

## Zakażenie wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych

Wirus cytomegalii należy do najważniejszych patogenów infekcyjnych u biorców przeszczepów narządowych. Wywołuje chorobę CMV oraz wywiera szereg efektów pośrednich wpływających niekorzystnie na przeżycie biorców i przeszczepów takich jak uszkodzenie przeszczepionego narządu, cukrzyca potransplantacyjna, nowotwory w tym potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna, powikłania sercowo-naczyniowe, infekcje oportunistyczne. Choroba CMV wymaga leczenia gancyklowirem do zahamowania replikacji wirusa. Wskazane jest zapobieganie zakażeniu CMV, zwłaszcza u biorców seronegatywnych, poprzez stosowanie profilaktyki uniwersalnej lub leczenia wyprzedzającego. Obie metody okazały się skuteczne w zapobieganiu chorobie CMV i zmniejszaniu śmiertelności u biorców przeszczepów. Nowym wyzwaniem stała się późna infekcja CMV rozwijająca się po zaprzestaniu profilaktyki.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 157-163)

### Cytomegalovirus infection in transplant recipients

Cytomegalovirus remains the most significant infectious pathogen in transplant recipients. It causes both direct (CMV disease) and indirect effects including allograft injury, post-transplant diabetes mellitus, malignancies (post-transplant limfoproliferative disorder - PTL), cardiovascular complications, opportunistic infections leading to decreased patient and graft survival. Currently gancyclovir iv. is the recommended standard treatment for CMV disease following organ transplantation. Prevention of CMV, especially in seronegative transplant recipients is also recommended. Both prophylaxis and preemptive therapy are effective in reducing the rate of CMV disease and mortality. A new challenge is delayed onset CMV disease developing after termination of CMV prophylaxis.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 157-163)

#### Wstęp

Wirus cytomegalii (CMV) należy do najważniejszych patogenów infekcyjnych u biorców przeszczepów narządowych. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) stanowi istotny problem u chorych po transplantacji ze względu na bezpośrednie ryzyko wywołania choroby oraz wywierane efekty pośrednie, co wpływa niekorzystnie na przeżycie pacjentów i czynność przeszczepionego narządu. Dlatego też infekcja CMV wymaga szybkiej diagnostyki, monitorowania, profilaktyki i skutecznej terapii przeciwwirusowej.

Według danych rejestruUSRDS obejmującego 46 471 biorców nerki w latach 1997-2001 częstość występowania zakażeń wirusowych wynosiła 18 na 100 pacjentolat, z tego najczęstsze zakażenie wirusowe to infekcja CMV- 6,6 na 100 pacjentolat. W roku 2001 w porównaniu z rokiem 1997 częstość zakażenia CMV zmniejszyła się z 8,3 do 5,9 na 100 pacjentolat [42].

#### Epidemiologia i patogenez

Wirus CMV posiadający dwuniciowy DNA, należy do rodziny *Herpesviridae*, podrodziny *betaherpesvirinae*. Pierwotne zakażenie ma miejsce w dzieciństwie, w formie latentnej (stan, w którym wirus jest obecny

w komórce ale nie dochodzi do ekspresji jego genów, a więc nie są produkowane jego zakaźne cząstki) wirus pozostaje w monocytach, makrofagach, komórkach nabłonkowych przewodów ślinowych oraz oskrzeli, limfocytach, komórkach mięśni gładkich, fibroblastach, komórkach śródbłonka. Około 60-80% dorosłych wykazuje przeciwciała przeciw CMV w klasie IgG (seropozytywność). Po transplantacji ma miejsce reaktywacja zakażenia. Czynniki martwicy nowotworów (TNF) wyzwalany w reakcji immunologiczno-zapalnej w odpowiedzi na alloantygeny przeszczepu odgrywa zasadniczą 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 (NFκB), które mają funkcję promotora dla genu natychmiastowego wczesnego (gen IE), co rozpoczyna replikację CMV. W fazie natychmiastowej wczesnej trwającej pierwsze 4 godziny odbywa się synteza białek regulujących pobudzenie pozostałych genów wirusa, następnie w fazie wczesnej (E) wytwarzane są białka wirusa (polimeraza DNA, helikaza, prymaza), a w fazie późnej (L) ma miejsce synteza bia-

Magdalena DURLIK

Klinika Medycyny Transplantacyjnej  
i Nefrologii Instytutu Transplantologii WUM  
Kierownik: Prof. dr hab. med. Magdalena Durlik

#### Słowa kluczowe:

- wirus cytomegalii
- transplantacja
- leczenie
- profilaktyka
- leczenie wyprzedzające
- efekty bezpośrednie
- efekty pośrednie zakażenia CMV

#### Key words:

- cytomegalovirus
- transplantation
- therapy
- prophylaxis
- preemptive therapy
- direct effects
- indirect effects

#### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Magdalena Durlik  
Klinika Medycyny Transplantacyjnej  
i Nefrologii Instytutu Transplantologii WUM  
02-006 Warszawa, ul. Nowogrodzka 59  
e-mail: mdurlik@wum.edu.pl

tek strukturalnych wirusa, „złożenie” całego wirionu i jego uwolnienie. Czas pełnego cyklu wirusa wynosi około 96 godzin. Obok TNF czynnikami stymulującymi reaktywację wirusa są catecholaminy uwalniane w przebiegu urazów czy epizodów sercowo-naczyniowych oraz prozapalne prostaglandyny, które zwiększają w komórce stężenie cyklicznego AMP.

