

CMV-infekció autológ őssejt-transzplantált betegekben

Surveillance-vizsgálat vagy tünetek vezérelte diagnosztika szükséges?

Piukovics Klára^{1,*}, Tímár Pásztor Flóra¹, Borbényi Zita¹,
Urbán Edit², Terhes Gabriella²

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szeged

¹II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

²Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged

Bevezetés: A hemopoetikus őssejt-transzplantáció során fellépő fertőzőes komplikációk egyikét képezi a cytomegalovírus- (CMV-) infekció és -reaktiváció, amelynek előfordulási aránya alacsonyabb autológ őssejt-transzplantációt (ASCT) követően, összehasonlítva az allogén transzplantáció recipienseivel. **Célkitűzés:** A vizsgálat célja a cytomegalovírus-infekció és -reaktiváció gyakoriságának felmérése kvantitatív real-time PCR módszer alkalmazásával autológ őssejt-transzplantált betegekben. Szükséges-e surveillance-szűrés, és mely betegcsoportban, vagy elegendő a klinikai tünetek vezérelte monitorozás? **Módszer:** A szerzők intézetükben 2014–2017 között autológ őssejt-transzplantációban részesült 123 beteg dokumentációját elemezték retrospektív vizsgálatban. A betegeket az alapbetegség szerint csoportosították (lymphomák, myeloma multiplex), valamint megkülönböztették a transzplantációt megelőző indukciós kezelés típusa szerint. **Eredmények:** Hasonló arányban történt ASCT myeloma multiplexes (MM) és lymphomás (NHL) betegek esetében [(66 (43,7%) vs. 57 (46,3%)]. A betegektől származó 1082 plazmaminta vizsgálata során 86 (7,95%) bizonyult pozitívnak CMV nukleinsav jelenlétére real-time (RT) PCR módszerrel. Cytomegalovírus-reaktiváció 44 (37,5%) betegnél alakult ki, ebből tünetmentes volt 38 beteg (30,8%), míg 6 esetben (4,9%) a reaktivációval összefüggésbe hozható tünetek voltak megfigyelhetők. A szerzők közel kétszeres gyakorisággal dokumentáltak CMV-reaktivációt a NHL betegcsoportban, mint a MM betegcsoportban (46 vs. 26%). **Következtetés:** Autológ őssejt-transzplantációban részesülő betegek esetében surveillance CMV-monitorozás végzése nem indokolt, azonban jól meghatározott betegcsoportban klinikai gyanú esetén elvégzett molekuláris teszt lehetővé teszi a vírusreaktiváció korai felismerését, így időben megkezdhető a preemptív kezelés, és ezáltal csökkenthető a mortalitás.

Kulcsszavak: cytomegalovírus, RT-PCR-vizsgálat, surveillance, autológ őssejt-transzplantáció

Cytomegalovirus infection in patients after autologous stem cell transplantation. *Should surveillance or a diagnostic-driven approach be preferred?*

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most important infectious complications among patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation (SCT). Its incidence is lower after autologous stem cell transplantation (ASCT), than in recipients of allogeneic SCT. **Aim:** The aim of this study was to evaluate retrospectively CMV infection and reactivation in patients with ASCT using quantitative real-time PCR. Is CMV surveillance necessary to detect viral reactivation or should we apply molecular methods in symptomatic patients? **Method:** Between 2014 and 2017, authors retrospectively analysed the medical history of 123 patients hospitalised in the Hematology Unit. Patients were grouped on the basis of their underlying diseases [lymphomas (NHL), multiple myeloma (MM)], types of induction treatment regimens used before stem cell transplantation. **Results:** The number of MM patients who underwent ASCT was almost the same as NHL patients [(66 (43.7%) vs. 57 (46.3%)]. A total of 86 in 1082 (7.95%) plasma specimens collected from 44 patients (35.7%) proved to be positive for CMV DNA. CMV reactivation was

* *Levelezési cím:* Dr. Piukovics Klára, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, 6721 Szeged, Semmelweis u. 8.; Tel.: +36305351416, E-mail: piukovics.klara@gmail.com

asymptomatic in 34 cases (30.8%), while 6 patients had symptoms (4.9%). The number of CMV PCR positivity in the NHL patient group was twice as high as in the MM group. No CMV end-organ disease was observed in our patient's cohort. **Conclusions:** Routine CMV DNA monitoring is not recommended after ASCT. However, in certain risk groups, and in case of a suspected CMV infection, the use of molecular tests may provide early preemptive antiviral therapy, which may decrease the mortality due to CMV infection.

