Λευκαφαιρεμένα
ή
CMV αρνητικά;

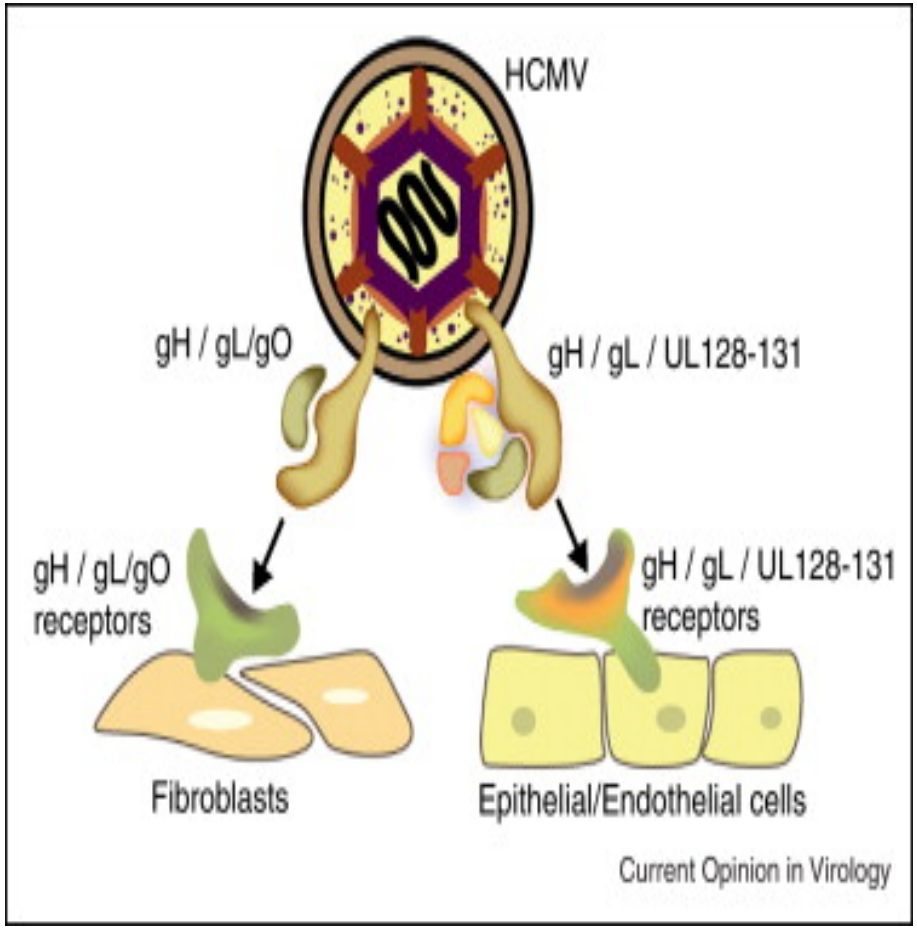
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

10^0 Σεμινάριο, Αθήνα 2017

Αθηνά Μούγιου, Αιματολόγος ΠΓΝΠ

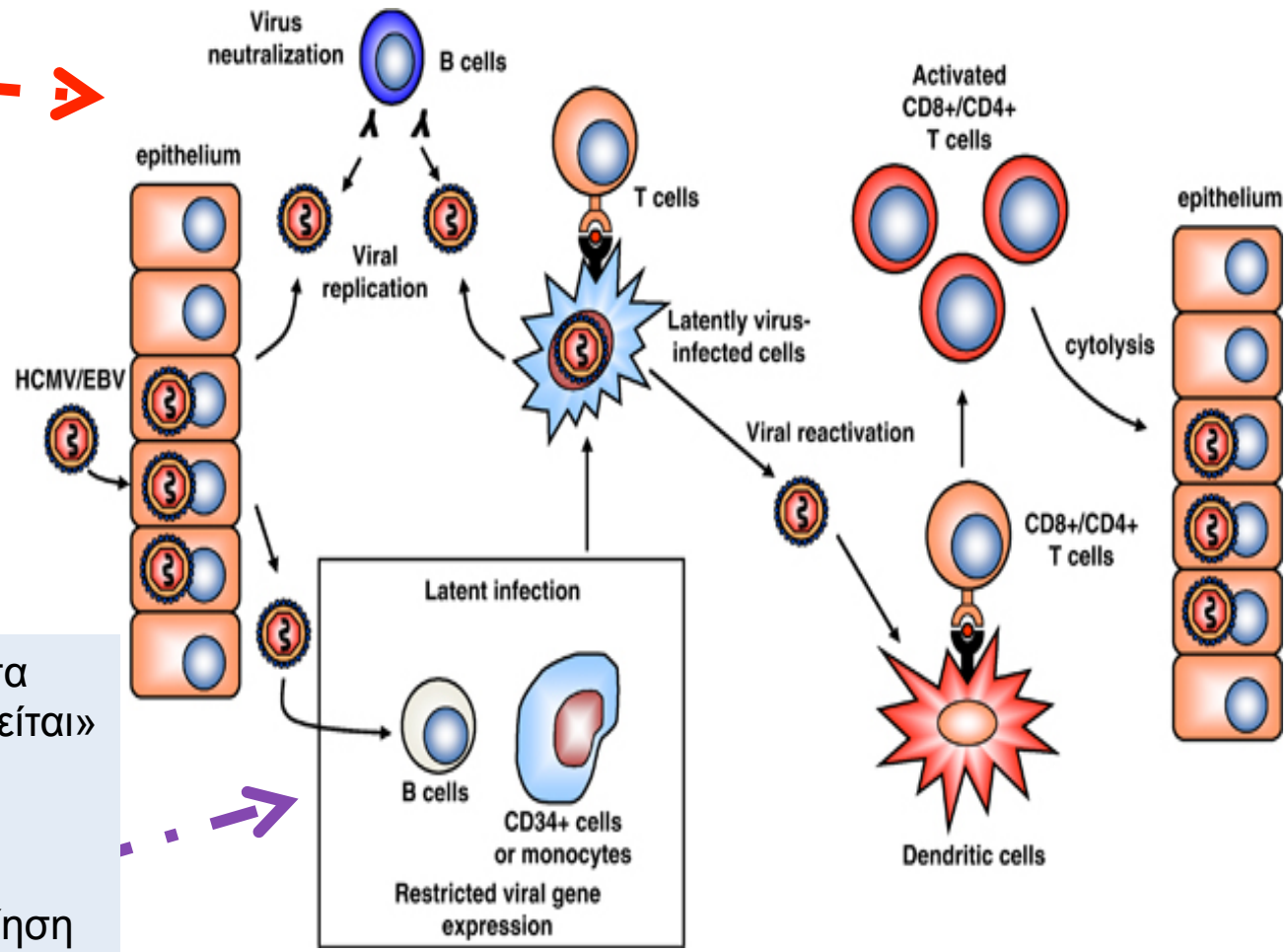
Κυτταρομεγαλοϊός (cytomegalovirus, CMV): DNA-ερπητοϊός

