

# Aktualitások a sérült immunitású betegek cytomegalovirusinfekcióinak ellátásában

## *II. Terápiás lehetőségek és ellátási stratégiák*

Sinkó János dr.

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

A humán cytomegalovirusinfekció a leggyakoribb emberi vírusfertőzések közé tartozik. Ép immunrendszerű személyekben kezelést rendszerint nem igényel. A T-sejtes immunválasz sérülése esetén ugyanakkor a korábban latens fertőzés reaktiválódik, esetenként súlyos szervi érintettséggel járó vírusbetegség alakulhat ki. A jelenleg elérhető humán cytomegalovirusellenes vegyületek száma csekély, megelőzés, illetve kezelés céljából ganciklovir, valganciklovir, foszkarnet vagy cidofovir adható. A felsorolt szerek klinikai használatát legfőképpen a toxicitásuk korlátozza. Új terápiás alternatívák után kutatva egyedül a terminázkomplex-gátló letermovir hatékonyságát és tolerálhatóságát sikerült bizonyítani. Össejttranszplantáltak körében végzett klinikai vizsgálatban a letermovir szignifikánsan csökkentette a humán cytomegalovirusreaktiváció arányát, javította a túlélést. Az alkalmazhatóságot korlátozó mellékhatást nem észleltek. A humán cytomegalovirusreaktiváció szempontjából veszélyeztetett betegek körében megfelelő antivirális stratégiát kell követni. A legelőnyösebbnek az antivirális profilaxis, illetve a diagnosztika által vezérelt preemptív terápia tűnik.

Orv Hetil. 2019; 160(10): 363–369.

**Kulcsszavak:** humán cytomegalovirus, vírusreaktiváció, ganciklovir, foszkarnet, letermovir

## Current treatment modalities of immunocompromised patients with cytomegalovirus infection

### *II. Therapeutic options and management strategies*

Although cytomegalovirus is one of the most prevalent viral pathogens on the globe, in immunocompetent individuals infected with cytomegalovirus usually no specific antiviral therapy is required. In the case of impaired T-cell mediated immunity, however, latent infection can reactivate and occasionally a viral disease with organ involvement develops. The number of actually available anti-cytomegalovirus drugs is low, for prophylaxis or treatment ganciclovir, valganciclovir, foscarnet or cidofovir can be administered. The clinical use of these drugs is primarily hampered by their toxicity. In search for new treatment options, only letermovir, a terminase complex inhibitor compound showed appropriate activity and tolerability. In a placebo-controlled clinical trial on prophylactic letermovir in stem cell transplant patients, administration of the active compound resulted in a significant decrease in human cytomegalovirus reactivations as well as in prolonged survival. No toxicity affecting clinical use has been observed. For management of patients being at high risk for cytomegalovirus reactivation, appropriate antiviral strategy should be followed. Antiviral prophylaxis or diagnostics-guided pre-emptive therapy seem to be the most suitable options.

**Keywords:** human cytomegalovirus, viral reactivation, ganciclovir, foscarnet, letermovir

Sinkó J. [Current treatment modalities of immunocompromised patients with cytomegalovirus infection. II. Therapeutic options and management strategies]. Orv Hetil. 2019; 160(10): 363–369.

(Beérkezett: 2018. szeptember 30.; elfogadva: 2018. október 23.)

## Rövidítések

alloHSCt = (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) allogén vértképző őssejt transzplantáció; DNS = dezoxiribonukleinsav; EBV = Epstein–Barr-vírus; ECIL = (European Conference on Infections in Leukemia) A Leukémiás Betegség Infekcióinak Európai Konferenciája; G-CSF = (granulocyte colony stimulating factor) granulocytakolónia-stimuláló faktor; GvHD = (graft-versus-host disease) graft-versus-host betegség; hCMV = humán cytomegalovírus; HR = (hazard ratio) kockázati arány; HSV = herpes simplex vírus; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; qPCR = (quantitative polymerase chain reaction) mennyiségi PCR-vizsgálat; SOT = (solid organ transplantation) szolid szerv-transzplantáció; VZV = varicella-zoster vírus

A humán cytomegalovírus (hCMV)-fertőzés a Föld lakosságának 40–100%-át érinti. A gyakran tünetszegényen zajló, primer infekciót követően a hCMV a szervezetben perzisztál. Immunrendszeri sérülés nyomán reaktiválódhat, súlyos esetben akár életveszélyes szervi betegséget is okozhat. Az epidemiológiát és a klinikumot érintő néhány fontosabb szempontról egy korábbi összefoglalóban olvashatunk [1].

