

Influence of non-CMV specific intravenous immunoglobulin on intravenous ganciclovir effectiveness in patients after allogeneic stem cell transplantation with CMV-disease

Mikhail Y. Drokov, Dmitry S. Tikhomirov, Larisa A. Kuzmina, Tatyana A. Tupoleva, Natalia N. Popova, Vera A. Vasilyeva, Ekaterina D. Mikhaltsova, Olga M. Koroleva, Darya S. Dubnyak, Anna A. Sidorova, Ekaterina V. Usikova, Zoya V. Konova, Anna A. Dmitrova, Tatyana V. Gaponova, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Mikhail Y. Drokov

E-mail: mdrokov@gmail.com

Introduction

Cytomegalovirus (CMV) reactivation is one of the main problems in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Use of non-CMV specific intravenous immunoglobulin (IVIG) is still controversial and mostly determined by protocols in every transplant center. Standard of care for CMV-disease is still ganciclovir at 10 mg/kg b.i.d. Here we report data about influence of non-CMV specific IVIG during ganciclovir treatment in allo-HSCT CMV+ patients.

Patients and methods

Thirty two patients with hematological malignancies transplanted in NRCH were included in this study. Detailed patients characteristics are listed in Table 1. All patients were CMV-positive by PCR (Amplisens EBV/CMV/HHV6-screen-FL", InterLabService, Russia) and required to start therapy with ganciclovir 10 mg/kg. Patients in IVIG group also received non-CMV specific IVIG during ganciclovir treatment with a median total dose 20 g (7.5-90 g.). Kaplan-Meier estimator was used to determine probability of achievement of CMV-negativity from the time of ganciclovir was started to CMV-negativity (by PCR) or last contact. The log rank test was used to compare differences between the

two groups. Fisher's exact test was used for 2x2 tables. P-value less than 0.05 was considered statistically significant

Results

Impact of IVIG in allo-HSCT patients on probability of achievement of CMV-negativity (by PCR) are shown in the Figure 1. As we can see there is no significant differences on the achievement of CMV-negativity (by PCR) in patients with/without IVIG during ganciclovir therapy.

Conclusion

The use of non-CMV specific immunoglobulins after allo-HSCT is still controversial. According to our data there is no difference between IVIG/no-IVIG groups during ganciclovir treatment. For our opinion use of IVIG, for CMV-disease treatment has not been yet proved. Anyway a large randomized trial is required to determine indications for therapy with IVIG in CMV disease after allo-HSCT.

Disclosures

No relevant conflicts reported.

Keywords

CMV, intravenous immunoglobulin, ganciclovir, allo-HSCT, PCR.

Table 1. Patients characteristics

| | Groups | | |
|-------------------------|--------------------|-----------------|---------|
| | Without IVIG(n=17) | With IVIG(n=15) | p-value |
| Age (median with range) | 31 (19-55) | 44 (40-49) | 0.331 |
| Sex | | | |
| Male | 8 | 7 | 0.99 |
| Female | 9 | 8 | |
| Diagnosis | | | 0.244 |
| LPD | 1 | 1 | |
| MDS | - | 3 | |
| MM | 1 | - | |
| MPN | - | 1 | |
| ALL | 5 | 6 | |
| AML | 9 | 4 | |
| CLL | 1 | - | |
| Disease status | | | 0.209 |
| CRI | 15 | 10 | |
| CR2+ | 2 | 5 | |

Table 1. Patients characteristics (continuation)

| | Groups | | |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|---------|
| | Without IVIG(n=17) | With IVIG(n=15) | p-value |
| Conditioning regimen | | | |
| MAC | 6 | 4 | 0.712 |
| RIC | 11 | 11 | |
| Donor type | | | |
| MMUD | 6 | 3 | 0.54 |
| MUD | 5 | 4 | |
| Haplo | 1 | 4 | |
| MRD | 5 | 4 | |
| Graft source | | | |
| BM | 9 | 10 | 0.491 |
| PBSC | 8 | 5 | |
| GVHD prophylaxis | | | |
| CSA+ATG+MTX+MMF | 8 | 6 | 0.76 |
| CSA+ATG+MMF+PT-CY | 6 | 7 | |
| PT-CY | 1 | - | |
| Alpha-/Beta- depletion | 1 | - | |
| CSA+MTX | 1 | 2 | |
| Graft failure | | | |
| Yes | 2 | 3 | 0.645 |
| No | 15 | 12 | |
| Acute GVHD | | | |
| Yes | 7 | 7 | 0.99 |
| No | 10 | 8 | |
| Chronic GVHD | | | |
| Yes | 5 | 6 | 0.712 |
| No | 2 | 9 | |

