

Farmakoterapia zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji nerki w świetle nowych wytycznych

Dominika DĘBORSKA-MATERKOWSKA

Magdalena DURLIK

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki:
prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik

Słowa kluczowe:

- wirus cytomegalii
- transplantacja
- chemioprophylaktyka
- leczenie
- leczenie wyprzedzające
- oporność
- gancyclovir

Key words:

- Cytomegalovirus
- transplantation
- chemoprophylaxis
- therapy
- preemptive therapy
- resistance
- ganciclovir

Zakażenie wirusem Cytomegalii wciąż pozostaje jednym z najważniejszych problemów wpływających na wyniki przeszczepienia nerki. Metody zapobiegania rozwojowi choroby CMV obejmują: strategię pre-emptive lub uniwersalną chemioprophylaktykę. Aktualne wytyczne wskazują na przewagę chemioprophylaktyki względem leczenia wyprzedzającego u biorców nerki wysokiego ryzyka zakażenia. Do preparatów przeciwwirusowych zalecanych w profilaktyce zakażenia należą: gancyclovir, valgancyclovir i walacyclovir. Strategie lecznicze zakażenia CMV obejmują leczenie wyprzedzające, leczenie objawowego zakażenia lub choroby CMV oraz redukcję podtrzymującego leczenia immunosupresyjnego. W przypadku narastania wiremii lub nasilenia ciężkości choroby podczas trwającej dłużej niż 6 tygodni terapii gancycloviem należy podejrzewać oporność na lek. Wówczas zalecane są: wykonanie badania w kierunku oporności na lek oraz redukcja stosowanego leczenia immunosupresyjnego (NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 93-98)

Pharmacotherapy of Cytomegalovirus infection following kidney transplantation according to the recent guidelines

CMV infection remains one of the most important pathogens impacting on the outcome of kidney transplantation. Options for cytomegalovirus prevention include pre-emptive therapy or universal chemoprophylaxis. Current guidelines prefer chemoprophylaxis over pre-emptive therapy in preventing CMV disease in high - risk kidney recipients. Antiviral drugs recommended for CMV infection in renal transplant patients are: ganciclovir, valganciclovir and valaciclovir. The treatment option for CMV infection are: pre-emptive therapy, treatment of symptomatic infection or CMV disease and dose reduction of the immunosuppressive therapy. Antiviral drug resistance should be suspected in case of rising viral load and/or progressive CMV disease during prolonging (more than 6 weeks) ganciclovir exposure. In this situation, genotypic resistance testing and decreasing of immunosuppressive therapy to the lowest feasible amount are recommended. (NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 93-98)

Infekcja CMV może przebiegać bezobjawowo lub jako zespół objawów klinicznych, który nazywamy chorobą CMV. Choroba CMV może mieć różnoraki przebieg, a najczęstszymi jej manifestacjami klinicznymi są: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie płuc, zapalenie siatkówki i zapalenie wątroby. Choroba CMV rozwija się u 8% biorców nerki, a największe ryzyko jej wystąpienia ma miejsce w przebiegu pierwotnej infekcji (40-60% biorców). U 60-90% biorców stwierdza się replikację CMV w okresie od 2-go do 4-go miesiąca po transplantacji. Wg danych historycznych ryzyko rozwoju zakażenia CMV u biorców narządowych, u których nie stosowano przeciwwirusowej profilaktyki wynosi 36-100% [13]. Śmiertelność z powodu choroby CMV w populacji chorych nieleczonych sięga 90%. Do głównych czynników ryzyka czynników ryzyka rozwoju zakażenia CMV u biorcy

nerki mających znaczenie w postępowaniu terapeutycznym w praktyce klinicznej należą [6,17,19]:

- status serologiczny dawcy i biorcy; najwyższe ryzyko rozwoju zakażenia w przypadku przeszczepienia nerki seronegatywnemu pod kątem CMV biorcy od seropozytywnego dawcy, umiarkowane ryzyko w przypadku seropozytywnego biorcy bez względu na status serologiczny dawcy, niskie (<5%) ryzyko w przypadku seronegatywnego biorcy i dawcy.
- ładunek wirusa i wirulencja
- intensywność immunosupresji; najsilniejszy wpływ na reaktywację CMV mają preparaty wpływające na zahamowanie odpowiedzi T-komórkowej takie jak: przeciwciała poliklonalne (ATG, Thymoglobulin), monoklonalne OKT3, słabszy: azatiopryna i kwas mykofenolowy (MPA). Natomiast glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny,

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Dominika Dęborska-Materkowska
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa
Tel.: + 48 22 502 12 32 fax: + 48 22 502 21 26
e-mail: dominika.deborska@wp.pl

sirolimus, everolimus, basiliximab, daklizumab nie wpływają na reaktywację formy latentnej CMV ale mogą nasilać jego replikację.

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

Leki przeciwwirusowe:

