

Aktualitások a sérült immunitású betegek cytomegalovirusinfekcióinak ellátásában

I. Epidemiológia és klinikai szempontok

Sinkó János dr.

Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,
Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest

A humán cytomegalovirus az emberiség 40–100%-ában infekciót okozó DNS-vírus, mely a primer fertőzést követően élethosszig tartó latens formában perzisztál a szervezetben. Valószínű, hogy a megfelelő specifikus immunválaszkész-séggel rendelkező személyek szervezete is kölcsönhatásba kerül a jelen lévő vírussal, klinikailag jelentős problémák azonban elsősorban sérült immunitású egyéneknél jelentkeznek. Főként a T-sejtes immunválasz károsodása következtében vírusreaktiváció, illetve szervkárosodást okozó cytomegalovirusbetegség léphet fel. A legsúlyosabban érintettek az AIDS-stádiumban lévő HIV-fertőzöttek, valamint a szerv- és össejt-transzplantációval kezelt betegek. Az egyes csoportokban fontos felmérni a kimutatható kockázati tényezőket, ugyanis a cytomegalovirusreaktiváció és -betegség közvetlen és közvetett módon veszélyezteti az érintettek életműködéseit és túlélését. A vírus reaktiválódásának és szöveti hatásának kimutatására hagyományos és molekuláris biológiai, valamint szövettani módszerek állnak rendelkezésre. Az érintett betegcsoportok korszerű ellátása során fontos a cytomegalovirusinfekció aktuális kockázatainak megfelelő értékelése és ennek megfelelő antivirális stratégia kialakítása.

Orv Hetil. 2019; 160(3): 83–92.

Kulcsszavak: humán cytomegalovirus, vírusreaktiváció, szervtranszplantáció, össejt-transzplantáció

Current treatment modalities of immunocompromised patients with cytomegalovirus infection

I. Epidemiological and clinical perspectives

Human cytomegalovirus is a DNA virus with a global prevalence of 40–100%. In humans, primary infection is followed by a lifelong latent persistent phase. Even in individuals developing adequate specific immunity, interactions with the resident virus do probably occur. Clinically significant problems, however, appear primarily in immunocompromised hosts. As a result of an impaired T-cell mediated immunity, viral reactivation as well as a viral disease resulting in organ damage can develop. Most severely affected are HIV positive persons in AIDS stage and individuals undergoing solid organ or stem cell transplantation. As vital functions and survival may adversely be affected by cytomegalovirus reactivation and disease, it is of paramount significance to evaluate evident risk factors. Viral reactivation and organ specific disease can be detected by several methods based on conventional and molecular biological and histological diagnostic techniques. An up-to-date management of affected patient groups requires a meticulous assessment of the possible risk for cytomegalovirus infection and development of an adequate antiviral strategy.

Keywords: human cytomegalovirus, viral reactivation, solid organ transplantation, stem cell transplantation

Sinkó J. [Current treatment modalities of immunocompromised patients with cytomegalovirus infection. I. Epidemiological and clinical perspectives]. Orv Hetil. 2019; 160(3): 83–92.

(Beérkezett: 2018. augusztus 30.; elfogadva: 2018. szeptember 3.)

Rövidítések

AIDS = (acquired immunodeficiency syndrome) szerzett immunhiányos tünetegyüttes; ART = antiretrovirális terápia; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CLL = krónikus lymphoid leukaemia; DNA/DNS = (deoxyribonucleic acid) deoxiribonukleinsav; EEG = elektroencefalográfia; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimatis immunosorbes vizsgálat; ELISpot = enzyme-linked immunospot; GvHD = graft-versus-host betegség; hCMV = humán cytomegalovírus; HCV = hepatitis C-vírus; HIV = humán immundeficienciavírus; HLA = humán leukocitaantigén; HR = (hazard ratio) kockázati arány; IL = interleukin; IRIS = (immune reconstitution inflammatory syndrome) immunrekonstitúciós gyulladáshoz társuló tünetegyüttes; MM = myeloma multiplex; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; NK = (natural killer) természetes ölő(sejt); PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; pMHC = peptide-loaded major histocompatibility complex; SLE = szisztémás lupus erythematosus; TLR4 = (Toll-like receptor-4) Toll-szerű receptor-4; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa

Humán cytomegalovírusfertőzés ép immunrendszerű személyekben

A humán cytomegalovírus (hCMV) a béta-herpesz-családba tartozó DNS-vírus, mely a csoport egyéb képviselőihez hasonlóan latens, perzisztens infekciót okoz. Fertőzött személyekben a hCMV és a gazdaszervezet kölcsönhatása komplex és nem teljesen felderített folyamat. Ennek során az infekció egyrészt a vírusreplikáció kontrollálására hatékonyan mozgósítja a T-sejtes és az antitest mediálta immunválasz elemeit, másfelől a vírus számos ponton módosítja az immunfunkciókat az élet-hosszig fennálló együttélés biztosítása érdekében [1]. Globális elterjedtsége igen jelentős: az emberiség 40–100%-a fertőzött. A szeroprevalenciát – többek között – befolyásolja a szocioökonómiai státusz, a lakhatás körülményei, az életkor, a női nem és a szexuális orientáció [2–4]. Egy szervdonorok adatainak feldolgozásából származó felmérés szerint hazánkban a hCMV-pozitív személyek aránya a lakosság 86%-át teszi ki [5]. A korábban szeronegatív személy első találkozása a vírussal *primer hCMV-infekciót* okoz. A fertőzés lehet tünetmentes, előidézhet tisztázatlan eredetű, elhúzódó lázat vagy mononukleosisszindrómára emlékeztető klinikai képet. A prognózis kitűnő, az érintett személy tünetmentessé válik, jóllehet a vírus élete végéig perzisztálni fog a szervezetében. A kedvező kórjóslat ellenére nem kevés információval rendelkezünk a hCMV jelenlétével összefüggő szövődmények és kedvezőtlen hatások tekintetében. Ép immunrendszerű egyénekben is észleltek súlyos gyomorbél rendszeri (gastritis, ileitis, colitis), idegrendszeri (meningoencephalitis, myelitis, radiculopathia), hematológiai (haemolyticus anaemia, pancytopenia, disszeminált intravasculáris coagulatio), vasculáris (thromboembolia), szemészeti (chorioretinitis, uveitis, papillitis), illetve pulmonalis (pneumonitis) komplikációkat [6]. Lehetséges,

hogy a vírus elősegíti malignus daganatok propagációját vagy akár azok kialakulását [7]. A hCMV-szeropozitivitás kedvezőtlenül befolyásolta a várható túlélést, még akkor is, ha a halálozás egyéb kockázati tényezőinek hatását statisztikai módszerekkel kiegyenlítették (HR, 1,16 [95% CI, 1,07–1,26]) [8].

