

# Preporuke za dijagnosticanje, prevenciju i liječenje citomegalovirusa u bolesnika s presađenim solidnim organom

## *Recommendations for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients*

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ<sup>1,2</sup>, DAVOR MILIČIĆ<sup>2,3</sup>, MIROSLAV SAMARŽIJA<sup>2,4</sup>, BOJAN JELAKOVIĆ<sup>1,2</sup>, ŽELJKO KAŠTELAN<sup>2,5</sup>, ZRINKA BOŠNJAK<sup>2,6</sup>, IVANA MAREKOVIĆ<sup>2,6</sup>, SNJEŽANA ŽIDOVEC LEPEJ<sup>7</sup>, IVANA GRGIĆ<sup>7</sup>, JERKO BARBIĆ<sup>8</sup>, SANJIN RAČKI<sup>9</sup>, BOŠKO SKORIĆ<sup>3</sup>, MAJA ČIKEŠ<sup>2,3</sup>, FEĐA DŽUBUR<sup>4</sup>, IVETA MERČEP<sup>2,10</sup>, INGRID PRKAČIN<sup>2,11</sup>, BOJANA MAKSIMOVIĆ<sup>11</sup>, TAJANA FILIPEC<sup>2,12</sup>, ANNA MRZLJAK<sup>2,13</sup>, VESNA FURIĆ-ČUNKO<sup>1</sup>, LEA KATALINIĆ<sup>1</sup>, MARGARETA FIŠTREK-PRLIĆ<sup>1</sup>, ZORAN SABLJIĆ<sup>1</sup>, ŽIVKA DIKA<sup>1</sup>, GORDANA PAVLIŠA<sup>2,4</sup>, DANILO RADUNOVIĆ<sup>14</sup>, VLADIMIR PRELEVIĆ<sup>14</sup>, ARMIN ATIĆ<sup>1</sup>, IVANA JURIĆ<sup>1</sup>; HRVATSKO DRUŠTVO ZA BUBREG U SURADNJI S HRVATSKIM DRUŠTVOM ZA TRANSPLANTACIJSKU MEDICINU, HRVATSKIM KARDIOLOŠKIM DRUŠTVOM, HRVATSKIM DRUŠTVOM ZA TORAKS, HRVATSKIM GASTROENTEROLOŠKIM DRUŠTVOM, HRVATSKIM DRUŠTVOM ZA MIKROBIOLOGIJU

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinički bolnički centar Zagreb;

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; <sup>3</sup>Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb;

<sup>4</sup>Klinika za plućne bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb; <sup>5</sup>Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Zagreb;

<sup>6</sup>Klinički zavod za mikrobiologiju, prevenciju i kontrolu infekcija, Klinički bolnički centar Zagreb; <sup>7</sup>Odjel za

imunološku i molekularnu dijagnostiku, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“; <sup>8</sup>Zavod za nefrologiju,

Klinički bolnički centar Osijek; <sup>9</sup>Zavod za nefrologiju, Klinički bolnički centar Rijeka; <sup>10</sup>Zavod za kliničku

farmakologiju, Klinički bolnički centar Zagreb; <sup>11</sup>Zavod za nefrologiju, Klinička bolnica Merkur; <sup>12</sup>Zavod za

gastroenterologiju, Klinička bolnica Merkur; <sup>13</sup>Zavod za gastroenterologiju, Klinički bolnički centar Zagreb;

<sup>14</sup>Zavod za nefrologiju, Klinički centar Crne Gore

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Infekcija citomegalovirusom (CMV) još uvijek predstavlja jednu od najčešćih komplikacija u primatelja solidnih organa. Povezana je s povećanim rizikom različitih komplikacija, uključujući gubitak presatka i smrt primatelja. Multidisciplinarni panel stručnjaka koji se bave transplantacijom solidnih organa okupio se radi donošenja preporuka za dijagnostiku, prevenciju i liječenje CMV infekcije. Preporuke su prvenstveno posvećene suvremenom pristupu dijagnozi CMV infekcije, mogućnostima liječenja novim antivirusnim lijekovima i načinima liječenja rezistentne/refraktorne CMV bolesti.

**KLJUČNE RIJEČI:** citomegalovirus, profilaksa, liječenje, valganciclovir, letermovir, maribavir, hiperimuni anti-CMV globulin, rezistentni CMV

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Cytomegalovirus (CMV) infection remains one of the most common complications in solid organ transplant recipients. It is associated with an increased risk of different complications, including graft loss and mortality. A multidisciplinary panel of solid organ transplant experts gathered to revise and adopt consensus recommendations on CMV diagnostics, prevention, and treatment. Recommendations focus on the current approach to diagnosing CMV infection, different methods of prevention, possibilities of treatment with novel antiviral therapies, and approaches to treating resistant/refractory disease.

**KEY WORDS:** cytomegalovirus, prophylaxis, treatment, valganciclovir, letermovir, maribavir, hyperimmune anti-CMV globulin, resistant CMV

## 1. Uvod

Citomegalovirus (CMV) se smatra jednim od najvažnijih patogena nakon presađivanja, kako solidnih organa tako i krvotvornih matičnih stanica. Citomegalovirusna bolest može zahvatiti bilo koje tkivo, organ ili organske sustave, uključujući i presađene organe. Nadzor i liječenje značajno povećavaju složenost liječenja i broj dijagnostičkih pretraga, zahtijevaju dodatnu medikamentoznu terapiju i na taj način povećavaju cjelokupni teret za bolesnike, ali i cijenu poslijetransplantacijskog liječenja. CMV je čimbenik rizika za akutno odbacivanje presatka, intersticijsku fibrozu i atrofiju tubula, kasniju stenozu renalne arterije, oportunističke infekcije i sveukupno lošije preživljenje presatka i primatelja (1).

Strategije profilaktičkog i preemptivnog liječenja CMV infekcije značajno su smanjile incidenciju CMV bolesti u populaciji bolesnika s presađenim solidnim organom, međutim, izloženost antivirusnim stvorila je i novi izazov – refraktornu i/ili rezistentnu CMV infekciju. Nove terapijske opcije postale su dostupne za liječenje rezistentne bolesti, a klinička ispitivanja istražuju i njihovu potencijalnu ulogu u prevenciji pojave bolesti.

Rastuća saznanja o rizicima za razvoj bolesti, direktnim i indirektnim učincima virusa i pojava novih antivirusnih lijekova otvaraju novu eru u dijagnosticiranju i liječenju citomegalovirusne bolesti. Privilegija izbora između nekoliko terapijskih opcija podrazumijeva optimizaciju i individualizaciju pristupa u prevenciji i liječenju svakog bolesnika i balansiranje rizika razvoja rezistencije, toksičnosti i učinkovitosti.

