

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Tsütomegaloviirus- ja adenoviirusinfektsiooni ennetav ravi ja ravi tsidofoviiriga
Taotluse number	1560
Kuupäev	2023

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing taotleb uue teenuse “allogeenise vereloome tüvirakkude siirdamise järgse adenoviirusinfektsiooni ja refraktaarse tsütomegaloviirusinfektsiooni ennetava ravi ja ravi tsidofoviiriga“ lisamist loetellu.

Allogeeniset vereloome tüvirakkude siirdamist (*edaspidi HSCT*) kasutatakse mitmete haiguste raviks (teatud hematoloogilised kasvaja, kaasasündinud ainevahetushäired, immuunpuudulikkuse ja lüüüdüpuudulikkuse sündroomid). Infektsioonid, mis võivad tekkida HSCT järgselt, on tõsiseks komplikatsiooniks patsientidele (1).

Tsütomegaloviirus (CMV) on levinud herpesviirus, mis on immuunpuudulikkusega patsientide, näiteks HSCT järgselt oluline haigestumuse ja suremuse põhjus (2–5). CMV on tsütopatoogeenne viirus, mis suudab lüüüdi müeloidsetes eellasrakkudes jääda latentseks ja reaktivatsiooni korral paljuneda (6). Pärast HSCT-d on kõige sagedamini haaratud seedetrakt ja kopsud ning harvem kesknärvisüsteem. Kesknärvisüsteemi haardatus hõlmab peamiselt isoleeritud entsefaliiti, kuid võib esineda ka meningiiti, ventrikuliiti, ajukahjustust, polüradikulomüeliiti ja põikmüeliiti. CMV entsefaliit on suhteliselt hiline komplikatsioon pärast HSCT-d, mis tekitab tavaliselt nelja kuu jooksul pärast siirdamist (5).

Praegused ennetusstrateegiad, mida kasutatakse vireemia alguses (viirusevastased ained nagu *gantsikloviir* või *foskarnet*), on edukalt langetanud organite haiguste esinemissagedust 3–6%-ni esimese kolme kuu jooksul pärast HSCT-d. Kuid need ravimeetodid on toksilised, tekitab viiruseresistentsust ja tekkiv CMV kopsupõletik võib olla surmaga lõppev haigus (3). Letermoviir on heaks kiidetud CMV profülaktikaks pärast HSCT-d FDA (*Food and Drug Administration*) poolt, kuid ei ole heaks kiidetud ravimiresistentse CMV raviks. Siiani ei ole läbi viidud kontrollitud randomiseeritud topeltpimedaid uuringuid, milles oleks võrdlevalt uuritud viirusevastaste ainete ohutust ja efektiivsust CMV-nakkusega patsientidel (5).

Adenoviiruse (AdV) infektsioone esineb sagedamini HSCT järgselt, kuna siirdamisel kasutatakse immunosupressiivset ravi (7). Infektsiooni tekkimine on seotud siirdamisjärgses perioodis väga kõrge suremusega (kõikidest sümptomaatilistest patsientidest 26%, pneumoonia korral 50% ja dissemineerunud haiguse korral 80%). HSCT retsipientidel võib AdV põhjustada mitmesuguseid haigusi, sealhulgas ülemiste ja/või alumiste hingamisteede infektsioone, silma- ja seedetrakti haigusi, hepatiiti ja tsüstiiti. Hingamisteede haigused hõlmavad kergeid ülemiste hingamisteede haiguseid kuni raske kopsupõletikuni. Keratokonjunktiviit hõlmab mitmesuguseid haigusi nagu konjunktiviit, farüngo-konjunktivaalne palavik. Seedetrakti haigused varieeruvad kergest kõhulahtisusest kuni hemorraagilise koliidini (8). Immunokompetentsete inimeste seas on

infektsioon sageli asümptomaatiline või kergelt sümptomaatiline, kuid immuunsuse vähenemise taustal võib viirus uuesti aktiveeruda, paljuneda ja põhjustada AdV haigust (5).

Kuigi praegu puuduvad AdV-nakkuste jaoks heakskiidetud spetsiifilised viirusevastased ravimid, on tsidofoviir enimkasutatav aine (5). Toksilisuse tõttu ei ole tsidofoviir endiselt ideaalne, kuid ennetava ravina kasutamisel on see suhteliselt ohutu valik immuunsüsteemi taastumiseni. Lisaks medikamentoosle ravile on tsütolüütilise T-raku-immunoteraapia paljulubav ja tõhus meetod. Kuid kahjuks pole see võimalus kõigile keskustele kättesaadav (1).

