

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowych Konsultantów w dziedzinie: Transplantologii Klinicznej, Chorób Zakaźnych, Hematologii i Nefrologii dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii

Guidelines of the Polish Society of Transplantation, National Consultant's of Clinical Transplantology, Infectious Diseases, Haematology and Nephrology concerning prophylaxis and treatment of Cytomegalovirus infection

Słowo wstępne

Wirus cytomegalii (CMV) należy do najczęstszych patogenów infekcyjnych u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych oraz u osób z obniżoną odpornością w wyniku chemioterapii lub zakażenia HIV. Poprzez wywierane efekty bezpośrednie i pośrednie, wirus ma niekorzystny wpływ na przeżycie pacjentów, zwłaszcza biorców i przeszczepionych narządów. Infekcja CMV wymaga profilaktyki, szybkiej diagnostyki, monitorowania i leczenia.

Obecnie złotym standardem leczenia choroby CMV jest dożylna postać gancykłowiru. Wiele dyskusji budzi natomiast profilaktyka CMV, nie jest bowiem jednorodna, zależy od: populacji leczonych pacjentów, rodzaju przeszczepionego narządu, stanu serologicznego biorcy i dawcy, stosowanej immunosupresji. Brak też jednoznacznych wytycznych dotyczących optymalnego czasu stosowania farmakoterapii w profilaktyce CMV. Po jej zaprzestaniu często pojawia się późna infekcja CMV stąd wiele ośrodków transplantologicznych wydłuża profilaktykę do 6, 9 a nawet 12 miesięcy.

Dla opanowania problemu zakażenia CMV u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych oraz u osób z obniżoną odpornością w wyniku chemioterapii lub zakażenia HIV konieczne są skoordynowane działania mające na celu zmniejszenie liczby nowych zakażeń oraz zwiększenie możliwości i skuteczności terapii anti-CMV.

Wymaga to współpracy ze strony specjalistów: nefrologów, transplantologów, lekarzy chorób zakaźnych i hematologów.

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane przez grono ekspertów wywodzących się z tych właśnie specjalności. Oparte na wynikach randomizowanych badań, zarówno obserwacyjnych jak i rejestracyjnych, przybliży lekarzom zajmującym się tą grupą chorych zasady diagnostyki, profilaktyki i leczenia oraz monitorowania infekcji CMV.

Zalecenia ogólne u biorców przeszczepów narządów

1. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) stanowi niezwykle istotny problem u chorych po przeszczepieniu narządu, ze względu na ryzyko wywołania choroby oraz pośredni wpływ na czynność przeszczepu.

2. W celu ustalenia ryzyka zakażenia u biorcy przeszczepu należy sprawdzić u dawcy i biorcy obecność przeciwciał przeciw wirusowi CMV (IgG). Pozwala to na ustalenie zasad profilaktyki po przeszczepieniu.

3. Zapobieganie infekcji CMV jest najczęściej farmakologiczne z zastosowaniem gancykłowiru i.v. lub walgancykłowiru. Profilaktyka uniwersalna polega na włączeniu leczenia wszystkim biorcom z grupy ryzyka od momentu transplantacji (do 10 dni), a profilaktyka wybiórcza, nazywana także leczeniem wyprzedzającym (preemptive therapy), polega na monitorowaniu wiremii i włączeniu leczenia w momencie stwierdzenia replikacji wirusa CMV.

4. Ze względu na dużą częstość zakażenia i choroby CMV u biorców przeszczepów powinni oni być systematycznie monitorowani w kierunku CMV, zwłaszcza w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy po transplantacji.

5. Do zalecanych metod diagnostyki wiremii CMV należy jakościowy lub ilościowy PCR z krwi pełnej i antygenemia pp65, wykrywają one aktywne zakażenie przed pojawieniem się objawów klinicznych, a czas wykonania badania nie przekracza 24 godzin. Metody serologiczne nie znajdują obecnie zastosowania w rozpoznawaniu i monitorowaniu infekcji CMV u biorcy.

6. Objawowa infekcja CMV (zespół CMV i choroba CMV) wymaga bezwzględnie leczenia. Lekiem z wyboru jest gancyklowir podawany i.v. Należy monitorować wiremii CMV raz w tygodniu i leczyć do zahamowania replikacji (zazwyczaj 2-3 tygodnie). W ciężkich postaciach można dołączyć immunoglobulinę anti-CMV lub polivalentne IgG. Leczenie wspomagające

Prof. dr hab. med. Magdalena DURLIK

KONSULTANCI

Prof. dr hab. med. Wojciech ROWIŃSKI
Krajowy Konsultant ds. Transplantologii
Klinicznej, Prezes Polskiego Towarzystwa
Transplantacyjnego

Dr n. med. Andrzej HORBAN
Krajowy Konsultant ds. Chorób Zakaźnych

Prof. dr hab. med.
Wiesław WIKTOR JĘDRZEJCZAK
Krajowy Konsultant ds. Hematologii

AUTORZY

Prof. dr hab. med. Magdalena DURLIK
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Instytutu Transplantologii AM w Warszawie

Prof. dr hab. med. Ryszard GREŃDA
Klinika Nefrologii i Transplantacji Nerek
CZD w Warszawie

Prof. dr hab. med. Wiesław Wiktor JĘDRZEJCZAK
Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób
Wewnętrznych AM w Warszawie

Prof. dr hab. med. Piotr KALICIŃSKI
Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji
Narządów CZD w Warszawie

Prof. dr hab. med. Marian KLINGER
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny
Transplantacyjnej AM we Wrocławiu

Dr hab. med. Urszula
OŁDAKOWSKA-JEDYNAK
Klinika Immunologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Instytutu Transplantologii AM w Warszawie

Lek. med. Regina Beata PODLASIN
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

Prof. dr hab. med. Bolesław RUTKOWSKI
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych AM w Gdańsku
Krajowy Konsultant ds. Nefrologii

Lek. med. Anna WASZCZUK-GAJDA
Klinika Hematologii, Onkologii
i Chorób Wewnętrznych AM w Warszawie

Prof. dr hab. med. Marian ZEMBAŁA
Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
i Transplantologii Śląskiego Centrum Chorób
Serca w Zabrze

Słowa kluczowe:

- wirus cytomegalii
- immunosupresja
- profilaktyka
- leczenie

Key words:

- cytomegalovirus
- immunosuppression
- prophylaxis
- treatment

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Magdalena Durlik
Instytut Transplantologii AM
02-005 Warszawa, ul. Nowogrodzka 59

obejmuje redukcję immunosupresji, czynnik wzrostu granulocytów i terapię nadkażeń bakteryjnych i grzybiczych. W przypadku oporności na gancyklowir należy zastosować foskarnet lub cidofovir.

Zalecenia ogólne u biorców macierzystych komórek krwiotwórczych

1. Reaktywacja wirusów z rodziny *Herpesviridae* u chorych z chorobami krwi wynika ze stanu upośledzonej odporności związanego zarówno z chorobą podstawową jak i ze skutkami jej leczenia.

2. Głównym czynnikiem ryzyka klinicznej istotnej reaktywacji wirusa CMV u chorych z chorobami krwi jest głębokie upośledzenie komórkowej odpowiedzi odpornościowej na skutek utrzymującej się supresji komórek T.

3. Zapobieganie oraz leczenie wyprzedzające zakażenia CMV u chorych na choroby krwi jest zagadnieniem istotnym ponieważ wystąpienie choroby uogólnionej CMV wiąże się z wysoką śmiertelnością.

4. Profilaktykę anti-CMV należy rozważyć w następujących grupach pacjentów:

a. u chorych po przeszczepieniu allogenicznych komórek macierzystych, w tym zwłaszcza z przewlekłą chorobą „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GvHD),

b. u chorych poddanych silnej immunosupresji, w tym także u chorych leczonych przeciwciałem alemtuzumab oraz leczonych w drugiej linii analogami puryn.

1. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) u biorców przeszczepów narządowych

Magdalena DURLIK
Ryszard GREENDA
Piotr KALICIŃSKI
Marian KLINGER
Urszula OŁDAKOWSKA-JEDYNAK
Bolesław RUTKOWSKI
Marian ZEMBALA

Zakażenia wirusowe odgrywają szczególną rolę w transplantologii, gdyż obok efektów bezpośrednich w postaci zespołów objawów klinicznych, pośrednio wpływają na przeżycie biorców i ich przeszczepów zwiększając ryzyko zakażeń oportunistycznych, biorąc udział w onkogenezie oraz w patogenezie procesu ostrego odrzucania przeszczepu oraz przewlekłej dysfunkcji przeszczepu.

Najważniejszym patogenem infekcyjnym u biorców przeszczepów narządowych i biorców komórek krwiotwórczych jest wirus cytomegalii.

1.1 Epidemiologia i patogenеза

Wirus CMV należy do rodziny *Herpesviridae*, podrodziny *betaherpesvirinae*. Pierwotne zakażenie ma miejsce w dzieciństwie, w formie latentnej wirus pozostaje w monocytach i makrofagach, około 80% dorosłych wykazuje przeciwciała przeciw CMV (seropozytywność). Czynniki martwicy nowotworów (TNF) wywołany w reakcji immunologiczno-zapalnej w odpowiedzi na alloantygeny przeszczepu odgrywa rolę w reaktywacji zakażenia CMV. TNF łącząc się ze swoim receptorem zlokalizowanym na zakażonych komórkach aktywuje jądrowe czynniki transkrypcyjne za pośrednictwem kinazy białkowej C i jądrowego czynnika kappa B (NF- κ B), które mają funkcję promotora dla genu natychmiastowego wczesnego (gen IE), co rozpoczyna replikację CMV.

Leki immunosupresyjne hamując naturalną odpowiedź na zakażenie wirusowe, jakim jest reakcja komórkowa poprzez cytotoksyczny limfocyt T, sprzyjają namnażaniu się wirusa.

U 60-90% biorców stwierdza się replikację CMV w okresie 1-4 miesięcy po transplantacji.

Źródłem zakażenia wirusem CMV u biorcy przeszczepu może być przeszczepiony narząd lub produkty krwi zawierające leukocyty z latentnym wirusem, ale najczęściej ma miejsce reaktywacja utajonego CMV biorcy lub superinfekcja szczepem dawcy. Przez zakażenie CMV rozumiemy replikację wirusa, uwalnianie jego cząstek i wytwarzanie odpowiedzi immunologicznej na antygeny wirusa. Pierwotna infekcja CMV u biorcy przeszczepu to zakażenie seronegatywnego biorcy wirusem CMV, które nastąpiło wraz z przeszczepem dawcy lub już po transplantacji. Wtórna infekcja CMV – to reaktywacja CMV u seropozytywnego biorcy lub nadkażenie innym szczepem CMV (np.

od dawcy) u seropozytywnego biorcy.