## 2. Definicije

**CMV infekcija** – dokazana replikacija virusa neovisno o prisustvu simptoma

**CMV bolest** – dokazana replikacija virusa uz simptome koji odgovaraju citomegalovirusnoj bolesti

**CMV sindrom** – dokazana replikacija virusa uz simptome virusnog sindroma (temperatura, malaksalost, leukopenija i/ili trombocitopenija)

**Invazivna CMV bolest** – patohistološki dokazana CMV bolest pojedinog organa ili organskog sustava

**Refraktorna CMV infekcija** – CMV infekcija ili bolest kod koje unatoč prikladnom liječenju u trajanju od minimalno 14 dana dolazi do porasta ili izostanka pada broja virusnih čestica ili virusne DNA

**Rezistentna CMV infekcija** – genotipskim testiranjem dokazane mutacije koje smanjuju osjetljivost virusa na antivirusni lijek/lijekove

## 3. Dijagnoza citomegalovirusne infekcije

U sklopu predtransplantacijske obrade nužno je odrediti serološki status darivatelja i primatelja kako bi se procijenio

poslijetransplantacijski rizik razvoja CMV infekcije. Serološka dijagnostika uključuje određivanje IgM i IgG CMV protutijela, od kojih se u slučaju infekcije prvo razvijaju IgM protutijela, koja se mogu ponovno javiti nakon reinfekcije. Zbog toga IgM protutijela ne mogu dokazati primarnu ili reinfekciju virusom. Šest do osam tjedana nakon infekcije razvijaju se IgG protutijela koja ostaju doživotno prisutna u krvi zaražene osobe, stoga se za određivanje serostatusa osobe koriste IgG protutijela. Njihova prisutnost ne štiti od reaktivacije ili infekcije drugom varijantom virusa (2). Serologija nema ulogu u dokazivanju aktivne CMV infekcije. Metoda izbora za dijagnostiku CMV infekcije, odlučivanje o preemtivnom liječenju kao i za praćenje terapijskog odgovora je kvantitativna lančana reakcija polimeraze (qPCR). U prošlosti su se koristili i testovi antigenemije koji su u suvremenoj medicini u potpunosti potisnuti te se preporučuje da centri koji nemaju dostupnu metodu qPCR pošalju uzorak u centre koji je mogu provesti (3 – 8).

Rezultati qPCR trebaju pokazivati linearnu raspodjelu, a klinički značajni rezultati nalaze se u rasponu između donje (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) i gornje granice kvantifikacije (engl. *upper limit of quantification*, ULOQ). Danas postoje brojni komercijalni reagensi i automatizirani sustavi za CMV qPCR, a neki su od njih vrlo osjetljivi i imaju nisku donju granicu kvantifikacije (< 200 IU/mL). Prilikom praćenja odgovora na liječenje upotreba vrlo osjetljivih testova može produžiti vrijeme do negativizacije rezultata i kao posljedicu imati nepotrebnu izloženost bolesnika produženoj primjeni antivirusnih lijekova.

Klinički značaj pozitivnih testova s jako niskim brojem kopija je i dalje nepoznat. Jedan od načina preporučenih za rješavanje ovog problema je praćenje dinamike kretanja broja kopija virusnog DNA putem učestalog testiranja (primjerice, svakih 48 – 72 sata).

Plazma i puna krv jednako su prikladni uzorci za CMV qPCR. S obzirom na to da su još uvijek potrebna istraživanja koja će utvrditi točnu korelaciju između rezultata dobivenih na ove dvije vrste uzoraka, prilikom praćenja bolesnika treba koristiti uvijek istu vrstu uzorka (ili krv ili plazmu). S ciljem standardizacije kalibracija testova s internacionalnim standardom Svjetske zdravstvene organizacije omogućila je bolju podudarnost procjene virusnog opterećenja te zbog toga sve rezultate treba prikazivati kao internacionalne jedinice po mililitru (IU/mL), a ne kao donedavno u kopijama po mililitru. Unatoč tome, još uvijek postoje razlike uvjetovane različitim čimbenicima kao što su metoda ekstrakcije, vrste korištenih proba i slično, te je zbog toga preporučljivo testiranje za jednog bolesnika provoditi u istom laboratoriju.

Osim krvi ili plazme, za provođenje testiranja moguće je koristiti i uzorke likvora, plazme, kao i bronhoalveolarnog lavata.

Za dokazivanje bolesti lokalizirane za pojedini organ potrebno je imunohistokemijski dokazati prisustvo CMV-a u tkivima. Iznimka su CMV retinitis, gdje je za dijagnozu potrebna oftalmološka potvrda specifičnih CMV lezija na retini, i CMV sindrom, za koji je uz CMV viremiju potrebno isključiti drugu etiologiju.

S obzirom na to da je CMV primarno kontroliran staničnom imunitetom, procjena specifičnoga staničnog imuniteta s pomoću standardiziranih CMV-QuantIFERON i CMV enzimom-vezani imunospot (ELISpot) testova istraživana je kao metoda procjene individualnog rizika CMV reaktivacije. Unatoč inicijalno miješanim rezultatima, kasnije studije demonstrirale su dobre rezultate (9 – 14). Direktnom usporedbom dostupnih testova studije pokazuju višu osjetljivost i preciznost ELISpot testa, dok se CMV-QuantIFERON test pokazao boljim predskazateljem CMV reaktivacije od CMV IgG serostatusa (14 – 16). Korištenje testova specifične stanične imuniteta može biti korišteno prilikom odlučivanja o prekidu primarne CMV profilakse. Izvedivost i sigurnost takve prakse inicijalno je objavljena u rezultatima intervencijske studije koja je koristila rezultate QuantiFERON-CMV testa na kraju predviđene profilakse za odlučivanje o prekidu ili nastavku (17, 18). Rezultati randomizirane kontrolirane studije na bolesnicima s presađenim bubregom koji su u indukciji primili antitimocitni globulin pokazali su sigurnost korištenja testova stanične imuniteta (QuantiFERON-CMV) nakon 90 dana profilakse valganciklovirom za donošenje odluke o prekidu ili nastavku profilakse (9). Multicentrična randomizirana kontrolirana studija sa sličnim dizajnom, ali koja je koristila ELISpot, također je postigla značajno smanjenje upotrebe antivirusnih lijekova, međutim, nije demonstrirala neinferiornost za primarni ishod – CMV reaktivaciju (19). Rezultati navedenih studija ukazuju na ulogu testova specifične stanične imuniteta u odlučivanju o individualnom CMV riziku. Testovi specifične stanične imuniteta mogu imati naročitu ulogu u bolesnika koji razviju toksične učinke antivirusnih lijekova i kod kojih je potrebno smanjiti trajanje primarne profilakse na najkraće moguće vrijeme. Uzimajući u obzir nisku pojavnost primarnog ishoda, ove rezultate treba oprezno tumačiti. Različiti rezultati dostupnih studija čine nejasnim optimalno vrijeme za mjerenje specifičnoga staničnog imuniteta kao i definitivnu kliničku korist takvih rezultata u drugim kliničkim scenarijima. Novi potencijalni biomarkeri funkcionalnog imuniteta su *Torque teno* virusi (TTV), čija je koncentracija u krvi vezana uz razinu imunosupresije te se ispituje njihova uloga u predviđanju odbacivanja ili virusnih infekcija (20 – 24). Za sada nije moguće preporučiti upotrebu TTV-a za stratifikaciju rizika od CMV reaktivacije ili navođenje imunosupresivne terapije.