A vírusinfekció és következményei megváltozott, illetve sérült immunrendszerű egyénekben

A latens, perzisztens módon hCMV-vel fertőzött ember tünetmentessége a folyamatos és hatékony, vírusspecifikus immunsurveillance következménye, melynek kulcsa, hogy megfelelő számú, elkötelezett CD4+ és CD8+ T-lymphocytá álljon rendelkezésre. A T-sejtes immunitás gyengülése a hCMV reaktiválódásához vezethet. Ez az interpretáció természetesen a folyamat nagyfokú leegyszerűsítése, hiszen ép immunrendszerű személyekben is jelen van kismértékű vírusaktivitás, illetve alkalmasszerűen önkorlátozó reaktivációs epizódok is bekövetkeznek. Klinikai szempontból számottevő probléma azonban csak bizonyos kockázati csoportokban jelentkezik (*1. táblázat*). A *hCMV-reaktiváció* kimutatható vírusreplikációt jelent, mely nem feltétlenül okoz tüneteket. Talaján ugyanakkor szervkárosodással járó *hCMV-betegség* alakulhat ki, mely súlyos működészavarral járhat, és halálos kimenetelű is lehet. hCMV-pneumoniában a betegek több mint kétharmada, colitisben több mint negyede meghalhat. *hCMV-reinfekció* akkor jön létre, ha a primer fertőzést követően egy azzal nem identikus vírustörzs okoz újabb fertőzést. *Rekurrens hCMV-infekcióról* akkor beszélünk, ha egy korábbi fertőzéses epizódot követően – intenzív monitorozás ellenére – 4 héten át a vírus jelenléte nem igazolható, ezt követően azonban a vírusreplikáció ismét tetten érhető. A fenti kategóriák elkülönítése nem csak tudományos szempontból fontos, helyes értelmezésük a mindennapos klinikai gyakorlatban is elengedhetetlen [9]. A hCMV-infekció, illetve -betegség fennállásának és kockázatának meghatározására számos diagnosztikai módszer került bevezetésre [10, 11] (*2. táblázat*).

Congenitalis infekció

Mind a terhesség, mind a magzati, illetve újszülöttkor sajátos immunológiai állapotnak tekintendő. A congenitalis hCMV-infekció a leggyakrabban a terhesség során létrejövő anyai seroconversio kapcsán alakul ki. A terhességet megelőző anyai átvészeltetés nem védi ki teljesen a magzat fertőződését, miután reaktiváció vagy reinfekció ilyen esetekben is előfordulhat. A már jelen lévő antitestek azonban az infekció veszélyét jelentősen csökkentik. A vírusátvitel a legnagyobb valószínűséggel a harmadik trimeszterben létrejött anyai seroconversio esetén, illetve HIV-pozitív nők terhessége kapcsán következik be.

1. táblázat | A hCMV-infekció jelentősége különféle kockázati csoportokban

Kockázati csoport	hCMV-infekció	Jelentőség
Ép immunrendszerű személyek	40–100%-ban latens, perzisztens infekció.	A súlyos szervi betegség ritka, befolyásolhatja a túlélést.
Magzati/újszülöttkor, egyes congenitalis immunhiányok	Terhesség kapcsán fellépő primer hCMV-infekció vagy -reaktiváció, peripartum fertőződés.	Károsodás az idegrendszer fejlődésében, sensorineurális hallásvesztés, súlyos multiszisztémás infekció.
Kritikus állapotú (intenzív osztályon kezelt) betegek	Módszertől függően 13–34% hCMV-reaktiváció.	Befolyásolhatja a túlélést. A szervi érintettség gyakorisága nem tisztázott. Ok vagy marker?
Gyulladásos bélbetegségek (colitis ulcerosa)	Módszertől függően 4,5–16,6%-ban hCMV kimutatható a colomból.	Kortikoszteroidrefrakter, középsúlyos/súlyos fellángolás esetén vizsgálni és kezelni javasolt.
Szisztémás autoimmun kórképek	Az alapbetegség és az alkalmazott terápia immun-suppresszív hatása hCMV-infekcióra hajlamosíthat.	Fellángolásokban kóroki szerepe felmerül, befolyásolhatja a túlélést.
HIV-fertőzöttek	Az alacsony CD4+-szám hCMV infekcióra/betegségre hajlamosít.	AIDS-stádium: életveszélyes szervi hCMV-betegség, vaksággal fenyegető retinitis. Antiretrovirális kezelés, emelkedő lymphocytaszám: immunrekonstitúciós gyulladásos válasz szindróma. Jól kontrollált, kezelt HIV: hCMV-reaktivációk, gyulladásos háttéraktivitás.
Szolid tumoros betegek	A daganat típusától és a kezeléstől függő kockázat.	Idős beteg, előrehaladott stádiumú tumor, számos daganatellenes kezelés esetén gondolni kell hCMV-reaktivációra. A szervi betegség valószínűleg ritka.
Szervtranszplantáltak	A donor-recipient serostatus (főleg D+/R-) és a rejectioellenes, immun-suppresszív kezelés hCMV reaktiváció/betegség veszélyével jár.	Két éven belül 11,9%-ban hCMV-betegség. A legnagyobb kockázat: vékonybél-, pancreas- és tüdőtranszplantáltakban. Direkt hatás: hCMV okozta, akár fatális szervi megbetegedések (például pneumonitis), hCMV-szindróma. Indirekt hatás: rejectio, cardiovascularis szövődmények, bronchiolitis obliterans, egyéb vírusreaktivációk és -infekciók.
Hematológiai megbetegedésben szenvedők	Főleg a lymphoid rendszer malignus betegségeiben 2–39%-ban hCMV-reaktiváció. Az alkalmazott kezelés a kockázatot jelentősen befolyásolja (a legnagyobb az incidencia alemtuzumabkezelés kapcsán). Új, jelátviteli utakat befolyásoló szerek: lassan gyűlő tapasztalatok.	A szervi betegség nem gyakori. Rutinszerű követés és preemptív terápia alemtuzumabmal kezeltekben javasolt. Egyebekben klinikai gyanú esetén gondolni kell rá.
Autológósejt-átültetettek	Az előzetes immun-suppresszív terápia és a graftmanipuláció függvényében 2,9–33,3%-os reaktiváció.	A hCMV-betegség ritka, rutinszerű monitorozás nem szükséges, de klinikai gyanú esetén gondolni kell rá.
Allogénósejt-átültetettek	A kohorsz akár 65%-ában hCMV-reaktiváció, 6%-ában -betegség. Fontos a donor-recipient serostatus (a legnagyobb rizikó D-/R+ esetén). Kockázatot jelent az akut és krónikus GvHD, a nem családi vagy nem HLA-egyező donor.	Direkt hatás: súlyos, akár fatális szervi hCMV-betegség (pneumonia, colitis). Indirekt hatások: a GvHD súlyosbodása, egyéb vírusok, baktériumok és gombák okozta másodlagos fertőzések, kedvezőtlen túlélési mutatók.