Keywords: cytomegalovirus (CMV), real-time PCR, surveillance, autologous stem cell transplantation

(Beérkezett: 2019. február 20.; elfogadva: 2019. március 4.)

Rövidítések

HSCT = hemopoetikus őssejt-transzplantáció; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; HL = Hodgkin-lymphoma; MM = myeloma multiplex; DLBCL = diffúz nagy B-sejtes lymphoma; MCL = köpenysejtes lymphoma; FL = follicularis lymphoma; PTCL = perifériás T-sejtes lymphoma; HSV-1/2 = herpes simplex vírus1/2; EBV = Epstein-Barr-vírus; CMV = cytomegalovírus; VZV = varicella-zoster vírus; HHV-6 = human herpesvírus-6; HHV-7 = human herpesvírus-7; HHV-8 = human herpesvírus-8; ASCT= autológ őssejt-transzplantáció; RT-PCR = real-time (valós idejű) polimeráz láncreakció; R-BEAM = rituximab-carmustine vagy bendamustin, etoposide, cytosine-arabinside, melphalan

Az immunzupprimált betegek száma az utóbbi években jelentősen megnövekedett, ugyanis a primer immundeficiencia kezelésében egyre jobb eredmények érhetők el, valamint a daganatos betegségek terápiájában mind szélesebb körben alkalmaznak olyan beavatkozásokat és kezeléseket, melyek iatrogén módon eredményeznek immunzupprimált állapotot (pl. szolid szervtranszplantáció, hematopoetikus őssejt-transzplantáció (HSCT) [1]. A lymphoproliferatív betegségek terápiájában széles körben alkalmazott kemo-immunoterápiás kezelések mellett számos új típusú szer került bevezetésre (proteasomagátlók, „imidek”). E tényezők következtében a hagyományos Gram-pozitív és Gram-negatív bakteriális fertőzések mellett előtérbe került egyes oportunista kórokozók (atípusos mycobacteriumok, *Nocardia* sp., *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis jirovecii*, *Candida* sp., *Aspergillus* sp., *Cryptococcus* sp., vírusok) patogén szerepe is. Virális megbetegedést leggyakrabban a herpes víruscsalád tagjai idéznek elő, így a herpes simplex 1/2 (HSV-1/2), Epstein-Barr-vírus (EBV), cytomegalovírus (CMV), varicella-zoster vírus (VZV), human herpesvírus-6 (HHV-6), human herpes vírus-7 (HHV-7) és a human herpesvírus-8 vagy Kaposi-sarcomavírus (HHV-8) [2]. A CMV-fertőzés és -reaktiváció előfordulása nem ritka immunkompromittált betegekben, mely jelentkezhet mind klinikailag enyhe vagy aszimptomatikus, mind súlyos, életet veszélyeztető szervi elváltozások ún. „end-organ” (szervi) betegség formájában. A CMV-reaktiváció és betegség előfordulása elsősorban allogén hemopoetikus őssejt-transzplantációban (allo-HSCT) részesülő betegek esetében

gyakori, és súlyos komplikációt jelent [3, 4, 5]. Autológ őssejt-transzplantáció (ASCT) recipiensében a CMV-reaktiváció és betegség incidenciája alacsony, azonban a virális fehérje (antigén) vagy nukleinsav detektálása, pozitív vírusizolálás esetén antivirális kezelés nélkül a betegek közel felében kialakul CMV-betegség [6, 7]. Kevesebb irodalmi adat áll rendelkezésre CMV-infekció előfordulásáról ASCT-t követően, leginkább CMV okozta pneumonitis esetekről számoltak be. E tanulmányok jelentős része a lymphoproliferatív betegségek és myeloma multiplex kezelésében bevezetésre kerülő új típusú szerek alkalmazása előtti időkből származik [8]. Az európai CMV-monitorozási és -kezelési ajánlás alapján [9] nem szükséges a rutinmonitorozás ASCT esetén, kivéve akkor, ha megelőzően fludarabin-, cladribin-, alemtuzumab-kezelésben, illetve a kondicionáló kezelés részeként teljes test-besugárzásban részesül a beteg, vagy CD34-szelektált őssejtgraft kerül visszaadásra. CMV-infekció igazolására különböző laboratóriumi metodikák állnak rendelkezésre, mint a vírustenyésztés, antigenaemia assay és polimeráz láncreakció (PCR). Ezek közül a kvantitatív valós idejű PCR-vizsgálat (RT-PCR) magas szenzitivitású és egyben a leggyorsabb metodika [10]. Immunzupprimált állapotokban (kemo-immunoterápiás kezelés során, őssejt- és szolid szervtranszplantáltak) a CMV-betegség vagy vírusreaktiváció detektálására és korai preemptív kezelés megkezdéséhez nélkülözhetetlen az RT-PCR metodika alkalmazása [10].