Pierwszym przeciwwirusowym preparatem, którego skuteczność wykazano przed 22 laty w profilaktyce zakażenia wirusami Herpes u biorców przeszczepu nerki był acyklowir. [3] Acyklowir (ACV) jest analogiem nukleozydowym, pochodną deoksyguanozyny o zmodyfikowanej reszcie cukrowej, gdzie w miejsce cyklicznej deoksyrybozy wprowadzono niecykliczny łańcuch boczny. Po wprowadzeniu do zakażonej komórki za pomocą białka transportującego nukleozydy, lek ulega przekształceniu w aktywną pochodną fosforanową przy pomocy swoistej dla wirusa kinazy tymidynowej. W niezakażonych komórkach, powinowactwo kinaz komórkowych do wirusa jest zdecydowanie niższe, co wiąże się z selektywnością ACV względem zakażonych komórek [8]. Powstały w wyniku kolejnych fosforylacji trifosforan acykloguanozyny wykazuje 20-krotnie wyższą skuteczność w blokowaniu aktywności wirusowej polimerazy DNA w porównaniu do polimerazy komórkowej. Trifosforan acykloguanozyny wprowadzony przez wirusową polimerazę do łańcucha DNA uniemożliwia dalsze jego wydłużanie, kończąc tym samym syntezę DNA. Wobec niskiej biodostępności ACV po podaniu doustnym zsyntetyzowano L-walininowy ester acyklowiru - walacyklowir (VCV), którego przyswajalność w przewodzie pokarmowym jest 4-krotnie wyższa aniżeli doustnej formy ACV, co istotnie zwiększyło skuteczność terapeutyczną preparatu. Niestety o ile potwierdzono skuteczność acyklowiru i walacyklowiru w leczeniu zakażenia ludzkimi wirusami Herpes typu 1, 2, i 3, o tyle zaobserwowano zdecydowanie mniejszą skuteczność obydwu preparatów w odniesieniu do zakażenia innymi ludzkimi wirusami Herpes, w tym typów 4 oraz typu 5, czyli wirusa Cytomegalii. Przełomem w leczeniu zakażenia CMV stało się wprowadzenie w pierwszej połowie lat 90-tych. do terapii przeciwwirusowej gancyklowiru (GCV). Gancyklowir jest analogiem guanozyny różniącym się od acyklowiru obecnością dodatkowego, hydroksylowego podstawnika. Działanie gancyklowiru nie odbiega od w.w. mechanizmu działania acyklowiru, z tą różnicą, że lek ulega przekształceniu w aktywną pochodną fosforanową przy pomocy swoistej dla wirusa kinazy proteinowej. Wykazano 100-krotnie wyższą, w porównaniu do acyklowiru, aktywności GCV względem zakażenia CMV, a lek stał się preparatem z wyboru w leczeniu zakażenia wirusem. Niestety gancyklowir podany doustnie wchłania się jedynie w 5-10%, co istotnie obniża jego skuteczność, a w przypadku konieczności leczenia wiąże się z podawaniem leku w formie dożylniej w warunkach szpitalnych. Podobnie jak w przypadku walacyklowiru, czyli pochodnej acyklowiru o wyższej dostępności biologicznej, w ostatnich latach

opracowano L-walininowy ester gancyklowiru - walgancyklowir, którego dostępność po podaniu doustnym wynosi 60% [32]. Skuteczność wobec zakażenia CMV wykazują również inne preparaty przeciwwirusowe. Pierwszym z nich jest foskarnet (FOS), pochodną kwasu fosfonomrowkowego, będący organicznym analogiem nieorganicznego pirofosforanu. W zakażonych wirusem komórkach foskarnet chelatuje cynk i żelazo-metale odpowiedzialne za działanie polimeraz i nukleaz wirusowych. W przeciwieństwie do analogów nukleozydowych foskarnet nie wymaga do swej aktywności obecności kinaz wirusowych, a co się z tym wiąże nie wymaga replikacji wirusa do przejścia w postać aktywną. Niestety ze względu na wysoki stopień nefrotoksyczności, lek nie znajduje powszechnego zastosowania u biorców przeszczepu nerki, pozostając alternatywą jedynie w przypadkach oporności na leczenie standardowe. Kolejnym preparatem, stosowanym w praktyce klinicznej w leczeniu zakażenia CMV u biorców narządowych poddanych leczeniu immunosupresyjnemu jest cydofowir (CDV). Lek ten jest analogiem nukleotydu, podobnie jak foskarnet, niezależnym od kinaz wirusowych oraz nie wymagającym do przejścia w aktywną formę, pierwszego etapu fosforylacji wewnątrzkomórkowej i replikacji wirusa. Niestety doświadczenie kliniczne z zastosowaniem cydofowiru u biorców przeszczepu nerki jest niewielkie, a ze względu na wysoki stopień nefrotoksyczności, podobnie jak foskarnet, może być jedynie rozpatrywany jako terapeutyczna alternatywa u chorych z potwierdzoną opornością na powszechnie stosowane preparaty.

W 2009 r. opublikowano najnowsze zalecenia komitetu *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), a w 2010r. zalecenia Międzynarodowej Grupy Roboczej z ramienia Towarzystwa Transplantacyjnego uwzględniające zasady postępowania terapeutycznego względem zakażenia CMV w świetle zakończonych w ostatnich latach wieloośrodkowych, randomizowanych badań dotyczących zapobiegania i leczenia zakażenia CMV. Informacje i zalecenia przedstawione w niniejszej publikacji odnoszą się bezpośrednio do wymienionych wytycznych.

Chemioprofilaktyka zakażenia CMV

O ile konieczność i wybór sposobu leczenia biorców nerki z rozpoznaniem choroby CMV, obciążonej bardzo wysokim ryzykiem śmiertelności, zazwyczaj nie stanowi przedmiotu dyskusji, o tyle postępowanie profilaktyczne, wybór stosowanego preparatu oraz leczenia klinicznie bezobjawowego zakażenia CMV wciąż pozostaje przedmiotem dyskusji.

Od momentu potwierdzonej przez grupę Balfoura skuteczności chemioprofilaktyki przeciwwirusowej, przeprowadzono szereg kontrolowanych badań porównujących skuteczność acyklowiru, walacyklowiru oraz gancyklowiru względem placebo, w wyniku których wykazano bezsprzecznie korzystny wpływ chemioprofilaktyki na redukcję występowania choroby CMV o 59-74% u biorców przeszczepu nerki [10].

Oprócz korzystnego wpływu na redukcję częstości choroby CMV analiza 1981

biorców narządowych wykazała, że w porównaniu z placebo stosowanie chemioprofilaktyki u biorców wysokiego i umiarkowanego ryzyka wiąże się z redukcją ryzyka zakażenia HSV i VZV o 73% ($p < 0,00001$), zakażeń bakteryjnych o 35% ($p = 0,03$), zakażeń pierwotniakami o 69% ($p = 0,005$) oraz śmiertelności o 40%. ($p = 0,02$) [12].

