

## Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

Hemorrhagic cystitis

Геморрагический цистит

Ośrodek Przeszczepiania Szpiku Kliniki Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny.

Kierownik Ośrodka Przeszczepiania Szpiku CSK MON WIM: prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki

Correspondence to: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel./faks: 22 681 65 59, 22 610 30 98,

e-mail: [przepecki@wim.mil.pl](mailto:przepecki@wim.mil.pl)

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (HC) jest częstym powikłaniem występującym u chorych z chorobą nowotworową leczonych chemioterapią, radioterapią, jak również poddawanych procedurze auto- lub allotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Do cytostatyków, które najczęściej wywołują rozlany stan zapalny pęcherza moczowego z krwawieniem, należą leki alkilujące, m.in. cyklofosfamid i ifosfamid. Bezpośrednim czynnikiem toksycznym są ich metabolity, zwłaszcza akroleina. Około 20% chorych poddawanych radioterapii z powodu nowotworów miednicy małej doświadcza różnego stopnia powikłań ze strony pęcherza moczowego, m.in. HC. Z kolei krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego wtórne do podawanych w ramach reżimu kondycjonującego cytostatyków dotyczy 1-25% chorych poddanych transplantacji. Wyróżniamy wczesne i późne HC – wczesne jest wynikiem stosowania reżimów przygotowawczych przed podaniem przeszczepu lub wcześniejszej terapii, późne ma najczęściej etiologię wirusową. Tradycyjnym sposobem zapobiegania HC jest nawodnienie chorego, stosowanie tzw. diurezy forsowanej oraz podawanie mesny, dzięki której znacząco spada częstość występowania wczesnego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. Skuteczna terapia późnego HC wydaje się opierać na stosowaniu leków przeciwwirusowych. Zbyt późne rozpoznanie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego bądź zastosowanie niewłaściwego leczenia może doprowadzić do retencji moczu z następczą niewydolnością nerek, a nawet zgonem chorego. W niniejszej pracy autorzy przedstawili, opierając się na aktualny doniesieniach, wytyczne dotyczące profilaktyki, diagnostyki oraz terapii krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego.

**Słowa kluczowe:** krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych, chemioterapia, radioterapia, niewydolność nerek

### Summary

Hemorrhagic cystitis (HC) is a common complication in oncologic patients undergoing chemotherapy, radiotherapy or auto- and allotransplantation of hematopoietic stem cells. Cytostatics most prone to cause diffuse inflammation of the urinary bladder with concomitant bleeding include alkylating agents (e.g. cyclophosphamide and ifosfamide). The direct toxic agent are their metabolites, mainly acrolein. Nearly 20% of patients undergoing radiotherapy for pelvic malignancies experience bladder-associated complications, including HC. On the other hand, HC caused by cytostatics administered in the scope of conditioning protocol, affects 1-25% of patients undergoing transplantation. There are two forms of HC – early and delayed. The former is a result of preparatory protocols preceding graft injection or previous therapy and the latter has usually viral etiology. Traditional means to prevent HC include adequate hydration, implementation of the so-called forced diuresis and administration of mesna, which contributed to a significant reduction of incidence of early HC. Effective treatment of delayed HC appears to rely on timely administration of antiviral drugs. Delayed diagnosis of HC or inadequate treatment may lead to urine retention with subsequent renal failure and even death. This paper presents, based on current literature, guidelines concerning prevention, diagnosis and treatment of HC.

**Key words:** hemorrhagic cystitis, hematopoietic stem cell transplantation, chemotherapy, radiotherapy, renal failure

## Содержание

Геморрагический цистит (НС/ГЦ) это часто наблюдаемое осложнение, возникающее у больных с опухолевой болезнью, подвергаемых лечению химиотерапией, радиотерапией, а также процедуре авто- и аллотрансплантации кроветворных стволовых клеток. К цитостатикам, чаще других вызывавшим диффузный цистит с кровотечением, принадлежат алкилирующие лекарственные средства, м.пр. циклофосфамид и ифосфамид. Непосредственные токсические факторы это их метаболиты, в частности акролеин. У около 20% больных, подвергаемых радиотерапии ввиду опухолей в области малого таза, отмечают разного типа осложнения со стороны мочевого пузыря, м.пр. ГЦ. В свою очередь геморрагический цистит, являющийся вторичным относительно принимаемых в рамках абляционного режима цитостатиков, касается 1-25% больных после трансплантации. Различаем ранний и поздний ГЦ – ранний возникает в результате применения подготовительных режимов перед пересадкой трансплантата либо ввиду применяемой до этого терапии, поздний – имеет чаще всего вирусную этиологию. Традиционный способ профилактики ГЦ это гидратация больного, применение так называемого форсированного диуреза, а также прием месны, благодаря которой значительно снизилась частота возникновения раннего геморрагического цистита. Можно предполагать, что базой для эффективной терапии позднего ГЦ является применение антивирусных ЛС. Слишком поздний диагноз ГЦ либо применение несоответствующего лечения могут привести к ретенции мочи с последующей почечной недостаточностью, или даже к летальному исходу. В настоящей работе авторы представили на основе новейших сведений, указания по профилактике, диагностике и терапии геморрагического цистита.

**Ключевые слова:** геморрагический цистит, трансплантация кроветворных стволовых клеток, химиотерапия, радиотерапия, почечная недостаточность

**K**rwotoczne zapalenie pęcherza (HC) jest to ostre i silne zapalenie pęcherza moczowego. Najczęstsze przyczyny krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego możemy podzielić na<sup>(1)</sup>:

1. indukowane chemioterapią lub radioterapią:
  - po cytostatykach oksazofosforanowych, tj. ifosfamidzie i cyklofosfamidzie (CY),
  - po busulfanie,
  - po etopozydzie w wysokich dawkach,
  - po napromienieniu miednicy;
2. związane z procedurą przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych:
  - wpływ reżimu kondycjonującego,
  - manifestacja choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi;
3. Reaktywację zakażenia wirusami:
  - polioma BK (BKV),
  - cytomegalowirusem (CMV),
  - adenowirusem.

Aby można było postawić diagnozę krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, muszą być spełnione następujące kryteria diagnostyczne<sup>(2)</sup>:

1. krwiomocz lub krwinkomocz z obecnością objawów dysurycznych: częstomocz i/lub dolegliwości bólowych w podbrzuszu;
2. w wywiadzie obecność czynników, które mogą wywołać krwotoczne zapalenie pęcherza;
3. wykluczenie innych przyczyn bolesnej hematurii:
  - infekcji (bakteryjnej, grzybiczej lub pasożytniczej),
  - skazy krwotocznej (małopłytkowej, osoczowej),
  - mechanicznego uszkodzenia dróg moczowych: kamicy moczowej, instrumentalizacji dróg moczowych,
  - nowotworowych nacieków w drogach moczowych.

**H**emorrhagic cystitis (HC) is an acute aseptic inflammation of urinary bladder. Common causes of HC may be subdivided into<sup>(1)</sup>:

1. chemotherapy- or radiotherapy-induced:
  - oxazophosphoric cytostatics (e.g. ifosfamide and cyclophosphamide),
  - busulfan,
  - etoposide at high doses,
  - pelvic irradiation;
2. hematopoietic stem cell transplantation:
  - conditioning regimen,
  - manifestation of graft-versus-host disease;
3. reactivation of viruses:
  - BK polyomavirus (BKV),
  - cytomegalovirus (CMV),
  - adenovirus.

In order to diagnose HC, the following criteria must be fulfilled<sup>(2)</sup>:

1. hematuria or erythrocyturia with dysuric symptoms, polyuria and/or hypogastric pain;
2. exposure to factors known to produce HC;
3. exclusion of other causes of painful hematuria:
  - infection (bacterial, fungal or parasitic),
  - coagulopathy (plasma- or platelet-dependent),
  - mechanical injury to the urinary tract (urolithiasis, instrumentation of the urinary tract),
  - infiltration of urinary tract by tumor.

Table 1 summarizes diagnostic criteria of HC.

Standard measures to prevent HV include:

- hydration (recommended volume: 3 L/m<sup>2</sup>/day);
- diuretics;
- mesna (sodium salt of 2-merkaptoethanosulfonic acid):

W tabeli 1 przedstawiono kryteria diagnostyczne krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego.

W ramach profilaktyki krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego standardowo stosuje się:

- nawodnienie, rekomendowane jest około 3 l/m<sup>2</sup> płynów na dobę;
- leki moczopędne;
- mesnę (sól sodowa kwasu 2-merkaptoetanosulfonowego):
  - a) podawaną w formie dożylniej w ciągłym 12-24-godzinnym wlewie w 1 litrze soli fizjologicznej, zaczynając 4 godziny przed pierwszą dawką cyklofosfamidu, a kończąc 12-24 godziny po ostatnim podaniu cyklofosfamidu,
  - b) podawaną w formie dożylniej w bolusach co 2-3 godziny, kończąc 12-24 godziny po ostatnim podaniu cyklofosfamidu.

Działanie mesny jest dwukierunkowe. Łączy się ona z cząsteczkami akroleiny, zobojętniając je, oraz spowalnia proces przechodzenia 4-hydroksylowych pochodnych cytostatyków w akroleinę. Ostatecznym produktem działania mesny są nietoksyczne, rozpuszczalne w wodzie tiolowe pochodne cytostatyków. Po raz pierwszy zastosowano ją w ramach profilaktyki HC w 1989 roku na Uniwersytecie w Minnesocie<sup>(3)</sup>.

Ryzyko wystąpienia ostrego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego oraz możliwość wystąpienia powikłań z nim związanych i nie zawsze oczekiwane efekty jego leczenia zachęcają do stosowania uroprotekcji. Dotychczas najbardziej skuteczny wydaje się wlew mesny.

Poszukując czynników ryzyka wystąpienia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, Seber i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie wśród 1908 chorych poddanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (BMT) na Uniwersytecie w Minnesocie w latach 1974-1993. W ramach profilaktyki HC stosowano: dożylną nawodnienie (*intravenous hydration*, IVH), ciągłe płukanie pęcherza moczowego (*continuous bladder irrigation*, CBI) oraz wlew mesny. Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego zdiagnozowano u 208 badanych chorych, w tym 92 przypadki ostrego HC (5%). Małe i umiarkowane HC wystąpiło u 3 chorych po pierwszej transplantacji i u 15 chorych po drugiej transplantacji. Średni czas rozpoznania HC od zastosowania terapii kondycjonującej wynosił 30 dni. Większość pacjentów leczono diurezą forsowaną, stosowano ciągłe płukanie pęcherza moczowego (70%), zalegające skrzepliny w cewce moczowej ewakuowano za pomocą cystoskopii oraz stosowano koagulację krwawiących miejsc nabłonka urotelialnego (38%). U innych chorych zakraplano alun glinowo-potasowy (14%), formalinę (7%), podawano dopęcherzowo prostoglandyny (7%) lub leczono systemowo, stosując Amicar, czyli kwas aminokapronowy (23%), lub estrogeny (8%).

Na przełomie dwóch dekad autorzy badania zaobserwowali spadek częstości występowania HC z 30% do 8%, natomiast ostrych przypadków HC z 15% do 4%. Częściej

a) administered as a continuous i.v. infusion in 1 L of physiologic saline, starting 4 hours prior to first dose of cyclophosphamide and finishing 12-24 h after last dose thereof,

b) administered as i.v. bolus every 2-3 hours, until 12-24 h after the last dose of cyclophosphamide.

Mechanism of action of mesna is bidirectional. It binds and neutralizes acrolein molecules and also slows down the process of transformation of 4-hydroxy derivatives of cytostatics into acrolein. The final effect of mesna are non-toxic, water-soluble thiol derivatives of cytostatics. Mesna has been first used for prevention of HC at the Minnesota University in 1989<sup>(3)</sup>.

Risk of development of acute HC and complications associated therewith, and not always desirable effects of its treatment, encourage the use of uroprotection. To date, mesna appears as the most effective.