Célkitűzés

Vizsgálatunk célja retrospektíve felmérni a CMV-infekció és -reaktiváció előfordulását kvantitatív real-time PCR módszer alkalmazásával autológ őssejt-transzplantált betegekben. Továbbá meghatározni azt, vajon szükséges-e surveillance-szűrés, és ha igen, mely betegcsoportban, vagy esetleg elegendő lehet a klinikai tünetek vezérelte monitorozás.

Módszer

A Szegedi Tudományegyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Hematológia és Transzplantációs Részlegén 2014. január és 2017. december között

eltelt időszakban retrospektív módon elemeztük a CMV-infekció és -reaktiváció előfordulását 123 autológ őssejt-transzplantációban (ASCT) részesülő betegnél a rutinszerűen küldött plazmaminták RT-PCR-analízisével. A betegadatok feldolgozását a kórlap-dokumentáció, valamint az elektronikus adatbázis alapján végeztük. CMV szerostátusz meghatározása az őssejt-mobilizációs eljárás előtt történt. A CMV szerológiai [(Cytomegalovirus ELISA IgM capture (Vircell, Spanyolország); Cytomegalovirus ELISA IgG (Vircell, Spanyolország)] és PCR-vizsgálatokat [QIASymphony DSP Virus/Pathogen Kit (Qiagen, Németország); artus CMV QS-RGQ kit (Qiagen, Németország)] a helyi Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet végezte. A kondicionáló kezeléstől a 30. poszt-transzplantáció napig heti 1 alkalommal, ezt követően a 100. napig a kontrollvizsgálatokon történő megjelenés alkalmával végeztünk CMV RT-PCR-vizsgálatot. Ugyanígy jártunk el láz, cytopenia miatt történő hospitalizáció kapcsán is. A 48 hónapos vizsgálati időszakban 123 betegről 1082 plazmaminta került feldolgozásra. A transzplantáció során elvégzendő vizsgálatokba minden érintett beteg írásban beleegyezett. A retrospektív, beavatkozással nem járó adatfeldolgozáshoz etikai engedélyt kértünk. A CMV-reaktiváció, -infekció stb. definíciók meghatározásában a nemzetközi ajánlásokat alkalmaztunk [11, 12]

Kondicionáló kezelés

Hodgkin-lymphomás (HL) és non-Hodgkin-lymphomás (NHL) betegeknél BEAM (carmustine vagy bendamustin, etoposide, cytosine-arabinoside, melphalan) protokollt alkalmaztunk kondicionáló kezelésként, B-sejtes lymphomák esetén a kezelést rituximab (375 mg/m²) adásával egészítettük ki [13, 14]. Myeloma multiplexes (MM) betegeknél pedig melphalan (200 mg/m²) citosztatikus kezelést alkalmaztunk a -1. napon [15, 16]. Minden esetben nem manipulált autológ őssejtgraft került visszaadásra, átlagosan 4,55 (3,15–5,95) × 10⁶/testsúly-kg CD34-pozitív sejtartalommal.

Infekcióprofilaxis, szupportív terápia

A kondicionáló kezelés kezdetétől a neutropeniás időszak végéig napi 500 mg levofloxacin és napi 100 mg fluconazol kaptak antibakteriális és antimikotikus profilaxis-ként. VZV-fertőzés megelőzésére acyclovirt alkalmaztunk (1200 mg/die per os adagban, vagy táplálási nehezítettség, profúz hasmenés esetén intravénásan napi 2×250 mg-ot), melyet a transzplantációt követően minimum 6 hónapig kaptak a betegek. *Pneumocystis jirovecii* profilaxis-ként heti 3 nap 2×1 tableta trimethoprim-sulfamethoxasolt kaptak a betegek 3–6 hónapon át.