### 3.1. Rezistentna bolest

U svjetlu produljenog izlaganja antivirusnim lijekovima i drugim čimbenicima rizika, rastući problem u liječenju imunokompromitiranih bolesnika predstavlja i pojava infekcija rezistentnim sojevima CMV-a. Zlatni standard za dokazivanje rezistentne bolesti je analiza mutacija povezanih s rezistencijom na antivirusne lijekove metodom sekvenciranja ciljnih gena, tj. genotipskim testom (5). Genotipska analiza najčešće uključuje testiranje za dva najčešća mehanizma rezistencije za glavne lijekove korištene u profilaksi i liječenju CMV infekcije, odnosno mutacije koje rezultiraju rezistencijom na (val)ganciklovir i/ili foskarnet. Rezistencijske mutacije na val/ganciklovir, cidofovir i foskarnet dokazuju se sekvenciranjem gena za virusnu DNA polimerazu (UL54) i gena za virusnu kinazu (UL97) Sangerovom metodom. Viremija u pojedinom uzorku mora biti veća od 1000 IU/ml da bi se moglo provesti testiranje Sangerovom metodom. U 90 % slučajeva mutacije su u UL97 genu, a preostalih 10 % u UL54 (25 – 27). Uzorci pogodni za genotipsko testiranje rezistencije na antivirusne lijekove su krvna plazma, likvor, urin i bronhoalveolarni lavat. U slučaju detektirane viremije u više različitih uzoraka istog bolesnika preporučuje se učiniti test rezistencije u svakom od uzoraka jer se rezistencijski profili mogu razlikovati. Sva tri navedena lijeka inhibiraju DNA polimerazu virusa te je moguć razvoj mutacija koje uzrokuju križnu rezistenciju što znači da samo jedna mutacija može uzrokovati rezistenciju na dva ili čak sva tri lijeka. Val/ganciklovir koristi i virusnu kinazu za aktivaciju te je rezistencijske mutacije moguće detektirati i u toj regiji genoma. Maribavir je inhibitor virusne kinaze te se rezistencijske mutacije za taj lijek također nalaze u UL97 regiji što može dovesti do križne rezistencije na val/ganciklovir i maribavir (28 – 30). Letermovir inhibira kompleks terminaze te se mutacije koje uzrokuju rezistenciju na ovaj antivirusni lijek nalaze u genima koje ga čine, prije svega genu UL56 te ne postoje mutacije odgovorne za nastanak križne rezistencije (31). Incidencija rezistencije na antivirusne lijekove u transplantiranih bolesnika kreće se u rasponu 2,2 – 12 % (32, 33).

### Sažete preporuke o dijagnozi citomegalovirusa

- Serologija darivatelja i primatelja obavezan je dio predtransplantacijske obrade.
- Ne preporučujemo uporabu serološkog testiranja za dokazivanje infekcije nakon presađivanja.
- Ako je metoda dostupna, preporučuje se korištenje qPCR CMV DNA za dokazivanje CMV infekcije.
- Preporučuje se korištenje uzorka pune krvi za qPCR testiranje.
- U slučaju kliničke sumnje na invazivnu bolest preporučuje se uzimanje patohistoloških uzoraka za imunohistokemijsko potvrđivanje invazivne CMV bolesti.
- Ako je metoda dostupna i postoji opravdana klinička

sumnja, preporučuje se provesti analizu genotipa CMV-a na mutacije koje dovode do rezistencije.

- Testovi specifične stanične imunosti (QuantiFERON-CMV, ELISpot i ostali) mogu se koristiti u procjeni individualnog rizika CMV reaktivacije i odluke o duljini trajanja primarne profilakse.
- U slučaju kliničke sumnje na invazivnu bolest preporučuje se uzimanje patohistoloških uzoraka za imunohistokemijsko potvrđivanje invazivne CMV bolesti.
- Ako je metoda dostupna i postoji opravdana klinička sumnja, preporučuje se provesti analizu genotipa CMV-a na mutacije koje dovode do rezistencije.

## 4. Prevencija citomegalovirusa

### 4.1. Strategije prevencije

Kod bolesnika s presađenim bubregom postoje dvije glavne strategije profilaktičkog liječenja citomegalovirusa, preemtivna terapija i univerzalna profilaksa. Glavna svrha prevencije pojave citomegalovirusa je sprječavanje pojave CMV bolesti, kao i sprječavanje indirektnih imunoloških učinaka virusa. Preemtivna terapija znači tjedno testiranje na pojavu CMV-a u krvi primatelja i primjenu liječenja tek nakon dokazivanja infekcije, odnosno replikacije virusa. Univerzalna profilaksa podrazumijeva primjenu antivirusne terapije neovisno o rezultatima testiranja, u trajanju 3 – 12 mjeseci nakon transplantacije ovisno o serostatusu, indukcijskoj i imunosupresivnoj terapiji. Čimbenici koji utječu na odabir strategije su individualni rizik bolesnika i praksa transplantacijskog centra. Na individualni rizik utječu serostatus darivatelja i primatelja te upotreba antilimfocitne terapije poput antitimocitnih globulina ili alemtuzumaba. Uz to, upotreba mTOR inhibitora povezana je s nižom incidencijom CMV infekcije. Usporedbom dviju strategija nisu nađene značajne razlike u dugoročnim ishodima poput preživljenja presatka ili bolesnika, međutim, postoje određene razlike u kratkoročnim ishodima (34 – 40). Tako je u bolesnika liječenih preemtivnom terapijom češće zabilježena CMV infekcija i kraće je vrijeme do prve CMV infekcije, dok studije pokazuju manju pojavnost kasne CMV bolesti i leukopenije kod bolesnika liječenih preemtivnom strategijom (41). S obzirom na to da je za preemtivnu terapiju neophodno tjedno testiranje na CMV DNA, ta je strategija logistički zahtjevnija i predstavlja dodatni teret za bolesnika. S druge strane, smanjeno korištenje antivirusnih lijekova smanjuje izloženost njihovim toksičnim učincima.

Pored primarne profilakse, prevenciju CMV-a nužno je razmotriti i u posebnim situacijama, poput primjene određenih imunosupresivnih lijekova, kritične bolesti, ali i u sekundarnoj prevenciji nakon preboljenja CMV bolesti. Prilikom liječenja odbacivanja ili drugih liječenja koja zahtijevaju primjenu antilimfocitne terapije, desenzitizacije ili drugih protokola liječenja (poput

rituksimaba, bortezomiba, ekulizumaba, plazmafereze/imunoadsorpcije, bolesnika s HIV-om), preporučuje se profilaksa valganciklovirom (26). Kod kritično bolesnih, poput bolesnika u septičkom šoku ili na mehaničkoj ventilaciji, duljina trajanja bolesti povezana je s rizikom reaktivacije CMV-a, koja je povezana s lošijim ishodima (42). Za sada ne postoji dovoljno dokaza kako bi se mogla napraviti preporuka za praćenje ili prevenciju CMV infekcije kod ove grupe bolesnika.

Rutinska CMV profilaksa kod D-/R- bolesnika nije preporučena. Kod svih takvih bolesnika potrebno je razmotriti profilaksu protiv *herpes simplex* virusa (HSV) i *varicella zoster* virusa (VZV).

U bolesnika koji razviju neželjene pojave primjene valganciklovira tijekom univerzalne profilakse, preporučuje se prijeći na preemtivni pristup s praćenjem CMV DNA svaka 2 tjedna. U tim se slučajevima preporučuje razmotriti primjenu hiperimunog anti-CMV globulina u profilaktičkom pristupu prevenciji CMV infekcije. Prema individualnom riziku bolesnika, preporučuje se uvođenje antivirusnog lijeka u prevenciji ostalih herpes virus infekcija (primjerice, valaciklovir).

Tijekom profilaktične primjene valganciklovira treba redovito pratiti glomerularnu filtraciju i prilagođavati dozu lijeka izmjerenim vrijednostima. Potrebno je redovito pratiti kompletnu krvnu sliku kako bi se pravovremeno otkrio razvoj neutropenije povezane s primjenom valganciklovira.

