

Letermoviiriannoksia sivulla 1590 on korjattu 16.1.2025.

Ilkka Helanterä ja Jussi Tikkanen

Uudet hoidot elinsiirtoihin liittyviin CMV-infektioihin

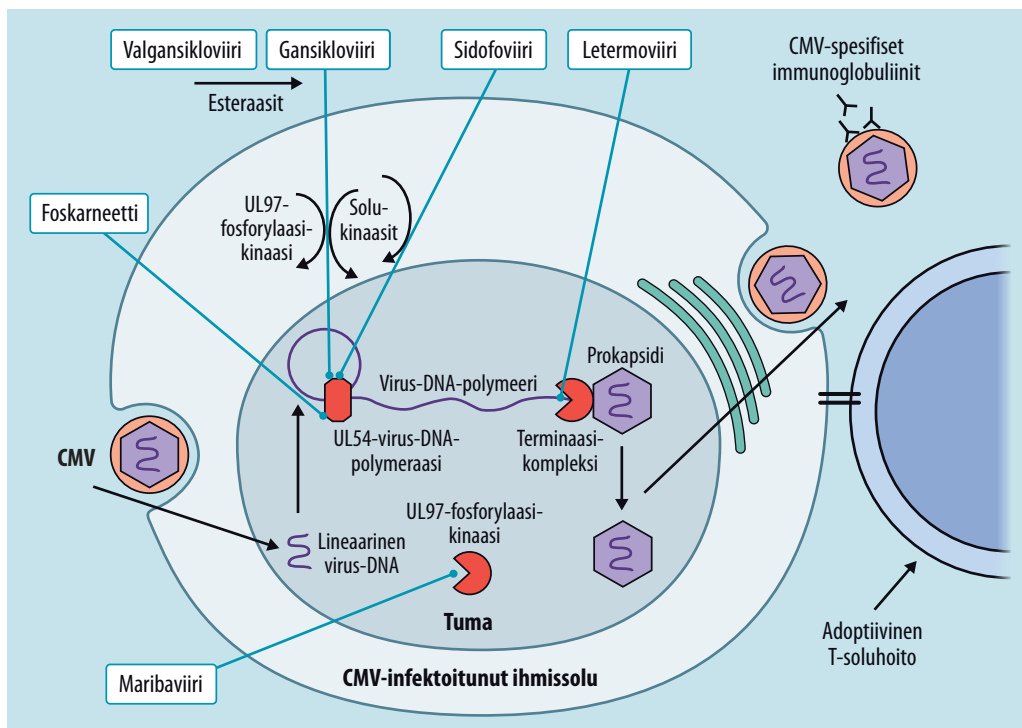
Sytomegalovirus (CMV) aktivoituu herkästi immunosuppression aikana ja on tavallisin kliinisiä ongelmia aiheuttava infektio elinsiirron jälkeen. Estolääkitystä suositellaan osalle potilaista 3–12 kuukauden ajaksi siirteen ja serologisen riskiryhmän mukaan. Suurin infektioriski koskee CMV-seronegatiivisia potilaita, jotka saavat siirteen CMV-seroposiitiviselta luovuttajalta. Tavallisin CMV-infektion estoon ja hoitoon käytetty lääke on valgansikloviiri, joka tehoaa hyvin valtaosalla potilaista mutta aiheuttaa usein leukopeniaa. Jos CMV-infektioon ei saada hoitovastetta valgansikloviirillä tai suonensisäisellä gansikloviirillä tai todetaan genotyyppityksellä gansikloviiriresistenssi, uutena vaihtoehtona vaikeahoitoisen CMV-infektion hoitoon on käytettävissä maribaviiri. CMV-infektion estoon hoitovaihtoehtona on letermoviiri, joka ei aiheuta leukopeniaa.