Dane te wyraźnie wykazały korzyści ze stosowania chemioprofilaktyki u biorców umiarkowanego i wysokiego ryzyka zakażenia CMV, co w praktyce klinicznej oznacza jej stosowanie w okresie pierwszych trzech miesięcy po zabiegu transplantacji u wszystkich biorców seropozytywnych bez względu na status serologiczny dawcy oraz seronegatywnych otrzymujących narząd od seropozytywnego dawcy.

W wyniku jednego z fundamentalnych badań, które wykazało porównywalną skuteczność 100. dniowej profilaktyki doustną postacią gancyklowiru i walgancyklowiru u biorców narządowych (w tym nerki) wysokiego ryzyka infekcji CMV odnotowano przypadki późnej infekcji CMV odpowiednio u 17,2% chorych leczonych VGCV i 18,4% pacjentów przyjmujących GCV w 1. roku obserwacji po zakończeniu leczenia profilaktycznego [24].

Przy czym określenie późnej, pierwotnej infekcji CMV odnosi się do jej wystąpienia po upływie co najmniej trzech miesięcy po zabiegu transplantacji, czyli okresu wcześniej określanego mianem typowego dla jej wystąpienia.

Przesunięcie w czasie pierwotnej infekcji i wystąpienie późnej choroby CMV potwierdzono również w wyniku innych badań klinicznych, w których stosowano 100. dniową profilaktykę selektywną [21]. Fakt ten skłonił badaczy do zaplanowania kolejnego badania porównującego dotychczasowy 100. dniowy, z wydłużonym do 200. dni, czasem profilaktyki. W jego wyniku, w obserwacji 12. miesięcznej wykazano, że ryzyko wystąpienia choroby CMV jest istotnie niższe ($p < 0,0001$) u biorców wysokiego ryzyka zakażenia CMV otrzymujących profilaktykę VGCV przez 200 dni w porównaniu do biorców nerki otrzymujących profilaktykę przez 100 dni [14]. Fakt ten potwierdzono również w 24. miesięcznej obserwacji ($p < 0,001$) [15]. W świetle przeprowadzonych analiz porównawczych wykazano wyższą skuteczność w zapobieganiu tak zakażeniu, jak i chorobie CMV podczas leczenia gancyklowirem (5 mg/kg/d iv lub 3g/d p.o. przy prawidłowej funkcji nerki) w porównaniu do acyklowiru (1200 mg/d przy prawidłowej funkcji nerki) oraz jego porównywalną skuteczność z walacyklowirem (8 g/d przy prawidłowej funkcji nerki) i walgancyklowirem (900 mg/d przy prawidłowej funkcji nerki) [12,13,24]. Wytyczne dotyczące zasad stosowania chemioprofilaktyki w świetle wspomnianych zakończonych randomizowanych badań u biorców przeszczepu nerki zawarto w tabeli I. W ostatnich miesiącach opublikowano metaanalizę kwestionującą konieczność stosowania zalecanей 900mg dawki VGCV i wykazującą porównywalną skuteczność dawki 450mg/dobę. Autorzy opracowania po przeanalizowaniu 12 badań z zastosowaniem profilaktyki w dawce 900mg/d oraz 8 badań z zastosowaniem VGCV w dawce 450 mg sugerują porówny-

Tabela I

Podsumowanie zasad pierwotnej profilaktyki zakażenia CMV po transplantacji nerki (wg KDIGO 2009 [30], stanowiska Międzynarodowej Grupy Roboczej z ramienia Towarzystwa Transplantacyjnego-TTS 2010 [22] oraz opracowanych na ich podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej dotyczących postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem Cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych 2010). Consensus guidelines on the universal prophylaxis in kidney transplant recipients. (According to KDIGO 2009, International CMV Consensus Group and Polish Transplantation Society).

status serologiczny D/B	metody profilaktyki	czas profilaktyki
D+/B-	KDIGO 2009 GCV po lub VGCV (1B) ? TTS 2010 VGCV lub GCV iv /po lub VCV(I) PTT 2010 VGCV lub GCV iv lub VCV	≥ 3 miesiące (1B) 3-6 miesięcy (I) 3-6 miesięcy
D+/B+ lub D-B+	KDIGO 2009 GCV po lub VGCV (1B) TTS 2010 VGCV lub GCV iv /po lub VCV(I) PTT 2010 VGCV lub GCV iv lub VCV	?3 miesiące (1B) 3 miesiące (I/II) 3 miesiące
D-/B-	wolne od CMV produkty krwi (II) rozważenie chemioprophylaktyki przeciwko innym wirusom <i>Herpes</i>	
niezależnie od statusu u biorców leczonych z powodu ostrego odrzucania nerki	KDIGO 2009 GCV po lub VGCV podczas leczenia globuliną antylimfocytarną (1C) TTS 2010 VGCV lub GCV iv /po lub VCV(I) podczas leczenia globuliną antylimfocytarną (II/III) lub dożylnymi dawkami glikokortykosteroidów (III) PTT 2010 Chemioprofilaktyka VGCV lub GCV iv lub VCV LUB strategia <i>pre-emptive</i> podczas leczenia globuliną antylimfocytarną lub dożylnymi dawkami glikokortykosteroidów	6 tygodni 1 – 3 miesiące 1 – 3 miesiące

*w nawiasach podano symbol siły rekomendacji określającej strategię terapeutyczną.

Tabela II

Zalecane dawkowanie walgancyklowiru w zależności od stopnia uszkodzenia nerek.
Dosage recommendations of VGCV for adult patients with impaired renal function.

GFR w ml/min/1,73m ² wg Cockrofta-Gaulta	dawka początkowa	dawka podtrzymująca lub profilaktyczna
≥ 60	2 x 900 mg /dobę	1 x 900 mg / dobę
40-60	2 x 450 mg/dobę	1 x 450 mg/ dobę
25-40	1 x 450 mg / dobę	450 mg co dwie doby
10-24	1 x 450 mg co dwie doby	450 mg 2 razy w tygodniu
< 10	niezalecane	niezalecane

Tabela III

Zalecane dawkowanie gancyklowiru w zależności od stopnia uszkodzenia nerek.
Dosage recommendations of GCV for adult patients with impaired renal function.