Czynniki ryzyka zakażenia CMV po transplantacji obejmują:

- stan serologiczny dawca (D)/biorca (B). Biorcy seronegatywni (B-) otrzymujący narząd od seropozytywnego dawcy (D+) mają zwiększone ryzyko zakażenia i choroby CMV, nawet w przypadku stosowania profilaktyki;

- ładunek wirusa i wirulencję;
- intensywność immunosupresji, a zwłaszcza stosowanie ATG/OKT3;

- niezgodność w układzie HLA D/R (6 niezgodnych);

- stosowanie profilaktyki anti-CMV, która zmniejsza częstość i opóźnia początek zakażenia i choroby CMV;

- współtowarzyszące infekcje, stany zapalne, występowanie procesu odrzucania wywołujące prozapalne cytokiny, zwłaszcza TNF;

- rodzaj przeszczepianego narządu – biorcy płuca, jelita cienkiego i trzustki cechują się najwyższym ryzykiem, a nerki i wątroby najniższym;

- wiek biorcy przeszczepu – dzieci są bardziej narażone na pierwotne zakażenie CMV, mają słabiej wykształcone mechanizmy odporności komórkowej, częściej występują u nich epizody odrzucania.

Z leków immunosupresyjnych najsilniejszy wpływ na reaktywację CMV mają przeciwciała poliklonalne (ATG, Thymoglobulin), monoklonalne OKT3, słabszy: azatiopryna i MMF. Natomiast cyklosporyna A, glikokortykosteroidy, sirolimus, takrolimus, basiliximab, daklizumab nie wpływają na reaktywację formy latentnej CMV, ale nasilają jego replikację.

1.2 Przebieg kliniczny zakażenia

Infekcja CMV może przebiegać bezobjawowo lub jako zespół objawów klinicznych, który nazywamy chorobą CMV, o różnym nasileniu do ciężkich śmiertelnych postaci włącznie. Choroba CMV rozwija się odpowiednio u 8%, 29%, 25%, 50%, 22%, 39% biorców nerki, wątroby, serca, trzustki, jelita cienkiego, płuco-serca. Największe ryzyko wystąpienia choroby CMV ma miejsce w przebiegu pierwotnej infekcji CMV (40-60% biorców). Objawy kliniczne najczęściej występują od 2 do 4 miesiąca po transplantacji. Choroba CMV przyjmuje postać wiremiczną, czyli zespołu CMV (gorączka, bóle mięśni, stawów, osłabienie, leukopenia i/lub trombocytopenia) lub inwazyjną obejmującą różne układy i narządy jak:

- zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (przełyk, żołądek, jelito cienkie, jelito grube, dysfagia, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, krwawienie, perforacja);

- zapalenie wątroby – najczęstsza postać u biorców przeszczepu wątroby - umiarkowany wzrost aktywności GGTP, ALP po 2-4 dniach ALT, AST, niewielki wzrost stężenia bilirubiny;

- zapalenie trzustki;
- śródmiąższowe zapalenie płuc (gorączka, duszność, suchy kaszel, hipoksemia, w RTG zmiany śródmiąższowe);

- zapalenie mięśnia sercowego;
- zapalenie pęcherza moczowego;
- zapalenie mózgu;
- zapalenie siatkówki (postać późna

po upływie 6 miesięcy po transplantacji).

Narządy przeszczepione są bardziej wrażliwe na działanie CMV niż własne, dlatego często obserwuje się zapalenie przeszczepionej wątroby, płuc, serca, trzustki. Najczęściej występuje zespół CMV. Coraz częściej opisywana jest postać brzuszna choroby. Najgroźniejszy przebieg ma śródmiąższowe zapalenie płuc.

1.3 Rozpoznanie

Aktywne zakażenie CMV rozpoznajemy na podstawie objawów klinicznych oraz obecności CMV w narządzie lub wirerii.

Diagnostyka laboratoryjna obejmuje:

a) metody serologiczne wykrywania przeciwciał anti-CMV: ELISA IgG i IgM. Obecność przeciwciał w klasie IgG świadczy o przebytej w przeszłości infekcji CMV, w klasie IgM o aktualnej lub niedawno przebytej infekcji CMV. Przeciwciała w klasie IgM pojawiają się później niż wiremia, a u pacjentów z wysoką immunosupresją mogą w ogóle nie powstawać. Metody serologiczne służą obecnie do oceny zakażenia u dawcy i biorcy w momencie transplantacji lub do udokumentowania serokonwersji, natomiast nie znajdują zastosowania w rozpoznawaniu i monitorowaniu infekcji u biorcy;

b) genom wirusa (CMV DNA): hybrydizacja w leukocytach, PCR ilościowy, ilościowy we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym i innym materiale tkankowym. Poleca się metody ilościowe ze względu na możliwość korelacji ładunku wirusa z przebiegiem klinicznym. Testy te są bardzo czułe ale nieswoiste dla rozpoznania objawowej infekcji. Używane są metody PCR ilościowe czasu rzeczywistego z zastosowaniem technologii Light Cycler lub TaqMan, brak jest jednak wciąż standardów pozwalających na jednoznaczne różnicowanie istotnego klinicznie zakażenia od bezobjawowej replikacji w tych pomiarach;

c) szybkie hodowle komórkowe: metoda przyspieszonej inkubacji wirusa za pomocą wirowania (*shell vial*) identyfikacja wczesnych antygenów wirusowych za pomocą znakowanych przeciwciał monoklonalnych w leukocytach, nabłonkach dróg moczowych. Test swoisty, mało czuły (czas wykonania 48 godzin);

d) antygenemia pp 65 w leukocytach krwi obwodowej: metoda fluoroscencyjna, półilościowa. Dobra korelacja kliniczna. Trudności standaryzacji metody zmniejszają możliwości porównania wyników różnych laboratoriów. Czułość testu dla choroby CMV – 100%, dla bezobjawowego zakażenia – 60-70%;

e) standardowe kultury komórkowe (czas wykonania 2-4 tygodnie): krew, tkanki, mocz, płyn mózgowo-rdzeniowy, popłuczyny z oskrzeli. Wysoka swoistość, niska czułość.

f) badanie histopatologiczne (wtręty);

g) mikroskop elektronowy (wiriony).

Do zalecanych metod należy jakościowy lub ilościowy PCR w krwi pełnej i antygenemia pp65, wykrywają one aktywne zakażenie przed pojawieniem się objawów klinicznych, a czas wykonania badania nie przekracza 24 godzin.

1.4 Leki przeciwwirusowe

Do środków przeciwwirusowych stoso-

wanych w leczeniu i profilaktyce choroby CMV należą:

a) gancyklowir (Cymevene, Roche) – analog nukleozydowy, hamuje wirusową polimerazę DNA (UL54), hamuje replikację wszystkich wirusów grupy Herpes: CMV, EBV, HSV, VZV, HHV6, HHV7. Dostępny jest obecnie jedynie w postaci doustnej, postać doustna cechowała się małą biodostępnością (7%), nawrotami w trakcie leczenia, rozwojem oporności, a także niedogodnością w przyjmowaniu dużej liczby tabletek na dobę.

W związku z wprowadzeniem walgancyklowiru w 2004 r. zaprzestano produkcji doustnego gancyklowiru;

b) walgancyklowir (Valcyte, Roche) – postać tylko doustna. Prekursor gancyklowiru, ulega hydrolizie do gancyklowiru, hamuje wirusową polimerazę DNA (UL54). Biodostępność dawki 450-900 mg wynosi 60% (10 razy większa niż wycofany doustny gancyklowir). Walgancyklowir jest zarejestrowany do leczenia retinitis CMV u chorych z AIDS i do profilaktyki choroby CMV u pacjentów wysokiego ryzyka (D+/R-) po przeszczepieniu serca, nerki, trzustki i wątroby. Jest on także stosowany w leczeniu łagodnych postaci CMV oraz w wybiórczym leczeniu profilaktycznym;

c) foscarnet (i.v.) – stosowany w leczeniu CMV przy przeciwwskazaniach lub braku skuteczności gancyklowiru, cechuje się dużą nefrotoksycznością;

d) cidofovir (i.v.) – hamuje wirusową polimerazę, może być stosowany w leczeniu CMV ale doświadczenie kliniczne jest niewielkie, głównie u chorych na AIDS. Wady to nefrotoksyczność, zalety – szerokie spektrum przeciwwirusowe i długi okres półtrwania. Lek jest podawany raz na 1-2 tygodnie;

e) acyklowir i jego pochodna walacyklowir o większej biodostępności były stosowane w profilaktyce, nie są skuteczne w leczeniu choroby CMV. Acyklowir stosowany w profilaktyce u biorców nerki i wątroby niskiego ryzyka wykazywał pewną skuteczność, jednak w badaniach porównawczych okazał się mniej skuteczny niż gancyklowir;

f) hiperimmunoglobulina anti-CMV (CMVIG), poliwalentne immunoglobuliny (IVIG) – skuteczność lecznicza samą IG lub w skojarzeniu z gancyklowirem jest kontrowersyjna. Skuteczna w profilaktyce CMV. Główne ograniczenie immunoglobuliny to wysokie koszty. Biorcy wątroby, płuc, serca, trzustki dużego ryzyka mogą wymagać skojarzonej profilaktyki IVIG lub CMVIG + lek przeciwwirusowy.

Dawki leków przeciwwirusowych należy dostosowywać do klirensu kreatyniny lezonego pacjenta.

1.4.1 Leczenie CMV

U biorców wszystkich narządów lekiem z wyboru w terapii choroby CMV jest analog nukleozydowy - gancyklowir. W leczeniu choroby CMV dawka gancyklowiru wynosi 5 mg/kg mc iv dwa razy na dobę przez 2-4 (najczęściej 2) tygodnie. Gancyklowir stosowany przez 2-3 tygodnie wykazuje 90% skuteczności, do nawrotu dochodzi w 65% w pierwotnej infekcji i 20% u seropozytywnych biorców. W miarę dostępności metod laboratoryjnych, należy monitorować ilościowo

replikację (PCR ilościowy lub pp65) raz w tygodniu i leczyć do zahamowania replikacji CMV. Optymalna długość leczenia nie jest określona, zazwyczaj decyduje poprawa kliniczna i eliminacja wirerii. Niektórzy badacze zalecają leczenie jeszcze przez tydzień od uzyskania ujemnego wyniku wirerii. Dłuższego leczenia wymagają postaci brzuszne, w zapaleniu płuc odpowiedź kliniczna na leczenie gancyklowirem jest niezadowolająca mimo stwierdzonej zmniejszonej replikacji w płucach. U biorców wysokiego ryzyka (pierwotne zakażenie) część autorów zaleca leczenie podtrzymujące (profilaktyka wtórna) walgancyklowirem przez okres 3 miesięcy. U chorych niskiego ryzyka wskazane jest monitorowanie zakażenia w kierunku nawrotu.

W ciężkich postaciach choroby CMV lub w głębokiej hipogammaglobulinemii można podać z gancyklowirem ludzką hiperimmunoglobulinę anti-CMV (Cytotect, Biotest) lub poliwalentne immunoglobuliny zawierające wysokie miano przeciwciał anti-CMV (np. Phlebogamma, Grifols). W chorobie CMV wskazane jest zmniejszenie immunosupresji. W przypadku leukopenii w miarę możliwości nie należy redukować dawki gancyklowiru, a podać czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF). Również w przypadku leukopenii/trombocytopenii nie należy obawiać się włączenia terapii gancyklowirem, jest ona spowodowana zazwyczaj supresją szpiku przez CMV i leczenie nie powinno jej pogłębiać, a wręcz przeciwnie, hamowanie replikacji CMV zazwyczaj przynosi poprawę parametrów hematologicznych. Obowiązuje konieczność leczenia infekcji bakteryjnych, grzybiczych.