Sytomegalovirus (CMV) kuuluu herpesryhmän viruksiin, ja muiden herpesvirusten tavoin primaari-infektio johtaa elinikäiseen latenssiin, joka CMV:n tapauksessa on monosyytti-makrofagisarjan soluissa ja niiden esiasteissa. Infektio saadaan usein oireettomana nuoreen aikuisikään mennessä äidinmaidon, syljen tai sukupuoliyhteyden välityksellä. Virus reaktivoituu latenssista ajoittain terveilläkin, esimerkiksi vaikeiden infektioiden yhteydessä, mutta etenkin elinsiirron tai kantasolusiirron yhteydessä CMV on tavallisin kliinisiä ongelmia aiheuttava yksittäinen mikrobi. Ilman estolääkitystä oireisen CMV-infektion sairastaa 10–50 % kiinteän elimen siirron saaneista. Esimerkiksi munuaisensiirron jälkeen noin 20 % potilaista sairastaa oireisen infektion, joka tavallisimmin ilmenee vatsavaivoina (ripuli, pahoinvointi, vatsakivut), kuumeena tai leuko- tai trombosytopeniana (1). Keuhkonsiirtopotilaila CMV ilmenee myös pneumoniittina.

CMV:n vasta-ainestatus kuuluu elinsiirtoa edeltäviin rutiinitutkimuksiin. Suurimmassa riskiryhmässä infektion kannalta ovat CMV-seronegatiiviset potilaat, jotka saavat siirteen seroposiitiviselta luovuttajalta (niin sanottu D+/R–-ryhmä). He saavat lähes aina infektion siir-

retyn elimen mukana, ja ilman estolääkitystä yli puolet saa oireisen infektion. Suomen väestössä CMV:n seroprevalenssi on noin 70–80 %, joten valtaosa sekä vastaanottajista että luovuttajista on seroposiitivisia.

Elinsiirron saaneilla CMV-infektion diagnoosi perustuu WHO-standardin mukaan tehtyyn plasman kvantitatiiviseen PCR-tutkimukseen (2), jota seurataan rutiinimaisesti aluksi vähintään muutamien viikkojen välein. Elinsiirtopotilaiden kannalta serologialla on merkitystä vain siirtoa edeltävässä riskinarviossa, ei siirronjälkeisten infektioiden diagnostiikassa. Estolääkityksen ja säännöllisen seurannan myötä nykyään vakavat ja henkeä uhkaavat CMV-infektiot ovat elinsiirron saaneilla harvinaisia, mutta CMV on yhdistetty jo 1970-luvulta alkaen moniin niin sanottuihin epäsuoriin vaikutuksiin elinsiirtojen jälkeen. Näitä ovat muun muassa siirteen akuutti tai krooninen hyljintäreaktio, muut opportunistiset infektiot, diabetes sekä sydän- ja verisuonitaudit (3,4). Vaikka CMV-infektioiden hoito ja diagnostiikka ovat kehittyneet merkittävästi 25 viime vuoden aikana, CMV-infektiot aiheuttavat edelleen monella tapaa päänvaivaa elinsiirtopotilaiden hoidossa.



KUVA. CMV-infektion ehkäisyyn tai hoitoon käytössä olevat tai tutkimuksissa olevat lääkkeet ja niiden vaikutusmekanismi viruksen elinkaareissa (22). (Val)gansikloviiri vaatii CMV:n UL97-fosforylaasikinaasin kautta tapahtuvaa lääkeaineen aktivointia. Sekä gansikloviiri, foskarneetti että sidofoviiri estävät CMV:n DNA-polymeraasin (UL54) toimintaa. Letermoviiri estää CMV:n terminaasikompleksia, jota tarvitaan muodostuvien uusien virusten DNA:n pilkkoutumisessa ja pakkautumisessa. Maribaviiri puolestaan estää UL97-kinaasia, jota tarvitaan esimerkiksi CMV:n DNA-replikaatioissa ja kapsidin muodostuksessa.

Nykyisin käytössä olevat niin sanotut vanhat CMV-lääkkeet

(Val)gansikloviiri. Läpimurto elinsiirtopotilaiden CMV-infektioiden hoidossa tuli vuonna 1988, jolloin CMV-spesifinen viruslääke, suoneen annettava gansikloviiri sai myyntiluvan. Sen aktiivinen antiviraalinen muoto on gansikloviiritrifosfaatti, ja lääkeaineen aktivointi vaatii viruksen fosforylaasikinaasin (UL97) toimintaa solun sisällä. Lääkkeen varsinainen vaikutuskohta on viruksen DNA-polymeraasi (UL54), jossa gansikloviiri estää CMV:n DNA:n luentaa (**KUVA**). Gansikloviiri tehoaa myös alfaherpesviruksia vastaan (HSV-1, HSV-2, vesirokkovirus), jossain määrin muita beetaherpesviruksia vastaan (HHV-6, HHV-7) ja vähäisemmin Epstein–Barrin virusta vastaan.