GFR w ml/min/1,73m ² wg Cockrofta-Gaulta	dawka początkowa	dawka podtrzymująca lub profilaktyczna
≥ 70	2 x 5 mg/kg mc. / dobę	5 mg/kg mc. / dobę
50-69	2 x 2,5 mg/kg mc. / dobę	2,5 mg/kg mc. /dobę
25-49	2,5 mg/kg mc. / dobę	1,25 mg/kg mc. /dobę
10-24	1,25 mg/kg mc. /dobę	0,625 mg/kg mc. /dobę
< 10	1,25 mg/kg mc / 3 razy w tyg. po hemodializie	0,625 mg/kg mc / 3 razy w tyg. po hemodializie

walną skuteczność obu dawek leku w zapobieganiu rozwojowi CMV, wskazując jednocześnie na korzyści w postaci istotnej redukcji epizodów leukopenii w grupie ze zmniejszoną dawką leku [18]. Tym niemniej wg aktualnie obowiązujących zaleceń przy

GFR > 60 ml/min/1,73m² zalecaną dawką profilaktyczną VGCV jest 900mg/dobę, zaś GCV 5mg/kg/dobę (tabela II i III), a stosowanie dawki zredukowanej do 450mg jest niezalecane [22].

Decyzję dotyczącą wydłużenia chemio-

profilaktyki powyżej 3 miesięcy po transplantacji należy uzależnić od siły leczenia immunosupresyjnego, w szczególności zaś, należy rozważyć wydłużenie profilaktyki o biorców nerki poddanych indukcyjnemu leczeniu globuliną antylimfocytarną. Wykazano, że mimo wydłużenia do 200 dni chemioprophylaktyki u 16,1% biorców choroba CMV wystąpiła po jej zakończeniu [14]. Jeszcze bardziej intrygujące dane odnotowano w wyniku badania Helantery i wsp., którzy po zakończeniu 200. dniowej chemioprophylaktyki CMV potwierdzili pierwotne zakażenie u 37% biorców nerki, w tym objawowe u 34% [11]. Powstaje zatem pytanie jak i czy można wyodrębnić grupy chorych, u których można bezpiecznie zakończyć chemioprophylaktykę po 100 dniach jej stosowania?

Wydaje się, że odpowiedzi na to pytanie należy szukać w immunologii zakażenia CMV, jednak omówienie tego zagadnienia wykracza poza ramy bieżącego opracowania.

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 [4,7].

W ramach analizy serologicznej biorców wysokiego ryzyka otrzymujących profilaktykę GCV lub VGCV stwierdzono najniższy odsetek serokonwersji u biorców przeszczepu nerki w porównaniu z biorcami innych narządów, co może być z jednej strony związane ze skutecznością stosowanej profilaktyki, z drugiej zaś, ze stopniem upośledzenia odpowiedzi immunologicznej w tej grupie chorych [16]. Wykazano, że serokonwersja w klasie IgM nie koreluje ani z objawami klinicznymi, ani czasem wystąpienia replikacji CMV, a przeciwciała w klasie IgM mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy niezależnie od wystąpienia replikacji. Należy zwrócić uwagę, że testy serologiczne, oprócz oszacowania ryzyka zakażenia CMV w postaci oceny wyjściowego statusu serologicznego dawcy i biorcy; nie znajdują zastosowania w aktualnych zaleceniach dotyczących diagnostyki i monitorowania choroby CMV po transplantacji nerki [22,30]. W wyniku wspomnianej wyżej analizy Humara i wsp. wykazano również, że monitorowanie serokonwersji w klasie IgM lub IgG anty CMV nie przynosi spodziewanej wartości predykcyjnej w odniesieniu do późnej infekcji CMV [15]. W związku z rozpowszechnieniem pierwotnej profilaktyki anty-CMV rodzą się wątpliwości, czy hamowanie replikacji wirusa i uniemożliwienie kontaktu komórek T z antygenami wirusa nie może być przyczyną nie wytworzenia swoistej odpowiedzi immunologicznej i stworzeniu sprzyjających warunków dla rozwoju później infekcji CMV?

W efekcie wczesnego podania preparatu przeciwwirusowego dochodzi do zahamowania tak ekspresji CMV, jak i prezentacji antygenów wirusa komórkom układu immunologicznego biorcy. Ostatecznie zahamowana zostaje nie tylko odpowiedź humoralna ale też komórkowa z udziałem CMV-specyficznych limfocytów T odgrywających kluczową, protekcyjną rolę w odpowiedzi

na chorobę CMV spowodowaną pierwotnym zakażeniem. Jednym z pośrednich dowodów mogących potwierdzać wspomnianą zależność jest badanie, w wyniku którego wykazano, że 14. dniowe opóźnienie włączenia chemioprophylaktyki po transplantacji, wpływa na zmniejszenie ryzyka późnej choroby CMV u biorców wysokiego ryzyka jej rozwoju [27].