W nawrocie CMV gancyklowir jest równie skuteczny jak w pierwszym rzucie. Oporność na gancyklowir najczęściej jest efektem mutacji CMV w locus UL97 kinazy wirusowej warunkującej fosforylację leku do aktywnej jego postaci. Opisywana jest ona u 2% biorców nerki, 9-15% biorców płuca, 13% biorców nerki i trzustki, 5% biorców serca, 5% biorców wątroby. Oporność na gancyklowir nie spowodowana mutacją może wynikać z głębokiego upośledzenia odporności u biorcy lub suboptymalnej ekspozycji na gancyklowir. W oporności na gancyklowir stosuje się foscarnet sam lub w skojarzeniu z połową dawki gancyklowiru albo cidofovir.

W trakcie leczenia należy monitorować parametry hematologiczne, czynność nerek i unikać kojarzenia z lekami nefrotoksycznymi.

Pojawiły się doniesienia naukowe (A) potwierdzające możliwość stosowania walgancyklowiru w leczeniu choroby cytomegalowirusowej. W pierwszym randomizowanym badaniu VICTOR wykazano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo doustnego walgancyklowiru w dawce 2x 900 mg/d w odniesieniu do doustnego gancyklowiru w dawce 2 x 5 mg/kg mc/d w leczeniu choroby CMV u biorców przeszczepów unaczynionych (n=321). Po 21 dniach terapii indukcyjnej, wszyscy pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą doustnym VGCV w dawce 900 mg raz dziennie przez następne 28 dni.

Wykazano, że doustny walgancyklowir ma porównywalną do doustnego gancyklo-

wiru skuteczność w leczeniu choroby CMV, eradykacji wirerii oraz porównywalną kinetykę obniżania wirerii CMV w czasie leczenia choroby cytomegalowirusowej, zapewniając pacjentowi większy komfort terapii. Obydwie terapie były dobrze tolerowane, zgodność przyjmowania leku wg zaleceń lekarza była podobna i nie było różnic w profilu działań niepożądanych, w tym leukopenii. Jedynym czynnikiem mającym wpływ na eradykację wirusa była wyjściowa wiremia.

Zasady terapii u dzieci po transplantacji nerki

Leczenie gancyklowirem u dzieci powinno być monitorowane stężeniem leku we krwi ze względu na szybszy metabolizm i wydalanie leku u dzieci niż u dorosłych. Część z pacjentów pediatrycznych wymaga podwyższenia zalecanej dawki leku (5 mg/kg co 12 godzin), albo skrócenia odstępu między kolejnymi dawkami leku do 8 godzin dla utrzymania terapeutycznego stężenia leku we krwi. U dzieci z klinicznie objawową chorobą CMV wcześniej należy włączyć wspomagające leczenie immunoglobulinami oraz zredukować immunosupresję.

U dzieci podobnie jak u osób dorosłych, wielkość dawki gancyklowiru jest dobierana do zakresu czynności przeszczepionej nerki. Zakres dawkowania podano w tabeli I.

W przypadkach wątpliwych należy monitorować stężenie leku we krwi. Wartość stężenia przed kolejną dawką (Co) powinna wynosić od 0,4 do 1,0 µg/ml.

U dzieci, podobnie jak u chorych dorosłych, w przypadkach przedłużającej się terapii i/lub profilaktyki zakażenia CMV stosuje się doustnie walgancyklowir, jakkolwiek lek ten nadal nie posiada w Polsce oficjalnej rejestracji do stosowania w populacji pediatrycznej. Jego podawanie musi być obecnie (2007) poprzedzone uzyskaniem świadomej zgody od rodziny pacjenta oraz odpowiednim wnioskiem do płatnika o refundację tzw. terapii niestandardowej.

Dawkowanie walgancyklowiru w jego oryginalnej postaci jest trudne u dzieci młodszych ze względu na brak możliwości dzielenia tabletki. Tradycyjna postacią leków w pediatrii jest w takich przypadkach syrop (zawiesina). W badaniach własnych (Centrum Zdrowia Dziecka) z zastosowaniem leku wytwarzanego w aptece szpitalnej w postaci zawiesiny uzyskiwanej z oryginalnych tabletek Valcyte i vehiculum (Paddock Lab. Inc.) oraz metod farmakokinetycznych wykazano, że pojedyncza dawka początkowa leku u dzieci z prawidłową czynnością nerki powinna wynosić 7,5 mg/kg masy ciała. Dawka ta powinna być podawana 2 lub 3 razy dziennie, zależnie od uzyskiwanego stężenia leku we krwi. Długość terapii, szczegółowe wskazania i profil bezpieczeństwa/toksyczności nie różnią się istotnie od podobnych parametrów u osób dorosłych.

1.4.2 Zapobieganie CMV

Zapobieganie zakażeniu od momentu transplantacji ma na celu obniżenie częstości zakażenia i reaktywacji, zapobieganie objawom klinicznym.

Zalety profilaktyki to zmniejszone ryzyko zakażenia, eliminacja efektów pośrednich i bezpośrednich zakażenia CMV, zapobieganie jednocześnie zakażeniom innymi wi-

Tabela I

Dawkowanie dożylniej postaci gancyklowiru.

Klirens kreatyniny ml/min./1,73 m ²	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca
≥ 70	5,0 mg/kg co 12 godz.	5,0 mg/kg 1x dobę
50-69	2,5 mg/kg co 12 godz.	2,5 mg/kg 1x dobę
25-49	2,5 mg/kg co 24 godz.	1,25 mg/kg 1x dobę
10-24	1,25 mg/kg co 24 godz.	0,625 mg/kg 1x dobę
< 10	1,25 mg/kg 3x tydz. po HD*	0,625 mg/kg 3x tydz. po HD*

* dawkowanie u chorych hemodializowanych

rusami Herpes jak: EBV, HHV6, HHV 7, HSV, VZV.

Wady profilaktyki to późna infekcja CMV i oporność na stosowany lek z powodu mutacji.

Profilaktyka CMV obejmuje:

a) dobór seronegatywnego dawcy dla seronegatywnego biorcy – w praktyce nie stosowany ze względu na powszechność zakażenia CMV w populacji, dostępność metod diagnostyki CMV oraz skutecznych leków hamujących replikację CMV;

b) przetaczanie CMV-negatywnych lub z zastosowaniem filtrów leukocytarnych produktów krwi;

c) szczepienia ochronne – obecnie nie ma dostępnej skutecznej szczepionki anty-CMV.

Żywa atenuowany szczep Town - nie zmniejsza częstości infekcji CMV, w badaniach klinicznych jest rekombinowana szczepionka zawierająca glikoproteinę B;

d) immunizacja bierna w postaci IgG - skuteczność porównywalna do farmakologicznej, jednak wysokie koszty;

e) stosowanie środków farmakologicznych przeciwwirusowych.

W praktyce klinicznej stosowana jest profilaktyka farmakologiczna. Może ona być uniwersalna, dotycząca wszystkich biorców, albo wybiórcza (inaczej nazywana leczeniem wyprzedzającym tzw. „preemptive therapy”). Wybiórcza profilaktyka dotyczy podgrupy pacjentów, u których lek stosowany jest przed pojawieniem się objawów klinicznych, w oparciu o monitorowanie replikacji CMV. Terapia jest włączana w momencie pojawienia się replikacji w celu zapobiegania chorobie CMV.

Zaletą wybiórczej profilaktyki jest obniżenie kosztów leczenia, mniejsze ryzyko oporności szczepów CMV, zmniejszenie działań niepożądanych leków. Wadą – konieczność monitorowania wirerii, co stwarza dla pacjentów trudności logistyczne. Optymalna strategia wybiórczej profilaktyki nie została dotąd opracowana (rodzaj testu laboratoryjnego, selekcja pacjentów, stosowany lek, dawka, czas). Zazwyczaj zaleca się monitorowanie replikacji raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. Zastosowanie znalazły walgancyklowir i gancyklowir. Nie przeprowadzono randomizowanych badań porównujących profilaktykę uniwersalną z wybiórczą. Krytycy profilaktyki wybiórczej podkreślają nie udowodnioną skuteczność w kontroli efektów pośrednich CMV i nawrót

replikacji wirusa w 25-33%.

Profilaktyka w ośrodkach transplantacyjnych nie jest jednorodna i zależy od populacji leczonych pacjentów, rodzaju przeszczepionego narządu, stanu serologicznego biorcy i dawcy, stosowanej immunosupresji. Stąd nie ma jednego obowiązującego standardu, a każdy ośrodek wypracowuje swoją własną politykę.

U pacjentów wysokiego ryzyka wskazana jest profilaktyka uniwersalna, z mniejszym ryzykiem można stosować wybiórczą.

Z leków przeciwwirusowych zastosowanie znalazły: gancyklowir, walgancyklowir, acyklowir, walacyklowir (w Polsce niedostępny). Gancyklowir w postaci doustnej lub dożylniej okazał się skuteczny w redukcji częstości choroby CMV u biorców nerki, wątroby a także serca i płuca. Jak wykazują niektóre doniesienia krótkie stosowanie gancyklowiru (2-4 tygodnie) u pacjentów D+/R- może być nieskuteczne zwłaszcza u biorców płuca i serca. Czas stosowania dożylnego gancyklowiru w różnych ośrodkach waha się od 2 tygodni do 3 miesięcy.

Badanie PV16000 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 100-dniowej terapii walgancyklowirem (VGC) w porównaniu z doustnym gancyklowirem (GC) w zapobieganiu chorobie CMV u biorców serca, nerki, wątroby z dużym ryzykiem D+/B- wykazało, że VGC w dawce 900 mg/d jest równie skuteczny w zapobieganiu chorobie CMV jak doustny GC (VGC 12% vs GC 15% częstość choroby CMV). Replikacja CMV w momencie zakończenia badania występowała u 2,5% biorców leczonych VGC i 10,4% leczonych GC (p=0,001). Po zakończeniu profilaktyki obserwowano wyraźny wzrost replikacji CMV w obu ramionach badania, który utrzymywał się po 6 miesiącach (VGC 39,7% i GC 43,2%) i 12 (VGC 48,5% i GC 48,8%), częstość choroby CMV po 12 miesiącach wynosiła 17,6% w obu grupach. Badanie to wykazało także, że stosowanie profilaktyki CMV zmniejsza częstość zakażenia EBV, HHV6, HHV 7 i HHV 8 oraz VZV. Również Hodson i wsp. wykazali, że stosowanie profilaktyki CMV versus placebo zmniejsza częstość współistnienia innych infekcji: o 73% HSV/VZV, o 35% bakteryjnych i o 69% Pneumocystis carinii.