AIDS = szerzett immunhiányos tünetegyüttes; GvHD = graft-versus-host betegség; hCMV = humán cytomegalovírus; HLA = humán leukocytantigén

A fertőzött újszülött gyakran tünetmentes, ha azonban már a születéskor szervkárosodás észlelhető, súlyosabb következményekre kell számítani. A congenitalis hCMV-fertőzés leggyakoribb szövődményei az idegrendszeri fejlődészavarok és a sensorineurális hallásvesztés [12]. A congenitalis hCMV-infekció megelőzésének, vizsgálatának és ellátásának részletei meghaladják a jelen összefoglaló kereteit.

A veleszületett immundefektusok nemritkán csökkentik a vírusellenes immunválaszkészséget. Az NK- és T-sejt-funkciót, az interferon-gamma vagy az interleukin-1

receptorát érintő mutációk és az egyéb ritka rendellenességek kapcsán számíthatunk súlyos szisztémás vírusfertőzés, többek között hCMV-infekció kialakulására [13]. Éretlen, különösen nagyon kis súlyú koraszülöttekben hasonlóképpen fennáll a hCMV-infekció kockázata [14].

Kritikus állapotú betegek hCMV-infekciója

Égésbetegség, trauma, kiterjedt sebészeti beavatkozás vagy szepszis miatt intenzív osztályon kezelt, kritikus állapotú betegek immunrendszeri aktivitása eltér az egész-

2. táblázat | A hCMV-infekció és -betegség diagnosztikájában használt fontosabb módszerek – a [10, 11] alapján

Diagnosztikai módszer	Alkalmazási terület	Megjegyzés
Antitestvizsgálat	Ép immunrendszerűekben aktuális (IgM), illetve perzisztens (IgG) infekció igazolására. Transzplantáció előtt: donor-recipiens serostatus felmérésére.	Az IgM-antitest akár 6 hónapig perzisztál. hCMV-reaktiváció: az IgM ismét megjelenhet, de az álpozitív és álnegatív eredmények gyakoriak. Csökkent B-lymphocyta-szám: antitestalapú diagnosztika nem alkalmazható. Terhességi infekcióban: az aviditási vizsgálat hasznos.
Hagyományos víruskultúra	Különböző klinikai mintákból, replikálódó vírus kimutatására sejtkultúrában.	Eredmény: 1–6 hét alatt. Szenzitivitása miatt sem alkalmas a klinikai diagnosztika céljaira.
Shell-vial kultúra	Centrifugálás és antigénkimutatás a gyorsabb kimutatás érdekében.	Eredmény: 2–3 nap alatt. Szenzitivitása miatt sem alkalmas klinikai diagnosztika céljaira.
hCMV-antigenaemia-teszt	A pp65-antigén gyors kimutatása fluoreszcens módszerrel, emberi fehérvérsejtekben.	Érzékenyebb, mint a sejtkultúra. Munkaigényes, nehezen standardizálható, a folyamat követésére kevésbé alkalmas, mint a molekuláris tesztek. Alacsony fehérvérsejtszám esetén nem alkalmazható.
Molekuláris (nukleinsav-alapú) tesztek	Főleg kvantitatív, valós idejű PCR vérből, plazmából, testfolyadékokból, szövetből. Ritkán: mRNS-kimutatás.	Gyors, alkalmas az infekció követésére, reprodukálható. A víruskópiaszám korrekciója szükséges nemzetközi standard értékek szerint, a különféle tesztek eredményeinek összehasonlíthatósága érdekében. Immunszupprimáltakban a hCMV-infekció kimutatásának standard eszköze. Alacsony/nem detektálható kópiaszám a plazmában: a szervi betegség nem zárható ki.
Szövetminták vizsgálata	Citopatogén morfológiai eltérések kimutatása rutin szöveti festést követően mikroszkópiával. Immunhisztokémia (antigén) vagy <i>in situ</i> hibridizáció (DNS) a vírus jelenlétének specifikus igazolására.	A hCMV-betegség kimutatásának standard eszköze. Korlátozó tényező: mintavételre nem minden esetben van lehetőség.
Vírusrezisztencia kimutatása	Korábban: sejtkultúra antivirális szerrel történő kezelésével. Jelenleg: rezisztenciát okozó mutációk molekuláris módszerekkel történő kimutatásával.	Rutin klinikai laboratóriumokban általában nem érhető el.
hCMV-ellenes immunstatus felmérése	Celluláris immunválaszkészség felmérése immunszupprimáltakban Quantiferon® (ELISA), ELISpot- vagy pMHC-tetramerek (áramlási citometria) meghatározásával.	A tesztek mennyiségi és funkcionális szempontból eltérő teljesítőképességűek. Immunszupprimáltakban a hCMV-infekció aktuális kockázatának nyomon követésére.

AIDS = szerzett immunhiányos tünetegyüttes; ELISA = enzimátikus immunoassay; ELISpot = enzyme-linked immunospot; hCMV = humán cytomegalovírus; HIV = humán immundeficienciavírus; IgG = immunglobulin G; IgM = immunglobulin M; mRNS = hírvívő RNS; PCR = polimeráz-lánreakció; pMHC = peptide-loaded major histocompatibility complex

séges személyekben tapasztaltakétól. Csökkent a Th1-B-sejt-funkció és NK-sejt-szám, fokozott az IL1-termelés, a kialakuló citokinvihar – főleg tumornekrozisfaktor (TNF)-alfa-termelés – következtében aktiválódik a nukleáris faktor kappa-B, továbbá bekapcsolódik a Toll-like receptor-4 (TLR4) jelátvittele. Mindezek elősegíthetik a szunnyadó hCMV-infekció reaktiválódását [15–19]. Klinikai szempontból kockázati tényezőnek számít az elhúzódó gépi lélegeztetés és a vértranszfúzió.