W kontroli replikacji wirusa w organizmie gospodarza kluczową rolę odgrywa odpowiedź immunologiczna typu komórkowego. Zarówno swoiste dla CMV limfocyty CD4+, jaki CD8+ są konieczne do sprawnej eliminacji zakażenia. W przebiegu pierwotnej infekcji u biorców przeszczepu, najwcześniej wykrywane są specyficzne dla wirusa limfocyty T CD4+, które stymulują syntezę IFN gamma i TNF alfa. Po tym następuje produkcja przeciwciał w klasie IgG i IgM anty-CMV oraz specyficznych dla wirusowych antygenów (pp65, pp72) limfocytów T CD8+ we krwi obwodowej [4,8]. W przypadku upośledzonej na skutek leczenia immunosupresyjnego sprawności wspomnianych mechanizmów obrony przeciwwirusowej dochodzi do dalszej replikacji wirusa i rozwoju choroby CMV. Pacjenci naiwni w odniesieniu do CMV swoistej pamięci immunologicznej obarczeni są wysokim ryzykiem rozwoju choroby CMV. Ze względu na powszechnie stosowaną profilaktykę anty-CMV rodzą się wątpliwości, czy hamowanie replikacji wirusa i uniemożliwienie kontaktu komórek T z antygenami wirusa jest przyczyną niewytworzenia swoistej odpowiedzi i sprzyja później infekcji CMV. Profilaktyka wybiórcza umożliwia replikację na niskim poziomie i wytworzenie odporności. Jednak badanie PV16000, w którym przez 100 dni seronegatywni biorcy otrzymywali profilaktykę anty-CMV wykazało, że 26,9% z nich w trakcie leczenia wytworzyło przeciwciała w klasie IgG, 63,4% miało serokonwersję po 6 miesiącach, a 75,3% po 12 miesiącach. Również badania na mniejszych grupach pacjentów wykazują serokonwersję i ekspansję limfocytów CD8+ u seronegatywnych biorców otrzymujących profilaktykę gancyklowirem [31].

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

U 60-90% biorców stwierdza się replikację CMV w okresie od 2-go do 4-go miesiąca po transplantacji.

Źródłem zakażenia wirusem CMV u biorcy 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 (tabela I).

Czynnikami ryzyka rozwoju zakażenia CMV

**Tabela I**  
**Zakażenie CMV – definicje.**  
**CMV infection – definition.**

Określenie	Definicja
Zakażenie CMV	Obecność materiału genetycznego CMV, detekcja białek wirusa I lub jego izolacja w płynach ustrojowych lub tkance pochodzących od chorego.
Choroba CMV	Objawy kliniczne w postaci zespołu CMV lub zmian narządowych
Późne zakażenie CMV	Choroba CMV pojawiająca się po zakończeniu profilaktyki (zazwyczaj 3 -12 miesięcy od transplantacji)
Leczenie wyprzedzające (profilaktyka wybiórcza)	Regularne monitorowanie biorcy w kierunku wirerii CMV i przy jej stwierdzeniu włączenie leczenia przeciwwirusowego
Profilaktyka	Włączenie leczenia przeciwwirusowego u wszystkich chorych z ryzykiem zakażenia CMV (profilaktyka uniwersalna)

u biorcy przeszczepu są różnorodne [25]:

- 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 zastosowanie ATG/OKT3;
- niezgodność w układzie HLA D/B (6 niezgodnych antygenów HLA);
- stosowanie profilaktyki anty-CMV, która zmniejsza częstość i opóźnia początek zakażenia i choroby CMV;
- współtowarzyszące infekcje (HHV 6, HHV7), 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.

Badania wirerii CMV metodą ilościową przeprowadzone przez *Levitsky* i wsp. wykazały, że wyjściowo wysoka wiremia związana jest z objawową chorobą CMV i wolniejszą odpowiedzią na leczenie przeciwwirusowe, natomiast nie korelowała z występowaniem efektów pośrednich. Niska wiremia przebiegała bezobjawowo, również w nawrocie infekcji CMV replikacja wirusa nie była wysoka [26].

Z leków immunosupresyjnych najsilniejszy wpływ na reaktywację CMV mają przeciwciała poliklonalne (ATG, Thymoglobulin), monoklonalne OKT3, słabszy: azatiopryna i kwas mykofenolowy (MPA). Natomiast glikokortykosteroidy, cyklosporyna A, takrolimus, sirolimus, everolimus, basiliximab, daklizumab nie wpływają na reaktywację formy latentnej CMV, ale nasilają jego replikację. Istnieją doniesienia wykazujące, że stosowanie inhibitorów mTOR zmniejsza częstość występowania infekcji CMV w porównaniu z innymi schematami immunosu-

presji nie zawierającymi sirolimusa lub everolimusa [39].

### Przebieg kliniczny

Infekcja CMV może przebiegać bezobjawowo lub jako zespół objawów klinicznych, który nazywamy chorobą CMV. Choroba CMV rozwija się odpowiednio u 8%, 29%, 25%, 50%, 22%, 39% biorców nerki, wątroby, serca, trzustki, jelita cienkiego, płuc-serca. Największe ryzyko wystąpienia choroby CMV ma miejsce w przebiegu pierwotnej infekcji (40-60% biorców). Objawy kliniczne najczęściej występują od 2-go do 4-go 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) – stany podgorączkowe, dysfagia, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, krwawienie, perforacja;
- zapalenie wątroby – najczęstsza postać u biorców przeszczepu wątroby – umiarkowany wzrost aktywności GGTP, ALP a 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, płuca, serca, trzustki. Klinicznie najczęściej występuje zespół CMV. Ostatnio coraz częściej opisywana jest postać brzuszna choroby, jej objawy kliniczne są podobne do schorzeń przewodu pokarmowego o innej etiologii występujących we wczesnym okresie po transplantacji, jak zakażenia bakteryjne (zwłaszcza *Clostridium difficile*), działania uboczne leków immunosupresyjnych lub antybiotyków, choroba wrzodowa, stąd konieczna jest wnikliwa diagnostyka różnicowa, aby nie doprowadzić

do opóźnienia rozpoczęcia terapii przeciw-wirusowej. Najgroźniejszy przebieg ma śród-mięzszowe zapalenie płuc.