Zasady profilaktyki CMV są następujące:

Pacjenci wysokiego ryzyka (zawsze profilaktyka uniwersalna)?

- D+/B- biorcy nerki, serca, wątroby,

trzustki: walgancyklowir (900 mg/d) przez 3 miesiące lub dożylny gancyklowir (5 mg/kg mc/d) przez 1-3 miesięcy;

- D+/B-, B+ biorcy płuca: walgancyklowir (900 mg/d) przez co najmniej 3 miesiące lub dożylny gancyklowir (5 mg/kg mc/d) przez co najmniej 3 miesiące, część autorów zaleca dodanie CMVIG, w niektórych ośrodkach zaleca się profilaktykę przez 6 nawet do 12 miesięcy, zwłaszcza u D+/B-.

Pacjenci umiarkowanego ryzyka

- D+/B+ lub D-/B+ biorcy nerki, wątroby, trzustki, serca
 - monitorowanie wiremii i włączenie terapii w momencie pojawienia się replikacji CMV: walgancyklowir przez 3 miesiące lub dożylny gancyklowir 1-3 miesiące lub
 - profilaktyka uniwersalna: walgancyklowir przez 3 miesiące lub dożylny gancyklowir 1-3 miesiące lub
 - bez profilaktyki – obserwacja kliniczna (częściej praktykowana w grupie D-/B+).

Pacjenci niskiego ryzyka

- D-/B-: powinni otrzymywać wolne od CMV produkty krwi, nie wymagają monitorowania wiremii – obserwacja kliniczna.

Leczenie profilaktyczne należy włączyć w ciągu 10 dni po transplantacji.

Biorcy (B+) leczeni surowicą antytymocytarną (ATG lub Thymoglobulina) albo przeciwciałem monoklonalnym OKT3 powinni otrzymać profilaktykę gancyklowirem iv lub walgancyklowirem. Optymalny czas leczenia nie został określony, zaleca się co najmniej 14 dni.

Otwartym pozostaje pytanie jak długo należy stosować profilaktykę CMV, gdyż doświadczenie uczy, że po jej zaprzestaniu rozwija się późna infekcja CMV. Część ośrodków podejmuje próby wydłużenia profilaktyki do 6 a nawet 12 miesięcy, zwłaszcza u biorców płuca.

1.5 Efekty pośrednie CMV

Wirusowi CMV przypisuje się także szereg pośrednich efektów, najważniejsze z nich to:

- a) przewlekła dysfunkcja przeszczepu: CMV zakaża śródbłonki i komórki mięśni gładkich naczyń wywołując przewlekłe zapalenie;

- CMV nasila proliferację i migrację komórek mięśni gładkich w błonie wewnętrznej ściany naczyń co prowadzi do arteriosklerozy naczyń przeszczepu. Wirusowi CMV przypisuje się rolę w patogenezie przewlekłej dysfunkcji przeszczepionych narządów: przewlekła nefropatia przeszczepu (20-30%), zespół zanikania kanalików żółciowych po transplantacji wątroby (5-10%), zapalenie przeszczepionej trzustki, waskulopatia przeszczepu serca (40-50%), bronchiolitis obliterans u biorców płuca (50-60%).

- b) proces ostrego odrzucenia (produkcyjna IFN, cytokiny, ekspresji cząstek adhezyjnych, HLA DR β i antygenów MHC I na powierzchniach zakażonych komórek);

- c) zespół hemolityczno-mocznicy (HUS) u biorców nerki;

- d) upośledzenie mechanizmów obron-

nych gospodarza prowadzi do pogłębienia stanu immunosupresji oraz rozwoju infekcji oportunistycznych: wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych;

- e) cukrzyca potransplantacyjna (PTDM). Badania *Hjelmsaeth* i wsp. wykazały wysoki poziom replikacji CMV u pacjentów z PTDM, nawet bezobjawowa infekcja CMV okazała się istotnym czynnikiem ryzyka PTDM, a pacjenci zakażeni CMV wykazują niższe poziomy insuliny;

- f) związek z onkogennością, 7-10 razy częściej PTLD występuje przy zakażeniu CMV;

- g) ryzyko przyspieszonej miażdżycy i zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe;

- h) niższa przeżywalność biorców i przeszczepów.

Przeprowadzona przez *Hodson* i wsp. metaanaliza 32 randomizowanych badań porównujących stosowanie profilaktyki anty-CMV z niestosowaniem u biorców przeszczepów narządowych wykazała mniejszą częstość choroby CMV i niższą śmiertelność w grupach leczonych.

Opelz w analizie danych *Collaborative Transplant Study Report* (435 ośrodków) z lat 1985-2002 wykazał, że biorcy nerek seronegatywni otrzymujący profilaktykę anty-CMV mieli lepsze 3-letnie przeżycie przeszczepu niż biorcy nie otrzymujący leczenia. Profilaktyka CMV zmniejszyła u biorców nerek także częstość występowania procesu ostrego odrzucenia. Profilaktyka CMV miała korzystny wpływ na przeżycie przeszczepu serca, płuca, płuco-serca u seronegatywnych biorców, z wyjątkiem przeszczepu wątroby.

Podsumowując należy podkreślić, że profilaktyka i leczenie zakażenia CMV istotnie zmniejszyły chorobowość i śmiertelność w przebiegu infekcji CMV u biorców przeszczepów narządowych. Doniesienia literaturowe potwierdzają także korzystny wpływ profilaktyki CMV na efekty pośrednie, jednak pełniejsza ocena skuteczności w zapobieganiu efektom pośrednim zakażenia CMV wymaga dalszych randomizowanych badań i odległych obserwacji.

Piśmiennictwo

1. Akalin E., Sehgal V., Ames S. et al.: Cytomegalovirus disease in high-risk transplant recipients despite ganciclovir or valganciclovir prophylaxis. *Am. J. Transplant.* 2003, 3, 731.
2. Asberg A., Humar A., Rollag H. et al. on behalf of the VICTOR Study Group: Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2007, 7, 2106.
3. Batiuk T.D., Bodziak K.A., Goldman M.: Infectious disease prophylaxis in renal transplant patients: A survey of US transplant centers. *Clin. Transplant.* 2002, 16, 1.
4. Burak K.W., Kremers W.K., Batts K.P. et al.: Impact of Cytomegalovirus Infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl.* 2002, 8, 362.
5. Couchoud C., Cucherat M., Haugh M., Pouteil-Noble C.: Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents in solid organ transplantation: a meta-analysis. *Transplantation* 1998, 65, 641.
6. Devyatko E., Zukermann A., Ruzicka M. et al.: Preemptive treatment with oral valganciclovir in management of CMV infection after cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2004, 23, 1277.
7. Dickenmann M.J., Cathomas G., Steiger J. et al.: Cytomegalovirus Infection and graft rejection in renal transplantation. *Transplantation* 2001, 71, 764.

8. Egan J.J., Carroll K.B., Yonan N. et al.: Valacyclovir prevention of cytomegalovirus reactivation after heart transplantation: A randomized trial. *J. Heart Lung Transplant.* 2002, 21, 460.

9. Fiddian P., Sabin C.A., Griffiths P.D.: Valacyclovir provides optimum acyclovir exposure for prevention of cytomegalovirus and related outcomes after organ transplantation. *J. Infect. Dis.* 2002, 186 (Suppl. 1), 110.

10. Fishman J.A., Doran M.T., Volpicelli S.A. et al.: Dosing of intravenous ganciclovir for the prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2000, 9, 389.

11. Guidelines for prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation. Cytomegalovirus. Guest editors: M. Green, R.K. Avery and J. Preiksaitis. *Am. J. Transplant.* 2004, 4 (Suppl. 10), 51.

12. Gane E., Saliba F., Valdecasas G.J. et al.: Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group. *Lancet* 1997, 350, 1729.

13. Gourishankar S., Wong W., Dorval M.: Meta-analysis of prophylaxis of CMV disease in solid organ transplantation: Is ganciclovir a superior agent to acyclovir. *Transplant. Proc.* 2001, 33, 1870.

14. Hjelmsaeth J., Muller F., Jenssen T. et al.: Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced β cell damage. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 2311.

15. Hodson E., Jones C., Webster A. et al.: Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systemic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005, 365, 2105.

16. Hoppe L., Bressane R., Lago L.S. et al.: Risk factors associated with cytomegalovirus-positive antigenemia in orthotopic liver transplant patients. *Transplant. Proc.* 2004, 36, 961.

17. Humar A., Paya C., Pescovitz M.D. et al.: Clinical utility of cytomegalovirus viral load testing for predicting CMV disease in D+/R- solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 644.

18. Humar A., Kristen G., Payne W. et al.: Increased incidence of cardiac complications in kidney transplant recipients with cytomegalovirus disease. *Clin. Transplant.* 2000, 70, 310.

19. Husain S., Singh N.: The Impact of novel immunosuppressive agents of infections in organ transplant recipients and the interactions of these agents with antimicrobials. *Clin. Infect. Dis.* 2002, 35, 53.

20. Inkinen K., Soots A., Krogerus L. et al.: Cytomegalovirus increases collagen synthesis in chronic rejection in the rat. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 772.

21. Ljungman P.: β-Herpesvirus challenges in the transplant recipient. *J. Infect. Dis.* 2002, 186(Suppl 1), 99.

22. Lowance D., Neumayer H.H., Legendre C.M. et al.: Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 1462.

23. Lurain N.S., Bhorade S.M., Pursell K.J. et al.: Analysis and characterization of antiviral drug-resistant cytomegalovirus isolates from solid organ transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 2002, 186, 760.

24. Opelz G., Dohler B., Ruhentrost A.: Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation; a Collaborative Transplant Study Report. *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 928.

25. Paya C.V.: Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ transplants. immunocompromised hosts. *Clin. Infect. Dis.* 2001, 32, 596.

26. Paya C.V., Wilson J.A., Espy M.J. et al.: Preemptive use of oral ganciclovir to prevent cytomegalovirus infection in liver transplant patients: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Infect. Dis.* 2002, 185, 854.