- Ηλικιο-εξαρτώμενη IgG οροθετικότητα (40-90%)
- 1% του πληθυσμού ανά έτος γίνονται οροθετικοί
- Μεταδίδεται μέσω αίματος, σωματικών υγρών, μεταμόσχευσης
- Κάθετη μετάδοση μέσω πλακούντα, κατά τον τοκετό και το μητρικό θηλασμό
- Ιδιαίτερα ανοσοβιολογικά χαρακτηριστικά



Παρά την ανάπτυξη IgG μετά την πρωτομόλυνση, παραμένουν λανθάνοντες ιοί στα WBC

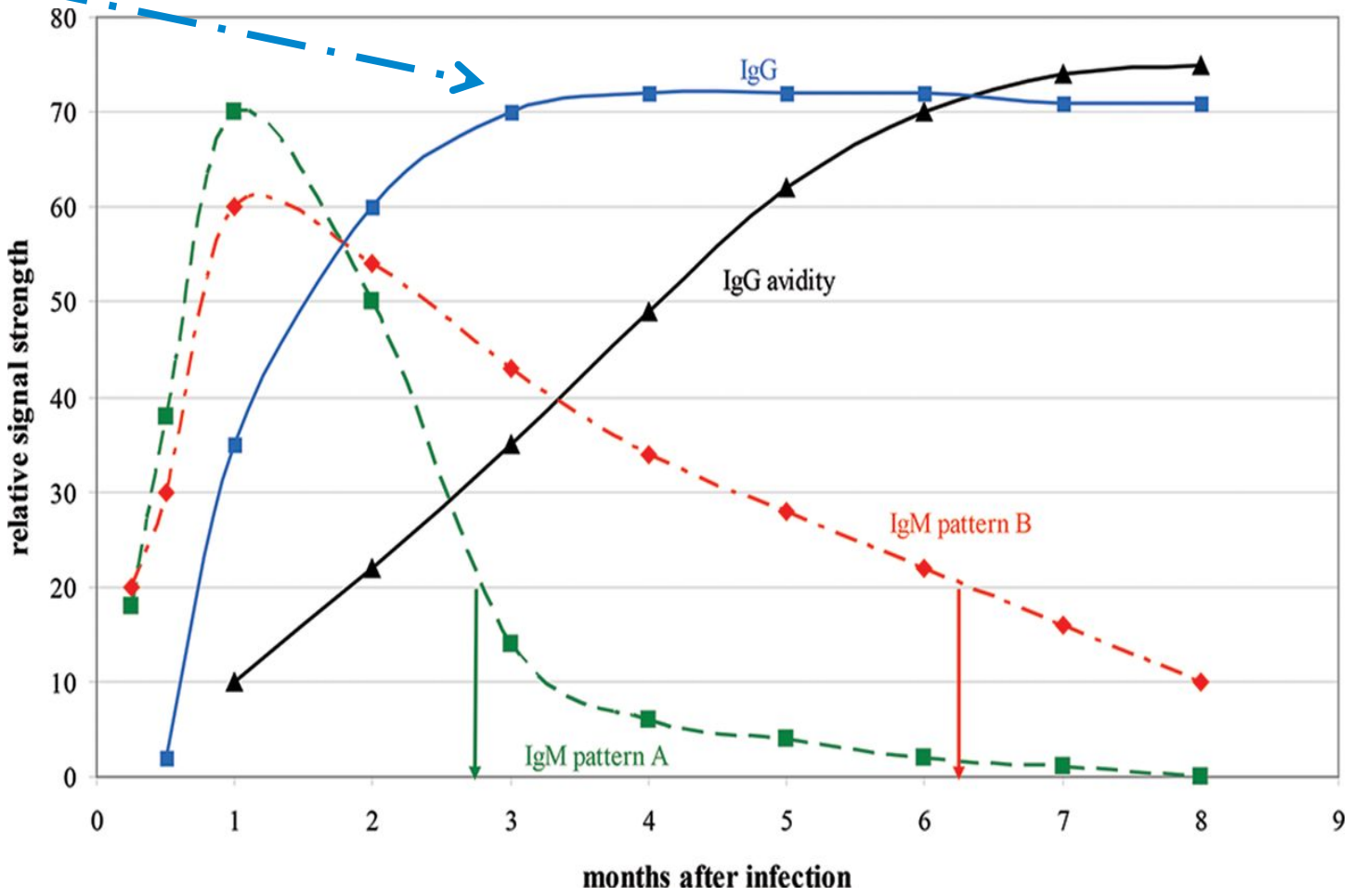
Φάση ενεργού πολλαπλασιασμού : WBCs και σωματικά υγρά