### 4.2. Antivirusni lijekovi u upotrebi za primarnu prevenciju

U primarnoj prevenciji CMV infekcije i bolesti za bolesnike s presađenim solidnim organima trenutno je odobreno liječenje aciklovirom, valaciklovirom, ganciklovirom i valganciklovirom. U studijama koje su direktno uspoređivale ove lijekove, ganciklovir se pokazao boljim od aciklovira (43). S obzirom na slabu učinkovitost, aciklovir se ne preporučuje u prevenciji CMV-a (osim za prevenciju *herpes simplex* infekcija). Oralne formulacije ganciklovira nisu dostupne te se sada dominantno koristi valganciklovir. Valganciklovir, naspram valaciklovira, pokazao je niže stope akutnog odbacivanja i češću incidenciju poliomavirusne viremije, a uz to, valaciklovir ima zahtjevnije doziranje i česte neuropsihijatrijske nuspojave (44, 45). Uobičajena doza valganciklovira je 900 mg dnevno, međutim, u određenim populacijama bolesnika s nižim do srednjim rizikom moguće je takozvano "mini doziranje" jednom dnevnom dozom od 450 mg. U takvim populacijama (poput D+/R+) studije pokazuju slične CMV-vezane ishode u bolesnika s polovinom doze. Kod bolesnika s višim rizikom (D+/R-) studije pokazuju višu incidenciju CMV infekcije kod mini-doziranja (46).

Upotreba novih antivirusnih lijekova protiv CMV-a (maribavir, brincidofovir) za primarnu profilaksu još uvijek se ne

može preporučiti s obzirom na nedostatak dokaza. Randomizirano kliničko ispitivanje pokazalo je da letermovir nije inferioran valgancikloviru u primarnoj prevenciji CMV infekcije kod bolesnika s presađenim bubregom, a zabilježena je značajno manja pojavnost leukopenije i neutropenije, što može biti važan odlučujući čimbenik za njegovu upotrebu (47). Važno je napomenuti da je kod bolesnika s presađenim krvotvornim matičnim stanicama letermovir odobren za upotrebu u primarnoj CMV profilaksi, a u svjetlu novih dokaza o njegovoj učinkovitosti kod bolesnika s presađenim bubregom, oдавно je dobio odobrenje za korištenje u primarnoj profilaksi i u ovoj populaciji bolesnika.

#### 4.3. Trajanje profilakse

Optimalni period trajanja profilaktičkog liječenja nije u potpunosti jasan, međutim, trenutno se preporučuje profilaktičko liječenje u trajanju od 3 mjeseca za bolesnike srednjeg rizika (R+) u slučajevima kada nisu primili antitimocitne globuline ili sličnu indukciju terapiju, 6 mjeseci profilaktičkog liječenja za sve D+/R- pacijente ili R+ pacijente koji su primili terapiju antitimocitnim globulinima ili drugu antilimfocitnu terapiju. Kod bolesnika s visokim rizikom od CMV bolesti profilaksa se može produljiti na 12 mjeseci što zahtijeva individualnu procjenu.

#### 4.4. Započinjanje liječenja u strategiji preemtivne terapije

Kod bolesnika kod kojih se koristi strategija preemtivnog liječenja postoje nesuglasice oko granice broja kopija virusa pri kojoj je potrebno uvesti antivirusnu terapiju. S obzirom na značajnu razliku osjetljivosti različitih metoda, laboratorijskih testova kao i utjecaja imuniteta i vrste infekcije (primoinfekcija vs. reaktivacija), granicu za započinjanje terapije nije moguće precizno odrediti.

#### 4.5. Sekundarna profilaksa

Nakon razrješenja infekcije ili bolesti ostaje pitanje prevencije ponovne pojave infekcije ili bolesti. Dosadašnja istraživanja nisu jasno dokazala korist sekundarne profilakse kao ni čimbenike rizika za ponovnu infekciju ili bolest (26, 48 – 50). Preporučuje se pristup koji uzima u obzir individualni rizik bolesnika, vrstu i jačinu imunosupresije, težinu CMV infekcije ili bolesti i prisustvo rezistentne/refraktorne bolesti. U svjetlu rezistentne bolesti sve veći fokus istraživanja je upotreba novih antivirusnih lijekova, poput letermovira, u sekundarnoj prevenciji rezistentne ili refraktorne bolesti (51 – 53). Kod bolesnika s teškom ili invazivnom bolesti ili prisustvom visokih rizika za relaps (visok broj kopija virusa, CMV IgG -, liječenje odbacivanja tijekom CMV bolesti, presađa s moždano-mrtvog darivatelja), preporučuje se sekundarna profilaksa i učestalo praćenje za povrat bolesti (8, 54 – 56). Za sada ne postoji dovoljno dokaza za preporuku trajanja sekundarne prevencije ili odabira antivirusnog lijeka.

#### 4.6. Cijepljenje protiv CMV-a

CMV cjepivo je predmet istraživanja već nekoliko desetljeća, prvenstveno za kongenitalni CMV, a kasnije i za populaciju bolesnika s transplantiranim solidnim organom. Smisao CMV cjepiva je poticanje manjkave imunosti na CMV u imunosuprimiranih bolesnika te poticanje stvaranja zaštitnoga imunološkog odgovora i na taj način sprječavanje reaktivacije virusa ili razvoja CMV bolesti. Nekoliko različitih vrsta cjepiva je u razvoju, međutim, nijedna nije dostupna za kliničku uporabu. Trenutne prepreke u razvoju cjepiva predstavljaju izbor najpodobnije mete za cjepivo, određivanje optimalnog kalendara cijepljenja kao i izbor ishoda i populacija za klinička ispitivanja (57). Cjepivo zasnovano na rekombinantnom CMV glikoproteinu B ispitano je kod bolesnika s transplantiranim bubregom ili jetrom i uspješno je induciralo proizvodnju protutijela na glikoprotein B te su cijepljeni bolesnici imali kraće trajanje viremije i manje dana liječenja CMV reaktivacije naspram placeba (58, 59). Multi-centrična studija na D+/R- bolesnicima nije dokazala manju učestalost CMV viremije koja je zahtijevala liječenje kod bolesnika cijepljenih DNK cjepivom kodiranim za glikoprotein B i fosfoprotein 65 (60). Pored navedenih, još je nekoliko cjepiva u razvoju zasnovanim na različitim mehanizmima djelovanja koji se nalaze u različitim fazama kliničkih ispitivanja, međutim, izuzev primjene u kliničkim ispitivanjima nije moguća primjena cjepiva u redovnome kliničkom radu.

#### 4.7. CMV-specifični T-limfociti u prevenciji i liječenju CMV infekcije

Problemi povezani s uporabom antivirusnih lijekova u prevenciji i liječenju CMV bolesti potiču potragu za alternativnim pristupima problemu CMV-a u transplantaciji solidnih organa. U tom kontekstu privlačna je mogućnost rekonstitucije specifičnoga T-staničnog odgovora protiv citomegalovirusa. U tijeku je nekoliko kliničkih studija čiji su preliminarni rezultati obećavajući, osobito za primatelja solidnih organa s rezistencijom na antivirusne lijekove (61).

### Sažete preporuke o prevenciji citomegalovirusa

- Kod svih bolesnika s presađenim solidnim organom, osim onih s niskim rizikom (D-/R-), preporučuje se univerzalna profilaksa ili preemtivno liječenje.
- U slučajevima kada preemtivno liječenje nije moguće, preporučuje se provesti univerzalnu profilaksu.
- Duljinu trajanja profilakse treba prilagoditi individualnom riziku bolesnika.
- Preporučuje se za profilaksu koristiti valganciklovir u punoj dozi, kada je to moguće.
- Preporučuje se provoditi CMV profilaksu kod svih bolesnika na liječenju antitimocitnim globulinima, bortezomibom, ekulizumabom, alemtuzumabom, imunoadsorpcijom,

plazmaferezom ili s HIV infekcijom.

- Ne preporučuje se rutinska CMV profilaksa kod bolesnika s niskim rizikom infekcije (D-/R-).
- Sekundarnu CMV profilaksu treba razmotriti prema individualnom riziku bolesnika, vrsti i jačini imunosupresije, težini CMV infekcije ili bolesti i prisutnosti rezistentne ili refraktorne bolesti.