Looking for risk factors of HC, Seber et al. performed a retrospective study encompassing 1908 patients undergoing bone marrow transplantation (BMT) at the University of Minnesota Since 1974 thru 1993. In the scope of HC prevention, the following measures have been adopted: intravenous hydration (IVH), continuous bladder irrigation (CBI) and mesna infusion. HC was diagnosed in 208 patients, including 92 cases of acute HC (5%). Mild-to-moderate HC developed in 3 patients after first transplantation and in 15 persons after the second. Mean delay between conditioning therapy and HC diagnosis was 30 days. Most patients were treated by forced diuresis, continuous bladder flushing (70%), evacuation of clots obstructing the urethra using cystoscopy and coagulation of bleeding sites within the urothelium (38%). Other patients were treated by topical application of aluminum-potassium alum (14%), formalin (7%), intracystic prostaglandins (7%) or by systemic administration of Amicar, i.e. aminocaproic acid (23%)

**Krwiomocz (mikroskopowy lub makroskopowy) z objawami dyzurii, poliurii i/lub bólu podbrzusza**

*Hematuria (microscopic or macroscopic) with dysuria, polyuria and/or hypogastric pain*

**Wywiad w kierunku potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia HC**

*Medical history indicating exposure to potential risk factors*

**Wykluczenie alternatywnych przyczyn bolesnego krwiomoczu:**

*Absence of alternative causes of painful hematuria:*

- infekcje (bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze)
- *infection (bacterial, fungal, parasitic)*
- skaza krwotoczna (małopłytkowość itp.)
- *hemorrhagic diathesis (thrombocytopenia etc.)*
- mechaniczne podrażnienie (kamica moczowa, instrumentalizacja dróg moczowych)
- *mechanical injury (urolithiasis, instrumentation of urinary tract)*
- zmiany o charakterze nowotworowym w obrębie układu moczowego
- *malignant lesions within the urinary system*

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego (HC)

Table 1. Diagnostic criteria of hemorrhagic cystitis (HC)

krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego rozpoznawano przed 1980 rokiem, czyli przed zastosowaniem w pierwotnej profilaktyce mesny. W badaniu mikrobiologicznym moczu stwierdzono obecność adenowirusa u 41 chorych (25% z ostrym HC). Powikłania związane z krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego w badanej grupie chorych były następujące: obstrukcja układu moczowego (21%), ostra niewydolność nerek (21%), wymagająca dializ w połowie przypadków, wodonercze (10%) oraz zgon – 5 chorych.

Podsumowując, niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju ostrego HC w analizowanej grupie chorych były: choroba przeszczep przeciw gospodarzowi w stopniu II-IV, wykorzystanie w ramach reżimu kondycjonującego busulfanu oraz wiek pacjentów poddanych procedurze BMT. Interesującą obserwacją był fakt, że na przełomie lat spadała częstość występowania ostrego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wśród analizowanych chorych i tendencja ta nie wiązała się z częstszym użyciem w ramach uroprotekcji mesny. Autorzy badania zadają sobie również pytanie, czy HC jest manifestacją GVHD, czy leczenie immunosupresyjne związane z GVHD zwiększa ryzyko wystąpienia oportunistycznych infekcji powodujących wystąpienie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego<sup>(4)</sup>.

Droller i wsp. rozpoznali ostre krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego u 31 na 97 (32%) chorych leczonych cyklofosfamidem (50 mg/kg/dzień przez 4 dni) bez uroprofilaktyki i jedynie u 25 chorych na 198 (13%) pacjentów, u których była ona zastosowana<sup>(1)</sup>.

Z kolei Hows i wsp. porównywali korzyści ze stosowanej diurezy i alkalizacji moczu w porównaniu z wdrożeniem do profilaktyki HC mesny. Mesna była podawana w dawce 20-25 mg/kg w 30-minutowym wlewie przed podaniem cyklofosfamidu oraz w 3., 6. i 9. godzinie po otrzymaniu cytostatyku. Wyniki były następujące: makroskopowa hematuria wystąpiła u 9 na 26 (35%) chorych w pierwszej grupie badanych oraz u 4 na 32 (12%) chorych, którzy otrzymali mesnę<sup>(1)</sup>.

W retrospektywnej analizie Ost i wsp. zaobserwowali objawy HC u 5 na 22 (23%) pacjentów, u których w ramach pierwotnej profilaktyki krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego stosowano diurezę forsowaną oraz alkalizację moczu, u 13 spośród 70 (19%), którzy otrzymali małe dawki mesny (60% dawki CY), i u 6 na 33 (18%) pacjentów, którym włączono wysokie dawki mesny (150% dawki CY). W końcowych analizach podsumowano, że krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego częściej występowało w trakcie GVHD i terapii sterydowej<sup>(1)</sup>.

Letendre i wsp. poddali analizie 97 pacjentów, którzy przed przeszczepieniem alogenicznych komórek krwiotwórczych otrzymali: cyklofosfamid (60 mg/kg przez 2 dni) oraz całkowite napromienienie ciała (1,325 Gy dwa razy dziennie przez 3 dni). W ramach profilaktyki HC podawano nawodnienie 250 ml/h soli fizjologicznej, rozpoczynając 3 godziny przed wlewem cyklofosfamidu i kontynuując po 12 godzinach od zakończenia wlewu cytostatyku,

oraz estrogens (8%). At the turn of the two decades, the authors noticed a reduction of HC incidence from 30% to 8% and reduction of acute HC incidence from 15% to 4%. Before 1980 i.e. prior to introduction of mesna as primary preventive measure, HC was being diagnosed more often. Microbiological studies of urine revealed the presence of adenovirus in 41 patients (25% of those with acute HC). HC-related complications encountered in this population of patients included urinary tract obstruction (21%), acute renal failure (21%) necessitating dialysis in about half of the cases, hydronephrosis (10%) and death (n=5).

To sum up, independent risk factors for the development of acute HC in the analyzed population were: graft-versus-host disease (GVHD) grade II-IV, busulfan-based conditioning regimen and age of patients undergoing BMT.

Interestingly enough, at the turn of years, the incidence of acute HC decreased and this trend was not associated with a more widespread usage of mesna in uroprotection. The authors ask whether HC is a manifestation of GVHD or rather that GVHD-related immunosuppressive treatment increases the risk of opportunistic infections causing HC<sup>(4)</sup>.

Droller et al. diagnosed acute HC in 31 out of 97 (32%) cyclophosphamide-treated patients at the dose of 50 mg/kg/day for 5 days) without uroprotection and in only 25 out of 198 patients (13%) who benefited from HC-preventive measures<sup>(1)</sup>.

Haws et al. compared the benefits of forced diuresis and urine alkalization with mesna in HC-prophylaxis. Mesna was administered at a dose of 20-25 mg/kg as 30-minutes' i.v. infusion 3, 6 and 9 hours after cyclophosphamide injection. They obtained the following results: macroscopic hematuria appeared in 9 out of 26 patients (35%) in the first group and in 4 out of 32 patients (12%) in the mesna-treated group<sup>(1)</sup>.

In a retrospective analysis, Ost et al. noticed HC symptoms in 5 out of 22 patients (23%) treated by forced diuresis and urine alkalization in the scope of primary HC prevention, in 13 out of 70 persons (19%) receiving small doses of mesna (60% of the CY dose) and in 6 out of 33 persons (18%) treated by high doses of mesna (150% of the CY dose). These authors' final conclusion was that HC developed more frequently during GVHD and steroid therapy<sup>(1)</sup>.

Letendre et al. analyzed 97 patients undergoing alogenic hematopoietic cell transplantation, who were conditioned with cyclophosphamide (60 mg/kg for 2 days) and whole-body irradiation (1.325 Gy b.i.d. for 3 days). In the scope of HC prevention, they received hydration (physiologic saline 250 ml/h starting 3 hours prior to cyclophosphamide infusion and continued up to 12 h after end of cytostatic infusion) combined with periodic flushing of the urinary bladder. All patients developed HC and all had signs of GVHD<sup>(1)</sup>.

Clinical significance of HC prevention is also highlighted by the study by Machaczka et al.: 105 patients undergoing

dodatkowo przepłukiwano pęcherz moczowy. U wszystkich chorych wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego i u każdego z badanych pacjentów obserwowano GVHD<sup>(1)</sup>.

Znaczenie profilaktyki krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego podkreśla również analiza Machaczki i wsp. – 105 chorych poddano procedurze BMT, w tym 89 auto-transplantacji i 16 allotransplantacji. Chorzy, którzy mieli podawany cyklofosfamid lub ifosfamid, otrzymali profilaktykę HC w formie nawodnienia, alkalizacji moczu i wlewu mesny. Wszyscy przyjęli również empirycznie 800 mg acyklowiru. Postać ostra krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wystąpiła u 4 na 105 (3,8%) chorych. W tej grupie pacjentów w ramach reżimu przygotowawczego stosowano busulfan, ifosfamid, karboplatinę i etopozyd. W dwóch przypadkach objawy HC wystąpiły bardzo wcześnie, do 4. dnia po podaniu chemioterapii wysokodawkowej, u pozostałych dwóch chorych 30. i 35. dnia po transplantacji. Wszyscy chorzy zostali wyleczeni: z grupy pierwszej po 4 i 20 dniach, z grupy drugiej po 8 i 25 dniach<sup>(5)</sup>.

Wyróżniamy dwa typy HC, które różnią się czynnikiem etiologicznym i rokowaniem:

- wczesne;
- późne.

Wczesne krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego jest najczęściej wywołane radioterapią lub cytostatykami wchodzącymi w skład reżimu przygotowawczego przed transplantacją. Oksazofosforany, do których należą cyklofosfamid i ifosfamid, są powszechnie znanymi czynnikami indukującymi HC poprzez swój metabolit akroleinę, która charakteryzuje się wysoką toksycznością w stosunku do nabłonka urotelialnego pęcherza moczowego. Powstające wówczas zmiany krwotoczno-martwicze w pęcherzu moczowym spowodowane są gromadzeniem się w obrębie pęcherza toksycznych produktów metabolizmu zawierających akroleiny. W ramach profilaktyki stosuje się wtedy mesnę. Do czynników ryzyka wystąpienia wczesnego HC należą również: dawka cyklofosfamidu lub ifosfamidu, wcześniejsze napromienienie miednicy, busulfan w reżimie ablacyjnym, uprzednie stosowanie busulfanu<sup>(1)</sup>. Ten rodzaj HC najczęściej ma umiarkowany stopień, z reguły ustępuje po standardowym leczeniu objawowym.

Patogeneza późnego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego jest nadal niejasna. Występuje ono z reguły około jednego miesiąca po transplantacji, utrzymując się od jednego tygodnia do ponad czterech miesięcy w zależności od skuteczności terapii. Do czynników ryzyka wystąpienia tego powikłania zalicza się: stosowanie busulfanu, podanie intensywnego mieloablacyjnego reżimu kondycjonującego, przeszczep alogeniczny oraz wystąpienie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). W ostatnich latach znaczącą rolę w wystąpieniu późnego HC przypisuje się również infekcjom wirusowym, tj. adenowirusowi typu 11., poliowirusowi BK (BKV) oraz cytomegalowirusowi (CMV). W przeciwieństwie do wczesnego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego późne HC

BMT procedure, including 89 auto- and 16 allotransplantations. Patients receiving cyclophosphamide or ifosfamide benefited from HC prophylaxis in the form of hydration, urine alkalization and mesna infusion. All received also acyclovir (800 mg) on an empirical basis. Acute form of HC developed in 4 out of 105 patients (3.8%). These patients received busulfan, ifosfamide, carboplatin and etoposide as preparatory regimen. In two cases HC symptoms developed ultra-early (within 4 days after administration of high-dose chemotherapy), while in another two persons this happened on days 30 and 35 after transplantation. All patients have been cured: those in the first group – after 4 and 20 days, those in the second group – after 8 and 25 days<sup>(5)</sup>.

There are two types of HC, differing in etiology and prognosis:

- early;
- delayed.

Early HC is most often caused by radiotherapy or cytostatics included in preparatory regimens preceding transplantation. Oxazophosphates, including cyclophosphamide and ifosfamide, are generally acknowledged factors inducing HC by their metabolite – acrolein, featuring high toxicity towards epithelial cells lining the urinary tract. Developing hemorrhagic-necrotic lesions within the urinary bladder are caused by accumulation of toxic products of metabolism, mainly acrolein. In this setting, prevention consists in administration of mesna. Risk factors for early HC include also: dose of cyclophosphamide or ifosfamide, previous pelvic irradiation, busulfan-based ablative regimen and previous busulfan use<sup>(1)</sup>. This type of HC is usually moderate in severity and resolves after symptomatic treatment.