Az ép védekezőképességű személyek primer fertőzése általában nem igényel kezelést. Károsodott T-sejtes immunválasz esetén ugyanakkor a reaktiváció és a vírusbetegség megelőzése, illetve kezelése kulcsfontosságú. Mind a hCMV-ellenes aktivitással rendelkező gyógyszerek, mind az immunológiai válaszkészséget támogató terápiák száma csekély. Hatékony alkalmazásuk érdekében az egyes kockázati csoportokban jól megfontolt fertőzéscellenes stratégiát kell kidolgozni és követni.

## Antivirális szerek a hCMV-infekció megelőzésében és kezelésében. Hagyományos, hCMV-ellenes hatással rendelkező vegyületek

### *Aciklovir, valaciklovir*

A fenti vegyületek hCMV-ellenes aktivitása mérsékelt fokú. A már kialakult infekció kezelésére általában nem alkalmasak, profilaktikus hatásukat azonban kiterjedten tanulmányozták. Az első, az 1990-es években allogén őssejt-transzplantált betegek körében végzett vizsgálatok arra utaltak, hogy a nagy dózisu intravénás aciklovir csökkenti, illetve késlelteti a hCMV-reaktivációt, és javítja a túlélést [2, 3]. *Ljungman és mtsai* 2002-ben az intravénás aciklovirprofilaxist követően alkalmazott orális prodrug valaciklovirt hatékonynak találták a hCMV-reaktiváció megelőzésében, a prevenció azonban a túlélést nem befolyásolta [4]. A valaciklovirprofilaxis eredményességét vesetranszplantáltakban is igazolták [5].

A (val)aciklovirprofilaxis a publikált hatékonysága ellenére napjainkban inkább történeti jelentőséggel bír. Az említett tanulmányok idején a reaktiváció monitorozásá-

ra kevésbé érzékeny módszereket alkalmaztak, a túlélésre gyakorolt kedvező hatás pedig egyéb herpeszvírusok szuppressziójának következménye is lehetett. Súlyosabb T-sejtes immundefektust okozó beavatkozások kapcsán a hatékonyság szignifikáns mértékű csökkenéséről számoltak be [6].

### *Ganciklovir, valganciklovir*

A hCMV-infekció, illetve -betegség kezelésének és megelőzésének bázisszerei. Egyaránt használhatók őssejt- és szolid szerv-transzplantációval kezelt betegek ellátásában [7–10]. Alkalmazásukat – különösen hematológiai körkörüben – jelentősen korlátozza neutropeniát okozó, myelotoxicus mellékhatásuk, mely a betegek akár több mint 30%-át érintheti [11]. Az eleve jelentős mértékben immunszupprimált betegekben kialakuló újabb neutropenia szekunder infekciók kialakulásával fenyeget, ezek közül kiemelkedő súlyosságúak a szisztémás gombaferőzések. Ganciklovir adása az invazív aspergillosis kialakulásának kockázatát igen jelentős mértékben megnöveli (HR = 13,6) [12]. A myelotoxicitás mérséklése érdekében szignifikánsan több betegnél válik szükségessé haemopoeticus növekedési faktor (G-CSF) adása [13]. A vírus proteinkinázának mutációja ganciklovirrezisztenciához vezet. Ez általában több hónapon át tartó kezelés kapcsán alakul ki, gyakoriságát számos egyéb kockázati tényező (szerostátusz, tüdő- vagy haploidentikus őssejt transzplantációja) is befolyásolja [14]. Incidenciája a legtöbb betegcsoportban 10% alatt van. Kimutatása speciális diagnosztikus felkészültséget igényel (genomszekvenálás).

