

BCG komplikasyonları ve başa çıkma

Dr. Uğur Yücetaş, Dr. Gökhan Toktaş
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Intravezikal BCG (Bacillus Calmette-Guerin) uygulamasının, karsinoma in situ tedavisinde etkili olduğu ve yüzeysel mesane kanserlerinde rekürrensleri önlediği kanıtlanmıştır. Lokal ve sistemik yan etkiler, mesane içine verilen zayıflatılmış canlı Mycobacterium bovis ile ilişkilidir. Nadir olarak ciddi ve hayatı tehdit eden sistemik komplikasyonlar görülmesine rağmen bu yan etkilerin çoğu tolere edilebilir niteliktedir. Bu derlemede BCG ile ilişkili yan etkiler ve bunların tedavilerinden bahsedilmiştir.

Anahtar kelimeler: yüksek riskli mesane kanseri, BCG komplikasyonları, BCG sistiti.

İletişim (✉): gtoktas@gmail.com

İlk olarak 1908 ve 1921 yılları arasında Calmette ve Guerin tarafından geliştirilen, tüberküloza ve intradermal tedavi ile melanoma karşı aşısı olarak kullanılan, zayıflatılmış canlı Mycobacterium bovis suşu olan BCG (Bacillus Calmette-Guerin) 1976 yılında ilk kez Morales ve ark.'ları tarafından yüksek riskli yüzeysel mesane kanserinde intravezikal olarak uygulanmıştır (1-4). Yüzeysel mesane kanseri ve karsinoma in situ (CIS) tedavisinde kullanılan BCG'nin mesane içinde T hücre aracılı immün yanıt oluşturarak anti-tümör etki sağladığı düşünülmektedir (2,5). BCG instilasyonunu takiben en az 3 aylık sürede lamina propria T lenfosit infiltrasyonu olur. Bu infiltrasyon sitotoksik T hücrelerinde ve makrofajlarda artışa öncülük eder. Böylece oluşan lokal enflamasyon lokal iskemiyi ve tümör hücrelerinde hasara sebep olacaktır (6).

Intravezikal BCG uygulaması bakteri virülansı, alerjik reaksiyonlar veya nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili lokal ve sistemik yan etkilere sebep olabilir. Bu yan etkiler genellikle iyi tolere edilmekle beraber ciddi, hayatı tehdit edici olabilir (3,7,8). BCG uygulamasına bağlı dizüri, hematüri, sistit gibi lokal yan etkiler sık görülür ve genellikle spontan düzelir (9,10).

Literatürde intravezikal BCG uygulamasının sebep olduğu sistit insidansı %57-91, hematüri insidansı %26-55 ve ateş insidansı %28-73 şeklinde rapor edilmiştir (9,10-13) Orihuela ve ark.'larının yaptığı çalışmada hastaların %94'ünde dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma, sıkışma tarzında idrar kaçırma, hematüri, akut üriner retansiyon, suprapubik ağrı, perineal ağrı, penil ağrı gibi sistite bağlı semptomlar görülmüştür (2). BCG'nin sebep olduğu sistit, intravezikal tedavi ile oluşan enflamatuar reaksiyon ile ilişkilidir (14) ve tipik olarak üçüncü instilasyondan sonra gelişir (2,15). BCG'nin bu toksisitesi, immün stimülasyonun beklenen bir sonucudur ve BCG'nin etkili olduğunun bir işaretidir (16).

ABSTRACT

Intravesical instillation with bacillus Calmette-Guerin (BCG) has been proven to be effective treatment for carcinoma in situ of the bladder and to prevent superficial bladder cancer recurrences. Because management involves instillation of live, attenuated Mycobacterium bovis bacteria into the bladder, it is associated with local and systemic side effects. Most local and systemic adverse reactions are tolerable with or without treatment. However, less commonly, serious and life-threatening systemic adverse reactions do occur. The aim of this review was to clarify BCG treatment-related side effects and their managements.

Key words: high risk bladder cancer, BCG complications, BCG cystitis.

BCG'ye bağlı bu lokal yan etkiler genellikle hafif seyredir, kendini sınırlar, iyi tolere edilir ve kolayca tedavi edilebilir (2). Semptomları hafif derecede olan olgularda nonsteroidal antiinflamatuar, antiipiretik, antispasmodik ve antikolinergik ilaçlar kullanılabilir (2,8,14,17). Semptomları daha şiddetli olan hastalarda antitüberküloz tedavi gerekebilir. Paterson ve ark.'larının yaptığı çalışmada BCG sonrası en az 3 hafta sistit semptomları devam eden hastalar günlük 300 mg izoniazid ve 600 mg rifampisin ile tedavi edilmiş. Antitüberküloz tedavi ile semptomlar hızla düzelmiş ve 6 ay sonra tedaviye son verilmiş (18).