1.2. Taotletav teenus

Tsidofoviiri on kasutatud adeno-, polüoom- ja tsütomegaloviiruse infektsioonide raviks kõrge riskiga allogeensetel HCT retsipientidel (9). Tsidofoviir on kolmanda valiku ravim, kuna see on nefrotoksiline ning võib põhjustada silmahaiguseid (uveiit, võrkkesta irdumine ja krooniline silma hüpotensioon) ning lisaks on toksiline ka seedetraktile (6,10). Allogeense HSCT järgselt täiskasvanud retsipientidel tsidofoviiriga seotud nefrotoksilisuse esinemissagedus on 25–33% (9).

Tsidofoviiri tuleb manustada intravenoosselt 5 mg/kg iga 1–2 nädala tagant või 1 mg/kg 3 korda nädalas (8). Selle kasutamine **on piiratud** märkimisväärse nefrotoksilisuse tõttu, mis põhjustab neerude tubulaarseid kahjustusi. Manustades tsidofoviiri koos soolalahuse ja probenetsiidiga, saab vähendada ravimi eritumist neerude kaudu, langetades sellega nefrotoksilisust (8,10). 2 grammi probenetsiidi tuleb manustada 3 tundi enne ja 1 gramm 2 ja 8 tundi pärast tsidofoviiri manustamist (8).

Tsidofoviir võib põhjustada ka luuüdi supressiooni. Tsidofoviiri kasutamist võib kaaluda resistentsete CMV-nakkuste ravis, kui muud ravimivõimalused pole saadaval (10). Nefrotoksilisuse ohu tõttu on ülioluline kasutada seda ravi ainult nendel patsientidel, kes tõenäoliselt ilma ravita ei parane. Kuigi enamik ravitud patsiente reageerib ravile hästi, on mõnel haigus progresseeruv ja sageli surmaga lõppev (8).

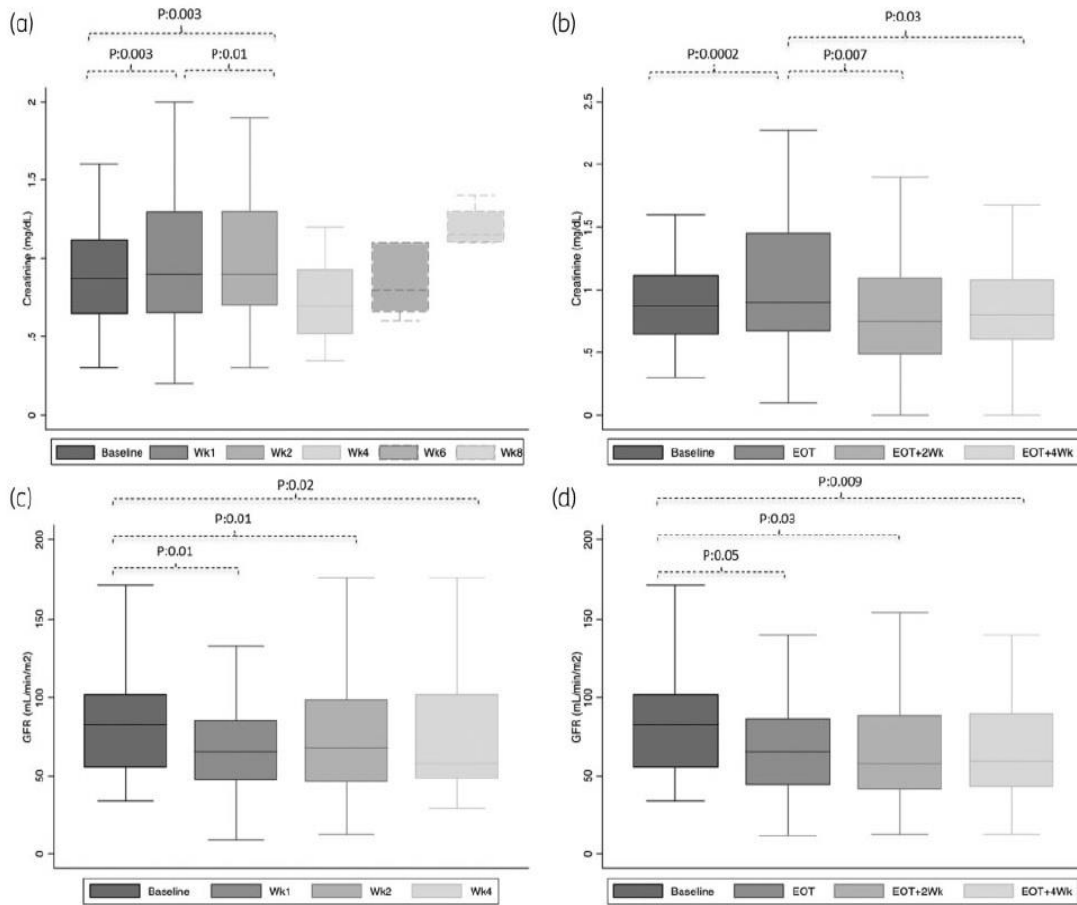
Tsidofoviiri poolväärtusaeg plasmas on 2,4–3,2 tundi, kuid sellel on väga pikk intratsellulaarne poolväärtusaeg (>24 tundi), mis võimaldab harvemast manustamist (iga 1–2 nädala järel). Tsidofoviir eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel (11).

