

Preprečevanje in zdravljenje okužb, povzročenih z virusom citomegalije, pri presaditvah čvrstih organov

Prevention and treatment of cytomegalovirus infections in solid organ transplantation

Janez Tomažič

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Janez Tomažič
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Ključne besede:

presaditev, čvrsti organi, virus citomegalije, preprečevanje, zdravljenje

Key words:

transplantation, solid organs, cytomegalovirus, prevention, therapy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011; 80: 285–92

Prispelo: 18. okt. 2010,
Sprejeto: 3. jan. 2011

Članek je finačno podprta farmacevtska družba Roche.

Izvleček

Humani virus citomegalije (CMV), ki pripada družini beta herpesvirusov, povzroči trajno in običajno latentno okužbo. Po primarni okužbi, ki lahko poteka brez simptomov ali simptomatsko (CMV-mononukleoz), se citomegalovirusna bolezen razvije predvsem pri imunsko oslabljenih osebah ali gostiteljih z nedozorelim imunskim sistemom. Pri prejemnikih presadka je izvor okužbe lahko presadek ali pa pride do ponovne aktivacije latentnega virusa, kar privede do razvoja bolezni. CMV je med najpomembnejšimi povzročitelji infekcijskih zapletov po presaditvah čvrstih organov in je še vedno povezan z značilno povečano zbolelostjo in smrtnostjo. V članku je prikazano preprečevanje in zdravljenje okužb, povzročenih s CMV, pri bolnikih po presaditvi čvrstih organov.

Abstract

Human cytomegalovirus, a member of the *Beta-herpesviridae*, has the ability to establish lifelong persistent and usually latent infection. Following primary infection (asymptomatic or symptomatic: CMV mononucleosis), cytomegalovirus disease is generally restricted to the immunocompromised or immunologically immature host. In transplant patients, infection with cytomegalovirus from the donor organ or the reactivation of cytomegalovirus in the recipient can lead to disease development. Cytomegalovirus remains one of the most important infections in solid organ transplant recipients and is associated with significant morbidity and mortality. Prevention and therapy of cytomegalovirus infections in solid organ transplantation are presented.

Uvod: virus citomegalije in presaditve čvrstih organov

Po presaditvah organov lahko pri prejemniku pride do življenjsko nevarnih zapletov, med katerimi so najpogostejše okužbe, ki se večinoma pojavijo zaradi dolgotrajnega imunosupresivnega zdravljenja. Humani virus citomegalije (CMV) je pomemben povzročitelj tovrstnih zapletov in je še vedno povezan z značilno povečano obolevnostjo in občasno tudi z umrljivostjo.^{1,2,3} CMV-okužba se pojavi najpogosteje v prvih 100

dneh po presaditvi organa.⁴ Največjo nevarnost za simptomatsko CMV-okužbo predstavljajo CMV-seronegativni prejemniki organa seropozitivnega darovalca (D+/P-), prejemniki pljuč in prejemniki presadka, pri katerih je potrebno izrazito imunosupresivno zdravljenje (npr. uporaba specifičnih protiteles proti celicam T).⁵ Pri prejemnikih D+/P- obstaja velika nevarnost primarne CMV-okužbe (pojavi se v približno 60%), ki se je najbolj bojimo, ker večinoma poteka s hudimi simptomi in znaki bolezni. Če je prejemnik organa CMV-seropozitiven (P+),

je nevarnost simptomatske CMV-okružbe zaradi ponovnega aktiviranja virusa manjša. Pri prejemniku D-/P+ se pojavi v 10 do 15 %. Do superinfekcije pride lahko, kadar sta darovalec in prejemnik CMV seropozitivna (D+/P+) in se reaktivira virus v presadku (drugi serotip virusa) ter dodatno okuži prejemnika. V takih primerih se simptomatska CMV-okružba pojavi v približno 25 %.⁶ Kadar sta darovalec in prejemnik CMV seronegativna (D-/P-), nevarnosti s strani CMV ni, če pri prejemniku uporabljamo CMV-seronegativno kri in krvne pripravke ali filtrirane eritrocite in druge krvne pripravke (odstranjeni levkociti v katerih je latentni virus) in če se prejemnik lahko izogiba izpostavljenosti CMV (npr. spolni odnosi z ustrezno zaščito). Dodatni nevarnostni dejavnik za simptomatsko CMV-okružbo je okužba s humanim virusom herpesa 6 (HHV-6). Pri prejemnikih čvrstih organov začne koncentracija CMV v plazmi (virusno breme, viremija) naraščati pred razvojem simptomatske CMV-okružbe.^{1,7}