27. **Paya CV., Humar A., Dominiquez E. et al.:** Efficacy and safety of once-daily oral valganciclovir versus oral ganciclovir three times daily for the prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 611.
28. **Pereyra F., And R.R.:** Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2004, 17, 357.
29. **Potena L., Grigioni F., Ortolani P. et al.:** Relevance of cytomegalovirus infection and coronary-artery remodeling in the first year after heart transplantation: A prospective three-dimensional intravascular ultrasound study. *Transplantation* 2003, 75, 839.
30. **Preiksaitis J., Brennan D., Fishman J., Allen U.:** Canadian Society of Transplantation consensus Workshop of cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am. J. Transplant.* 2005, 5, 218.
31. **Razonable R.R., Paya C.V., Smith T.F.:** Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. *J. Clin. Microbiol.* 2002, 40, 746.
32. **Razonable R.R., Rivero A., Rodriguez A. et al.:** Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. *J. Infect. Dis.* 2001, 184, 1461.
33. **Rowshani A., Bemelman F., Leeuwen M. et al.:** Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005, 79, 381.
34. **Rubik J., Kozłowski K., Grenda R., Prokurat S.:** Evaluation of pharmacokinetics and safety of valganciclovir oral suspension treatment in pediatric kidney graft recipients - preliminary report. *Przeg. Lek.* 2006, 63, 184.
35. **Rubin R.H.:** Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transpl. Inf. Dis.* 2001, 3, 1.
36. **Sagedal S., Hartmann A., Nordal K.P. et al.:** Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int.* 2004, 66, 329.
37. **Sagedal S., Nordal K.P., Hartmann A. et al.:** The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am. J. Transplant.* 2002, 2, 850.
38. **Schroeder R., Michelson T., Fagundes I. et al.:** Cytomegalovirus disease latent and active infection rates during the first trimester after kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2004, 36, 896.
39. **Sia I.G., Patel R.:** New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, 13, 83.
40. **Sia I.G., Wilson J.A., Groettum C.M. et al.:** Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. *J. Infect. Dis.* 2000, 181, 717.
41. **Singh N.:** Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Prophylaxis for CMV in transplant recipients. Clin. Infect. Dis.* 2001, 32, 742.
42. **Singh N., Wannstedt C., Keyes L. et al.:** Efficacy of valganciclovir administered as preemptive therapy for cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: impact of viral load and late-onset cytomegalovirus disease. *Transplantation* 2005, 79, 85.
43. **Streblov D.N., Kreklywich C., Yin O. et al.:** Cytomegalovirus-mediated upregulation of chemokine expression correlates with the acceleration of chronic rejection in rat heart transplants. *J. Virol.* 2003, 77, 2182.
44. **Weng F., Patel A., Wanchoo R. et al.:** Oral ganciclovir versus low-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of kidney and pancreas transplants. *Transplantation* 2007, 83, 290.
45. **Winston D.J., Busuttill R.W.:** Randomised controlled trial of oral ganciclovir versus oral acyclovir after

induction with intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in cytomegalovirus-seropositive liver transplant recipients. *Transplantation* 2003, 75, 229.

46. **Wreghitt T.G., Abel S.J.C., McNeil K. et al.:** Intravenous ganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus in heart, heart-lung, and lung transplant recipients. *Transplant. Int.* 1999, 12, 254.
47. **Yang C.W., Kim Y.O., Kim Y.S. et al.:** Clinical course of cytomegalovirus (CMV) viremia with and without ganciclovir treatment in CMV-seropositive kidney transplant recipients. *Am. J. Nephrol.* 1998, 18, 373.
48. **Zamora M., Davis R., Leonard C. et al.:** Management of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients: Evidence-based recommendations. *Transplantation* 2005, 80, 157.
49. **Zamora M., Nicolls M., Hodges T. et al.:** Following universal prophylaxis with intravenous ganciclovir and cytomegalovirus immunoglobulin, valganciclovir is safe and effective for prevention of CMV infection following lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 1635.

2. Zakażenie CMV u chorych zakażonych HIV

Regina Beata PODLASIN

2.1 Epidemiologia

Przed wprowadzeniem skojarzonego leczenia antyretrowirusowego (cART) narządowe postaci choroby cytomegalowirusowej (ch. CMV) rozpoznawano u ok. 40% chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS). Obecnie częstość występowania chorób związanych z zakażeniem CMV u osób z infekcją HIV jest znacząco niższa. Redukcja liczby zachorowań wynosi od 50 do 95%. Różnice dotyczące stopnia redukcji w publikowanych pracach wynikają z różnic w dostępności do leczenia antyretrowirusowego (ART) w badanej populacji, adherencji do tego leczenia, nasilenia immunosupresji w momencie rozpoczęcia cART, czy rozpowszechnienia zakażenia CMV u badanej grupy. W okresie stosowania cART obniżeniu uległa również śmiertelność wśród osób z i po przebyciu ch. CMV. W Polsce od czasu wprowadzenia cART, liczba rozpoznawanych przypadków ch. CMV wśród chorych zakażonych HIV, nie przekracza 10 rocznie.

2.2 Kliniczne postaci choroby cytomegalowirusowej – diagnostyka i leczenie

2.2.1 Cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki (CMV Retinitis; CMVR)

Najczęstszą postacią ch. CMV u pacjentów zakażonych HIV jest zapalenie siatkówki. Stanowi ono ok. 70 - 80% wszystkich przypadków ch. CMV u chorych na AIDS.

Rozpoznanie

CMVR jest jedyną narządową postacią ch. CMV, w której do ustalenia rozpoznania nie jest wymagany wynik badania histopatologicznego. Podstawą rozpoznania jest badanie oftalmoskopowe (fundoskopowe), w którym stwierdza się obecność biało-żółtych wysięków z towarzyszeniem wylewów

i wybroczyn – obraz przyrównywany do pizy lub sera z ketchupem. W mniej zaawansowanych postaciach CMVR, zmiany dotyczą jedynie naczyń obwodowych – w fundoskopii stwierdza się obraz „zmrożonych” pochwęk naczyń i wysięków, bez wylewów wzdłuż naczyń.

Zakażenie CMV jest najczęstszą przyczyną uszkodzenia siatkówki u chorych z AIDS.

Inne, znacznie rzadziej występujące retinopatie wymagające różnicowania z CMVR to:

- HIV – retinopatia,
- kiła,
- toksoplazmoza,
- zmiany w przebiegu zakażenia innymi herpeswirusami,
- gruźlica,
- zapalenie siatkówki w przebiegu zakażenia *Pneumocystis jirovecii*.

Leczenie CMVR składa się z fazy intensywnego leczenia indukującego prowadzonego do czasu uzyskania stabilizacji zmian, co trwa zwykle dwa do czterech tygodni i fazy leczenia podtrzymującego o czasie trwania warunkowanym tempem odbudowy sprawności układu immunologicznego pod wpływem cART. Progresa CMVR w czasie terapii podtrzymującej jest wskazaniem do przywrócenia dawek leków z okresu terapii indukującej.

W leczeniu CMVR stosowane mogą być następujące leki:

- walgancyklowir (VGCV) [Valcyte] - tabletki doustne,
- gancyklowir (GCV) [Cymevene] w postaci wlewów dożylnych,
- gancyklowir w postaci implantu wewnątrzgałkowego [Vitrasert],
- foskarnet [Foscavir] – wlewy dożylnie
- cydofowir [Vistide] – wlewy doustne,
- fomivirsen (ISIS 2922) [Vitravene] – podawany dożylnie.

Walgancyklowir, prolek GCV, charakteryzuje się dobrą, ponad 60%, wchłanianością po podaniu doustnym i w ścianie jelita ulega szybkiej konwersji do GCV. Zgodnie z wynikami badań *Martin i wsp.*, w terapii CMVR walgancyklowir okazał się równie skuteczny jak GCV podawany dożylnie. Wygoda stosowania i brak powikłań związanych z dożylną drogą podawania spowodowały, że walgancyklowir jest rekomendowany przez *Infectious Diseases Society of America i National Institutes of Health* jako terapia z wyboru w leczeniu CMVR.

W przypadku zmian zlokalizowanych w strefie 1 siatkówki (tj. zmian bezpośrednio zagrażających utratą wzroku) można rozważyć jednocześnie zastosowanie walgancyklowiru z implantem dożylnym uwalniającym GCV. Przy takiej formie terapii przez 6-9 miesięcy wewnątrzgałkowe stężenie leku jest ok. 4-krotnie wyższe niż przy doustnej lub dożylniej drodze podania.

Po tym okresie implant należy wymienić lub wszczepić nowy.

UWAGA!

CMVR jest wynikiem rozsiewu krwiopochodnego, a więc wyrazem zakażenia ogólnoustrojowego, dlatego stosowanie wyłącznie leczenia miejscowego jest niewy-

starzające. W celu zabezpieczenia drugiego oka oraz innych narządów, wraz z implantem zawsze należy stosować leczenie ogólne – walgancyklowir, GCV lub foskarnet w dawkach podanych w tabeli II.

W przypadku zmian obwodowych nie wykazano przewagi którejkolwiek z form terapii przeciw-CMV (p-CMV), ale podobnie jak przy zmianach zlokalizowanych w strefie 1, preferowany jest walgancyklowir ze względu na doustną drogę podawania.

U chorych, u których brak jest odpowiedzi na wymienione uprzednio leki lub też istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania, możliwe jest podawanie cydofowiru (najlepiej w połączeniu z probenecidem) lub fomivirsenu.

Zalecane dawki leków w terapii indukującej i podtrzymującej zestawiono w tabeli II.

UWAGA!

Łącznie z leczeniem miejscowym (implant z GCV lub fomivirsenu) zawsze należy stosować leczenie ogólne.

Na indywidualny dobór leku do terapii CMVR wpływ mają:

- lokalizacja zmian w obrębie siatkówki,
- współistniejące zaburzenia hematologiczne,
- niewydolność nerek,
- profil toksyczności innych równocześnie stosowanych leków,
- preferencje pacjenta, co do sposobu leczenia,
- lekooporność CMV,
- dostępność różnych form terapii.

U chorych z dobrą farmakologiczną kontrolą zakażenia CMV, otrzymujących cART, istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia zmian związanych z zapalnym zespołem rekonstrukcji immunologicznej (ZZRI). Zmiany te zagrażają utratą wzroku, pomimo uzyskania supresji replikacji CMV i bywają przyczyną trudności diagnostycznych związanych z różnicowaniem pomiędzy progresją/reaktywacją CMVR a ZZRI.

Najczęściej występujące zmiany w przebiegu ZZRI to:

- zmętnienie szklistki,
- zapalenie jagodówki,
- obrzęk tarczy nerwu wzrokowego,
- torbielowaty obrzęk plamki,
- tworzenie błon na siatkówce.

Zgodnie z danymi *The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group* (SOCA) pogorszenie widzenia dotyczy co dziesiątego oka, a utrata wzroku występuje w 6 na 100 oczu zajętych CMVR. Główną przyczynę ślepoty stanowią progresja do strefy 1 i odwarstwienie siatkówki, a tuż za nimi plasują się wykładniki ZZRI. Ryzyko wystąpienia ZZRI wynosi ok. 18%, zaś zapalenia jagodówki w przebiegu ZZRI prawie 10%. W terapii ZZRI stosowane są niesterydowe i sterydowe leki przeciwzapalne. Nie zaleca się przerywania cART.

Leczenie podtrzymujące CMVR powinno być stosowane żywotnie lub do czasu uzyskania odbudowy sprawności układu immunologicznego pod wpływem cART. Profilaktykę wtórną (leczenie podtrzymujące) CMVR można zawiesić, jeśli na skutek cART uzyskany zostanie wzrost liczby lim-

Tabela II

Dawkowanie leków przeciw-CMV w terapii cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki.