Vuonna 2001 markkinoille tuli gansikloviirin suun kautta otettava valiniestri, valgansikloviiri,

jolla saavutetaan suun kautta riittävä hyötyosuus sekä CMV-infektion estossa että suurempina annoksina CMV-infektion hoidossa (5,6). Valgansikloviiria käytetään laajalti elinsiirroissa CMV-infektion estoon. Siirrettävän elimen ja serologisen riskiryhmän mukaan estolääkitystä suositellaan käytettäväksi 3–6 kuukauden ajan, mutta esimerkiksi keuhkojen siirroissa pidempi profylaksi saattaa vähentää vaikeiden infektioiden määrää (7,8).

Tavallisimmat (val)gansikloviiriin liittyvät haittavaikutukset ovat leukopenia, trombotopenia, anemia ja vatsavaivat. Leukopenia on ajoittain niin vaikeaa, että valkosolukasvutekijöiden käytöstä huolimatta esimerkiksi estolääkityksen käyttö joudutaan keskeyttämään. Lääkkeen annosta täytyy muokata munuaisten toiminnan mukaan (**TAULUKKO**). Aiemmin valgansikloviirin käyttöä rajoittivat kallis hinta ja korvattavuuden puute, mutta geneeristen val-

TAULUKKO. CMV-infektion hoitoon tai estoon käytössä olevat lääkkeet, käyttöaiheet, annokset ja tavallisimmat haittavaikutukset.

Lääke	Käyttöaihe	Annos	Tavallisimmat haitta- vaikutukset	Huomioitavaa
Gansikloviiri	CMV-infektion hoito	5 mg/kg x 2 i.v.	Leukopenia (neutropenia), trombosytopenia, anemia, vatsavaivat (ripuli)	Annoksen muokkaus munuais- ten toiminnan mukaan
Valgansik- loviiri	CMV-infektion esto CMV-infektion hoito	900 mg x 1 p.o. 900 mg x 2 p.o.	Ks. yllä	Ks. yllä
Foskarneetti	CMV-infektion hoito	60–90 mg/kg x 2 i.v.	Munuaistoksisuus, elekt- rolyyttihäiriöt (K, Ca, Pi, Mg)	Annoksen muokkaus munuais- ten toiminnan mukaan, päivit- täinen elektrolyyttien seuranta, kallis hoito
Sidofoviiri	CMV-infektion hoito	5 mg/kg i.v. kerran viikossa	Munuaistoksisuus, neut- ropenia	Edeltävä nesteytys ja probene- sidi munuaisvaurion ehkäisemi- seksi, käyttöä ei suositella hait- tojen ja huonon tehon vuoksi
Letermoviiri	CMV-infektion esto	480 mg x 1 p.o. (tai i.v.); tai 240 mg x 1 p.o. (tai i.v.), jos käytetään yhdessä siklosporiinin kanssa	Pahoinvointi, haittavaiku- tukset vähäisiä	Runsaasti yhteisvaikutuksia, esim. takrolimuusin ja siklospo- riinin pitoisuus suurenee hoidon aikana, erittäin kallis hinta
Maribaviiri	Vaikeahoitoisen CMV-infektion hoito	400 mg x 2 p.o.	Makuaistin häiriöt	Runsaasti yhteisvaikutuksia, esim. takrolimuusin ja siklospo- riinin pitoisuus suurenee hoidon aikana, erittäin kallis hinta

i.v. = laskimoon; p.o. = suun kautta

misteiden myötä hinta on pienentynyt aiem-
masta merkittävästi.