Poleg neposrednih CMV-učinkov (CMV-okvara tkiv in organov) je poznano še njegovo posredno delovanje. CMV lahko povzroči zavrnitev presadka. Zaradi težjega akutnega ali pa že razvitega kroničnega zavrnitvenega odziva lahko povzroči spremembe na arterijah, ki pri presaditvi ledvice lahko privedejo do zožitve ledvične arterije, pri presaditvi srca pa do zožitve koronarne arterije. Pri presaditvi pljuč lahko CMV povzroči obliterantni bronhiolitis, pri presaditvi jeter pa izginotje žolčnih vodov. Med posredne učinke uvrščamo še povečano pojavnost oportunističnih okužb (CMV povzroči dodatno imunsko okvaro), pospešene procese ateroskleroze, popresaditveno sladkorno bolezen in določene rakave bolezni.^{5,8}

Opredelitve CMV-okružbe in bolezni pri imunsko oslabljenih bolnikih⁹

Primarna CMV okužba: Okužba s CMV pri osebi, ki je bila pred tem CMV-seronegativna (negativna protitelesa IgM in IgG proti CMV).

CMV-prekuženost. Prekuženost s CMV pomeni prisotnost specifičnih protiteles CMV IgG. Pri bolnikih, ki prejemajo intravenske imunoglobuline, so rezultati lahko lažno pozitivni.

CMV-okružba. O CMV-okružbi govorimo, ko dokažemo razmnoževanje virusa v plazmi (virusno breme, viremija). V Sloveniji najpogosteje uporabljamo kvantitativno določanje CMV-DNK v plazmi (število kopij CMV-DNK v enem mililitru plazme) z verižno reakcijo s polimerazo (okr. PCR) v realnem času. CMV-okružba lahko poteka brez simptomov ali s simptomi.

Pozna CMV-okružba. Pozna CMV-okružba (brez simptomov ali simptomatska) se pojavi več kot 100 dni po presaditvi organov in tkiv. Navadno se pojavi pri prejemnikih, ki so v prvih 100 dneh po presaditvi organov ali tkiv na zaščitnem CMV-zdravljenju (profilaksa) ali predbolezenskem zdravljenju (*angl.* preemptive therapy).

Simptomatska CMV-okružba (CMV-bolezen)

CMV-sindrom. Za opredelitev CMV-sindroma moramo dokazati CMV v plazmi (kvantitativna PCR CMV-DNK) in prisotnost vsaj enega od naslednjih simptomov in znakov bolezni: temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$, zelo slabo splošno počutje, levkopenija ($\leq 3,5 \times 10^9/\text{L}$), atipična limfocitoza ($\geq 5\%$), trombocitopenija ($\leq 100 \times 10^9/\text{L}$). Če je prizadet presadek, za katerega sumimo, da je okužen s CMV, je potrebno vedno izključiti zavrnitveni odziv.

Tkivno-invazivna CMV-bolezen (*angl.* **tissue-invasive disease**) ali **prizadetost organov s CMV** (*angl.* **CMV end-organ disease**). Dokaz tkivno-invazivne CMV-bolezni (hepatitis, kolitis, pankreatitis, pnevmonitis, nefritis, cistitis itd.) temelji na kliničnih simptomih in znakih, vezanih na določen organ, kvantitativni PCR na CMV DNK v plazmi, predvsem pa na dokazu prisotnosti CMV v določenem organu ali tkivu (osamitev, histopatologija, imunohistokemija ali hibridizacija *in situ*). Za CMV-encefalitis je dovolj, da dokažemo prisotnost CMV v likvorju (PCR), za CMV-pnevmonitis pa v bronhoalveolnem izpirku (PCR). Izjema je

CMV-retinitis, kjer je za postavitve diagnoze dovolj oftalmološki pregled. Posebno pri bolnikih s CMV-okužbo osrednjega živčevja, pri horioretinitisu in pri CMV-okužbi črevesja, je lahko CMV-viremija odsotna, zato moramo pri kliničnem sumu napraviti invazivnejšo diagnostiko (lumbalno punkcijo, sigmoidoskopijo/kolonoskopijo).