### Rozpoznanie

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

### Metody diagnostyki CMV

• **metody serologiczne wykrywania przeciwciał anty-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 Ig M pojawiają się później niż wiremia, a u pacjentów z wysoką immunosupresją mogą występować w niskich mianach. 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;

• **metody biologii molekularnej wykrywające kwasy nukleinowe wirusa (DNA, RNA):** CMV DNA- hybrydyzacja w leukocytach, PCR ilościowy, ilościowy we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym i innym materiale tkankowym. Polecane są 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. Według zaleceń IHMF 2007 (*International Herpes Management Forum*) należy oznaczać CMV DNA metodą PCR w krwi pełnej. W porównaniu z oznaczaniem w surowicy testy we krwi pełnej są bardziej czułe [12]. Testy wykrywające mRNA wirusa CMV dotychczas nie weszły do praktyki laboratoryjnej;

• 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);

• wykrywanie antygenów wirusowych: antygenemia pp 65 w leukocyty 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%;

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

• badanie histopatologiczne- wykrywanie ciałek wtrętowych w zakażonych komórkach;

• mikroskop elektronowy – wiriony.

Do zalecanych metod należą jakościowo-

wy 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.

### Leki przeciwwirusowe

Do środków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu i profilaktyce choroby CMV należą [28]:

• **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.

• **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+/B-) po przeszczepieniu serca, nerki, trzustki i wątroby. Jest on także stosowany w leczeniu choroby CMV oraz w wybiórczym leczeniu profilaktycznym.

• **Foskarnet** (Foscavir) – analog pirofosforanowy hamuje polimerazę DNA wirusa, stosowany w leczeniu CMV przy przeciwwskazaniach lub braku skuteczności gancyklowiru, cechuje się dużą nefrotoksycznością i neurotoksycznością.

• **Cidofowir** (Vistide) – analog nukleotydu, hamuje wirusową polimerazę, może być stosowany w leczeniu CMV – ale doświadczenie kliniczne jest niewielkie, głównie u chorych z AIDS. Wady to nefrotoksyczność, zalety – szerokie spektrum przeciwwirusowe i długi okres półtrwania. Lek jest podawany raz na 1-2 tygodnie.

• **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.

• **Maribavir** działa jako inhibitor kinazy UL97. Hamuje składanie wirusowego DNA i wyjście kapsydu z jądra zakażonej komórki. Cechuje się dużą swoistością. Lek był stosowany w I i II fazie badań klinicznych, wykazał się dużą biodostępnością i dobrą tolerancją. Nie jest mielo- ani nefrotoksyczny. W 2009 roku producent leku (ViroPharma) poinformował, że w badaniu III fazy u biorców komórek krwiotwórczych maribavir nie osiągnął pierwszorzędowo punktu końcowego i nie wykazał skuteczności w hamowaniu choroby CMV w porównaniu z *placebo*, dlatego też przerwano badanie III fazy w profilaktyce choroby CMV u biorców wątroby.

• **Leflunomid** – wykazuje aktywność przeciwwirusową, nie przeprowadzono jednak żadnych randomizowanych badań klinicznych z jego zastosowaniem.

• **Hiperimmunoglobulina anty-CMV** (CMVIG), poliwalentne immunoglobuliny (IVIg). Przeprowadzona przez Bonaros i wsp. meta-analiza 11 badań randomizowanych z zastosowaniem CMVIG w profilaktyce u biorców przeszczepów narządowych wykazała dobroczynny efekt CMVIG na przeżycie pacjentów, redukcję częstości choroby CMV i śmiertelności z powodu CMV. CMVIG nie miała istotnego wpływu na występowanie zakażenia CMV. Natomiast skuteczność lecznicza CMVIG w monoterapii lub w skojarzeniu z gancyklowirem jest kontrowersyjna. Biorcy wątroby, płuc, serca, trzustki dużego ryzyka mogą wymagać skojarzonej profilaktyki IVIG lub CMVIG + lek przeciwwirusowy. Główne ograniczenie immunoglobulin to wysokie koszty [5].

Dawki leków przeciwwirusowych należy dostosowywać do klirensu kreatyniny leczzonego pacjenta.

### Leczenie choroby 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. Dodatkowo zaleca się leczenie jeszcze przez tydzień od uzyskania ujemnego wyniku wirerii. Optymalna długość leczenia nie jest określona, zazwyczaj decyduje poprawa kliniczna i eliminacja wirerii. Dłuższego leczenia wymagają postaci brzusne, 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 wirerii w kierunku nawrotu [32]. W przypadku powolnej odpowiedzi na leczenie gancyklowirem skuteczne mogą być wysokie dawki leku 7.5 mg-10 mg/kg mc iv dwa razy na dobę [47].

W ciężkich postaciach choroby CMV lub w głębokiej hipogammaglobulinemii można podać z gancyklowirem ludzką hiperimmunoglobulinę anty-CMV (Cytotec, Biotest) lub poliwalentne immunoglobuliny zawierające wysokie miano przeciwciał anty-CMV (np. Phlebogamma, Grifols). W chorobie CMV wskazana jest redukcja immunosupresji (najlepiej czasowo odstawić MPA). 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, gdyż 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. Często suboptymalna dawka gancyklowiru jest przyczyną nieskutecznego hamowania replikacji wirusa CMV. Obowiązuje leczenie infekcji bakteryjnych, grzybiczych.

