

RUTIN**C5-3 Epstein Barr-virusassocierad posttransplantations-
lymfoproliferativ sjukdom (EBV-PTLD) och EBV
reaktivering.****Innehållsansvarig:** Jan-Erik Johansson, överläkare, Sektionen för hematologi och koagulation**Godkänd av:** Martin Stenson, sektionschef**Denna rutin gäller för:** Sektionen för hematologi och koagulation

Revideringar i denna version

Ändrade beslutsgränser för start av pre-emptive behandling med rituximab pga. ny mätmetod och ny enhet (IU/ml).

Revisionshistoria

rev	Giltig från	Förändring	Författare
4	211213	Nytt namn på rutinen. Anpassning till senaste europeiska guidelines (ECIL-6)	Jan-Erik Johansson
3	201511	Inga ändringar är gjorda jämfört med föregående version.	Jan-Erik Johansson
2.1	201211	Uppdatering är gjord avseende provtagning och provsvar.	Jan-Erik Johansson
1.1	2009	Första utgåvan	Jan-Erik Johansson

Granskare

Krista Vaht, överläkare

Mikael Lisak överläkare

Innehåll

1. Bakgrund	1
2. Incidens	2
3. Riskfaktorer.....	2
4. Klinik	2
5. Diagnostik	2
6. Profylax.....	3
7. PCR-monitorering och pre-emptive behandling	3
8. Behandling.....	3
9. Referenser	4

1. Bakgrund

EBV är associerat med flera kliniska manifestationer efter *allogen* stamcellstransplantation (allo-SCT). Pga. att försvagade immunkompetenta cytotoxiska T-celler brister i sin övervakning av B-celler innehållande latent EBV tillåts dessa att proliferera vilket kan resultera i alltifrån polyklonal benign hyperplasi till aggressiva lymfom. PTLD används som samlingsnamn för hela panoramat men

RUTIN

C5-3 Epstein Barr-virusassocierad posttransplantations-lymfoproliferativ sjukdom (EBV-PTLD) och EBV-reakivering

följande mera specifik nomenklatur brukar användas: (i). *EBV-viremi*; Påvisande av EBV-DNA i blod eller serum hos symptomfri patient, (ii). *Primär EBV-infektion*; Påvisande av EBV hos tidigare seronegativ patient, (iii). *EBV-sjukdom*; lymfadenopati eller annan proliferation av lymfoid vävnad med eller utan feber *samt* påvisande av EBV-DNA. Begreppet EBV-lymfom brukar reserveras åt de fall där PAD visar lymfom. Över 80 % av PTLD-fallen är av B-cellsursprung. En minoritet (<20%) är EBV-negativa.

2. Incidens

I publicerade rapporter varierar incidensen av PTLD mellan 1-10 % och EBV reaktivering mellan 3-40 % beroende på förekomst av riskfaktorer (se nedan) och utifrån varierande definitioner. Risken är störst inom 2-4 månader efter transplantation och relativt ovanligt efter 1 år i frånvaro av kronisk GVHD.

3. Riskfaktorer

Risken att utveckla PTLD är starkt förknippad med graden av T-cellsdefekt. Störst risk föreligger i följande situationer: **(i)** orelaterad eller HLA-mismatchad donator **(ii)** T-cells-rening in vitro **(iii)** eller in vivo (användning av ATG eller andra antikroppar mot T-celler) samt vid **(iv)** navelsträngstransplantation. Ökad risk men något lägre än ovan: **(i)** diagnos SAA eller lymfom **(ii)** splenektomi före tx **(iii)** EBV-serologisk mismatch mellan patient och donator (främst om patienten är seronegativ). Risken ökar och riskperioden förlängs vid akut- respektive kronisk GVHD samt hos patienter som har EBV-reakivering inom 3 månader efter tx. Risken är extremt låg (< 0,5 %) i avsaknad av riskfaktorer (ej SAA/lymfom med matchad syskondonator).

4. Klinik

Varierande klinisk bild. Feber kan vara enda symptom med eller utan förstörade tonsiller och/eller halslymfkörtlar. I vissa fall debut i form av snabbt växande lymfkörtlar med eller utan hematologiska B-symptom. I princip kan alla organsystem drabbas (t.ex. CNS, benmärg, tarm eller lungor).

5. Diagnostik

EBV-serologi (IgG och IgM) skall tas på alla patienter/donatorer inför allo-SCT. PAD med EBV-färgning från lymfkörtel är obligat för fastställande av diagnosen EBV-lymfom. Remissen skall innehålla information om att det finns klinisk misstanke om EBV-relaterat lymfom. Man bör också fastställa nivån av EBV i helblod (totalblod) med PCR. I de fall där tumören ej är tillgänglig för biopsi (t.ex. i CNS) måste diagnosen baseras på förekomst av EBV med PCR i totalblod och i cerebrospinalvätska.