Preparat / droga podania	Faza indukcyjna	Faza leczenia podtrzymującego
Walgancyklowir / doustna	900 mg 2x dz. (2x dz. po 2 tabl.)	900 mg 1x dz. (1x dz. 2 tabl.)
Gancyklowir / dożylna	5 - 7,5 mg/kg m.c. co 12 godz.	5-10 mg/kg m.c. 1x dz.
Foskarnet / dożylna	90 mg/kg m.c. co 12 godz.	90 -120 mg/kg m.c. 1x dz.
Cydofowir / dożylna	5 mg/kg m.c. 1x w tyg.	5 mg/kg m.c. 1x co 2 tyg.
Gancyklowir - implant / wszczepienie doszklistkowe	Implant zawiera 4,5 g GCV uwalnianego przez 6-9 miesięcy	
Fomivirsenu / iniekcje doszklistkowe	330 µg 1 i 15 dnia terapii	330 µg 1x w miesiącu

m.c. - masa ciała; dz. - dziennie; tyg. - tydzień

focytów CD4 powyżej 100-150 kom/mm³, utrzymujący się przez co najmniej pół roku. Ryzyko reaktywacji CMVR w takich przypadkach jest niskie, ale pacjenci nadal powinni być regularnie kontrolowani przez okulistę. Obniżenie liczby limfocytów poniżej 100 - 150 kom/mm³ powinno skutkować przywróceniem terapii podtrzymującej.

2.2.2 Cytomegalowirusowe zapalenie przewodu pokarmowego

Przewód pokarmowy stanowi drugą, co do częstości występowania, lokalizację ch. CMV u osób zakażonych HIV. Zmiany zapalne dotyczą najczęściej jelita grubego, ale mogą być umiejscowione w każdym odcinku przewodu pokarmowego.

Rozpoznanie

Endoskopowo stwierdza się wylewy podśluzówkowe, owrzodzenia i nadżerki, ale do rozpoznania i podjęcia leczenia konieczna jest biopsja i potwierdzenie zakażenia CMV badaniem histopatologicznym (obecność komórek typu „sowiego oka”, barwienie immunohistochemiczne).

Leczenie

W przypadku nasilonych objawów klinicznych terapię należy rozpocząć od doustnego podawania GCV lub foskarnetu. Po uzyskaniu poprawy absorpcji, leczenie można kontynuować walgancyklowir. Dawkowanie leków jak w fazie indukującej w CMVR (tabela III). Nie ma wskazań do stosowania leczenia podtrzymującego.

U chorych z niewielkim nasileniem objawów należy rozważyć wstrzymanie decyzji o leczeniu p-CMV w oczekiwaniu na poprawę po włączeniu bądź optymalizacji cART.

2.2.3 Choroba cytomegalowirusowa układu nerwowego

Ciężkie, źle rokujące postaci ch. CMV związane są z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego.

Rozpoznanie

Charakterystykę zespołów związanych z zajęciem układu nerwowego przedstawiono w Tabeli III.

Rozpoznanie powinno być potwierdzone wykazaniem obecności CMV DNA w płynie mózgowo-rdzeniowym. Czułość i swoistość tej metody jest oceniana na ponad

90%.

Leczenie

W przypadku zajęcia układu nerwowego zalecana jest terapia skojarzona dwoma lekami p-CMV: GCV z foskarnetem w dawkach odpowiadających 50% dawek podanych w tabeli I, odnoszących się do terapii indukującej CMVR. Czas leczenia nie jest określony. Jednoczesne włączenie cART związane jest z dużym ryzykiem rozwoju ZZRI. Czas trwania ewentualnego okresu odroczenia cART po rozpoczęciu terapii p-CMV nie jest zdefiniowany.

2.2.3 Cytomegalowirusowe zapalenie płuc

W przeciwieństwie do chorych po transplantacjach, płuca stanowią rzadką lokalizację ch. CMV u chorych z AIDS. Uważa się, że w tej grupie pacjentów leczenie p-CMV powinno być podejmowane dopiero po uzyskaniu jednoznacznego potwierdzenia etiologicznego (biopsja płuca, BAL – z potwierdzeniem w badaniach histo- lub cytologicznych) przy jednoczesnym wykluczeniu innych patogenów. W terapii stosowane są walgancyklowir, GCV i foskarnet.

2.3 Terapia wyprzedzająca i profilaktyka pierwotna

W wielu publikacjach pochodzących sprzed ery cART wykazano, że obecność wirerii CMV prowadzi do progresji zakażenia HIV i zwiększa ryzyko zgonu. Również w badaniach *Deayton* i wsp. oraz *Wohla* i wsp., pochodzących już z okresu stosowania cART, obecność wirerii CMV zwiększała ponad 2-krotnie ryzyko wystąpienia chorób definiujących AIDS i ponad 4-krotnie ryzyko zgonu. Celem badania *AIDS Clinical Trial Group* (ACTG) 5030 miała być weryfikacja hipotezy, że terapia wyprzedzająca, czyli zastosowanie leku p-CMV (walgancyklowir) w okresie bezobjawowej wirerii CMV, wpływa na obniżenie prawdopodobieństwa wystąpienia ch. CMV lub zgonu. Analiza statystyczna uzyskanych wyników nie potwierdziła tej hipotezy ze względu na nieodpowiednią moc statystyczną badania, spowodowaną niższą od zakładanej częstością występowania narządowej ch. CMV u chorych otrzymujących cART. Brak rozstrzygających wniosków z badania ACTG 5030,

Tabela III

Lokalizacja	Charakterystyka kliniczna
Zapalenie mózgu (<i>ventriculoencephalitis</i>)	Gwałtowny przebieg. Zaburzenia świadomości. Objawy ogniskowe. Porażenia nn. czaszkowych, oczopląs. Wzmocnienie okolkomorowe w NMR/CT.
Zespół otępienny związany z CMV	Przebieg nieco wolniejszy. Zaburzenia świadomości → śpiączka. Gorączka
Wstępujące zapalenie rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych	Zaburzenia kontroli zwieraczy → retencja moczu. Osłabienie siły mięśniowej → porażenia wiotkie kończyn dolnych.

jak również publikacje dotyczące wpływu wirerii CMV na tempo odbudowy sprawności układu immunologicznego i prawdopodobieństwo wystąpienia ZZRI, czy ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego u osób zakażonych HIV powodują, że celowość stosowania terapii wyprzedzającej u osób zakażonych HIV pozostaje problemem otwartym. Należy jednak jednoznacznie stwierdzić, że u pacjentów zakażonych HIV, obecnie brak jest przesłanek do rekomendowania terapii wyprzedzającej, zaś jedynymi zalecanymi formami profilaktyki pierwotnej są:

- regularne badania okulistyczne (u chorych z CD4 <100 kom/mm³ – oftalmoskopia co 3 miesiące) oraz
- odpowiednio wczesne stosowanie skutecznego cART.

Piśmiennictwo

1. Benson M.D., Kaplan J.E., Masur H.I. et al.: CDC; National Institutes of Health; Infectious Diseases Society of America. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2004, 53, (RR-15).
2. Brown F., Banken I., Saywell K., Arum I.: Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive volunteers. *Clin. Pharmacokinet.* 1999, 37, 167.
3. Bowen E.F., Sabin C.A., Wilson P. et al.: Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease. *AIDS* 1997, 11, 889.
4. Curran M., Noble S.: Valganciclovir. *Drugs* 2001, 61, 1145.
5. Deayton J.R., Sabin C.A., Johnson M.A. et al.: Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2004, 363, 2116.
6. Gallant J.E., Moore R.D., Richman D.D. et al.: Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. *J. Infect. Dis.* 1992, 166, 1223.
7. Holtzer C.D., Jacobson M.A., Hadley W.K. et al.: Decline in the rate of specific opportunistic infections at San Francisco General Hospital, 1994-1997. *AIDS* 1998, 12, 1931.
8. Hoover D.R., Saah A.J., Bacellar H. et al.: Clinical

manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 1922.

9. Hsue P.Y., Hunt P.W., Sinclair E. et al.: Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS* 2006, 20, 2275.
10. Jabs D.A.: Ocular manifestations of HIV infection. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1995, 93, 623.
11. Jabs D.A., Van Natta M.L., Kempen J.H. et al.: Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 2002, 133, 48.
12. Jabs D.A. et al. on behalf of SOCA Research Group: HIV and cytomegalovirus viral load and clinical outcomes in AIDS and cytomegalovirus retinitis patients: Monoclonal Antibody Cytomegalovirus Retinitis Trial. *AIDS* 2002, 16, 877.
13. Jacobson M.A., Stanley H., Holtzer C. et al.: Natural history and outcome of new AIDS-related cytomegalovirus retinitis diagnosed in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 30, 231.
14. Karavellas M.P., Plummer D.J., Macdonald J.C. et al.: Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 1999, 179, 697.
15. Kempen J.H., Min Y.I., Freeman W.R. et al.: Studies of ocular complications of AIDS Research Group. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006, 113, 684.
16. Martin D.F., Sierra-Madero J., Walmsley S. et al.: A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 1119.
17. Masur H., Kaplan J.E., Holmes K.K.: U.S. Public Health Service; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann. Intern. Med.* 2002, 137, 435.
18. Nguyen Q.D., Kempen J.H., Bolton S.G. et al.: Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 2000, 129, 634.
19. Palella F.J. Jr, Delaney K.M., Moorman A.C. et al.: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338, 853.
20. Panagiotakis S.H., Soufla G., Baritaki S. et al.: Concurrent CMV and EBV DNAemia is significantly correlated with a delay in the response to HAART in treatment-naive HIV type 1-positive patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2007, 23, 10.

21. Robinson M.R., Csaky K.G., Lee S.S. et al.: Fibrovascular changes misdiagnosed as cytomegalovirus retinitis reactivation in a patient with immune recovery. *Clin. Infect. Dis.* 2004, 38, 139.
22. Salzberger B., Hartmann P., Hanses F. et al.: Incidence and prognosis of CMV disease in HIV-infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy. *Infection* 2005, 33, 345.
23. Spector S.A., Hsia K., Crager M. et al.: Cytomegalovirus (CMV) DNA load is an independent predictor of CMV disease and survival in advanced AIDS. *J. Virol.* 1999, 73, 7027.
24. Thorne J.E., Jabs D.A., Kempen J.H. et al.: Studies of ocular complications of AIDS Research Group. Causes of visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2006, 113, 1441.
25. Walmsley S.L., Raboud J., Angel J.B. et al.: Long-term follow-up of a cohort of HIV-infected patients who discontinued maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *HIV Clin. Trials* 2006, 7, 1.
26. Wolf D.G., Spector S.A.: Diagnosis of human cytomegalovirus central nervous system disease in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J. Infect. Dis.* 1992, 166, 1412.
27. Wohl D.A., Zeng D., Stewart P. et al.: Cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2005, 38, 538.
28. Wohl D., Kendall M., Andersen J. et al.: Randomized, placebo controlled trial of valganciclovir to prevent CMV end-organ disease among HIV-infected subjects with detectable plasma CMV DNA PCR: ACTG 5030. 13th Conf Retrovir Opportunistic Infect 2006; abstract 150. <http://app2.capitalreach.com/esp1204/servelet/tc?c=10164&cn=retro&e=5332&espmt=2&s=20308&m=1&espnv mode=1#>.
29. Yust I., Fox Z., Burke M. et al.: EuroSIDA. Retinal and extraocular cytomegalovirus end-organ disease in HIV-infected patients in Europe: a EuroSIDA study, 1994-2001. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004, 23, 550.

