



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca oryginalna/Original research article**

Przedtransplantacyjne czynniki ryzyka reaktywacji zakażenia wirusem cytomegalii po przeszczepieniach allogenicznym komórek hematopoetycznych u dzieci i młodych dorosłych

Pre-transplant risk factors of CMV reactivation in children and young adults after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Anna Krenska*, Jan Styczyński, Robert Dębski, Krzysztof Czyżewski, Barbara Tejza, Katarzyna Dylewska, Izabela Pałgan, Mariusz Wysocki

Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Kierownik: prof. dr hab. med. Mariusz Wysocki, Bydgoszcz, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 26.02.2013

Zaakceptowano: 13.05.2013

Dostępne online: 23.05.2013

Słowa kluczowe:

- cytomegalowirus
- przeszczepienie allogenicznym komórek krwiotwórczych
- czynniki ryzyka

Keywords:

- Cytomegalovirus
- Allogeneic stem cell transplant
- Risk factors

A B S T R A C T

Background: Cytomegalovirus (CMV) reactivation remains one of the most frequent complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Methods:** An analysis of the pre-transplant risk factors of CMV reactivation was performed in 98 patients aged 0.5–22 years (median 10.5) undergoing allogeneic HSCT. CMV reactivation was tested by assessing viral load using PCR method. Following factors were analyzed: type of conditioning, graft source, donor type, use of T-depletion and CMV-serostatus of the donor and recipient. Each factor was assigned from 0 to 2 points. Based on total score for each patient, CMV reactivation risk scale was developed, and two groups with low (LR) and high (HR) risk were determined. **Results:** CMV reactivation was seen in 25 patients (24.5%). The significant risk factors for CMV reactivation were: CMV-positive recipient ($p < 0.001$), unrelated donor ($p < 0.002$), use of ATG ($p < 0.002$) and PBSC ($p < 0.01$). In the HR group the incidence of reactivation CMV was significantly higher than in LR group (47.8% vs. 5.4%, $p < 0.001$). **Conclusions:** CMV seropositivity of the recipient was an independent predictor factor of CMV reactivation. The use of risk point scale of CMV reactivation allows for identification of patients with the higher risk of CMV reactivation.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) stanowi jedno z istotnych powikłań infekcyjnych po przeszczepieniu allogenicznym komórek hematopoetycznych (HSCT), przyczyniające się do zwiększenia chorobowości i śmiertelności powiązanej z transplantacją [1–3]. Rozpoznanie zakażenia można postawić na podstawie stwierdzenia wirerii, antygenemii, DNA- lub RNA-emii i może ono dotyczyć pierwotnego

nicznym komórek hematopoetycznych (HSCT), przyczyniające się do zwiększenia chorobowości i śmiertelności powiązanej z transplantacją [1–3]. Rozpoznanie zakażenia można postawić na podstawie stwierdzenia wirerii, antygenemii, DNA- lub RNA-emii i może ono dotyczyć pierwotnego

* Adres do korespondencji: Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, Polska. Tel.: +48 52-585-4860.

Adres email: a.krenska@poczta.onet.pl (A. Krenska).

zakażenia lub jego reaktywacji, a także choroby CMV, która może wystąpić pod postacią zapalenia płuc, choroby przewodu pokarmowego, zapalenia wątroby, ośrodkowego układu nerwowego, siatkówki, niewydolności szpiku, a także rzadszych postaci klinicznych, jak zapalenie nerek, pęcherza moczowego, mięśnia sercowego i trzustki [4].

Wśród czynników predysponujących do rozwoju zakażenia CMV wymienia się przede wszystkim seropozytywność CMV-IgG dawcy i biorcy, typ kondycjonowania, stosowanie T-deplecji, a także wystąpienie choroby przeszczep-przeciwno-gospodarzowi (GVHD) i związane z tym stosowanie leczenia immunosupresyjnego [1, 5–8].

W dobie rozwijających się metod diagnostycznych, umożliwiających wczesne rozpoznanie zakażenia CMV oraz stosowania leczenia wyprzedzającego, wprowadzie znacznie zredukowano częstość występowania choroby CMV, jednak w dalszym ciągu zakażenie to stanowi poważny problem. Zwiększa się znaczenie immunomodulującego wpływu zakażenia CMV na organizm biorcy, opóźniającego rekonstrukcję układu immunologicznego i torującego drogę dla innych patogenów. Z drugiej strony, stosowanie leków przeciwwirusowych wiąże się z powikłaniami, takimi jak supresja szpiku po stosowaniu gancyklowiru czy powikłania z przewodu pokarmowego po stosowaniu foskarnetu. Natomiast wymagane częste monitorowanie wirerii u pacjentów po HSCT zwiększa w istotny sposób koszty hospitalizacji, co też nie pozostaje bez znaczenia.