Στη λανθάνουσα φάση «φιλοξενείται» στα WBCs για πάντα!
Πιθανή η επανενεργοποίηση

Clin Microbiol Rev. 2011;22´82-978

Relative changes in CMV IgM, IgG, and IgG avidity levels over time following primary CMV infection.



Harry E. Prince, and Mary Lapé-Nixon Clin. Vaccine Immunol. 2014;21:1377-1384

Clinical and Vaccine Immunology

Journals.ASM.org | Copyright © American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Ευκαιριακό παθογόνο για ορισμένες κατηγορίες ασθενών με όργανα στόχους ή συστηματική προσβολή

- Έμβρυα που χρήζουν ενδομήτριας μετάγγισης
- Λιποβαρή νεογνά
- Λήπτες αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή συμπαγών οργάνων
- Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς
- Πρωτοπαθής ανοσοανεπάρκεια
- Κύηση

- Ηπατίτιδα, σε ασθενείς με λευχαιμία-λέμφωμα
- Πνευμονία, σε μεταμοσχευμένους (αίτιο απόρριψης μοσχεύματος)
- Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, εγκεφαλίτιδα, σε ασθενείς με AIDS
- Συγγενείς και περιγεννητικές λοιμώξεις
- Σηπτική κατάσταση

Μετάδοση CMV μέσω μετάγγισης (Transfusion-transmitted Cytomegavirus, TT-CMV) 1966-1995

1966: 1η περιγραφή TT-CMV

1985: Μοριακή ανίχνευση CMV

Δεκαετία ΄80 CMV (-) δότες

Δεκαετία ΄90 Λευκαφαίρεση

Μέχρι το 1994, η χορήγηση CMV (-) ήταν η κύρια πρακτική πρόληψης TT-CMV

Πρώτη προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη Bowden et al., *Blood 1995;86:3589-603*

Μείωση επίπτωσης TT-CMV κατά 90%

Ισοδύναμη η πρόληψη TT-CMV σε 502 CMV (-) BMT ασθενείς, με bs-LR ή CMV (-) παράγωγα αίματος

1995-2005
Η λευκαφαίρεση αποτελεί σταδιακά την εναλλακτική επιλογή των CMV-untested δοτών

AABB και FDA: αναγνωρίζουν την LR ως εναλλακτική πρακτική πρόληψης TT-CMV σε CMV-untested δότες

- Αποτελεσματικές και οι δύο
- Καμία δεν είναι τέλεια
- Δεν υπερέχει η μια της άλλης
- Δεν έχει αποδειχθεί η υπεροχή της μικτής πρακτικής

2005: πρώτη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από Vamvakas και συν., αναδείχθηκε υπεροχή των CMV-αρνητικών παραγώγων σε σχέση με την LR στους HSC-BMT ασθενείς

1997

2001: CMV consensus panel, Canadian Blood Agency

Τη ίδια περίοδο παράλληλες αναδρομικές μελέτες δεν συμφωνούσαν με τη μετα-ανάλυση από Vamvakas και συν.

