
		after day +100	after 6–12 months	after 24 months		
Provide immunity	<i>Pneumococcus</i> (combination of conjugate and polysaccharide vaccines)	X			A	II _q
	<i>Pneumococcus</i> (polysaccharide vaccine) 23-valent (PPV23)		(X)		D	II
	Influenza	X			A	II

<i>Bordatella pertussis</i> (acellular) ^b	X		A	III
Diphtheria and tetanus toxoid ^{a, b}	X		A	II
TBE ^a (Tick-borne encephalitis)	X		B	II ₄
Poliovirus ^{a, b}	X		A	II
<i>Haemophilus influenza</i> (HI) ^{a, b}	X		B	II
Meningococcal conjugate vaccine against serogroups A, C, W135, Y and Meningococcal vaccine for serogroup B	X		B	II ₄
Hepatitis A and B (HAV and HBV) ^{a, b}	X		B	II ₄
MMR (mumps, measles, and rubella; live attenuated vaccine) ^{a, b}		X	B	II
VZV (varizella zoster virus, live attenuated vaccine) ^a		X	B	II

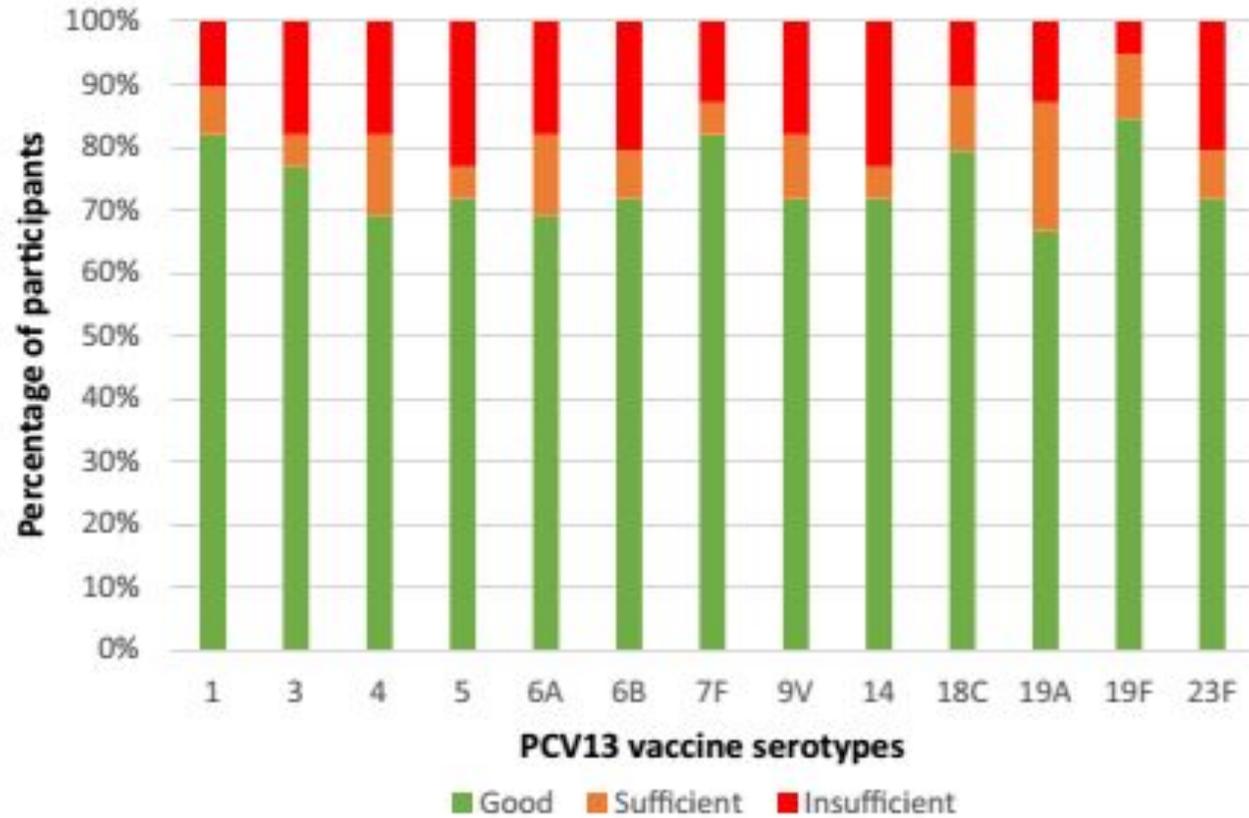


Fig. 1. Protection against PCV13 serotypes (n = 39) following the MATCH protocol. Post-vaccination antibody concentrations were measured 4–6 weeks after the final (PPSV23) vaccination.