Pathogenesis of delayed HC is still poorly understood. It usually develops about 1 month after transplantation, lasting from 1 week to over 4 months, depending on effectiveness of treatment. Risk factors for the development of this complication include: use of busulfan, high-dose myeloablative conditioning regimen, allogenic transplant and GVHD.

Recently, viral infections, i.e. adenovirus typ 11, polyomavirus BK (BKV) and cytomegalovirus (CMV) are believed to play a significant role in the development of delayed HC. Contrariwise to early HC, delayed HC has a potential to induce severe, even life-threatening complications, resulting in longer hospital stay and increasing costs associated therewith<sup>(4)</sup>.

Potential risk factors for HC are presented in table 2.

Depending on clinical manifestation and independent of the causal factor, four grades of severity of HC are recognized.

As estimated, 6% of BMT patients develop HC grades II-IV<sup>(4)</sup>.

Table 3 summarizes current classification of HC severity grades.

Delayed HC concerns 20-30% of patients undergoing allotransplantation. The etiological factor may be reactivation

wiąże się z możliwością wystąpienia poważnych powikłań, w tym zagrażających życiu i tym samym skutkuje wydłużeniem się hospitalizacji i zwiększeniem kosztów z nią związanych<sup>(4)</sup>.

W tabeli 2 przedstawiono potencjalne czynniki ryzyka HC. Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego w zależności od zaawansowania i niezależnie od czynnika sprawczego można podzielić na cztery stopnie ciężkości.

Szacuje się, że 6% chorych w trakcie BMT rozwija III-IV stopień zaawansowania krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego<sup>(4)</sup>.

Tabela 3 przedstawia klasyfikację pod względem stopnia ciężkości HC.

Późne krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego dotyczy 20-30% chorych poddanych allotransplantacji. Czynnikiem etiologicznym może być wówczas reaktywacja poliomawirusa BK (BKV), rzadziej obserwuje się infekcję adenowirusem. Następstwem reaktywacji BKV bywa uszkodzenie wątroby lub śródmiąższowe zapalenie płuc. Obecność obydwu wirusów w badaniu mikrobiologicznym moczu może być bezobjawowa. W celu detekcji wykorzystuje się wówczas test Papanicolau. Przeciwciała, które połączyły się z czynnikiem etiologicznym, są następnie obrazowane za pomocą transmisyjnej mikroskopii elektronowej (TEM). Inny sposób wykrywania obydwu wirusów, często wykorzystywany, gdy pierwszy z wymienionych zawiedzie, stanowi łańcuchowa reakcja polimeryzacji (PCR), polegająca na powielaniu łańcuchów DNA w warunkach laboratoryjnych. Materiał genetyczny BKV jest obecny zarówno we krwi chorego, jak i w jego moczu<sup>(6)</sup>. Ludzki poliomawirus typu I, tzw. BKV, został wykryty w 1970 roku w moczu chorego o inicjałach B.K., u którego wykonano transplantację nerki. Skutkiem reaktywacji infekcji wirusowej u tego chorego było krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, które doprowadziło do obstrukcji cewki moczowej, wodnercza i pozanerkowej niewydolności nerek. Ten typ wirusa jest wszechobecny – ponad 80% ludzi jest narażonych na jego ekspozycję. Początkowo infekcja BKV przebiega bezobjawowo. Po pierwszym bezobjawowym okresie wirus pozostaje w formie utajonej w układzie moczowym (nerka, nabłonek urotelialny pęcherza moczowego), w tkance limfatycznej oraz w leukocytach. Jest uznawany za czynnik etiologiczny wielu chorób. Poza krwotocznym zapaleniem

of polyomavirus (BKV), rarely – adenoviral infection. A consequence of BKV reactivation may be liver damage or interstitial pneumonia. Presence of both viruses in urine may be clinically asymptomatic. Their detection requires the Papanicolau test. Antibodies which have bound with the etiological factor are then visualized using transmission electron microscopy (TEM). Another widely used way to detect both viruses when the former fails, is polymerase chain reaction (PCR), consisting in multiplication of DNA chains in laboratory setting. Genetic material of BKV is present both in the patient's blood and in urine<sup>(6)</sup>. Human polyomavirus type I, the so-called BKV, was first detected in 1970 in the urine of patient whose initials were B.K., who underwent kidney transplantation. As a result of reactivation of viral infection in this patient was HC, leading to obstruction of his urethra, hydronephrosis and extrarenal renal failure. This type of virus is virtually omnipresent – over 80% of people are at risk of exposure. Initially, BKV infection takes an asymptomatic clinical course. Subsequently, the virus remains in a latent form in the urinary system (kidney, urinary bladder epithelium), in the lymphatic tissue and in leukocytes. It is considered an important etiological factor in several diseases. Apart of HC, it may cause post-transplantation nephropathy or pneumonia in persons with compromised immune mechanisms, particularly those undergoing BMT. Furthermore, not to be excluded is its potential to induce malignant transformation. The exact mechanism of development of the above-mentioned BKV-related complications is still obscure. We do know, however, that reactivation of this virus in patients after allotransplantation results in a state of immune suppression. Then, the virus may pass from latent to active/symptomatic form. Furthermore, there is some evidence that it may be transferred during transplantation of hematopoietic stem cells, being present in leukocytes and in bone marrow cells of healthy donors. Correlation between HC and BKV reactivation has been first confirmed in 1976<sup>(7)</sup>.

HC caused by adenoviruses may also result in an increased morbidity and mortality in the peri-transplantation period. It is a particular clinical problem in patients receiving allotransplants from non-related donors, where HC takes a more acute course and is associated with many severe

<b>Cytostatyki wchodzące w skład reżimu kondycjonującego</b> <i>Cytostatics administered in the scope of conditioning protocol</i>	<b>Reaktywacja/infekcja wirusowa</b> <i>Viral reactivation/infection</i>
<b>Oksazofosforany (cyklofosfamid, ifosfamid)</b> <i>Oxazophosphates (cyclophosphamide, ifosfamide)</i>	<b>Polioma BK wirus</b> <i>BK polyoma virus</i>
<b>Busulfan</b> <i>Busulfan</i>	<b>Cytomegalowirus</b> <i>Cytomegalovirus</i>
<b>Etopozyd</b> <i>Etoposide</i>	<b>Adenowirus</b> <i>Adenovirus</i>
<b>Radioterapia na obszar miednicy</b> <i>Irradiation of pelvic area</i>	<b>Manifestacja choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi</b> <i>Manifestation of graft vs. host disease</i>

Tabela 2. Najczęstsze czynniki ryzyka wystąpienia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego

Table 2. Main risk factors for hemorrhagic cystitis

pęcherza moczowego może spowodować powikłanie pod postacią nefropatii poprzyszczepowej, zapalenia płuc u osób z upośledzoną odpornością, zwłaszcza w trakcie procedury BMT, ponadto nie jest wykluczone, że indukuje proces transformacji nowotworowej. Mechanizm prowadzący do rozwoju wymienionych powikłań przez BKV wciąż nie jest znany. Wiadomo, że reaktywację tego wirusa u chorych po alotransplantacji powoduje stan immunosupresji. Wówczas wirus ten z formy utajonej przechodzi w fazę objawową. Dodatkowo istnieją dowody, że może być przeniesiony w trakcie transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, gdyż jest obecny w leukocytach oraz w komórkach szpiku kostnego zdrowych dawców. Po raz pierwszy związek pomiędzy HC a reaktywacją BKV potwierdzono w 1976 roku<sup>(7)</sup>.

Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego wywołane przez adenowirusy bywa również przyczyną zwiększonej chorobowości i śmiertelności w okresie okołotransplantacyjnym. Jest problemem zwłaszcza u chorych otrzymujących aloprzeszczep od niespokrewnionych dawców, przebieg HC jest wówczas ostrzejszy i wiąże się z licznymi powikłaniami narządowymi, np. zapaleniem płuc, infekcją nerek i wiremią mogącą skutkować zgonem chorego<sup>(8)</sup>. Opierając się na aktualnych doniesieniach, można przyjąć, że krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego może być spowodowane przez kilka serotypów adenowirusa. Tłumaczy to różną odpowiedź na stosowaną w leczeniu widarabinę. Takashi i wsp. opisali przypadek 29-letniego chorego na ostrą białaczkę szpikową poddanego alotransplantacji w drugiej całkowitej remisji choroby nowotworowej. W tym przypadku objawy HC wystąpiły przed podaniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Czynnikiem etiologicznym tego powikłania była potwierdzona badaniami mikrobiologicznymi infekcja adenowirusowa. W następstwie HC doszło do wystąpienia wodonercza, niewydolności nerek i adenowiremii w 34. dobie po transplantacji. W leczeniu stosowano diurezę forsowaną, konieczne były również hemodializy, podawano gammaglobuliny oraz włączono do leczenia widarabinę. Jak się okazało, bezskutecznie – chory zmarł w 67. dobie z powodu krwawienia dopęcherzykowego płuc. W badaniu autopsyjnym stwierdzono obecność zmian o charakterze zapalnym w pęcherzu moczowym, natomiast w płucach, nerkach potwierdzono dużą ilość kopii DNA adenowirusa. Wykorzystując łańcuchową reakcję polimeryzacji (PCR), rozpoznano serotyp 14. adenowirusa, który uznano za czynnik etiologiczny zapalenia pęcherza moczowego. Jednak w nerkach, płucach i w surowicy wykryto serotyp 35. adenowirusa, który mógł być odpowiedzialny za powikłania narządowe infekcji, w tym sepsę<sup>(9)</sup>. Chen i wsp. opisali przypadek pacjenta z objawami ostrego krwotoczego zapalenia pęcherza moczowego po procedurze BMT, u którego wykryto obecność poliowirusa i adenowirusa. Był to 47-letni chory z ostrą białaczką szpikową w drugiej całkowitej remisji. W ramach reżimu kondycjonującego otrzymał busulfan (1,6 mg/kg przez 4 dni), cyklofosfamid (25 mg/kg przez 2 dni) oraz całkowite

Stopień <i>Grade</i>	Ciężkość <i>Severity</i>
I	Mikroskopowy krwinkomocz <i>Microscopic erythrocyturia</i>
II	Makroskopowy krwimocz <i>Macroscopic (gross) hematuria</i>
III	II + obecność skrzepów <i>II + clots in the urine</i>
IV	III + niewydolność nerek spowodowana niedrożnością dróg moczowych <i>III + renal failure caused by occlusion of urinary tract</i>

Tabela 3. Klasyfikacja krwotoczego zapalenia pęcherza moczowego według stopnia ciężkości

Table 3. Classification of hemorrhagic cystitis depending on clinical severity

complications, e.g. pneumonia, kidney infection and viremia, which eventually may prove fatal<sup>(8)</sup>. Based on current literature we may assume that HC may be caused by several serotypes of adenovirus. This may explain differences in therapeutic response to vidarabine treatment. Takashi et al., described a case of a 29 years old male with acute myeloblastic leukemia, undergoing allotransplantation in his second complete remission. HC symptoms developed after administration of hematopoietic stem cells. The direct etiological factor for this complication was adenoviral infection confirmed by microbiological studies. As a sequel of HC, He developed hydronephrosis, renal failure and adenoviremia on the 34<sup>th</sup> post-transplantation day. He was treated by forced diuresis, hemodialyses, gammaglobulins and vidarabin, as it turned out – to no effect. The patient died on the 67<sup>th</sup> day among signs of intra-alveolar pulmonary hemorrhage. Post-mortem exam revealed inflammatory lesions in his urinary bladder as well as large quantities of copies of adenoviral DNA in his lungs and kidneys. Polymerase chain reaction revealed the serotype 14<sup>th</sup> of adenovirus, which was considered as the prime etiological factor of cystitis. Nevertheless, kidneys, lungs and blood plasma contained adenoviral serotype 35, which might have been responsible for systemic complications, including sepsis<sup>(9)</sup>.