Valgansikloviiri tehoaa hyvin myös oireisten CMV-infektioiden hoitoon, ja nykyään valtaosa CMV-infektioista voidaan hoitaa suun kaut-
ta otettavalla lääkityksellä polikliinisesti (6). Suonensisäistä lääkemuotoa suositellaan aino-
astaan henkeä uhkaavien infektioiden hoitoon ja tilanteisiin, joissa lääkkeen ottaminen suun
kautta ei ole mahdollista tai sen imeytyminen esimerkiksi rajun gastroenteriitin vuoksi on
epävarmaa (7).

**Foskarneetti, sidofoviiri ja CMV-immu-
noglobuliini.** Muita CMV-infektioon tehoavia
viruslääkkeitä ovat parenteraalisesti käytettävät
foskarneetti ja sidofoviiri (**TAULUKKO**). Ne ovat
merkittävästi munuaistoksisia, minkä vuoksi
esimerkiksi munuaisensiirron jälkeen käyttöä
pyritään välttämään. Foskarneetti on aiemmin
tullut kyseeseen toisen linjan lääkkeenä CMV-
infektioissa, joihin (val)gansikloviiri ei tehoa
tai joissa sen käyttö ei leukopenian vuoksi ole
ollut mahdollista. Foskarneetin etuna on, että
se ei aiheuta leukopeniaa, minkä vuoksi kan-

tasolusiirron jälkeisten CMV-infektioiden hoi-
dossa sitä on käytetty laajemminkin. Sen käyttö
vaatii kuitenkin tiheää laboratorioseurantaa ja
on käytännössä melko työlästä sekä kallista.

Hankalan käytettävyyden, toksisuuden
ja keskinkertaisen tehon vuoksi sidofoviirin
käyttö CMV-infektioiden hoidossa on ollut
vähäistä (7). Sekä foskarneetin että sidofovi-
rin saatavuudessa on ollut ajoittaisia ongelmia.
CMV-hyperimmunoglobuliinia on myös käy-
tetty sekä CMV-infektion estossa että infektion
hoidossa. Sen tehosta lisähoitona ei ole kun-
nollista tieteellistä näyttöä, lisäksi saatavuus ja
kallis hinta rajoittavat käyttöä (7).

Resistentti tai vaikeahoitoinen CMV- infektio

Säännöllinen seuranta ja estolääkityksenä
käytettävä valgansikloviiri ovat pienentäneet
CMV:n aiheuttamaa sairastavuutta ja kuollei-
suutta elinsiirtojen jälkeen, ja potilaista valta-
osan infektiot hoituvat hyvin valgansikloviiril-
la. CMV-infektioihin liittyy kuitenkin edelleen

muutamia ongelmakohtia, joihin aiemmin käytössä olleet lääkkeet eivät täysin pysty vastaamaan. Kuuden kuukauden estolääkityksestä huolimatta riskiryhmän (seronegatiiviset siirteen saajat, seroposiitivinen luovuttaja, D+/R-) potilaista iso osa, jopa yli 40–60 % saa myöhäisen primaari-infektion estolääkityksen päättymisen jälkeen (8,9). Lisäksi hoidetun infektion jälkeen kolmasosa potilaista saa uusintainfektion, joka useimmiten on oireeton ja paljastuu vain viruksen seurannalla (10).

Osalle potilaista kehittyntä CMV-infektioita ei saada hoidetuksi valgansikloviirilla riittävän tehokkaasti, vaan merkittävä viremia jatkuu viikkojen ajan hoidosta huolimatta. Mikäli viremia ei ala merkittävästi vähentyä kahden viikon asianmukaisella viruslääkehoidolla, määritellään CMV-infektio vaikeahoitaiseksi (refraktoriseksi) (11). Kyse on tavallisimmin siitä, että immunosuppression vaikutuksesta elimistön oma immuunivaste ei tue riittävästi infektion hallintaa, jolloin hoidon yhteydessä kannattaa mahdollisuuksien mukaan hieman keventää immunosuppressiota (tavallisimmin pienentää mykofenolaattiannosta).