W leczeniu choroby CMV znalazł także zastosowanie walgancyklowir. W pierwszym randomizowanym badaniu VICTOR wykazano porównywalną skuteczność w eradykacji wirerii oraz porównywalną kinetykę obniżania wirerii CMV w czasie leczenia choroby cytomegalowirusowej doustnym walgancyklowiru w dawce 2 x 900 mg/d w porównaniu z dożylnym gancyklowirem w dawce 2 x 5 mg/kg mc/d [3].

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 foskarnet w monoterapii lub w skojarzeniu z połową dawki gancyklowiru albo cidofowir [40].

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

### Zapobieganie infekcji CMV

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

Zalety profilaktyki to zmniejszone ryzyko zakażenia, eliminacja efektów bezpośrednich i pośrednich zakażenia CMV, jednocześnie zapobieganie zakażeniom innymi wirusami Herpes jak: EBV, HHV6, HHV 7, HSV, VZV.

Wady profilaktyki to opóźniona swoista odpowiedź układu immunologicznego biorcy, późna infekcja CMV i oporność na stosowany lek z powodu mutacji.

### Profilaktyka CMV obejmuje:

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

- immunizacja bierna w postaci IgG – skuteczność porównywalna do farmakologicznej, jednak wysokie koszty;
- stosowanie środków farmakologicz-

**Tabela II**  
**Profilaktyka anty-CMV- wady i zalety.**  
**CMV prophylaxis-disadvantages and advantages.**

	Uniwersalna	Wybiórcza
Skuteczność	++	++
Redukcja efektów pośrednich	++	+
Redukcja śmiertelności	++	+
Hamowanie replikacji innych wirusów	+	?
Łatwość stosowania	++	-
Późna infekcja CMV	+	-
Oporność	niska	niska

nych 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 w praktyce jest trudne do wykonania ze względu na dużą odległość miejsca zamieszkania pacjenta od ośrodka transplantacyjnego. 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. Z leków stosowane są walgancyklowir i gancyklowir. Krytycy profilaktyki wybiórczej podkreślają nie udowodnioną skuteczność w kontroli efektów pośrednich CMV. Leczenie wyprzedzające może „pomiąć” miejscową reaktywację CMV i przez to spowodować narządową postać choroby, ponieważ miejscowy ładunek wirusa może przekroczyć próg potrzebny do wywołania choroby zanim poziom we krwi stanie się wykrywalny. Z kolei jak wykazały ostatnio doniesienia literaturowe leczenie wyprzedzające stwarza mniejsze ryzyko wystąpienia później infekcji CMV [10,34] (tabela II).

Profilaktyka w ośrodkach transplantacyjnych nie jest jednolita 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. Szereg grup ekspertów i towarzystw naukowych opublikowało własne zalecenia postępowania w zakażeniu CMV, m.in. Amerykańskie Towarzystwo Transplantacyjne (2004), Kanadyjskie Towarzystwo Transplantacyjne (2003), w Europie EDTA i ESOT, IHMF (2007) [12,13,33,48]. W oparciu o aktualny stan wiedzy również polska grupa ekspertów wydała zalecenia postępowania w zakażeniu CMV [49].

U pacjentów wysokiego ryzyka wskaza-

na 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 dożylny 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 [31]. 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 jiroveci [18].

### Zasady profilaktyki

#### 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**

- leczenie wyprzedzające: monitorowanie wiremii i włączenie terapii w momencie pojawienia się replikacji CMV: dożylny gancyklowir 2 x 5mg/kg mc lub doustny walgancyklowir w dawce 2x 900 mg/d (dawka indukcyjna) podawany do tygodnia lub dwóch po zahamowaniu replikacji lub
  - profilaktyka uniwersalna: walgancyklowir przez 3 miesiące lub dożylny gancyklowir 1-3 miesiące
  - 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 antytylocytarną (ATG lub Thymoglobulina) albo przeciwciałem monoklonalnym OKT3 powinni otrzymać profilaktykę gancyklowirem i walgancyklowirem. Optymalny czas leczenia nie został określony, zaleca się co najmniej 14 dni.

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 [18].

Opelz w analizie danych Collaborative Transplant Study (435 ośrodków, ponad 35 000 chorych) z lat 1985-2002 wykazał, że biorcy nerek seronegatywni otrzymujący profilaktykę anty-CMV (immunoglobuliny, acyklowir, gancyklowir) mieli lepsze 3-letnie przeżycie przeszczepu niż biorcy nie otrzymujący leczenia. Profilaktyka CMV zmniejszyła u biorców nerek także częstość występowania procesu ostrego odrzucania. Profilaktyka CMV miała korzystny wpływ na przeżycie przeszczepu serca, płuca, płucoserca u seronegatywnych biorców, z wyjątkiem przeszczepu wątroby [30].

Metaanaliza opublikowana przez Stripoli i wsp. 10 badań randomizowanych z zastosowaniem leczenia wyprzedzającego wykazała skuteczność tej metody w zapobieganiu chorobie CMV w porównaniu z placebo lub standardowym leczeniem (po pojawieniu się objawów klinicznych) [44].

Kolejna metaanaliza 17 badań u biorców nerki lub wątroby przeprowadzona przez Kalil i wsp. dotyczyła porównania metod leczenia profilaktycznego z wyprzedzającym. Uzyskano redukcję częstości choroby CMV odpowiednio o 80% i 72%, a procesu ostrego odrzucania o 26% i 53%. Tylko w grupie profilaktyki miało miejsce zmniejszenie częstości zakażeń bakteryjnych i grzybiczych oraz zmniejszenie śmiertelności o 38%. W grupie wysokiego ryzyka

D+/B- i u chorych leczonych surowicą antytylocytarną tylko profilaktyka była skuteczna w zapobieganiu chorobie CMV [24].