### *Foszkarnet*

A ganciklovirral azonos hatékonyságú, intravénásan adható terápiás alternatíva [15]. Használata kapcsán csontvelői toxicitás rendszerint nem alakul ki, igen gyakran azonban tubularis károsodást, veseelégtelenséget, elektrolitzavarokat okoz [16]. Mellékhatásai közé tartozhat többek között még a fejfájás, a hányás és a görcsroham is. Ganciklovirrezisztens hCMV okozta infekcióban is hatékony, a DNS-polimeráz gén mutációja azonban a vírust valamennyi hagyományos inhibitorral, így a foszkarnettel szemben is ellenállóvá teszi.

### *Cidofovir*

Eredetileg csak a hCMV-retinitis kezelésére törzskönyvezett antivirális vegyület, melynek alkalmazását a hatályos irányelvek szisztémás fertőzés preemtív terápiájának másodvonalában is javasolják [17]. Farmakokinetikai tulajdonságai miatt probeneciddel kombinálva, intermitálisan kell adagolni. A szernek számos mellékhatása van, mely a kezelt személyek mintegy felét érinti. A betegek negyedében vesetoxicitás kialakulására kell számítani,

mely a kezelés felfüggesztése után is fennmaradhat [18]. A DNS-polimeráz gén egyes mutációinak hatására cidofovirrezisztencia alakul ki.

Antivirális szerek – elsősorban a ganciklovir és a foszkarnet – kombinációját főként a szervi érintettséggel járó hCMV-betegség másodvonalbeli terápiájában javasolják [17, 19].

*Összefoglalva tehát, a hCMV-infekció terápiájában hagyományosan három hatékony antivirális vegyület áll rendelkezésre, alkalmazásukat azonban gyakori és klinikailag számottevő mellékhatásaik, ritkábban pedig a velük szemben kialakuló rezisztencia korlátozza (1. táblázat).*

## Új lehetőségek a gyógyszeres kezelésben

### Brincidofovir

A cidofovir orálisan adható lipidformulációja. Hatásspektruma a herpeszvírusokon túl az adenovírusokra és a polyomavírusokra is kiterjed. Mivel nem szubsztátja a szervesanion-transzportereknek, nephrotoxicitása lényegesen kisebb az alapvegyületénél. Kettes fázisú klinikai vizsgálatban, profilaxisként alkalmazott heti kétszer 100 mg brincidofovir 37%-ról 10%-ra csökkentette a hCMV-reaktivációk arányát szeropozitív, üssejttranszplantált betegekben ( $p = 0,002$ ) [20]. Az ezt követő hármass fázisú tanulmányban ugyanakkor egy kezdeti, eredményes prevenció fázis után jelentősen emelkedett a hCMV-epizódok száma, a graft-versus-host betegség (GvHD) aránya, sőt – igaz, nem szignifikáns mértékben – csökkent a túlélés is. A jelenség magyarázata vélhetően abban rejlik, hogy a betegek 61%-ában a gyógyszer mellékhatásaként hasmenés lépett fel, ami a GvHD gyanúját keltette, és esetenként szükségtelen immunszuppresszió alkalmazásához vezetett [21]. A vizsgálat eredménytelensége miatt a szert nem törzskönyvezték hCMV-infekció megelőzésére. Hatékonyságát tovább vizsgálják egyéb – így például adenovírusok okozta – megbetegedésekben.