Spremembe v pojavljanju okužb po presaditvah čvrstih organov

S spremembo režima imunosupresivnega zdravljenja (ne uporabljamo več velikih odmerkov kortikosteroidov, manjša uporaba azatioprina), z rutinsko kemoprofilakso proti pljučnici »pnevmocistis« in CMV ter z boljšim preživetjem presadka se je spremenil urnik okužb po presaditvah. Pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, je zelo redka, neobičajne so tudi okužbe z virusi družine herpes. Protolimfocitna protitelesa, ki jih uporabljamo za indukcijsko zdravljenje ali pri zavrnitvenem odzivu, so povezana s povečano aktivnostjo virusov. Uničenje imunskih celic običajno traja dlje kot obdobje protimikrobne zaščite, zato lahko pride do poznih okužb z virusi, kot sta CMV (pozná CMV-bolezen) in poliomavirus JC, do glivičnih okužb in rakavih bolezni. Okužbe, ki se pojavijo po pričakovanem obdobju pojavljanja ali so neobičajno hude, so povezane z ojačanim imunosupresivnim zdravljenjem ali z večjo izpostavitvijo določenim mikroorganizmom.²

Preprečevanje CMV-okužbe in bolezni: profilaksa in predbolezensko zdravljenje

Pri prejemnikih čvrstih presadkov so različne preventivne strategije značilno zmanjšale pojavnost CMV-okužbe/bolezni in s CMV povezano umrljivost. Preprečevanje CMV-okužbe/bolezni je zmanjšalo tudi posredne učinke virusa. Za preprečevanje CMV-okužbe/bolezni imamo na voljo dva pristopa: zaščitno zdravljenje (profilaksa) in predbolezensko zdravljenje (*angl.* preemptive therapy).^{1,2,10}

Profilaksa

Pri profilaksi dajemo protivirusno zdravilo, da preprečimo CMV-okužbo in posledično bolezen. Na voljo je več zdravil: aciklovir, valcicklovir, intravenski ganciklovir, oralni ganciklovir in valganciklovir. Ganciklovir ima prednost pred aciklovirom.¹¹ V veliki primerjalni raziskavi pri D+/P- je bil valganciklovir primerljiv z oralnim ganciklovirom, razen pri prejemnikih jeter, kjer je bilo v skupini, ki je prejela valganciklovir, več tkivno-invazivne CMV-bolezni,¹² vendar večina, tudi po presaditvi jeter,¹³ za profilakso najpogosteje uporablja valganciklovir, ki ga dajemo oralno. Pri profilaksi odmerjamo valganciklovir 900 mg dnevno (če je očistek kreatinina > 60 mL/min). Odmerek je potrebno prilagoditi delovanju ledvic. Glede uporabe CMV-imunoglobulinov za namene profilakse ni veliko podatkov.¹⁴

S profilakso začnemo takoj ali zelo zgodaj (nekaj dni) po presaditvi. V obdobju profilakse rutinsko ne spremljamo CMV-viremije. Odločitev glede trajanja profilakse je odvisna od CMV-serostatusa darovalca in prejemnika, od presajenega organa in stopnje imunske pomanjkljivosti pri prejemniku presadka.