Varsinainen resistenssi gansikloviirille on harvinaista, ja sitä arvioidaan olevan vain noin 1–2 %:lla potilaista (7). CMV ei koskaan ole luontaisesti resistentti gansikloviirille, eikä resistentti virus leviä ihmisestä toiseen, vaan resistenssin kehittyminen vaatii aina edeltävän useiden viikkojen tai kuukausien altistumisen (val)gansikloviirille ja resistenssin kehittymisen viruksen mutaatioiden kautta. Niinpä riskiryhmässä resistenssin kehittymisen kannalta ovatkin D+/R-ryhmän potilaat, jotka saavat pitkän estolääkityksen, sekä etenkin keuhkonsiirtopotilaat voimakkaamman immunosuppression vuoksi (12). Resistenssin aiheuttamat mutaatiot ovat tavallisimmin viruksen *UL97*-geenissä (fosforylaasikinaasi, jota tarvitaan gansikloviirin aktivoinnissa) tai *UL54*-geenissä (DNA-polymeraasi, joka on lääkkeiden vaikutuskohta). Tavallisimmat resistenssimutaatiot voidaan tutkia genotyyppityksen avulla, joskin näiden vastausten saaminen kestää käytetyn menetelmän vuoksi ja logistisista syistä (näytteet lähetetään ulkomaille) usein melko kauan kliinistä käyttöä ajatellen.

Vaikeahoitoisen infektion tai gansikloviiriresistenssin lisäksi ajoittain tulee eteen tilanteita, joissa CMV-viremian hoito vaatisi pitkän valgansikloviirilääkityksen, mutta sen käyttö ei ole mahdollista leukopenian vuoksi. Näissä tilanteissa voidaan harkita käytettäväksi uusia CMV-lääkkeitä.

Uudet käytössä olevat CMV-lääkkeet

Letermoviiri estää CMV:n DNA:n terminaalikompleksin toimintaa, jota tarvitaan muodostuvien uusien virusten DNA:n pilkkoutumisessa ja pakkautumisessa (**KUVA**). Letermoviiri on saatavilla sekä tablettina että suonensisäisesti käytettävänä (**TAULUKKO**). Letermoviiri on suunniteltu CMV-infektion estolääkkeeksi. Koska se vaikuttaa varsin myöhään viruksen muodostumisessa ja sallii viruksen DNA:n luennan, on ajateltu, että sen teho jo kehittyneen infektion hoidossa jää rajalliseksi ja riski resistenttien kantojen kehittymiselle on suuri. Letermoviiri ei aiheuta leukopeniaa, ja siksi sitä tutkittiin ensimmäisenä kantasolusiirtopotilaiden hoidossa. Se sai myyntiluvan vuonna 2017 CMV-infektion estoon kantasolusiirron jälkeen ja vuonna 2023 D+/R--potilaiden CMV-infektion estoon munuaisensiirron jälkeen.

Munuaisensiirtopotilaiden osalta letermoviiri oli yhtä tehokas kuin valgansikloviiri CMV-infektion estossa mutta aiheutti selvästi vähemmän leukopeniaa (13). Letermoviirin haittavaikutukset ovat vähäisiä. Yhteisvaikutuksen vuoksi annos on 240 mg x 1, mikäli immunosuppressiona on käytössä siklosporiini, ja 480 mg x 1, mikäli käytössä on takrolimuusi. Yhteisvaikutus vaikuttaa myös toisinpäin, ja letermoviiri suurentaa esimerkiksi takrolimuusin pitoisuuksia veressä. Letermoviirilla on monimuotoinen yhteisvaikutuspotentiaali ja myös runsaasti muita yhteisvaikutuksia, jotka tulee ottaa huomioon hoitoa suunniteltaessa.

Vaikka letermoviirin käyttöaihe on CMV-infektion estossa, on sitä kuitenkin käytetty jonkin verran myös CMV-infektion hoidossa. Omien kokemustemme perusteella letermoviiri toimii kohtalaisen hyvin myös vaikeahoitoisen tai lääkeresistentin CMV-infektion hoidossa

(14,15). Hoidon onnistumisen mahdollisuudet ovat paremmat, jos viruksen kopiomäärä veressä on alun perin pieni. Hoidon jälkeen uusintainfektioiden riski on suuri.