### Maribavir

A maribavir orálisan alkalmazható antivirális szer, mely a hCMV proteinkinázát gátolja. Hatásspektruma kiterjed az Epstein–Barr-vírusra (EBV) is, de hatástalan a herpes simplex vírussal (HSV) és varicella-zoster vírussal (VZV)

szemben. Placebokontrollált klinikai vizsgálatban napi kétszer 100 mg maribavir nem csökkentette a hCMV-betegség, illetve -reaktiváció, valamint a szükségessé váló preemtív terápiák arányát. A szernek nem volt hatása a túlélésre sem [22]. Egy későbbi, májtranszplantált betegek körében végzett tanulmányban a maribavir hatékonysága elmaradt a ganciklovirhoz képest a hCMV-epizódok megelőzése tekintetében [23]. A vizsgálatok kedvezőtlen eredménye következtében ezt a szert sem törzskönyvezték.

### Letermovir

A letermovir innovatív támadásponttal rendelkező, kizárólag hCMV-specifititású antivirális vegyület, mely a vírus terminázkomplexét gátolja. Más vírusokra nem hat. *Chemaly és mtsai* randomizált, placebokontrollált, kettes fázisú tanulmányukban üssejttranszplantált betegeknek hCMV-reaktiváció megelőzése céljából orális letermovirt adagoltak. A letermovir dóziszfüggő módon és szignifikáns mértékben csökkentette a sikertelen profilaxis-epizódok számát, miközben tolerálhatósága a placebóval azonosnak bizonyult [24]. A hasonló betegkörben végzett hármass fázisú vizsgálat során *Marty és mtsai* a 14 héten át, napi 480 mg dózisban adagolt intravénás vagy orális letermovir hatékonyságát vizsgálták [25]. Az eredményeket a 24. héten értékelték. Eszerint a klinikailag szignifikáns hCMV-infekció aránya 60,6%-ról 37,5%-ra csökkent ( $p < 0,001$ ). Egyidejűleg csökkent az összhalálozás is (15,9% versus 10,2%,  $p < 0,03$ ). A túlélésben tapasztalt különbség, nem szignifikáns mértékben ugyan, de a 48. héten is kimutatható volt. A mellékhatások aránya és súlyossága nem különbözött a két vizsgálati karban. Ki kell emelni, hogy bár a profilaxis valamennyi betegcsoportban hatásosnak bizonyult, előnyei különösen számottevőek voltak a legnagyobb kockázattal terhelt (például haploidentikus, nem illesztett donoros transzplantációval vagy antithymocytoglobulinnal kezelt) személyekben. A letermovirt az eredmények értékelését követően mind az Egyesült Államokban és Kanadában, mind az Európai Unióban törzskönyvezték allogén üssejt-transzplantációban részesülő betegek hCMV-profilaxisára. Hazai bevezetése ebben az évben várható.

A letermovir nem csontvelőtoxikus, a máj metabolizálja, de dózismódosításra csak előrehaladott májcirrhosis

1. táblázat | Hagyományos antivirális vegyületek a hCMV-infekciók ellátásában

Vegyület	Profilaxis	Preemtív terápia	Céltott terápia	Toxicitás	Megjegyzés
(Val)Aciklovir	+	Nem alkalmas	Nem alkalmas	Minimális	Hatékonyabb alternatíva kizorítja.
(Val)Ganciklovir	+++	++++	++++	Neutropenia: +++	Másodlagos infekciók veszélye!
Foszkarnet	++	++++	++++	Vese: ++	Nagy folyadékforgalom: keringési kockázat!
Cidofovir	Nem alkalmas	++	++	Vese: +++	Problémás farmakokinetika (probenicid).

hCMV = humán cytomegalovírus

sisban van szükség. A vesefunkció az adagolást nem befolyásolja. *Per os* biohasznosulása 35%, ami ciklosporin-A együttes adása esetén 85%-ra nő. Ciklosporin-A-terápiában részesülőkben a letermovir dózist a felére kell csökkenteni. Gyógyszerkölcsönhatásai a CYP3A enyhe/közepes fokú gátlásán és a CYP2C9/19 enyhe/közepes fokú indukcióján alapulnak. Érinthetik az amiodaron, egyes orális antidiabetikumok és sztatinok, a fentanil, a midazolám, a kinin, a szírolimus, a takrolimus, a vorikonazol és az omeprazol adagolását [26]. A felsorolt szerek együttes alkalmazása megfelelő klinikai ellenőrzés és – ahol lehetőség van rá – a gyógyszer szintek monitorozása mellett nem ellenjavallt. Tilos viszont együtt adni pimoziddal, ergotaminnal és szimvasztatinnal. A letermovir mellékhatásai nem súlyosak, elsősorban gastro-intestinalis jellegűek. Klinikai vizsgálatban a szer kissé emeli a pitvarfibrillációs epizódok számát, ugyanakkor nem növeli meg a QT-szakasz hosszát.