Z kolei metaanaliza wykonana przez Small i wsp. obejmowała porównanie zastosowania gancyklowiru jako profilaktyki uniwersalnej w 17 badaniach z 9 badaniami, w których gancyklowir podawano jako leczenie wyprzedzające u biorców nerki, wątroby, serca, wykazała podobną skuteczność obu metod profilaktyki, (ryzyko względne 0,34 dla profilaktyki uniwersalnej i 0,34 dla wybiórczej) [41].

Sun i wsp. w przeprowadzonej analizie opublikowanych badań z zastosowaniem walgancyklowiru w zapobieganiu chorobie CMV, która objęła 10 prób klinicznych z leczeniem wyprzedzającym i 25 publikacji omawiających profilaktykę u biorców nerki, wątroby, serca, trzustki stwierdziła pojawienie się choroby CMV u 2,6% i 9,9% pacjentów otrzymujących odpowiednio terapię wyprzedzającą i profilaktykę. Poniżej 90 dnia od transplantacji choroba CMV wystąpiła u 0,8% wszystkich pacjentów i u 1,2% seronegatywnych. Po upływie 90 dni późna infekcja CMV rozwinęła się u 8,9% wszystkich chorych i 17,7% u seronegatywnych biorców w grupie profilaktyki. U biorców otrzymujących leczenie wyprzedzające nie obserwowano później infekcji CMV [45].

Opublikowana w 2009 roku przez Cochran Collaboration metaanaliza 34 badań klinicznych oceniających metody zapobiegania chorobie CMV u biorców przeszczepów narządowych potwierdziła skuteczność farmakoterapii w zmniejszaniu częstości choroby CMV i związanej z CMV śmiertelności zarówno u biorców seronegatywnych jak i seropozytywnych [19].

## Późna infekcja CMV

W związku z powszechnie stosowaną profilaktyką anty-CMV pojawił się nowy problem kliniczno-terapeutyczny pod postacią późnej infekcji CMV, która rozwija się po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego (po 3 miesiącach po transplantacji, zazwyczaj w czasie pierwszego roku po przeszczepieniu). Cechuje się nietypowym przebiegiem klinicznym bez gorączki czy leukopenii, częściej występuje jako postać narządowa. Około 30% biorców rozwija późną infekcję średnio 5 miesięcy po transplantacji. Jako czynniki ryzyka późnej infekcji CMV wymienia się status D+/B-, intensywną immunosupresję, proces ostrego odrzucania, hipogammaglobulinemię (IgG < 400 mg/dL), opóźnione lub nieadekwatne powstawanie CMV swoistych limfocytów T odpowiedzi immunologicznej, współzakażenie HHV6 lub HHV7, oporność na gancyklowir [7,14,20]. U biorców nerki Arthurs i wsp. stwierdzili, że późna infekcja CMV była czynnikiem ryzyka zgonu i utraty przeszczepu [1]. U biorców wątroby otrzymujących leczenie wyprzedzające Singh i wsp. nie stwierdziła żadnego przypadku późnej infekcji CMV u biorców wątroby [38]. Z kolei Arthurs i wsp. obserwował późną chorobę CMV u 29% biorców wątroby w ciągu 24 miesięcy po zakończeniu profilaktyki, jednak bez negatywnego wpływu na przeżycie pacjentów i czynność przeszczepu [2]. Zapobieganie późnej infekcji CMV może polegać na przedłużeniu profilaktyki lub monitorowaniu wiremii i leczeniu wyprzedzającym.

Jednak jest to trudne u pacjentów w późnym okresie po transplantacji, kiedy to oznaczanie wiremii co 2 lub 4 tygodnie bardzo zmniejsza czułość metod diagnostycznych. Rozważa się także monitorowanie immunologiczne, ale brak jest wystandaryzowanych testów oceniających swoistość odpowiedzi anty-CMV [27]. Dłuższe stosowanie leków przeciwwirusowych wiąże się z rozwojem oporności i wzrostem kosztów. Optymalny czas wydłużonej profilaktyki nie został określony, konieczne są wyniki randomizowanych badań (w przygotowaniu wyniki badania Impact 100 dni versus 200 dni walgancyklowiru). Część ośrodków podejmuje próby wydłużenia profilaktyki do 6 a nawet 12 miesięcy, zwłaszcza u biorców płuca.

## Efekty pośrednie

Wirusowi CMV przypisuje się także szereg pośrednich efektów mających niekorzystny wpływ na przeżycie biorców i przeszczepów. Zjawiska te są związane z bezobjawowym zakażeniem, niezależnym od stopnia wiremii CMV. Często ograniczone miejscowe zakażenie z niskim poziomem replikacji wirusa jest przyczyną przewlekłego stanu zapalnego prowadzącego do uszkodzenia i dysfunkcji komórek i tkanek. Jako efekty pośrednie zakażenia CMV należy wymienić: przewlekłe uszkodzenie przeszczepu, proces ostrego odrzucania, zakażenia oportunistyczne, zmiany sercowo-naczyniowe, cukrzycę potransplantacyjną (PTDM), rozwój nowotworów, w tym PTLTD [9,21,43].

## Przewlekła dysfunkcja przeszczepu

Wirusowi CMV przypisuje się rolę w patogenezie przewlekłej dysfunkcji przeszczepionych narządów, takiej jak: przewlekła nefropatia przeszczepu (20-30%), zespół zanikania kanalików żółciowych po transplantacji wątroby (5-10%), włóknienie przeszczepionej trzustki, waskulopatia przeszczepu serca (40-50%), *bronchiolitis obliterans* u biorców płuca (50-60%).