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Ο ορολογικά CMV (-) δότης ή ασθενής δεν σημαίνει ότι δεν έχει μολυνθεί από τον ιό

From: **Antibody Maturation and Viremia after Primary Cytomegalovirus Infection, in Immunocompetent Patients**

J Infect Dis. 2004;190(11):1908-1912. doi:10.1086/424677

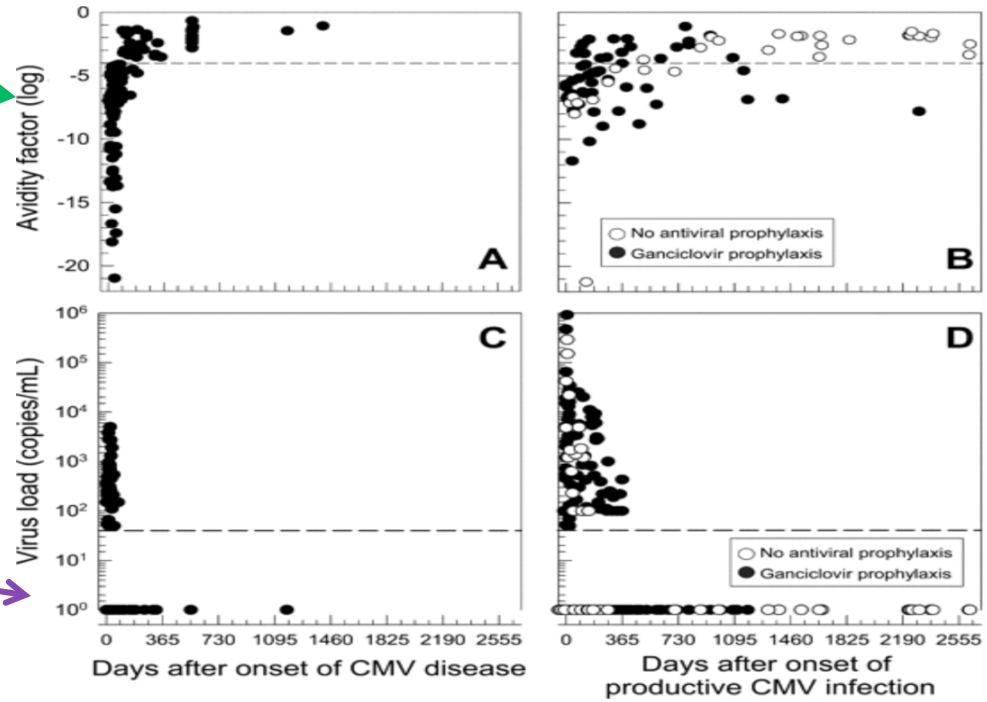


Figure Legend:
Antibody maturation and presence of cytomegalovisrus (CMV) DNA in serum, after the onset of primary CMV infection, in immunocompetent patients

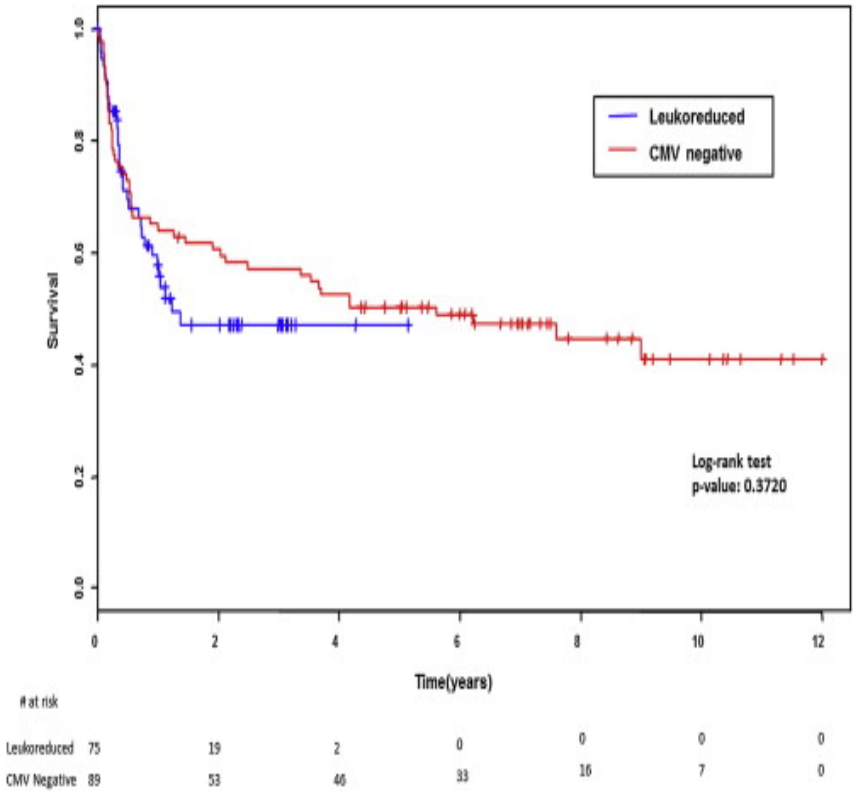
Date of download: 3/27/2017

© 2004 by the Infectious Diseases Society of America

2005-2014: απουσία μεγάλων συγκριτικών μελετών

Is Cytomegalovirus Testing of Blood Products Still Needed for Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in the Era of Universal Leukoreduction?