Lokal yan etkilere kıyasla sistemik yan etkiler nadir görülür (5,14). Travmatik kateterizasyon, mesane perforasyonu, aşırı tümör rezeksiyonu sonucu hasarlanmış ve/veya enflame ürotelyuma bağlı bakterinin hematogen yayılımı ile sistemik komplikasyonlar gelişebileceği gibi (14,15,19), immünoalerjik reaksiyon ile de sistemik komplikasyonlar oluşabilir (9).

Myalji, baş ağrısı, artralji, iştahsızlık, kırgınlık, diyare, üşüme-titrete, halsizlik gibi grip benzeri semptomlar, yüksek ateş, artrit, pnömoni, hepatit, renal apse, sitopeni ve sepsis şeklinde sistemik yan etkiler görülebilir. Lamm ve ark.'larının 1200 hastalık serisinde vakaların %2.9'unda yüksek ateş, %0.9'unda granümatöz prostatit, %0.7'sinde granümatöz pnömoni ve/veya hepatit, %0.5'inde artrit veya artralji, %0.4'ünde epididimoorşit, %0.4'ünde BCG sepsisi, %0.3'ünde üreteral obstrüksiyon, %0.2'sinde mesane kontraktürü, %0.1'inde renal apse ve %0.1'inde pansitopeni tespit edilmiştir (9). Nadir ve ölümcül seyredebilen bir komplikasyon olan yaygın BCG enfeksiyonu (BCGitis) özellikle immünsupresif hastalarda BCG uygulaması sonrasında birkaç hafta içinde gelişebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, pansitopeni; karaciğerde, lenf nodlarında, akciğerde, kemik iliğinde, dalakta BCG pozitif granülomlar ile karakterize oldukça ciddi bir tablodur (2). Ayrıca literatürde BCG tedavisinde

bağlı hemolitik-üremik sendrom, döküntü, disemine intravasküler koagülasyon, çoklu yetmezliği, septik şok (5,20), izole renal tüberküloz (21), peritonit (22), diffüz granümatöz mezenterik hastalık (23), psoas apsesi (24), mikobakteriyel protez enfeksiyonu, mikobakteriyel pacemaker enfeksiyonu (17), mikotik abdominal aortik anevrizma (25), vertebral osteomyelit (26), bilateral panüveitis (27), granümatöz lenfadenit (9) gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir.

Orihuela ve ark.'larının yaptığı çalışmada en sık görülen sistemik semptom grip benzeri sendrom olarak bildirilmiş (Vakaların %43'ünde). Myalji, artralji, kırgınlık gibi semptomlar ile seyreden bu klinik tabloda tipik olarak BCG tedavisini takiben 6 ile 12 saat sonra semptomlar başlar ve 24 ila 48 saat sürer. Sıklıkla üçüncü veya dördüncü BCG dozundan sonra ortaya çıkar ve sonraki dozlarda şiddetinde artış olur. Grip benzeri sendromun şiddeti lokal reaksiyonun şiddeti ile paraleldir. Genellikle hafif seyreder ve BCG tedavisi kesildiğinde klinik tablo kendiliğinden düzelir. Bazen semptomlar birkaç hafta devam edebilir. Bazı vakalarda izoniazid tedavisi gerekebilir (2).

Sistemik yan etki geliştiğinde BCG instilasyonu ertelenmeli veya yarıda kesilmelidir, yüksek ateşi olan hastalar yakın takip edilmelidir. Özellikle 39°C üstü ateş oldukça ciddi bir durumdur ve bu hastalar mutlaka hospitalize edilmelidir (18,28). Literatüre bakıldığında sistemik komplikasyon gelişen hastaların yaklaşık %2'sinde hospitalizasyon gereği duyulmakta ve bu hastaların yaklaşık %0.1'inde ciddi septik tablo gelişmektedir (29). Paterson ve ark.'larının yaptığı çalışmada BCG instilasyonunu takiben 48 saat içinde 39°C üstü ateşi olan hastalar hospitalize edilmiş. İdrar kültüründe gram negatif bakteriyel üremesi olan hastalar intravenöz amoksisilin ve gentamisin ile tedavi edilmiş. Kan ve idrar kültüründe üremesi olmayan ancak ateşi devam eden hastalara günlük 300 mg izoniazid tedavisi başlanmış ve hızlı bir yanıt alınmıştır (18).