Celem pracy była analiza czynników ryzyka reaktywacji zakażenia CMV u pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia allogenicznego komórek hematopoetycznych.

Metody

Pacjenci

Analizie poddano kolejnych 98 pacjentów, u których w okresie od października 2003 r. do stycznia 2012 r., wykonano 102 allo-HSCT (u 4 pacjentów przeprowadzono powtórne transplantacje). Charakterystykę badanych pacjentów przedstawiono w tabeli I. W badanej grupie było 66 chłopców i 36 dziewcząt, w wieku od 7 miesięcy do 22 lat (mediana wieku 10,5 roku).

U 78 (76,5%) pacjentów zastosowano kondycjonowanie mieloablacyjne (*myeloablative conditioning*; MAC), a u 24 (23,5%) o zredukowanej toksyczności (*reduced intensity conditioning*; RIC). U 44 pacjentów (43,1%) przeszczepiono komórki krwiotwórcze od zgodnych dawców rodzinnych (*matched sibling donor*; MSD), u 53 (52,0%) od zgodnych niespokrewnionych (*matched unrelated donor*; MUD) oraz u 3 (2,9%) od niezgodnych niespokrewnionych (*mismatched unrelated donor*; MMUD) i u 2 (2%) od haploidentycznych. Źródłem komórek krwiotwórczych był w 50 przypadkach (49,1%) szpik (*bone marrow*; BM), w 49 przypadkach (48%) krew obwodowa (*peripheral blood stem cells*; PBSC), a w 3 przypadkach (2,9%) krew pępowinowa (*cord blood transplantation*; CBT). U 64 pacjentów (62,7%) zastosowano T-deplecję *in vivo* z użyciem globuliny antytymocytarnej (*anti-thymocyte globulin*; ATG).

Tabela I – Charakterystyka pacjentów
Table I – Patients characteristics

Charakterystyka	n (%)
mediana wieku, lata (zakres)	10,5 (7/12–22)
płeć	
żeńska	36 (35,3%)
męska	66 (64,7%)
rozpoznanie	
ostra białaczka limfoblastyczna	45 (44,1%)
ostra białaczka nielimfoblastyczna	22 (21,5%)
ostra białaczka bifenotypowa	5 (4,9%)
zespół mielodysplastyczny	4 (4%)
przewlekła białaczka szpikowa	5 (4,9%)
anemia aplastyczna	10 (9,8%)
anemia Fanconiego	3 (2,9%)
zespół Wiskotta i Aldricha	2 (2%)
choroba Hodgkina	4 (3,9%)
guzy lite	2 (2%)
kondycjonowanie	
mieloablacyjne	78 (76,5%)
o zredukowanej intensywności	24 (23,5%)
typ dawcy	
MSD – zgodne rodzeństwo	44 (43,1%)
MUD – zgodny niespokrewniony	53 (52%)
MMUD – niezgodny niespokrewniony	3 (2,9%)
haploidentyczny	2 (2%)
źródło komórek macierzystych	
PB – krew obwodowa	50 (49,1%)
BM – szpik kostny	49 (48%)
CB – krew pępowinowa	3 (2,9%)
T-deplecja <i>in vivo</i> (ATG)	
tak	64 (62,7%)
nie	38 (37,3%)

Serologia CMV dawcy i biorcy

U każdego pacjenta oraz dawcy określono obecność przeciwciał w klasie G przeciwko antygenom CMV (CMV-IgG) i na tej podstawie wyodrębniono cztery grupy serologiczne dawcy i biorcy: D(-)/B(-), D(+)/B(-), D(+)/B(+), D(-)/B(+).

Profilaktyka GVHD

U wszystkich pacjentów stosowano profilaktykę GVHD, z wykorzystaniem cyklosporyny A, podawanej od doby -1, w dawce 3 mg/kg/d, pod kontrolą stężenia leku. Dodatkowo u pacjentów po CBT stosowano metylprednizolon w dawce 1 mg/kg/d. U części pacjentów zastosowano małe dawki metotreksatu 10 mg/m², podawane w dobach +1, +3, +6, z następczymi dawkami leukoworyny.