A vegyület hCMV-specifikus hatásmechanizmusa miatt – például aciklovir adásával – gondoskodni kell egyéb herpeszvírusok okozta infekciók megelőzéséről.

A terminázkomplex-gátlók adása kapcsán többfajta rezisztenciamechanizmus kifejlődését is leírták [27]. Ezek – az eddigi klinikai tapasztalatok szerint – a szer alkalmazhatóságát nem korlátozták, a hosszú távú hatásokról azonban csak további megfigyelések birtokában lehet majd nyilatkozni. Hasonlóképp nyitott kérdés a letermovir 14 héten túli alkalmazása, valamint hatékonysága más betegcsoportokban. Vizsgálat tárgyát képezi szerepe a hCMV-betegség kezelésében, valamint használata antivirális kombinációk részeként.

*Összefoglalva: a három, ígéretesnek indult antivirális vegyület közül egyedül a letermovir klinikai hatékonysága és tolerálhatósága nyert bizonyítást (2. táblázat). Az utóbbi vonatkozásában ki kell emelni, hogy a szer alkalmazását sem csontvelői, sem nephrotoxicitás nem korlátozza.*

A jövőben remélhetőleg több más, hCMV-ellenes hatékonysággal rendelkező új vegyület – így például a filociklovir és a tomeglovir – klinikai kipróbálására is sor kerül.

## Kiegészítő terápiás eljárások

A hCMV-infekció kezelésében és megelőzésében hatékony vegyületek mellett, azok hatásának kiegészítésére, egyéb terápiás eljárások is elterjedtek. Ahol erre lehetőség van, minden esetben törekedni kell az alkalmazott immunszuppresszió mérséklésére vagy elhagyására, különösen a kortikoszteroidok adagjának csökkentésére. Mérlegelni kell a T-sejt-depletáló hatású mono- és polyclonalis antitestek alkalmazásának előnyeit és kockázatát. Bár a vírusspecifikus immunválasz elsősorban a T-lymphocyták aktivitásának függvénye, hosszú ideje történnek próbálkozások standard, illetve hCMV-specifikus, intravénás immunglobulinok kiegészítő alkalmazásával. Jóllehet a kérdésben kevés evidencia áll rendelkezésre, úgy tűnik, hogy az immunglobulinok használatának korlátozott szerepe van a hCMV-infekció megelőzésében [9, 28, 29]. Immunglobulinkiegészítést javasolnak súlyos szervi érintettséggel járó hCMV-betegség kezelésére [30]. Egészséges személytől származó, hCMV-specifikus T-lymphocyták infúziója adoptív immunterápiaként vált ismertté. Úgy tűnik, hogy a módszer eredményes és biztonságos refrakter hCMV-infekciókban [31]. Az adoptív immunterápia, a dendritikussejt-vakcinák, illetve az őssejttranszplantáltakban alkalmazható T-sejt-pótlás (add-back) pontosabb szerepe további klinikai vizsgálatok kapcsán lesz tisztázható.

Mivel a hCMV transzfúzióval átvihető, egyes kockázati csoportokban fehérvérsejt-mentesített, illetve szero-negatív donorokból származó vérkészítmények alkalmazása indokolt.

## Antivirális stratégiák

Immunológiaiag sérült, a hCMV reaktiváció/betegség szempontjából fokozott kockázatú betegcsoportok ellátása során a vírusaktivitás megjelenése, annak felismerése és kezelése nem múlhat a pusztán véletlenül: tudatos és megfontolt antivirális stratégia kidolgozására és alkalmazására van szükség.