Vörösvérsejt- és trombocytapótlást szűrt, leukodepletált és besugározott készítménnyel végeztük. CMV-specifikus antivirális kezelést akkor kezdtünk, ha leg-

alább 2 egymást követő CMV DNS-kópiaszám 1000 kópia/ml feletti volt, és növekvő tendenciát mutatott.

Eredmények

A 48 hónapos vizsgálati periódusban 123 beteg részesült ASCT-ben. A betegek demográfiai adatait, klinikai jellemzőit az 1. táblázat mutatja. A medián életkor 58 év volt (tartomány 23–72 év), a betegek 54%-a férfi (*n* = 66). A vizsgált betegek 66%-a 50 év feletti életkorú volt. A betegek többségét [*n* = 66 (53,7%)] lymphoma miatt kezeltük: 52 személy (42,3%) NHL miatt és 14 beteg (11,4%) HL kemoszenzitív relapszust követő komplett remisszióban került transzplantációra. Az 52 NHL-beteg szövettani altípus szerinti megoszlása a következő volt: 16 diffúz nagy B-sejtes (DLBCL), 22 köpenysejtes (MCL), 6 follicularis (FL) és 8 nodalis kiindulású perifériás T-sejtes (PTCL) lymphoma. Vizsgálataink alapján nagyobb arányban fordult elő reaktiváció lymphomás betegek kö-

1. táblázat. Betegek demográfiai és klinikai jellemzői

Betegek száma	123
Medián életkor, év	58 (23–72)
Nemek szerinti megoszlás	
Férfi (%)	66 (54)
Nő (%)	57 (46)
Alapbetegség típusa	Betegek száma (%)
Non-Hodgkin-lymphoma	52 (42,3)
DLBCL	16
MCL	22
FL	6
PTCL	8
Hodgkin-lymphoma	14 (11,4)
Myeloma multiplex	57 (46,3)
Kondicionáló kezelés	
R-BEAM	44 (35,7)
BEAM	8 (6,6)
MEL200	57 (46)
CMV IgG szerostátusz	
pozitív	93 (75,5)
negatív	19 (15)
ismeretlen	11 (9,5)
Beadott CD34+ sejtek száma testsúly-kg-ként, medián (szórás)	4,55×10 ⁶ (3,15–5,95)
Összes beteg	123 (100)

Magyarázat: DLBCL = diffúz nagy B-sejtes lymphoma; PTCL = perifériás T-sejtes lymphoma; MCL = köpenysejtes lymphoma; FL = follicularis lymphoma; R-BEAM, BEAM = Rituximab, Carmustine, Etoposide, Cytosin-arabinoside, Melphalan; MEL200 = Melphalan 200 mg/m²

zött [46% (24/52)], mint MM-betegekben [26% (15/57)]. Tünetekkel járó reaktivációt pedig kizárólag lymphomás betegekben észleltünk (1/DLBCL, 2/FL, 1/MCL, 2/HL). A transzplantációt megelőző kezelés részeként harmadik vonalban fludarabintartalmú kezelést kapott 2 beteg. Myeloma multiplex miatt 57 esetben (46,3 %) végeztünk összejt-transzplantációt. Indukciós kezelésük során hármas kombináció részeként minden beteg bortezomibot is kapott. A CMV szerológiai vizsgálat 93 betegnél (75,5%) igazolt CMV specifikus IgG ellenanyagot, 19 (15,5%) pedig szeronegatív volt. A transzplantációt követő 100 napos időszakban összesen 1082 plazmamintából történt CMV real-time PCR-vizsgálat, a minták 7,95%-a volt ($n = 86$) CMV PCR-pozitív. Ezek összesen 44 betegből származtak (2. táblázat). A CMV-reaktiváció tünetmentes volt 38 (30,8%) betegnél, míg 6 (4,9%) esetben a reaktiváció tünettelenül járt. A leggyakoribb tünet más okkal nem magyarázható láz (6 esetben), hasmenés (2 beteg) és pancytopenia, elhúzódo engraftment, illetve graftvesztés (1–1 beteg) volt. A tenyésztési vizsgálatok egyik esetben sem igazoltak más kórokozót, galaktomannán teszt, *Pneumocystis jirovecii* PCR-vizsgálat is negatív volt. A CMV PCR-pozitív eredmények közel fele (44%) a transzplantációt követő 10–40. nap között jelent meg, 2 betegben pedig később, a 100. nap után. A PCR-pozitív minták száma 1000 kópia/ml alatt volt 34 (77%) beteg esetében, mely az összes pozitív minta 78%-át jelentette ($n = 67$). A tünetmentes reaktiváció minden esetben spontán megszűnt. A 6 szimptomatikus beteg CMV-ellenes kezelésben részesült (gancyclovir napi 5 mg/testsúly-kg dózisban 2 egyenlő részre elosztva), melynek hatására CMV PCR-negatívvá váltak, a klinikai tünetek pedig megszűntek.

