

CAT
Critically Appraised Topic

Optimalisatie van virale diagnostiek na allogene stamceltransplantatie

Auteur: Pieter-Jan Briers
Supervisor: Dr. Reinoud Cartuyvels
Datum: 20/06/2023

CLINICAL BOTTOM LINE

Allogene stamceltransplantatie (alloSCT) biedt een potentieel levensreddende therapeutische optie voor diverse aandoeningen waaronder bepaalde hematologische maligniteiten. Het conditioneringsregime en de immunosuppressieve medicatie die gebruikt worden bij een alloSCT, zorgen voor een lange periode van immuun suppressie waardoor infectieuze complicaties kunnen optreden. Zo zijn infecties de doodsoorzaak bij ongeveer 20% van de patiënten na alloSCT. De preventie en de behandeling van infectieuze complicaties vormt een belangrijk onderdeel van de behandeling van alloSCT patiënten.

Het doel van deze critically appraised topic is om door middel van een literatuuronderzoek de verwekkers van de meest frequente virale infecties na alloSCT in kaart te brengen om vervolgens tot een screeningsbeleid te komen. Het voorgestelde screeningsbeleid voor het Jessa ziekenhuis, bestaat uit drie onderdelen. Ten eerste zijn er virussen waarvoor patiënten systematisch gescreend worden. Concreet zal er voor alle alloSCT recipiënten een wekelijkse screening op bloed gebeuren voor het adenovirus en het Epstein-Barr virus. Voor het cytomegalovirus en *Toxoplasma gondii* zal er een wekelijkse screening gebeuren bij patiënten die geen profylaxe met respectievelijk letermovir en trimethoprim-sulfamethoxazole krijgen. Ten tweede zijn er patiënten waarbij er bijkomende diagnostiek moet gebeuren op basis van de symptomatologie. De derde situatie betreft de opvolging van patiënten met een bewezen infectie of de opvolging van patiënten onder antivirale therapie. In deze groep bevinden zich patiënten met een chronische hepatitis C infectie, patiënten die antivirale therapie krijgen voor hepatitis B en patiënten die opgevolgd moeten worden omwille van een bewezen adenovirus of een bewezen Epstein-Barr virus infectie.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

De preventie en de behandeling van infectieuze complicaties vormt een belangrijk onderdeel van de behandeling van alloSCT patiënten. In het Jessa ziekenhuis zijn er protocollen voorhanden ter behandeling van bacteriële infecties bij neutropene en immuun gecompromitteerde patiënten. Daarnaast volgt het Jessa ziekenhuis de diagnostische criteria van de EORTC/MSG ter diagnose van invasieve pulmonale aspergillose en zijn er richtlijnen in verband met antifungale profylaxe na alloSCT. Omwille van het plethora aan potentiële virale pathogenen, met elk hun verschillende transmissieroutes, klinische manifestaties en therapeutische opties, is het zeer moeilijk om tot een algemeen beleid te komen ter preventie van virale infecties na alloSCT. Momenteel wordt er in het Jessa ziekenhuis systematisch gescreend naar het cytomegalovirus indien er geen letermovir profylaxe gegeven wordt. Voor het Epstein-Barr virus en *Toxoplasma gondii* wordt er diagnostiek verricht indien er een klinisch vermoeden is van een infectie. Er gebeurt geen systematische screening naar het adenovirus. Op dit ogenblik ontbreekt een eenduidig protocol dat stelt voor welke virussen diagnostiek noodzakelijk is, gedurende welke periode en met welke frequentie de diagnostiek dient te gebeuren. Tot slot, is er geen duidelijke afbakening van de groep van patiënten met een verhoogd of een verlengd risico op virale infecties na alloSCT. Een algemeen diagnostisch protocol voor virussen na alloSCT kan meer duidelijkheid scheppen en bijdragen tot een betere kwaliteit van zorg .

Daarnaast is er sinds 01/03/2023 RIZIV-terugbetaling voor het opsporen van infectieuze agentia in het bloed via moleculaire amplificatie bij allogene stamceltransplantatie patiënten, hetgeen meer financiële ademruimte geeft om een diagnostisch protocol te implementeren. Bovendien is het door de verdere

uitbouw van het laboratorium voor moleculaire diagnostiek mogelijk geworden om meer virussen in huis te analyseren en om aan syndroom gebaseerde diagnostiek te doen. Deze CAT biedt een literatuuroverzicht van de meest frequente virale verwekkers na allogene SCT met als doel om een praktisch en economisch haalbare diagnostische leidraad op te stellen.

QUESTION(S)

- 1) *Welke zijn de meest voorkomende virale infecties na allogene stamceltransplantatie?*
- 2) *Voor welke virussen wordt systematische screening na allogene stamceltransplantatie aanbevolen?*
- 3) *Wat is een praktisch en financieel haalbare diagnostische leidraad voor het Jessa ziekenhuis?*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1. Donnell Thomas E, Harry L, Lochte J, Wan Ching Lu, Ferrebee J. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257(11):491–6.
2. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Current Oncology.* 2019;26(3):187–91.
3. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2009;15(10):1143–238.
4. Jones JA, Qazilbash MH, Shih YCT, Cantor SB, Cooksley CD, Elting LS. In-hospital complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoid malignancies: Clinical and economic outcomes from the nationwide inpatient sample. *Cancer.* 2008 Mar 1;112(5):1096–105.
5. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Vol. 22, *Journal of Infection and Chemotherapy.* Elsevier B.V.; 2016. p. 505–14.
6. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: An overview of infection risks and epidemiology. Vol. 24, *Infectious Disease Clinics of North America.* 2010. p. 257–72.
7. Ogonek J, Juric MK, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Vol. 7, *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media S.A.; 2016.
8. Akhmedov M. Infectious complications in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Review of transplant-related risk factors and current state of prophylaxis. Vol. 35, *Clinical Transplantation.* Blackwell Publishing Ltd; 2021.
9. Espinoza JL, Wadasaki Y, Takami A. Infection complications in hematopoietic stem cells transplant recipients: Do genetics really matter? Vol. 9, *Frontiers in Microbiology.* Frontiers Media S.A.; 2018.
10. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: Summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2018 Dec 1;73(12):3221–30.
11. Peter Donnelly J, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clinical Infectious Diseases.* 2020 Sep 15;71(6):1367–76.
12. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: Guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(10):757–70.
13. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Vol. 19, *The Lancet Infectious Diseases.* Lancet Publishing Group; 2019. p. e260–72.
14. van Bömmel F, Berg T, Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Review Lancet Infect Dis [Internet].* 2016;16. Available from: www.kobe.fr/ecil
15. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European conference on infections in leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. Vol. 56, *Clinical Infectious Diseases.* 2013. p. 258–66.
16. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):441–62.

17. Jalal H, Bibby DF, Tang JW, Bennett J, Kyriakou C, Peggs K, et al. First reported outbreak of diarrhea due to adenovirus infection in a hematology unit for adults. *J Clin Microbiol*. 2005 Jun;43(6):2575–80.
18. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: Summary of ECIL-4 (2011). Vol. 14, *Transplant Infectious Disease*. 2012. p. 555–63.
19. Lion T, Baumgartinger R, Watzinger F, Matthes-Martin S, Suda M, Preuner S, et al. Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):1114–20.
20. Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, Mikulska M, Styczynski J, Wynn R, et al. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: State-of-the-art and real-life current approach: A position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. Vol. 28, *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
21. Lion T, Kosulin K, Landlinger C, Rauch M, Preuner S, Jugovic D, et al. Monitoring of adenovirus load in stool by real-time PCR permits early detection of impending invasive infection in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2010;24(4):706–14.
22. Boeckh M. Complications, Diagnosis, Management, and Prevention of CMV Infections: Current and Future. *Hematology* [Internet]. 2011;305–9. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2011/1/305/1494866/bep00111000305.pdf>
23. Jang EY, Park SY, Lee EJ, Song EH, Chong YP, Lee SO, et al. Diagnostic performance of the cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay in patients with CMV gastrointestinal disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Jun 15;48(12).
24. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, et al. Efficacy of a Viral Load-Based, Risk-Adapted, Preemptive Treatment Strategy for Prevention of Cytomegalovirus Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012 Nov;18(11):1687–99.
25. Ljungman P, Brand R, Hoek J, de La Camara R, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: A study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Aug 15;59(4):473–81.
26. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2017 Dec 21;377(25):2433–44.
27. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, et al. A mortality analysis of letermovir prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Apr 15;70(8):1525–33.
28. Styczynski J, Van Der Velden W, Fox CP, Engelhard D, De La Camara R, Cordonnier C, 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. Vol. 101, *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation; 2016. p. 803–11.
29. Styczynski J, Gil L, Tridello G, Ljungman P, Donnelly JP, van der Velden W, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: A study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 Sep 15;57(6):794–802.
30. Dadwal SS. Herpes Virus Infections Other than Cytomegalovirus in the Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Vol. 33, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 467–84.
31. Meyers JD, Flournoy N, Donnell Thomas E. Infection with Herpes Simplex Virus and Cell-Mediated Immunity after Marrow Transplant. *J Infect Dis* [Internet]. 1980;142(3):338–46. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/>
32. Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Yoshikawa T, Wang L, Takayama-Ito M, et al. Association of the emergence of acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1 with prognosis in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Journal of Infectious Diseases*. 2017 Mar 15;215(6):865–73.
33. Ketterer N, Espinouse D, Chomarat M, Dumontet C, Moullet I, Rieux C, et al. Infections following Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation for Lymphoproliferative Malignancies: Etiology and Potential Risk Factors. *Am J Med*. 1999;106:191–7.
34. Atkinson K, Meyers J, Storb R, Prentice R, Thomas Donnell E. Varicella zoster virus infection after marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *Transplantation*. 1980;29(1):47–50.
35. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* [Internet]. 2006;107(5):1800–5. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/107/5/1800/469063/zh800506001800.pdf>
36. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, DiLuca D, et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. Vol. 159, *Archives of Virology*. Springer-Verlag Wien; 2014. p. 863–70.

37. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, de La Camara R, Crocchiolo R, Einsele H, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. Vol. 104, *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation; 2019. p. 2155–63.
38. Ogata M, Oshima K, Ikebe T, Takano K, Kanamori H, Kondo T, et al. Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Nov 1;52(11):1563–70.
39. Tanaka-Taya K, Sashihara J, Kurahashi H, Amo K, Miyagawa H, Kondo K, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J Med Virol*. 2004 Jul;73(3):465–73.
40. Nacheva EP, Ward KN, Brazma D, Virgili A, Howard J, Hoe NL, et al. Human herpesvirus 6 integrates within telomeric regions as evidenced by five different chromosomal sites. *J Med Virol*. 2008 Nov;80(11):1952–8.
41. Pantry SN, Medveczky PG. Latency, integration, and reactivation of human herpesvirus-6. *Viruses*. 2017 Jul 24;9(7).
42. Hill JA, Magaret AS, Hall-Sedlak R, Mikhaylova A, Huang ML, Sandmaier BM, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation using donors or recipients with inherited chromosomally integrated HHV-6. *Blood*. 2017 Aug 24;130(8):1062–9.
43. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiol Spectr*. 2016 May 6;4(3).
44. Cesaro S, Tridello G, van der Werf S, Bader P, Sociè G, Ljungman P, et al. Incidence and outcome of Kaposi sarcoma after hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis and a review of the literature, on behalf of infectious diseases working party of EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Jan 1;55(1):110–6.
45. Mikulska M, Balletto E, Mularoni A. Human herpesvirus 8 and Kaposi sarcoma: how should we screen and manage the transplant recipient? Vol. 34, *Current opinion in infectious diseases*. NLM (Medline); 2021. p. 646–53.
46. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jun 7;4.
47. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet*. 2015;386(10003):1546–55.
48. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B Virus Reactivation following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Sep;15(9):1049–59.
49. Locasciulli A, Alberti A, Bandini G, Polchi P, Arcese W, Alessandrino P, et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation From HBsAg+ Donors: A Multicenter Study From the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* [Internet]. 1995;86(8):3236–40. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/86/8/3236/622147/3236.pdf>
50. Hui CK, Sun J, Au WY, Lie AKW, Yueng YH, Zhang HY, et al. Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol*. 2005 Jun;42(6):813–9.
51. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *The Lancet* [Internet]. 2011;378:73–85. Available from: www.thelancet.com
52. World Health Organization. Hepatitis C. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (accessed Feb 14, 2023).
53. Torres HA, Chong PP, de Lima M, Friedman MS, Giralt S, Hammond SP, et al. Hepatitis C Virus Infection among Hematopoietic Cell Transplant Donors and Recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015 Nov 1;21(11):1870–82.
54. Peffault de Latour R, Asselah T, Lévy V, Scieux C, Devergie A, Ribaud P, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Oct;36(8):709–13.
55. Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges. *Gastroenterology*. 2019 Jan 1;156(2):431–45.
56. Luyten J, Beutels P. Costing Infectious Disease Outbreaks for Economic Evaluation A Review for Hepatitis A. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(5):379–89.
57. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet* [Internet]. 2012;379:2477–88. Available from: www.thelancet.com
58. Hogema BM, Molier M, Sjerps M, de Waal M, van Swieten P, van de Laar T, et al. Incidence and duration of hepatitis e virus infection in Dutch blood donors. *Transfusion (Paris)*. 2016 Mar 1;56(3):722–8.
59. Pochon C, Voigt S. Respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Front Microbiol*. 2019;9(JAN).
60. Fontana L, Strasfeld L. Respiratory Virus Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. Vol. 33, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 523–44.

61. Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2008 Nov;143(4):455–67.
62. Ljungman P, Ward KN, Crooks B, Parker A, Martino R, Shaw PJ, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2001;28:479–84. Available from: www.nature.com/bmt
63. Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: Summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transplant Infectious Disease.* 2013 Jun;15(3):219–32.
64. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, Tridello G, Aguado B, Zahrani M al, et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia.* 2021 Oct 1;35(10):2885–94.
65. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, Hirsch HH, von Lilienfeld-Toal M, Cordonnier C, et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). Vol. 36, *Leukemia.* Springer Nature; 2022. p. 1467–80.
66. Costa JS, Ferreira E, Leal R, Bota N, Romãozinho C, Sousa V, et al. Polyomavirus Nephropathy: Ten-Year Experience. *Transplant Proc.* 2017 May 1;49(4):803–8.
67. Cesaro S, Dalianis T, Rinaldo CH, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2018 Jan 1;73(1):12–21.
68. Lunde LE, Dasaraju S, Cao Q, Cohn CS, Reding M, Bejanyan N, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Nov 1;50(11):1432–7.
69. Gilis L, Morisset S, Billaud G, Ducastelle-Leprêtre S, Labussière-Wallet H, Nicolini FE, et al. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014 May 1;49(5):664–70.
70. LCI richtlijnen Toxoplasmose: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/toxoplasmose> (accessed APR 7 2023).
71. Flegel J, Prandota J, Sovičková M, Israili ZH. Toxoplasmosis - A global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries. *PLoS One.* 2014 Mar 24;9(3).
72. Aerts R, Mercier T, Beckers M, Schoemans H, Lagrou K, Maertens J. Toxoplasmosis after allogeneic haematopoietic cell transplantation: experience using a PCR-guided pre-emptive approach. *Clinical Microbiology and Infection.* 2022 Mar 1;28(3):440–5.
73. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. Vol. 71, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* Oxford University Press; 2016. p. 2397–404.
74. Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG. Toxoplasma prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: A review of the literature and recommendations. Vol. 28, *Current Opinion in Infectious Diseases.* Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 283–92.
75. Perchetti GA, Biernacki MA, Xie H, Castor J, Joncas-Schronce L, Ueda Oshima M, et al. Cytomegalovirus breakthrough and resistance during letermovir prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.* 2023;

1. Inleiding

Hematopoëtische stamcel transplantatie (SCT) werd voor het eerst uitgetest door E. Donnell Thomas in 1957 als een nieuwe behandeling voor kanker (1). Hoewel de eerste pogingen faalden is de procedure sindsdien sterk geëvolueerd en worden er vandaag wereldwijd meer dan 50 000 SCT uitgevoerd op jaarbasis (2).

SCT biedt een potentieel levensreddende therapeutische optie voor een breed gamma van aandoeningen waaronder hematologische maligniteiten zoals multiple myeloma, lymfomen, acute leukemieën, myelodysplastisch syndroom en myeloproliferatieve aandoeningen. In bepaalde gevallen wordt allogene SCT (alloSCT) aangewend om vaste tumoren te behandelen zoals kiemceltumoren, neuroblastoma, Ewing sarcoma en meduloblastoma. Daarnaast wordt alloSCT gebruikt om niet tumorale aandoeningen te behandelen zoals onder andere aplastische anemie, sikkelcelanemie, transfusie afhankelijke thalassemie, erfelijke immundeficiënties en bepaalde metabole aandoeningen (2).

Er bestaan verschillende vormen van SCT, die grofweg kunnen geclassificeerd worden op basis van de bron van de cellen (perifeer bloed, beenmerg of navelstrengbloed) en de relatie tussen donor en recipiënt (autoloog, allogeen, gerelateerd of niet gerelateerd). Bij autologe SCT worden stamcellen afgenomen van de recipiënt en gecryopreserveerd om na hoge dosis chemotherapie met of zonder radiotherapie aan dezelfde patiënt toegediend te worden. Dit wordt uitgevoerd om een snellere recuperatie van de beenmergplasie te verkrijgen die onvermijdelijk veroorzaakt wordt door de antitumorale therapie. Bij alloSCT worden stamcellen afgenomen van een donor om vervolgens toegediend te worden aan een andere persoon, de recipiënt genaamd. Het doel van deze toediening is tweevoudig. Net zoals bij autologe SCT zorgt een alloSCT voor een snellere recuperatie van de beenmergplasie na antitumorale therapie. Een bijkomend effect is dat de toegediende immuuncellen de residuele tumorcellen als lichaamsvreemd gaan herkennen en een graft versus tumor effect gaan veroorzaken (3).

In de periode van beenmergplasie is er een verhoogd risico op (infectieuze) complicaties die een significante morbiditeit, mortaliteit en kost met zich meebrengen. Zo zijn infecties na SCT de doodsoorzaak bij 8% van de autologe en 17% tot 20% van de alloSCT patiënten (3,4). Indien er geen immunosuppressieve medicatie gebruikt wordt, is het infectierisico na autologe SCT vooral gerelateerd aan neutropenie, mucositis en katheter gebruik, terwijl het infectierisico na allogene SCT multifactorieel is, waarbij naast bovenstaande risico's ook de reconstitutie van een nieuw immuunsysteem, het gebruik van immunosuppressieve medicatie, het conditioneringsregime en graft versus host disease (GvHD) onafhankelijke risicofactoren zijn voor infectieuze complicaties (5). In deze CAT zullen enkel de infectieuze complicaties na allogene SCT besproken worden.

Bij allogene SCT is het risico op infectieuze complicaties gerelateerd aan de graad van immuunreconstitutie die typisch in drie fases opgedeeld wordt:

- 1) De "pre-engraftment" fase die start vanaf de stamcel toediening en tot ongeveer 30 dagen na de stamcel infusie duurt (tot engraftment).
- 2) De vroege "post-engraftment" fase die start vanaf de engraftment tot ongeveer 100 dagen na transplantatie.
- 3) De late "post-engraftment" fase die ongeveer 100 dagen na transplantatie start (3,6).

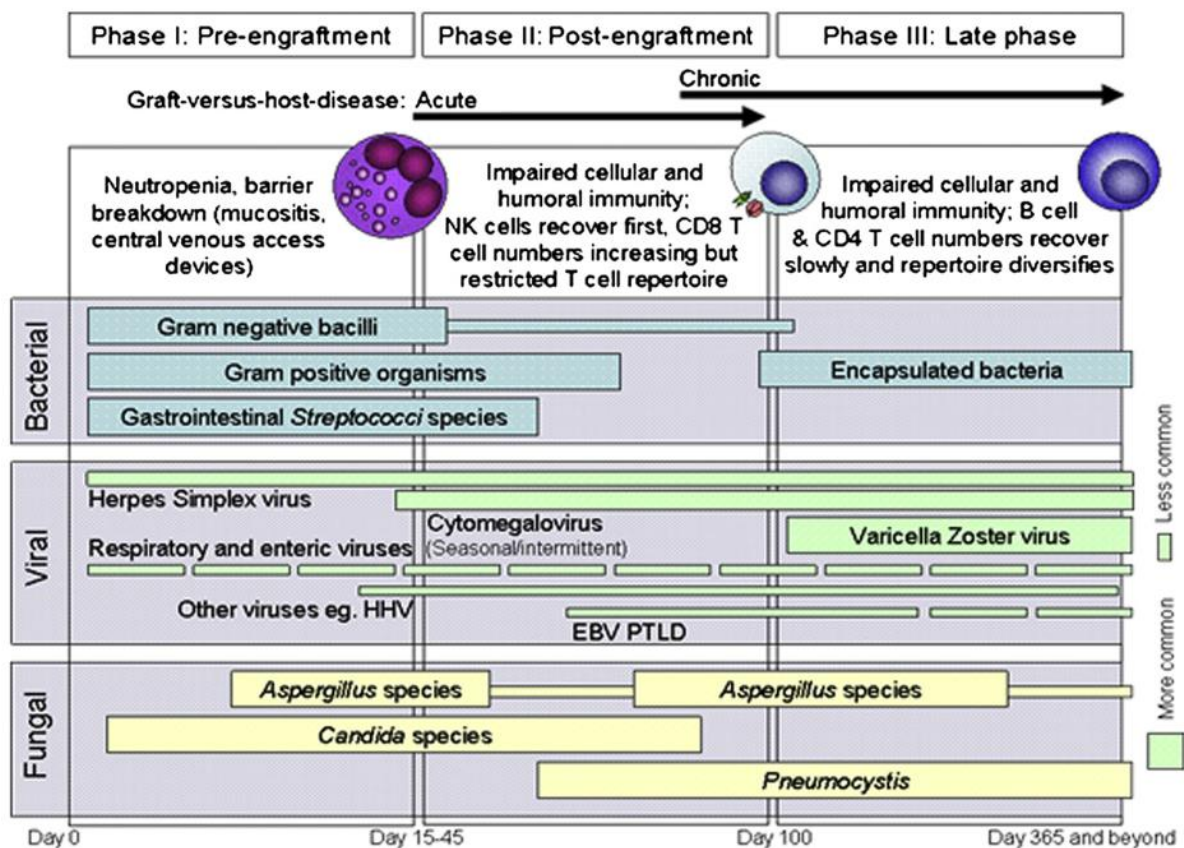
In de "pre-engraftment" fase wordt het infectierisico vooral veroorzaakt door de pancytopenie en de mucosale schade volgend op het conditioneringsregime. Een bijkomend risico is het gebruik van intravasculaire katheters. In deze fase is het beleid gelijkaardig aan dat voor neutropene patiënten na chemotherapie, waarbij infecties hoofzakelijk veroorzaakt worden door bacteriën. Daarnaast kunnen infecties met gisten en re-activatie van herpes simplex virus voorkomen (5).