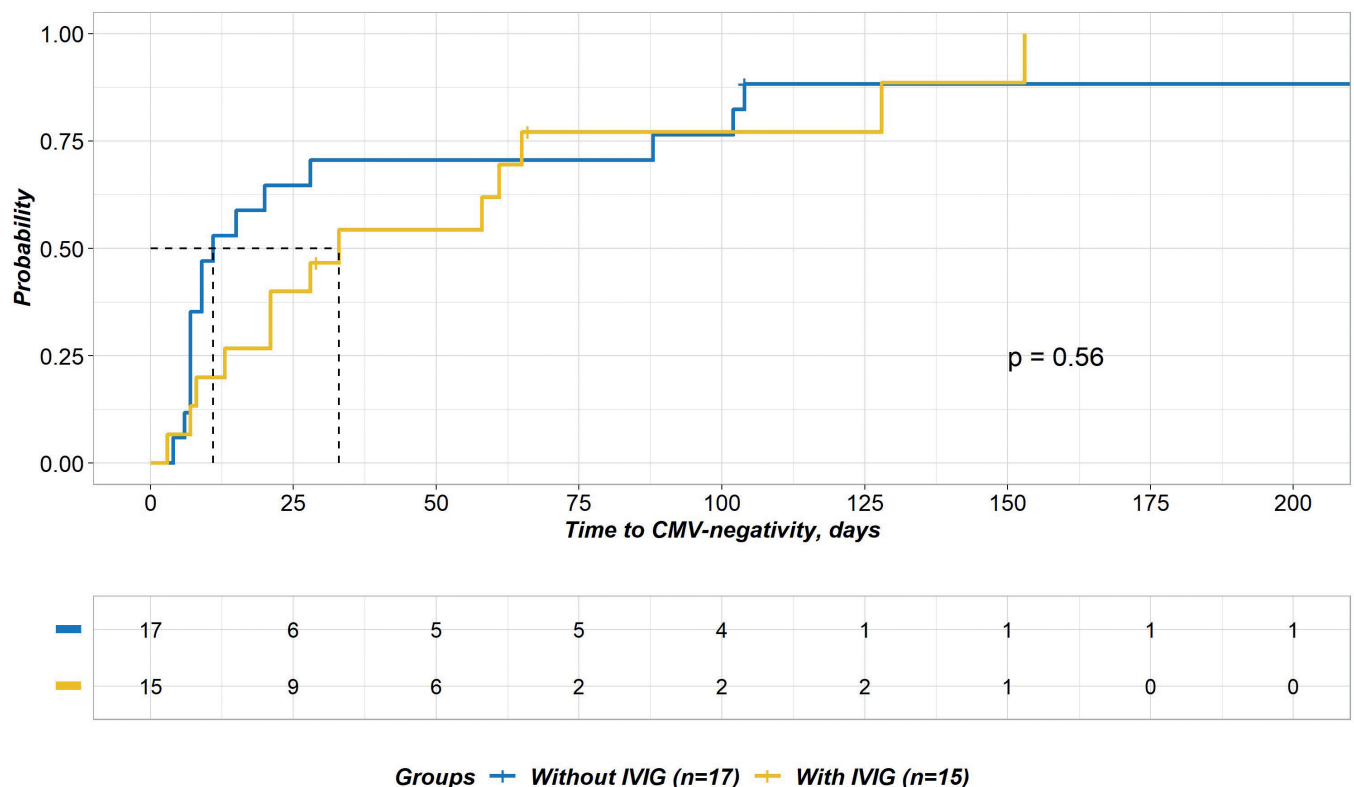


Figure 1. Time to CMV-negativity achievement depending on the therapy mode

Влияние внутривенных ЦМВ-неспецифичных иммуноглобулинов на эффективность лечения ганцикловиром у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в период реактивации ЦМВ