2. táblázat | Új antivirális szerek a hCMV-infekció ellátásában: tulajdonságok és klinikai vizsgálati eredmények

Vegyület	Hatásspektrum	Fázis II	Fázis III	Toxicitás	Törzskönyvezett indikáció
Brincidofovir	Herpeszvírusok (hCMV) Adenovírusok Polyomavírusok	hCMV ↓	hCMV ↓ majd hCMV ↑ GvHD ↑ túlélés ↓	Hasmenés	Nincs
Maribavir	hCMV EBV	hCMV ↓	hCMV →	Ízérzési zavar	Nincs
Letermovir	hCMV	hCMV ↓	hCMV ↓ túlélés ↑	Mint placebo esetében	hCMV-infekció megelőzése alloHSCT-val kezeltékben

alloHSCT = allogén vércépző őssejt transzplantáció; EBV = Epstein-Barr-vírus; GvHD = graft-versus-host betegség; hCMV = humán cytomegalovírus



Elméleti szempontból e stratégia három pilléren nyugszik.

a) *A már kialakult, tünetekkel járó hCMV-betegség kezelése.*

Ebben az esetben a terápia rendszerint késői, csupán a súlyos szervkárosodással vagy halállal fenyegető folyamat megoldását célozhatja.

b) *Valamely diagnosztikus eljárás (rendszerint mennyiségi PCR-vizsgálat) vezérelte, preemptív terápia a már kialakult, de még tünetmentes reaktiváció leküzdése érdekében.*

Nyitott kérdés a kezelést indokoltá tevő víruskópia-szám nagysága. Valószínű, hogy nincs minden helyzetben alkalmazható kezelési küszöbérték. Egy vizsgálat szerint kis kockázatú, szolid szerv-transzplantációval kezelt betegekben 3983 IU/ml határérték alatt antivirális terápia nélkül is csekély a hCMV-betegség kialakulásának kockázata [32]. Egy másik elemzés szerzői arra a következtetésre jutottak, hogy allogén őssejt-transzplantáltakban 150 IU/ml érték felett 80% annak a valószínűsége, hogy a reaktiváció nem szűnik meg adekvát vírusellenes kezelés nélkül [33]. Ismételten hangsúlyozni kell, hogy a fent meghatározott értékek nem alkalmazhatók válogatás nélkül valamennyi érintett kockázati csoportra. A pre-emptív terápia irányítása továbbra is a transzplantációs medicina és az infektológia közös művészete marad.

c) *Veszélyeztetett betegek antivirális profilaxisa a reaktiváció megelőzésére.*

Megakadályozza a reaktivációt és annak esetleges indirekt hatásait is. Esetenként hozzájárulhat késői vírusinfekció vagy rezisztens vírustörzsek kialakulásához. Kritikus szempont, hogy a preventív célzattal adott vegyület mellékhatásai ne haladják meg annak várható előnyeit.

A leginkább ajánlott módszer különböző betegcsoportokban eltérő lehet [30]. A valós életben ugyanakkor

a három stratégia nem egymást kizáró megközelítés, a leggyakrabban azok kombinált alkalmazásával találkozunk. A hCMV elleni stratégiákra vonatkozó legfontosabb szempontokat a 3. táblázat foglalja össze.