Siiski täiendavad uuringud on vajalikud sobivamate ravimeetodite ja randomiseeritud kontrollandmete väljatöötamiseks, et paremini mõista, keda kõige paremini ravida, millal ja kui kaua ravida (8).

Kõige sagedasemad tsidofoviiriraviga seotud kõrvaltoimed on: neutropeenia, peavalu, iriit, uveiit, silma hüpotoonia, düspnoe, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, juuste väljalangemine, lööve, proteiinuuria ja vere kreatiniinisalduse suurenemine (12).

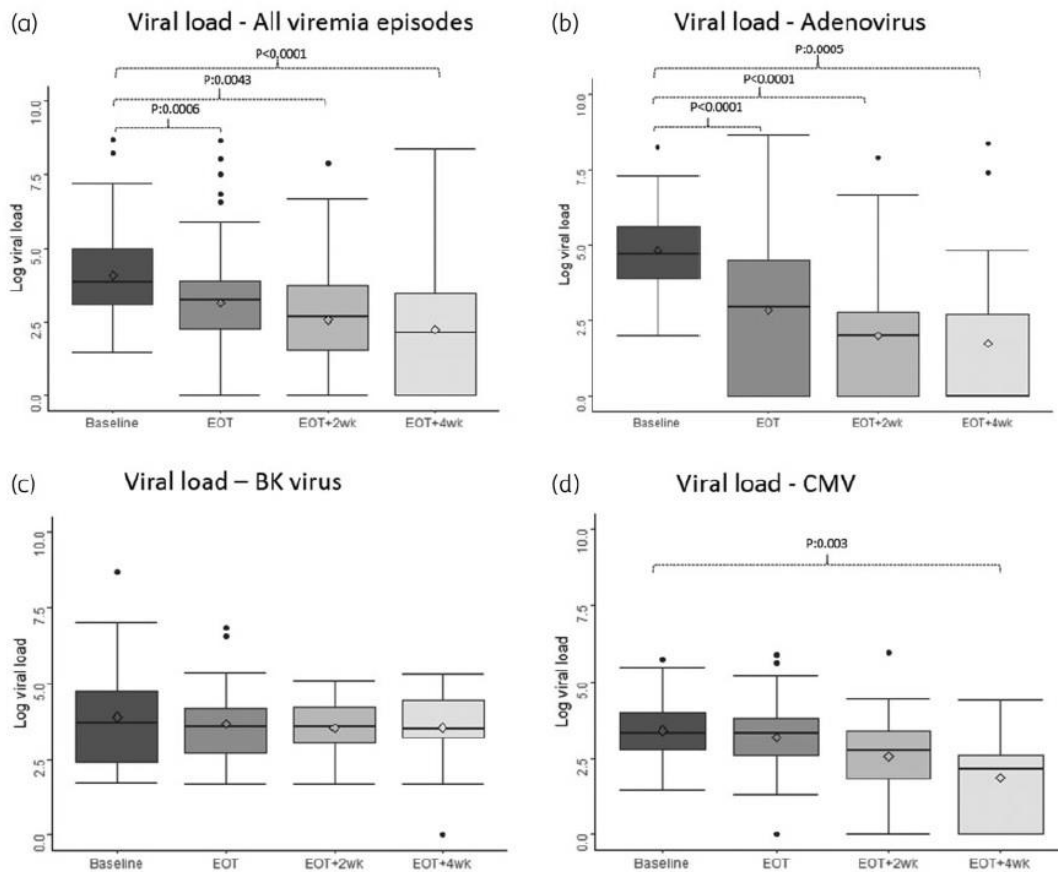
Retrospektiivsesse mitmekeskuselisse rahvusvahelisse kohortuuringusse oli kaasatud 165 täiskasvanud allogeenset HSCT retsipienti. Tsidofoviiri manustati 5 mg/kg üks kord nädalas (n=115; 69,7%), 1 mg/kg üks kord nädalas (n=18; 10,9%), 3 mg/kg kord nädalas (n=12; 7,3%) või 1 mg/kg kolm korda nädalas (n=11; 6,7%). Tsidofoviiri manustati AdV, CMV ja BK viirusinfektsiooni korral vastavalt 75 (45,5%), 64 (38,8%) ja 51 (30,9%) patsiendile. Täiskasvanute keskmine vanus oli 50 aastat ning 66 patsientidest (40%) olid naised. Tsidofoviiri manustamist alustati keskmiselt 91 päeva pärast HSCT-d. Peaaegu üks kolmandik patsientidest (n=53; 32%) said tsidofoviiri kauem kui 4 nädalat. Annuse muutmine oli vajalik 40 (24,2%) patsiendil. Probenetsiidi manustati samaaegselt tsidofoviiriga 147 (89,1%) patsiendile (9).