Chen et al. reported on a patient with signs of acute HC after BMT procedure, with confirmed presence of polyomavirus and adenovirus. This was a 47 years old male with acute myeloblastic leukemia during second complete remission. In the scope of conditioning regimen, he received busulfan (1.6 mg/kg for 4 days), cyclophosphamide (25 mg/kg for 2 days) and whole-body irradiation (2 Gy b.i.d. for 3 days). GVHD prevention included methotrexate and cyclosporine A. On the 52<sup>nd</sup> post-transplantation day, the patient developed hematuria and acute dysuric symptoms. Intense hydration and empirical doxycyclin were applied. Bacterial infection was ruled out by multiple urine cultures. Reactivation of CMV was negative, while microbiological tests confirmed the presence of adenovirus and BKV in

napromienienie ciała (2 Gy 2 razy dziennie przez 3 dni). Profilaktyka GVHD obejmowała metotreksat i cyklosporynę A. Pięćdziesiątego drugiego dnia po transplantacji zaobserwowano obecność krwiomoczu, wystąpiły również ostre objawy dyzuryczne. Włączono intensywne nawodnienie, empirycznie doksycyklinę. Infekcję bakteryjną wykluczono poprzez wielokrotne posiewy moczu. Reaktywacja CMV była negatywna, natomiast badaniami mikrobiologicznymi potwierdzono obecność w moczu adenowirusa i BKV. Rozpoczęto terapię gancyklowirem w dawce 5 mg/kg dwa razy dziennie. Po 10-dniowej terapii nie wykryto adenowirusa w moczu, natomiast BKV był nadal dodatni. Objawy krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego zmniejszyły się po 3 dniach leczenia gancyklowirem i ustąpiły całkowicie po 2 tygodniach. W opisanym przypadku czynnikiem etiologicznym HC był adenowirus<sup>(10)</sup>.

Najwięcej doniesień dotyczących ukierunkowanego leczenia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego o etiologii wirusowej dotyczy rybawiryny. Jest to syntetyczny analog nukleozydu o potwierdzonym w badaniach *in vitro* działaniu przeciw niektórym wirusom RNA i DNA. Zazwyczaj wykorzystywana w leczeniu HC o etiologii wirusowej jest dożylna forma rybawiryny. W formie doustnej stosuje się ją do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C, dotychczas nie jest znana jej rola w leczeniu HC.

Badacze z Japonii opisali przypadek 41-letniego chorego na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u którego zastosowano skuteczne leczenie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego doustną postacią rybawiryny. W ramach reżimu przygotowawczego podano choremu melfalan (180 mg/kg) oraz zastosowano radioterapię na całe ciało (10 Gy). W ramach profilaktyki GVHD stosowano cyklosporynę A oraz metotreksat. Po 2 tygodniach od allotransplantacji rozpoznano GVHD, którą skutecznie leczono prednizolonem w dawce 1 mg/kg. W 50. dobie po transplantacji wystąpił nagły ból podbrzusza, krwiomocz, któremu towarzyszyła wysoka gorączka. Badania wirusologiczne potwierdziły obecność adenowirusa w moczu chorego. Wyizolowano serotyp 11. adenowirusa. Poza standardowym leczeniem HC rozpoczęto w 55. dobie terapię dożylną rybawiryną. Po 4 tygodniach od rozpoznania stan ogólny chorego nadal się pogarszał, a wirus był obecny w moczu. W 94. dobie zdecydowano o rozpoczęciu terapii doustną rybawiryną. Początkowo podawano lek w dawce 16 mg/kg co 6 godzin przez 4 dni, następnie zredukowano leczenie do 8 mg/kg co 6 godzin przez 3 dni. Po 3 dniach od rozpoczęcia leczenia doustną rybawiryną gorączka ustąpiła, nasilenie krwiomoczu było mniejsze. Objawy związane z HC ustąpiły całkowicie po 14 dniach leczenia. Nadal obserwowano obecność wirusa w moczu, ale w mniejszej ilości (z  $8 \times 10^6$  kopii DNA/ $\mu$ l do  $1 \times 10^5$  kopii DNA/ $\mu$ l). W 144. dobie stan ogólny chorego ponownie się pogorszył, pojawiły się wysoka gorączka i krwiomocz, zwiększyła się ilość kopii DNA adenowirusa w moczu. Po raz kolejny rozpoczęto leczenie rybawiryną w formie doustnej, tym razem w dawce 20 mg/kg co 6 godzin przez 5 dni, następnie

urine. Gancyclovir was started at a dose of 5 mg/kg b.i.d. After 10 days, adenovirus was no longer detectable in urine, while BKV was still present. Signs of HC improved after 3 days of gancyclovir treatment and resolved completely after 2 weeks. In the reported case, the etiologic factor for HC was adenovirus<sup>(10)</sup>.

Most reports concerning targeted treatment of HC of viral etiology deal with ribavirin – a synthetic nucleoside analog showing an *in vitro* confirmed activity against some RNA and DNA viruses. Intravenous preparation of ribavirin is most often used in the treatment of HC of viral etiology. Its oral form is used in the treatment of viral hepatitis C, while its role in the treatment of HC has not been determined to date.

Japanese investigators report on a case of a 41 years old male with acute lymphoblastic leukemia, effectively treated for HC by oral form of ribavirin. As preparatory regimen, he received melphalan (180 mg/kg) and whole-body irradiation (10 Gy). To prevent GVHD, cyclosporine A and methotrexate were used. After 2 weeks since allotransplantation, the patient was diagnosed with GVHD, effectively treated using prednisolone at a dose 1 mg/kg. On the 50<sup>th</sup> post-transplantation day, the patient reported an acute hypogastric pain and hematuria associated with high fever. Virusological tests confirmed the presence of adenovirus in the patient's urine and serotype 11 was identified. Apart of standard HC treatment, on the 55<sup>th</sup> day intravenous ribavirin was started. After 4 weeks since diagnosis, the patient's condition deteriorated continuously and virus was still present in the urine. On the 94<sup>th</sup> day, oral ribavirin was introduced, initially at a dose of 16 mg/kg q.i.d. for 4 days, then 8 mg/kg q.i.d. for 3 days. After 3 days of oral ribavirin therapy, the patient was afebrile and his hematuria was much less severe. HC-associated symptoms resolved completely after 14 days of treatment. However, virus was still present in the urine but in a much lower concentrations (reduction from  $8 \times 10^6$  DNA copies/ $\mu$ l to  $1 \times 10^5$  DNA copies/ $\mu$ l). On the 144<sup>th</sup> day the patient's condition deteriorated again, with recurrence of high fever, hematuria and increased level of viral DNA copies in urine. Oral ribavirin was resume, this time at a dose of 20 mg/kg q.i.d. for 5 day, then 10 mg/kg q.i.d. for 4 days. After 7 days of the second course of treatment, HC-related ailments resolved, while there appeared adverse effects associated with elevated ribavirin dose, grade 3 neutropenia, grade 2 anemia and grade 3 thrombocytopenia (acc. to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Adenovirus was still present in the urine (about  $1 \times 10^4$  DNA copies/ $\mu$ l) 2 weeks after end of the second course of treatment, but HC symptoms did not recur.

Vianelli et al. reported on a case of 48 years old male with acute myeloblastic leukemia in complete remission, undergoing the procedure of allotransplantation. In the scope of conditioning regimen, he received busulfan (4 mg/kg for 4 days) and cyclophosphamide (50 mg/kg for 5-8 days). Prevention of acrolein-induced HC included hydration and



dawkę leku zredukowano do 10 mg/kg co 6 godzin przez 4 dni. Po 7 dniach leczenia drugiego rzutu dolegliwości związane z HC ustąpiły, obserwowano zaś objawy niepożądane związane z eskalacją dawki rybawiryny, neutropenię w stopniu 3., niedokrwistość w stopniu 2. i małopłytkowość w stopniu 3., wg National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Adenowirus pozostawał obecny w moczu (około  $1 \times 10^4$  kopii DNA/ $\mu$ l) przez 2 tygodnie po zakończeniu terapii drugiego rzutu, jednak nie obserwowano nawrotu objawów krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego<sup>(8)</sup>.

Vianelli i wsp. opisali przypadek 48-letniego chorego z ostrą białaczką szpikową, będącego w całkowitej remisji, poddanego procedurze alotransplantacji. W ramach reżimu kondycjonującego zastosowano u pacjenta busulfan (4 mg/kg przez 4 dni) oraz cyklofosfamid (50 mg/kg przez 5-8 dni). Profilaktyka krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego indukowanego przez akroleinę obejmowała nawodnienie chorego oraz ciągły wlew mesny. W celu zapobieżenia chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi podawano cyklosporynę oraz metotreksat. W 60. dobie po alotransplantacji pojawiła się u pacjenta biegunka będąca, po wykluczeniu czynników infekcyjnych, objawem GVHD. Dodatkowo wykryto reaktywację cytomegalowirusa. W leczeniu zastosowano wysokie dawki glikokortykosteroidów oraz gancyclovir w dawce 5 mg/kg dwa razy dziennie oraz wdrożono żywienie pozajelitowe, uzyskując ustąpienie biegunki i poprawę stanu ogólnego chorego. Jednak w 66. dobie u pacjenta wystąpił krwiomocz bez gorączki. Włączono dożylną antybiotykoterapię, stosowano płukanie pęcherza moczowego oraz podawano dopęcherzowe wlewki z prostaglandyny E1 (500  $\mu$ g raz dziennie przez 7 dni). Nie uzyskano poprawy, krwiomocz się nasilił, powodując wtórną niedokrwistość (Hgb – 4 g%). Badanie mikrobiologiczne moczu z wykorzystaniem TEM w kierunku: bakterii, grzybów i wirusów (w tym BKV i adenowirusa) było negatywne. Stan ogólny chorego stopniowo się pogarszał. W kolejnych dniach pojawił się ostry, kolkowy ból brzucha. W badaniu USG obserwowano obstrukcję układu moczowego z obustronnym wodonerczem, w badaniach laboratoryjnych – narastające parametry nerkowe, świadczące o rozwijającej się ostrej pozanerkowej niewydolności nerek. Wykonano cystoskopię, oczyszczając cewkę moczową ze skrzepów oraz stwierdzając makroskopowo cechy martwiczego zapalenia nabłonka urotelialnego. Wykonano biopsję zmienionego nabłonka, w badaniu mikroskopowym pobranego materiału nie stwierdzono obecności CMV oraz poliowirusa. Podjęto decyzję o dalszym poszukiwaniu, przy pomocy PCR, czynnika etiologicznego HC. Łańcuchowa reakcja polimeryzacji potwierdziła obecność BKV DNA, natomiast test na DNA adenowirusa był negatywny. W 174. dobie po alotransplantacji włączono leczenie przyczynowe, widarabinę w dawce 10 mg/kg w 12-godzinym wlewie przez 5 dni. Leczenie było dobrze tolerowane przez chorego. Objawy krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego zmniejszyły się po tygodniu od rozpoczęcia

continuous infusion of mesna. Cyclosporine and methotrexate was administered in order to prevent GVHD. On the 60<sup>th</sup> post-allotransplantation day, the patient developed diarrhea, which, upon exclusion of potential infectious causes, proved a manifestation of GVHD. Additionally, reactivation of cytomegalovirus has been detected. The patient received high doses of steroids and ganciclovir at a dose of 5 mg/kg b.i.d. as well as parenteral nutrition, obtaining resolution of diarrhea and improvement of his general condition. However, on the day 66<sup>th</sup> the patient developed afebrile hematuria. Intravenous antibiotics, bladder perfusion and intracystic infusion of prostaglandin E1 (500  $\mu$ g q.d. for 7 days) were used. Unfortunately, no improvement has been obtained and hematuria exacerbated, resulting in secondary anemia (hemoglobin level: 4 g%). Microbiological tests of urine using TEM for bacteria, fungi and viruses (including BKV and adenovirus) were negative. The patient's general condition steadily deteriorated. On subsequent days, he reported acute colicky abdominal pain. Sonography revealed obstruction of urinary tract with bilateral hydronephrosis; lab tests confirmed elevation of renal parameters attesting to the development of acute extrarenal kidney failure. Cystoscopy was performed, which enabled removal of clots obstructing the urethra and visualisation of macroscopic features of necrotic inflammation of the urothelium. Biopsy of altered urothelium did not reveal the presence of CMV nor polyomavirus on microscopic study. Further search for possible etiological factor using PCR was undertaken. This confirmed the presence of BKV DNA, while the test for adenoviral DNA proved negative. On the 174<sup>th</sup> day post-allotransplantation, cause-oriented treatment (vidarabine) was instituted (10 mg/kg as 12-hours' infusion for 5 days). The treatment was well tolerated. Signs of HC were less pronounced after one week of the treatment. Unfortunately, after the next 3 days, the patient's condition deteriorated. Vidarabine treatment was repeated (this time 2 full cycles have been administered), obtaining gradual normalization of the patient's general condition and resolution of hematuria. However, in spite of treatment instituted, PCR for BKV DNA was still positive. On the 218<sup>th</sup> post-transplantation day, the patient suffered a violent deterioration of his condition with high fever. Chest X-ray revealed interstitial pneumonia. The patient died on the 225<sup>th</sup> day due to circulatory and respiratory failure.