## 5. Liječenje citomegalovirusne infekcije ili bolesti

Asimptomatska infekcija CMV-om u bolesnika s presađenim solidnim organom zahtijeva liječenje ne samo zbog prevencije CMV bolesti nego i zbog indirektnih djelovanja CMV-a. Asimptomatska CMV infekcija povezana je s akutnim odbacivanjem presatka, dok postoje i podaci o ulozi CMV-a u razvoju kronične nefropatije presatka (62). Međutim, studije koje su istraživale dugoročne ishode i povezanost s kroničnom disfunkcijom presatka imale su oprečne rezultate pa definitivna poveznica nije uspostavljena (63 – 66). Uz to, postoji i povezanost CMV infekcije i razvoja novonastale šećerne bolesti nakon presađivanja (NODAT) (67, 68).

Liječenje CMV infekcije ili bolesti uključuje upotrebu antivirusnih lijekova, prilagodbu imunosupresije i u određenim slučajevima i upotrebu hiperimunih anti-CMV globulina. Antivirusni lijekovi prve linije su valganciklovir ili ganciklovir. Valganciklovir u oralnoj formi je neinferioran u izravnoj usporedbi s intravenskim ganciklovirom, međutim, za tešku ili životno ugrožavajuću bolest i dalje je prvi izbor intravenski ganciklovir (69). Doziranje terapije mora biti prema bubrežnoj funkciji bolesnika kako bi se smanjili toksični učinci lijeka (70). Nakon započinjanja liječenja preporučuje se tjedno testiranje viremije te se preporučuje liječenje do dva uzastopna negativna testa (8, 26, 71). Liječenje invazivne bolesti je kompliciranije s obzirom na to da CMV viremija ili antigenemija mogu biti niskog titra ili negativni unatoč aktivnosti bolesti, te se kod tih bolesnika preporučuje produljivanje terapije (55).

Promjenu imunosupresivnih lijekova treba razmotriti u slučajevima infekcije s visokim titrom virusa, teške CMV bolesti, pojave leukopenije u lakšim kliničkim slikama ili u slučajevima čestih ponavljajućih infekcija, naročito u bolesnika kod kojih je prošlo više od 12 mjeseci nakon presađivanja. Dokaze za to pruža VICTOR studija koja je našla poveznicu između brže negativizacije CMV DNA u bolesnika s dvojnog naspram trojnog imunosupresivnom terapijom, nižom koncentracijom kalcijneurinskih inhibitora i u bolesnika kod kojih je prošlo više vremena od transplantacije (54). U takvim slučajevima može se savjetovati promjena kalcijneurinskih inhibitora ili mikofenolata u mTOR-ima (8, 69).

Generički oblici valganciklovira registrirani su za primjenu

u istim indikacijama kao originalni valganciklovir. Klinička iskustva autora potvrđuju njihovu neinferiornost.

### 5.1. Hiperimuni anti-CMV globulini

Hiperimuni anti-CMV globulini djeluju imunomodulatorno te potiču stvaranje CMV specifičnog imuniteta, vežu se za CMV površinske antigene čime blokiraju njihov ulazak u stanicu, a dodatno i opsonizacijom omogućuju poboljšanu prezentaciju CMV antigena za fagocitozu i dodatno stimuliraju CMV-specifične T-stanice. Korist njihove uporabe još uvijek nije jasno dokazana, međutim, često se koriste kao dodatna terapija u slučajevima teške ili rezistentne bolesti (26, 72, 73). Dodatno, imunomodulatorni učinak imunoglobulina mogao bi pružiti dodatnu korist u liječenju humoralnog odbacivanja ili drugih indikacija za upotrebu intravenskih imunoglobulina (74). Treba istaknuti značenje ispravljanja hipogamaglobulinemije u liječenju težih oblika CMV infekcije (osobno iskustvo autora).

Hiperimuni anti-CMV globulini ne preporučuju se kao jedini izbor profilakse ili liječenja CMV infekcije ili bolesti.

### 5.2. Liječenje rezistentne infekcije

Nakon uspostavljanja dijagnoze valganciklovir/ganciklovir rezistentne CMV infekcije (rCMV), postoji nekoliko mogućnosti liječenja. Prvi izbor liječenja rCMV-a je foskarnet, pirofosfatni analog koji inhibira CMV DNA polimerazu kodiranu UL54 genom (27). Zbog svog mehanizma djelovanja neovisan je o UL97 mutacijama koje dovode do rezistencije na ganciklovir. Međutim, upotrebu foskarneta značajno ograničava njegova toksičnost, konkretno, nefrotoksičnost, elektrolitski poremećaji, genitourinarne infekcije i stvaranje kalcijevih kristala u glomerularnim kapilarama (75). Kod bolesnika s presađenim bubregom nefrotoksičnost je značajno izražena s obzirom na čestu upotrebu drugih nefrotoksičnih lijekova i često je potrebno prekinuti liječenje foskarnetom zbog neželjenih djelovanja lijeka (76). Treba naglasiti da se križne mutacije koje uzrokuju rezistenciju i na val/ganciklovir i foskarnet mogu pojaviti u regiji UL54, i kao samostalne mutacije koje uzrokuju rezistenciju na foskarnet.

Pored foskarneta, za liječenje rCMV-a dostupni su i drugi antivirusni lijekovi, čija primjena kod rezistentnog CMV-a počiva na principima različitog mehanizma djelovanja uslijed čega mutacije koje izazivaju rezistenciju na ganciklovir/valganciklovir ne interferiraju s djelovanjem novih lijekova. Letermovir, inhibitor kompleksa citomegalovirusne terminaze, prvotno je razvijen u bolesnika s presađenim krvotvornim matičnim stanicama za liječenje CMV infekcije, a sada se u toj populaciji koristi i za primarnu CMV profilaksu. Studija faze II koja ispituje upotrebu letermovira za liječenje rezistentne bolesti je u tijeku, a klinička istraživanja podupiru njegovu upotrebu i za primarnu profilaksu u seronegativ-

nih bolesnika s presađenim bubregom (47, 53, 77, 78). Uz to, bolesnici liječeni letermovirom imali su značajno manju pojavnost leukopenije ili neutropenije i manji broj ispitanika prekinuo je istraživanje zbog nepodnošenja lijeka naspram valganciklovira. Ograničenja upotrebe letermovira u liječenju aktivne CMV bolesti su niska prirodna barijera za razvoj rezistencije na letermovir i interakcije s drugim lijekovima, poglavito imunosupresivima (79). Neprilagodavanje doze letermovira nakon korekcije imunosupresivne terapije u nekim slučajevima može dovesti i do neuspjeha liječenja (80, 81). Za liječenje rezistentne/refraktorne CMV infekcije nedavno je odobren i lijek maribavir, inhibitor virusne kinaze, koji prema dosadašnjim studijama ima dobru podnošljivost uz dobre ishode liječenja i izlječenje kod dvije trećine liječenih bolesnika, te se pokazao boljim od standardne terapije u brzini postizanja izlječenja (82, 83). Poput letermovira, i maribavir je imao značajno manju pojavnost neutropenije ili leukopenije. Maribavir se u ispitivanju koje je istraživalo mogućnost njegove upotrebe u prevenciji CMV-a nije pokazao dobrim, međutim, moguć je uzrok i prenisko doziranje u ispitivanju (84). Pored ovih antivirusnih lijekova, postoje opcije i *off-label* uporabe lijekova s drugim indikacijama, poput leflunomida i artezunata što je potrebno prijaviti nadležnoj agenciji za lijekove. Leflunomid se primarno koristi u liječenju reumatoidnog artritisa, međutim, zbog svojih antivirusnih svojstava može se koristiti i za liječenje CMV-a, BK-a i herpesvirusa. Njegovu uporabu ograničavaju hepatotoksičnost, supresija koštane srži i dug poluvijek (89). Artezunat, derivat artemizina, primarno služi kao anti-malarik, svojim mehanizmom djelovanja smanjuje replikaciju CMV DNA te na taj način može služiti u liječenju CMV bolesti. Leflunomid i artezunat trebalo bi koristiti samo u slučaju neuspjeha svih drugih dostupnih terapijskih opcija (57). Učinci drugih antivirusnih lijekova, poput cidofovira, brincidofovira i filociklovira, za sada nisu dovoljno istraženi kako bi se mogla napraviti preporuka za njihovu uporabu.