Sistemik BCG enfeksiyonu için önerilen tedavi günlük 300 mg izoniazid, 600 mg rifampisin ve 1200 mg etambutol ile 6 aylık tedavidir (5,9,15). Tedavide pirazinamid önerilmez, çünkü bütün *M. bovis* formları pirazinamide dirençlidir (30). Dirençli organizma gelişebilme potansiyeli olduğu için antitüberküloz tedavide monoterapi tercih edilmemelidir (18). Tedavide kortikosteroid kullanılması risklidir. Ancak bakteriyel, tip 4 hipersensitivite reaksiyonu sonucu gelişen yaygın granülomları olan olgularda kortikosteroid tavsiye edilmektedir (8). BCG uygulamasını takiben birkaç saat içinde ortaya çıkan yüksek ateş, ani hipotansiyon hipersensitivite reaksiyonu açısından dikkat çekici

olmalıdır. Bu durumda rutin olarak kortikosteroidlerin kullanılması etkili olacaktır (14).

BCG tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve inatçı ateş granümatöz hepatit açısından dikkat çekici olmalıdır. Granümatöz hepatit olgularında tedavide ilk aşamada izoniazid ve rifampisin tercih edilmelidir. Hipersensitivite reaksiyonu sonucu gelişmiş hepatit olgularında antitüberküloz tedaviye yanıt olmayacaktır. Altı aylık tedaviye rağmen karaciğer fonksiyon testleri düzelmeyen olgularda tedaviye steroid eklenmesiyle laboratuvar ve histolojik olarak iyileşme sağlanacaktır (5). Literatürde yer alan BCG tedavisi sonrası psoas apsesi saptanan olguda apsenin drenajı yapıldıktan sonra 2 aylık izoniazid, rifampisin ve etambutol tedavisini takiben izoniazid ve rifampisin ile tedavi 6 aya tamamlanmıştır (24). BCG tedavisi sonrası gelişen tüberküloz peritonitinde kesin bir tedavi protokollü olmamakla birlikte, izoniazid, rifampisin ve etambutol ile 2 aylık tedaviyi takiben ikili ilaçla tedavi 9 aya tamamlanmalıdır (5). Dizüri, ateş, irritatif işeme semptomları ile ortaya çıkan granümatöz prostatit olgusunda tavsiye edilen tedavi günlük 300 mg izoniazid ve 600 mg rifampisin ile 3 ila 6 aylık tedavidir (3).

Literatürde BCG instilasyonu sonrasında kuru öksürük ve akciğer grafisinde retikülonodüler gölgelenmesi olan pulmoner infiltrasyon gelişmiş hastaların izoniazid ve rifampisin ile 6 aylık tedavi sonrasında semptomları düzelmiş ve balgam kültüründe mikobakteriyel üreme olmamıştır (18). Reaktif artrit gelişen olgularda BCG tedavisinin kesilmesi ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisi yeterli olacaktır. BCG immünoterapi sonrası nadir görülen bu komplikasyonda NSAİİ ilaveten kortikosteroid, hidroklorokin veya metotreksat, siklofosfamid ile immünsupresif tedavi gerekebilir (31). Yanıt alınamayan veya şiddetli semptomları olan hastalara izoniazid eklenmelidir (3,31). Osteomyelit, protez veya kardiyak pacemaker enfeksiyonu, mikotik aortik anevrizma olgularında etkilenen bölgenin spesifik tedavisi ile birlikte antimikobakteriyel tedavi en az 12 ay olmalıdır (18). Literatürde BCG tedavisi sonrası penil ödem ve meatal ülserasyon da bildirilmiştir. Glans penis ve inguinal lenf nodlarını içine alan lokal enflamasyon ile seyreden bu olguda 3 aylık izoniazid tedavisi ile semptomlar tamamen düzelmiştir (32).