Monitorowanie i leczenie zakażenia CMV

Monitorowanie wirerii CMV przeprowadzano z częstotliwością co 2 tygodnie do dnia +100 oraz co 4 tygodnie do dnia +180, z wykorzystaniem metody PCR, jakościowej i ilościowej, polegającej na stwierdzeniu obecności antygeny pp65 (do 2009 r.) i CMV-DNA (od 2009 r.).

W przypadku stwierdzenia reaktywacji zakażenia CMV (obecność antygeny pp65 lub CMV-DNA > 1000 kopii/ml)

Tabela II – Wieloczynnikowa analiza regresji czynników ryzyka reaktywacji zakażenia CMV
Table II – Multivariate regression analysis of risk factors for CMV reactivation

Czynnik ryzyka	(n)	Występowanie	Częstość występowania (%)	OR (95% CI)	p-value
kondycjonowanie					
mieloablacyjne	78	22	28,2	2,75	0,12
zredukowana intensywność	24	3	12,5	0,68–12,9	
rodzaj dawcy					
MSD – zgodne rodzeństwo	44	4	9,1	5,68	< 0,002
MUD – niespokrewniony zgodny MMUD – niespokrewniony niezgodny haploidentyczny	58	21	36,2	1,63–21,6	
źródło komórek macierzystych					
PB – krew obwodowa	52	17	32,7	3,9	< 0,01
BM – szpik kostny	50	6	12	1,26–12,5	
T-deplecja in vivo (ATG)					
tak	64	22	34,4	6,11	< 0,002
nie	38	3	7,9	1,55–28,1	
serologia CMV-IgG biorcy					
B (-)	39	0	0	23,38	< 0,0001
B (+)	63	24	38,1	2–181	
serologia CMV-IgG dawcy					
D (-) / B (+)	29	15	51,7	2,68	0,058
D (+) / B (+)	35	10	28,6	0,85–8,63	

włączano leczenie gancyklowirem w dawce 5 mg/kg dwa razy dziennie lub foscarnetem w dawce 90 mg/kg dwa razy dziennie.

Skala ryzyka reaktywacji CMV

Analizowano następujące przedtransplantacyjne czynniki ryzyka reaktywacji zakażenia CMV: typ kondycjonowania (MAC i RIC), źródło komórek macierzystych (BM i PB), rodzaj dawcy (MSD i MUD oraz alternatywny), zastosowanie T-deplecji *in vivo* z globuliną antytymocytarną (ATG) oraz serologię CMV-IgG dawcy i biorcy.

Opierając się na metodyce George i wsp., każdemu z istotnych czynników ryzyka przyporządkowano punkty 0–2 (Tab. II) [9]. Na podstawie sumy punktów określono ryzyko reaktywacji zakażenia CMV, wyodrębniając 2 grupy pacjentów o niskim (LR), z sumą punktów 0–3, i wysokim (HR) ryzyku reaktywacji zakażenia CMV, z sumą punktów 4–5.

Metody statystyczne

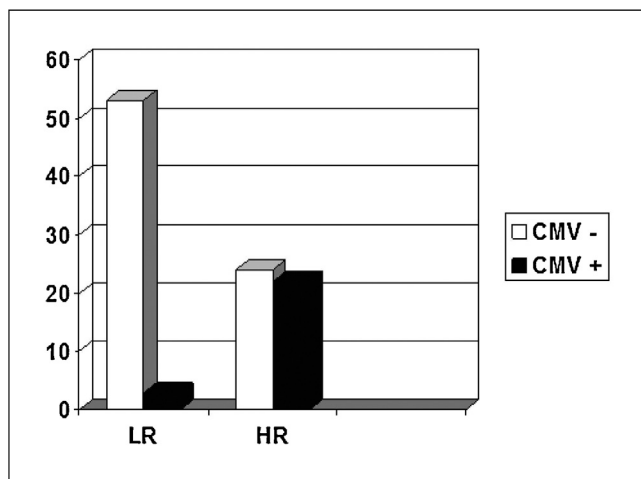
W odniesieniu do analizowanych parametrów przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji. Dla każdego z czynników obliczono wskaźnik częstości reaktywacji zakażenia CMV, iloraz szans (OR) oraz przedział ufności (95% CI). Istotność statystyczną między grupami oceniano z wykorzystaniem testu Fishera i χ^2 . Za istotną statystycznie wartość przyjęto $p < 0,05$. W analizie wykorzystano program SPSS Inc v 20 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Wyniki