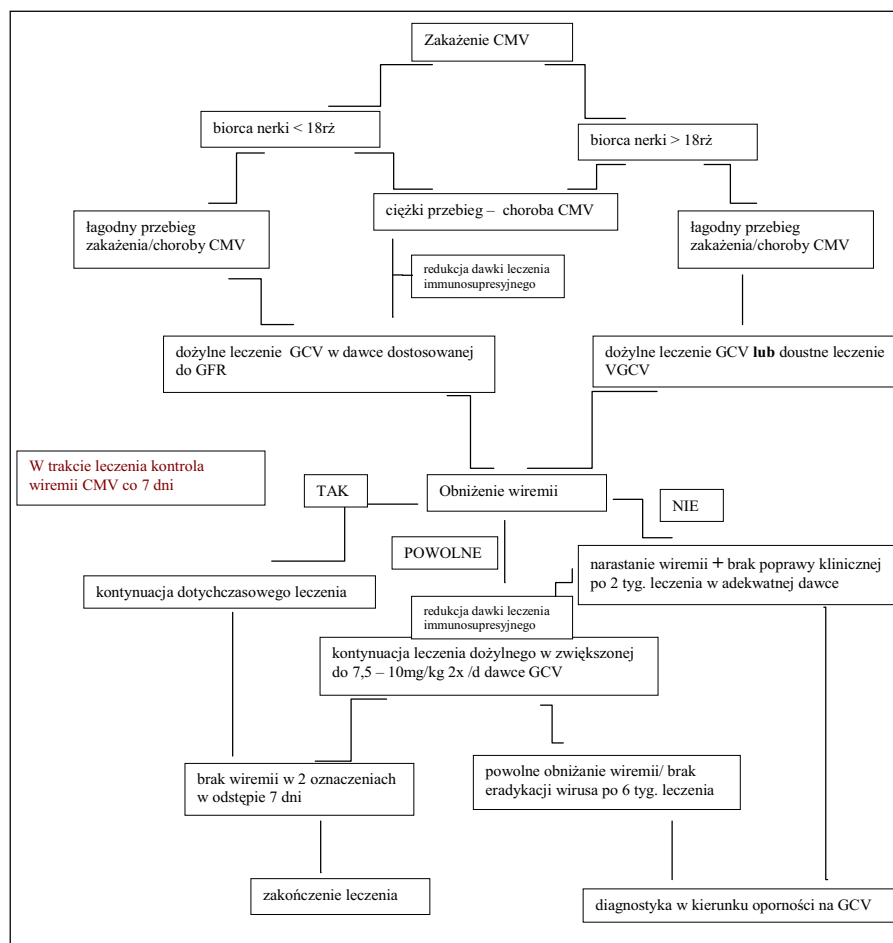
Wg aktualnie obowiązujących zaleceń chemioprophylaktykę należy rozpocząć do 10. dnia po zabiegu przeszczepienia nerki.

Leczenie zakażenia CMV

Strategie lecznicze zakażenia CMV obejmują: leczenie wyprzedzające (pre-emptive), leczenie objawowego zakażenia lub choroby CMV oraz modyfikację podtrzymującego leczenia immunosupresyjnego.

Leczenie wyprzedzające (pre-emptive)

Zasadniczym celem leczenia wyprzedzającego jest rozpoczęcie terapii natychmiast po potwierdzeniu wymaganego stopnia replikacji CMV, a przed wystąpieniem objawów klinicznych zakażenia, co w efekcie ma zapobiegać rozwojowi choroby CMV. W celu potwierdzenia replikacji u bezobjawowych biorców przeszczepu nerki, w ramach strategii pre-emptive, należy prowadzić diagnostykę wirusologiczną raz w tygodniu przez trzy miesiące po transplantacji. O ile istnieją rozbieżności w opiniach dotyczących wysokości dawki leku w przypadku profilaktyki zakażenia CMV o tyle konieczność stosowania pełnej, dostosowanej do czynności przeszczepu dawki leczniczej nie budzą wątpliwości. Należy pamiętać, że stosowanie leczenia tak wyprzedzającego jak i leczenia objawowego zakażenia CMV z zastosowaniem dawek subterapeutycznych niesie za sobą nie tylko ryzyko nieskuteczności leczenia ale również istotnie zwiększa ryzyko oporności na lek. Zjawisko to jest szczególnie wyraźne w grupie biorców wysokiego ryzyka, u których w przebiegu infekcji, w krótkim czasie dochodzi do gwałtownego wzrostu replikacji wirusa [9]. Zasady dotyczące czasu i monitorowania leczenia wyprzedzającego są podobne do stosowanych w przypadku leczenia objawowej choroby CMV i omówiono je poniżej. Mimo, że nie ustalono dotąd ścisłych zaleceń dotyczących progu wirēmii CMV, przy którym należy rozpoczynać terapię u asymptomatycznych biorców, większość prac za wartość progową, przy której należy rozpocząć leczenie uznaje obecność we krwi pełnej co najmniej 2000 kopii/ml wirusa [20,25]. Z uwagi na ograniczoną liczbę danych pochodzących z badań, a dotyczących monitorowania ładunku wirusa przed włączeniem terapii w praktyce klinicznej poszczególne laboratoria ustalają własne wartości wirēmii, na podstawie których podejmowane są decyzje terapeutyczne. Z uwagi na wysoką dynamikę replikacji wirusa, zwłaszcza u biorców z pierwotnym zakażeniem, uchwycenie momentu osiągnięcia progu wirēmii, zwłaszcza w trakcie oczekiwania na wynik badania diagnostycznego, bywa niezwykle trudne. Ten, a także fakt potwierdzonej skuteczności chemioprophylaktyki u biorców wysokiego ryzyka zakażenia CMV, powodują, że nie zaleca się stosowa-



Rycina 1

Podsumowanie zasad leczenia zakażenia CMV po transplantacji nerki [22,30].

Suggested algorithm for management of CMV infection after renal transplantation.

nia strategii pre-emptive u biorców wysokiego ryzyka zakażenia CMV (D+/B-) [22,30]. W pozostałych przypadkach, u biorców umiarkowanego ryzyka zakażenia CMV dopuszcza się dowolność w wyborze metody; chemioprophylaktyki uniwersalnej lub leczenia wyprzedzającego, z uwagi na porównywalną skuteczność w zapobieganiu rozwojowi i nawrotowi choroby CMV po transplantacji. Zwolennicy stosowania chemioprophylaktyki uniwersalnej podkreślają przewagę tej metody w zahamowaniu nawet niskiego stopnia replikacji wirusa, a co z tym związane zapobieganie pośrednim efektem zakażenia CMV (Tab IV).