2. táblázat. Cytomegalovírus-reaktiváció

Paraméterek	n (%)
Betegek száma (%)	123 (100)
CMV PCR+	44 (35,7)
CMV PCR-	79 (64,3)
Vizsgált plazmaminták száma (%)	1082 (100)
CMV PCR+	86 (7,95)
CMV PCR-	996 (92,05)
<i>mintaszám/beteg, medián (szórás)</i>	8 (5–15)
CMV-reaktiváció	44 (35,7)
<i>szimptomatikus</i>	6 (4,9)
<i>aszimptomatikus</i>	38 (30,8)
Anti-CMV-kezelés	
GCV/valgancyclovir	3/1

Magyarázat: CMV = cytomegalovírus; GCV = gancyclovir

Megbeszélés

Malignus hematológiai betegségek kezelése során és HSCT-t követően fellépő CMV-infekció jelentősége elsősorban a mély és tartós immunszuppressziót előidéző szerek alkalmazása következtében növekedett. Bár a nemzetközi irodalmi tanulmányok alapján a CMV-reaktiváció incidenciája rutin PCR alapú monitorozással illetve CMV pp65 antigenemia módszerrel 30–40% körül van, mégsem javasolt ASCT esetén a molekuláris módszer rutinszerű alkalmazása, ugyanis a CMV-betegség incidenciája alacsony [9, 17, 18]. Retrospektív analízisünkben a CMV-reaktiváció 37,5% volt, mely az esetek jelentős részében a transzplantációt követő 10–40. nap között jelent meg, más nemzetközi tanulmányok adataihoz hasonlóan [6, 7, 9, 17, 19]. Rossini és mtsai nagyobb arányban észlelték lymphomás betegekben CMV-reaktiváció kialakulását saját adatainkhoz viszonyítva, míg Marchesi munkacsoportja nem talált lényeges különbséget MM- és NHL-betegek között [20, 5]. Marchesi vizsgálatai szerint, CMV-reaktiváció esetén a betegek 11%-ában volt szükség infekció vagy szervi betegség kialakulása miatt anti-CMV-terápiára. Vizsgálatunkban szervi infekció egyetlen betegnél sem jelentkezett. A hat tünettelenül járó reaktiváció négy esetben igényelt anti-CMV-terápiát (a PCR-pozitív betegek 9%-ban). A transzplantációval összefüggő mortalitást Marchesi szignifikánsan magasabbnak találta reaktiváció esetén ($8,4\% \pm 4,7\%$ vs $1,7\% \pm 0,8\%$; $p = 0,047$). A nemek és diagnózis (NHL vs MM) tekintetében viszont nem volt szignifikáns különbség a CMV PCR-pozitív és -negatív betegcsoportban [5]. Korábbi vizsgálatunkban ASCT-ben részesülő betegek körében a CMV PCR-pozitív és -negatív betegcsoportokban az életkor, nemek és mortalitási ráta tekintetében hasonló eredményre jutottunk. Az alapbetegség szerint (NHL, MM, HL) azonban 10%-os szignifikanciaszinten különbséget detektáltunk (határérték-szignifikancia) [21]. Ebben a felmérésben is hasonló eredményt kaptunk, vagyis kétszer gyakoribb volt a reaktiváció NHL esetén, összehasonlítva a MM-es betegekkel. Más tanulmányban MM-ben szenvedő betegek indukciós kezelése [bortezomib alapú, immunmoduláló szerek vs. VAD (vincristin, doxorubicin, dexamethason) kemoterápia] és az ASCT-t követő CMV-reaktiváció közötti kapcsolatot vizsgálták. Az új típusú szereket tartalmazó indukciós kezelést követő ASCT után szignifikánsan magasabb volt a CMV-reaktiváció előfordulása, szemben a VAD indukciós csoporttal ($7,5\%$ vs $1,1\%$; $p = 0,048$). További elemzés pedig a bortezomib alapú vs „imid” indukciós kezelési csoportoknál is különböző mértékű poszt-transzplantációs reaktivációt észlelt ($9,4\%$ vs $1,1\%$; $p = 0,019$) [7]. Minden MM-es betegünk bortezomib alapú indukciós kezelésben részesült, ezért nem vizsgáltuk a CMV-reaktivációval való összefüggést. Jain és munkacsoportja ASCT-ben részesülő betegeknél CMV-infekció gyanúja esetén végzett CMV PCR-vizsgálatok eredményeit dolgozta fel. A betegek 24%-a ($n = 236$) kapott rituximabot a pre-trans-