## Sažete preporuke o liječenju citomegalovirusa

- Preporučuje se liječenje dokumentirane CMV infekcije neovisno o prisustvu simptoma.
- Prvi izbor u liječenju CMV infekcije je valganciklovir u dozi prilagođenoj funkciji presatka.
- U slučaju teške ili životno ugrožavajuće bolesti preporučujemo korištenje intravenskog ganciklovira.
- Ne preporučuje se upotreba hiperimunih anti-CMV globulina kao jedinog načina liječenja CMV infekcije, ali oni mogu predstavljati važno pomoćno sredstvo u liječenju teških infekcija.
- Preporučujemo tjedno praćenje broja internacionalnih jedinica CMV DNA tijekom liječenja CMV infekcije ili bolesti.
- Kod bolesnika s ponavljajućom ili teškom bolesti može se razmotriti promjena kalcijneurinskih inhibitora ili mikofenolata u mTOR inhibitore.
- U slučaju nepromijenjenog ili rastućeg broja internacionalnih jedinica CMV DNA unatoč liječenju u terapijskoj dozi u trajanju od najmanje 14 dana, treba postaviti sumnju na rezistentnu infekciju.
- Liječenje CMV infekcije ili bolesti treba nastaviti 14 dana nakon prestanka simptoma i negativizacije CMV DNA u krvi.
- U slučaju rezistentne bolesti kao druga linija liječenja preporučuje se uporaba foskarneta, letermovira ili maribavira.
- U slučaju rezistentne bolesti razmotriti uporabu hiperimunog anti-CMV globulina kao komplementarne terapije.
- Ako je dostupan, rezultat genotipskog testiranja na rezistenciju CMV-a treba navoditi izbor antivirusnog lijeka za liječenje rezistentne infekcije.

## LITERATURA

- Couzi L, Helou S, Bachelet T i sur. Preemptive therapy versus valgancyclovir prophylaxis in cytomegalovirus-positive kidney transplant recipients receiving antithymocyte globulin induction. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2809-13. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.09.029.
- Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E i sur. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo).* 2015 Jul;70(7):515-23. doi: 10.6061/clinics/2015(07)09.
- Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2002 Mar;40(3):746-52. doi: 10.1128/JCM.40.3.746-752.2002.
- Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev.* 1998 Jul;11(3):533-54. doi: 10.1128/CMR.11.3.533.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM i sur; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013 Aug 27;96(4):333-60. doi: 10.1097/TP.0b013e31829df29d.
- Nitsche A, Oswald O, Steuer N, Schetelig J, Radonić A, Thulke S, Siegert W. Quantitative real-time PCR compared with pp65 antigen detection for cytomegalovirus (CMV) in 1122 blood specimens from 77 patients after allogeneic stem cell transplantation: which test better predicts CMV disease development? *Clin Chem.* 2003 Oct;49(10):1683-5. doi: 10.1373/49.10.1683.
- Kalpoe JS, Kroes AC, de Jong MD i sur. Validation of clinical application of cytomegalovirus plasma DNA load measurement and definition of treatment criteria by analysis of correlation to antigen detection. *J Clin Microbiol.* 2004 Apr;42(4):1498-504. doi: 10.1128/JCM.42.4.1498-1504.2004. Erratum in: *J Clin Microbiol.* 2004 Oct;42(10):4917.
- Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ i sur; Spanish Society of Transplantation (SET); Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando).* 2016 Jul;30(3):119-43. doi: 10.1016/j.trre.2016.04.001.
- Páez-Vega A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Agüera ML i sur; TIMOVAL Study Group. Immunoguided Discontinuation of Prophylaxis for Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients Treated With Antithymocyte Globulin: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2022 Mar 9;74(5):757-765. doi: 10.1093/cid/ciab574.
- Lochmanova A, Lochman I, Tomaskova H i sur. Quantiferon-CMV test in prediction of cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2010 Nov;42(9):3574-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.101. Erratum in: *Transplant Proc.* 2011 Sep;43(7):2838. Grundmann, M [added].
- Abate D, Saldan A, Mengoli C i sur. Comparison of cytomegalovirus (CMV) enzyme-linked immunosorbent spot and CMV quantiferon gamma interferon-releasing assays in assessing risk of CMV infection in kidney transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2013 Aug;51(8):2501-7. doi: 10.1128/JCM.00563-13. Erratum in: *J Clin Microbiol.* 2014 Mar;52(3):1025.
- Pongsakornkullachart K, Chayakulkeeree M, Vongwiwatana A, Kantakamalakul W, Skulratanasak P, Phoompoung P. QuantiFERON-Cytomegalovirus Assay for Prediction of Cytomegalovirus Viremia in Kidney Transplant Recipients: Study From High Cytomegalovirus Seroprevalence Country. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 May 12;12:893232. doi: 10.3389/fcimb.2022.893232.
- Kwon JS, Kim T, Kim SM i sur. Comparison of the Commercial QuantiFERON-CMV and Overlapping Peptide-based ELISPOT Assays for Predicting CMV Infection in Kidney Transplant Recipients. *Immune Netw.* 2017 Oct;17(5):317-325. doi: 10.4110/in.2017.17.5.317.
- Lee H, Park KH, Ryu JH i sur. Cytomegalovirus (CMV) immune monitoring with ELISPOT and QuantiFERON-CMV assay in seropositive kidney transplant recipients. *PLoS One.* 2017 Dec 12;12(12):e0189488. doi: 10.1371/journal.pone.0189488.
- Ruan Y, Guo W, Liang S, Xu Z, Niu T. Diagnostic performance of cytomegalovirus (CMV) immune monitoring with ELISPOT and QuantiFERON-CMV assay in kidney transplantation: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2019 Apr;98(16):e15228. doi: 10.1097/MD.00000000000015228.
- Deborska-Materkowska D, Perkowska-Ptasinska A, Sadowska A i sur. Diagnostic utility of monitoring cytomegalovirus-specific immunity by QuantiFERON-cytomegalovirus assay in kidney transplant recipients. *BMC Infect Dis.* 2018 Apr 16;18(1):179. doi: 10.1186/s12879-018-3075-z.
- Prakash K, Chandorkar A, Saharia KK. Utility of CMV-Specific Immune Monitoring for the Management of CMV in Solid Organ Transplant Recipients: A Clinical Update. *Diagnostics (Basel).* 2021 May 13;11(5):875. doi: 10.3390/diagnostics11050875.
- Kumar D, Mian M, Singer L, Humar A. An Interventional Study Using Cell-Mediated Immunity to Personalize Therapy for Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Am J Transplant.* 2017 Sep;17(9):2468-2473. doi: 10.1111/ajt.14347.
- Manuel O, Laager M, Hirzel C i sur; Swiss Transplant Cohort Study (STCS). Immune monitoring-guided vs fixed duration of antiviral prophylaxis against cytomegalovirus in solid-organ transplant recipients. A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2023 Sep 22;ciad575. doi: 10.1093/cid/ciad575.
- De Vlaminck I, Khush KK, Strehl C i sur. Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell.* 2013 Nov 21;155(5):1178-87. doi: 10.1016/j.cell.2013.10.034.
- Focosi D, Macera L, Pistello M, Maggi F. Torque Teno virus viremia correlates with intensity of maintenance immunosuppres-