CMV zakaża śródbłonki i komórki mięśni gładkich naczyń wywołując przewlekłe zapalenie, nasila proliferację i migrację komórek mięśni gładkich w błonie wewnętrznej ściany naczynia co prowadzi do arteriosklerozy naczyń przeszczepu. Podtrzymywane przez antygeny wirusa przewlekły stan zapalny prowadzi do zwiększonej ekspresji TGFβ i PDGF, cytokin prowadzących do włóknienia narządów [22]. Halatera i wsp. wykazali, że chorzy z utrzymującym się zakażeniem CMV w tkance nerki przeszczepionej wyraźnie krótsze przeżycie i gorszą czynność przeszczepionej nerki zarówno po roku jak i po 2 latach po transplantacji. CMV okazał się jedynym czynnikiem istotnie wpływającym na zmniejszenie GFR w przeszczepionej nerce [15]. Reischig i wsp. stwierdził w prospektywnej obserwacji biorców nerki otrzymujących profilaktykę anty-CMV przez 3 miesiące występowanie wiremii u 41%. Wyniki protokolarnej biopsji wykonanej po 3 miesiącach po transplantacji wykazały, że wiremii CMV nie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia procesu subklinicznego odrzucania przeszczepu natomiast wykazano związek rozwoju włóknienia śródmiąższowego i zaniku cewek (IF/TA) z wielkością replikacji CMV [35].

### Proces ostrego odrzucania

Proces ostrego odrzucania przeszczepu jest reakcją immunologiczno-zapalną, którą może wywołać lub nasilić CMV poprzez szereg mechanizmów. W infekcji CMV obserwuje się zwiększenie ekspresji MHC klasy II na komórkach śródłonka i większości komórek cewkowych przeszczepionej nerki. CMV u biorców przeszczepu jest związane ze zwiększeniem ekspresji molekuł adhezyjnych ICAM-1, VCAM-1 oraz TGF $\beta$  i PDGF. Zakażenie CMV wpływa również na istotne zwiększenie produkcji TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , oraz m.in. IL-1, IL-6, IL-10, IL-8, IFN $\beta$ , TGF $\beta$ , MCP-1. Uszkodzenie komórek śródłonka spowodowane infekcją CMV stymuluje odpowiedź komórkową: migrację, przyleganie leukocytów, monocytów, wzrost ekspresji antygenów zgodności tkankowej na komórkach endotelium. Zakażenie CMV indukuje wzrost liczby przeciwciał przeciw komórkom śródłonka, co sprzyja także odpowiedzi humoralnej. Wielu badaczy wykazało, że CMV jest niezależnym czynnikiem wystąpienia procesu ostrego odrzucania przeszczepu, a stosowana profilaktyka istotnie zmniejsza to ryzyko, nawet o 50% [36].

### Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) u biorców nerki

Wirus uszkodzając śródłonki naczyń może u biorców nerki być przyczyną mikroangiopatii zakrzepowej, która najczęściej przejawia się jedynie pogorszeniem czynności przeszczepu, ale w ciężkich postaciach może przebiegać jako zespół hemolityczno-mocznicowy.

### Pogłębienie stanu obniżonej odporności

Upośledzenie mechanizmów obronnych gospodarza przez CMV, zwłaszcza mechanizmów komórkowych (limfocyty T, komórki NK) i funkcji makrofagów, prowadzi do pogłębienia stanu immunosupresji oraz rozwoju infekcji oportunistycznych: wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych. Wykazano, że profilaktyka CMV nie tylko wpływa na zmniejszenie liczby zakażeń wirusowych (redukcja o 73%) ale również bakteryjnych (35%), grzybiczych, w tym *Pneumocystis jirovecii* (69%) w porównaniu do grupy nie otrzymującej leczenia. Zakażenie CMV ma także związek z aktywacją innych wirusów z rodziny *Herpesviridae* takich jak EBV, HHV-6 czy HSV. Opisano również związek pomiędzy zakażeniem CMV i infekcją *Mycobacterium tuberculosis*. U biorców wątroby zakażonych HCV stwierdzono istotnie negatywny wpływ zakażenia CMV na przeżycie pacjentów i przeszczepu (czterokrotny wzrost śmiertelności). W tej grupie biorców zakażenie CMV jest czynnikiem ryzyka nawrotu zapalenia wątroby typu C po transplantacji [6].

### Cukrzyca potransplantacyjna (PTDM)

Cukrzyca potransplantacyjna (PTDM) występuje *de novo* z częstością około 20%.

PTDM stanowi jeden z istotnych czynników ryzyka rozwoju powikłań ze strony układu krążenia i związanego z tym wzrostu śmiertelności u chorych po zabiegu transplantacji, zwiększa również ryzyko pogorszenia czynności i utraty przeszczepionego narządu. Możliwe mechanizmy, uszkodzenia komórek beta trzustki to: zakażenie komó-

rek beta i replikacja w ich obrębie co prowadzi do wystąpienia efektu cytotatycznego i indukuje apoptozę komórek, aktywacja komórkowa (NK, monocyty, makrofagi) zakażonych wirusem komórek beta. Aktywacja reakcji zapalnej i reakcji immunologicznej wywołanej zakażeniem CMV u biorców przeszczepu może również prowadzić do destrukcji komórek beta [16]. Badania *Hjelmsaeth* i wsp. wykazały, że częstość występowania cukrzycy potransplantacyjnej jest czterokrotnie większa u biorców, u których potwierdzono bezobjawowe zakażenie CMV, w porównaniu do biorców bez infekcji. W grupie pacjentów z bezobjawowym zakażeniem CMV obserwowano zmniejszenie sekrecji insuliny [17].