In de vroege "post-engraftment" fase zijn de myeloïde cellijnen reeds gerecupereerd. De recuperatie van de lymfoïde cellen en de daarmee geassocieerde cellulaire en humorale immuniteit duurt veel

langer. Deze recuperatie is verschillend voor de verschillende lymfocyt subtypes en het duurt maanden tot jaren vooraleer volledig herstel van immuniteit bekomen wordt (7). In deze fase is het risico op infecties te wijten aan de onvolledige adaptieve immuniteit, GvHD en in mindere mate aan katheter gerelateerde bloedstroom infecties. De meest voorkomende verwekkers zijn gastro-intestinale bacteriën (vooral in de aanwezigheid van gastro-intestinale GvHD), adenovirus, BK polyomavirus, respiratoire virussen, *Pneumocystis jirovecii*, *Candida* spp en *Aspergillus* spp (8).

Tijdens de late “post-engraftment” fase is het risico op infectieuze complicaties vooral geassocieerd aan de immunosuppressieve therapie ter behandeling van chronische GvHD en aan de nog onvolledige reconstitutie van de cellulaire en humorale immuniteit. Infecties met omkapselde bacteriën, invasieve schimmelinfecties, EBV-gerelateerde post-transplant lymfoproliferatieve aandoeningen (PTLD) en cytomegalovirus (CMV) re-activatie behoren tot de meest frequente infectieuze complicaties gedurende deze fase (9). Figuur 1 geeft een goed overzicht van de drie fases met hun bijhorende infectieuze verwekkers.

Figuur 1: Fases van opportunistische infecties na allogene stamcel transplantatie (3).



De preventie en behandeling van infectieuze complicaties vormt een belangrijk onderdeel van de behandeling van alloSCT patiënten. In de meeste Belgische ziekenhuizen zijn er protocollen voorhanden ter behandeling van bacteriële infecties bij neutropene en immuun gecompromitteerde patiënten. Daarnaast volgen de meeste ziekenhuizen de diagnostische criteria van de EORTC/MSG ter diagnose van invasieve pulmonale aspergillose en zijn er duidelijke richtlijnen in verband met antifungale profylaxe na alloSCT (10,11). Omwille van het plethora aan potentiële virale pathogenen, met elk hun verschillende transmissieroutes, klinische manifestaties en therapeutische opties, is het zeer moeilijk om tot een algemeen beleid te komen ter preventie van virale infecties na alloSCT. Er zijn wel verschillende richtlijnen voorhanden ter preventie van één virus of een groep van virussen, maar een uitgebreid advies met betrekking tot screening en preventie van virale verwekkers na alloSCT is niet beschikbaar (12–15). Bovendien is het door de implementatie van moleculaire diagnostiek in de meeste laboratoria mogelijk geworden om te screenen voor een groep van virale pathogenen. Deze CAT biedt een literatuuroverzicht van de meest frequente virale verwekkers na alloSCT om uiteindelijk tot een praktisch en economisch haalbaar screeningsbeleid te komen.

2. Virale verwekkers na allogene SCT

2.1 Adenovirus

De klinische manifestaties van humaan adenovirus (HAdV) infecties zijn bovenste luchtweginfecties, gastro-enteritis of (kerato-)conjunctivitis. Sporadisch worden ernstigere ziektebeelden waargenomen zoals encefalitis, myocarditis en pneumonie. Bij immuun gecompromitteerde patiënten kan HAdV systemische infecties en lethale orgaanschade veroorzaken (16).

Bij alloSCT patiënten kunnen HAdV infecties enerzijds ontstaan door een *de novo* besmetting. Dit kan via aerosol, feco-orale transmissie, besmette oppervlakten of voorwerpen en via de donor. Anderzijds kan een infectie ontstaan door re-activatie van endogeen HAdV (16). Transmissie via besmette oppervlakten heeft in het verleden geleid tot nosocomiale uitbraken in hematologie-oncologie afdelingen (17). Toch is endogene re-activatie van persistent aanwezig HAdV veruit de meest voorkomende oorzaak van HAdV infecties bij immuun gecompromitteerde patiënten (16).

HAdV komt meer voor op jonge leeftijd. Dit geldt ook voor HAdV infecties na SCT waar de incidentie van DNAemie bij kinderen tussen 6% en 28% ligt terwijl die bij volwassenen tussen 0% en 6% ligt, afhankelijk van onder andere de mate van T-cel depletie en de leeftijd (18). HAdV-gerelateerde ziekte komt meestal voor 2 tot 3 maand na SCT. Screening studies in de pediatrische setting toonden aan dat het eerste positieve screeningstaal na SCT viel tussen dag 12 en dag 44 (19).

In de richtlijnen van de European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) wordt systematisch screenen naar adenovirus in bloed niet aanbevolen voor standaard risicopatiënten zoals patiënten die een HLA-identieke familiale transplant kregen. Wekelijks screenen wordt wel aanbevolen voor patiënten met één risicofactor uit Tabel 1 (18). Daarentegen wordt in een position statement van de Infectious Diseases Working Party en de European Society of Blood and Marrow Transplantation aanbevolen om alle patiënten wekelijks te screenen op bloed tot herstel van de CD3+ T-cel telling boven de 300/μL en/of het stoppen van de immunosuppressieve therapie (20). Het screenen heeft als doel om preëemptieve therapie met cidofovir op te starten. Er is immers aangetoond dat het therapie succes gecorreleerd is aan een vroege start van de behandeling (20). Er wordt aanbevolen om ten minste 1x/week met een kwantitatieve Polymerase Chain Reaction (qPCR) de virale lading in perifeer bloed te bepalen, waarbij de aanbevelingen in verband met de screeningsperiode vaag blijven: “de duur moet aangepast worden aan de risicofactoren en de graad van immuun reconstitutie”. Gedurende een actieve infectie wordt aanbevolen om 2x/week te screenen om de virale lading op te volgen (18).

Tabel 1: Risicofactoren voor adenovirus na allogene SCT.

Volwassenen	Kinderen
Haploidentieke donor	Haploidentieke donor
Ongelateerde navelstrengbloed donor	Ongelateerde navelstrengbloed donor
Graad III-IV GvHD	Graad III-IV GvHD
Lymfopenie (<200 cellen/μL)	Lymfopenie (<200 cellen/μL)
Behandeling met alemtuzumab	<i>In vivo</i> of <i>ex vivo</i> T-cel depletie

Recent onderzoek in de pediatrische populatie toont aan dat er een plaats is voor screening van sequentiële stoelgangstalen. Dit onderzoek demonstreert dat een invasieve HAdV infectie bijna altijd vooraf gegaan wordt door een expansie van het virus in de gastro-intestinale (GI) tractus, waarbij snel stijgende HAdV kopie nummers in sequentiële stoelgangstalen, die uiteindelijk de drempelwaarde van 1 miljoen kopieën/gram stoelgang overschrijden, correleren met een hoog risico op een invasieve of een gedissemineerde infectie (21). Ondanks deze bevindingen is er nog onvoldoende evidentie om systematische screening op stoelgang aan te bevelen (20).

2.2 Cytomegalovirus

Vroeger kwam CMV ziekte voor bij 10%-40% van de patiënten die een SCT ondergingen, meestal onder de vorm van een pneumonie, en was dit geassocieerd met een hoge mortaliteit ongeveer 70% (13). Momenteel is de incidentie sterk teruggedrongen door de introductie van antivirale, preëemptieve therapie. De geschatte incidentie van CMV ziekte in de vroege (voor 100 dagen) en de late (na 100 dagen) post transplantatie periode in CMV seropositieve recipiënten ligt respectievelijk rond de 5% en 15% (22). Door de gedaalde incidentie van een pneumonie is een GI-infectie de meest voorkomende klinische uiting van een CMV infectie na SCT geworden. Deze GI manifestaties zouden gemist kunnen worden door screening op bloed zoals is aangetoond voor screening met de pp65 antigen assay en in mindere mate met een PCR assay (23,24). In zeldzame gevallen kan CMV retinitis of encefalitis veroorzaken bij alloSCT patiënten (22).

Re-activatie van latent aanwezig cytomegalovirus (CMV) vanuit de T-lymfocyten van de donor of de recipiënt is de hoofdoorzaak van CMV infecties na alloSCT. Daarom wordt er geopteerd om CMV seronegatieve donoren te gebruiken voor een CMV seronegatieve patiënt wat gerelateerd is aan een verminderde non-relapse mortaliteit (25). Anderzijds, is het gebruik van seronegatieve donoren voor seropositieve patiënten gerelateerd aan verschillende negatieve effecten waaronder een verminderde overleving (25). Om een goede matching tussen de donor en de patiënt mogelijk te maken wordt pre-transplant screening naar anti-CMV IgG van de donor en de patiënt aanbevolen (13).

De ECIL heeft richtlijnen gepubliceerd specifiek voor CMV infecties na SCT waarin aanbevolen wordt om minimaal 1x/week te screenen in bloed (volbloed of plasma) met een qPCR test gedurende minstens de eerste 100 dagen na transplantatie en langer voor bepaalde patiëntengroepen. Dit wordt gedaan om preëemptieve therapie met (val)gancyclovir of foscarnet mogelijk te maken en de respons hierop op te volgen. De screening gebeurt best met een commercieel beschikbare test omdat deze minder intra- en intertest variabiliteit vertonen t.o.v. in huis ontwikkelde testen. Bovendien wordt aanbevolen om voor een welbepaalde patiënt telkens dezelfde DNA extractiemethode, assay en staaltype te gebruiken. De bekomen DNA lading na qPCR wordt best genormaliseerd naar de WHO internationale standaard en gerapporteerd als internationale eenheden (IU) per mL om intertest variabiliteit te verminderen. Er wordt geen aanbeveling gedaan met betrekking tot een cutoff waarde om therapie op te starten omdat hier geen consensus over bestaat. De cutoff wordt typisch aangepast aan de "baseline waarde" en de risicofactoren van de patiënt voor het ontwikkelen van een CMV infectie (13).

In 2017 werd de terugbetaling van letermovir goedgekeurd voor de preventie van CMV re-activatie bij CMV seropositieve alloSCT recipiënten. Dit gebeurde na de publicatie van een fase drie studie die aantoonde dat de preventieve toediening van letermovir aan CMV seropositieve alloSCT recipiënten gedurende de eerste 14 weken na transplantatie, zorgde voor een significant lager risico op het ontwikkelen van een CMV infectie in vergelijking met de preëemptieve strategie, gemeten 24 weken na de transplantatie (26). In 2019 werd een *post hoc* analyse gedaan van deze dataset die bijkomend aantoonde dat de hazard ratio voor all-cause mortaliteit 0,58 (95% CI, 0,35–0,98; P-waarde = 0,04) was op week 24 en 0,74 (95% CI, 0,49–1,11; P-waarde = 0,14) was op week 48 na alloSCT in vergelijking met de preëemptieve groep (27). Na de publicatie van deze data werd er door verschillende centra, waaronder het Jessaziekenhuis, overgeschakeld van de preëemptieve strategie op de preventieve toediening van letermovir.