Obszerna analiza 6 badań obejmujących 288 biorców narządowych porównująca stosowanie terapii wyprzedzającej z placebo lub standardowym leczeniem w przypadku wystąpienia klinicznych objawów choroby CMV, wykazała, że terapia wyprzedzająca w istotny sposób wpływa na redukcję ryzyka choroby CMV (RR 0,29; 95% CI 0,11 to 0,80) ale pozostaje bez wpływu na epizody ostrego odrzucania (3 badania, 185 biorców: RR 1,06; 95% CI 0,64 to 1,76) oraz ogólną śmiertelność biorców (2 badania, 176 pacjentów: RR 1,23; 95% CI 0,35 to 4,30) [29]. W wyniku innego, prospektywnego, randomizowanego badania porównującego obie metody po roku obserwacji wykazano istotnie wyższy odsetek replikacji w grupie leczenia wyprzedzającego (p=0,0002) przy podobnej skuteczności obu metod w zapobieganiu objawowej infekcji CMV [20]. Inte-

resującym jest fakt, że wysoki odsetek replikacji odnotowano szczególnie w grupie biorców umiarkowanego ryzyka zakażenia, u których stosowano strategię pre-emptive (p = 0,005). Podnoszoną zaletą leczenia wyprzedzającego względem chemioprophylaktyki jest redukcja kosztów leczenia. Coraz więcej analiz jednak nie potwierdza tej przewagi, zwłaszcza w kontekście konieczności ponoszenia wysokich kosztów związanych z częstym monitorowaniem wirēmii [20, 23]. Jeszcze jedną z potencjalnych zalet strategii wyprzedzającej może być umożliwienie wytworzenia swoistej komórkowej odpowiedzi przeciwwirusowej i zmniejszenie ryzyka wystąpienia późnej choroby CMV. We wspomnianym wyżej badaniu Khoury i wsp. odnotowali późne zakażenie CMV u 24% biorców otrzymujących chemioprophylaktykę uniwersalną, podczas gdy w grupie leczenia wyprzedzającego nie stwierdzono ani jednego przypadku późnej infekcji [20].

Leczenie objawowego zakażenia lub choroby CMV

Gancyklowir stosowany dożylnie przez 2-3 tygodnie wykazuje 90% skuteczności, do nawrotu dochodzi w 65% w pierwotnej infekcji i 20% u seropozytywnych biorców. Na podstawie randomizowanego badania VICTOR (Valcyte in CMV-disease Treatment of solid Organ Recipients), w którym 74% stanowili biorcy nerki, w większości umiarkowanego ryzyka rozwoju zakażenia CMV, wykazano porównywalną skuteczność do-

żylniej postaci gancyklowiru i walgancyklowiru w eradykacji wirerii i leczeniu choroby CMV o łagodnym lub umiarkowanie ciężkim przebiegu [1]. Średni czas do uzyskania eradykacji wynosił 21 dni w grupie walgancyklowiru i 19 dni w grupie leczonej dożylnie gancyklowirem ($p=0.076$). Tym niemniej ze względu na brak potwierdzenia skuteczności walgancyklowiru w leczeniu choroby CMV o ciężkim przebiegu, a także w leczeniu choroby CMV u dzieci, lekiem preferowanym w tych grupach chorych pozostaje nadal dożylna postać gancyklowiru.

Wartym podkreślenia jest fakt, że dawki leków przeciwwirusowych należy każdorazowo dostosowywać do współczynnika przesączania kłębuszkowego biorcy nerki (tab II i III), a podczas leczenia obowiązuje ściśle monitorowanie czynności przeszczepu. Użycie leków o silnym potencjale nefrotoksycznym należy rozważać jedynie w bardzo ciężkich przypadkach zagrożenia życia pacjenta, biorąc wówczas pod uwagę ryzyko utraty przeszczepu w przebiegu tego rodzaju terapii.

W przypadku leukopenii ($< 1 \text{ G/l}$) w miarę możliwości nie należy redukować dawki GCV i zastosować czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF). Również w przypadku leukopenii/trombocytopenii, najczęściej spowodowanej supresją szpiku przez CMV, nie należy odrzucać włączenia terapii gancyklowirem, gdyż hamowanie replikacji CMV zazwyczaj przynosi poprawę parametrów hematologicznych. Często suboptymalna dawka gancyklowiru jest przyczyną nieskutecznego hamowania replikacji wirusa CMV. 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 [31]. Należy jednak pamiętać o ryzyku toksyczności, a zwłaszcza wpływu na hamowanie polimerazy DNA w hematopoetycznych komórkach progenitorowych, w przypadku stosowania ponadterapeutycznych dawek leku.