plantációs indukciós kezelés vagy kondicionáló kezelés részeként. A 239 vizsgált beteg esetén a CMV PCR-pozitivitás aránya alacsony (2,9%) volt. Hét esetben fejlődött ki CMV viraemia, közülük 3 beteg kapott a transzplantációt megelőzően rituximabot. Megfigyelései alapján CMV-reaktiváció tekintetében a rituximab nem tűnt szignifikáns rizikótényezőnek ($p = 0,34$) [22]. Az összes B-sejtes lymphomás beteg részesült rituximabterápiában a pre-transzplantációs indukciós és a kondicionáló kezelés részeként is. A FL-ban szenvedő betegek pedig a transzplantációt megelőzően fludarabint is kaptak 3. vonalbeli kezelés részeként. Mindkét esetben kialakult reaktiváció a transzplantációt követően. Jelen tanulmányunkból hiányzik az összehasonlító statisztikai analízis, csak diszkriptív statisztikai értékelést végeztünk. Mengarelli összehasonlította két centrum CMV-reaktiváció monitorozási módszerét [prospektív surveillance-vizsgálat ($n = 86$) vs. klinikai tünetek alapján végzett monitorozási csoport ($n = 246$)]. A két csoportban hasonló klinikai jellemzők mellett nem volt szignifikáns különbség a CMV-szerostatusban. Szignifikánsan magasabb volt a transzplantációt követő CMV-reaktiváció előfordulása prospektív surveillance esetén (31,4% vs 11,4%, $p = 0,032$) magas aszimptomatikus infekció aránnyal (55,6%). Az átlagosan vizsgált minták száma egy betegre vetítve szignifikánsan magasabb volt ($8,1 \pm 2,8$ vs $1,9 \pm 4,7$; $p < 0,0001$). A prospektív surveillance-vizsgálat nem járt egyértelmű klinikai előnnyel, a CMV-betegség előfordulása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban, és a CMV-infekcióval összefüggő mortalitás is hasonló volt. Magasabb volt azonban az anti-CMV-terápia túlzott és indokolatlan alkalmazásának, valamint a monitorozással összefüggő diagnosztikus költségeknek az aránya [23]. ASCT-t követően a CMV-infekció előfordulása alacsony [24]. Vizsgálatunkban CMV-reaktiváció aránya 37,5% volt, tünetekkel járt 6 esetben (4,9%), igazolt CMV-betegség nem fordult elő. A nemzetközi ajánlásokkal összhangban ezért a CMV PCR-rel történő rutin monitorozás nem javasolt ASCT-vel kezelt betegek körében. CMV-infekcióra vagy -betegségre utaló klinikai tünetek megjelenése esetén azonban az időben elvégzett kvantitatív RT PCR módszer lehetővé teszi a korai pre-emptív anti-CMV-terápia megkezdését, csökkenti a CMV-betegség kialakulásának esélyét, és ez által a transzplantációval összefüggő mortalitás incidenciáját.

Nyilatkozat: Ez a közlemény más folyóirathoz nem került beküldésre, és más folyóiratban korábban nem jelent meg. Levelező szerző a Hematológia-Transzfuziológia szerzői számára kiadott instrukciókat elolvasta.