2.3 Epstein-Barr virus

Een infectie met Epstein-Barr virus (EBV) na transplantatie is gerelateerd met het ontwikkelen van PTLD, dit is een groep van aandoeningen die gekenmerkt worden door een ongecontroleerde proliferatie van lymfoïde of plasmacytaire cellen. PTLD na alloSCT zijn bijna uitsluitend te wijten aan een infectie met EBV die ontstaat door re-activatie van latent aanwezig virus in B-cellen afkomstig van de donor en minder frequent afkomstig van de recipiënt (28). Het risico om PTLD te ontwikkelen na alloSCT bedraagt gemiddeld 3.2% en varieert van 1.2% in haplo-identieke familiale donoren tot wel 11.2% bij gemismatchte, ongerelateerde donoren (29). Ondanks de monitoring via PCR, de preëemptieve therapie en de ontwikkeling van Rituximab, blijft de mortaliteit van deze aandoening hoog, waarbij ongeveer 1 op 3 gediagnosticeerde patiënten overlijdt (29).

Net zoals bij CMV wordt er voor EBV aanbevolen om voorafgaand aan de transplantatie zowel de donor als de recipiënt te screenen naar anti-EBV IgG om een serologische mismatch tussen beiden te vermijden (28). Daarnaast beveelt de ECIL een wekelijkse screening aan op bloed met behulp van een qPCR voor hoog risicopatiënten, waarbij een hoog risico gedefinieerd wordt als alle patiënten met een ongerelateerde donor of een alternatieve bron van stamcellen (zoals navelstrengbloed) en patiënten die een HLA gematchte familiale donor kregen met minstens één risicofactor uit Tabel 2. De incidentie van PTLD in de eerste maand na transplantatie is slechts 0.2%. Daarom wordt er aanbevolen om te screenen vanaf de 4^{de} week na transplantatie tot 4 maanden na transplantatie. Een langdurigere screening wordt aanbevolen voor patiënten met een slecht herstel van de T-cel functie zoals bijvoorbeeld bij therapie voor GvHD, bij gebruik van een T-cel verarmde donor of na conditionering met anti-tymocyten globuline of alemtuzumab (28). Hierbij is het interessant om te weten dat slechts 4% van alle PTLD later dan 12 maanden na transplantatie optreden (29). Tot slot moet bij patiënten met een stijging van de EBV viremie een meer frequente monitoring overwogen worden (28).

Tabel 2: Risicofactoren voor EBV-PTLD na allogene SCT met een HLA gematchte familiale donor.

Pre-transplantatie risicofactoren	Post-transplantatie risicofactoren
<i>In vivo</i> of <i>ex vivo</i> T-cel depletie	Ernstige acute of chronische GvHD waarvoor immunosuppressieve therapie
EBV serologische mismatch	Behandeling met mesenchymale stam cellen
HLA mismatch	
Splenectomie	
Tweede SCT	

2.4 Herpes Simplex virus

Net zoals bij CMV en EBV wordt herpes simplex virus (HSV) gekenmerkt door een primo-infectie die gevolgd wordt door latente aanwezigheid van het virus en re-activatie van dit virus bij een verminderde immuniteit zoals na alloSCT. HSV blijft latent aanwezig in de neuronen van de trigeminale of sacrale ganglia en uit zich na re-activatie met vesiculaire letsels, respectievelijk ter hoogte van de orofaciale en anogenitale regio. Na SCT kan afhankelijk van de staat van immunosuppressie de presentatie ernstiger zijn met heviger lokale letsels zoals ulceraties, een meer uitgebreide lokale re-activatie zoals oesofagitis, tracheobronchitis, necrotiserende pneumonie en urinaire retentie of door het ontstaan van gedissemineerde ziekte onder de vorm van hepatitis, encefalitis, interstitiële pneumonie en zeldzaam gastro-enteritis (30).

De meerderheid van de HSV infecties na SCT worden veroorzaakt door re-activatie. Een primo-infectie is zeldzaam. Vandaar dat aan alle HSV seropositive patiënten antivirale profylaxe onder de vorm van (val)acyclovir aanbevolen wordt (12). Voor het gebruik van deze profylaxe ontwikkelde 70%-80% van de seropositive patiënten een HSV infectie. De meerderheid van deze infecties ontstond binnen de eerste 4 weken na transplantatie (31). Hoewel profylaxe de incidentie van HSV infecties heeft verminderd, worden er nog steeds doorbraakinfecties gerapporteerd. Zo toonde een studie aan dat binnen de eerste 100 dagen na SCT 15% van de patiënten een HSV infectie doormaakte. Bij 28% hiervan ging het om een acyclovir resistente stam (32). Het lijkt daarom nuttig om bij een doorbraakinfectie resistentie tegen acyclovir te bepalen.

Routinematig screenen naar HSV in patiënten die een SCT hebben ondergaan wordt niet aanbevolen. Wel wordt aanbevolen om een qPCR uit te voeren bij orofaryngeale letsels omdat dit klinisch moeilijk te onderscheiden is van mucositis en bij een beeld van encefalitis (12). Zoals hierboven vermeld kan HSV ook andere ziektebeelden veroorzaken. Een PCR op een biopsie of op bloed kan dan aangewezen zijn om een infectie te bevestigen. Bovendien is waakzaamheid voor doorbraakinfecties onder antivirale profylaxe aan te raden.

2.5 Varicella Zoster virus

Ook Varicella Zoster Virus (VZV) wordt gekenmerkt door re-activatie van latent aanwezig virus. Bij VZV uit zich dit als een “zona”, een vesiculaire rash die gelokaliseerd ligt op één of meerdere dermatomen. Bij alloSCT patiënten kan re-activatie zich ook uiten als een wijder verspreide vesiculaire rash waarbij de letsels meer gelijken op die van bij een primo waterpokkeninfectie. Deze presentatie is geassocieerd met een hoger risico op een gedissemineerde viscerale ziekte waar onder andere encefalitis, hepatitis, pneumonie, myelitis en retinitis een uiting van zijn. Een primaire viscerale ziekte is zeldzaam, maar is geassocieerd met een mortaliteit van tot wel 50%. De viscerale presentaties worden vaak voorafgegaan door abdominale pijn en worden gekenmerkt door een sterke stijging van de transaminases (30).

Vooraleer acyclovir profylaxe werd toegepast, ontwikkelde ongeveer de helft van de patiënten die een SCT ondergingen een VZV infectie, dewelke een mortaliteit van ongeveer 10% had. De meeste infecties deden zich voor tussen 3 en 12 maanden na transplantaties (33,34). Het gebruik van acyclovir profylaxe zorgde voor een significante afname van de incidentie (35).

Hoewel dit niet frequent voorkomt na SCT, kunnen VZV seronegatieve patiënten na contact met een persoon met een VZV infectie, een primo-infectie oplopen. Omwille van de potentiële ernst van deze primo-infectie worden contactpreventie en isolatie maatregelen aanbevolen alsook vaccinatie van bepaalde groepen seronegatieve patiënten, hun huishoudcontacten en gezondheidsmedewerkers. Bovendien wordt na een hoog risicocontact passieve immunisatie of start van antivirale therapie aanbevolen (12). De meeste SCT patiënten zijn echter VZV seropositief. Net zoals voor HSV wordt voor deze patiënten (val)acyclovir profylaxe aanbevolen. Voor HSV wordt aanbevolen hiermee reeds te starten bij het aanvangen van het conditioneringsregime en om dit tot 3-5 weken na transplantatie door te geven. Voor VZV wordt de profylaxe aanbevolen tot 1 jaar na transplantatie en langer voor patiënten met chronische GvHD en patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen. Routinematig screenen naar VZV in SCT patiënten wordt niet aanbevolen (12). Bij symptomatische patiënten kan een infectie met behulp van een qPCR gediagnosticeerd en opgevolgd worden.

2.6 Humaan herpes virus 6

Onder de naam humaan herpes virus 6 (HHV6) vallen eigenlijk twee verschillende virussen, namelijk HHV6A en HHV6B. Een primaire HHV6A infectie is niet duidelijk gelinkt aan een ziektebeeld terwijl HHV6B de verwekker is van *roseola infantum*, ook wel bekend als de zesde kinderziekte. Beide virussen infecteren hoofdzakelijk CD4+ T-cellen en kunnen hierin latent aanwezig blijven. Na alloSCT komt bijna uitsluitend re-activatie van HHV6B voor (36). HHV6B is na alloSCT bekend als verwekker van encefalitis gepaard met een hoge mortaliteit en morbiditeit (37). Zo illustreerde een grote retrospectieve studie met 6593 SCT patiënten dat 57% van patiënten met encefalitis neuropsychologische sequelae ontwikkelde en dat hun overlevingskans 58.3% was versus 80.5% in patiënten zonder encefalitis (38).

Belangrijk om te weten voor de interpretatie van moleculaire diagnostiek is dat het volledige genoom van HHV6A of B bij ongeveer 1% van de bevolking chromosomaal geïntegreerd is in elke gekernde cel en via een Mendeliaans patroon overgeërfd wordt (39). Hierdoor zal een patiënt met chromosomaal geïntegreerd HHV6 (CIHHV6) of een patiënt die getransplanteerd werd met stamcellen afkomstig van een donor met CIHHV6 altijd positief testen op HHV6A of B onafhankelijk van de infectiestatus en de staalsoort. In tegenstelling tot bij infecties komt HHV6A relatief frequenter voor, ongeveer in één derde van de gevallen (40). Re-activatie van CIHHV6 is slechts zeldzaam beschreven en was niet gelinkt aan een welbepaald ziektebeeld (37). Daarnaast kunnen niet alle CIHHV6 genomen reactiveren. Dit hangt af van de functionaliteit van het genoom en de plaats van integratie (41). Bovendien toonde een studie waarin 87 alloSCT patiënten met CIHHV6 recipiënten en/of donoren geïncludeerd waren, aan dat er geen verschil was in non-relapse mortaliteit in vergelijking met andere alloSCT patiënten (42).

Momenteel wordt er niet aanbevolen om recipiënten en donoren routinematig te screenen op de aanwezigheid van CIHHV6, maar in sommige gevallen kan dit toch nuttig zijn om potentieel toxische antivirale therapie te vermijden. Dit kan gedaan worden door HHV6 DNA aan te tonen in haarfollikels of nagels, door aan te tonen dat er één kopie viraal DNA is per kopie humaan genoom of door integratie van het virale DNA in het genoom aan te tonen met behulp van Fluorescent *In Situ* Hybridisation (FISH). In sommige gevallen kan de afwezigheid van CIHHV6 bewezen worden door een negatief bloed staal van

de recipiënt, afgenomen voor transplantatie, en een negatief bloed staal van de donor, onafhankelijk van het tijdstip van afname (37).