A témában közreadott, számos, metodikai szempontból igen heterogén közleményből aligha lehet biztos következtetéseket levonni a mindennapi gyakorlat számára [20]. Egy metaanalízis adatai szerint a mintavételi gyakorlattól és a kimutatás módszerétől függően a hCMV-reaktiváció gyakorisága kritikus állapotú betegek körében 13–34% volt [21]. Nem világos, hogy ezekben az esetekben milyen valószínűséggel kell szervspecifikus hCMV-betegség felléptével számolni. A vizsgálatok többsége

szerint ugyanakkor a vírus reaktivációja kedvezőtlenül befolyásolja a túlélést. Jóllehet, logikai szempontból, ilyenkor mindig felmerül a kérdés: a hCMV-infekció vajon oka vagy markere-e a súlyosabb prognózisnak? Rendkívül bizonytalan a szerzők többsége abban is, hogy vajon mikor és kiket kellene antivirális kezelésben részesíteni [20, 21]. Vitathatatlan, hogy a kérdés megoldását csak jól standardizált, multicentrikus, nagyszámú betegten végzett tanulmányok eredményeitől várhatjuk.

A hCMV jelentősége gyulladásoos bélbetegségben és autoimmun kórképekben

A hCMV szerepét hosszú ideje feltételezik gyulladásoos bélbetegségben szenvedők epizodikus állapotromlásának hátterében. Az összefüggés különösen a kortikoszteroid-refrakter, colectomiát igénylő colitis ulcerosa esetében látszik megalapozottnak. A vizsgált populáció és az alkal-

mazott módszerek függvényében a colonból vett szövettani mintában 4,5–16,6%-ban lehetett a hCMV jelenlétét bizonyítani [22].

A jelenlegi ajánlások értelmében rutinszerű szűrővizsgálatot nem javasolnak colitis ulcerosában, mivel a viszonylag gyakran előforduló vírusreaktációkból ritkán lesz valódi betegség. Kortikoszteroidrezisztens, közép-súlyos-súlyos colitisben a diagnosztika standard módszere a szövettani mintavétel és az immunhisztokémiai vizsgálat. Alternatívát jelenthet a szövettanból végzett DNS-kimutatás (PCR), mely azonban nem tud különbséget tenni infekció és szervkárosodást okozó betegség között. Megoldást jelenthet a mennyiségi PCR, melyben a kópiaszámot egységnyi tömegű szövetmintára számítják. Jelenleg a módszer alkalmazása még nem terjedt el széles körben. hCMV-colitisben antivirális terápiát és az immunszuppresszió felfüggesztését ajánlják, a tünetek enyhüléséig, rendszerint 2–3 hétig [23].

Gyulladásos bélbetegségben és autoimmun patomechanizmusú kórképekben egyaránt nehéz elkülöníteni az alapbetegség és az alkalmazott terápia immunválaszkésztségre gyakorolt hatását. Egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy autoimmun betegségekben – így szisztémás lupus erythematosusban (SLE) – a hCMV-infekció szerepet játszhat a folyamat fellángolásában, illetve az érintettek halálkozásában [24, 25]. TNF α -antagonisták alkalmazása kapcsán beszámoltak hCMV-betegség kialakulásáról [26]. Mivel azonban a betegek más immunszuppresszív hatású szereket is kaptak, az ok-okozati összefüggés nehezen bizonyítható.

HIV-pozitív betegek hCMV-infekciója

A hatékony antiretrovirális terápiák (ART) elérhetővé válása előtt, illetve AIDS-stádiumban felfedezett (late presenter) betegekben a vírus-specifikus immunválasz károsodása miatt hCMV okozta súlyos kórképek (így például retinitis, colitis, adrenitis) felléptével kellett, illetve kell számolni. Veszélyes következményekkel járhat a fertőzött személyekben megkezdett ART következtében fellépő immunrekonstitúciós gyulladásos tünetegyüttes (IRIS) kifejlődése is [27].

Napjainkban a korszerű kezelési lehetőségek időben történő alkalmazása nyomán a HIV-fertőzöttek életminősége és várható életkilátásai rendkívüli mértékben javultak. A tartósan túlélők esetében így már nem a hCMV okozta szervi betegség kockázatát kell mérlegelni, sokkal inkább a két vírus okozta koinfekciónak az immunrendszerre gyakorolt komplex hatását. Feltételezhető, hogy a gyakoribb, szubklinikus reaktivációk következtében a hCMV hozzájárul a betegekben zajló állandó gyulladásos aktivitás fokozódásához. Ezt a kórfolyamatot összefüggésbe hozzák cardiovascularis, neurokognitív szövődmények előfordulásával és a HIV-perzisztencia jelenségével [28].

Szolid tumor miatt kezelt betegek kockázata

Már az 1990-es években *post mortem* vizsgálatok igazolták a hCMV okozta szövődmények gyakoribbá válását onkológiai betegekben [29]. Ennek ellenére – a modern daganatellenes terápia és virológiai diagnosztika korában – sem a hCMV okozta morbiditás és mortalitás, sem pedig a legfontosabb kockázati tényezők vonatkozásában nem rendelkezünk pontos információkkal erre a betegcsoportra vonatkozóan. A megjelenő, izolált esetismertetések közül nehéz általános tanulságokat levonni. *Schlick és mtsai* 2015-ben közreadott retrospektív, epidemiológiai tanulmányukban egy német onkológiai centrum betegeinek adatait elemezték. A hematológiai alapbetegség miatt kezelt személyek körében gyakrabban fordult elő hCMV-PCR pozitivitás. Ugyanakkor a szolid tumorban szenvedők között az ötéves vizsgálati időszakban csak 17 betegből (emlőrák: 5, pancreastumor: 3, ismeretlen daganat: 3, tüdőlapámrák: 2, kissejtes tüdőrák: 2, nyelőcsőrák: 1, egyéb: 1) lehetett hCMV-DNS jelenlétét igazolni. Mindössze 8 személyben alakultak ki a vírusbetegséggel összefüggésbe hozható klinikai tünetek. A betegek medián életkora 70,6 év volt, többségük kórelőzményében számos megelőző daganatellenes kezelési ciklus szerepelt. Antivirális kezelésben 7 személy részesült, a 3 elhunyt beteg többszörös (baktérium és gomba okozta) infekcióban szenvedett. A szerzők hCMV-diagnosztika alkalmazását javasolják ismeretlen okból lázas, főleg idősebb, daganatos betegcsoportokban [30].