- sion in adult orthotopic liver transplant. *J Infect Dis.* 2014 Aug 15;210(4):667-8. doi: 10.1093/infdis/jiu209.
22. Maggi F, Focosi D, Statzu M i sur. Early Post-Transplant Torquevirus Viremia Predicts Cytomegalovirus Reactivations In Solid Organ Transplant Recipients. *Sci Rep.* 2018 Oct 19;8(1):15490. doi: 10.1038/s41598-018-33909-7.
  23. Fernández-Ruiz M, Albert E, Giménez E i sur. Monitoring of alphatorquevirus DNA levels for the prediction of immunosuppression-related complications after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2019 Apr;19(4):1139-1149. doi: 10.1111/ajt.15145.
  24. Mafi S, Essig M, Rerolle JP i sur. Torque virus viremia and QuantiFERON®-CMV assay in prediction of cytomegalovirus reactivation in R+ kidney transplant recipients. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jun 22;10:1180769. doi: 10.3389/fmed.2023.1180769.
  25. Sohrabi M, Behzadian F, Hosseini SM, Lashini H. Molecular Analysis of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus in Renal Transplant Recipients with High Viral Load. *Arch Iran Med.* 2016 Oct;19(10):700-703.
  26. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM i sur; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018 Jun;102(6):900-931. doi: 10.1097/TP.0000000000002191.
  27. Razonable RR. Drug-resistant cytomegalovirus: clinical implications of specific mutations. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018 Aug;23(4):388-394. doi: 10.1097/MOT.0000000000000541.
  28. Chou S. Advances in the genotypic diagnosis of cytomegalovirus antiviral drug resistance. *Antiviral Res.* 2020 Apr;176:104711. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104711.
  29. Chou S, Song K, Wu J, Bo T, Crumpacker C. Drug Resistance Mutations and Associated Phenotypes Detected in Clinical Trials of Maribavir for Treatment of Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.* 2022 Sep 4;226(4):576-584. doi: 10.1093/infdis/jiaa462.
  30. Göhring K, Wolf D, Bethge W i sur. Dynamics of coexisting HCMV-UL97 and UL54 drug-resistance associated mutations in patients after haematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol.* 2013 May;57(1):43-9. doi: 10.1016/j.jcv.2013.01.003.
  31. Chou S. Rapid In Vitro Evolution of Human Cytomegalovirus UL56 Mutations That Confer Letemovir Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Oct;59(10):6588-93. doi: 10.1128/AAC.01623-15.
  32. Myhre HA, Haug Dorenberg D, Kristiansen KL, Rollag H, Leivestad T, Asberg A, Hartmann A. Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2011 Jul 27;92(2):217-23. doi: 10.1097/TP.0b013e31821fad25.
  33. Young PG, Rubin J, Angarone M i sur. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: a single-center retrospective cohort study. *Transpl Infect Dis.* 2016 Jun;18(3):390-5. doi: 10.1111/tid.12537.
  34. Blom KB, Birkeland GK, Midtvedt K i sur. Cytomegalovirus High-risk Kidney Transplant Recipients Show No Difference in Long-term Outcomes Following Preemptive Versus Prophylactic Management. *Transplantation.* 2023 Aug 1;107(8):1846-1853. doi: 10.1097/TP.0000000000004615.
  35. Florescu DF, Qiu F, Schmidt CM, Kalil AC. A direct and indirect comparison meta-analysis on the efficacy of cytomegalovirus preventive strategies in solid organ transplant. *Clin Infect Dis.* 2014 Mar;58(6):785-803. doi: 10.1093/cid/cit945.
  36. Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis.* 2006 Oct 1;43(7):869-80. doi: 10.1086/507337.
  37. Zhang LF, Wang YT, Tian JH, Yang KH, Wang JQ. Preemptive versus prophylactic protocol to prevent cytomegalovirus infection after renal transplantation: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Infect Dis.* 2011 Dec;13(6):622-32. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00652.x.
  38. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL i sur. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006 Sep;6(9):2134-43. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01413.x.
  39. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2013(2):CD005133. doi: 10.1002/14651858.CD005133.pub3.
  40. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med.* 2005 Dec 20;143(12):870-80. doi: 10.7326/0003-4819-143-12-200512200-00005.
  41. Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2006 Jan 27;81(2):139-45. doi: 10.1097/01.tp.0000183970.71366.da.
  42. Ong DSY, Spitoni C, Klein Klouwenberg PMC i sur. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2016 Mar;42(3):333-341. doi: 10.1007/s00134-015-4071-z.
  43. Rubin RH, Kemmerly SA, Conti D i sur. Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2000 Sep;2(3):112-7.
  44. Reischig T, Kacer M, Jindra P, Hes O, Lysak D, Bouda M. Randomized trial of valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Feb 6;10(2):294-304. doi: 10.2215/CJN.07020714.
  45. Reischig T, Prucha M, Sedlackova L i sur. Valganciclovir prophylaxis against cytomegalovirus impairs lymphocyte proliferation and activation in renal transplant recipients. *Antivir Ther.* 2011;16(8):1227-35. doi: 10.3851/IMP1879.
  46. Stevens DR, Sawinski D, Blumberg E, Galanakis N, Bloom RD, Tro-