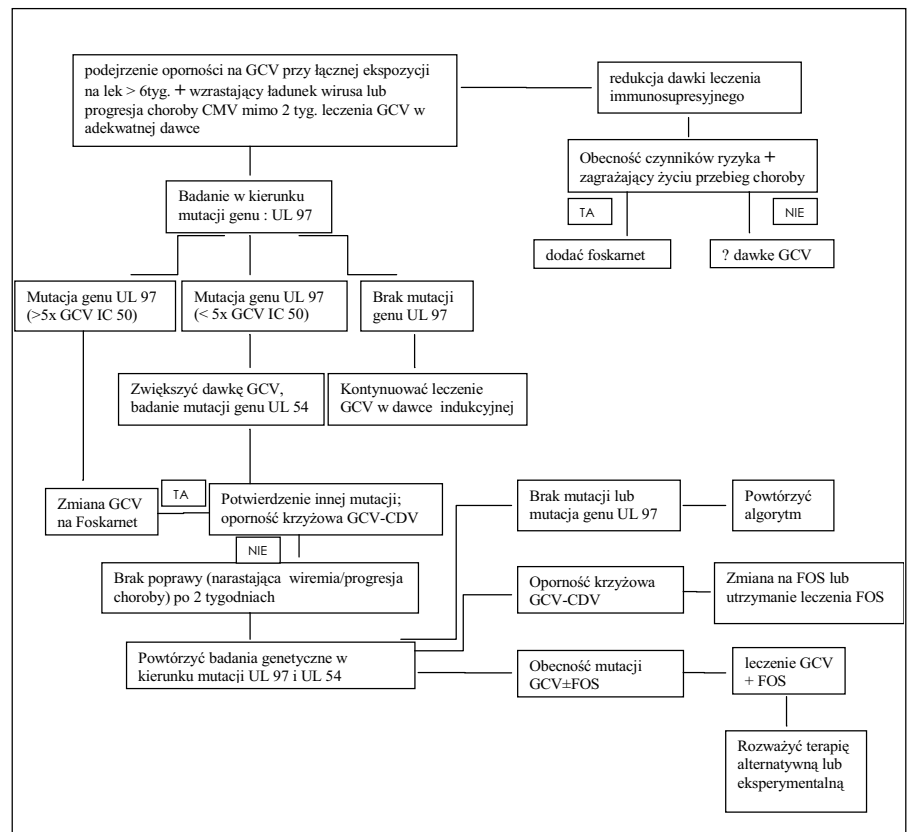
W miarę dostępności metod laboratoryjnych, należy monitorować ilościowo replikację (PCR ilościowy lub pp65) raz w tygodniu i leczyć do zahamowania replikacji CMV. Należy pamiętać, że czas trwania leczenia nie powinien być krótszy niż 2 tygodnie. Dodatkowo w miarę możliwości zaleca się leczenie jeszcze przez tydzień od uzyskania ujemnego wyniku wirerii. Optymalna długość leczenia nie jest określona, zazwyczaj decyduje poprawa kliniczna i eliminacja wirerii. Przed decyzją dotyczącą wydłużenia czasu terapii powinno się wziąć pod uwagę potencjalne czynniki wpływające na konieczność wydłużenia terapii, wśród których należy wymienić przede wszystkim: wysoki wyjściowy ładunek wirusa, leczenie przeciwciałami poli/mono klonalnymi oraz wyjściowy brak obecności przeciwciał w klasie IgG u biorcy. Dłuższego leczenia wymagają również pacjenci z zajęciem przewodu pokarmowego, czy w przypadku zapalenia płuc. W ciężkich postaciach choroby CMV lub w głębokiej hipogammaglobulinemii można podać z gancyklowirem ludzką hiperimmunoglobulinę anti-CMV lub poliwalentne immunoglobuliny zawierające wysokie miano przeciwciał anti-CMV. Zawsze obowiązuje również leczenie towarzyszących infekcji bakteryjnych, grzybiczych

Tabela IV

Porównanie korzyści wynikających ze stosowania chemioprophylaktyki uniwersalnej względem leczenia wyprzedzającego [22].

Comparison of known benefits and limitations of prophylaxis versus preemptive therapy.

	chemioprophylaktyka	leczenie wyprzedzające
↓ zakażeń oportunistycznych	+++	+
poprawa przeżycia przeszczepu	++	-
zapobieganie epizodom odrzucania	++	-
↓ PTLD, KS, replikacja innych wirusów	+	-
redukcja śmiertelności	++	-
łatwość stosowania i kontroli	+++	+



Rycina 1

Podsumowanie zasad postępowania przy podejrzeniu oporności na GCV [22].

Suggested algorithm for management of suspected CMV drug resistance.

Postępowanie w przypadku podejrzenia lekooporności

Do czynników ryzyka rozwoju lekooporności należą przedłużona (śr. do 5-6miesiący) ekspozycja na lek z utrzymującą się replikacją wirusa, brak przeciwciał anti CMV przed zabiegiem transplantacji, nieprawidłowe dawkowanie leku. Wpływ stosowanego leku na rozwój mutacji najpewniej wynika z faktu, że kluczowy cel preparatów przeciwwirusowych jakim jest polimeraza DNA, która dzięki właściwościom korygującym, w normalnych warunkach hamuje nieprawidłowe wbudowywanie nukleotydów, przez co istotnie zmniejsza częstość mutacji. [2]. Oporność na gancyklowir najczęściej jest efektem mutacji CMV w locus UL97 kinazy wirusowej warunkującej fosforylację leku do aktywnej jego postaci i jest opisywana u 2% biorców nerki. Poza wspomnianą, mutacja może dotyczyć genu UL54, kodującego wirusową polimerazę DNA, będącą celem

wszystkich preparatów przeciw-CMV. Niezależne lub współistniejące z mutacją genu UL97, wystąpienie mutacji genu UL54 może prowadzić do oporności na cidofovir i/lub foscarnet oraz krzyżowej oporności na gancyklowir, foscarnet i cydofowir. Oporność na gancyklowir nie spowodowana mutacją może wynikać z głębokiego upośledzenia odporności u biorcy lub suboptymalnej ekspozycji na gancyklowir. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku podejrzenia oporności na stosowaną farmakoterapię zawarto na rycinie 2.

W przypadkach wielolekowej oporności rozważane jest leczenie immunoglobuliną, leflunomidem, lub artesunatem jednak dane dotyczące ich skuteczności są sporadyczne. W trakcie leczenia każdym z preparatów przeciwwirusowych należy monitorować parametry hematologiczne, czynność nerek i unikać kojarzenia z innymi lekami o potencjale nefrotoksycznym.

Modyfikacja podtrzymującego leczenia immunosupresyjnego

W przebiegu zakażenia CMV dochodzi do upośledzenia mechanizmów obronnych gospodarza co prowadzi do pogłębienia stanu immunosupresji oraz rozwoju infekcji oportunistycznych. Zarówno w warunkach in vivo jak i in vitro CMV wykazuje silne właściwości mielosupresyjne. Ponadto wpływa na limfocyty i monocyty powodując upośledzenie tak produkcji jak i odpowiedzi na cytokiny takie jak IL-1 i IL-2 oraz upośledza funkcję cytotoksycznych limfocytów T i komórek NK. Zakażenie wirusem makrofagów w obrębie makrofagów pęcherzykowych wpływa na zahamowanie ekspresji formy powierzchniowej i rozpuszczonej CD14, co istotnie pogarsza odpowiedź na zakażenie bakteriami G-. W ostatnim czasie wykazano również zdolność CMV do produkcji wirusowego homologu IL-10 o prawdopodobnym potencjale immunosupresyjnym [5].