### Związek z onkogennością

Wirusy indukują transformację nowotworową komórek poprzez aktywację odpowiedzi immunologicznej gospodarza w wyniku latentnego zakażenia, które zaburza prawidłową kontrolę cyklu komórkowego, procesy angiogenezy i apoptozy. W badaniach *in vitro* materiału genetycznego CMV udowodniono obecność regionów odpowiedzialnych m.in. za hamowanie aktywacji anty-onkogeny p53. Obecność materiału genetycznego wirusa oraz ekspresję genów wirusa potwierdzono we wszystkich badanych preparatach glejaków o niskim i wysokim stopniu złożoności sugerując udział zakażenia CMV w ich rozwoju. Zakażenie CMV może również wpływać na aktywację innych onkogennych wirusów takich jak wirus polyoma JC i poprzez działanie synergistyczne przyspieszać proces onkogenezy. Za rozwój potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD) odpowiedzialne jest zakażenie wirusem *Epsteina-Barr* (EBV). Udowodniono, że zakażenie CMV zwiększa 7-10 razy częstość PTLD związanej z zakażeniem EBV. Profilaktyczne stosowanie gancyklowiru u biorców nerki redukowało o 66% występowanie PTLD w porównaniu z grupą chorych nieotrzymujących leczenia przeciwwirusowego [11]. Wskazuje się również na potencjalny związek zakażenia wirusem z rozwojem raka gruczołu krokowego oraz gruczolakoraka jelita grubego, w komórkach zmienionych nowotworowo potwierdzano obecność aktywnego zakażenia CMV, ekspresji genów i produkcji białek wirusa.

### Ryzyko przyspieszonej miażdżycy i powikłania sercowo-naczyniowe

Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonów biorców przeszczepów. Miażdżycą jest przewlekłym procesem zapalnym, w którym biorą udział m.in. zakażenia, w tym wirusowe. Przeprowadzona przez *Kalil* i wsp. metaanaliza danych 2398 biorców allop przeszczepu, wykazała istotny związek pomiędzy seropozytywnością CMV i zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych [23]. *Sagedal* i wsp. stwierdzili, że zarówno bezobjawowe zakażenie wirusem, jak i choroba CMV były niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu biorcy nerki z funkcjonującym przeszczepem w okresie 100 dni po zabiegu transplantacji nerki [37]. U biorców serca wykazano korzystny efekt profilaktyki, gancyklowiru w porównaniu z placebo zmniejszał częstość występowania

choroby niedokrwiennej serca (38% vs 55%), również stłumienie subklinicznej replikacji zmniejszało ryzyko odrzucania przeszczepu serca i zwalniało progresję waskulopatii [46].

### Podsumowanie

Zakażenie wirusem Cytomegalii nadal jest istotnym czynnikiem wpływającym na chorobowość i śmiertelność biorców przeszczepu narządowego. Efekty bezpośrednie zakażenia wobec skuteczności diagnostyki, dostępnej terapii i powszechnie stosowanej profilaktyki wydają się być opanowane. Natomiast rozwój pośrednich efektów zakażenia wirusem, równie istotnych i wpływających na czas przeżycia narządu biorcy jak i przeszczepionego narządu nadal stanowi wyzwanie. Nawet bardzo niski poziom replikacji wirusa u biorcy przeszczepu nerki wpływa na modyfikację odpowiedzi immunologicznej i procesów komórkowych biorcy indukujących proces odrzucania narządu, przewlekłego jego uszkodzenia czy też wystąpienia powikłań infekcyjnych, nowotworów, przyspieszonej miażdżycy czy cukrzycy. Profilaktyka i leczenie zakażenia CMV istotnie zmniejszyły chorobowość i śmiertelność w przebiegu infekcji CMV u biorców przeszczepów narządowych. Zarówno profilaktyka uniwersalna jak i leczenie wyprzedzające okazały się skuteczne w zapobieganiu chorobie CMV i zmniejszaniu śmiertelności u biorców przeszczepów. Doniesienia literaturowe potwierdzają także korzystny wpływ profilaktyki CMV na efekty pośrednie, jednak pełniejsza ocena skuteczności w zapobieganiu efektem pośrednim zakażenia CMV wymaga dalszych badań i odległych obserwacji. Nasze postępowanie zmieniło naturalny przebieg zakażenia CMV i obecnie nowym zadaniem wymagającym dalszych badań jest późna infekcja CMV.

### Piśmiennictwo

1. **Arthurs S.K., Eid A.J., Pedersen R.A. et al.**: Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2008, 46, 840.
2. **Arthurs S.K., Eid A.J., Pedersen R. et al.**: Delayed-onset primary cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007, 13, 1703.
3. **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.
4. **van de Berg P.J., van Stijin A., Ten Berge I.J. et al.**: A fingerprint left by cytomegalovirus infection in the human T cell compartment. *J. Clin. Virol.* 2008, 41, 213.
5. **Bonaros N., Mayer B., Schachner T. et al.**: CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis. *Clin. Transplant.* 2008, 22, 89.
6. **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.
7. **Cummins N.W., Deziel P.J., Abraham R.S. et al.**: Deficiency of cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cells in patients presenting with late-onset CMV disease several years after transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 2009, 11, 20.
8. **Egli A., Binet I., Binggeli S. et al.**: Cytomegalovirus-specific T-cell responses and viral replication in kidney transplant recipients. *J. Transl. Med.* 2008, 6, 29.
9. **Emery V.**: Facting the facts; The indirect effects of