Joonis 1. Neerufunktsiooni muutused tsidofoviirravi ajal. (a) kreatiniin seerumis algtaseme ja tsidofoviiri manustamise 8. nädala vahel; (b) kreatiniin seerumis algtasemel, ravi lõpus (*end of treatment=EOT*) ja 2–4 nädala jooksul pärast tsidofoviiri manustamise lõppu; (c) eGFR väärtused algtaseme ja tsidofoviiri manustamise 4. nädala vahel; ja (d) eGFR väärtused algtasemel, EOT ja 2–4 nädalat pärast tsidofoviiri manustamise lõppu. Välja toodud on ainult olulised *P*-väärtused (9).



Ainult 7-1 (6,5%) patsiendil oli ravi lõpus eGFR <30 mL/min/m² ja ükski patsient ei vajanud hemodialüüsi. 40-l patsiendist 158-st tekkis äge neerukahjustus (*acute kidney injury, AKI*). 4 nädalat pärast tsidofoviiri ravi lõpetamist 40-st AKI-ga patsientidest ainult 17 (42,5%) patsiendi neerufunktsiooni kohta olid andmed. Nendest 17 patsiendist oli 12-1 (70,6%) neerufunktsiooni häire 4 nädalat pärast tsidofoviirravi katkestamist. Patsientidel, kellel ei tekkinud tsidofoviirravi lõppus AKI, olid kogu ravikuuri jooksul stabiilsed neerufunktsiooni näitajad. Seevastu patsientidel, kellel tekkis AKI, tõusis oluliselt kreatiniinisaldus ja/või eGFR langus juba 1 nädal pärast tsidofoviirravi alustamist. Varajane neerufunktsiooni kahjustus pärast tsidofoviirravi alustamist võib olla hoiatuseks AKI võimaliku arengust ja vajadusest hoolikalt jälgida neerufunktsiooni (9).

Joonis 2. Viiruse koormuse (log) väärtused algtasemel (esimene tsidofoviiri annus), EOT ja 2 ja 4 nädalat pärast EOT: a) kõik vireemia episoodid (N=128); (b) adenoviirus (N = 53); (c) BK viirus (N=22); ja (d) CMV vireemia episoodid (N 48) (9).



Uuringu andmed näitavad, et tsidofoviirravi on seotud pöörduva nefrotoksilisusega 25% HCT retsipientidel ja et patsientide hoolikas valimine vastavalt vanusele ja kehakaalule ning neerufunktsiooni hoolikas jälgimine võivad toksilisust minimeerida. Patsientidel, kellel on pärast 1–2 nädalast tsidofoviiri manustamist ilmnenu märkimisväärne neerufunktsiooni häire, võib tekkida AKI, mis nõuab hoolikamat jälgimist (9).