Anyagi támogatás: A cikk létrejötté anyagi támogatásban nem részesült.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Szerzői munkamegosztás: P. K.: a betegadatok feldolgozása, kézirat szerkesztése, irodalmi áttekintés, a konklúzió kidolgozása, T. P. F.: a betegek vizsgálata, irodalom gyűjtése,

B. Z.: a betegek vizsgálati eredményeinek, adatainak elérhetővé tévése, lektorálás, U. E.: a betegek mikrobiológiai adatainak elérhetővé tévése, lektorálás, T. G.: a betegek plazmamintáinak feldolgozása, értékelése, lektorálás. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Irodalom

- [1] Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med.* 1999; 16: 893–900.
- [2] Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chem.* 2016; 22: 505–514.
- [3] Angarone M. Epidemiology and prevention of viral infections in patients with hematologic malignancies. *Infect Disord Drug Targets* 2011; 11: 27–33.
- [4] Busca A. Viral infections in patients with haematological malignancies. *Leukemia* 2012; 1(Suppl 2): 24–25.
- [5] Marchesi F, Pimpinelli F, Gumenyuk S, et al. Cytomegalovirus reactivation after autologous stem cell transplantation in myeloma and lymphoma patients: a single-center study. *World J Transplant.* 2015; 5: 129–136.
- [6] Marchesi F, Pimpinelli F, Dessanti ML, et al. Evaluation of risk of symptomatic cytomegalovirus reactivation in myeloma patients treated with tandem autologous stem cell transplantation and novel agents: a single-institution study. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16: 1032–1038.
- [7] Marchesi F, Mengarelli A, Giannotti F, et al. High incidence of post-transplant cytomegalovirus reactivations in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation after treatment with bortezomib-based regimens: a survey from the Rome transplant network. *Transplant Inf Dis.* 2014; 16: 158–164.
- [8] Inazawa N, Hori T, Nojima M, et al. Virus reactivations after autologous hematopoietic stem cell transplantation detected by multiplex PCR assay. *J Med Virol.* 2017; 89: 358–362.
- [9] Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with haematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42: 227–240.
- [10] Zhang S, Zhou YH, Li L, et al. Monitoring human cytomegalovirus infection with nested PCR: comparison of positive rates in plasma and leukocytes and with quantitative PCR. *Virol J.* 2010; 7: 73.
- [11] Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1094–1097.
- [12] 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.
- [13] Chopra R, Linch DC, McMillan AK, et al. Mini-BEAM followed by BEAM and ABMT for very poor risk Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 1992; 81: 197–202.
- [14] Visani G, Malerba L, Stefani PM. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood* 2011; 118:3419–3425.
- [15] Barlogie B, Hall R, Zander A, et al. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 1986; 67: 1298–1301.
- [16] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1996; 335: 91–97.
- [17] Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24: 319e337.

- [18] Marchesi F, Pimpinelli F, Ensoli F, et al. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. *Hematological Oncology* 2018; 36: 381–391.
- [19] Kaya A H, Tekgunduz E, Akpınar S. Is cytomegalovirus surveillance necessary for patients with low reactivation risk in an autologous hematopoietic cell transplantation setting? *Transplantation Proceedings* 2017; 49: 1911–1915.
- [20] Rossini F, Terruzzi E, Cammarota S, et al. Cytomegalovirus infection after autologous stem cell transplantation: incidence and outcome in a group of patients undergoing a surveillance program. *Transplant Infect Dis.* 2005; 7: 122–125.
- [21] Piukovics K, Terhes G, Palfi-Gurbity T, et al. Cytomegalovirus reactivation in patients with hematological diseases and after autologous stem cell transplantation as consolidation: a single-center study. *Ann Hematol.* 2017; 96: 125–131.
- [22] Jain T, John J, Kotecha A, et al. Cytomegalovirus infection in autologous stem cell transplant recipients in the era of rituximab. *Ann Hematol.* 2016. 95: 1323–1327. DOI: 10.1007/s00277-016-2700-4.
- [23] Mengarelli A, Annibali O, Pimpinelli F, et al. Prospective surveillance vs clinically driven approach for CMV reactivation after autologous stem cell transplant. *J. Infect.* 2016; 72: 265–268.
- [24] Wade JC. Viral infections in patients with haematological malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 368–374.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)