Reaktywację zakażenia CMV stwierdzono u 25 pacjentów (24,5%) poddanych transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych. Częstość występowania reaktywacji CMV była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów CMV-IgG-pozytywnych w porównaniu z CMV-IgG-negatywnymi (38,1% vs 0%, $p < 0,0001$), po przeszczepie od dawcy alternatywnego w porównaniu ze zgodnym dawcą rodzinnym (36,2% vs 9,1%, $p < 0,002$), zastosowaniu T-deplecji z ATG w porównaniu z pacjentami bez T-deplecji (34,4% vs 7,9%, $p < 0,002$) i krwi obwodowej w porównaniu ze szpikiem kostnym, jako źródłem komórek krwiotwórczych (34,7% vs

Tabela III – Skala punktowa dla czynników ryzyka reaktywacji zakażenia CMV
Table III – Scoring scale of risk factors for CMV reactivation

Czynnik ryzyka	Punktacja
biorca CMV IgG (+)	2
biorca CMV IgG (-)	0
dawca niespokrewniony	1
dawca rodzinny	0
T-deplecja z ATG – tak	1
T-deplecja z ATG – nie	0
PB – krew obwodowa	1
BM/CB – szpik kostny lub krew pępowinowa	0



Ryc. 1 – Reaktywacja CMV w grupie niskiego (LR) i wysokiego (HR) ryzyka

Fig. 1 – CMV reactivation at low (LR) and high (HR) group risk

12,0%, $p < 0,01$). Czynnikiem w największym stopniu wpływającym na reaktywację zakażenia CMV był status serologiczny CMV-IgG dawcy i biorcy. W grupie pacjentów seronegatywnych zarówno otrzymujących przeszczep od dawcy seronegatywnego, jak i od seropozytywnego, u żadnego nie doszło do reaktywacji zakażenia CMV. W grupie pacjentów seropozytywnych najwyższa częstość reaktywacji CMV występowała w przypadku przeszczepu od dawcy seronegatywnego, większa niż od dawcy seropozytywnego (51,7% vs 28,6%, $p = 0,058$). Analizę czynników ryzyka w badanej grupie pacjentów przedstawiono w tabeli II.

Każdemu z czterech, statystycznie istotnych czynników ryzyka przyporządkowano punkty 0–2 (Tab. III). Następnie dla każdego pacjenta wyznaczono sumę punktów, określając punktową skalę ryzyka reaktywacji zakażenia CMV. Rozpiętość punktacji wynosiła 0–5. Pacjenci z reaktywacją CMV otrzymali wyższą punktację w porównaniu z pacjentami bez reaktywacji CMV (średnia 4,48 vs 2,44, $p < 0,0001$). Żaden z pacjentów z reaktywacją CMV nie otrzymał 0–1 i 3 punktów. 3 pacjentów (12%) otrzymało 2 punkty, 4 (16%) 4 punkty i 18 (72%) 5 punktów. Wśród pacjentów bez reaktywacji CMV 20 (25,9%) otrzymało 0 punktów, 6 (7,8%) 1 punkt, 13 (16,9%) 2 punkty, 14 (18,2%) 3 punkty, 6 (7,8%) 4 punkty i 18 (23,4%) 5 punktów.

Na podstawie opracowanej skali wyodrębniono 2 grupy pacjentów o niskim (LR) i wysokim (HR) ryzyku reaktywacji zakażenia CMV. Do grupy LR zaliczono 56 pacjentów, którzy uzyskali 0–3 punktów, do grupy HR zaliczono 46 pacjentów z punktacją 4–5 punktów. W grupie LR tylko u 3 pacjentów wystąpiła reaktywacja CMV (5,4%), podczas gdy w grupie HR stwierdzono ją u 22 pacjentów (47,8%) i różnice te były istotne statystycznie (5,4% vs 47,8%, $p < 0,0001$) (Ryc. 1).

Omówienie

Celem allo-HSCT jest wyleczenie pacjenta z choroby podstawowej oraz przywrócenie prawidłowo funkcjonującego

układu immunologicznego, dającego długotrwałą ochronę przed zagrażającymi zdrowiu i życiu patogenami.