RUTIN

C5-3 Epstein Barr-virusassocierad posttransplantations-lymfoproliferativ sjukdom (EBV-PTLD) och EBV-reaktivering

6. Profylax

Det saknas evidens för profylaktisk effekt mot EBV-reaktivering/PTLD av antivirala läkemedel. Till patienter som bedöms ha extremt hög risk för PTLD kan på individuell indikation profylax med rituximab övervägas efter noggrann risk/nytta analys, där nackdelarna i form av hypogammaglobulinemi/ökad infektionskänslighet och försämrat svar på vaccination vägs in. Profylaktisk användning av virus-specifika T-celler är ett alternativ som kan övervägas vid tillgång till denna behandling.

7. PCR-monitorering och pre-emptive behandling

I analogi med principen för pre-emptive behandling av CMV-infektion för att förhindra CMV-sjukdom har samma hypotes förts fram för EBV. Avgörande skillnader i patogenesen mellan CMV-sjukdom och PTLD gör dock bedömningen om eventuell behandling mer komplicerad.

Rekommendation: EBV-nivån följs med kvantitativ PCR i totalblod för alla patienter (oavsett riskgrupp) som genomgått allo-SCT en gång/vecka under 3 månader och förlängning om kronisk GVHD, högrisk för PTLD eller reaktivering före dag 100. Provtagningsfrekvens vid förlängning individualiseras.

Rekommendation start av behandling:

- Behandling (se nedan) inleds direkt **vid ett värde $\geq \log_{10} 4$ IU/ml helblod eller två värden $\geq \log_{10} 3,7$ med 3-7 dagars mellanrum.**
- Behandling kan också övervägas vid snabbt stigande nivå ($>1 \log_{10}$) mellan två prover även vid nivå $< \log_{10} 3,7$. Om symptomfri patient tas ett extra prov inom 3-5 dagar men på patient med symptom (t.ex. oklar feber och/eller lymfkörtelförstoring) bör behandling övervägas direkt utan att invänta svar på kontrollprov.
- Noggrann klinisk undersökning görs vid behandlingsstart och datortomografi av buk/thorax/hals och ev. hjärna görs vid misstanke om PTLD.

8. Behandling

Den viktigaste initiala åtgärden vid misstänkt PTLD är att om möjligt *reducera pågående immunosuppression*. I övrigt rekommenderas:

Om symptomfri patient: monoterapi med rituximab (Mabthera 375 mg/m²) veckovis. I regel räcker 1-2 doser men antalet styrs av EBV-nivån i blod. Målsättning är negativ EBV-PCR.

Om patient har symptom (t.ex. feber \pm tonsillit): Monoterapi med 2-4 doser rituximab beroende på kliniskt svar och virusnivån i blod. Målsättning är negativ EBV-PCR och symptomfrihet.

Om säkerställt EBV-lymfom: individualiserad lymfombehandling styrd av PAD-svaret och den kliniska situationen och innefattar: **(i)** monoterapi med rituximab 4-8 doser beroende på behandlingssvar **(ii)** cytostatika + rituximab **(iii)** ev. tillägg av strålning

Vid behandlingssvikt och/eller situation då rituximab inte är lämpligt kan behandling med virusspecifika T-celler övervägas.

RUTIN**C5-3 Epstein Barr-virusassocierad posttransplantations-lymfoproliferativ sjukdom (EBV-PTLD) och EBV-reaktivering**

9. Referenser

DM Weinstock et al. Preemptive diagnosis and treatment of Epstein–Barr virus-associated post transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant: an approach in development. *Bone Marrow Transplantation* (2006) 37, 539–546.

H Omar et al. Targeted monitoring of patients at high risk of posttransplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction. *Transpl Infect Dis* 2009.

Tomblin et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1143-1238 (2009)

Styczynski et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines (2016)

H. Hakim et. al. Comparison of Various Blood Compartments and Reporting Units for the Detection and Quantification of Epstein-Barr Virus in Peripheral Blood. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, July 2007, p. 2151–2155

I Achmad et al. Preemptive Management of Epstein-Barr Virus Reactivation After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Transplantation* 2009;87: 1240–1245

Ru et al. Epstein–Barr virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: multifactorial impact on transplant outcomes. *Bone Marrow Transplantation* (2020) 55:1754–1762

Stocker et al. Pre-emptive rituximab treatment for Epstein–Barr virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a worthwhile strategy in high-risk recipients: a comparative study for immune recovery and clinical outcomes. *Bone Marrow Transplantation* (2020) 55:586–594