Megfelelő stratégia kidolgozásához itt is további, jól tervezett klinikai vizsgálatok eredményeire lenne szükség. A betegek nukleinsav-alapú tesztel történő monitorozása önmagában aligha jelent megoldást, tekintettel arra, hogy a klinikailag releváns epizódok ritkák, és a reaktivációk jelentős része specifikus kezelés nélkül, spontán megszűnik [31].

Szervtranszplantáltak hCMV-infekciója

A szervátültetések kapcsán kialakuló legfontosabb infekciós szövődmény a hCMV-reaktiváció, mely direkt és indirekt módon kedvezőtlen hatást gyakorol a transzplantáció kimenetelére. A tünetmentes vírusreplikáción túl kialakulhat lázzal, perifériás cytopeniákkal és májenzimemelkedéssel jellemzett, úgynevezett CMV-szindróma, illetve szervspecifikus betegség (pneumonitis, colitis, encephalitis) is. Az infekció felléphet a korai poszttranszplantációs időszakban, de kialakulása – az esetlegesen alkalmazott profilaxistól függően – későbbre is toldódhat (late-onset hCMV-infekció). Klinikai vizsgálatokban a hCMV-infekció indirekt hatásainak bizonyítottsága változó mértékű. Általánosságban az alábbi kockázatok növekedésére kell figyelemmel lenni: a) baktériumok, gombák és egyéb vírusok (például Epstein–Barr-vírus) okozta infekciók; b) a beültetett szerv kilökődése (rejekció), il-

letve graftvesztés, különösen vesetranszplantáltakban; c) cardiovascularis szövődmények; d) bronchiolitis obliterans tüdőtranszplantáltakban; e) vasculopathia szívtranszplantáltakban; f) a hepatitis C-vírus (HCV) okozta infekció gyorsabb visszatérése, illetve nagyérthrombosis májtranszplantáltakban [32, 33]. A késői időszakban induló vírusreplikáció kedvezőtlenül befolyásolhatja a túlélést [34].

A hCMV-infekció, illetve -betegség kialakulását különféle rizikófaktorok megléte befolyásolja. A legfontosabb szempont a donor és a recipiens hCMV-serostatusa: fokozott rizikót jelent, ha az átvészeltséget bizonyító hCMV-IgG vonatkozásában a donor pozitív, a recipiens pedig negatív (D+/R-). Emellett a reaktiváció veszélyét befolyásolja a szervátültetés típusa; a lymphopeniát okozó mono-, illetve polyclonalis antitestterápia; az akut graftrejection; egyes immunosuppresszív gyógyszerek (mikofenolát-mofetil) alkalmazása; egyidejűleg zajló más vírusinfekció; a hypogammaglobulinaemia; kevert hCMV-infekció, különböző genotípusú vírustörzsekkel; valamint a recipiensnél fennálló, genetikai hajlamosító tényezők (például TLR-polimorfizmusok); továbbá a detektálható vírusspecifikus T-lymphocyták száma és működőképessége [35]. A hCMV-infekció veszélye eltérő a különböző szervek átültetése esetében. A legnagyobb kockázatot a vékonybél-, tüdő- és hasnyálmirigy-átültetés jelenti; a reaktiváció valószínűsége kisebb, de nem elhanyagolható szív-, máj-, illetve vesetranszplantációban. A fertőzés, illetve betegség incidenciáját jelentősen befolyásolja az alkalmazott antivirális stratégia (vírusellenes szerek preventív vagy preemptív alkalmazása). *Hakimi és mtsai* 2017-ben publikált tanulmányukban 20 473, Franciaországban végzett szervátültetés adatait elemezték. A valós életből származó eredmények tanúsága szerint a transzplantációt követő két éven belül a betegek 11,9%-ában alakult ki hCMV-betegség. A vizsgált kohorsz 6,4%-ában a kórkép az első 3 hónapban lépett fel. Az egyes transzplantációtípusok vonatkozásában a szerzők összevetették adataikat a korábbiakban publikált eredményekkel. Eszerint veseátültetésben 11% (irodalmi adatok szerint 6,2–38,4%), szívtranszplantáltakban 8,8% (11,7%), májtranszplantáltakban 6% (5,5–7,4%), tüdőátültetettek körében 16% (14,9–32,0%) volt az incidencia [34]. Az eredmények arra utalnak, hogy a kockázati és a prevenció tényezők ismerete nélkül biztos prognózis nehezen állapítható meg a klinikai gyakorlat számára.

hCMV-infekció hematológiai betegeken

Nem őssejttranszplantált hematológiai betegek körében a hCMV-infekció incidenciája és kockázati tényezői – néhány kivételtől eltekintve – kevéssé dokumentáltak. *Marchesi és mtsai* összefoglaló tanulmányukban összesen 18, a témában megjelent publikáció adatait mutatják be [36]. A vizsgált betegek nagyrészt lymphoproliferatív alapbetegségben (T-sejtes non-Hodgkin-lymphoma [NHL]), krónikus lymphoid leukaemia [CLL]), illetve

myeloma multiplexben (MM) szenvedtek. A tanulmányok szerkezetének eltérő volta, az egyes sorozatokban vizsgált betegek kis száma, a beválasztott kohorsz heterogenitása folytán nehéz egyértelmű következtetéseket levonni. Valószínű, hogy az előrehaladott stádiumú alapbetegség, a nagy dóziszú kortikoszteroid-, továbbá az alkalmazott rituximab-, fludarabin-, illetve bortezomibterápia megnövelheti a hCMV-reaktiváció kialakulásának kockázatát. Az észlelt incidencia igen széles határok között mozgott (2–39%). Az egyes lymphoproliferatív kórképekben korábban alkalmazott alemtuzumabkezelés kapcsán ugyanakkor kétségtelenné vált, hogy az érintett betegek extrém módon veszélyeztetettek a hCMV-infekció szempontjából. Egy 102 beteg beválasztásával végzett tanulmány a vírusinfekció gyakoriságát 38,9%-nak találta, 94%-uk antivirális kezelést igényelt. Vírusbetegség öt személyben alakult ki [37].

Hazai adatokról *Piukovics és mtsai* 2016-ban közzétett tanulmányában kaphatunk áttekintést. Retrospektív elemzésük szerint a csak kemoterápiával kezelt, lymphoid malignitásban (NHL, MM) szenvedő betegek körében a hCMV-reaktiváció 18%-ban fordult elő [38].