Teises retrospektiivses analüüsis hinnati 45 patsienti, kellel raviti adenoviirust tsidofoviiriga (kokku 10 erinevat keskust). 16-l patsiendil oli kindel adenoviiruse haigus, 13-l tõenäoline haigus ja 16-l asümptomaatiline infektsioon. Kokku raviti 31 (69%) patsienti edukalt tsidofoviiriga, 10 patsienti ravi ebaõnnestus ja 4 patsienti surid muu põhjuse tõttu. Tsidofoviir ravi oli edukas 10-l AdV haigusega patsiendil, 10-l tõenäolise haigusega patsiendil ja 10-l asümptomaatilise infektsiooniga patsiendil. Üldine elulemus 28 päeva ja 6 kuud pärast tsidofoviirravi alustamist oli 76% ja 46%. Patsientidest 18-l tekkis tsidofoviiriga seotud toksilisus: 14-l tekkis nefrotoksilisus ja neljal muud tüüpi toksilisus. Uuringu põhjal järelitati, et tsidofoviir võib olla kasulik AdV vastu pärast HSCT-d, kuid on vaja teha täiendavaid uuringuid, et hinnata tsidofoviiri kasutamist AdV ravis. (13).

1.3. Alternatiiv

Intravenoosne *gantsükloviir* on soovitatav esmavaliku ravim raske, eluohtliku CMV-haiguse raviks või kui esineb probleem seedetraktist imendumise tõttu (11).

Brincidofoviir on suukaudne lipiididega konjugeeritud tsidofoviiri eelravim, mille biosaadavus ja tungimine tserebrospinaalvedelikku on võrreldes tsidofoviiriga parem, kuid selle kasutamist piirab praegu halb kättesaadavus mitmes riigis (5). *Brincidofoviir* on in vitro tõhusam adenoviiruse vastu ja sellel on väiksem toksilisus neerudele ja luuüdile kui tsidofoviiril. *Brincidofoviir* saab manustada üks kuni kaks korda nädalas. Edukat kliinilist vastust on täheldatud HSCT patsientide seas. *Brincidofoviiri* ei arendata enam adenoviiruse jaoks. Kui see on kliiniliselt kättesaadav, võib see olla optimaalne valik kliiniliselt oluliste adenoviirusnakkuste raviks, arvestades selle ohutusprofiili võrreldes tsidofoviiriga (8). Teadaolevalt ei ole ravim Eestis kättesaadav.

CMV-spetsiifiliste T-rakkude kasutamist viirusevastase profülaktikana pärast HSCT-d on uuritud ja dokumenteeritud juhtumiaruannetes ja I-II faasi uuringutes, kuid tehniliste väljakutsete tõttu seda lähenemisviisi ei rakendatud suuremas ulatuses, kuna see on seotud rakkude kloonimise raskustega. Adoptiivset immunoteraapiat ehk T-rakkude teraapiat on uuritud üle 2 aastakümne ja siiani on see näidanud märkimisväärset ohutust viirusega seotud haiguste ravis (5).

Alternatiiv on ka patsiendi monitoorimine CMV reaktivatsiooni suhtes.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Tsidofoviiri annuseks on 5mg/kg üks kord nädalas kahe nädala jooksul (8).

Tsidofoviiri manustatakse intravenooselt tunniajase infusioonina minimaalselt 4 korda aastas (statsionaarselt kui ambulatoorselt, sõltub patsiendi seisundist). Taotleja hindab potentsiaalseks ravivajaduseks igal aastal ligikaudu 12 patsienti. Tsidofoviiri hind (75mg/ml, 5ml N1), mis on saadud haigla apteegilt, on 1475 eurot+KM. Ühe aasta kohta maksaks 4 annustamist keskmise kehakaaluga (70kg) täiskasvanule 11800 eurot+KM e 12862 eurot haiglale.

Taotleja hindab, et teenus ise ei tingi ühegi teise teenuse lisandumist. Siiski mainitakse teadusartiklites, et enne tsidofoviirravi alustamist tuleks manustada probenetsiidi. Manustatakse 2 grammi 3 tundi enne ja 1 grammi 2 ja 8 tundi pärast tsidofoviiri manustamist (8).

