

Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation

Emery V., Zuckerman M. et al. on behalf of the British Committee for Standards in hematology, the British Society of Blood and Marrow Transplantation and the UK Virology Network, *British Journal of Hematology*, 2013, 162, 25-39

Úvod :

Cytomegalovirus je herpetický virus, který představuje pro pacienty podstupující alogenní transplantaci výrazné riziko. Primoinfekce u zdravé populace většinou probíhá bezpříznakově, někdy pod obrazem nespecifických chřipkových příznaků, poté zpravidla následuje celoživotní latence viru v organismu. U pacientů podstupující alogenní transplantaci však primoinfekce představuje život ohrožující komplikaci, rovněž i reaktivace CMV jsou spojeny s vyšším rizikem bakteriální či mykotické superinfekce, rozvojem akutní i chronické GVHD či dokonce rozvojem cytomegalovirového onemocnění, jež může poškodit životně důležité orgány (nejčastěji CMV pneumonitida, CMV infekce očí, jater, CNS, GIT,...) a představuje komplikaci s více než 50% mortalitou.

Vzhledem k rychlému rozvoji jak na poli diagnostiky tak léčby této závažné infekce byly panelem odborníků rozšířeny a aktualizovány předchozí guidelines (*Tomblyn et al, 2009, Andrews et al, 2011*) se zaměřením na problematiku alogenně transplantovaných.

Metodologie :

Panelem expertů specializujících se na problematiku alogenních transplantací a klinickými virology byla zevrubně prostudována literatura dostupná na Cochrane databázi, Medline a Pubmed do května 2012 – klíčová doporučení byla vytvořena na základě randomizovaných, kontrolovaných studií. Vzhledem k nedostatku dat z randomizovaných studií některá doporučení byla ustanovena na základě literatury a konsenzu oslovených odborníků.

Seznam doporučení :

- Screening CMV statusu u všech pacientů při stanovení diagnózy, u CMV negativních znovu před alogenní transplantací (grade doporučení IA)
- CMV neg. pacient by měl obdržet štěp od CMV negativního dárce, pokud by takový byl k dispozici (IC).
- Pokud se rozvine CMV infekce u CMV negativního příjemce, který obdržel dřeň od CMV negativního dárce musí být hlášena na SHOT (Serious Hazards Of Transfusions) – (IC).
- Primární profylaxe gancilovirem není doporučena – toxicita převažuje benefit (IB)
- Aciclovir či valaciclovir lze užít v primární profylaxi – je však nutno monitorovat CMV v krvi
- Valaciclovir či valganciklovir – lze užít v sekundární profylaxi (IC).
- Monitoring virové nálože je nejvhodnější pomocí real time PCR
 - vhodnější plná krev než sérum – snazší detekce pro vyšší virovou nálož
 - vhodné vytvořit mezinárodní standardů k porovnávání výsledků mezi jednotlivými centry

- CMV screening vhodné provádět minimálně 1x týdně v 1. 3 měsících po allogenní transplantaci u pacientů s chronickou GvHD či prodlouženým T-buněčným deficitem je vhodné provádět screening po dobu 6-12ti měsíců od allogenní transplantace. (IB)
- Zahájení terapie záleží na individuálně vytvořených guidelines každého jednotlivého centra a rovněž zvažena individuálně u jednotlivých pacientů
- Ganciclovir je doporučen jako lék 1.volby pre-emptivní terapie (IA)
- Valganciclovir lze využít rovněž jako lék 1.volby pokud je GIT absorpce neporušena
- U pacientů neutropenických je lékem 1.volby foscarnet (IA)
- Pokud selže ganciclovir je lékem 2.volby foscarnet
- Cidofovir je lékem 3.volby (2B)
- Selháním pre-emptivní léčby je nárůst virové nálože v krvi o 1log₁₀ po 2 týdnech od zahájení terapie a měla by být zvažena změna terapie (2C)
- U pacientů, kteří nebyli předléčeni léky potlačující T-buněčnou imunitu (alemtuzumab, ATG,..) a u kterých nepřetrvává lymfopenie, je třeba zvážit CMV rezistenci – je vhodné sekvenovat UL97 a UL54 geny (IB)
- Pro léčbu de novo CMV onemocnění je nejvhodnější ganciclovir či foscarnet v monoterapii a podání intravenózních imunoglobulinů (IB)
- Pokud je to možné, je vhodné omezit imunosupresivní terapii, zejména podávání kortikoidů (1C)

Závěr :

Management CMV reaktivace či infekce u pacientů podstupující allogenní transplantaci je velmi důležitý. Vzhledem k neustále se lepším možnostem včasné detekce a rozšiřujícím se terapeutickým možnostem je nutný pravidelný upgrade guidelines.

Některé otázky dosud zůstávají nezodpovězeny vzhledem k nedostatku randomizovaných klinických studií, které by se zabíraly např. otázkou bezpečnosti a využití kombinované terapie, využití leflunomidu či podávání specifických anti-CMV-T-lymfocytů.