Letermoviiri olisi todennäköisesti elinsiirron saaneille valgansikloviiria parempi CMV-infektioiden estolääke (ei aiheuta leukopeniaa), mutta toistaiseksi kallis hinta rajoittaa sen käytön sellaisiin tilanteisiin, joissa potilaalla on vaikeuksia sietää valgansikloviiria ja profylaksin jatkaminen arvioidaan edelleen välttämättömäksi suuren infektioriskin vuoksi. Letermoviiria voidaan käyttää CMV-infektion hoidossa myös virallisen käyttöaiheen ulkopuolella, mutta kehittyvän resistenssin riski on huomioitava. Myös letermoviirin yhdistämistä gansikloviiriin CMV-infektion hoidossa on kokeiltu.

Maribaviiri on suun kautta otettava CMV:n UL97-proteiinikinaasin estäjä ([KUVA](#)). UL97:lla on lukuisia tehtäviä viruksen elinkaarissa, esimerkiksi DNA-replikaatiossa ja kapsidin muodostuksessa. Maribaviiria tutkittiin CMV-infektion estolääkkeenä jo 2000-luvun alussa, mutta isoissa tutkimuksissa sen teho osoittautui pettymykseksi (16), todennäköisesti liian pienen käytetyn annoksen vuoksi (100 mg x 2). Pian kuitenkin havaittiin, että suuremmilla annoksilla (400–800 mg x 2) saatiin hyviä hoitovasteita vaikeahoitoisissa infektioissa, ja lääkettä alettiin tutkia uudella annoksella ja uudella käyttöaiheella. Kolmannen vaiheen tutkimuksissa, joissa hoidettiin vaikeahoitoista tai gansikloviiriresistenttiä CMV-infektiota sairastaneita elinsiirron tai kantasolusiirron saaneita, maribaviiri osoittautui tehokkaammaksi kuin vanhat lääkkeet, ja sen käyttöön liittyi vähemmän haittavaikutuksia kuin gansikloviirin (leukopenia) taikka foskarneetin tai sifodoviirin (munuaistoksisuus) käytöllä (17).

Maribaviiri sai myyntiluvan EU-alueella vuonna 2022 vaikeahoitoisen tai resistentin CMV-infektion hoitoon annoksella 400 mg x 2 suun kautta ([TAULUKKO](#)). Toistaiseksi julkaisuissa tutkimuksissa maribaviirinkaan teho ei ole ollut ihan optimaalinen vaikeahoitoisissa CMV-infektioissa, sillä kahdeksan viikon hoidon jälkeen vain 56 %:lla potilaista viremia oli saatu pysymään negatiivisena (vs 24 % verrokiryhmässä) (17). Maribaviirin haittavai-

Ydinasiat

- ▶ Sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamat infektiot ovat yleisiä elinsiirtopotilailla.
- ▶ Suurin osa infektioista voidaan estää tai hoitaa tehokkaasti valgansikloviirilla.
- ▶ Vaikeahoitoisen CMV-infektion uutena hoitovaihtoehtona on käytössä maribaviiri, ja CMV-infektion estossa uutena vaihtoehtona on letermoviiri.
- ▶ Kallis hinta rajoittaa näiden uusien lääkkeiden käyttöä.

kutukset ovat vähäisiä, makuaistin häiriöt ovat tavallisin haittavaikutus. CYP3A:ta indusoiden tai estävien lääkevalmisteiden odotetaan vaikuttavan maribaviiriin puhdistumaan, mikä tulee huomioida monia lääkkeitä, esimerkiksi samanaikaista muuta mikrobilääkitystä (etenkin sienilääkkeitä) käytettäessä. Maribaviirilla on yhteisvaikutus immunosuppressiossa käytettävien kalsineuriinin estäjien (takrolimuusi) kanssa, minkä vuoksi takrolimuusin pitoisuus veressä suurenee maribaviirihoidon aikana. Lääkkeen käyttöä rajoittaa nykyään sen kallis hinta.

Maribaviiri tulee kyseeseen elinsiirtopotilaiden CMV-infektion hoitona, jos valgansikloviirilla tai gansikloviirilla ei saada riittävää tehoa useiden viikkojen hoidon jälkeen, jos on todettu gansikloviirille resistentti CMV-infektio tai jos riittävän pitkä (val)gansikloviirihoito ei haittavaikutusten (tavallisimmin leukopenian) vuoksi ole mahdollinen. Maribaviiria ei voida käyttää yhdessä gansikloviirin kanssa CMV-infektion hoidossa, sillä maribaviiri estää CMV:n UL97-proteiinikinaasia, jota tarvitaan (val)gansikloviirin muuntamiseksi aktiiviseksi lääkeaineeksi.