W przypadku intensywnej replikacji wirusa, częstym towarzyszącym jej efektem jest leukopenia. U biorców nerki wspomniane skutki infekcji CMV nakładają się na już istniejące efekty stosowanych leków immunosupresyjnych.

Redukcję dawki leczenia immunosupresyjnego należy rozważyć już na etapie zapobiegania rozwojowi choroby CMV, w ramach strategii preemptive, w sytuacji kiedy obserwuje się niski (poniżej progu przyjętego przez laboratorium) stopień wirēmii CMV u chorego bez objawów klinicznych, czyli w sytuacji niespełniającej kryteriów rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego.

W przypadku choroby CMV, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, zaleca się modyfikację leczenia immunosupresyjnego, do czasu opanowania zakażenia [22]. U biorców leczonych surowicą antytymocytarną (ATG lub Thymoglobulina) lub przeciwciałem monoklonalnym OKT3 zaleca się zaprzestanie stosowania preparatu. U chorych z potwierdzoną nasiloną replikacją i leukopenią oraz ciężką postacią choroby CMV zaleca się ponadto redukcję lub czasowe odstawienie antymetabolitu, zwłaszcza mykofenolanu mofetilu, w przypadku którego wykazano również niekorzystne działanie zwiększające nasilenie i ryzyko rozwoju choroby CMV [19,28]. Dane dotyczące modyfikacji dawki inhibitora kalcyneuryny pozostają kontrowersyjne. Anegdotyczne doniesienia sugerują korzystną, wpływającą na zmniejszenie częstości choroby CMV, rolę inhibitorów sygnału proliferacji (sirolimus, everolimus). Doniesienia te jednak wymagają weryfikacji w ramach planowanych badań klinicznych [26].

Chemioprofilaktyka wtórna

Zasady postępowania zapobiegawczego po zakończeniu leczenia przeciwwiruso-

wego pozostają indywidualną decyzją poszczególnych ośrodków transplantacyjnych. Dotychczas nie przeprowadzono wystarczających dowodów na skuteczność lub przewagę którejkolwiek z form postępowania wobec nawrotu zakażenia po zakończeniu terapii.

Piśmiennictwo

1. Asberg A., Humar A., Rollaq 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.
2. Baldani F., Lurain N., Gerna G.: Clinical and biologic aspects of human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs. *Human Immunol.* 2004, 65, 403.
3. Balfour H.H.Jr., Chace B.A., Stapleton J.T. et al.: A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320, 1381.
4. Berg (van de) P.J., van Stijn 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. Boeckh M., Nichols W.G.: Immunosuppressive Effects of Beta-herpesviruses. *Herpes.* 2003, 10, 12.
6. Cytomegalovirus. *Am. J. Transplant.* 2004, 4 (Suppl.10), 51.
7. 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.
8. Elion G.B.: Mechanism of action and selectivity of acyclovir. *Am. J. Med.* 1982, 73, 7.
9. Emery V.C., Cope A.V., Bowen E.F. et al.: The dynamics of human cytomegalovirus replication in vivo. *J. Exp. Med.* 1999, 190, 177.
10. Griffiths P., Whitley R., Snyderman D.R. et al.: Contemporary management of cytomegalovirus infection in transplant recipients: Guidelines from an IHMF workshop, 2007. *Herpes.* 2008, 15, 4.
11. Helanterä I., Kyllönen L., Lautenschlager I. et al.: Primary CMV infections are common in kidney transplant recipients after 6 months Valganciclovir prophylaxis. *Am. J. Transplant.* 2010, 10, 2026.
12. Hodson E.M., Craig J.C., Strippoli G.F. et al.: Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008, Issue 2.
13. Hodson E.M., Craig J.C., Strippoli G.F. et al.: Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Review) *The Cochrane Library* 2009, Issue 4.
14. Humar A., Lebranchu Y., Vincenti F. et al.: The efficacy and safety of 200 days valganciclovir Cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2010, 10, 1.
15. Humar A., Limaye A.P., Blumberg E.A. et al.: Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation* 2010, 90, 1427.
16. Humar A., Mazzulli T., Moussa G. et al.: Clinical utility of cytomegalovirus (CMV) serology testing in high-risk CMV D+/R- transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2005, 5, 1065.
17. Humar A., Snyderman D.: Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009, 9, (Suppl 4), 78.
18. Kalil A.C., Mindru C., Florescu D.F.: Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: direct and indirect treatment comparison meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2011, 52, 13.
19. Kanter J., Pallardo L., Gavela E. et al.: Cytomegalovirus infection renal transplant recipients: risk factors and outcome. *Transpl. Proceedings.* 2009, 41, 2156.
20. Khoury J.A., Storch G.A., Bohl D.L. et al.: Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2006, 6, 2134.
21. Kliem V., Fricke L., Wollbrink T. et al.: Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am. J. Transplant.* 2008, 8, 975.
22. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M. et al.: International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2010, 89, 779.
23. Luan Fu L., Kommarreddi M., Ojo A.O.: Universal Prophylaxis is Cost Effective in Cytomegalovirus Serology-Positive Kidney Transplant Patients. *Transplantation.* 2011, 91, 237.
24. Paya C., Humar A., Dominguez E. et al.: Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral valganciclovir for prevention of Cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 611.
25. Reischig T., Jindra P., Hes O. et al.: Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008, 8, 69.
26. San Juan R., Aquado J.M., Lumbreras C. et al.: Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2008, 47, 875.
27. San Juan R., Yebra M., Lumbreras C. et al.: A new strategy of delayed long-term prophylaxis could prevent cytomegalovirus disease in (D+/R-) solid organ transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2009, 23, 666.
28. Song A.T., Abdala E., Bonazzi P.R. et al.: Does mycophenolate mofetil increase the risk of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients?—A mini-review. *Braz. J. Infect. Dis.* 2006, 10, 132.
29. Strippoli G.F., Hodson E.M., Jones C. et al.: Preemptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006, 81, 139.
30. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009, 9 (Suppl 3).
31. 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.
32. Whiltshire H., Paya C.V., Pescovitz M.D. et al.: Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005, 79, 1477.