## Hazai tapasztalatok

Bár a hagyományos hCMV-ellenes gyógyszerek valamennyi képviselője elérhető és használatos, a hazai gyakorlatról kevés publikált adattal rendelkezünk. *Varga és mtsai* vesetranszplantált betegek hCMV-ellenes profilaxisát vizsgálta. A ganciklovir adását hatékonyabbnak találták, mint a hiperimmunglobulin adagolásával végzett prevenciót [34]. *Irsai és mtsai* lymphomás betegeknél kialakult hCMV-infekcióban ganciklovirt alkalmaztak, a kialakult haemophagocytás lymphohistiocytosis azonban a beteg halálához vezetett [35]. *Kullmann és mtsai* azatioprinkezelés kapcsán kialakult hCMV-fertőzés sikeres ganciklovirterápiájáról számoltak be [36]. Egy hazai centrumban allogén őssejt-transzplantációval kezelt betegek körében végzett pontprevalencia-felmérés eredményei szerint az érintettek 67%-ában volt szükség valamilyen hCMV-aktív antivirális szer alkalmazására. Az indikációk szerint az alábbi megoszlást észlelték: profilaxis 32%, preemptív terápia 18%, célzott terápia 5%, más vírusinfekció kezelése hCMV-re is ható szerrel 9%. A betegek 36%-a foszkarnetet, 18%-a (val) ganciklovirt, 9%-a cidofovirt kapott [*Sinkó J.*, nem publikált adatok].

*Összefoglalva: A hCMV-ellenes stratégia a nagy kockázatú – főleg transzplantált – betegek ellátásában kulcsfontosságú. Egyre nagyobb szerepet kap az antivirális profilaxis.*

3. táblázat | A hCMV-ellenes ellátási stratégiák fontosabb szempontjai

hCMV-ellenes stratégia	Kezelést indokoló tényezők	Előnyök	Hátrányok	Nyitott kérdések
Profilaxis	Kockázat (SOT, alloHSCT). Donor/recipiens szerostátusz. Megelőző hCMV-infekció (szekunder profilaxis).	Megelőzi a reaktivációt. Csökkentheti az indirekt hatásokat.	Késői vírusreaktiváció vagy rezisztencia alakulhat ki. A túlkezelés veszélye.	Mi az optimális időtartam? (hCMV-specifikus immunválasz monitorozása)
Diagnosztikavezérelt (preemptív) terápia	qPCR-rel hCMV-DNS a vizsgált mintában (vér, plazma). Magas kiindulási vagy gyorsan emelkedő kópiaszám.	Rövidebb ideig tartó, célirányos gyógyszeralkalmazás.	A reaktiváció már kialakult. Jelentős diagnosztikus igény.	Mennyi az optimális kezelési küszöbérték? Hogy kell értékelni a szövetmintákban észlelt DNS-pozitivitást?
Célzott terápia	Tünetekkel járó szervi vírusbetegség.	Valóban a betegek részesülnek kezelésben.	Rendszerint megkésett terápia. Kudarc, a fatális kimenetel kockázata.	Mi az optimális eljárás az invazív diagnosztikára alkalmatlan betegek esetében?

alloHSCT = allogén vértképző őssejt transzplantáció; DNS = dezoxiribonukleinsav; hCMV = humán cytomegalovírus; PCR = polimeráz-lánreakció; qPCR = mennyiségi PCR-vizsgálat; SOT = szolid szerv-transzplantáció