Ook het routinematig screenen van SCT patiënten voor re-activatie van HHV6B wordt niet aanbevolen. De diagnose van HHV6B encefalitis wordt gesteld op basis van een klinisch vermoeden (een acuut ontstane verandering van de mentale status, korte termijn geheugenverlies of epileptische activiteit) en de aanwezigheid van HHV6B DNA in CSV. Hierbij moeten andere waarschijnlijke infectieuze en niet infectieuze oorzaken uitgesloten worden alsook de aanwezigheid van CIHHV6. Voor de diagnose van HHV6 wordt een qPCR aanbevolen die een onderscheid kan maken tussen HHV6A en B. Verder wordt aangeraden om dezelfde DNA extractiemethode, assay en staaltype te gebruiken voor de opvolging van een patiënt (37). Nuttig om te weten is dat er een WHO standaard bestaat voor de kwantificatie van HHV6B DNA.

2.7 Humaan herpes virus 7

Humaan herpes virus 7 (HHV7) behoort net zoals HHV6 tot de subfamilie van de *betaherpesvirinae*. Infecties geven een gelijkaardig klinisch beeld als HHV6B, komen wijdverspreid voor op jonge leeftijd en blijven na infectie levenslang latent aanwezig in CD4+ T-cellen. Hoewel er enkele casussen beschreven zijn, is er in tegenstelling tot bij HHV6B geen duidelijke associatie tussen re-activatie na alloSCT en encefalitis. Re-activatie van HHV7 komt frequent voor na alloSCT en gebeurt meestal in de eerste weken na transplantatie, maar deze re-activatie gaat slechts in uitzonderlijke gevallen gepaard met klinische verschijnselen (43). Om deze reden lijkt routinematige screening naar HHV7 niet nuttig.

2.8 Humaan herpes virus 8

Humaan herpes virus 8 (HHV8) is vooral bekend als verwekker van Kaposi sarcoma (KS) bij AIDS patiënten. Het kan echter ook KS veroorzaken bij transplantatiepatiënten en dan vooral na transplantatie van vaste organen. In de setting van alloSCT patiënten wordt KS veroorzaakt door re-activatie van latent aanwezig virus. In een grote retrospectieve case serie van de European Bone Marrow Transplantation network was de incidentie van KS na alloSCT slechts 0.17% waarbij de meeste patiënten met KS ernstig immuun gecompromitteerd waren in het kader van behandeling voor chronische GvHD (44,45). Omwille van deze lage incidentie en omwille van de afwezigheid van een gedocumenteerde associatie tussen de HHV8 virale lading in serum en het ontwikkelen van KS wordt routinematige screening niet aanbevolen (45).

2.9 Hepatitis B virus

In landen met een hoge prevalentie van infecties met hepatitis B virus (HBV) komen infecties typisch voor op lange leeftijd gevolgd door een chronische, eventueel levenslange hepatitis waarbij 25%-40% van de patiënten uiteindelijk levercirrose en/of een hepatocellulair carcinoom (HCC) ontwikkelen. In België, waar hepatitis B vaccinatie opgenomen is in het kindervaccinatieschema, komen infecties sporadisch voor, meestal op latere leeftijd. In tegenstelling tot infecties op kinderleeftijd kennen infecties op latere leeftijd vaak een acuter verloop, waarbij klaring van het virus frequenter is (46). Omwille van het vaccinatieschema zijn het merendeel van de chronische hepatitis B dragers in België migranten (47).

Een chronische HBV infectie wordt gedefinieerd als het detecteren van hepatitis B surface antigen (HBsAg) 6 maanden na besmetting (46). Van de chronisch geïnfecteerde patiënten zullen jaarlijks ongeveer 0.5%-0.8% seroconverteren en HBsAg klaren. Deze patiënten zullen positief blijven voor hepatitis B core antistoffen (HBcAs). Daarnaast zal HBV levenslang persisteren in de kern van hepatocyten onder de vorm van covalently closed circular (ccc)DNA. Het cccDNA vormt een bron voor HBV re-activatie welke gedefinieerd kan worden als het terug positief worden van HBsAg. HBV re-activatie kan geïnduceerd worden door immuunsuppressie zoals reeds is aangetoond voor SCT, B-cel depletie, corticosteroiden gebruik en chemotherapie. Symptomen uiten zich meestal pas na herstel van de immuniteit waardoor de HBV geïnfecteerde hepatocyten door het immuunsysteem herkend en

afgebroken worden. Dit fenomeen leidt tot een acute hepatitis die in sommige gevallen tot leverfalen of een fibroserende cholestatische hepatitis kan leiden (14).

Bij patiënten met een HBsAg negatieve en een HbcAs positieve serostatus is het risico op HBV re-activatie na alloSCT groot. Het kan lang duren vooraleer re-activatie optreedt, een recente studie rapporteerde een incidentie van 40%, en dit gemeten tot 4 jaar na transplantatie (48). Het risico om HBV complicaties op te lopen na SCT is groter bij HBsAg positieve patiënten (14). Zowel de serologische status van de patiënt als die van de donor is belangrijk. Zo is aangetoond dat HbsAg positieve donoren en in mindere mate ook HbsAg negatieve, HbcAs positieve donoren een HBV infectie kunnen veroorzaken bij recipiënten die geen protectieve immuniteit hebben (49,50). Omwille van deze redenen wordt aanbevolen om voor zowel de donor als voor de recipiënt HbsAg, anti-HbsAg en HbcAs te bepalen voor de transplantatie. Indien de recipiënt positief test voor HbcAs, wordt HBV DNA bepaald. Bij de HbcAs positieve patiënten bestaat er een risico op re-activatie en wordt aanbevolen om met antivirale therapie (entecavir of tenofovir) te starten wanneer er met immunosuppressieve therapie gestart wordt. Bovendien wordt er voor patiënten onder therapie aangeraden om ALT en HBV DNA 3x/maand te monitoren. De antivirale therapie wordt gegeven tot de patiënt hematologisch genezen is en waarbij de immunosuppressieve therapie reeds 1 jaar geleden gestopt werd. Na stoppen van de antivirale therapie wordt aanbevolen om ALT en HBV DNA 1x/maand te bepalen (14).

2.10 Hepatitis D virus

Hepatitis D virus (HDV) is belangrijk omwille van zijn co-infecties met HBV welke een ernstiger acuut verloop kennen of bij een chronisch verloop een snellere progressie naar cirrose, leverfalen en HCC veroorzaken. HDV is een RNA virus, maar het ontbreekt genen die coderen voor envelope eiwitten. Hierdoor is HDV afhankelijk van de envelope eiwitten van HBV om infectieus te zijn en komen er enkel infecties voor bij HBsAg positieve patiënten. Mono-infecties met HDV zijn nog nooit beschreven. HDV heeft dezelfde transmissieroutes als HBV en een infectie wordt aangetoond door detectie van HDV RNA (51). Routinematig screenen na SCT wordt niet aanbevolen omdat de behandeling van een co-infectie niet verschilt van die van een HBV mono-infectie. Wel wordt er aanbevolen om alle HbcAs positieve stamcel donoren te screenen op de aanwezigheid van HDV antistoffen en op de aanwezigheid van HDV RNA indien de antistof screening positief is (14).

2.11 Hepatitis C virus

Hepatitis C virus veroorzaakt hoofdzakelijk chronische hepatitis. Acute infecties zijn meestal asymptomatisch en ongeveer 30% van de geïnfecteerde personen klaren het virus spontaan binnen 6 maanden na infectie. De overige 70% evolueert naar een chronische infectie. Bij de chronisch geïnfecteerden ligt het risico op het ontwikkelen van levercirrose binnen de 20 jaar na infectie tussen 15% en 30% (52). Naast de gekende complicaties van een chronische HCV infectie zoals fibrose, cirrose en HCC kunnen SCT patiënten nog andere complicaties ontwikkelen die vaak geassocieerd zijn aan de gebruikte chemotherapeutica of radiotherapie. Enkele voorbeelden zijn een fataal sinusoidaal obstructie syndroom en een fatale fibroserende cholestatische hepatitis. Ook kunnen SCT patiënten leverinflammatie ontwikkelen op het moment dat hun immuunsysteem recupereert en hebben ze een hoger risico op het ontwikkelen van leverdecompensatie. Bovendien is de mortaliteit, gemeten 10 jaar na transplantatie, hoger bij alloSCT patiënten met een HCV infectie dan bij HCV negatieve patiënten (53).

Nog niet zo lang geleden werd HCV behandeld met een combinatie van PEG-interferon en ribavirine. Deze behandeling kende een lage "sustained virologic response" (SVR) en had verschillende nevenwerkingen. Een SVR wordt gedefinieerd als het niet meer kunnen aantonen van HCV RNA in bloed 12 weken na het stoppen van de therapie of op een later tijdstip. Bovendien konden bijna 30% van de SCT patiënten niet behandeld worden met deze therapie omwille van interacties met andere medicatie (54). Recent werden nieuwe therapeutische opties, de direct-acting antiviral agents (DAAs) op de markt gebracht waardoor (SCT) patiënten goed behandeld kunnen worden en een SVR van rond de 95% kunnen bekomen (55).

De American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force heeft specifieke aanbevelingen geformuleerd voor SCT patiënten (53). Deze richtlijnen raden aan om alle donoren en recipiënten minstens 30 dagen voor transplantatie te screenen op de aanwezigheid van anti-HCV antistoffen en HCV RNA. Een HCV geïnfecteerde donor is geen absolute contra-indicatie voor transplantatie. Ideaal wordt deze donor behandeld met DAAs tot een SVR bekomen wordt, maar in de praktijk is dit vaak niet mogelijk. Daarom wordt er aangeraden de behandeling zo snel mogelijk te starten met als doel de virale lading zo laag mogelijk te krijgen vooraleer de stamcellen te oogsten. Wanneer de donor geen detecteerbaar HCV RNA heeft is de kans op transmissie zeer laag (14,53). Idealiter worden ook de HCV geïnfecteerde SCT kandidaten behandeld voor het conditioneringsregime gestart wordt. Ook dit is in de praktijk niet altijd mogelijk omdat de indicatie voor transplantatie een 12 weken durende behandeling niet altijd toelaat. Wanneer de behandeling niet vervolledigd kan worden voor de transplantatie wordt aanbevolen de behandeling te starten na immuunrestitutie. In sommige gevallen is een vroegere start geïndiceerd zoals bij patiënten met een fibroserende cholestatische hepatitis, bij patiënten met een vooraf bestaande cirrose die achteruitgaan en bij patiënten die getransplanteerd werden omwille van een HCV gerelateerde lymfoproliferatieve aandoening (53).

In SCT recipiënten met een chronische HCV infectie wordt routinematig monitoren van HCV RNA niet aanbevolen door de American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force (53). HCV RNA wordt wel bepaald bij een onverklaarbare ALT stijging of wanneer ALT niet daalt onder therapie. Daarnaast wordt HCV RNA bepaald na stoppen van de therapie om een SVR aan te tonen. In plaats van opvolging met HCV RNA worden chronisch geïnfecteerde SCT recipiënten opgevolgd met ALT bepalingen. Er wordt aanbevolen van een ALT bepaling te doen voor de start van het conditioneringsregime, 2 tot 8 weken erna, elke 2 tot 8 weken gedurende immunosuppressieve therapie gegeven wordt en elke 3 tot 6 maanden daarna (53).