Vidarabine blocks the synthesis of viral DNA and undergoes phosphorylation by cellular enzymes. It acts upon Herpes virus, Epstein-Barr virus, small-pox virus and hepatitis B virus. In the setting of HC, vidarabine inhibits replication of the virus, enabling repair of damaged urothelium and, by the same token, to resolution of HC symptoms. However, vidarabine-based treatment not always results in total elimination of BKV from the host organism, which is confirmed by the described case. Furthermore, time interval between appearance of HC signs and implementation of targeted treatment is paramount for the ultimate out-

terapii. Niestety, po 3 tygodniach stan pacjenta pogorszył się. Powtórzono leczenie widarabiną (tym razem podano 2 cykle), uzyskując stopniową normalizację stanu ogólnego oraz ustąpienie krwiomoczu. Jednak pomimo zastosowanej terapii test PCR na obecność DNA BKV był nadal pozytywny. W 218. dobie po przeszczepie nastąpiło po raz kolejny gwałtowne pogorszenie stanu chorego, pojawiła się wysoka gorączka. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej uwidoczniło cechy śródmiąższowego zapalenia płuc. Chory zmarł w 225. dobie z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Widarabina jest inhibitorem syntezy DNA wirusa, ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe. Działa na wirusa opryszczki, wirusa Epsteina-Barr, ospy wietrznej oraz na wirusa zapalenia wątroby typu B. W krwotocznym zapaleniu pęcherza moczowego, hamując replikację wirusa, doprowadza do naprawy uszkodzonego nabłonka urotelialnego i tym samym do ustąpienia objawów HC. Z kolei leczenie za pomocą widarabiny nie zawsze skutkuje całkowitą eliminacją BKV z organizmu, co potwierdza opisany przypadek chorego. Dodatkowo czas od wystąpienia objawów HC do zastosowania celowanego leczenia odgrywa znaczącą rolę w końcowych jego wynikach. Poza tym nie bez znaczenia jest stan immunologiczny ustroju w czasie objawowego HC. Dlatego w celu skrócenia czasu diagnozy i włączenia właściwego leczenia warto na pierwszym etapie poszukiwania przyczyny HC zastosować technikę PCR<sup>(6)</sup>. Korzyści z zastosowania widarabiny w leczeniu krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego o etiologii wirusowej przedstawili również Kawakami i wsp. U 6 na 16 chorych, którzy zostali poddani procedurze przeszczepienia alogenicznych komórek krwiotwórczych w latach 1994/1995, zdiagnozowano krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego o etiologii wirusowej. Czterech chorych było leczonych z powodu przewlekłej białaczki szpikowej (CML), 1 z powodu zespołu mielodysplastycznego i 1 z powodu ostrej białaczki szpikowej. Wszyscy chorzy otrzymali przed alotransplantacją cyklofosfamid (120 mg/kg) oraz wykonywano u nich całkowite napromienienie ciała (12 Gy). Dodatkowo choremu z CML w ramach reżimu przygotowawczego podano MCNU (150 mg) i poddano go radioterapii na obszar śledziony (8 Gy). Jako profilaktykę HC w trakcie wlewu CY stosowano mesnę, diurezę forsowaną oraz alkalizację moczu. W ramach profilaktyki GVHD podawano CsA oraz metotreksat u 6 chorych. Między 7. a 10. dobą po transplantacji w grupie badanej wystąpiły objawy HC. Czynnikiem etiologicznym u 2 chorych był adenowirus, u 1 pacjenta spowodował on wystąpienie zapalenia pęcherza moczowego bez objawów krwiomoczu. U 1 chorego również z objawami zapalenia pęcherza moczowego bez krwiomoczu stwierdzono obecność poliowirusa. Ten typ wirusa był obecny także u 2 pacjentów poddanych alotransplantacji, u których nie wystąpiło powikłanie pod postacią krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. Do leczenia włączono widarabinę (10 mg/kg/dzień dożylnie) przez 5 dni, uzyskując po pierwszym cyklu leczenia

come. Also, not without bearing is the immune condition of host organism during development of symptomatic HC. Therefore, in order to shorten the time between diagnosis and implementation of appropriate treatment, use of the PCR technique already at the initial phase of investigation for HC etiology is well worth trying<sup>(6)</sup>.

Advantages of using vidarabin in the treatment of HC of viral etiology were presented also by Kawakami et al. Six out of 16 patients subjected to transplantation of allogenic hematopoietic cells in the years 1994/1995 were diagnosed with HC of viral etiology. Thereof, 4 patients have been treated for chronic myeloblastic leukemia (CML), 1 – for myelodysplastic syndrome and 1 – for acute myeloblastic leukemia. Prior to allotransplantation, all patients received cyclophosphamide (120 mg/kg) and whole-body irradiation (12 Gy). Additionally, a patient with CML received MCNU (150 mg) and radiation boost to the spleen area (8 Gy) as preparatory regimen. As HC prophylactic measures during infusion of cytostatics, the patients received mesna, forced diuresis and alkalization of urine. GVHD prophylaxis included CsA and methotrexate in 6 patients. HC symptoms developed in the study group between days 7 and 10 post-transplantation. Adenovirus was the etiological factor in 2 cases, thereof in 1 patient causing cystitis without hematuria. In another patient presenting signs of cystitis without hematuria, polyomavirus has been detected. This type of virus was also present in 2 patients undergoing allotransplantation who did not develop any complication of the HC type. Treatment consisted in vidarabin (10 mg/kg/day i.v. for 5 days) providing resolution of HC symptoms already after the first cycle. Except for 1 patient with acute HC, virological studies in all others did not reveal the presence of viruses after completed treatment<sup>(11)</sup>. Miyamura et al. reported on the effects of ribavirin treatment of 9 patients with HC of adenoviral etiology resistant to conventional therapeutic techniques. Two patients underwent transplantation during chronic phase of CML and during first remission of AML, while the other 7 remained at varying phases of treatment of their neoplastic disease. Ribavirin treatment was implemented in patients, fulfilling 2 out of 3 following criteria:

1. acute HC, necessitating blood transfusion and analgesia;
2. HC symptoms persisting over 4 weeks;
3. suspected adenoviral infection of location other than urinary system.

Ribavirin was administered as 15-minutes' infusion at a dose of 16 mg/kg q.i.d. for 4 days, then the dose was reduced to 8 mg/kg t.i.d. for 3 days. In children, ribavirin was administered at a dose of 15 mg/kg/day for 10 days. Complete therapeutic response was obtained in 3 patients, and partial response – in the remaining 5, as symptoms associated with HC recurred after discontinuation of ribavirin infusions. Treatment ended by death due to adenoviral nephritis in 2 patients, viral encephalopathy in 1, interstitial pneumonia – in 1 and bacterial pneumonia – in 1.

ustąpienie objawów HC. Poza 1 chorym z ostrym HC u pozostałych wyniki badań wirusologicznych nie potwierdziły obecności wirusów po zakończeniu terapii<sup>(11)</sup>.

Miyamura i wsp. opisywali z kolei efekty leczenia rybawiryną u 9 chorych z HC o etiologii adenowirusowej opornym na konwencjonalne metody leczenia. Dwóch chorych poddano transplantacji w fazie przewlekłej CML i w pierwszej remisji AML, pozostałych 7 pozostawiało na dalszych etapach leczenia choroby nowotworowej. Leczenie rybawiryną rozpoczęto u pacjentów, którzy spełniali 2 spośród 3 poniższych kryteriów:

1. ostry HC wymagający transfuzji krwi i analgezji;
2. objawy HC obecne powyżej 4 tygodni;
3. podejrzenie infekcji adenowirusem o innej lokalizacji niż układ moczowy.

Rybawirynę podawano w 15-minutowym wlewie w dawce 16 mg/kg co 6 godzin przez 4 dni, następnie dawkę redukowano do 8 mg/kg co 8 godzin przez 3 dni. U dzieci rybawiryna była stosowana w dawce 15 mg/kg dziennie przez 10 dni.

Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 3 chorych, pozostałych 5 prezentowało częściową odpowiedź, gdyż objawy związane z krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego nawróciły po zaprzestaniu wlewów rybawiryny. Leczenie zakończyło się zgonem z powodu adenowirusowego zapalenia nerek u 2 chorych, encefalopatii wirusowej u 1, śródmiąższowego zapalenia płuc u 1 i bakteryjnego zapalenia płuc u 1 chorego. Ostatni pacjent z analizowanej grupy zmarł w trakcie leczenia HC z powodu progresji choroby nowotworowej.

Obserwowanym powikłaniem związanym z dożylną terapią rybawiryną była pancytopenia, stwierdzana zwykle w trakcie drugiego kursu leczenia stosowanego z powodu nawrotu HC. U 1 chorego w 14. dniu leczenia wystąpiła niedokrwistość hemolityczna.

Podsumowując, 3 chorych skutecznie wyleczono z HC, natomiast pozostałych 6 zmarło z powodu powikłań związanych z HC.

Objawy pancytopenii związane z terapią rybawiryną były odwracalne, ustąpiły po przerwaniu leczenia. Rybawiryna wydaje się bezpiecznym lekiem, nie obserwowano innych działań niepożądanych w kolejnych doniesieniach o skutkach leczenia HC tym terapeutycznym<sup>(12)</sup>.

Przeciwwskazaniami do zastosowania rybawiryny są: nadwrażliwość na ten lek lub substancje pomocnicze preparatu, ciąża i okres karmienia piersią, rozpoznana uprzednio ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niedostatecznie kontrolowana choroba serca w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie, ciężka niewydolność lub niewyrównana marskość wątroby oraz hemoglobinopatie (talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa)<sup>(12)</sup>.

Wydaje się, że zarówno rybawiryna, jak i widarabina mogą odegrać znaczącą rolę w leczeniu HC u chorych poddanych transplantacji. Potrzeba jednak dalszych badań, które ugruntują pozycję obydwu terapeutyków w leczeniu tego powikłania.

The last patient of this group died during HC treatment because of progression of underlying malignancy.

One of complications associated with intravenous administration of ribavirin was pancytopenia, usually noticed during the second course of treatment administered because of HC recurrence. One patient developed hemolytic anemia on the 14<sup>th</sup> day of treatment.

To sum up, 3 patients have been successfully treated of their HC, while the remaining 6 died for HC-associated complications.

Ribavirin treatment-related signs of pancytopenia were reversible and resolved upon discontinuation of treatment. Ribavirin appears as a safe agent. No other adverse effects have been reported in subsequent papers discussing outcomes of HC treatment using this drug<sup>(12)</sup>.

Contraindications for application of ribavirin include: hypersensitivity to the active substance or other components of the medication, pregnancy and lactation, coexisting severe heart disease, e.g. unstable or poorly controlled heart disease within 6 months prior to start of treatment, severe liver failure or non-controlled liver cirrhosis and hemoglobinopathies (thalassemia, sickle-cell anemia)<sup>(12)</sup>.

It would appear that both ribavirin and vidarabine may play a significant role in the treatment of HC in patients undergoing transplantation. Further studies are needed, which might better define the role of both agents in the management of this complication.

The outcomes of treatment of HC are still far from satisfactory, therefore novel ways to treat effectively this complication are sought for. Noteworthy are recent reports on the use of hyperbaric oxygen therapy (HBO) in the treatment of HC. To date, this technique proved beneficial in radiation-induced cystitis (over 80 cases of effectively treated cystitis of this etiology have been described).