Mitä uutta tulevaisuudessa CMV:n hoitoon?

Virusspesifiset T-soluvalmisteet. Vaikeahoitoisen tai gansikloviirille resistentin CMV-infektion hoitoon on jo vuosia sitten kokeellisesti käytetty myös CMV-spesifisiä T-soluvalmistei-

ta (18). CMV-spesifisten T-solujen eristys (elävää) kudosta tai elinluovuttajasta tai siirteen saajasta, ex vivo -stimulaatio ja kasvatus lääkevalmistekseen on kuitenkin erittäin työlästä, kallista ja melko hidasta. Nykyiset teknologiat ovat kuitenkin mahdollistaneet käytännöllisempänä vaihtoehtona niin sanotusti varaston hyllyltä saatavat kolmannen osapuolen T-soluista tehdyt valmisteet, ja tällaisia kaupallisia valmisteita tutkitaankin jo loppuvaiheen kliinisissä tutkimuksissa kantasolusiirron saaneiden hoidossa (19). Valmisteilla saattaa olla virusspesifinen immunitaetti samanaikaisesti useita eri viruksia vastaan (esimerkiksi CMV, EBV, BK-virus, adenovirus). Toistaiseksi kallis hinta ja näiden valmisteiden vaatima erittäin monimutkainen teknologia rajoittavat kliinisiä sovelluksia.

CMV-rokotetta on kehitetty jo 1970-luvulta alkaen, mutta toistaiseksi tulokset ovat jääneet melko laihoiksi, eikä yhtään rokotetta ole tullut kliiniseen käyttöön elinsiirron saaneiden hoitoon. Seronegatiivisten elinsiirtopotilaiden ohella rokotusten kannalta isompi kohderyhmä ovat seronegatiiviset fertiili-ikäiset naiset, sillä raskaudenaikainen CMV-infektio on mahdollinen kehitysvammaisuuden aiheuttaja etenkin kehittyvissä maissa. Useita erilaisia ja eri tekniikoihin perustuvia CMV-rokotteita on annettu kliinisissä tutkimuksissa sekä nuorille naisille että elinsiirtopotilaille. Niiden teho on kuitenkin jäänyt vaillinaiseksi, ja elinsiirtopotilaiden osalta rokotteiden kehittäminen on pysäytetty ennen varsinaisia kolmannen vaiheen tutkimuksia (20,21). Uudet tekniikat mRNA-rokotteiden valmistamisessa luovat toivoa myös CMV-rokotteiden osalta. Muidenkin rokotetyyppien

kliinisiä tutkimuksia on käynnissä, mutta toistaiseksi niillä on pääasiassa rokotettu vain terveitä tai kantasolusiirron saaneita potilaita.

Lopuksi

Suurimman osan elinsiirtopotilaista CMV-infektioiden estossa ja hoidossa valgansikloviiri tehoaa hyvin. Vaikeisiin tapauksiin on nykyään käytettävissä hyvät vaihtoehdot CMV-infektion estoon (letermoviiri) tai hoitoon (maribaviiri), joskin kallis hinta rajoittaa molempien käyttöä. Lähivuosina saamme varmasti lisäkokenemuksia molempien lääkkeiden optimaalisesta käytöstä ja niiden käytännön käyttöaiheet tarkentuvat. Myös hoitosuosituksen päivittäminen on vielä kesken. CMV:n hoito työllistää elinsiirtopotilaita hoitavia lääkäreitä sekä aiheuttaa merkittäviä kustannuksia lääkitysten ja monitoroinnin muodossa. CMV-infektion mahdollisuus tulisi aina pitää mielessä elinsiirtopotilaiden hoidossa. Onneksi vakavat infektiot tai kuolemat ovat nykykehityksen myötä käyneet harvinaisiksi. ■

ILKKA HELANTERÄ, dosentti, osastonylilääkäri
HUS Vatsakeskus, elinsiirto- ja maksakirurgia