Михаил Ю. Дроков, Дмитрий С. Тихомиров, Лариса А. Кузьмина, Татьяна А. Туполева, Наталья Н. Попова, Вера А. Васильева, Екатерина Д. Михальцова, Ольга М. Королева, Дарья С. Дубняк, Анна А. Сидорова, Екатерина В. Усикова, Зоя В. Конова, Анна А. Дмитриева, Татьяна В. Гапонова, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

Введение

Реактивация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) остается одной из основных проблем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Использование ЦМВ-неспецифичных внутривенных иммуноглобулинов (ИГ) до сих пор вызывает споры и определяется, в большей степени, внутренними протоколами трансплантационного центра без четкой доказательной базы. Стандартом же лечения ЦМВ до сих пор остается ганцикловир в дозе 10 мг/кг/сут в течение 14 дней с дальнейшим переходом на профилактическую дозу. Здесь мы приводим данные о влиянии ИГ в период лечения пациентов после алло-ТГСК ганцикловиром в период реактивации ЦМВ-инфекции

Пациенты и методы

Тридцать два пациента с гемобластозами после алло-ТГСК были включены в исследование. Детальные характеристики представлены в Таблице 1. Все пациенты на момент включения в исследования были ЦМВ-позитивны (по данным ПЦР, «Амплиценс EBV/CMV/ HHV6-скрин-FL», Интерлабсервис, Россия), а также требовали начала терапии ганцикловиром в дозе 10 мг/кг/сут. Часть пациентов получили в/в ИГ. Медиана суммарной дозы за время лечения составила 20 г. (7,5-90 г.). Метод Каплан-Мейера был использован для оценки вероятности достижения ЦМВ-негативности (по данным ПЦР). Логранк тест был использован для сравнения различий между двумя группами. Для анализа таблиц 2x2 был использован точный тест Фишера. Р-значение ниже 0.05 считалось значимым.

Таблица 1. Характеристики пациентов

| | Группы | | |
|------------------------------|---------------|-------------|---------|
| | Без ИГ (n=17) | С ИГ (n=15) | p-value |
| Возраст (медиана с размахом) | 31(19-55) | 44(40-49) | 0.331 |
| Пол | | | |
| Муж. | 8 | 7 | 0.99 |
| Жен. | 9 | 8 | |
| Диагноз | | | 0.244 |
| ЛПЗ | 1 | 1 | |
| МДС | - | 3 | |
| ММ | 1 | - | |
| МПЗ | - | 1 | |
| ОЛЛ | 5 | 6 | |
| ОМЛ | 9 | 4 | |
| ХЛЛ | 1 | - | |
| Статус заболевания | | | 0.209 |
| ПР1 | 15 | 10 | |
| ПР2+ | 2 | 5 | |
| Режим кондиционирования | | | 0.712 |
| MAC | 6 | 4 | |
| RIC | 11 | 11 | |
| Тип донора | | | 0.54 |
| MMUD | 6 | 3 | |
| MUD | 5 | 4 | |
| Гапло | 1 | 4 | |
| MRD | 5 | 4 | |
| Источник трансплантата | | | 0.491 |
| КМ | 9 | 10 | |
| СКК | 8 | 5 | |

Таблица 1. Характеристики пациентов (продолжение)

| | Группы | | |
|---------------------------------|---------------|-------------|---------|
| | Без ИГ (n=17) | С ИГ (n=15) | p-value |
| Профилактика РТПХ | | | |
| CSA+ATG+MTX+MMF | 8 | 6 | 0.76 |
| CSA+ATG+MMF+PT-CY | 6 | 7 | |
| PT-CY | 1 | - | |
| Alpha-/Beta- деплеция | 1 | - | |
| CSA+MTX | 1 | 2 | |
| Отторжение трансплантата | | | |
| Да | 2 | 3 | 0.645 |
| Нет | 15 | 12 | |
| Острая РТПХ | | | |
| Да | 7 | 7 | 0.99 |
| Нет | 10 | 8 | |
| Хроническая РТПХ | | | |
| Да | 5 | 6 | 0.712 |
| Нет | 2 | 9 | |