A hematológiai malignitások kezelésében robbanásszerű fejlődésnek lehettünk tanúi az elmúlt évtizedben. Miközben az innovatív gyógyszerek sok beteg számára korábban elérhetetlen terápiás eredmények esélyét nyújtják, azok immunosuppresszív hatásáról és a következményes opportunisták kockázatáról sokszor csak a klinikai gyakorlatba történő bevezetésük után kaphatunk teljesebb képet. Különös figyelmet érdemel a daszatinib, az idelaliszib, a buparliszib, a rigoszertib, a duveliszib, a ruxolitinib, a tofacitinib és a baricitinib, melyekkel összefüggésben a hCMV-reaktiváció fokozott kockázatára lehet számítani [39].

hCMV-infekció őssejt-transzplantációban

Autológőssejt-átültetés kapcsán a hCMV-reaktiváció kockázatát számos tényező befolyásolja. A korábban alkalmazott kezelési vonalak száma és összetétele (monoclonalis antitestek, purinanalóg citosztatikumok), valamint a kondicionáló kezelés (teljestest-besugárzás), továbbá a graft manipulációja (CD34+-szelekció) hatással lehet az incidenciára. Az utóbbi 5 évben megjelent fontosabb tanulmányok szerint a hCMV-infekció a betegek 2,9–33,3%-át érinti, a hCMV-betegség azonban ritka [36]. Hazai adatok szerint rendszeres PCR-monitorozás mellett az autológtranszplantáltak egyharmadában lehet reaktivációt igazolni, ám tüneteket okozó fertőzés csak az érintettek 19%-ában jelentkezett [38, 40]. Ha rutinszerű monitorozás, illetve profilaxis nem is indokolt, klinikai gyanú esetén gondolni kell potenciális veszélyes hCMV-infekció lehetőségére is.

Az *allogénőssejt-átültetéssel* kezelt betegek prognózisát lényegesen nagyobb mértékben befolyásolja a hCMV-infekció, hiszen ez a betegcsoport a beavatkozás kapcsán valamennyi korábban felsoroltnál nagyobb mértékű im-

munsérülést szenved el. *Ljungman és mtsai* tanulmánya szerint a vírus reaktivációja összességében a betegek 65%-át érinti; bármikor előfordulhat, a hCMV-DNS átlag 26 nappal a transzplantáció után jelenik meg. Szervi betegség a vizsgált személyek 6%-ában lép fel, medián a 104. (39–200.) poszttranszplantációs napon [41]. Az allogénőssejt-átültetés folyamata az immunfunkciók szempontjából több szakaszra osztható. A más személy-

3. táblázat | A hCMV okozta szervi megbetegedések definícióinak alapjai [Ljungman et al., 2017 alapján]

hCMV-betegség	Bizonyított	Valószínű	Lehetséges
Pneumonia	Klinikai tünetek, képalkotó eljárások pozitívítása és hCMV jelenlétének kimutatása* tüdőszövetből.	Klinikai tünetek, képalkotó eljárások pozitívítása és hCMV jelenlétének kimutatása** bronchusmosó folyadékból (BAL).	Klinikai tünetek, képalkotó eljárások pozitívítása és hCMV-DNS jelenlétének kimutatása tüdőszövetből.
Gastrointestinalis	Klinikai tünetek, makroszkópos nyálkahártya-laesiók és hCMV jelenlétének kimutatása* szövetmintából.	Klinikai tünetek és hCMV jelenlétének kimutatása* szövetmintából.	Klinikai tünetek és hCMV-DNS jelenlétének kimutatása szövetmintából.
Hepatitis	Kóros májértékek, és hCMV jelenlétének kimutatása* májszövetből. A hepatitis egyéb etiológiája kizárható.	Nem értelmezhető.	Nem értelmezhető.
Retinitis	A kérdésben járatos szemész által megállapított klinikai diagnózis elegendő. Bizonytalanság esetén csarnokvízből hCMV-DNS kimutatása.	Nem értelmezhető.	Nem értelmezhető.
Encephalitis	Neurológiai tünetek és hCMV jelenlétének kimutatása*** agyszövetből.	Neurológiai tünetek és hCMV jelenlétének kimutatása (vérrel nem szennyezett) liquorból és kórjelző képalkotó lelet vagy EEG.	Nem értelmezhető.
Nephritis	Veseműködési zavar és a beültetett veséből vett biopsziás mintában kórjelző szövettani eltérések és hCMV jelenlétének kimutatása*.	Nem értelmezhető.	Nem értelmezhető.
Cystitis	Klinikai tünetek és a hólyagfalból vett biopsziás mintában kórjelző szövettani eltérések és hCMV jelenlétének kimutatása*.	Nem értelmezhető.	Nem értelmezhető.
Myocarditis	Klinikai tünetek és a szívizomból vett biopsziás mintában kórjelző szövettani eltérések és hCMV jelenlétének kimutatása*.	Nem értelmezhető.	Nem értelmezhető.
Pancreatitis	Klinikai tünetek és a hasnyálmirigyből vett biopsziás mintában kórjelző szövettani eltérések és hCMV jelenlétének kimutatása*.	Nem értelmezhető.	Nem értelmezhető.
Egyéb szervi érintettség	Klinikai tünetek és az érintett szervből vett biopsziás mintában kórjelző szövettani eltérések és hCMV jelenlétének kimutatása*.	Nem értelmezhető.	Nem értelmezhető.
hCMV-szindróma (szolid szerv-transzplantált betegben)	Nem értelmezhető.	hCMV kimutatása vérből**** és az alábbiak közül legalább két tényező megléte: – legalább 2 napja fennálló láz; – új keletű vagy rossz közérzet, vagy fáradékonyság#; – két külön mérés alapján bizonyított leukopenia vagy neutropenia#; – ≥5% atípusos lymphocytá; – thrombocytopenia#; – májaminotranszferázok emelkedése >2 × normálérték (kivéve a májtranszplantált betegeket).	Nem értelmezhető.

*Vírusizolálás, immunhisztokémia, *in situ* hibridizáció alkalmazásával.

**Vírusizolálás, kvantitatív DNS-kimutatás alkalmazásával.

***Vírusizolálás, immunhisztokémia, *in situ* hibridizáció vagy kvantitatív DNS-kimutatás alkalmazásával.

****Vírusizolálás, antigenaemiavizsgálat vagy nukleinsav-alapú teszt alkalmazásával.

#A pontos definíciókat ld. a hivatkozott irányelvben [Ljungman et al., 2017].