Durek ve ark.'ları BCG DNA'sının mesane duvarında uzun süre kaldığını ve bunun uzun süre devam eden immün stimülasyonu ve tümör rekürrensini önlenmesini sağladığını bildirmiştir. Bu durum geç dönemde sistemik enfeksiyonların kaynağını oluşturabilir. Literatürde daha önce intravezikal BCG tedavisi almış bazı hastalarda tedavi

tamamlandıktan birkaç ay sonra sistemik enfeksiyon tanımlanmıştır (19). BCG tedavisinden 14 ay sonra ve sistektomi sonrasında dönemde pnömoni teşhisi konulan bir hastada bronkoalveoler lavaj incelemesinde BCG saptanmıştır. Bundan dolayı BCG immünoterapi sonrasında geç sistemik komplikasyonlar açısından da dikkatli olunmalıdır (33).

Antitüberküloz ilaç tedavisinin de yan etkileri olabilir. En sık görülen yan etki hepatotoksitesidir. Özellikle yaşlı hastalarda bu risk daha da artar. Bu nedenle antitüberküloz tedavi öncesinde karaciğer fonksiyon testleri çalışılmalıdır ve daha sonra aylık kontroller yapılmalıdır. Tedaviye ara verilmesi ile bilirubin veya transaminaz değerleri normale dönecektir (18).

BCG tedavisi sırasında mesane biyopsisi, prostatın veya mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu, travmatik kateterizasyon, eş zamanlı sistit varlığı, İmmünsupresif ajanların kullanılması, diyabet gibi hastalıklar, genetik faktörler sistemik yan etki riskini artıran faktörlerdir (5). BCG immünoterapi öncesinde sistemik yan etkilerin önlenmesi için, BCG instilasyonu sırasında aseptik koşullar sağlanmalıdır; ateşli hastalıklarda, sistit varlığında ve makroskopik hematüri varlığında BCG uygulaması ertelenmelidir; transüretal prostat rezeksiyonu, mesane biyopsisi, travmatik kateterizasyon sonrasında BCG instilasyonu için en az 2 hafta beklenmelidir; immünsupresyona sebep olan durumlarda (İleri derecede düşkün durum, hipogamaglobulinemi, sarkoidoz, lösemi, lenfoma, yaygın malignite, HIV enfeksiyonu, uzun süreli kortikosteroid kullanımı) ve gebelikte BCG tedavisi verilmemelidir; daha önce akut hipersensitivite reaksiyonu görülen hastalarda BCG tedavisi verilmemelidir. Ayrıca ciddi toksisite görülen hastalarda BCG uygulaması kesilmeli ve antitüberküloz ilaçlar ve uygun vakalarda ile sistemik reaksiyonların tedavisi sağlanmalıdır (9,18,34).

Bazı araştırmacılar BCG'ye bağlı komplikasyonların önlenmesi için profilaktik olarak günlük 300 mg izoniazid önermektedir. Lamm ve ark.'ları tedavi sabahı başlanan 3 günlük profilaktik izoniazid uygulamasının şiddetli irritatif semptomları ve sistemik komplikasyonları önleyebileceğini bildirmiştir (3). Ancak BCG'nin antitümör etkisinin zayıflayacağını savunanlar profilaktik izoniazid uygulamasına karşı çıkmaktadır (5,9). Van der Meijden ve ark.'ları intravezikal BCG tedavisine eşzamanlı profilaktik izoniazid uygulamasının BCG'nin antitümör aktivitesini azaltmadığını ve ayrıca BCG'ye bağlı lokal yan etkilerin de azaltmadığını ortaya koymuştur (35).

Yapılan bazı çalışmalarda düşük doz BCG uygulamasının yan etkiyi azalttığı saptanmıştır (28). Irie ve ark.'larının yaptığı çalışmaya göre 80 mg ile benzer etkinliği olduğu

gösterilen 40 mg BCG instilasyonu ile sadece minör yan etkiler gözlenmiştir (36).

Intravezikal BCG uygulaması sırasında tekarrarlayan transüretal kateterizasyon, nonspesifik bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. Buna bağlı antimikrobiyal tedavi gerekebilir. Florokinolonlar in vitro ortamda mikobakterilere karşı güçlü etkinliğe sahiptir. Hatta çoklu ilaç direnci olan tüberküloz olgularında florokinolonların diğer antitüberküloz ilaçlarla kombine edilmesi tedavinin etkinliğini artıracaktır. Bu nedenle florokinolonlar tartışmalı olmakla beraber intravezikal BCG immünoterapisinin başarısını azaltabileceği için tercih edilmemelidir (14,37).