Kekre et al., Biology of Blood and Marrow Transplantation, Volume 19, Issue 12, 2013, 1719–1724



Το Σύστημα Υγείας του Καναδά δεν πρέπει να ξοδεύει 745.000 CAD/έτος για τον ορολογικό έλεγχο CMV στο 47% των αιμοδοτών του

Επίπτωση TT-CMV: μετά την εισαγωγή της καθολικής-LR και των αιμοπεταλίων αφαίρεσης δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την επίπτωση της διαταραχής

Μελέτη	**Αποτέλεσμα**
Endrersen et al., 1985	67% CMV (-) ασθενών μετά από χειρουργείο καρδιάς έχει εργαστηριακές διαταραχές λόγω TT-CMV και το 1/3 αυτών παρουσίαζε και συμπτώματα
Wu et al., 2009	3/46 CMV (-) ασθενείς (6%) που έλαβαν 1316 τυχαία LR κυτταρικά παράγωγα εκδήλωσαν TT-CMV (;)
Thile et al., 2011 Nash et al., 2012	Η επίπτωση TT-CMV στους οροαρνητικούς ασθενείς με HSC-BMT <2,4%

Δεν είναι γνωστή η επίπτωση της TT-CMV στους μη HSC-BMT ασθενείς

Στη Γερμανία, με την πρακτική της καθολικής LR, 2 μόλις περιστατικά πιθανής TT-CMV αναφέρθηκαν στο Paul Ehrlich Institute, μέχρι το 2010, τα οποία και δεν επιβεβαιώθηκαν

Μέχρι το 2015: η απουσία κατευθυντήριων οδηγιών οδηγεί σε ποικιλία πρακτικών μείωσης κινδύνου TT-CMV

- **Καναδάς:** Εθνική οδηγία (2001) για συνδυασμένη πρακτική μείωσης κινδύνου TT-CMV στους ασθενείς στόχους

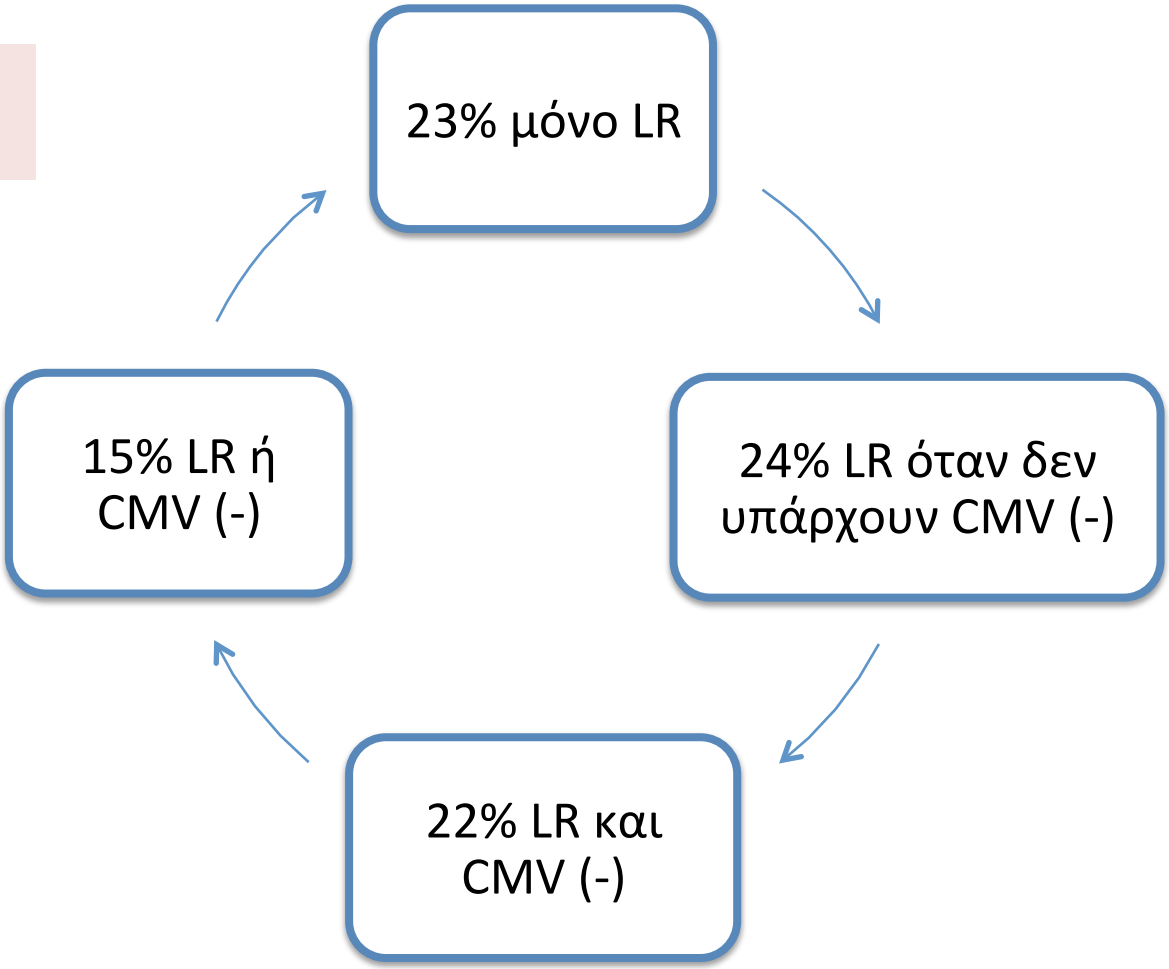
- **Ελβετία**: Εθνική οδηγία (1999) για CMV (-) κυτταρικά παράγωγα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου

- **Ιταλία**: Εθνικές οδηγίες (2009, 2015): και οι δύο πρακτικές είναι ασφαλείς

USA: ποικιλία στρατηγικών μείωσης κινδύνου TT-CMV, παρά το ότι το 65% υποστηρίζει ισοδυναμία αποτελεσματικότητας των δύο πρακτικών

Delaney et al., Transfusion 2016;56:1945-1950

183 Κέντρα



AABB CMV Prevention Work Group, 2015

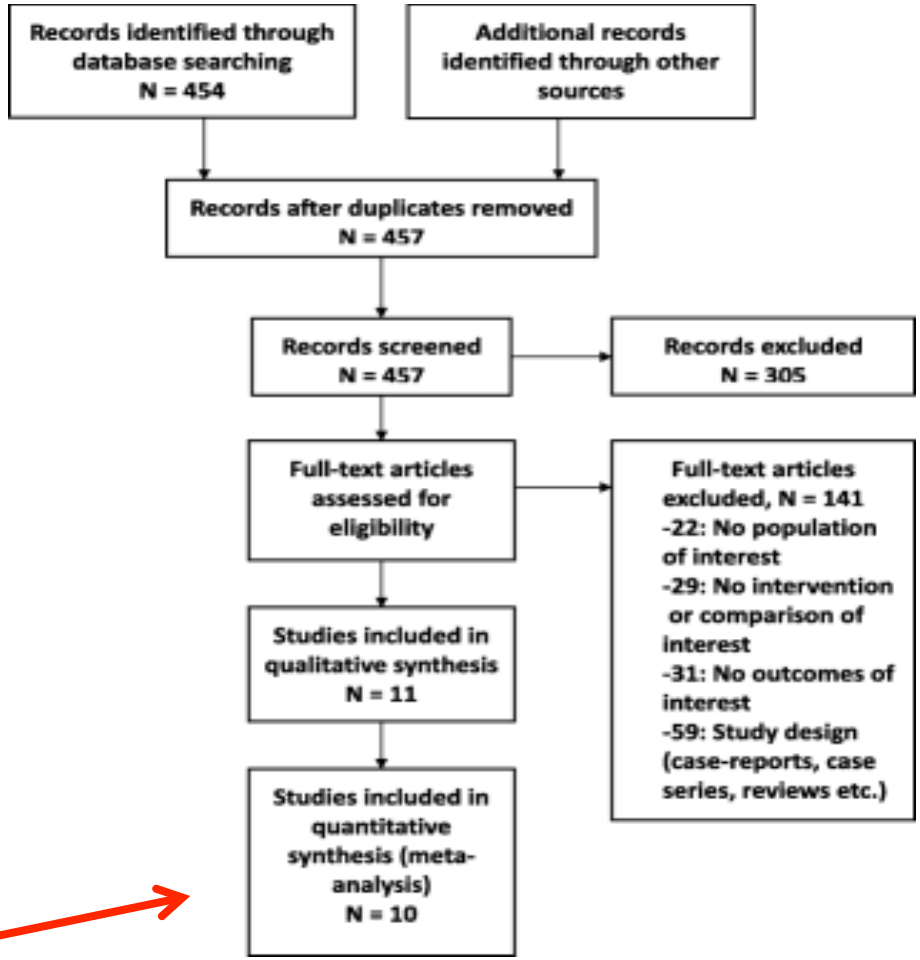
1. ***Η λευκαφαίρεση μειώνει αποτελεσματικά τον κίνδυνο TT-CMV;***

3. ***Ποιος έλεγχος CMV αυξάνει το όφελος της λευκαφαίρεσης;***

- LR κυτταρικών παραγώγων από $CMV^{neg/neg}$ δότες;
- LR κυτταρικών παραγώγων από CMV-DNA (-) δότες;
- LR κυτταρικών παραγώγων από δότες μακριά από την περίοδο της ορομετατροπής;

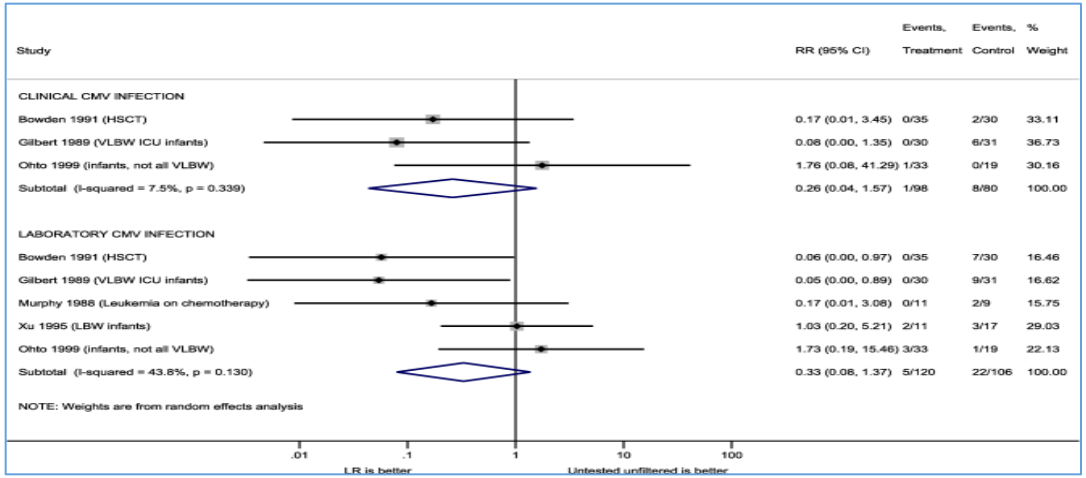
Reducing the risk of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: a systematic review and meta-analysis.
Transfusion *2016;56:1569-1580*