Teenuste loetelus teenuse “Tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika, ennetav ravi ja ravi toimeainega gantsükloviir, 500 mg“ (kood 481R) maksumus on 34,88 eurot. Seda kasutatakse täiskasvanutel ja lastel alates sünnist ka CMV infektsiooni ennetamiseks pärast elundisiirdamist või keemiaravi ajal. Gantsükloviiri manustab arst või meditsiiniõde intravenooselt ning selleks kulub tavaliselt üks tund. Infusioonilahuse kontsentratsioon ei tohi ületada 10 mg/ml (14). Gantsükloviiri doos sõltub patsiendi kreatiniini näitajast. CMV haiguse ennetamise korral siirdatud retsipientidele manustatakse 5 mg/kg intravenooselt iga 12 tunni järel 7 kuni 14 päeva jooksul. Ühe patsiendi 14 päevane maksumus oleks 697,60 eurot.

Teenuste loetelus teenuse “Tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika, ennetav ravi ja ravi toimeainega valgantsükloviir, 450 mg“ (kood 482R) maksumus on 3,91 eurot. Valgantsükloviiri kasutatakse CMV infektsiooni profülaktikaks patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine ning ravimi võtmist tuleb alustada 10 päeva jooksul pärast siirdamist. Soovitatav annus on kaks

tabletti (450mg x 2) üks kord ööpäevas. Selle annuse võtmist tuleb jätkata kuni 100 päeva pärast siirdamist (15). Ühe täiskasvanu patsiendi kohta 100 päevane ravi maksaks 782 eurot.

Teenuste loetelus teenuse “Tsütomegaloviirusinfektsiooni ennetav ravi ja ravi foskarnetiga 6000 mg“ (kood 483R) maksumus on 267,05 eurot. Foskarnet on viirusvastane ravim, mida kasutatakse nakkuste raviks AIDS-iga patsientidel. Foskarneti manustatakse veeni infusioonina. Kui on paigaldatud tsentraalne veenitee, võib seda manustada selle kaudu. Iga infusioon kestab vähemalt 1 tund. Foskarneti kogus sõltub sellest, kui hea on neerude funktsioon ning sõltub ka patsiendi kehamassist. Tavaline induktsioonravi annus on 60 mg/kg kolm korda ööpäevas (iga 8 tunni järel) või 90 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas (iga 12 tunni järel) 2-3 nädala jooksul (16). Ühe täiskasvanu (70kg) 2 nädalane ravikuur maksaks 8011,50 eurot ja 3 nädalane ravikuur 11750,20 eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Hinnangud teistest riikidest puuduvad.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Tsidofoviiri ja gantsikloviiri võrdlus näitab, et tsidofoviiri aastane ravimkulu on kõrgem kui gantsikloviiril (12862 vs 697,60 eurot). Võrdlus valgantsikloviiriga näitab samuti tsidofoviiri kõrgemat ravimkulu (112862 vs 782 eurot) ning foskarneti võrdlus näitab, et tsidofoviiri aastane ravimkulu on samuti kõrgem (12862 vs 8011,50 eurot või 11750,20 eurot).

Kulukasulikkuse või kuluefektiivsuse kohta pole andmeid esitatud.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja poolt esitatud andmetel on Eestis esimest korda tsidofoviirravi osutatud rohkem kui 10 aastat tagasi ning vähemalt 3 isikule (Tartu Ülikooli Kliinikumis). Ravi tulemuste kohta informatsioon puudub. Ühe aasta jooksul taotluse järgi oleks Eestis 3 patsiendi, kes võiksid saada tsidofoviirravi ning teenuse osutamise kordade arv aastas kokku oleks minimaalselt 12 korda.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – väärkasutamine ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Tsidofoviiri kasutatakse adeno-, polüoom- ja tsütomegaloviiruse infektsioonide raviks kõrge riskiga allogeensetel HCT retsipientidel. Tsidofoviiri kõige tõsisemaks kõrvaltoimeks on nefrotoksilisus. Nefrotoksilisuse ohu tõttu on ülioluline kasutada seda ravi ainult nendel patsientidel, kes tõenäoliselt ilma ravita ei parane ning tuleb hoolega jälgida patsientide neerude

funktsioneerimist. Täiendavad tsidofoviiri ohutuse uuringud on vajalikud sobivamate ravimeetodite ja randomiseeritud kontrollandmete väljatöötamiseks.