Zakażenie CMV stanowi w transplantacji poważny problem, ponieważ z jednej strony jest bezpośrednim powikłaniem infekcyjnym, a z drugiej, poprzez immunomodulujący wpływ na układ immunologiczny, toruje drogę innym patogenom i opóźnia rekonstrukcję immunologiczną. Zapobieganie zakażeniom CMV polega na wdrożeniu odpowiednich metod diagnostycznych oraz farmakologicznych, obejmujących farmakoprophylaktykę, leczenie wyprzedzające oraz komórkową immunoterapię [10–13].

Optymalizacja postępowania profilaktycznego poprzez wyodrębnienie wśród pacjentów po allo-HSCT grupy najbardziej narażonej na reaktywację zakażenia CMV wymaga analizy czynników zwiększających to ryzyko. Za najważniejszy wśród czynników ryzyka zakażenia CMV uważa się status serologiczny CMV-IgG dawcy i biorcy [5–8, 10]. Wykonanie transplantacji u pacjenta lub od dawcy CMV-IgG-pozytywnego wydaje się być najbardziej zagrożone reaktywacją zakażenia CMV. Podaje się, że u pacjentów CMV-IgG-pozytywnych częstość zakażenia CMV wynosi 40–70% [6]. Natomiast wśród pacjentów CMV-IgG-negatywnych zakażenie CMV występuje rzadziej lub nie jest stwierdzane [14–16].

W naszym materiale częstość reaktywacji zakażenia CMV u pacjentów poddanych allo-HSCT wynosiła 24,5%. U żadnego pacjenta CMV-IgG-negatywnego, niezależnie od statusu CMV-IgG dawcy, nie stwierdzono zakażenia CMV. Wśród pacjentów CMV-IgG-pozytywnych częstość zakażenia CMV była wyższa niż w całej badanej grupie oraz istotnie statystycznie wyższa niż u pacjentów CMV-IgG-negatywnych (38,1% vs 0%). Stwierdzono również różnicę w zależności od statusu serologicznego dawcy. Częstość zakażenia CMV u pacjentów CMV-IgG-pozytywnych, którzy otrzymali komórki krwiotwórcze od dawców CMV-IgG-negatywnych, była wyższa niż w przypadku transplantacji od dawcy CMV-IgG-pozytywnego (51,7% vs 28,6%, $p = 0,058$). Uważa się, że przekazane od dawcy CMV-IgG-pozytywnego specyficzne limfocyty T pełnią kluczową rolę w kontroli replikacji i eliminacji wirusa CMV. Przy braku tych limfocytów wirus może się replikować bez specyficznej kontroli immunologicznej [9, 17, 18].

Z innych czynników, poza statusem serologicznym dawcy i biorcy wpływających na częstość występowania zakażenia CMV, wymienia się typ kondycjonowania, źródło komórek macierzystych, stosowanie T-deplecji, przeszczep od dawcy niespokrewnionego lub haploidentycznego, a także wystąpienie choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GVHD) oraz stosowanie przedłużonej i skojarzonej immunosupresji [1, 7–9].

CMV-IgG-pozytywność biorcy i dawcy oraz stosowanie T-deplecji z zastosowaniem tymoglobuliny antytymocytarnej (ATG) lub przeciwciała monoklonalnego anty CD52 (alemtuzumab) jest dobrze udokumentowanym czynnikiem zwiększającym ryzyko zakażenia CMV [19, 20]. Natomiast co do pozostałych czynników opinie różnych autorów są podzielone.

W badaniu Junghanss i wsp. wykazano wprawdzie większą częstość występowania zakażenia CMV w przypadku transplantacji od dawców niespokrewnionych, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie [21]. Jeśli chodzi o typ

kondycjonowania, większość badań wskazuje na większe ryzyko zakażenia CMV w przypadku zastosowania RIC [5, 22, 23]. Jednakże inne badania nie potwierdzają tej zależności [24, 25]. W dużym badaniu obejmującym ponad 700 allogenicznym HSCT nie wykazano też, aby źródło komórek macierzystych miało wpływ na częstość reaktywacji zakażenia CMV [26].