3. Zakażenie CMV u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, w tym chorych po przeszczepieniu macierzy komórek krwiotwórczych

Anna WASZCZUK-GAJDA
Wiesław Wiktor JĘDRZEJCZAK

Sytuacja chorych na nowotwory układu krwiotwórczego jest często dodatkowo pogorszona przez zakażenia wirusowe, które w wielu przypadkach sprowadzają się do reaktywacji wirusów już wcześniej obecnych w komórkach tych chorych w stanie latentnym. W większości chodzi o reaktywację wirusów z rodziny *Herpesviridae*, w tym często wirusa cytomegalii (CMV). Ta reaktywacja wynika ze stanu upośledzonej odporności związanego zarówno z chorobą podsta-

wową, jak i ze skutkami jej leczenia. Dlatego zapobieganie i odpowiednie leczenie zakażeń wirusowych, w tym również zakażenia CMV, jest zagadnieniem istotnym. Głównym czynnikiem ryzyka klinicznie istotnej reaktywacji wirusa CMV jest głębokie upośledzenie komórkowej odpowiedzi odpornościowej na skutek utrzymującej się supresji komórek T, z którą mamy do czynienia między innymi u chorych po przeszczepieniu allogenicznym komórek macierzystych lub po chemioimmunoterapii m.in. po terapii fludarabiną i przeciwciałem alemtuzumab. W tej sytuacji konieczne jest ustalenie i przestrzeganie zasad postępowania w tych sytuacjach, aby zmniejszyć związaną z nimi zagrożenie dla chorych. Poniższe wytyczne oparto na opracowaniu ekspertów w dziedzinie chorób zakaźnych u chorych w immunosupresji, które następnie było weryfikowane przez grupę ekspertów w dziedzinie powikłań infekcyjnych u chorych z nowotworami układu krwiotwórczego i narządów litych [Infectious Disease Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO)].

3.1 Kliniczne postacie choroby cytomegalowirusowej u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego

Choroba CMV jest związana z wysoką śmiertelnością i może przebiegać pod postacią:

- śródmiąższowego zapalenia płuc,
- zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego,
- zapalenia mózgu,
- zapalenia siatkówki,
- zapalenie wątroby,
- zapalenie dróg żółciowych,
- zapalenie pęcherza moczowego,
- zapalenie nerek,
- hipoplazji szpiku kostnego.

Chorobom wywoływanym przez cytomegalowirus można zapobiegać oraz leczyć. Zapobieganie polega na profilaktycznym podawaniu leków o udowodnionej aktywności przeciwko temu wirusowi u chorych zagrożonych zakażeniem bądź reaktywacją wirusa. Leczenie może być wyprzedzające objawy lub dotyczyć choroby już objawowej. Leczenie wyprzedzające polega na monitorowaniu chorych o dużym ryzyku zakażenia lub reaktywacji wirusa za pomocą bardzo czułych metod (np. PCR) i dopiero po jej wykryciu włączeniu leczenia zanim rozwiną się kliniczne objawy choroby. Leczenie choroby objawowej dotyczy leczenia jednej z wyżej wymienionych jej postaci.

3.2 Zapobieganie zakażeniu wirusem CMV w trakcie leczenia nowotworów krwi chemioterapią

Chorzy z ostrymi białaczkami, leczeni w sposób agresywny skojarzeniami cytostatyków, podawanych w cyklach jako indukcja, konsolidacja i podtrzymanie, są narażeni na długie okresy głębokiej neutropenii (<500 neutrofilii/μl), co koreluje z ryzykiem wystąpienia gorączki i zakażeń. Jednakże, chodzi tu głównie o zakażenia bakteryjne i grzybicze, a nie wirusowe. Wprawdzie, niektórzy autorzy sugerowali, że profilaktyka przeciwwirusowa może mieć znaczenie, gdyż

zmniejsza jeszcze bardziej zagrożenie wirusami, które mogą torować drogę bakteriom, ale nie ma badań kontrolowanych potwierdzających tę tezę. Nie zaleca się obecnie stosowania profilaktyki uniwersalnej (3-miesięcznej) przeciw CMV u chorych z ostrymi białaczkami po chemioterapii indukcyjnej, konsolidującej lub podtrzymującej.

Również chorzy z innymi nowotworami układu krwiotwórczego, otrzymujący konwencjonalnie dawkowaną chemioterapię nie mają według obecnych danych wskazań do otrzymywania profilaktyki uniwersalnej (3-miesięcznej) lekami przeciwwirusowymi. Chorzy ci nie doświadczają znacznego upośledzenia układu limfocytów T, a tym samym nie są narażeni na większą częstość występowania uogólnionych pierwotnych infekcji wirusowych.

3.3 Zapobieganie zakażeniu wirusem CMV w przypadku leczenia nowotworów krwi cytotatami o silnym działaniu immunosupresyjnym

Chemioterapia analogami puryn tj. fludarabiną, 2-chlorodeoksyadenozyną lub pentostatyną skutkuje ciężkim upośledzeniem odporności komórkowej, które może utrzymywać się kilka miesięcy i zwiększa ryzyko zakażeń wirusowych. Liczba komórek CD4(+) zmniejsza się 5-10-krotnie i znajduje się w granicach od 0 do 300 kom/μl.

Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku zmniejszenia liczby komórek T po stosowaniu przeciwciała alemtuzumab skierowanego przeciw CD52. Liczba limfocytów pomocniczych CD4(+) zmniejsza się poniżej 50 kom/μl po 4 tygodniach a po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego zwiększa się bardzo powoli. Upośledzenie czynności limfocytów T jest dodatkowo nasilane przez skojarzenie pochodnych puryn lub alemtuzumabu z glikokortykosteroidami. Szacuje się, że częstość występowania aktywacji zakażenia CMV u chorych po leczeniu ww. przeciwciałem monoklonalnym wynosi około 10-40%. W analizie ponad 1500 przypadków chorych otrzymujących alemtuzumab objawową chorobę wywołaną przez CMV stwierdzono u 3,6% pacjentów.

Pierwszoliniowe leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej fludarabiną nie jest istotnie statystycznie związane ze zwiększonym ryzykiem infekcji oportunistycznych.

Analiza czynników ryzyka powikłań infekcyjnych u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową leczonych fludarabiną przeprowadzona przez *Anaïssie* i in. wykazała, że znaczenie ma: bezwzględna liczba CD4(+) poniżej 50 kom/μl, długi czas trwania neutropenii z liczbą neutrofilii poniżej 1000 kom/μl, niewydolność nerek, wiek powyżej 65 lat. Reaktywacja wirusa CMV u chorych opornych na fludarabinę, którzy otrzymywali alemtuzumab wynosiła 54% i była większa u chorych opornych na chemioimmunoterapię.

Stosowanie przeciwciała rytuksymab skierowanego przeciw CD20, znajdującego się na limfocytach B, nie wpływa znacząco na układ limfocytów T. Układ komórek B odnawia się z reguły po 3-6 miesiącach stosowania. Jednakże długotrwale (powyżej 12 miesięcy) stosowanie rytuksymabu może skutkować zmniejszeniem stężenia immu-

noglobulin M, ale nie ma związku ze zwiększeniem częstości występowania powikłań infekcyjnych.

Podsumowując: obecne wskazania do leczenia wyprzedzającego u chorych leczonych alemtuzumabem i analogami puryn są następujące:

1. chemioterapia II rzutu tzn. oporność choroby na pierwotne leczenie (profilaktyka nie jest konieczna u chorych otrzymujących fludarabinę jako chemioterapię I rzutu),
2. dodatkowe leczenie glikokortykosteroidami,
3. liczba CD4(+) poniżej 50 kom/μl,
4. wiek powyżej 65 lat.

3.4 Zapobieganie zakażeniu wirusem CMV u chorych po przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych

Ryzyko oportunistycznych zakażeń po przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych koreluje z szybkością rekonstrukcji układu odpornościowego. Zakażenia CMV zdarzają się często, jeśli materiał przeszczepiany ogranicza się do oczyszczonych komórek CD34(+). Częstość choroby CMV i śmiertelność z jej powodu wynosiły odpowiednio 22,6% versus 4,2% oraz 12,9% versus 2,1% u chorych przeszczepianych z i bez selekcji CD34(+). Ryzyko reaktywacji CMV było wysokie i wynosiło 89% po oczyszczeniu za pomocą rytuksymabu i selekcji CD34(+).

W chwili obecnej brak danych dla rekomendacji profilaktyki lub monitorowania zakażenia CMV u chorych po przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych nie poddanych manipulacji. Natomiast przeszczepianie izolowanych autologicznych komórek CD34(+) powinno się odbywać zgodnie z protokołem badawczym zatwierdzonym przez odpowiednią Komisję Bioetyczną i taki protokół powinien zawierać zalecenia odnośnie profilaktyki i monitorowania CMV.

3.5 Zapobieganie zakażeniu wirusem CMV u chorych po przeszczepieniu allogenicznych komórek macierzystych

Od 40% do 70% populacji krajów rozwiniętych ma przeciwciała anti-CMV, co znaczy, że wcześniej przeżyło zakażenie tym wirusem. Ryzyko reaktywacji CMV i rozwoju choroby cytomegalowirusowej u seropozytywnych pacjentów bez stosowania profilaktyki wynosi odpowiednio: 45-86% i 20-30%. Ryzyko przeniesienia CMV wynosi 20-40% w przypadku CMV seropozytywnego dawcy i seronegatywnego biorcy.

Do ujawnienia zakażenia CMV dochodzi najczęściej między 45 a 60 dniem po przeszczepie szpiku, a u chorych, u których stosowano profilaktykę przeciwwirusową zakażenie może ujawnić się później, nawet po 100 dniach od przeszczepienia.

Zagrożenie dotyczy zarówno biorców ujemnych serologicznie, którzy dostali komórki od dawcy dodatniego serologicznie, jak i biorców dodatnich serologicznie, którzy otrzymali przeszczepienie od dawcy seronegatywnego. W tym drugim przypadku mamy do czynienia z sytuacją, kiedy komórki szpiku dawcy nie miały wcześniej kontaktu z wirusem, a w związku z tym, reakcja na

obecność reaktywnego wirusa u biorcy jest wolniejsza.

Pacjenci, którzy nie wytworzyli przeciwciał anty-CMV, którzy mają również seronegatywnego dawcę lub też dawcę o nieznanym stanie CMV powinni otrzymywać jedynie CMV negatywną lub filtrowaną produkt krwiopochodne przed i po przeszczepieniu.

Profilaktyczne podawanie immunoglobulin nie ma udowodnionej skuteczności. Przetaczanie negatywnych pod względem CMV preparatów lub chorym dodatnim w zakresie CMV po przeszczepieniu allogenicznym komórek macierzystych nie ma udowodnionej przydatności, należy mieć jednak na względzie ryzyko superinfekcji.