4. Kokkuvõte Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgitustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Tsütomegaloviirus- ja adenoviirusinfektsiooni ennetav ravi ja ravi tsidofoviiriga	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing	
Teenuse alternatiivid	Muudele ravimitele allumatutel patsientidel alternatiivid puuduvad	
Kulutõhusus	Esitatud hinnangu kohaselt aastane kulu on 12862 ühe täiskasvanu patsiendi kohta.	
Omaosalus	n/a	
Vajadus	patsientide arv Eestis: taotluse kohaselt 3	Taotleja hinnangu kohaselt Eestis ravijuhtude arv ei tõuse, need patsiendid on niigi haiglas või ambulatoorsel ravil. Pole teada mitu patsienti hetkel kvalifitseeruks ravile.
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 12	
Teenuse piirhind	Tsidofoviir 375 mg/5 ml N1 Maksumus 1475 eurot +KM	
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. punktid 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu 12164 eurot võrreldes gantsikloviiri maksumusega iga patsiendi kohta	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse profülaktilist ravi tsidofoviiriga tsütomegaloviirus- ja adenoviirusinfektsiooni ennetavaks raviks ja raviks, kellel on teostatud allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine. Ravim vähendab CMV ja AdV infektsioonide teket, kuid nefrotoksilisuse tõttu on selle kasutamine piiratud.	

5. Kasutatud kirjandus

1. Lindemans CA, Leen AM, Boelens JJ. How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood*. 16. detsember 2010;116(25):5476–85.
2. Feuchtinger T, Opherk K, Bethge WA, Topp MS, Schuster FR, Weissinger EM, et al. Adoptive transfer of pp65-specific T cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation. *Blood*. 18. november 2010;116(20):4360–7.
3. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. märts 2016;3(3):e119-127.
4. Sassine J, Khawaja F, Shigle TL, Handy V, Foolad F, Aitken SL, et al. Refractory and Resistant Cytomegalovirus After Hematopoietic Cell Transplant in the Letermovir Primary Prophylaxis Era. *Clin Infect Dis*. 20. oktoober 2021;73(8):1346–54.
5. Lambert N, El Moussaoui M, Baron F, Maquet P, Darcis G. Virus-Specific T-Cell Therapy for Viral Infections of the Central Nervous System: A Review. *Viruses*. 6. juuli 2023;15(7):1510.
6. Karami S, Roshandel E, Ghaffari Nazari H, Hajifathali A, Tavakoli F, Parkhideh S. In-depth summary over cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Virusdisease*. september 2021;32(3):422–34.
7. Sedláček P, Petterson T, Robin M, Sivaprakasam P, Vainorius E, Brundage T, et al. Incidence of Adenovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Findings from the AdVance Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1. aprill 2019;25(4):810–8.
8. Al-Heeti OM, Cathro HP, Ison MG. Adenovirus Infection and Transplantation. *Transplantation*. 1. mai 2022;106(5):920–7.
9. Stern A, Alonso CD, Garcia-Vidal C, Cardozo C, Slavin M, Yong MK, et al. Safety and efficacy of intravenously administered cidofovir in adult haematopoietic cell transplant recipients: a retrospective multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 11. oktoober 2021;76(11):3020–8.
10. Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2021;13(3):123–40.
11. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Drugs*. 1. juuli 2018;78(11):1085–103.
12. Cidofovir (Vistide). Summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vistide-epar-product-information_en.pdf
13. Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, et al. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. märts 2003;31(6):481–6.

14. Gantsikloviir, 500 mg. Pakendi infoleht. 2020; Available at:
https://www.ravimiregister.ee/en/Data/Ravimiinfo/Ravimiinfo_37471.pdf
15. Valganciclovir Sandoz 450 mg. Pakendi infoleht. 2019; Available at:
https://www.ravimiregister.ee/Data/PIL/PIL_1622708.pdf
16. Foscarnet sodium Tillomed. Pakendi infoleht. 2022; Available at:
https://www.ravimiregister.ee/Data/PIL/PIL_1820607.pdf
17. Cidofovir. Scientific Discussion. 2005; Available at:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/vistide-epar-scientific-discussion_en.pdf