2.12 Hepatitis A virus

In tegenstelling tot HBV en HCV veroorzaakt hepatitis A virus (HAV) een acute hepatitis en is chronisch dragerschap uiterst zeldzaam. HAV wordt opgelopen via besmet voedsel en drinkwater of door feco-orale transmissie. Hepatitis A is niet endemisch in België, maar uitbraken zijn mogelijk in laag endemische gebieden zoals België (56). Bij SCT patiënten kan omwille van de immunosuppressie een infectie ernstiger verlopen. Wanneer een HAV infectie vermoed wordt bij een SCT patiënt wordt best HAV RNA bepaald in plaats van een anti-HAV IgM omdat deze laatste vals negatief kan zijn. Voor routinematig screenen na alloSCT is geen indicatie. Bij SCT donoren wordt wel aangeraden van leverfunctietesten uit te voeren vooraleer stamcellen af te nemen. Indien deze testen afwijkend zijn, wordt aangeraden om anti-HAV IgM te bepalen (14).

2.13 Hepatitis E virus

Hepatitis E virus (HEV) omvat vier verschillende genotypes die een infectie kunnen veroorzaken bij mensen. Genotype 1 en 2 zijn strikt humane pathogenen die voorkomen in ontwikkelingslanden als gevolg van gecontamineerd water. Types 3 en 4 komen voor in ontwikkelde landen en transmissie vindt plaats via besmet voedsel. Een HEV infectie verloopt meestal asymptomatisch en is zelf-limiterend, maar bij patiënten met comorbiditeiten kan een ernstigere acute hepatitis ontstaan en zijn neurologische complicaties beschreven. Bij immuun gecompromitteerde patiënten zijn chronische HEV infecties vooral beschreven bij vaste orgaantransplantpatiënten, maar ook na SCT (57). SCT patiënten kunnen HEV oplopen via besmet voedsel, via de donor, maar ook door transfusie van besmette bloedproducten. Zo toonde een studie aan dat in Nederland bij 1 op de 762 bloeddonoren HEV RNA aantoonbaar was en dat de virale lading varieerde tussen 80 en 2.3×10^6 IU/mL (58). Dit komt omdat er momenteel geen routine screening is naar HEV bij bloeddonoren en omdat de meeste pathogeen inactiverende procedures HEV niet of onvoldoende inactiveren (14).

ECIL raadt niet aan om SCT patiënten routinematig te screenen, noch doet het de aanbeveling om SCT recipiënten voor transplantatie te screenen. Ze raden wel aan om HEV RNA te bepalen bij SCT donoren voor de stamcel afname. Serologische testen worden niet aanbevolen omdat deze variëren in sensitiviteit en specificiteit. Bovendien stelt ECIL dat de detectie van HEV RNA in de donor of de recipiënt

geen contra-indicatie is voor SCT. In dit geval moet therapie met ribavirine en/of een dosisreductie van de immunosuppressieve medicatie overwogen worden (14).

2.14 Community-Acquired Respiratoire Virussen

Community-acquired Respiratoire Virussen (CARV) zijn een heterogene groep van virussen die allemaal een gelijkaardig klinisch beeld van bovenste en/of onderste luchtweg infecties veroorzaken waardoor ze klinisch zeer moeilijk van elkaar te onderscheiden zijn. Onder de CARV behoort onder andere severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), influenza virus, respiratoir syncytieel virus (RSV), parainfluenza virus (PIV), humaan metapneumovirus (HMPV), rhinovirus, bocavirus en de andere coronavirussen (59). Het klinisch beeld varieert van mild symptomatisch tot fataal respiratoir falen waarbij de ernst van de infectie afhangt van de intrinsieke virulentie van het virus, de immuun status van de gastheer, onderliggende aandoeningen en de behandeling. Bij alloSCT patiënten kan de infectie ernstiger, langdurig en atypisch verlopen. Bovendien is er een hogere kans dat een bovenste luchtweg infectie overgaat naar een onderste luchtweginfectie met een mogelijke fatale afloop (60). Hierdoor zijn CARV bij alloSCT patiënten verantwoordelijk voor een substantiële morbiditeit en mortaliteit (61,62).

Systematisch screenen naar deze groep van virussen bij alloSCT wordt niet aanbevolen omwille van het onevenwicht tussen gezondheidswinst en kosten (15). Dit wordt wel aangeraden in geval van een nosocomiale uitbraak. Bij SCT patiënten met symptomen van bovenste of onderste luchtweginfecties wordt wel aanbevolen om voor CARV te testen om infectiepreventie maatregelen te kunnen toepassen en om eventueel behandeling op te starten of aan te passen. De richtlijnen van ECIL raden niet aan om voor elke symptomatische patiënt een volledige respiratoire multiplex PCR te doen omwille van technische en financiële bezwaren. Ze bevelen daarom aan om in eerste lijn voor influenza A en B, RSV en PIV te testen. Indien deze negatief zijn, kan er dan in functie van de lokale epidemiologie en blootstelling van de patiënt voor andere CARV getest worden (15). Hierbij is het belangrijk om op te merken dat deze richtlijn in 2013 gepubliceerd werd, waardoor SARS-cov2 niet in de eerste lijn bepaling zit. Daarnaast is sindsdien het arsenaal aan moleculaire testen voor CARV toegenomen, is de kost hiervan gedaald en werd terugbetaling voorzien voor kritisch zieke patiënten. Om deze redenen lijkt het verstandig om in deze kwetsbare populatie wel een uitgebreider panel aan respiratoire pathogenen te testen dan in de richtlijn van ECIL aanbevolen wordt.

Naast aanbevelingen over de virussen waarvoor getest moet worden, worden er aanbevelingen gedaan over het staaltype. Voor bovenste luchtweg infecties wordt er de voorkeur gegeven aan een gepoolde nasopharyngeale wisser (bilateraal nasopharyngeaal en in de keel afgenomen). Voor onderste luchtweg infecties krijgt een BAL vocht de voorkeur, maar is een bronchusaspiraats een acceptabel alternatief. Nucleïnezuur amplificatie technieken zoals PCR zijn de te verkiezen diagnostische techniek omwille van hun hoge gevoeligheid, korte antwoordtijd en mogelijkheid tot kwantificatie en multiplexing (15).

2.14.1 Influenza

Influenza virus verdient extra aandacht omwille van de potentiële ernst van een infectie en de beschikbaarheid van een vaccin. Deze ernst wordt geïllustreerd door een prospectieve studie van de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) die vond dat 3.5% van de 819 alloSCT patiënten en 0.4% van de 1154 autologe patiënten een infectie opliepen, waarbij de indirecte en directe influenzavirus geassocieerde mortaliteit respectievelijk 23.0% en 15.3% waren (62).

De ECIL heeft voor het influenza virus ook aparte richtlijnen geformuleerd. Deze stellen dat een jaarlijkse vaccinatie aanbevolen wordt voor alle alloSCT patiënten, hun huishoudcontacten en het ziekenhuispersoneel. Het vaccin wordt best pas 3 maanden na transplantatie gegeven omdat in de periode hiervoor de effectiviteit van het vaccin laag is. Drie tot vier weken later wordt een tweede dosis aanbevolen. Het effect hiervan is echter beperkt. Als eerstelijns therapie wordt oseltamivir aangeraden aan een dosis van 75mg 2x/dag of 150mg 2x/dag voor ernstig zieke patiënten en dit gedurende minimaal 10 dagen. Er wordt ook aanbevolen om positieve patiënten om de 5 tot 7 dagen op te volgen met qPCR en de behandeling voort te zetten tot deze negatief worden. Tot slot wordt post-exposure profylaxe aangeraden na blootstelling aan een bevestigde of vermoedelijk besmette patiënt. De profylaxe bestaat

uit therapie met oseltamivir gedurende minimum 10 dagen voor SCT patiënten <12 maanden na transplantatie of later voor patiënten die dan nog steeds ernstig immuun gecompromitteerd zijn (63).

2.14.2 SARS-CoV-2

Ook SARS-CoV-2 verdient extra aandacht omwille van de potentiële ernst van een infectie en de beschikbaarheid van een vaccin en therapeutische opties. Specifiek voor SCT beschreef de EBMT een mortaliteit van 25% voor infecties in de periode vóór juli 2020, toen hoofdzakelijk de wild-type (Wuhan) variant circuleerde en er nog geen antivirale therapie en vaccins beschikbaar waren (64).

Omdat de situatie rond COVID-19 nog continu evolueert door de komst van nieuwe varianten, het verwerven van nieuwe inzichten en het ontwikkelen van therapeutische en preventieve opties, moeten richtlijnen kritisch bekeken worden en geïnterpreteerd worden vanuit de toen geldende epidemiologische situatie. De richtlijn van ECIL over SARS-CoV-2 werd gepubliceerd in april 2022, maar is gebaseerd op data afkomstig van de Wuhan, alfa en delta varianten (65).

Wat vaccinatie betreft, beveelt de ECIL aan om voor SCT twee dosissen te geven van het lokaal goedgekeurde vaccin en om de vaccinatie minstens 6 maanden na transplantatie te starten in periodes van lage circulatie in de gemeenschap. Er wordt geen uitspraak gedaan over het eventueel vroeger vaccineren in periodes van een lokale epidemie. In patiënten waarbij er een lagere vaccinatie respons verwacht wordt zoals onder andere bij patiënten die vroeg na de transplantatie gevaccineerd werden of bij patiënten met een actieve GvHD kan overwogen worden om een derde of zelfs een vierde dosis van het vaccin toe te dienen. Bij deze patiënten wordt best de antistoftiter 3-5 weken na de vaccinatie bepaald (65). Voor de behandeling van COVID-19 wordt er geen specifieke aanbeveling gedaan voor alloSCT patiënten omwille van een gebrek aan data in deze setting. Wel wordt aangehaald dat deze populatie een hoger risico heeft op een ernstige ziekte en een langdurigere virale fase en dat antivirale therapie meer voordelen heeft dan in de algemene populatie en laattijdiger kan toegediend worden. Dit is zeker het geval in de eerste zes maanden na allogene transplantatie omdat dan het geheugen van het vorige immuunsysteem verdwenen is en het nieuwe immuunsysteem nog onvoldoende functioneel is om een hoge antistoftiter te produceren als reactie op een infectie of na vaccinatie (65). Bij de keuze van de antivirale therapie wordt best gekeken naar de meest recente lokaal geldende richtlijnen.

2.15 BK Polyomavirus

BK Polyomavirus (BKPyV) heeft een tropisme voor uro-epitheliale cellen. Het virus veroorzaakt ziekte bij immuun gecompromitteerde patiënten, in het bijzonder bij niertransplant patiënten, waar het nefropathie kan veroorzaken (66). Bij alloSCT patiënten is BKPyV de verwekker van hemorragische cystitis (HC) die zich typisch 2 tot 8 weken na transplantatie ontwikkelt (met een range van 1 week tot 6 maanden). De diagnose van BKPyV geassocieerde HC (BKPyV-HC) vereist drie elementen: 1) klinische symptomen van cystitis zoals dysurie en lage abdominale pijn, 2) graad 2 hematurie (= macroscopische hematurie) of hoger, 3) het aantonen van BKPyV in urine met een virale lading van >7log kopieën/mL (67).