**Anyagi támogatás:** A szerző anyagi támogatásban nem részesült, a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

## Irodalom

- [1] Sinkó J. Current treatment modalities of immunocompromised patients with cytomegalovirus infection. I. Epidemiological and clinical perspectives. [Aktualitások a sérült immunitású betegek cytomegalovirusinfekcióinak ellátásában. I. Epidemiológia és klinikai szempontok.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 83–92. [Hungarian]
- [2] Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. *European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. Lancet* 1994; 343: 749–753.
- [3] Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al. Long-term survival in allogeneic bone marrow transplant recipients following acyclovir prophylaxis for CMV infection. *The European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. Bone Marrow Transplant.* 1997; 19: 129–133.
- [4] Ljungman P, de La Cámara R, Milpied N, et al. Randomized study of valganciclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002; 99: 3050–3056.
- [5] Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *International Valganciclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. N Engl J Med.* 1999; 340: 1462–1470.
- [6] Nakamura R, Cortez K, Solomon S, et al. High-dose acyclovir and pre-emptive ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease in myeloablative and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30: 235–242.
- [7] Ruiz-Camps I, Len O, de la Cámara R, et al. Valganciclovir as pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. *Antivir Ther.* 2011; 16: 951–957.
- [8] Asberg A, Humar A, Jardine AG, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9: 1205–1213.
- [9] Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2: CD003774.
- [10] Montesinos P, Sanz J, Cantero S, et al. Incidence, risk factors, and outcome of cytomegalovirus infection and disease in patients receiving prophylaxis with oral valganciclovir or intravenous ganciclovir after umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 730–740.
- [11] Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 1996; 88: 4063–4071.
- [12] Thursky K, Byrnes G, Grigg A, et al. Risk factors for post-engraftment invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34: 115–121.
- [13] Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 1–10.
- [14] Chou S. Approach to drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2015; 28: 293–299.
- [15] Reusser P, Einsele H, Lee J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet *versus* ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 1159–1164.
- [16] Deray G, Martinez F, Katlama C, et al. Foscarnet nephrotoxicity: mechanism, incidence and prevention. *Am J Nephrol.* 1989; 9: 316–321.
- [17] 7th European Conference on Infections in Leukemia. 21–23 Sep, 2017. Sophia Antipolis, France. <http://www.ecil-leukemia.com/> [accessed: September 22, 2018].
- [18] Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. *The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood* 2001; 97: 388–392.
- [19] de la Cámara R. CMV in hematopoietic stem cell transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8: e2016031.
- [20] Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1227–1236.
- [21] Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, et al. Brincidofovir for prevention of cytomegalovirus (CMV) after allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in CMV-seropositive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: S23.
- [22] Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, et al., Maribavir 1263–300 Clinical Study Group. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11: 284–292.
- [23] Winston DJ, Saliba F, Blumberg E, et al. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. *Am J Transplant.* 2012; 12: 3021–3030.
- [24] Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al., AIC246 Study Team. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1781–1789.
- [25] Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2433–2444.
- [26] Chen K, Cheng MP, Hammond SP, et al. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2018; 2: 2159–2175.
- [27] Britt WJ, Prichard MN. New therapies for human cytomegalovirus infections. *Antiviral Res.* 2018; 159: 153–174.
- [28] Emery V, Zuckerman M, Jackson G, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013; 162: 25–39.
- [29] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 333–360.
- [30] Meesing A, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after transplantation. *Drugs* 2018; 78: 1085–1103.
- [31] Kállay K, Kassa Cs, Réti M, et al. Early experience with CliniMACS Prodigy CCS (IFN-gamma) System in selection of virus-specific T-cells from third-party donors for pediatric patients with severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunother.* 2018; 41: 158–163.
- [32] Martín-Gandul C, Pérez-Romero P, Sánchez M, et al. Determination, validation and standardization of a CMV DNA cut-off value in plasma for preemptive treatment of CMV infection in solid organ transplant recipients at lower risk for CMV infection. *J Clin Virol.* 2013; 56: 13–18.

- [33] Camargo JF, Kimble E, Rosa R, et al. Impact of cytomegalovirus viral load on probability of spontaneous clearance and response to preemptive therapy in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24: 806–814.
- [34] Varga M, Rempert Á, Hídvégi M, et al. Comparing cytomegalovirus prophylaxis in renal transplantation: single center experience. *Transpl Infect Dis.* 2005; 7: 63–67.
- [35] Irsai G, Tampu-Kiss T, Dezső B, et al. Complications of systemic cytomegalovirus infection in therapy refracter Hodgkin's lymphoma. [Szisztémás cytomegalovirus-fertőzés és szövődményei terápiarefrakter klasszikus Hodgkin-lymphomában.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 751–755. [Hungarian]
- [36] Kullmann T, Kárász T, Gartner B, et al. Acute cytomegalovirus infection-associated hemophagocytic syndrome in a patient treated with azathioprine. [Azathioprin adása mellett kialakult haemophagocytosis szindrómával szövődött akut cytomegalovirus-fertőzés.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 1959–1961. [Hungarian]

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

„*Faber est suae quisque fortunae.*” (Sallustius)  
(Ki-ki maga szerencséjének a kovácsa.)