- fe-Clark J. Increased risk of breakthrough infection among cytomegalovirus donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients receiving lower-dose valganciclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis.* 2015 Apr;17(2):163-73. doi: 10.1111/tid.12349.
47. Limaye AP, Budde K, Humar A i sur. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Jul 3;330(1):33-42. doi: 10.1001/jama.2023.9106.
  48. Helanterä I, Lautenschlager I, Koskinen P. The risk of cytomegalovirus recurrence after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2011 Dec;24(12):1170-8. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01321.x.
  49. Sullivan T, Brodęinski A, Patel G, Huprikar S. The role of secondary cytomegalovirus prophylaxis for kidney and liver transplant recipients. *Transplantation.* 2015 Apr;99(4):855-9. doi: 10.1097/TP.0000000000000386.
  50. Gardiner BJ, Chow JK, Price LL, Nierenberg NE, Kent DM, Snyderman DR. Role of Secondary Prophylaxis With Valganciclovir in the Prevention of Recurrent Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 29;65(12):2000-2007. doi: 10.1093/cid/cix696.
  51. Saullo JL, Miller RA. Cytomegalovirus Therapy: Role of Letermovir in Prophylaxis and Treatment in Transplant Recipients. *Annu Rev Med.* 2023 Jan 27;74:89-105. doi: 10.1146/annurev-med-042921-124739.
  52. Robin C, Thiebaut A, Alain S i sur. Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection and Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results from the French Compassionate Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 May;26(5):978-984. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.01.027.
  53. Bašić-Jukić N, Atić A. The Use of Letermovir for Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus in Kidney Transplant Recipients. *Case Report. Turkish J Nephrol.* 2022;31(3):257-60. doi: 10.5152/turkj-nephrol.2022.21226 Dostupno na: [https://turkj-nephrol.org/Content/files/sayilar/430/257-260%20%20%20TJN\\_20210226\\_nlm\\_new\\_indd.pdf](https://turkj-nephrol.org/Content/files/sayilar/430/257-260%20%20%20TJN_20210226_nlm_new_indd.pdf). Datum pristupa: 24. 1. 2024.
  54. Asberg A, Jardine AG, Bignamini AA i sur; VICTOR Study Group. Effects of the intensity of immunosuppressive therapy on outcome of treatment for CMV disease in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010 Aug;10(8):1881-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03114.x.
  55. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Razonable RR. Clinical predictors of relapse after treatment of primary gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010 Jan;10(1):157-61. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02861.x.
  56. Sia IG, Wilson JA, Groettum CM, Espy MJ, Smith TF, Paya CV. Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. *J Infect Dis.* 2000 Feb;181(2):717-20. doi: 10.1086/315242.
  57. Limaye AP, Babu TM, Boeckh M. Progress and Challenges in the Prevention, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Oct 28;34(1):e00043-19. doi: 10.1128/CMR.00043-19.P
  58. Pass RF, Duliege AM, Boppana S i sur. A subunit cytomegalovirus vaccine based on recombinant envelope glycoprotein B and a new adjuvant. *J Infect Dis.* 1999 Oct;180(4):970-5. doi: 10.1086/315022.
  59. Griffiths PD, Stanton A, McCarrell E i sur. Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a phase 2 randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011 Apr 9;377(9773):1256-63. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60136-0.
  60. Vincenti F, Budde K, Merville P i sur. A randomized, phase 2 study of ASP0113, a DNA-based vaccine, for the prevention of CMV in CMV-seronegative kidney transplant recipients receiving a kidney from a CMV-seropositive donor. *Am J Transplant.* 2018 Dec;18(12):2945-2954. doi: 10.1111/ajt.14925.
  61. Smith C, Beagley L, Rehan S i sur. Autologous Adoptive T-cell Therapy for Recurrent or Drug-resistant Cytomegalovirus Complications in Solid Organ Transplant Recipients: A Single-arm Open-label Phase I Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2019 Feb 1;68(4):632-640. doi: 10.1093/cid/ciy549.
  62. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A i sur. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2002 Oct;2(9):850-6. doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.20907.x.
  63. Erdbrügger U, Scheffner I, Mengel M, Schwarz A, Haller H, Gwiner W. Long-term impact of CMV infection on allografts and on patient survival in renal transplant patients with protocol biopsies. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015 Dec 1;309(11):F925-32. doi: 10.1152/ajprenal.00317.2015.
  64. Dickenmann MJ, Cathomas G, Steiger J, Mihatsch MJ, Thiel G, Tamm M. Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation. *Transplantation.* 2001 Mar 27;71(6):764-7. doi: 10.1097/00007890-200103270-00013.
  65. Solà R, Díaz JM, Guirado L i sur. Significance of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2003 Aug;35(5):1753-5. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00715-2.
  66. Reischig T, Jindra P, Hes O, Bouda M, Kormunda S, Treska V. Effect of cytomegalovirus viremia on subclinical rejection or interstitial fibrosis and tubular atrophy in protocol biopsy at 3 months in renal allograft recipients managed by preemptive therapy or antiviral prophylaxis. *Transplantation.* 2009 Feb 15;87(3):436-44. doi: 10.1097/TP.0b013e318192ded5.
  67. Einollahi B, Motalebi M, Salesi M, Ebrahimi M, Taghipour M. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol.* 2014 Oct;3(4):139-48. doi: 10.12860/jnp.2014.27.
  68. Hjelmessaeth J, Sagedal S, Hartmann A i sur. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia.* 2004 Sep;47(9):1550-6. doi: 10.1007/s00125-004-1499-z.
  69. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Trans-*

- plant. 2013 Feb;13 Suppl 3:24-40; quiz 40. doi: 10.1111/ajt.12006.
70. Posadas Salas MA, Taber DJ, Chua E, Pilch N, Chavin K, Thomas B. Critical analysis of valganciclovir dosing and renal function on the development of cytomegalovirus infection in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2013 Dec;15(6):551-8. doi: 10.1111/tid.12133.
71. Humar A, Snyderman D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Dec;9 Suppl 4:S78-86. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02897.x.
72. Pearston AP, Ingemi AI, Ripley K i sur. Successful Treatment of UL97 Mutation Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Viremia in a Renal Transplant Recipient With Letemovir and Adjunct Hyperimmune Cytomegalovirus Immunoglobulin: A Case Report. *Transplant Proc.* 2021 May;53(4):1284-1287. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.02.001.
73. Wiening V, Schmidt T, Dahmen M i sur. Case Report: Management of a Multidrug-Resistant CMV-Strain in a Renal Transplant Recipient by High-Dose CMV-Specific Immunoglobulins, Modulation in Immunosuppression, and Induction of CMV-Specific Cellular Immunity. *Front Immunol.* 2021 Jan 25;11:623178. doi: 10.3389/fimmu.2020.623178.
74. Basic-Jukic N. Can hyperimmune anti-CMV globulin substitute for convalescent plasma for treatment of COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020 Nov;144:109903. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109903.
75. Deray G, Martinez F, Katlama C i sur. Foscarnet nephrotoxicity: mechanism, incidence and prevention. *Am J Nephrol.* 1989;9(4):316-21. doi: 10.1159/000167987.
76. Cintra-Cabrera M, Suárez-Benjumea A, Bernal-Blanco G i sur. Resistant Cytomegalovirus Infection After Renal Transplantation: Literature Review. *Transplant Proc.* 2018 Mar;50(2):575-577. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.09.058.
77. Basic-Jukic N, Juric I. Use of letemovir for treatment of cytomegalovirus infection in a hemodialysis patient with a failed kidney allograft. *Ther Apher Dial.* 2023 Apr;27(2):375-376. doi: 10.1111/1744-9987.13933.
78. Gonzalez-Bocco IH, Cheng M, Aleissa MM i sur. 733. Letemovir treatment for refractory or resistant cytomegalovirus infection or disease with concurrent organ dysfunction: an interim analysis of a Phase 2 open label study. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Dec 15;9(Suppl 2):ofac492.024. doi: 10.1093/ofid/ofac492.024.
79. McCrea JB, Macha S, Adedoyin A i sur. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Letemovir and the Immunosuppressants Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, and Mycophenolate Mofetil. *J Clin Pharmacol.* 2019 Oct;59(10):1331-1339. doi: 10.1002/jcph.1423.
80. Phoompoung P, Ferreira VH, Tikkanen J i sur. Letemovir as Salvage Therapy for Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients. *Transplantation.* 2020 Feb;104(2):404-409. doi: 10.1097/TP.0000000000002785. PMID: 32000236.
81. Kotton CN. A Fine Balance: Using Letemovir for Salvage Antiviral Treatment While Preserving Efficacy. *Transplantation.* 2020 Feb;104(2):240-241. doi: 10.1097/TP.0000000000002885.
82. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA i sur. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clin Infect Dis.* 2019 Apr 8;68(8):1255-1264. doi: 10.1093/cid/ciy706.
83. Avery RK, Alain S, Alexander BD i sur; SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2022 Sep 10;75(4):690-701. doi: 10.1093/cid/ciab988. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8;76(3):560.
84. Raglow Z, Kaul DR. A New Antiviral Option for Cytomegalovirus Prevention After Kidney Transplant. *JAMA.* 2023 Jul 3;330(1):27-29. doi: 10.1001/jama.2023.9100.
85. Chon WJ, Josephson MA. Leflunomide in renal transplantation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011 May;7(3):273-81. doi: 10.1586/eci.11.20.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

dr. sc. Ivana Jurić, dr. med.  
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju,  
dijalizu i transplantaciju  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb  
e-mail: ivanajuric1980@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

2. siječnja 2024./January 2, 2024

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

24. siječnja 2024./January 24, 2024