Hughes et al. presented a case of a 41 years old male with multiple myeloma and HC complicating allotransplantation, successfully treated by hyperbaric oxygen. On the 5<sup>th</sup> day post-transplantation using high dose melphalan (140 mg/m<sup>2</sup>) and busulfan (16 mg/kg), he developed dysuric ailments, hematuria and high fever. Antibiotic therapy and forced diuresis were started. In spite of this treatment, his ailments exacerbated. On the 13<sup>rd</sup> day, PCR detected adenoviral and BKV DNA. After an ineffective 7-days' treatment with 1% aluminium-potassium alum, an attempt was made with intracystic infusions of prostaglandin PGF<sub>2</sub>α (200 μg in 50 ml physiologic saline administered as a 1-hour infusion every 4 hours for 5 days). On the 24<sup>th</sup> day post-transplantation, cystoscopy was performed, visualizing a bleeding ulcer within urinary bladder urothelium. Then, a 10-days' ribavirin therapy was decided on (at a dose of 9 mg/kg in 8-hourly infusions). After treatment, fever subsided, while hematuria was still present. Cystoscopy was repeated and the ulcer was coagulated by diathermy and silver nitrate was applied onto the injured epithelium. In view of unsatisfactory effects of past treatment, authors decided to refer the patient to a hyperbaric therapy center

Efekty leczenia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego są nadal niezadowolające, dlatego poszukuje się nowych sposobów skutecznej terapii tego powikłania. Niedawno zwrócono uwagę na doniesienia dotyczące leczenia HC wysokimi stężeniami tlenu (*hyperbaric oxygen therapy*, HBO). Jest to leczenie, które odnosiło dotychczas korzyści w poradiacyjnym zapaleniu pęcherza moczowego (opisano ponad 80 przypadków skutecznie wyleczonego o tej etiologii zapalenia pęcherza moczowego).

Hughes i wsp. przedstawili przypadek 41-letniego chorego, u którego wystąpiło powikłanie po alotransplantacji pod postacią krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego – zostało ono skutecznie wyleczone za pomocą hiperbarycznego tlenu. W 5. dobie po alotransplantacji z zastosowaniem wysokich dawek melfalanu (140 mg/m<sup>2</sup>) oraz busulfanu (16 mg/kg) u chorego ze szpiczakiem mnogim pojawiły się dolegliwości dyzuryczne, krwiomocz oraz wysokie stany gorączkowe. Włączono antybiotykoterapię, stosowano diurezę forsowaną. Pomimo wdrożonego leczenia dolegliwości nadal się nasilały. W 13. dobie przy pomocy metody PCR wykryto obecność DNA adenowirusa i BKV. Po bezskutecznej 7-dniowej terapii 1% alunem glinowo-potasowym rozpoczęto próbę leczenia dopęcherzowymi wlewkami z prostaglandyny PGF<sub>2</sub>α (200 μg w 50 ml soli fizjologicznej podawanej w 1-godzinny wlew co 4 godziny przez 5 dni). W 24. dobie po alotransplantacji wykonano cystoskopię, przy pomocy której zobrazowano obecność krwawiącego owrzodzenia w obrębie nabłonka urotelialnego pęcherza moczowego. Zdecydowano wówczas o włączeniu 10-dniowej terapii rybawiryną (w dawce 9 mg/kg w 8-godzinnych wlewach). Po zastosowanym leczeniu gorączka ustąpiła, natomiast krwiomocz nadal był obecny. Ponownie wykonano cystoskopię, poddając miejsce owrzodzenia diatermii, następnie zaaplikowano w miejscu uszkodzonego nabłonka azotan srebra. Z uwagi na niezadowolające efekty stosowanej terapii zdecydowano przenieść chorego do centrum hiperbarycznego w celu rozpoczęcia próby leczenia stężonym tlenem w komorze hiperbarycznej. Zaplanowano 40 cykli terapii. Leczenie rozpoczęto w 46. dobie po przeszczepie. Tolerancja terapii hiperbarycznej była bardzo dobra. W 70. dobie ustąpiły ostatecznie objawy dyzuryczne oraz krwiomocz, co potwierdzono w badaniu mikroskopowym moczu. Prawdopodobny mechanizm działania terapeutycznego wysokich stężeń tlenu wynika z intensyfikacji gradientu różnicy w stężeniu tlenu pomiędzy uszkodzonym hipoksemicznym nabłonkiem urotelialnym a prawidłową tkanką pęcherza moczowego. Ta różnica parcjalnych ciśnień stymuluje makrofagi do inwazji uszkodzonej tkanki i produkcji czynników angiogennych i innych czynników wzrostu. W następstwie dochodzi do pobudzenia procesu angiogenezy i naprawy uszkodzonego nabłonka urotelialnego. Również Yazawa i wsp. oraz Shameem i wsp. opublikowali przypadki 2 chorych z HC po alotransplantacji leczonych skutecznie hiperbarycznym tlenem<sup>(13)</sup>. Ostatnie doniesienia dowodzą, że korzystne efekty można uzyskać, stosując wysokie

in order to try concentrated oxygen in a hyperbaric chamber. Forty sessions were planned and the treatment started on the 46<sup>th</sup> day post-transplantation. Tolerance of the therapy was very good. On the 70<sup>th</sup> day dysuric symptoms and hematuria resolved completely, which was also confirmed by microscopic urine study. The probable mechanism of therapeutic action of high concentrations of oxygen stems from intensification of gradient of difference in oxygen concentration between damaged hypoxic urothelium and normal bladder tissue. This difference between partial pressures stimulates macrophages to invade injured tissue and to produce angiogenic factors and other growth factors. This results in activation of the angiogenic process and repair of damaged urothelium. Also Yazawa et al. and Shameem et al. published two case reports of patients with HC after allotransplantation, effectively treated with hyperbaric oxygen<sup>(13)</sup>. Recent publications indicate that beneficial effects may be obtained using high concentrations of oxygen in patients with drug-induced HC. Hattori et al. presented the outcome of treating HC by high partial pressure oxygen in 2 children. The first one, an 8 years old boy with acute lymphoblastic leukemia undergoing allotransplantation during his third remission. He received high doses of busulphan (4 mg/kg/day for 4 days), cyclophosphamide (60 mg/kg/day for 2 days) and etoposide (60 mg/kg/day for 1 day). Cyclosporine A and prednisolone were administered as GVHD prophylaxis. On the 70<sup>th</sup> day post-transplantation, the boy developed hematuria with blood clots in urine. Viral infection (CMV, BKV and adenovirus) was ruled out. In the course of the next 9 weeks, in spite of treatment instituted (intracystic infusions of PGE1), HC symptoms persisted. On the 78<sup>th</sup> day, the patient developed urinary tamponade. In spite of emergency cystoscopy and evacuation of clots, symptoms of extrarenal kidney failure increased in severity. Bilateral nephrostomy was performed and the patient was referred for hyperbaric oxygen therapy. The treatment continued for 23 days. The patient underwent 14 90-minutes' session in 100% oxygen at 202.6 kPa (2 atm). After the 8<sup>th</sup> session, his hematuria resolved and results of urinalysis became normal 2 months after start of HBO. Over a 28-months' long follow-up, no signs suggesting HC recurrence have been noticed.

The second case is a 6 years old boy diagnosed with adrenoleukodystrophy (ALD). As conditioning regimen, he received busulfan (4 mg/kg/day for 4 days), CY (50 mg/kg/day for 4 days) and anti-monocyte globulin (ATG) (2.5 mg/kg/day for 4 days). As GVHD prophylaxis, cyclosporine A was used. On the 4<sup>th</sup> day, the patient reported dysuria, hypogastric pain and developed hematuria with blood clots present in urine. In spite of treatment (bladder flushing, intracystic infusions of PGE1), no improvement has been obtained. Virological studies confirmed the presence of adenoviral infection and ruled out the BKV. Also, administration of ribavirin did not bring any therapeutic benefits. On the 44<sup>th</sup> day, after bilateral nephrostomy, HBO ther-

ciśnienia tlenu również u chorych na HC o etiologii polekowej. Hattori i wsp. przedstawili końcowe efekty leczenia HC wysokimi ciśnieniami parcjalnymi tlenu u 2 dzieci. Pierwszym z nich był 8-letni chłopiec z ostrą białaczką limfoblastyczną poddany alotransplantacji w trzeciej remisji choroby nowotworowej. Chory otrzymał w wysokich dawkach: busulfan (4 mg/kg/dzień przez 4 dni), cyklofosfamid (60 mg/kg/dzień przez 2 dni) oraz etopozyd (60 mg/kg/dzień przez 1 dzień). W ramach profilaktyki GVHD stosowano cyklosporynę A oraz prednizolon. W 70. dobie po transplantacji pojawił się u chłopca krwiomocz z obecnymi skrzepami krwi w moczu. Wykluczono infekcję wirusową (CMV, adenowirus i BKV). W ciągu kolejnych 9 tygodni pomimo stosowanego leczenia – dopęcherzowych wlewk z prostaglandyny PGE1 – objawy krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego nie ustępowały. W 78. dobie doszło do tamponady pęcherza moczowego. Pomimo wykonania pilnej cystoskopii i ewakuacji skrzepilin obserwowano narastające objawy pozanerkowej niewydolności nerek. Wykonano wówczas obustronną nefrostomię oraz zdecydowano o rozpoczęciu terapii hiperbarycznym tlenem. Leczenie kontynuowano przez 23 dni. Chorego poddano czternastu 90-minutowym sesjom w komorze ze 100% tlenem pod ciśnieniem 202,6 kPa (2 atm). Po 8. cyklu leczenia krwiomocz ustąpił, natomiast badanie ogólne moczu było prawidłowe po 2 miesiącach od rozpoczęcia HBO. W ciągu 28-miesięcznej obserwacji nie odnotowano epizodu objawów sugerujących nawrót HC.

Drugi opisany przypadek to 6-letni chłopiec ze zdiagnozowaną adrenoleukodystrofią (ALD). W ramach reżimu kondycjonującego otrzymał busulfan (4 mg/kg/dzień przez 4 dni), CY (50 mg/kg/dzień przez 4 dni) oraz globulinę antytymocytarną (ATG) (2,5 mg/kg/dzień przez 4 dni). W ramach profilaktyki GVHD stosowano cyklosporynę A. W 4. dobie chory zgłosił obecność objawów dyzurycznych, bólu w podbrzuszu, pojawił się krwiomocz z towarzyszącymi skrzepami krwi. Pomimo stosowanego leczenia (płukanie pęcherza moczowego, dopęcherzowe wlewki PGE1) nie obserwowano poprawy. Badania wirusologiczne potwierdziły obecność infekcji adenowirusowej, natomiast wykluczyły obecność BKV. Również włączenie do leczenia rybawiryny nie przyniosło korzyści terapeutycznych. W 44. dobie po wyłonieniu obustronnej nefrostomii rozpoczęto terapię HBO. Dziewięćdziesięciminutowe cykle powtarzane przez 5 dni w ciągu 7 kolejnych tygodni doprowadziły do ustąpienia krwiomoczu w 5. tygodniu leczenia stężonym tlenem. W 18. miesiącu po transplantacji uzyskano prawidłowe badanie ogólne moczu<sup>(14)</sup>.

Hughes i wsp. potwierdzili skuteczność leczenia HBO u chorych z HC spowodowanym przez wysokie dawki busulfanu (16 mg/m<sup>2</sup>)<sup>(13)</sup>.

Do niedawna zastosowanie wysokich ciśnień parcjalnych tlenu wydawało się skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu zapalenia pęcherza moczowego wywołanego radioterapią. Aktualne doniesienia dowodzą, że może być ona również korzystna w zapaleniu pęcherza moczowego

apy was started. 90-minutes' long sessions repeated for 5 days over 7 consecutive weeks resulted in resolution of hematuria in week 5<sup>th</sup> of hyperbaric oxygen treatment. Normal urinalysis was obtained on the 18<sup>th</sup> post-transplantation month<sup>(15)</sup>.

Hughes et al. confirmed the efficacy of HBO in patients with HC caused by high doses of busulfan (16 mg/m<sup>2</sup>)<sup>(13)</sup>. Until recently, the use of high partial pressure of oxygen appeared a viable therapeutic option in the treatment of radiotherapy-induced cystitis. Current reports indicate that it may be equally beneficial in cystitis caused by viruses or cytostatics. As opposite to some other standard HC therapies, HBO is safe and non-invasive. In all reported cases, HBO was well tolerated by both children and adults.

Recently published reports address favorable effect of estrogens on final treatment outcomes of HC, particularly in cases resulting from toxicity of cytostatics administered as preparatory regimen.

At the Dresden University Hospital over the years 1997 thru 1998, there were 10 cases of HC in patients undergoing allotransplantation, who received high-dose cyclophosphamide under mesna coverage. HC developing in this group of patients was treated with estrogens.