- Cytomegalovirus. *Transplantation* 2007, 84, 7.
10. **Fishman J., Emery V., Pascual M. et al.:** Cytomegalovirus in transplantation-challenging the status quo. *Clin. Transplant.* 2007, 21, 149.
  11. **Funch D.P., Walker A.M., Scheider G. et al.:** Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2005, 5, 2894.
  12. **Griffiths P., Whitley R., Snydman D.R. et al.:** Contemporary management of cytomegalovirus infection in transplant recipients: guidelines from an IHMF Workshop, 2007. *Herpes* 2008, 15, 4.
  13. **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.**
  14. **Gupta J., Mitchell J.D., Markham D.W. et al.:** High Incidence of cytomegalovirus disease in D+/R- heart transplant recipients shortly after completion of 3 months of valganciclovir prophylaxis. *J. Heart Lung Transplant.* 2008, 27, 536.
  15. **Helanterä I., Koskinen P., Finne P. et al.:** Persistent cytomegalovirus infection in kidney allografts is associated with inferior graft function and survival. *Transpl. Int.* 2006, 9, 893.
  16. **Hjelmsaeth J., Müller F., Jenssen T. et al.:** Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced  $\beta$  cell damage. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 2311.
  17. **Hjelmsaeth J., Sageal S., Hartman A. et al.:** Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 2004, 47, 1550.
  18. **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 randomized controlled trials. *Lancet* 2005, 365, 2105.
  19. **Hodson E.M., Craig J.C., Strippoli G.F.M. et al.:** Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *The Cochrane Collaboration.* Published by John Wiley & Sons, Ltd 2009, Issue 1.
  20. **Husain S., Pietrangeli C.E., Zeevi A.:** Delayed onset CMV disease in solid organ transplant recipients. *Transpl. Immunol.* 2009, 21, 1.
  21. **Humar A., Kristen G., Payne W. et al.:** Increased incidence of cardiac complications in kidney transplant recipients with cytomegalovirus disease. *Clin. Transpl.* 2000, 70, 310.
  22. **Inkinen K., Soots A., Krogerus L. et al.:** Cytomegalovirus increases collagen synthesis in chronic rejection in the rat. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 772.
  23. **Kalil R.S. et al.:** Determinants of cardiovascular mortality after renal transplantation: a role for cytomegalovirus? *Am. J. Transplant.* 2003, 3, 79.
  24. **Kalil A., Levitsky J., Lyden E. et al.:** Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann. Intern. Med.* 2005, 143, 870.
  25. **Kamar N., Mengelle C., Esposito L. et al.:** Predictive factors for cytomegalovirus reactivation in cytomegalovirus-seropositive kidney-transplant patients. *J. Med. Virol.* 2008, 80, 1012.
  26. **Levitsky J., Freifeld A., Puumala S. et al.:** Cytomegalovirus viremia in solid organ transplantation: does the initial viral load correlate with risk factors and outcomes? *Clin. Transplant.* 2008, 22, 222.
  27. **Legandre Ch., Pascual M.:** Improving outcomes for solid-organ transplant recipients at risk from cytomegalovirus infection: late-onset disease and indirect consequences. *Clin. Infect. Dis.* 2008, 46, 732.
  28. **Mercorelli B., Sinigaglia E., Loregian A. et al.:** Human cytomegalovirus DNA replication: antiviral targets and drugs. *Rev. Med. Virol.* 2008, 18, 177.
  29. **Nett P.C., Heisey D.M., Fernandez A. et al.:** Association of cytomegalovirus disease and acute rejection with graft loss in kidney transplantation. *Transplantation* 2004, 78, 1036.
  30. **Opelz G., Dohler B., Ruhstroth A.:** Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation; a Collaborative Transplant Study Report. *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 928.
  31. **Paya C.V., Humar A., Domínguez E. et al.:** Efficacy and safety of oral valganciclovir versus oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 611.
  32. **Pereyra F. and R.R.:** Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2004, 17, 357.
  33. **Preiksaitis J., Brennan D., Fishman J. and Allen U.:** Canadian Society of Transplantation consensus Workshop of cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report; *Am. J. Transplant.* 2005, 5, 218.
  34. **Razonable R.R.:** Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J. Gastroenterol.* 2008, 21, 4849.
  35. **Reischig T., Jindra P., Hes O. et al.:** Effect of cytomegalovirus viremia on subclinical rejection or interstitial fibrosis and tubular atrophy in protocol biopsy at 3 months in renal allograft recipients managed by preemptive therapy or antiviral prophylaxis. *Transplantation* 2009, 87, 436.
  36. **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.
  37. **Sagedal S., Rollag H., Hartmann A.:** Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients is associated with impaired survival irrespective of expected mortality risk. *Clin. Transplant.* 2007, 21, 309.
  38. **Singh N., Wannstedt C., Keyes L. et al.:** Valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus in cytomegalovirus-seronegative liver transplant recipients of cytomegalovirus-seropositive donor allografts. *Liver Transpl.* 2008, 14, 240.
  39. **San Juan R., Aguado J.M., Lumberras C. et al.:** Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2008, 47, 875.
  40. **Schreiber A., Härter G., Schubert A. et al.:** Antiviral treatment of cytomegalovirus infection and resistant strains. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009, 10, 191.
  41. **Small L., Lau J. and Snydman D.:** Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin. Infect. Dis.* 2006, 43, 869.
  42. **Snyder J.J., Israni A.K., Peng Y. et al.:** Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney Int.* 2009, 75, 317.
  43. **Soderberg-Naucler C.:** Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer? *J. Intern. Med.* 2006, 259, 219.
  44. **Strippoli F.M., Hodson E., Jones C. et al.:** Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006, 81, 139.
  45. **Sun H-Y., Wagener M.M., Singh N.:** Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review. *Am. J. Transplant.* 2008, 8, 2111.
  46. **Valentine H.A., Gao S.Z., Menon S.G. et al.:** Impact of prophylactic immediate posttransplant-ganciclovir on development of transplant atherosclerosis a post hoc analysis of randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 1999, 100, 61.
  47. **West P., Schmiedeskamp M., Neeley H. et al.:** Use of high-dose ganciclovir for a resistant cytomegalovirus infection due to UL97 mutation. *Transpl. Infect. Dis.* 2008, 10, 129.
  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. **Zalecena Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowych Konsultantów w dziedzinie: Transplantologii Klinicznej, Chorób Zakaźnych, Hematologii dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii. Redakcja M. Durlik. Nefrol. Dial. Pol. 2007, 11, 89.**