BKPyV geneest meestal na 3 tot 5 weken, maar is geassocieerd met een significante morbiditeit, een verlengd ziekenhuisverblijf en een toegenomen kost door bijkomende diagnostische en therapeutische interventies. Of BKPyV-HC ook een verhoogde mortaliteit met zich meebrengt blijft onderwerp van controverse (68,69). Desalniettemin is BKPyV-HC een belangrijke complicatie na allogene SCT met een gemiddelde incidentie van ongeveer 13%. De behandeling van BKPyV-HC is gebaseerd op supportieve zorgen zoals hyperhydratatie, blaasspoelingen, bloedplaatjes transfusie en pijnstilling. Behandeling met cidofovir is controversieel omwille van het ontbreken van RCT (67).

Het systematisch screenen van urine stalen van alloSCT patiënten wordt momenteel niet aanbevolen door de ECIL omdat er geen preëemptieve therapie voorhanden is. Bij patiënten met een klinisch vermoeden van BKPyV-HC wordt een qPCR op een urine staal wel aangeraden. Indien dit positief is, wordt aanbevolen de patiënt op te volgen met qPCR bepalingen op plasma waarbij de cutoff >1000 genomische equivalenten (gEq)/mL bedraagt (67).

2.16 Toxoplasma gondii

Hoewel *Toxoplasma gondii* geen virus is, maar een parasiet zal Toxoplasma (TXP) hier toch kort besproken worden omwille van de mogelijkheid tot een preëemptieve behandeling, hetgeen een impact heeft op het screeningsbeleid van alloSCT patiënten.

T. gondii wordt opgelopen door het eten van onvoldoende doorbakken vlees of door (on)rechtstreeks contact met uitwerpselen van katten. Bij immuun competente patiënten verloopt een infectie meestal asymptomatisch, soms ontwikkelen patiënten milde symptomen zoals koorts en lymfadenopathie. Na de primaire infectie blijven er weefselcysten aanwezig. In tegenstelling tot bij immuun competente personen kunnen de latent aanwezige cysten bij alloSCT patiënten reacteren. Dit kan zich uiten onder de vorm van een encefalitis, een oculaire infectie of een veralgemeende infectie (70).

De meerderheid van de TXP infecties na alloSCT is te wijten aan een re-activatie. Daarom beveelt de gezamenlijke richtlijn van de EBMT en de American Society for Blood and Marrow Transplantation aan om voor de transplantatie bij alloSCT recipiënten en donoren TXP antistoffen te bepalen (3). De seroprevalentie voor Toxoplasma bedraagt in België ongeveer 45% waarbij vooral de serostatus van de recipiënt en niet die van de donor het risico op re-activatie bepaald (71,72). Voor alloSCT patiënten wordt preventieve therapie tegen *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (PJP) aanbevolen waarbij trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 2-3x/week de eerste keuze is (73). Deze preventieve therapie voor PJP heeft ook een preventief effect op een eventuele TXP re-activatie. Ook voor TXP seropositieve recipiënten wordt preventieve therapie met TMP-SMX aanbevolen (3). Er wordt aanbevolen om te starten na engraftment en te stoppen 6 maanden na de transplantatie. De richtlijnen van de EBMT doen geen uitspraak over het aanbevolen TMP-SMX regime, een recenter review artikel daarentegen geeft de voorkeur aan een regime waarbij TMP-SMX (80/400mg) dagelijks toegediend wordt op basis van ervaring in de HIV populatie en een beperkte ervaring bij post-alloSCT patiënten (74). Het artikel beveelt aan om TMP-SMX minimaal 3x/week te doseren aan 160/800mg per keer. Wanneer TMP-SMX niet gebruikt kan worden, meestal door het myelosuppressief effect of door intoleranties (GI of rash), wordt een preëemptieve strategie aanbevolen waarbij TXP 1x/week in bloed opgespoord wordt. Deze strategie wordt ook aanbevolen voor hoog risico patiënten (zoals patiënten met GvHD of patiënten die een transplantatie kregen met navelstreng bloed) of wanneer de engraftment lang op zich laat wachten (3,74).

3. Diagnostische leidraad

Op basis van de hierboven aangehaalde richtlijnen zal een diagnostische leidraad opgesteld worden voor de opvolging van alloSCT patiënten in het Jessa Ziekenhuis. De aanbevelingen zijn specifiek voor de lokale epidemiologie, de gangbare therapeutische en preventieve strategieën en de beschikbare diagnostische testen in het Jessa Ziekenhuis. Om deze redenen kan de diagnostische leidraad licht verschillen van de geldende richtlijnen of van diagnostische strategieën in andere ziekenhuizen.

De virale diagnostiek na alloSCT kan opgedeeld worden in drie situaties:

- 1) De systematische screening naar virussen die frequent voorkomen/re-activeren bij alloSCT patiënten.
- 2) Virale diagnostiek op basis van symptomen.
- 3) Opvolging van patiënten met een bewezen infectie of opvolging van patiënten onder antivirale therapie.

3.1 Systematische screening

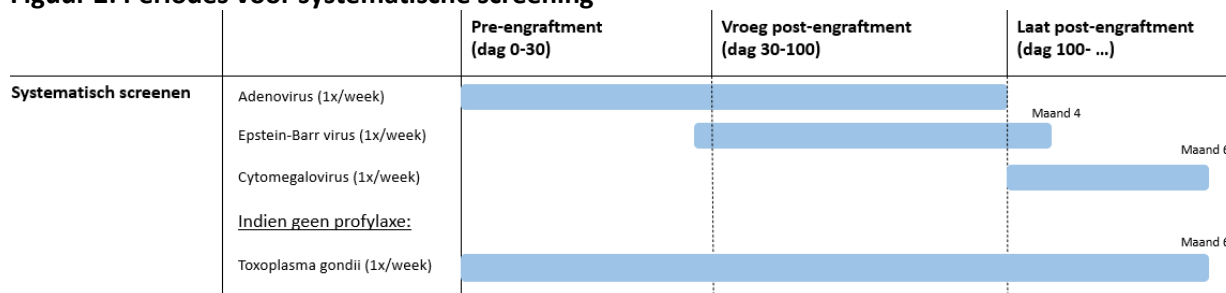
Volgens de verschillende geciteerde richtlijnen wordt systematische screening na alloSCT aanbevolen voor CMV en voor EBV bij patiënten die een hoog risico lopen op een EBV re-activatie. Afhankelijk van de richtlijn wordt systematische screening naar het adenovirus aanbevolen voor alle patiënten of voor patiënten die een hoog risico hebben op een re-activatie. Onder de titel “virale verwekkers na alloSCT” werd reeds besproken welke patiënten een hoger risico lopen op een adenovirus of een EBV re-activatie. Omdat dit om een zeer groot aandeel van alle alloSCT patiënten gaat en omdat er gedurende de eerste vier maanden na transplantatie terugbetaling voorzien wordt, werd er in het Jessa ziekenhuis besloten om alle patiënten (onafhankelijk van deze risico verdeling) wekelijks te screenen op het EBV en het adenovirus. De screeningsperiode voor adenovirus en CMV start onmiddellijk na de transplantatie en loopt tot 100 dagen na de transplantatie. Bij EBV start de periode op 4 weken na de transplantatie en stopt deze op 4 maanden na de transplantatie (Zie figuur 2).

Voor EBV, CMV en adenovirus wordt gesteld dat een langere screeningsperiode aanbevolen is bij patiënten met “een aanhoudende T-cel immuundeficiëntie”. In de richtlijnen voor CMV en EBV wordt deze patiëntengroep op een gelijkaardige wijze omschreven: patiënten met een ernstige acute of chronische GvHD, patiënten die reeds een re-activatie hebben doorgemaakt, patiënten die een gemismatchte transplantatie ondergingen, patiënten die een navelstrengbloed transplant kregen, patiënten die een haploidentieke stamceltransplantatie ondergingen zonder cyclofosfamide nabehandeling, patiënten die een T-cel verarmde graft kregen of patiënten die geconditioneerd werden met antithymocytenoglobuline of alemtuzumab (13,28). In de richtlijnen voor adenovirus wordt deze populatie niet verder gespecificeerd (18). In het Jessa ziekenhuis zal de screeningsperiode niet systematisch verlengd worden voor bovenstaande populaties omdat dit zeer complex zou zijn en omdat dit zou kunnen leiden tot overmatig testen waarbij er geen einddatum staat op de screeningsperiode. Bovendien maakt een eenduidige benadering een uniform en duidelijk screeningsbeleid mogelijk. Na de aanbevolen screeningsperiode zal er, zeker in bovenstaande populaties, een verhoogde waakzaamheid moeten zijn voor een eventuele re-activatie, waarbij er op basis van symptomatologie getest kan worden voor het EBV en het adenovirus. Voor het CMV wordt er standaard langer gescreend dan de aanbevolen 100 dagen.

In het Jessa ziekenhuis wordt voor het CMV primaire profylaxe met letermovir verkozen boven de preëemptieve therapie met (val)gancyclovir. De primaire profylaxe wordt toegediend tijdens de eerste 100 dagen na transplantatie, nadien zal het CMV wekelijks gemonitord worden op bloed tot 6 maanden na de transplantatie. Dit is conform de ECIL richtlijnen die aanraden om de patiënt te monitoren na het stoppen van de therapie met letermovir (13). Een langdurigere monitoring zal overwogen worden voor specifieke casussen met een verhoogd risico. Hoewel subklinische CMV re-activatie frequent voorkomt onder letermovir profylaxe lijkt systematische screening gedurende deze periode niet aangewezen omdat letermovir resistentie en klinische re-activatie zeldzaam zijn (75).

Naast de virussen wordt een systematische screening voor TXP aanbevolen wanneer de TMP-SMX profylaxe niet toegediend kan worden. Deze screening dient gestart te worden onmiddellijk na engraftment en dient gestopt te worden 6 maanden na de transplantatie. In de praktijk zal dit het geval zijn voor patiënten die pentamidine krijgen als profylaxe voor een PJP in plaats van TMP-SMX.

Figuur 2: Periodes voor systematische screening



Samengevat zal er in een het Jessa ziekenhuis een wekelijkse screening op bloed gebeuren voor adenovirus en EBV voor alle alloSCT recipiënten tot respectievelijk 100 dagen en 4 maanden na de transplantatie. Deze screeningsperiode wordt niet systematisch verlengd voor patiënten met een aanhoudende immuundeficiëntie. Voor CMV en TXP zal er een wekelijkse screening gebeuren indien profylaxe met respectievelijk letermovir en TMP-SMX niet gegeven kan worden.

3.2 Symptoom gebaseerde diagnostiek

3.2.1 Respiratoire klachten

Wanneer een alloSCT patiënt respiratoire symptomen vertoont, wordt omwille van de verminderde immuniteit van deze patiëntengroep aanbevolen om een BAL vocht af te nemen en dit te testen op een uitgebreid panel aan virale verwekkers. In het Jessa ziekenhuis bevat dit panel de meest voorkomende CARV met uitzondering van SARS-CoV-2 dat apart aangevraagd moet worden en enkele atypische bacteriële verwekkers (zie bijlage 1). Indien er na het uitvoeren van het respiratoire panel nog geen diagnose gesteld is kan op basis van klinisch vermoeden bijkomend CMV, HSV, VZV en/of adenovirus aangevraagd worden. Naast de virale diagnostiek mogen de klassieke bacteriële en fungale verwekkers (inc. PJP) niet uit het oog verloren worden.