EEG = elektroencefalográfia; hCMV = humán cytomegalovírus

től származó őssejtek megtapadása előtti – pre-engraftment – időszakot a mély és valamennyi sejtvonatra kiterjedő aplasia jellemzi, melyet a kondicináló kemo/immuno/radioterápia hoz létre. A megtapadás után az immunválasz lassú és fokozatos helyreállása tapasztalható, ugyanakkor a beavatkozás immunológiai szövődménye, így a graft-versus-host betegség (GvHD) is ekkor jelentkezik. Az utóbbi megelőzésére és kezelésére további immunosuppresszív szerek adása válik szükségessé, ami a vírusellenes védekezőképességet tovább rontja. A hCMV-reaktiváció és -betegség vonatkozásában számos egyéb kockázati tényező is ismert. Ilyen a megelőző hCMV-infekció, a nem HLA-identikus donortól vagy küldökzsínórvérből származó őssejtek, továbbá a kortikoszteroid, mono- vagy polyclonalis antitestek alkalmazása.

Ebben a betegcsoportban is kiemelkedő jelentősége van a donor és a recipiens hCMV-serostatusának, azonban a szolid szervtranszplantáltak esetében említettekhez képest fordított előjellel. A legnagyobb valószínűséggel vírusreaktiváció, illetve -betegség akkor lép fel, ha a donor hCMV-szernegatív, a recipiens ugyanakkor pozitív (D-/R+). Ebben az esetben ugyanis az eredeti vírusinfekciót kontrolláló vírusspecifikus T-sejteket a kondicionálókezelés eliminálja, a beültetett új immunrendszer a hCMV-naivitása folytán viszont ezt a funkciót nem lesz képes helyettesíteni. Természetesen hCMV-infekció bármely fél pozitivitása esetén előfordul, az incidencia egyedül a D-/R- konstellációban alacsony (3,1%) [42].

A hCMV-betegség, különösen a magas halálozással fenyegető pneumonia, valamint a gastrointestinalis rendszert érintő fertőzés (főként colitis) kialakulására számos tényező hajlamosít. Ilyen többek között az idegen (nem családi) vagy nem HLA-egyező, illetve női donor, a magas víruskópiaszám, az akut és krónikus GvHD. A gyakoriság – serostatustól függően – 0,2–14,5% között változhat (Styczynski, 2018) [42]. A GvHD és a hCMV-infekció kedvezőtlen kölcsönhatást gyakorol egymás gyakoriságára és súlyosságára [43].

A hCMV-infekciónak számos indirekt hatása is van az allogénőssejt-transzplantációval kezeltre. A már említett, GvHD-val fennálló kölcsönhatáson túl hajlamosít egyéb vírusok (például humán herpeszvírus-6), baktériumok (például Gram-negatív speciestek okozta véráraminfekciók) és gombák (például invazív aspergillosis, *P. jirovecii*-pneumonia) okozta súlyos fertőzések kialakulására. Ellentmondásos kérdés, hogy a hCMV-fertőzés milyen módon befolyásolja a hematológiai alapbetegség kimenetelét. Egyes *in vitro* és klinikai megfigyelések felvetették ugyanis annak lehetőségét, hogy a hCMV immunrendszerre gyakorolt hatása – mintegy mellékesen – fokozza a tumorelles immunválaszt, így csökkenti a malignus vérképző szervi alapbetegség – főleg az akut leukaemiák – relapsusának veszélyét [44, 45]. Multicentrikus adatelemzések, illetve metaanalízis során azonban ez a kedvező hatás nem volt bizonyítható: a hCMV-in-

fekció mind az összes, mind a betegségmentes túlélést, illetve a transzplantációval összefüggő halálozást is kedvezőtlenül befolyásolta [46].

Saját intézményünkben végzett megfigyelések szerint az allogénőssejt-transzplantációval kezelt betegek körében a hCMV-reaktiváció 20%-os gyakorisággal fordul elő [47]. Ugyanakkor halálhoz vezető szervi betegség 178 elhunyt beteg *post mortem* vizsgálata alapján mindössze 12-ben (6,7%) volt igazolható [Sinkó J. – nem publikált adatok].

A hCMV okozta szervi megbetegedések definíciórendszere

A definíciókat elsősorban tudományos vizsgálatok standardizálása céljából hozták létre, a meghatározások ismerete azonban hasznos a klinikai gyakorlat számára is (3. táblázat) [9].

Következtetések

A hCMV globálisan elterjedt emberi vírus. Az elmúlt évtizedek kutatásai nyomán a perzisztáló fertőzés, reaktiváció és vírusbetegség számos részlete ismertté vált, ugyanakkor az ép és sérült immunrendszerrel fennálló kölcsönhatások sok szempontból megfejtésre várnak. A jelentős immunhiánnyal élő – így például szerv- vagy őssejttranszplantált – személyek növekvő száma és körükben a hCMV-infekció által okozott direkt és indirekt hatások szükségessé teszik az epidemiológia és a kockázati tényezők még részletesebb elemzését és megfelelő hCMV-ellenes stratégiák alkalmazását. Az utóbbiakat a közlemény második részében fogjuk összegezni.

Anyagi támogatás: A közlemény megjelenését az MSD Pharma Hungary Kft. tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD Pharma Hungary Kft. álláspontjától. A megemléített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Picarda G, Benedict CA. Cytomegalovirus: shape-shifting the immune system. *J Immunol.* 2018; 200: 3881–3889.
- [2] Pass RF, Fowler KB, Boppana S. Progress in cytomegalovirus research. In: Landini MP. (ed.) *Proceedings of the third International Cytomegalovirus Workshop*, Bologna, Italy, June 1991. Excerpta Medica, London, 1991; pp. 3–10.
- [3] Almeida LN, Azevedo RS, Amaku M, et al. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica* 2001; 35: 124–129.