W naszej analizie, poza czynnikami potwierdzonymi przez większość autorów, czyli seropozytywnością CMV-IgG dawcy i biorcy oraz zastosowaniem T-deplecji *in vivo* z ATG, stwierdzono, że wykonanie transplantacji od dawcy niespokrewnionego lub alternatywnego oraz zastosowanie krwi obwodowej jako źródła komórek macierzystych również zwiększa ryzyko reaktywacji CMV. Nie wykazano natomiast wpływu typu kondycjonowania na zwiększenie częstości reaktywacji CMV. Różnice te mogą jednak wynikać z faktu, że część analizowanych czynników jest ściśle ze sobą powiązana, między innymi zastosowanie T-deplecji oraz krwi obwodowej jako źródła komórek krwiotwórczych w większości przypadków dotyczyło transplantacji od niespokrewnionych dawców. Tym bardziej że w analizie wielo-wariantowej czynników ryzyka reaktywacji zakażenia CMV seropozytywność CMV-IgG biorcy była najsilniejszym czynnikiem ryzyka.

W celu lepszej stratyfikacji pacjentów wykorzystano punktową skalę ryzyka opracowaną przez George i wsp., uwzględniającą czynniki ryzyka reaktywacji zakażenia CMV, i zaadaptowano ją do potrzeb naszej analizy [9]. Uwzględniono tylko te czynniki, które można ocenić przed transplantacją, aby od samego początku rozpoczęcia procedury przeszczepowej przyjąć wobec pacjenta najbardziej optymalne postępowanie profilaktyczne. Z tego powodu w skali tej nie uwzględniono występowania choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GVHD), której wystąpienie i wynikająca z tego konieczność zastosowania leczenia immunosupresyjnego wpływa na zwiększenie częstości reaktywacji zakażenia CMV [20].

Na podstawie opracowanej skali wyodrębniono dwie grupy pacjentów, niskiego (LR) i wysokiego (HR) ryzyka reaktywacji zakażenia CMV, porównywalne pod względem liczebności pacjentów. Do grupy LR, z punktacją od 0-3 w skali ryzyka, zaliczono 54,9% pacjentów. Wśród nich jedynie u 3 (5,4%) rozpoznano reaktywację zakażenia CMV. Do grupy HR, z punktacją od 4-5, zaliczono 45,1% pacjentów. W grupie tej częstość reaktywacji zakażenia CMV wynosiła 47,8%.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, zasadne wydaje się uzależnienie częstości monitorowania reaktywacji zakażenia CMV od grupy ryzyka, a także rozważenie wdrożenia w grupie HR rozszerzonej strategii postępowania profilaktycznego, obejmującej farmakoprofilaktykę lub komórkową immunoterapię z przetoczeniem CMV-specyficznych limfocytów T. Co prawda, w erze stosowania leczenia wyprzedzającego częstość choroby CMV uległa znacznemu zmniejszeniu, a dodatkowo profil toksyczności stosowanych leków przeciwwirusowych nakazuje rozważenie korzyści płynących z ewentualnej farmakoprofilaktyki. Jednak zwiększona śmiertelność związana z chorobą CMV, zwłaszcza jej płucną postacią, skłania do poszukiwania nowych rozwiązań. Być może wprowadzenie nowych leków przeciwwirusowych,

takich jak Maribavir, obiecujących pod względem skuteczności i mniejszego profilu działań niepożądanych, będzie dobrym rozwiązaniem [12]. Uzasadnione wydaje się też być powszechniejsze stosowanie immunoterapii komórkowej CMV specyficznymi limfocytami T. Ze względu na ich pozytywne działanie w zakresie kontroli replikacji wirusowej i badania wskazujące na stosunkowo niską toksyczność, wykorzystanie tej metody w profilaktyce i leczeniu zakażenia CMV wydaje się być zachęcające [13].

W związku z tym, że punktowe skale są coraz częściej wykorzystywane do ustalania wskazań i kwalifikacji do odpowiednich metod leczenia oraz przewidywania przebiegu różnych chorób, opracowana skala może stać się istotnym narzędziem stratyfikacyjnym, chociaż wymaga dalszych badań. Wydaje się również, że może być pomocna przy wyborze wśród pacjentów poddanych allogenicznemu HSCT podgrupy wysokiego ryzyka reaktywacji zakażenia CMV, wymagającej bardziej intensywnego postępowania profilaktycznego.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Osarogiabon RU, Defor TE, Weisdorf MA, Erice A, Weisdorf DJ. CMV antigenemia following bone marrow transplantation: risk factors and outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(3): 280-288.
- [2] 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 hematological malignancies and after SCT. *European Conference on Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplant* 2008;42(4):227-240.
- [3] Bjorklund A, Aschan J, Labopin M, et al. Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(11):1055-1062.