JUSSI TIKKANEN, dosentti, osastonylilääkäri
HUS Sydän- ja keuhkokeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Ilkka Helanterä: Apuraha (MSD, Hansa Biopharma), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sandoz, Hansa Biopharma, MSD, Takeda, Astellas, Astra Zeneca), luottamustoimet (Scandiatransplant, edustajisto), hankkeet (Transplant Therapeutics Consortium, The Transplantation Society CMV Consensus Guidelines Group)

Jussi Tikkanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Takeda Oy, Astellas Pharma, Novartis)

KIRJALLISUUTTA

1. Helanterä I, Schachtner T, Hinrichs C, ym. Current characteristics and outcome of cytomegalovirus infections after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2014;16:568–77.
2. Mannonen L, Loginov R, Helanterä I, ym. Comparison of two quantitative real-time CMV-PCR tests calibrated against the 1st WHO international standard for viral load monitoring of renal transplant patients. *J Med Virol* 2014;86:576–84.
3. Kawashima M, Ma J, Huszti E, ym. Association between cytomegalovirus viremia and long-term outcomes in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2024;24:1057–69.
4. Helanterä I, Egli A, Koskinen P, ym. Viral impact on long-term kidney graft function. *Inf Dis Clin N Am* 2010;24:339–71.
5. Paya C, Humar A, Dominquez E, ym. Association between cytomegalovirus viremia and long-term outcomes in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:611–20.
6. Åsberg A, Humar A, Jardine AG, ym. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:1205–13.
7. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, ym. The Third International Consensus Guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2018;102:900–31.
8. Herrera S, Khan B, Singer LG, ym. Extending cytomegalovirus prophylaxis in high-risk (D+/R-) lung transplant recipients from 6 to 9 months reduces cytomegalovirus disease: a retrospective study. *Transpl Infect Dis*, 2020;22:e13277.
9. Rähkä J, Ortiz F, Mannonen L, ym. The burden of cytomegalovirus infection remains high in high-risk kidney transplant recipients despite six-month valganciclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis*, 2021;23:e13577. DOI: 10.1111/tid.13577.
10. Helanterä I, Lautenschlager I, Koskinen P. The risk of cytomegalovirus recurrence after kidney transplantation. *Transplant Int* 2011;24:1170–8.
11. Khawaja F, Spallone A, Kotton CN, ym. Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium. *Clin Microbiol Infect* 2023;29:44–50.
12. Heliövaara E, Husain S, Martinu T, ym. Drug-resistant cytomegalovirus infection after lung transplantation: Incidence, characteristics, and clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1268–74.
13. Limaye AP, Budde K, Humar A, ym. Letermovir vs valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus in high-risk kidney transplant recipients: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:33–42.
14. Ortiz F, Lempinen M, Aaltonen S, ym. Letermovir treatment for CMV infection in kidney and pancreas transplantation: a valuable option for complicated cases. *Clin Transplant*, julkaistu verkossa 7.12.2021. DOI:10.1111/ctr.14537.
15. Phoompoung P, Herrera S, Tikkanen J, ym. Letermovir as salvage therapy for cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Transplantation* 2020;104:404–9.
16. Winston DJ, Saliba F, Blumberg E, ym. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. *Am J Transplant* 2012;12:3021–30.
17. Avery RK, Alain S, Alexander BD, ym. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2022;75:690–701.
18. Brestrich G, Zwinger S, Fischer A, ym. Adoptive T-cell therapy of a lung transplanted patient with severe CMV disease and resistance to antiviral therapy. *Am J Transplant* 2009;9:1679–84.
19. Tzannou I, Papadopoulou A, Naik S, ym. Off-the-shelf virus-specific T cells to treat BK virus, human herpesvirus 6, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2017;35:3547–57.
20. Griffiths PD, Stanton A, McCarrell E, ym. Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a phase 2 randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:1256–63.
21. Vincenti F, Budde C, Merville P, ym. 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;18:2945–54.
22. Walti CS, Khanna N, Avery RK, ym. New treatment options for refractory/resistant CMV infection. *Transpl Int* 2023;36:11785.