- **Case I:** 27 years old male with periodic nocturnal hemoglobinuria (PNH) reported dysuric ailments and hematuria on the 21<sup>st</sup> day after allotransplantation. In the scope of preparatory regimen he received busulfan (16 mg/kg), cyclophosphamide (200 mg/kg) and ATG (10 mg/kg). Initially, his HC was treated by hydration and anti-inflammatory drugs (metamizol, buprenorphin). Due to lack of improvement, oral estrogens were started, beginning by 6 mg/day, gradually augmenting the daily dose to 12 mg in 3 partial doses while monitoring biochemical parameters (including liver tests). Hematuria resolved after 2 weeks' treatment and after week 4 the estrogen dose was being reduced by 2 mg per day. No signs of recurrence of HC were noticed. To date, the patient remains in complete remission.
- **Case II:** 29 years old female with multiple myeloma (MM), diagnosed with HC 7 days after application of cyclophosphamide (4 g/m<sup>2</sup>) prior to allotransplantation of hematopoietic stem cells. Oral estrogens at a dose of 2 mg t.i.d. were administered, resulting in resolution of HC-related symptoms. Then, the patient received preplanned infusion of melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>) and allotransplantation was performed subsequently.
- **Case III:** 52 years old female with MM was diagnosed HC on the 30<sup>th</sup> day after high-dose chemotherapy (cyclophosphamide 120 mg/kg and busulfan 16 mg/kg). Over 8 weeks, the patient was treated with estrogens at a dose 4 mg t.i.d., resulting in clinical improvement. Then, supportive therapy was continued for 2 months at a dose of 1 mg/day. No recurrence of HC-related symptoms was noticed.
- **Case IV:** 40 years old female with chronic myeloblastic leukemia received (as conditioning regimen) cyclo-

o etiologii wirusowej lub spowodowanego przez cytostatyki. HBO w przeciwieństwie do niektórych standardowych form leczenia HC jest leczeniem bezpiecznym, nieinwazyjnym. W przedstawionych przypadkach terapia HBO była dobrze tolerowana zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Od niedawna obserwuje się doniesienia dotyczące korzystnego wpływu estrogenów na końcowe efekty leczenia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, zwłaszcza wywołanego przez toksyczne działanie cytostatyków stosowanych w ramach reżimów przygotowawczych.

W Uniwersyteckim Szpitalu w Dreźnie w latach 1997-1998 opisano 10 przypadków krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego u chorych po allotransplantacji, u których stosowano cyklofosfamid w wysokich dawkach w osłonie mesną. W ramach terapii HC, które wystąpiło w tej grupie chorych po allotransplantacji, podawano estrogeny.

- **Przypadek I:** 27-letni mężczyzna z nocną napadawą hemoglobinurią (PNH) w 21. dobie po alopreszczeniu zgłosił obecność objawów dyzurycznych i krwiomoczu. W ramach reżimu przygotowawczego zastosowano u tego chorego busulfan (16 mg/kg), cyklofosfamid (200 mg/kg) oraz ATG (10 mg/kg). Początkowo HC leczono nawodnieniem i lekami przeciwzapalnymi (metamizol, buprenorfina). Ze względu na brak poprawy włączono doustną terapię estrogenami, zaczynając od 6 mg dziennie i stopniowo zwiększając dawkę leku pod kontrolą parametrów biochemicznych krwi (w tym wątrobowych) do 12 mg w 3 dawkach podzielonych na dobę. Po 2 tygodniach leczenia krwiomocz ustąpił, po 4 tygodniach terapii zaczęto redukować dawkę estrogenów o 2 mg dziennie. Nie obserwowano nawrotu objawów krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. Chory pozostaje do dzisiaj w całkowitej remisji.
- **Przypadek II:** U 39-letniej kobiety ze szpiczakiem mnogim (MM) po 7 dniach od podania cyklofosfamidu ( $4 \text{ g/m}^2$ ) przed allotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych rozpoznano HC. Włączono do leczenia estrogeny w dawce 2 mg 3 razy dziennie, uzyskując ustąpienie objawów związanych z krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego. Podano wówczas chorej zaplanowany wlew melfalanu ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) i następnie wykonano allotransplantację.
- **Przypadek III:** U 52-letniej chorej ze szpiczakiem mnogim w 30. dobie po otrzymaniu wysokodawkowej chemioterapii składającej się z cyklofosfamidu (120 mg/kg) i busulfanu (16 mg/kg) rozpoznano HC. W ciągu 8 tygodni leczono pacjentkę estrogenami w dawce 4 mg trzy razy dziennie, uzyskując poprawę. Następnie przez 2 miesiące kontynuowano terapię podtrzymującą w dawce 1 mg dziennie. Nie obserwowano nawrotu objawów związanych z krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego.
- **Przypadek IV:** 40-letnia kobieta z przewlekłą białaczką szpikową otrzymała w ramach reżimu kondycjonującego: cyklofosfamid (200 mg/kg), busulfan (16 mg/kg) i ATG (10 mg/kg). W 30. dobie po allotransplantacji

phosphamide (200 mg/kg), busulfan (16 mg/kg) and ATG (10 mg/kg). On the 30<sup>th</sup> day after allotransplantation, she developed poliuria, dysuria and hematuria. HC was diagnosed based on symptoms reported by the patient and estrogens were instituted at a dose of 4 mg t.i.d. On the 5<sup>th</sup> day the treatment was interrupted due to elevated activity of liver enzymes in the serum, indicating possible hematotoxicity of estrogen therapy. Hematuria persisted for over 4 weeks after withdrawal of estrogens and dysuria – one month longer. The patient died on the 360<sup>th</sup> day after allotransplantation among signs of chronic GVHD.

- **Case V:** 31 years old male developed HC on the 20<sup>th</sup> day after receiving high-dose cyclophosphamide (120 mg/kg), busulfan (12.4 mg/kg) and ATG (10 mg/kg) for chronic myeloblastic leukemia. Standard treatment of HC, i.e. forced diuresis, continuous bladder flushing, transfusions of packed thrombocytes and erythrocytes, was ineffective. Estrogen therapy was then instituted (4 mg t.i.d.). Unfortunately, on week 2<sup>nd</sup> of hormonal treatment, the patient died due to recurrence of leukemia.
- **Case VI:** 28 years old male with recurrent acute lymphoblastic leukemia (ALL), underwent whole-body irradiation (12 Gy) and received cyclophosphamide (120 mg/m<sup>2</sup>) and etoposide (45 mg/kg) priori to planned allotransplantation. In the course of high-dose chemotherapy, he developed HC symptoms. The PCR technique confirmed the presence of BKV. On the 7<sup>th</sup> day after allotransplantation, estrogen therapy was started at a dose of 6 mg/day. Upon improvement of the patient's general condition and alleviation of HC symptoms, the hormone dose was gradually reduced. However, after 24 days HC recurred. Estrogen dose was increased to 4 mg/day t.i.d. Clinical improvement was obtained again. Unfortunately, the patient died on the 81<sup>st</sup> day after allotransplantation because of recurrent leukemia.
- **Case VII:** 38 years old male with acute myeloblastic leukemia developed HC signs on the 5<sup>th</sup> day after application of cyclophosphamide (120 mg/kg), busulfan (10 mg/kg) and thiotepa ( $750 \text{ mg/m}^2$ ) followed by allotransplantation of hematopoietic stem cells. Standard treatment was instituted, including repeated bladder flushing via cystoscopy, diathermy and laser coagulation of diseased urothelium. The patient received multiple transfusions of packed red blood cells and platelets. Treatment was complicated by autoimmune hemolytic anemia with extra-renal kidney failure which required hemodialysis. In view of lack of desired therapeutic effect, on the 70<sup>th</sup> day after allotransplantation, estrogen therapy was started. Initial dose of 6 mg/day was increased to 12 mg/day in 3 divided doses. HC symptoms ultimately resolved on the 11<sup>st</sup> day of hormonal treatment.
- **Case VIII:** HC has been diagnosed on day 4 after high-dose chemotherapy (CP – 200 mg/kg; busulfan – 16 mg/kg; ATG – 10 mg/kg) in a 38 years old male with acute myeloblastic leukemia, currently during second complete

u chorej wystąpiły poliuria, dyzuria i krwiomocz. Na podstawie zgłoszonych przez pacjentkę objawów rozpoznano HC i włączono do leczenia estrogeny w dawce 4 mg trzy razy dziennie. W 5. dobie przerwano leczenie ze względu na wzrost stężenia transaminaz wątrobowych, co świadczyło o możliwej hepatotoksyczności terapii estrogenowej. Przez 4 tygodnie od zakończenia leczenia utrzymywał się krwiomocz, przez kolejny miesiąc objawy dyzuryczne. Chora zmarła w 360. dobie po alotransplantacji z powodu przewlekłej choroby przeszczepki przeciwko gospodarzowi.

- **Przypadek V:** U 31-letniego chorego w 20. dobie po otrzymaniu w wysokich dawkach cyklofosfamidu (120 mg/kg), busulfanu (12,4 mg/kg) i ATG (10 mg/kg) z powodu CML rozwinęło się HC. Stosowane standardowe leczenie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, czyli diureza forsowana, ciągłe płukanie pęcherza moczowego, transfuzje koncentratów płytek i krwinek czerwonych, nie przynosiło korzyści. Włączono wówczas terapię estrogenową (4 mg trzy razy dziennie). Jednak w 2. tygodniu leczenia hormonalnego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego chory zmarł z powodu nawrotu białaczki.
- **Przypadek VI:** 28-letni chory z nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) otrzymał całkowite napromienienie ciała (12 Gy) oraz cyklofosfamid (120 mg/m<sup>2</sup>) i etopozyd (45 mg/kg) przed planowaną alotransplantacją. W trakcie chemioterapii wysokodawkowej wystąpiły objawy krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. Technika PCR potwierdziła obecność BKV. W 7. dobie po alotransplantacji rozpoczęto leczenie estrogenami w dawce 6 mg na dobę. Gdy uzyskano poprawę stanu ogólnego chorego i minimalizację objawów HC, rozpoczęto stopniową redukcję dawki hormonu. Jednak po 24 dniach nastąpił nawrót krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego. Zdecydowano o zwiększeniu dawki estrogenów do 4 mg trzy razy dziennie. Ponownie uzyskano ustąpienie objawów. Jednak chory zmarł w 81. dobie po alotransplantacji z powodu nawrotu białaczki.
- **Przypadek VII:** U 38-letniego chorego z ostrą białaczką szpikową wystąpiły objawy HC w 5. dobie po otrzymaniu cyklofosfamidu (120 mg/kg), busulfanu (10 mg/kg) i tiotepy (750 mg/m<sup>2</sup>) z następczym alop przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych. Zastosowano standardowe leczenie, w tym wielokrotne płukanie za pomocą cystoskopii, diatermię i laserową koagulację zmienionego nabłonka urotelialnego. W leczeniu wykorzystano również wielokrotne transfuzje koncentratów: krwinek czerwonych i krwinek płytkowych. Leczenie było powikłane autoimmunizacyjną hemolityczną niedokrwistością z pozanerkową niewydolnością nerek wymagającą hemodializ. Nie odnosząc korzyści z dotychczasowego leczenia, w 70. dobie po alotransplantacji zdecydowano o rozpoczęciu terapii estrogenowej. Początkową dawkę estrogenów 6 mg na dobę eskalowano do 12 mg dziennie w 3 dawkach podzielonych. Objawy HC ostatecznie ustąpiły w 11. dniu leczenia hormonalnego.

remission. Urinary bladder tamponade necessitated a cystoscopy. In view of ineffective symptomatic treatment, on the 21<sup>st</sup> day after allotransplantation the patient was started on estrogen at standard dose (12 mg/day in 3 divided doses). HC-related ailments resolved. Since day 30<sup>th</sup> the estrogen dosage was gradually tapered, stopping the treatment on the 51<sup>st</sup> day after allotransplantation. Unfortunately, on the 62<sup>nd</sup> day hematuria recurred. Estrogen therapy was resumed and continued until day 87, providing complete resolution of HC. The patient remains in complete remission.