BCG tedavisi öncesi yapılacak olan PPD (Purified protein derivative)cilt testi, BCG yan

etki olasılığını veya yan etki şiddetini öngörmez. BCG'nin antitümör yanıtı ile PPD reaksiyonu arasında ilişki saptanmamıştır (2). Koga ve ark.'ları PPD cilt testi ile yan etkiler arasındaki ilişkiye değinmiş. Ancak akciğer tüberküloz öyküsü olan ve tüberküloza karşı koruyucu BCG aşısı yapılan hastalarda bu ilişkinin araştırılmasının zor olacağını bildirmiştir (28).

Sonuç

Zayıflatılmış canlı Mycobacterium bovis suşu olan Bacillus Calmette-Guerin, yüzeysel mesane kanseri ve karsinoma in situ tedavisinde immünmodülatör etkiye sahiptir. Intravezikal BCG instilasyonu sonrası gelişen lokal enflamasyona bağlı genellikle hafif

seyirli, kendini sınırlayan yan etkiler görülür. Şiddetli lokal semptomları olan, yüksek ateksi olan, sistemik komplikasyon gelişen hastalarda 6 ay süreyle en az ikili antitüberküloz ilaç tedavisi gereklidir.

BCG'ye bağlı yan etkilerin önlenilmesi için özellikle uygulama sırasında travmatik kateterizasyondan kaçınılmalı, sistik ve hematüri varlığında işlem ertelenmelidir. İmmünesupresif durumlarda sistemik yan etkilerden dolayı BCG instilasyonu yapılmamalıdır. Yine BCG'ye bağlı yan etkilerin önlenmesi için literatürde düşük doz BCG uygulaması ve BCG instilasyonu esnasında profilaktik izoniazid uygulaması gibi yöntemler tarif edilmekle birlikte bu konularda tam bir fikir birliği yoktur.