Profilaksa pri D+/P- prejemniku organa.¹⁴ Pri prejemnikih pljuč, tankega črevesa in pri bolnikih, ki so prejeli za indukcijo protolimfocitna protitelesa, traja profilaksa najmanj 6 mesecev. Pri prejemnikih ledvic, trebušne slinavke, jeter in srca profilaksa traja 3 do 6 mesecev. Glede na rezultate zadnjih raziskav se vse več »centrov za presaditve« odloča za 6 mesečno profilakso. V raziskavi s Pensinvalske univerze je prišlo do značilnega zmanjšanja incidence pozne CMV-bolezni pri bolnikih, ki so prejeli zaščito šest mesecev po presaditvi v primerjavi s 3-mesečno profilakso (6,5 % oz. 30,8 %; $p=0,001$).¹⁵ V raziskavi »IMPACT« so pri 326 D+/P- prejemnikih ledvic primerjali 100-dnevno in 200-dnevno profilakso z valganciklovirom. Incidenca CMV bolezni v obdobju 12 mesecev po presaditvi ledvic se je zmanjšala s 36,8 % na 16,1 % ($p < 0,0001$), incidenca CMV-viremije pa s 50,9 % na 37,4 % ($p=0,015$). Med obema skupinama prejemnikov ni bilo razlik v pojavnosti neželenih

učinkov zdravila. Rezultati raziskave kažejo, da je profilaksa, ki traja 200 dni, v primerjavi s 100-dnevno zaščito zelo učinkovita. S podaljšanjem profilakse se relativna in absolutna nevarnost za CMV-bolezen zmanjša za 56 % oziroma 21 %, kar pomeni, da je potrebnih pet prejemnikov presadka, ki jih moramo zdraviti (*angl.* number needed to treat), da preprečimo en primer CMV bolezni v obdobju 12 mesecev po presaditvi.¹⁶

Profilaksa pri P+ prejemniku organa (D+/P+ ali D-/P+).¹⁴ Pri prejemnikih ledvic, trebušne slinavke, jeter in srca traja profilaksa 3 mesece. Pri prejemnikih pljuč, tankega črevesa in pri bolnikih, ki so prejeli za indukcijo protilimfocitna protitelesa, traja profilaksa od 3 do 6 mesecev.

Profilaksa pri D-/P- prejemniku organa.^{1,14} Pri teh bolnikih je majhna nevarnost za CMV-okužbo. Potrebna je že opisana previdnost pri transfuziji krvi in krvnih pripravkov.

Prednosti profilakse so, da bolnika zaščitimo tudi pred drugimi virusi iz družine herpes in posredno tudi pred drugimi oportunističnimi okužbami (npr. *Pneumocystis jirovecii*) ter zavrnitvenim odzivom presadka.²

Pomanjkljivosti pa so, da preveč bolnikov izpostavimo protivirusnim zdravilom (tudi take z manjšim tveganjem za razvoj simptomatske CMV-okužbe). Problem strategije s profilakso je pozna CMV-bolezen, ki lahko nastopi po ukinitvi profilakse. Pojavi se v 18 % do 30 % prejemnikov presadka v obdobju 12 mesecev po presaditvi. Povezana je z odsotnostjo CMV specifične celično-posredovane imunosti, posebno pri D+/P- prejemnikih, pri prejemnikih s hujšo imunsko okvaro in pri zavrnitvi presadka. V obdobju po ukinitvi profilakse moramo spremljati simptome in znake pozne CMV-bolezni (npr. huda utrujenost, vročina). Nekateri pri bolj ogroženih bolnikih (hujša imunsko okvara) občasno spremljajo CMV-viremijo.^{1,14}

Predbolezensko zdravljenje (*angl.* preemptive therapy)

Temelj predbolezenskega zdravljenja je, da virusno breme začne naraščati pred

razvojem simptomatske CMV-okužbe. S kvantitativnim spremljanjem CMV DNK v plazmi (virusno breme, viremija) enkrat tedensko (včasih tudi dvakrat tedensko) ugotovimo CMV okužbo, še preden postane simptomatska.^{17,18} Žal še ne vemo, katera je mejna koncentracija CMV v plazmi (*angl.* cut-off point), ki narekuje začetek predbolezenskega zdravljenja (od nekaj sto do nekaj tisoč kopij CMV DNK v enem mililitru plazme). Odločitev glede začetka predbolezenskega zdravljenja je individualna in je odvisna predvsem od stopnje in trajanja imunske okvare bolnika in izkušenj zdravnika. Po predbolezenskem zdravljenju pride v približno 30 % do ponovitve CMV-okužbe.²

Prednosti tovrstne strategije so, da manj bolnikov izpostavimo zdravilu in da so bolniki izpostavljeni zdravilu krajši čas (manj neželenih stranskih učinkov, manj interakcij z drugimi zdravili, manjši stroški). Teoretično ta strategija spodbuja razvoj blagega razmnoževanja virusa, ki izzove CMV-specifično celično-posredovano imunost.