Zapobiegawcze strategie obejmują zarówno profilaktykę, jak i terapię wyprzedzającą u chorych wysokiego ryzyka tj biorców CMV pozytywnych oraz biorców CMV negatywnych, którzy mają dawców CMV pozytywnych. Taka strategia umożliwiła zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby wywołanej przez CMV do 1-3%.

Profilaktyka przeciwwirusowa CMV ma ograniczenia związane z działaniami niepożądanymi w wszystkich w związku z opóźnioną odnową odporności swoistej w stosunku do CMV, zwiększoną częstością późnych zakażeń CMV po długotrwałym podawaniu gancyklowiru. Uniwersalna profilaktyka może zostać rozważona u pacjentów z przebiegiem choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GvHD), po intensywnej terapii glikokortykosteroidami, po usunięciu komórek T z przeszczepu.

Monitorowanie raz w tygodniu replikacji CMV metodą PCR lub detekcja antygeny pp65 są rekomendowane w celu określenia wskazań do ewentualnego rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej, gdyż wykazano, że zmniejsza to częstość zakażeń CMV i związaną z nimi śmiertelność. Rozpoczęcie terapii wyprzedzającej należy rozważyć po uzyskaniu pojedynczego dodatniego testu na pp65 lub dwóch następujących po sobie dodatnich wyników CMV-PCR.

Do 100-ego dnia po przeszczepieniu zaleca się kontynuowanie nadzoru raz w tygodniu.

W obliczu zwiększonego ryzyka późnych reaktywacji CMV przedłużony do roku po przeszczepieniu nadzór zakażenia CMV powinien obejmować chorych z przewlekłą GvHD, z wydłużonym czasem immunosupresji i po usunięciu limfocytów T z przeszczepu. Ten sposób monitorowania stosuje się również u pacjentów, którzy przez kilka tygodni otrzymywali leczenie przeciw wirusowi CMV oraz biorców przeszczepu, u których stosowano kondycjonowanie o zredukowanej intensywności.

W badaniu randomizowanym, gdzie porównywano gancyklowir i foscarnet oba leki okazały się jednakowo skuteczne, choć foscarnet był związany z mniejszą liczbą neutropenii, jednakże z wysoką nefrotoksycznością ograniczającą możliwość dalszego leczenia.

Zarejestrowanie walgancyklowiru do leczenia zakażenia CMV po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych umożliwia zastąpienie nim gancyklowiru i wykorzystanie w ambulatoryjnym leczeniu zakażenia CMV.

Podsumowując: do leków stosowanych

w profilaktyce choroby CMV u chorych po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych należą:

- gancyklowir 5 mg/kg/dobę iv jako terapia przez 2 tygodnie – stosowanie ograniczone przez działanie mielosupresyjne - liczba granulocytów poniżej 0,5 G/l stanowi przeciwwskazanie do stosowania tego leku. Dlatego stosuje się go głównie u chorych po regeneracji układu krwiotwórczego po przeszczepieniu. Co więcej, infekcja cytomegawirusowa może być również przyczyną neutropenii;

- foscarnet – pozbawiony działania mielosupresyjnego, zwykle stosowany w sytuacjach oporności bądź nietolerancji gancyklowiru, jednakże silnie nefrotoksyczny.

Stosowanie walgancyklowiru wymaga badań klinicznych potwierdzających jego skuteczność i bezpieczeństwo u chorych po transplantacji komórek krwiotwórczych. Umożliwiłoby to ambulatoryjne podanie leku, co zmniejszyłoby koszty opieki szpitalnej. Wg Ayala i wsp., terapia wyprzedzająca zakażenia CMV za pomocą walgancyklowiru w dawce 900 mg przez 2 tygodnie, a następnie 450 mg przez kolejne 2 tygodnie jest bezpieczna i skuteczna u chorych po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

Leczenie wyprzedzające kontynuuje się przez 2 tygodnie a następnie stosuje się terapię podtrzymującą przez kolejne 2 tygodnie. Jeśli wiremia nawraca podczas terapii podtrzymującej, powinno się ponownie zastosować indukcyjną dawkę gancyklowiru, natomiast jeśli istnieje podejrzenie oporności na gancyklowir – zmienić lek na foscarnet, biorąc jednak pod uwagę jego szkodliwe działanie na nerki i dbając o odpowiednie nawodnienie chorego. Terapię można zakończyć po potwierdzeniu eradykacji wirusa metodą PCR. Wcześniejsze zakończenie terapii może być związane z mniejszą liczbą działań niepożądanych jednak niesie ze sobą istotne ryzyko nawrotów. Dlatego wymagana jest kontynuacja monitorowania obecności CMV we krwi co tydzień do 100 dnia po przeszczepieniu i w razie konieczności kontynuacja leczenia.

Acyklowir, walcycyklowir nie są rekomendowane, ponieważ nie zapobiegają chorobie CMV po przeszczepieniu autologicznym.

3.6 Zapobieganie zakażeniu wirusem CMV w chorobie „przeszczep przeciw gospodarzowi”

Wykazano wcześniej, że u chorych z objawami ostrej GvHD częściej dochodzi do reaktywacji zakażenia CMV.

Ze względu na zaburzenia wchłaniania, ale i możliwość osiągnięcia wyższych stężeń leku w jelitowej postaci GvHD, w chwili obecnej w tej postaci przewlekłej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” stosuje się zwykle postać dożylną gancyklowiru. Gdyby skuteczność i biodostępność walgancyklowiru u pacjentów z chorobą „przeszczep przeciw gospodarzowi” została ustalona i potwierdzona w randomizowanych badaniach kontrolowanych, można by go było stosować ambulatoryjnie.

Piśmiennictwo

1. Anaissie E.J., Kontoyiannis D.P., O'Brien S. et al.: Infections in patients with chronic lymphocytic

leukemia treated with Fludarabine. *Ann. Intern. Med.* 1998, 129, 559.

2. Ayala E., Greene J., Sandin R. et al.: Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006, 37, 85.
3. Boeckh M., Boivin G.: Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998, 11, 533.
4. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S. et al.: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1966, 64, 328.
5. Boeckh M., Riddell S.R., Cunningham T. et al.: Increased incidence of late CMV disease in allogeneic marrow transplant recipients after acyclovir prophylaxis in due to a lack of CMV-specific T cell responses. *Blood* 1996, 88 (Suppl. 1), 302a.
6. Boeckh M., Gooley T.A., Myerson D. et al.: Cytomegalovirus pp65 antigenemia guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 1996, 88, 4063.
7. Busca A., de Fabritiis P., Ghisetti V. et al.: Oral valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection post allogeneic stem cell transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 2007, 9, 102.
8. Bow E.J.: Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. *J. Antimicrob. Chemother.* 1998, 41 (Suppl. D), 1.
9. Bowden R.A., Slichter S.J., Sayers M. et al.: A comparison of filtered leukocyte reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995, 86, 3598.
10. Einsele H., Ehninger G., Hebart H. et al.: Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 1995, 86, 2815.
11. Einsele H., Hebart H., Kauffmann-Schneider C. et al.: Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transplant.* 2000, 25, 757.
12. Einsele H., Reusser P., Bornhauser M. et al.: Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006, 107, 3002.
13. Flohr T., Hess G., Kolbe K. et al.: Rituximab in vivo purging is safe and effective in combination with CD34-positive selected autologous stem cell transplantation for salvage therapy in B-NHL. *Bone Marrow Transplant.* 2002, 29, 769.
14. Freeman R.B.: Valganciclovir: oral prevention and treatment of cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Expert Opin. Pharmacother.* 2004, 5, 2007.
15. Ghielmini M., Schmitz S.F.H., Cogliatti S.B. et al.: Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly schedule. *Blood* 2004, 103, 4416.
16. Goodrich J.M., Bowden R.A., Fisher L. et al.: Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann. Intern. Med.* 1993, 118, 173.
17. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of the CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2000, 6, 659.
18. Hicks L.K., Chemaly R.F., Kontoyiannis D.: Common community respiratory viruses in patients with cancer. *Cancer* 2003, 97, 2576.
19. Holmberg L.A., Boeckh M., Hooper H. et al.: Increased incidence of Cytomegalovirus disease after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 1999, 94, 4029.

20. **Junghanss C., Boeckh M., Carter R.A. et al.**: Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched controlled study. *Blood* 2002, 99, 1978.
21. **Keating M.J., Flinn I., Jain V. et al.**: Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002, 99, 3554.
22. **Kiehl M.G., Basara N.**: Cidofovir for cytomegalovirus-preemptive therapy in stem cell transplant recipients. *Blood* 2001, 98, 1626.
23. **Krause H., Hebart H., Jahn G. et al.**: Screening for CMV-specific T-cell proliferation to identify patients at risk of developing late onset CMV disease. *Bone Marrow Transplant*. 1997, 19, 1111.
24. **Ljungman P., de la Camara R., Milpied N. et al.**: Randomized study of valganciclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002, 99, 3050.
25. **Ljungman P., Delilieri G.L., Platzbecker U. et al.**: Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. *Blood* 2001, 97, 388.
26. **Lonnqvist B., Palmblad J., Ljungman P. et al.**: Oral acyclovir as prophylaxis for bacterial infections during induction therapy for acute leukemia in adults. The Leukemia Group of Middle Sweden. Support Care Cancer 1993, 1, 139.
27. **Meyers J.D., Reed E.C., Shepp D.H. et al.**: Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1988, 318, 70.
28. **Meyers J.D., Ljungman P., Fisher L.D.**: Cytomegalus excretion as a predictor of cytomegalovirus disease after bone marrow transplantation: importance of cytomegalovirus viremia. *J. Infect. Dis.* 1990, 162, 478.
29. **Nichols W.G., Price T.H., Gooley T. et al.**: Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 2003, 101, 4195.
30. **Prentice H.G., Kho P.**: Clinical strategies for the management of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*. 1997, 19, 135.
31. **Rai K.R., Freter C.E., Mercier R.J. et al.**: Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who had also received fludarabine. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20, 3891.
32. **Reusser P., Einsele H., Lee J. et al.**: Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002, 99, 1159.
33. **Reusser P.**: Oral valganciclovir: a new option for treatment of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised hosts. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2001, 10, 1745.
34. **Ruutu T., Ljungman P., Brinch L. et al.**: No prevention of cytomegalovirus infection by anti-cytomegalovirus hyperimmune globulin in seronegative bone marrow transplant recipients. The Nordic BMT Group. *Bone Marrow Transplant*. 1997, 19, 233.
35. **Sandherr M., Einsele H., Cornely O.A.**: Infectious Diseases Working Party, German Society for Hematology and Oncology. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann. Oncol.* 2006, 17, 1051.
36. **van der Heiden P.L., Kalpoe J.S., Barge R.M. et al.**: Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2006, 37, 693.
37. **Williams T.E., Roach J., Rugg T.**: Frequency of Cytomegalovirus pneumonia following alemtuzumab (Campath) treatment in lymphoid malignancies: review of 1538 patients. *Blood* 2001, 98, 294b.
38. **Zaia J.A.**: Prevention of cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2002, 35, 999.