Kaynaklar

- Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976; 116: 180-183.
- Orihuela E, Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF. Toxicity of intravesical BCG and its management in patients with superficial bladder tumors. *Cancer* 1987; 60: 326-333.
- Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RG. Complications of bacillus Calmette-uerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol.* 1986; 135: 272-274.
- Catalona WJ, Ratliff TL. Bacillus Calmette-Guerin and superficial bladder cancer. Clinical experience and mechanism of action. *Surg Annu.* 1990; 22: 363-378.
- Soylu A, Ince AT, Polat H, Yasar N, Ciltas A, Ozkara S, Tasci AI. Peritoneal tuberculosis and granulomatous hepatitis secondary to treatment of bladder cancer with Bacillus Calmette-uerin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2009; 8: 12.
- Prescott S, James K, Hargreave TB, Chisholm GD, Smyth JF. Intravesical Evans strain BCG therapy: quantitative immunohistochemical analysis of the immune response within the bladder wall. *J Urol.* 1992; 147: 1636-1642.
- Van der Meijden APM. Practical approaches to the prevention and treatment of adverse reactions to BCG. *Eur Urol.* 1995; 27: 23-28.
- Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, Chopin DK. BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *Eur Urol.* 2000; 37: 33-36.
- Lamm DL, van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, Soloway MS, Steg A, Debruyne FM. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol.* 1992; 147: 596-600.
- Witjes JA, van der Meijden AP, Witjes WP, Doesburg W, Schaafsma HE, Debruyne FM. A randomized prospective study comparing intravesical instillations of mitomycin-C, BCG-Tice, and BCG-RIVM in pTa-pT1 tumours and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South-East Cooperative Urological Group. *Eur J Cancer.* 1993; 29A: 1672-1676.
- Morales A. Long-term results and complication of intracavitary Bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *J Urol.* 1984; 132: 457-459.
- Sasaki Y, Yokoyama M, Kanemura M et al. Adverse effects of intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillation for superficial bladder cancer. *J Annu Soc BCG and BRM Immunotherapy.* 1996; 20: 89-93.
- Suzuki S, Shinohara N, Harabayashi T et al. Complications of bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial urothelial cancer: clinical analysis and implications. *Int J Clin Oncol.* 2002; 5: 289-293.
- Durek C, Jurczok A, Werner H, Jocham D, Bohle A. Optimal treatment of systemic bacillus Calmette-Guerin infection: investigations in an animal model. *J Urol.* 2002; 168: 826-831.
- Lamm DL. Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Clin North Am.* 1992; 19: 565-572.
- Lamm DL. Overview on bacillus Calmette-Guerin. In: Pagano F, Fair WR (eds) *Superficial bladder cancer.* ISIS Medical Media, Oxford, 1997; 120-126.
- LaFontaine PD, Middleman BR, Graham SD, Sanders WH. Incidence of granulomatous prostatitis and acid-fast bacilli after intravesical BCG therapy. *Urology* 1997; 49: 363-366.
- Paterson DL, Patel A. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: Review of complications and their treatment. *Aust NZ J Surg.* 1998; 68: 340-344.
- Durek C, Richter E, Basteck A, Rüsç-Gerdes S, Gerdes J, Jocham D, Böhle A. The fate of bacillus Calmette-Guerin after intravesical instillation. *J Urol.* 2001; 165: 1765-8.
- Elmer A, Bermes U, Drath L, Büscher E, Viertel A. Sepsis and multiple organ failure after BCG instillation for bladder cancer. *Internist.* 2004; 45: 935-939.
- Wada Y, Sugiyama Y, Kikukawa H et al. Isolated renal tuberculosis following intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *Urol Int.* 2004; 72: 257-260.
- Halle O, Neau D, Monlun E et al. Peritoneal tuberculosis: late complication of BCG treatment for bladder carcinoma. *Rev Med Interne.* 1996; 17: 265-266.
- Shapiro A, Vakar F, Kamat AM: Diffuse granulomatous mesenteric disease caused by intravesical Calmette-Guerin instillation masquerading as peritoneal carcinomatosis. *Urol Oncol.* 2005; 23: 352-353.
- Alvarez-Mugica M, Gomez JM, Vazquez VB et al. Pancreatic and psoas abscesses as a late complication of intravesical administration of bacillus Calmette-Guerin for bladder cancer: a case report and review of the literature *J Med Case Reports.* 2009; 3: 7323.
- Harding GE, Lawlor DK. Ruptured mycotic abdominal aortic aneurysm secondary to Mycobacterium bovis after intravesical treatment with bacillus Calmette-Guerin. *J Vasc Surg.* 2007; 46: 131-134.
- Katz DS, Wogalter H, D'Esposito RF, Cunha BA. Mycobacterium bovis vertebral osteomyelitis and psoas abscess after intravesical BCG therapy for bladder carcinoma. *Urology* 1992; 40: 63-66.
- Jacob M, Gambrelle J, Fleury J et al. Panuveitis following intravesical bacilli Calmette-uerin therapy. *J Fr Ophtalmol.* 2006; 29: 552-555.
- Koga H, Kuroda M, Kudo S et al. Adverse drug reactions of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation and risk factors of the development of adverse drug reactions in superficial cancer and carcinoma in situ of the bladder. *Int J Urol.* 2005; 12: 145-151.
- Lamm DL, Steg A, Boccon-Gibod L, Morales A, Hanna MG, Pagano F et al. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. In: EORTC Genito-Urinary Group Monograph 6: BCG in Superficial Bladder Cancer. Edited by Debruyne FMJ, Denis L and van der Meijden APM. New York, Alan R Liss, 1989; 335-355.
- Proctor DD, Chopra S, Rubenstein SC, Jokela JA, Uhl L. Mycobacteremia and granulomatous hepatitis following initial intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillation for bladder carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 1112-1115.
- Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, Artibani W, Lunardi C. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2006; 26: 481-488.
- Baniel J, Lev Z, Engelstein D, Servadio C. Penil edema and meatal ulceration after intravesical instillation with bacillus Calmette-Guerin. *Urology* 1996; 47: 932-934.
- Böhle A, Kirsten D, Schröder KH et al. Clinical evidence of systemic persistence of bacillus Calmette-Guerin: Long-term pulmonary bacillus Calmette-Guerin infection after intravesical therapy for bladder cancer and subsequent cystectomy. *J Urol.* 1992; 148: 1894-1897.
- Steg A, Adjiman S, Debre B. BCG therapy in superficial bladder tumours- omplications and precautions *Eur Urol.* 1992; 21: 35-40.
- Van der Meijden APM, Brausi M, Zambon V, Kirkels W, de Balincourt C, Sylvester R et al. Intravesical instillation of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin and bacillus Calmette-Guerin plus izoniazid for intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group randomized phase III trial. *J Urol.* 2001; 166: 476-481.
- Irie A, Uchida T, Yamashita H et al. Sufficient prophylactic efficacy with minor adverse effects by intravesical instillation of low-dose bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer recurrence. *Int J Urol.* 2003; 10: 183-189.
- Durek C, Rüsç-Gerdes S, Jocham D, Bohle A. Sensitivity of BCG to modern antibiotics. *Eur Urol.* 2000; 37: 21-25.