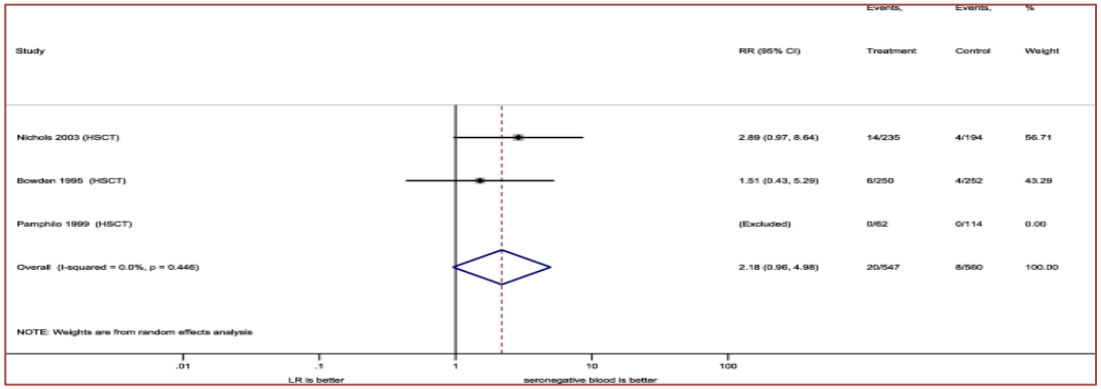
- *HSCT ασθενείς*
- *SOT ασθενείς*
- *Λιποβαρή νεογνά*
- *Κύηση*
- *Ασθενείς που λαμβάνουν ΧΜΘ ή ανοσοθεραπεία*
- *Ασθενείς με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια*

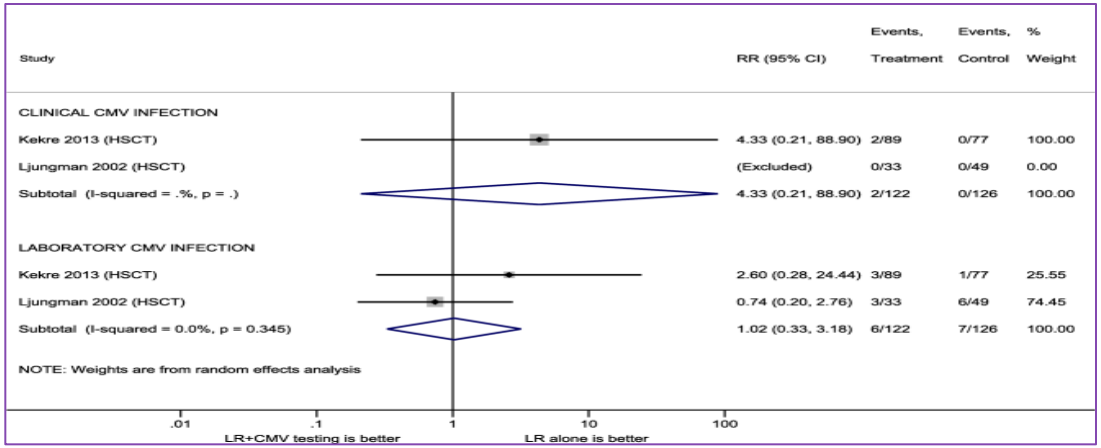


Mainou et al., 2016

1. LR vs μη LR τυχαίων δοτών
2. LR vs CMV (-)
3. LR + CMV (-) vs CMV (-)







Mainou et al., Transfusion 2016

- Από το 2005 έως το 2013, μόνο μια μελέτη πληρούσε τα κριτήρια ένταξης στη μετα-ανάλυση (Kekre et al., 2013)
- Από τη μετα-ανάλυση των Vamvakas et al., 2015, δεν υπάρχουν νέα δεδομένα
- Ανέφικτη η απόδειξη του οφέλους ή του κινδύνου της κάθε πρακτικής

- Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν επαρκούν για την τεκμηρίωση συγκεκριμένης στρατηγικής μείωσης του κινδύνου TT-CMV στους ασθενείς υψηλού κινδύνου

Transfusion 2016;56:1581–1587

AABB Committee Report:

reducing transfusion-transmitted cytomegalovirus infections

AABB, Clinical Transfusion Medicine Committee

Heddle NM, Boeckh M, Grossman B, et al.