- [4] Lübeck PR, Doerr HW, Rabenau HF. Epidemiology of human cytomegalovirus (HCMV) in an urban region of Germany: what has changed? *Med Microbiol Immunol.* 2010; 199: 53–60.
- [5] Varga M, Görög D, Kári D, et al. Cytomegalovirus seroprevalence among solid organ donors in Hungary: correlations with age, gender, and blood group. *Transplant Proc.* 2011; 43: 1233–1235.
- [6] Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J.* 2008; 5: 47.
- [7] Herbein G. The human cytomegalovirus, from oncomodulation to oncogenesis. *Viruses* 2018; 10: 408.
- [8] Gkrania-Klotsas E, Langenberg C, Sharp SJ, et al. Seropositivity and higher immunoglobulin G antibody levels against cytomegalovirus are associated with mortality in the population-based European prospective investigation of Cancer-Norfolk cohort. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 1421–1427.
- [9] Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 87–91.
- [10] Caliendo AM. Overview of diagnostic tests for cytomegalovirus infection. Hirsch MS, Bond S. (eds). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> [accessed August 25, 2018].
- [11] Han SH. Immunological prediction of cytomegalovirus (CMV) replication risk in solid organ transplantation recipients: approaches for regulating the targeted anti-CMV prevention strategies. *Infect Chemother.* 2017; 49: 161–175.
- [12] Sheffield JS, Boppana SB. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Wilkins-Haug L, Hirsch MS. (eds). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> [accessed: August 14, 2018].
- [13] Dropulic LK, Cohen JI. Severe viral infections and primary immunodeficiencies. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 897–909.
- [14] Kelly MS, Benjamin DK, Puopolo KM, et al. Postnatal cytomegalovirus infection and the risk for bronchopulmonary dysplasia. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: e153785.
- [15] Clari MA, Aguilar G, Benet I, et al. Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell immunity for the assessment of the risk of active CMV infection in non-immunosuppressed surgical and trauma intensive care unit patients. *J Med Virol.* 2013; 85: 1802–1810.
- [16] Chiche L, Forel JM, Thomas G, et al. Interferon-gamma production by natural killer cells and cytomegalovirus in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2012; 40: 3162–3169.
- [17] Venet F, Davin F, Guignant C, et al. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock. *Shock* 2010; 34: 358–363.
- [18] Frantzeskaki FG, Karampi ES, Kottaridi C, et al. Cytomegalovirus reactivation in a general, nonimmunosuppressed intensive care unit population: incidence, risk factors, associations with organ dysfunction, and inflammatory biomarkers. *J Crit Care* 2015; 30: 276–281.
- [19] Cook CH, Trgovcich J. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent hosts: a decade of progress and remaining challenges. *Antiviral Res.* 2011; 90: 151–159.
- [20] Al-Omari A, Aljamaan F, Alhazzani W, et al. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 110.
- [21] Li X, Huang Y, Xu Z, et al. Cytomegalovirus infection and outcome in immunocompetent patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 289.
- [22] Sager K, Alam S, Bond A, et al. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 725–733.
- [23] Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 443–468.
- [24] Su BY, Su CY, Yu SF, et al. Incidental discovery of high systemic lupus erythematosus disease activity associated with cytomegalovirus viral activity. *Med Microbiol Immunol.* 2007; 196: 165–170.
- [25] Lee KY, Yoo BW, Ahn SS, et al. Predictors of mortality in autoimmune disease patients with concurrent cytomegalovirus infections detected by quantitative real-time PCR. *PLoS ONE* 2017; 12: e0181590.
- [26] Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6: 165–174.
- [27] Springer KL, Weinberg A. Cytomegalovirus infection in the era of HAART: fewer reactivations and more immunity. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54: 582–586.
- [28] Gianella S, Letendre S. Cytomegalovirus and HIV: a dangerous pas de deux. *J Infect Dis.* 2016; 214(Suppl 2): S67–S74.
- [29] Mera JR, Whimbey E, Elting L, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult nontransplantation patients with cancer: review of 20 cases occurring from 1964 through 1990. *Clin Infect Dis.* 1996; 22: 1046–1050.
- [30] Schlick K, Grundbichler M, Auberger J, et al. Cytomegalovirus reactivation and its clinical impact in patients with solid tumors. *Infect Agent Cancer* 2015; 10: 45.
- [31] Kuo CP, Wu CL, Ho HT, et al. Detection of cytomegalovirus reactivation in cancer patients receiving chemotherapy. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14: 221–227.
- [32] Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother.* 2013; 45: 260–271.
- [33] Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESTRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando).* 2016; 30: 119–143.
- [34] Hakimi Z, Aballáa S, Ferchichi S, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. *Transpl Infect Dis.* 2017; 19: e12732.
- [35] Lumbreras C, Manuel O, Len O, et al. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(Suppl 7): 19–26.
- [36] Marchesi F, Pimpinelli F, Ensoli F, et al. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematol Oncol.* 2018; 36: 381–391.
- [37] Vallejo C, Ríos E, de la Serna J, et al. Incidence of cytomegalovirus infection and disease in patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Expert Rev Hematol.* 2011; 4: 9–16.
- [38] Piukovics K, Terhes G, Bereczki Á, et al. Monitoring cytomegalovirus infection and reactivation using quantitative real-time polymerase chain reaction in patients with haematological malignancies during chemotherapy and after autologous stem cell transplantation. [Valós idejű polimeráz láncreakció alkalmazása cytomegalovirus-fertőzés és -reaktiváció nyomon követésére malignus hematológiai betegségek kemoterápiás kezelése során és autológ őssejt-transzplantációt követően.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1403–1409. [Hungarian]
- [39] Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(Suppl 2): S53–S70.
- [40] Piukovics K, Terhes G, Gurbity-Pálfi T, et al. Cytomegalovirus infection in patients with haematological diseases and after autologous stem cell transplantation as consolidation: a single-centre study. *Ann Hematol.* 2017; 96: 125–131.

- [41] Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006; 91: 78–83.
- [42] Styczynski J. Who is the patient at risk of CMV recurrence: a review of the current scientific evidence with a focus on hematopoietic cell transplantation. *Infect Dis Ther.* 2018; 7: 1–16.
- [43] Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 1309–1314.
- [44] Khairallah C, Déchanet-Merville J, Capone M. $\gamma\delta$ T cell-mediated immunity to cytomegalovirus infection. *Front Immunol.* 2017; 8: 105.
- [45] Elmaagacli AH, Steckel NK, Koldehoff M, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-*versus*-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2011; 118: 1402–1412.
- [46] de la Cámara R. CMV in hematopoietic stem cell transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8: e2016031.
- [47] Balassa K, Andrikovics H, Remenyi P, et al. The potential role of HLA-DRB1*11 in the development and outcome of haematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50: 1321–1325.

(Sinkó János dr.,
Budapest, Albert Flórián u 5–7., 1097
e-mail: janos.sinko@dpckorhaz.hu)

„*Multis ictibus deicitus quercus.*”
(Csak sok fejszecsapással vágthatjuk ki a tölgyfát.)

Felhívás előfizetésre

Legyen Olvasónk a következő évben is!
Fizessen elő az *Orvosi Hetilap* 2019-es évfolyamára!
Egy füzet ára: 1150 Ft.
Éves előfizetési díj: 49 900 Ft, nyugdíjasoknak: 39 990 Ft.
Az online változat éves előfizetési díja: 29 990 Ft.