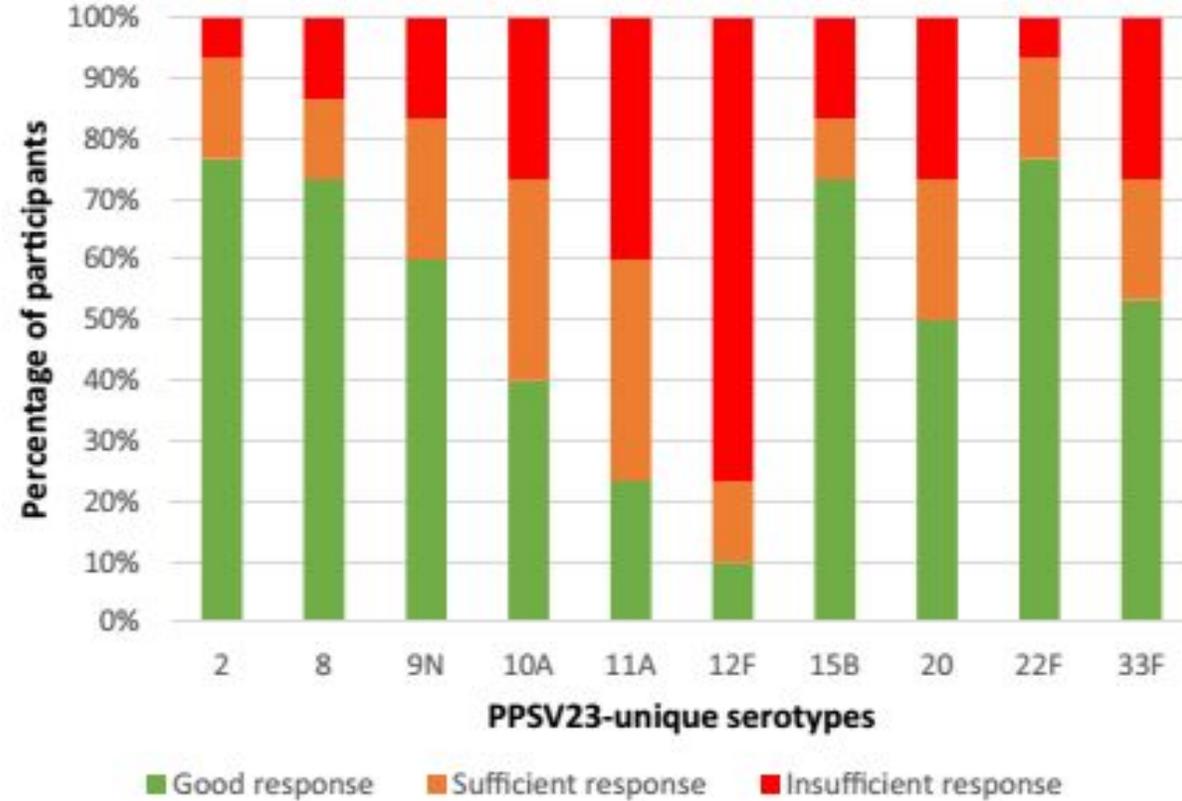


Fig. 2. Protection against PPSV23 serotypes not included in PCV13 (n = 30) following the MATCH protocol. Post-vaccination antibody concentrations were measured 4–6 weeks after the final (PPSV23) vaccination

Methods	Sensitivity *	Specificity [#]	Time [§]	Virus	Comments
Culture	+++	++++	+	HSV, CMV, VZV, Influenza virus, RSV, PIV, adenovirus	Gold standard
					May take weeks before results return
Shell vial culture	++	+++	++	HSV, CMV, VZV, Influenza virus, RSV, PIV, adenovirus	Reduce the testing time compared with culture
Antigen detection	++	++++	++++	Most CARVs, herpesviruses, adenovirus	Quick results
					Poor sensitivity
PCR	++++	+++	+++	All are possible	Quick results
					High sensitivity
Histopathology and immunohistochemistry	NA	NA	NA	All are possible	Detect viruses in tissue
Electron microscopy	++	NA	++++	All are possible	Require facility and experienced staff
Serology	NA	NA	NA	NA	Less helpful in diagnosis

J Hematol Oncol. 2013; 6: 94.
Published online 2013 Dec 17. doi:
10.1186/1756-8722-6-94
PMCID: PMC3878524
PMID: 24341630
Diagnosis and treatment of viral
diseases in recipients of allogeneic
hematopoietic stem cell
transplantation
Ren Lin1 and Qifa Liu corresponding
author1