Tabel 3: pathogenen met een moleculaire diagnostiek; per pathologie

Respiratoire symptomen	Hepatitis	Gastro-enteritis	Meningitis/ encefalitis	Overige
Respiratoir panel	Hepatitis A	CMV	HHV6	EBV
SARS-Cov-2	Hepatitis E	Adenovirus	CMV	BKPyV
CMV	Hepatitis B	Norovirus	HSV	
HSV	Hepatitis C	Rotavirus	VZV	
VZV	HSV	VZV	Enterovirus	
Adenovirus	VZV	HSV	Toxoplasma gondii	
Pneumocystis jirovecii				

3.2.2 Gastro-intestinale symptomen

Indien er een vermoeden is van hepatitis kan een PCR op bloed voor hepatitis A en E aangevraagd worden. Afhankelijk van de serostatus van de donor en de recipiënt kan ook een PCR voor hepatitis B en/of C aangevraagd worden. Ook een gedissemineerde HSV infectie of een gedissemineerde VZV infectie kunnen hepatitis veroorzaken. Het ziektebeeld wordt gekenmerkt door een sterke stijging van de transaminases en gastro-intestinale symptomen.

Bij gastro-enteritis moet er naast de "klassieke" bacteriële (en parasitaire) verwekkers (zoals *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Aeromonas spp.*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, ...) ook gedacht worden aan een infectie met CMV of adenovirus. De diagnose kan gesteld worden met een PCR op

bloed. Bij een sterk klinisch vermoeden van een CMV gastro-enteritis en indien de PCR op bloed negatief is, kan een PCR op een colonbiopt gebeuren. Tot slot moet er bij een gastro-enteritis ook het norovirus en het rotavirus uitgesloten worden. Hiervoor is een PCR op feces beschikbaar.

3.2.3 Meningitis, encefalitis

HSV, VZV, CMV, HHV6, adenovirus en enterovirus zijn potentiële virale verwekkers van meningitis en/of encefalitis. Bij een klinische verdenking dienen deze pathogenen (eventueel stapsgewijs) opgespoord te worden door middel van een PCR op cerebrospinaal vocht. Indien de aanwezigheid van HHV6 aangetoond wordt in CSV, wordt er best, zoals hierboven beschreven, nagekeken of het niet om CIHHV6 gaat. In uitzonderlijke gevallen, wanneer een patiënt zich presenteert met een acuut en ernstige beeld van meningitis, kan een meningitis panel aangevraagd worden. Dit panel geeft snel een resultaat (< 3 uur) voor een brede waaier van zowel bacteriële, virale als fungale pathogenen (zie bijlage 2). Daarnaast is het uiteraard aangewezen om andere pathogenen op te sporen door middel van vb. een bacteriële cultuur, antigen testen en/of PCR voor gisten zoals *Cryptococcus neoformans*.

3.2.4 Overige

Bij een vermoeden van PTLD kan een PCR voor EBV op bloed of op een biopt aangevraagd worden. Wanneer een patiënt symptomen vertoont van een hemorrhagische cystitis zal er in het Jessa ziekenhuis niet getest worden op het BKpyV omwille van de beperkte tot afwezige therapeutische implicaties.

3.3 Opvolging van patiënten met een bewezen infectie of opvolging van patiënten onder antivirale therapie

Zoals door ECIL aanbevolen, zullen patiënten met een actieve adenovirus infectie 2x/week in plaats van 1x/week opgevolgd worden. Ook voor patiënten waarbij de EBV virale lading in bloed stijgt wordt een meer frequente opvolging aanbevolen. In het Jessa ziekenhuis zal bij deze patiënten de EBV virale lading in bloed 2x/week bepaald worden.

Voor HBcAS positieve patiënten wordt er aanbevolen om met antivirale therapie onder de vorm van entecavir of tenofovir te starten wanneer er met immunosuppressieve therapie gestart wordt. Gedurende deze periode zal de HBV virale lading op bloed 3x/maand opgevolgd worden. Na het stoppen van de antivirale therapie zullen deze patiënten 1x/maand opgevolgd worden. Bij alloSCT patiënten met een chronische HCV infectie wordt HCV RNA enkel bepaald bij onverklaarbare ALT stijgingen of wanneer ALT niet daalt onder therapie. Daarnaast wordt HCV RNA 12 weken na het stoppen van de therapie bepaald om een SVR aan te tonen.

4. Financiële implicaties

Op 30/01/2023 werden er binnen artikel 24bis (moleculaire microbiologie) nieuwe nomenclatuurcodes gepubliceerd in het Belgisch Staatsblad die op 01/03/2023 in werking traden. Aan de code 557071-557082: "Opsporen van infectieuze agentia in het bloed via moleculaire amplificatie bij allogene stamceltransplantatie patiënten." werd een B-waarde van 1000 toegekend, hetgeen met de huidige B-waarde overeen komt met een bedrag van 36 euro. Deze verstrekking mag maximaal 80 keer worden aangerekend gedurende een periode van 4 maanden vanaf de dag van transplantatie. Voor deze verstrekking geldt cumulregel 114, wat inhoudt dat ze niet gecumuleerd mogen worden met nummers 550970-550981 (Semikwantitatief opzoeken van Cytomegalovirus in bloed) en nummers 550631-550642 (Kweek van virussen uit bloed, CSV, BAL-vocht, biopten of een nasopharyngaal aspiraat, inclusief de identificatie, per monster).

Sinds 01/03/2023 wordt ook het respiratoir panel terugbetaald door middel van de nomenclatuurcodes 57115-557126 (Opsporen van minimum drie respiratoire infectieuze agentia door middel van een techniek van moleculaire amplificatie) en 557152-557163 (Opsporen van bijkomende respiratoire infectieuze agentia door middel van een techniek van moleculaire amplificatie, per agens (Maximum 7)).

Voor een respiratoir panel met 10 pathogenen of meer komt dit op een terugbetaling van 131 euro. Voor het aanrekenen van dit nomenclatuurnummer moet aan de volgende voorwaarden voldaan worden:

- “De verstrekkingen 557115-557126 en 557152-557163 mogen enkel worden aangerekend bij een in het ziekenhuis opgenomen patiënt in kritieke toestand, na positief advies van de klinisch bioloog van het ziekenhuislaboratorium.”
- “De verstrekkingen 557115-557126 en 557152-557163 mogen enkel worden aangerekend, als het resultaat van het onderzoek binnen de zes uren na ontvangst van het staal gerapporteerd wordt naar de aanvragende arts.”
- “De verstrekking 557115-557126 mag maximaal één keer per periode van ziekenhuisopname en maximaal drie keren per kalenderjaar worden aangerekend.”

Omdat alloSCT patiënten omwille van hun beperkte immuniteit een hoog risico hebben op een ernstiger beloop worden deze patiënten indien ze uitgesproken respiratoire symptomen vertonen in Jessa als “kritisch ziek” beschouwd waardoor ze kunnen genieten van de terugbetaling voor het respiratoire panel. De komst van deze terugbetaling heeft dan ook meegespeeld in de keuze om bij alloSCT patiënten met respiratoire symptomen een respiratoir panel aan te bevelen als eerstelijnsanalyse.

In het Jessa ziekenhuis is het zo dat de moleculaire testen waarvoor geen RIZIV nomenclatuur beschikbaar is aan de patiënt worden aangerekend met behulp van een pseudonomenclatuur nummer. De aanvragende artsen worden hiervan op de hoogte gebracht waardoor de arts in samenspraak met de patiënt kan beslissen of een test weldegelijk de kost waard is. Op deze manier wordt het aanvragen van deze testen en dus ook de kosten voor de patiënt beperkt. De introductie van nomenclatuurcodes 557071-557082 betekent een significante kostenbesparing voor alloSCT patiënten aangezien vele moleculaire diagnostische testen noodzakelijk zijn voor een goede zorg. Door het terugbetalen van deze analyses vallen ook de financiële barrières om een algemeen diagnostisch beleid uit te werken weg.

In de diagnostische leidraad wordt CMV op bloed pas opgevolgd na 100 dagen, wanneer er gestopt wordt met de letermovir profylaxe en loopt de screening verder tot 6 maanden na de transplantatie. Deze periode valt grotendeels buiten de eerste 4 maanden na transplantatie waarbinnen er terugbetaling voorzien is volgens nomenclatuurnummers 557071-557082. Maar voor het semikwantitatief opzoeken van Cytomegalovirus in bloed (550970-550981) bestaan er aparte nomenclatuurnummers. Deze nummers mogen volgens diagnoseregulering 78 enkel aangerekend worden bij een infectie met het HIV of bij een behandeling met immunosuppressiva. AlloSCT patiënten voldoen aan deze diagnoseregulering omdat ze immunosuppressieve therapie krijgen tot minstens 6 maanden na de transplantatie. Aan deze nomenclatuurnummers is een B-waarde van 1400 toegekend.

Aangezien er 80 testen gedurende een periode van 4 maanden vanaf de dag van transplantatie terugbetaald kunnen worden is het nuttig om te berekenen hoeveel testen er gemiddeld per patiënt aangevraagd worden volgens de nieuwe diagnostische leidraad. Hierbij wordt er enkel rekening gehouden met de testen die op bloed uitgevoerd worden omdat er voor de andere analyses (exclusief het respiratoir panel) geen terugbetaling voorzien wordt. Volgens de diagnostische leidraad zullen er theoretisch 14 analyses gebeuren voor adenovirus (d0-d100), 14 voor EBV (d28-d120) en 3 voor CMV (d100-d120) wat op een totaal van 31 analyses komt. Indien er ook naar TXP gescreend dient te worden komen hier 17 analyses bij wat het totaal op 48 analyses brengt. Indien een patiënt HBcAS positief is zal er HBV therapie opgestart worden, waarbij HBV DNA 3x/maand op bloed bepaald zal worden, waardoor er nog 12 analyses bij kunnen komen. Het totale aantal testen blijft ruim onder het maximum van 80 terugbetaalde analyses waardoor er nog ruimte is om eventuele diagnostische analyses op bloed onder terugbetaling uit te voeren.

To do/ACTIONS

- 1) De CAT vertalen naar een dienst specifieke richtlijn voor de dienst hematologie.
- 2) De dienst specifieke richtlijn presenteren op de krans van hematologie.
- 3) In huis halen en valideren van een kwantitatieve analyse voor adenovirus op bloed.

ATTACHMENTS

Bijlage 1: Respifinder, respiratoir panel

Bacteriën	Virussen
Bordetella pertussis	Coronavirus 229E, HKU1, NL63 en OC43
Bordetella parapertussis	Human Metapneumovirus
Bordetella holmesii	Enterovirus
Chlamydia pneumoniae	Rhinovirus
Legionella pneumophila	Influenza virus A en B
	Parainfluenza virus 1,2,3 en 4
	RSV A en B
	Bocavirus

Bijlage 2: The BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

Bacteriën	Virussen	Gist
Escherischia coli K1	Cytomegalovirus	Cryptococcus neoformans/gattii
Haemophilus influenzae	Enterovirus	
Listeria monocytogenes	Herpes simplex virus 1	
Neisseria meningitidis	Herpes simplex virus 2	
Streptococcus agalactiae	Humaan herpesvirus 6	
Streptococcus pneumoniae	Humaan parechovirus	
	Varicella Zoster virus	