- **Case IX:** 24 years old female with chronic myeloblastic leukemia reported polyuria, dysuria and hematuria with clots on the 101<sup>st</sup> day after allotransplantation. In the scope of preparatory regimen she received CP (20 mg/kg, busulfan (13.2 mg/kg) and ATG (10 mg/kg). PCR study detected the presence of BKV. On the 6<sup>th</sup> day of symptomatic HC, estrogen treatment was started at a dose of 4 mg t.i.d. and continued until resolution of HC symptoms after 12 days of the therapy. The patient remains in complete remission of her leukemia.
- **Case X:** HC symptoms developed in a 40 years old male with chronic myeloblastic leukemia on the 27<sup>th</sup> day after allotransplantation preceded by application of CP (200 mg/kg), busulfan (13.2 mg/kg) and ATG (10 mg/kg). In this case too, after administration of estrogens between days 30<sup>th</sup> and 65<sup>th</sup> after allotransplantation at a maximal dose of 12 mg/day, HC symptoms resolved. The patient is currently in complete remission of his leukemia.

To sum up, 7 out of 10 reported patients with HC responded to oral estrogen therapy: thereof 2 out of 4 with moderate HC and 4 out of 5 with acute HC. Treatment was well tolerated. Apart of 1 case of hepatotoxicity, no other side effects of the therapy were noticed<sup>(15)</sup>.

Another publication confirming the effectiveness and safety of estrogens in the treatment of HC is the analysis by Heath et al., encompassing 10 patients aged 8-19 years, who developed this complication after allotransplantation. As preparatory regimen, they received cyclophosphamide (120 mg/m<sup>2</sup>) and whole-body irradiation (12 Gy). Most of them developed the following ailments as manifestation of HC: abdominal pain, dysuria with poliuria, thrombocytopenia in peripheral blood count (10-26 G/L). Thereof, 4 patients had clots in their urine, which in 2 cases caused obstruction of distal urinary tract, resulting in extrarenal kidney failure. In the analyzed group of patients, 5 were diagnosed with GVHD. Virological studies confirmed the presence of BKV in 5 patients, CMV in 2 patients and adenoviral infection in 1. Intravenous estrogen therapy was started, switching to oral route after 2-3 days. Treatment continued for 5 to 23 days. Complete resolution of hematuria was obtained in 1 patient with moderate HC (100%) and in 5 out of 7 patients with acute HC (71%). Hormonal therapy was well tolerated; no complications in the form of arterial hypertension, thrombosis, hot flushes, hepatotox-

- **Przypadek VIII:** Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego zostało rozpoznane w 4. dobie po wysokodawkowej chemioterapii (CP – 200 mg/kg, busulfan – 16 mg/kg i ATG – 10 mg/kg) u 38-letniego chorego na AML, będącego w drugiej całkowitej remisji. Niezbędna była cystoskopia z powodu tamponady pęcherza moczowego. Ponieważ stosowane leczenie objawowe nie przynosiło rezultatu, w 21. dobie po alotransplantacji włączono leczenie estrogenami w standardowej dawce (12 mg w 3 dawkach podzielonych na dobę). Dolegliwości związane z HC ustąpiły. W 30. dobie zmniejszono dawkę estrogenów, kończąc leczenie w 51. dobie po alotransplantacji. Niestety, w 62. dobie powrócił krwimocz. Ponownie rozpoczęto terapię estrogenową, kontynuując ją do 87. doby. Uzyskano całkowite ustąpienie HC. Chory pozostaje w całkowitej remisji.
- **Przypadek IX:** 24-letnia kobieta chorująca na CML zgłosiła obecność poliurii, dyzurii i krwimoczem ze skrzepami w 101. dobie po alotransplantacji. W ramach reżimu przygotowawczego otrzymała: CP (200 mg/kg), busulfan (13,2 mg/kg) i ATG (10 mg/kg). Badanie PCR wykryło obecność BKV. W 6. dniu HC rozpoczęto leczenie estrogenami w dawce 4 mg trzy razy dziennie, kończąc je po ustąpieniu objawów krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego w 12. dobie po jego rozpoznaniu. Chora pozostaje w remisji choroby nowotworowej.
- **Przypadek X:** Objawy HC wystąpiły u 40-letniego chorego z CML w 27. dobie po alotransplantacji z zastosowaniem CP (200 mg/kg), busulfanu (13,2 mg/kg) oraz ATG (10 mg/kg). Również i w tym przypadku po zastosowaniu estrogenów między 30. a 65. dobą po alotransplantacji w maksymalnej dawce 12 mg na dobę objawy krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego ustąpiły. Chory jest w całkowitej remisji CML.

Podsumowując, 7 na 10 opisywanych chorych z krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego odpowiedziało na doustną terapię estrogenową: 2 spośród 4 z objawami umiarkowanego HC oraz 4 spośród 5 z ostrym HC. Leczenie było dobrze tolerowane. Poza 1 przypadkiem hepatotoksyczności nie obserwowano innych, ubocznych efektów terapii<sup>(15)</sup>.

Kolejnym doniesieniem potwierdzającym skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania estrogenów w leczeniu krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego jest analiza Heath i wsp. 10 chorych w wieku od 8 do 19 lat, u których powikłanie to wystąpiło po alotransplantacji. W ramach reżimu przygotowawczego otrzymali oni cyklofosfamid (120 mg/m<sup>2</sup>) oraz napromienienie całego ciała (12 Gy). U większości badanych wystąpiły dolegliwości manifestujące rozwój krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, takie jak: ból brzucha, dyzuria z poliurią, w morfologii krwi obserwowano małopłytkowość (liczba płytek krwi 10-26 G/l). U 4 chorych pojawiły się w moczu skrzepy, które u 2 z nich spowodowały zaccopowanie dolnych dróg moczowych, skutkując pozanerkową niewydolnością nerek. Pięciu chorych z HC miało również

icity or feminization in the males have been noticed<sup>(16)</sup>. However, safety of high doses of estrogens has not been fully elucidated yet. There is a definite risk of thrombotic events during the treatment. Furthermore, the issue of tumor induction has not been clarified.

Published results confirm the effectiveness of estrogen therapy in the treatment of HC, which also appears quite safe, independent of age of patients subjected to hormonal treatment.

In summary, based on the reported HC cases we may conclude that treatment of this complication is multimodal and includes:

1. adequate hydration (3 L/m<sup>2</sup>/day);
2. spasmolytics;
3. transfusion of packed platelets, red blood cells, fresh-frozen plasma and cryoprecipitate (depending on indications);
4. continuous infusion of mesna, as prevention of early HC;
5. continuous flushing of urinary bladder (200 ml/h) with 0.5-1% AgNO<sub>3</sub>, 5-10% formalin, 1% N-acetyl-cystein, analogs of prostaglandin F2 $\alpha$ ;
6. flushing of bladder with cidofovir;
7. cystoscopy with evacuation of clots and coagulation of bleeding sites;
8. conjugated estrogens (e.g. Premarin);
9. hyperbaric oxygen;
10. coagulation factors VIIa and XIII;
11. ligation or embolisation of vessels supplying the urinary bladder;
12. surgical by-passing of urinary bladder;
13. cystectomy;
14. antiviral drugs in the case of positive virological tests (ganciclovir, cidofovir, ribavirin, vidarabine).

Due to the risk of obstruction of urinary tract, antifibrinolytic agents should be avoided.

In spite of publications suggesting newer and newer diagnostic and therapeutic techniques, HC still remains a considerable clinical challenge, significantly affecting peri-transplantational morbidity and mortality.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Letendre L., Hoagland H.C., Gertz M.A.: Hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Mayo Clin. Proc.* 1992; 67: 128-130.
2. Trotman J., Nivison-Smith I., Dodds A.: Haemorrhagic cystitis: incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23: 797-801.
3. Apperley J., Carreras E., Gluckman E.: Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *European School of Haematology. Wersja poprawiona, Paryż 2008: 181-182.*
4. Seber A., Shu X.O., Defor T. i wsp.: Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23: 35-40.
5. Machaczka M., Juczyszyn A., Piatkowska-Jakubas B. i wsp.: Severe hemorrhagic cystitis in hematopoietic cell transplant recipients – single centre experience. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27: 1.



rozpoznaną GVHD. Badania wirusologiczne potwierdziły obecność u 5 chorych BKV, u 2 CMV, u 1 rozpoznano infekcję adenowirusową. Rozpoczęto leczenie HC estrogenami drogą dożylną, przechodząc na formę doustną po 2-3 dniach. Czas terapii wynosił od 5 do 23 dni. Uzyskano całkowite ustąpienie krwimoczu u 1 chorego z umiarkowanym HC (100%), u 5 na 7 chorych z ostrym HC (71%). Leczenie hormonalne było dobrze tolerowane, nie obserwowano powikłań pod postacią nadciśnienia tętniczego, zakrzepicy, uderzeń gorąca, toksyczności hepatologicznej czy objawów feminizacji u mężczyzn<sup>(16)</sup>.

Bezpieczeństwo stosowania wysokich dawek estrogenów nadal nie jest do końca zbadane. Na pewno w trakcie terapii występuje ryzyko nadkrzepliwości. Również kwestia związana z indukcją procesu nowotworzenia nie została udowodniona.

Wyniki badań wskazują na skuteczność terapii estrogenowej HC, która wydaje się także bezpieczna niezależnie od wieku chorych poddanych leczeniu hormonalnemu.

Na podstawie analizy przedstawionych przypadków chorych na krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego można w ramach podsumowania powiedzieć, że leczenie tego powikłania ma charakter wielokierunkowy i obejmuje:

1. należyte nawodnienie: 3 l/m<sup>2</sup>/dobę;
2. środki rozkurczowe;
3. przetoczenia masy płytkowej, erytrocytarnej, osocza świeżo mrożonego, krioprecypitatu wg wskazań;
4. kontynuację wlewu mesny, stosowanego w profilaktyce wczesnego HC;
5. ciągle płukanie pęcherza moczowego (200 ml/godzinę) roztworami: 0,5-1% AgNO<sub>3</sub>, 5-10% roztworem formaliny, 1% roztworem N-acetylocysteiny, analogami prostaglandyny F2 $\alpha$ ;
6. płukanie pęcherza moczowego cydofowirem;
7. cystoskopię z usuwaniem skrzepów i koagulacją krwawiących miejsc;
8. skoniugowane estrogeny, np. Premarin;
9. terapię hiperbaryczną;
10. czynniki krzepnięcia VIIa i XIII;
11. podwiązanie lub embolizację naczyń pęcherza;
12. chirurgiczne ominięcie pęcherza moczowego;
13. cystektomię;

14. leki przeciwwirusowe w przypadku pozytywnych hodowli (gancyklowir, cydofowir, rybawiryna, widarabina). Z uwagi na ryzyko wywołania obturacji dróg moczowych należy unikać stosowania leków antyfibrynolitycznych.

Mimo pojawiających się coraz to nowszych metod diagnostycznych oraz terapeutycznych krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego wciąż pozostaje istotnym problemem związanym z zachorowalnością i śmiertelnością okołotransplantacyjną.

6. Vianelli N., Renga M., Azzi A. i wsp.: Sequential vidarabine infusion in the treatment of polyoma virus-associated acute haemorrhagic cystitis late after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 319-320.
7. Leung A.Y., Yuen K.Y., Kwong Y.L.: Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis In haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 929-937.
8. Abe S., Miyamura K., Oba T. i wsp.: Oral ribavirin for severe adenovirus infection after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32: 1107-1108.
9. Abe T., Furukawa T., Masuko M. i wsp.: Sequential adenovirus infection of type 14 hemorrhagic cystitis and type 35 generalized infection after cord blood transplantation. *Int. J. Hematol.* 2009; 90: 421-425.
10. Chen F.E., Liang R.H., Lo J.Y. i wsp.: Treatment of adenovirus-associated haemorrhagic cystitis with ganciklovir. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20: 997-999.
11. Kawakami M., Ueda S., Maeda T. i wsp.: Vidarabine therapy for virus-associated cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20: 485-490.
12. Miyamura K., Hamaguchi M., Taji H. i wsp.: Successful ribavirin therapy for severe adenovirus hemorrhagic cystitis after allogeneic marrow transplant from close HLA donors rather than distant donors. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 545-548.
13. Hughes A.J., Schwarer A.P., Millar I.L.: Hyperbaric oxygen in the treatment of refractory haemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22: 585-586.
14. Hattori K., Matsumoto M., Kudo Y.: Successful hyperbaric oxygen treatment of life-threatening hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27: 1315-1317.
15. Ordemann R., Naumann R., Geissler G. i wsp.: Encouraging results in the treatment of haemorrhagic cystitis with estrogen – report of 10 cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 981-985.
16. Heath J.A., Mishra S., Mitchell S. i wsp.: Estrogen as treatment of hemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 523-526.