AABB CMV Prevention Work Group

«Μη εφικτή η σύνταξη κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών για τη στρατηγική μείωσης κινδύνου TT-CMV»

AABB, 2016

Η LR μειώνει τον κίνδυνο TT-CMV;

- Η αποτελεσματικότητα της LR στηρίζεται κυρίως στις συνεπείς ενδείξεις κλινικών μελετών παρατήρησης και σε ελάχιστες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες
- Στρατηγική συλλογής δεδομένων για πραγματιστικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με στόχο την επαρκή τεκμηρίωση της κλινικής αποτελεσματικότητας της LR στη μείωση κινδύνου TT-CMV
- Μελέτες κόστους-οφέλους
- Registries

Ο έλεγχος CMV αυξάνει το όφελος της LR;

- Δεν έχει πρακτικό έρεισμα η ορολογική αναζήτηση CMV-IgG-αρνητικών δοτών, λόγω του υψηλού επιπολασμού του ιού
- Δότες CMV $^{neg/neg}$ δεν είναι πάντα CMV (-) λόγω της μακράς περιόδου ορομετατροπής
- Παρά την LR σε CMV (-) παράγωγα, παραμένει ο κίνδυνος TT-CMV από την παρουσία CMV-DNA εάν ο δότης βρίσκεται σε φάση ορομετατροπής με ιαιμία

AABB, 2016
Μελλοντικές προοπτικές

- NAT στο πλάσμα των δοτών: μπορεί να ανιχνεύσει την ιαιμία της πρωτομόλυνσης και της επανενεργοποίησης (Roback et al., 2014)

- Χρήσιμη η δεξαμενή δοτών που είναι οροθετικοί για διάστημα μεγαλύτερο του έτους γιατί έχουν μικρή έως ανύπαρκτη πιθανότητα να έχουν ανιχνεύσιμο CMV-DNA (Zieman et al., 2014)

- Μοντέλα εκτίμησης κινδύνου TT-CMV (Seed et al., 2016: Η πιθανότητα μετάδοσης TT-CMV μέσω LR κυτταρικών παραγώγων αίματος είναι 1: 1.000.000)

- Νέα δεδομένα για αύξηση κινδύνου CVD, AZD και διαταραχών ανοσολογικής μνήμης από τον CMV

- Αδρανοποίηση και των μονάδων RBCs (Roback et al., 2014)

Το ερώτημα LR ή CMV (-)

τροποποιήθηκε πριν απαντηθεί, αλλά ταυτόχρονα ανέδειξε και το έλλειμμα τεκμηρίωσης υπέρ της μιας ή της άλλης πρακτικής

- Μπορεί να μην υπάρχουν, μέχρι σήμερα, αποδείξεις για τη μείωση του κινδύνου TT-CMV με την LR αλλά τρέχοντα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα παρέχουν πολύπλευρες ενδείξεις υπέρ αυτής

- Με τα φίλτρα τελευταίας γενιάς, ένα LR κυτταρικό παράγωγο με 1-5.000.000 WBCs, δυνητικά φιλοξενεί 100-5.000 ιούς CMV (1:1.000-10.000 WBCs) και αυτό σπάνια οδηγεί στην ανίχνευση CMV-DNA (Zieman et al., 2013)

- Ακόμα κι αν ο δότης είναι $CMV^{neg/neg}$, τα παράγωγα αίματος δεν πρέπει να λάβουν σήμανση ***CMV (-)*** ή ***CMV-ασφαλή***, αλλά «***χαμηλού κινδύνου για CMV»***

- Η επίπτωση της TT-CMV στις ομάδες υψηλού κινδύνου δεν είναι γνωστή, ειδικά σήμερα που η χημειοπροφύλαξη με Ganciclovir είναι ρουτίνα όπου απαιτείται

- Είναι άγνωστο, πώς επιδρούν οι συνθήκες επεξεργασίας, ο χρόνος συντήρησης ή η ακτινοβόληση των κυτταρικών παραγώγων στη δυνητική μολυσματικότητα του CMV

Πώς συνεχίζουμε;

- Στην καθημερινή πράξη, είναι πιο ρεαλιστικός ο όρος:

  κυτταρικά παράγωγα «χαμηλού κινδύνου για TT-CMV»
- Βέλτιστη εφαρμογή της λευκαφαίρεσης (προ φύλαξης και παρακλίνιας)
- Όπου υπάρχει δυνατότητα αδρανοποίησης PLTs και αιμοπεταλιαφαίρεσης τα οφέλη είναι πολλαπλά
- Εάν ο θεράπων ιατρός ζητήσει και CMV (-) κυτταρικά παράγωγα θα πρέπει να αναζητήσουμε ορολογικά $CMV^{neg/neg}$ δότη (δεν είναι πρακτικά εφικτό συνήθως για τους πολυμεταγγιζόμενους)
- Στο ΚΑ ΠΓΝΠ δεν έχουμε δεξαμενή δοτών CMV (-) ή γνωστών δοτών που βρίσκονται >1 έτος μακριά από την ορομετατροπή
- Η στρατηγική περιορισμού μεταγγίσεων έχει θέση και στη μείωση της επίπτωσης TT-CMV

Ευχαριστώ!