- [4] Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-1097.
- [5] George B, Pati N, Gilroy N, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transplant Infect Dis* 2010;12:322-329.
- [6] Hebart H, Jahn G, Sinzger C, Kanz L, Einsele H. CMV infection in bone marrow and solid organ transplant patients in the era of antiviral prophylaxis. *Herpes* 2000; 7(1):13-17.
- [7] Rubie H, Attal M, Campardou AM, et al. Risk factors for cytomegalovirus infection in BMT recipients transfused exclusively with seronegative blood products. *Bone Marrow Transplant* 1993;11(3):209-214.
- [8] Bacigalupo A, Tedone E, Sanna MA, et al. CMV infections following allogeneic BMT: risk factors, early treatment and correlation with transplant related mortality. *Haematologica* 1992;77(6):507-513.
- [9] George B, Kerridge I, Gilroy N, et al. A risk score for early cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation identifies low-, intermediate-, and high-risk groups: reactivation risk is increased by graft-versus-host disease only in the intermediate-risk group. *Transpl Infect Dis* 2012;14(2):141-148.
- [10] Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at entgraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 1996;88:4083-4071.
- [11] Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of placebo controlled double-blind trial *Ann Intern Med* 1993;118:179-184.
- [12] Winston DJ, Young JA, Pullarkat V, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-ranging study. *Blood* 2008;111(11):5403-5510.
- [13] Micklethwaite KP, Clancy L, Sandher U, et al. Prophylactic infusion of cytomegalovirus-specific cytotoxic T lymphocytes stimulated with Ad5f35pp65 gene-modified dendritic cell after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2008;112(10):3974-3981.
- [14] Almyroudis NG, Jakubowski A, Jaffe D, et al. Predictors for persistent cytomegalovirus reactivation after T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2007;9:286-294.
- [15] Ljungman P, Larsson K, Kumlien G, et al. Leukocyte depleted, unscreened blood products give a low risk for CMV infection and disease in CMV seronegative allogeneic stem cell transplant recipients with seronegative stem cell donors. *Scand J Infect Dis* 2002;34:347-350.
- [16] Lin TS, Zahrieh D, Weller E, et al. Risk factors for cytomegalovirus reactivation after CD6+ T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 2002;74:49-54.
- [17] Boeck M, Fries B, Nichols WG. Recent advances in the prevention of CMV infection and disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2004;8(Suppl 5):19-27.
- [18] Lilleri D, Gerna G, Fornara C, et al. Prospective simultaneous quantification of human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T-cell reconstruction in young recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2006;108:1406-1412.
- [19] Ljungman P, Brand R, Einsele H, et al. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: An EBMT megafile analysis. *Blood* 2003;102:4255-4260.
- [20] Patel SR, Ridwan RU, Ortin M. Cytomegalovirus reactivation in pediatric hemopoietic progenitors transplant: A retrospective study on the risk factor and the efficacy of treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:411-415.
- [21] Junghanss C, Storb R, Maris MB, et al. Impact of unrelated donor status on the incidence and outcome of cytomegalovirus infections after non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003;123 (4):662-670.
- [22] Nachbaur D, Larcher C, Kircher B, et al. Risk for cytomegalovirus infection following reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2003;82 (10):621-627.
- [23] Chakrabarti S, Mackinnon S, Chopra R, et al. High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath -1H in delaying immune reconstitution. *Blood* 2002;99(12): 4357-4363.
- [24] Schetelig J, Oswald O, Steuer N, et al. Cytomegalovirus infections in allogeneic stem cell recipients after reduced-intensity or myeloablative conditioning assessed by quantitative PCR and pp65-antigenemia. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(7):695-701.
- [25] Hill QA, Hill A, Collyns TA, Pearce RM, Cook G. Similar lymphocyte recovery and with alemtuzumab and myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(8):749-751.
- [26] Walker CM, van Burik JA, De For TE, Weisdorf DJ. Cytomegalovirus infection after allogeneic transplantation: comparison of cord with peripheral blood and marrow graft source. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(9): 1106-1115.