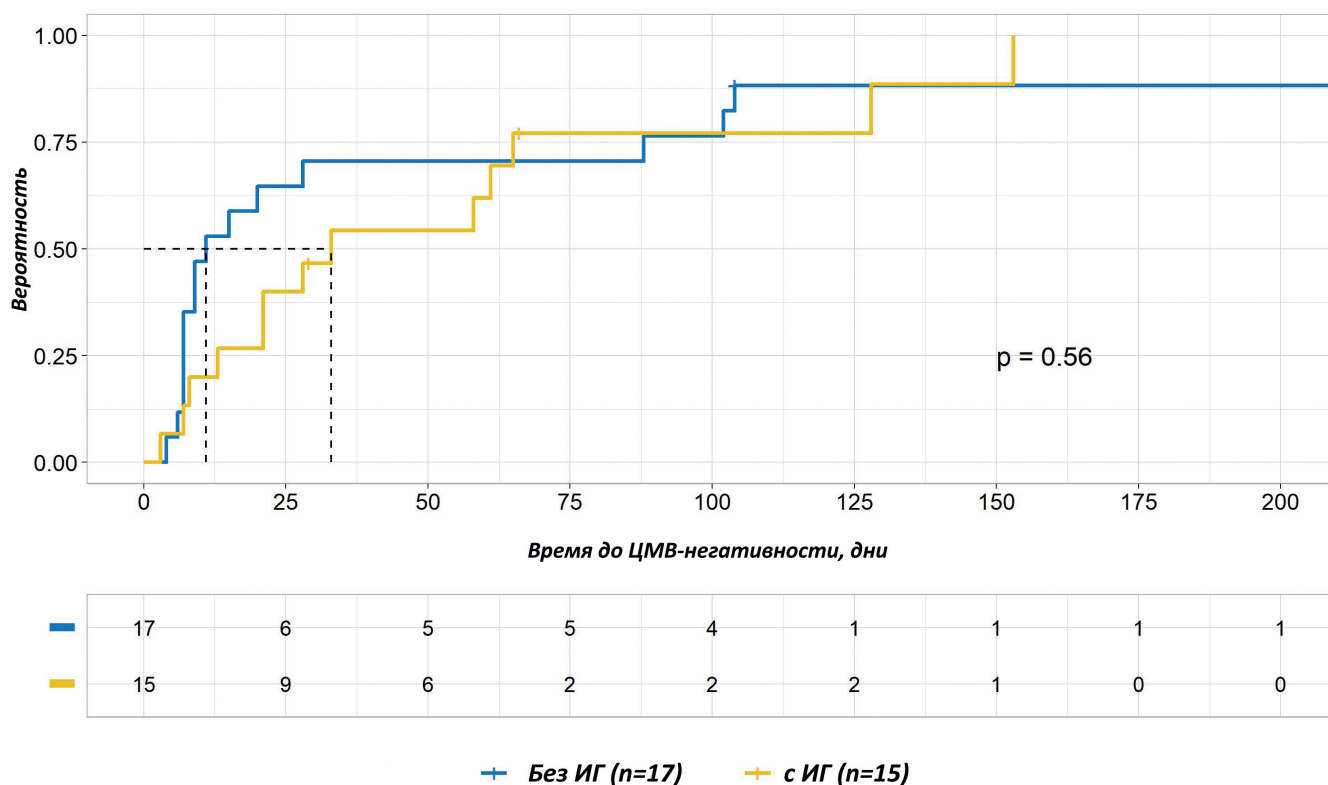


Рисунок 1. Время до достижения ПЦР-негативности в зависимости от использования внутривенных ЦМВ-неспецифических иммуноглобулинов

Результаты

Влияние ИГ на вероятность достижения ЦМВ-негативности (по данным ПЦР) у пациентов с алло-ТГСК показано на Рисунке 1. Как показано на рисунке различия между группами с/без введения ИГ в период терапии ганцикловиром были незначимы.

Заключение

Использование внутривенных ЦМВ-неспецифических иммуноглобулинов после алло-ТГСК до сих пор является спорной темой. Согласно нашим данным введение внутривенных ЦМВ-неспецифических иммуноглобули-

нов в период терапии ганцикловиром не оказывает должного влияния на эффективность терапии ЦМВ. Однако требуется проведение большого рандомизированного исследования чтобы окончательно определить влияние ЦМВ-неспецифических ИГ на эффективность лечения реактивации ЦМВ у больных после алло-ТГСК.

Конфликт интересов

Нет конфликта интересов.

Ключевые слова

ЦМВ, внутривенный иммуноглобулин, ганцикловир, алло-ТГСК, ПЦР.