Pomanjkljivosti predbolezenskega zdravljenja so: ni jasnih priporočil, pri kateri plazemski koncentraciji začeti zdravljenje, vsaj enkrat tedensko je potrebno obiskati specialista (problemi s prevozom), potreben pa je tudi dober in zanesljiv molekularno-virološki laboratorij s hitrimi rezultati. Največja pomanjkljivost pa je, da predbolezensko zdravljenje ne preprečuje posrednega delovanja CMV, kar lahko slabo vpliva na preživetje presadka in prejemnika.^{14,19}

Za predbolezensko zdravljenje pri bolniku z velikim virusnim bremenom (> 50.000 kopij CMV DNK v enem mililitru plazme), pri hujši okvari delovanja ledvic in pri pediatričnih bolnikih, uporabljamo intravenski ganciklovir (5 mg/kg vsakih 12 ur oziroma odmerek, prilagojen očistku kreatinina), sicer pa valganciklovir (900 mg vsakih 12 ur oziroma odmerek, prilagojen očistku kreatinina). Če ne pride do CMV-bolezni, po 7 do 10 dneh predbolezenskega zdravljenja prvič ponovno preverimo CMV-viremijo, ki jo nato spremljamo vsakih 7 do 10 dni. Predbolezensko zdravljenje traja, dokler nimamo dveh negativnih rezultatov testa kvantitativne CMV DNK v plazmi v razmiku enega tedna. Po zaključku predbolezenskega zdra-

vljenja nekateri samo klinično spremljajo bolnika, drugi pa uvedejo sekundarno profilakso ali spremljajo CMV-viremijo.²⁰

Preprečevanje CMV-okužbe/ bolezni med zdravljenjem zavrnitvenega odziva presadka

Pri zdravljenju zavrnitvenega odziva presadka z limfocitotoksičnimi protitelesi, ki povzročajo večmesečno izrazito zmanjšanje limfocitov T (npr. anti-T-limfocitni imunoglobulin Fresenius, Thymoglobulin, Atgam, Orthoclone OKT3) in/ali z visokimi odmerki glukokortikoidov je potrebna 3-mesečna profilaksa (ali predbolezensko zdravljenje). V primeru dolgotrajnejše limfopenije pa traja profilaksa 6 do 12 mesecev oziroma do normalizacije koncentracije limfocitov v periferni krvi.¹⁴

Profilaksa ali predbolezensko zdravljenje?

Oba načina preprečevanja CMV-okužbe/bolezni sta uveljavljena in sprejeta. V kontrolirani raziskavi pri prejemnikih ledvice sta bili obe strategiji enako uspešni glede preprečevanja CMV-bolezni.²¹ Pomanjkljivost raziskave je, da je bilo vključenih malo D+/P-. Vsak pristop ima prednosti in pomanjkljivosti. Večina daje prednost profilaksi, posebno pri D+/P-. Pri predbolezenskem zdravljenju je manj pozne CMV-bolezni, obstaja pa nevarnost, da je predbolezensko zdravljenje povezano s slabšim dolgoročnim preživetjem presadka.²² V vsakem »centru za presaditve« morajo pretehtati prednosti in pomanjkljivosti obeh strategij in se odločiti, kateri dati prednost. Nekateri uporabljajo kombinacijo obeh pristopov, posebno za prejemnike z velikim tveganjem za pozno CMV-okužbo/bolezen: profilaksa, ki ji lahko sledi predbolezensko zdravljenje, ali pa predbolezensko zdravljenje, ki ji sledi sekundarna profilaksa.²³

Določanje CMV-virusnega bremena (viremija)

V zadnjih letih v Sloveniji za sledenje prejemnikov presadkov uporabljamo mo-

lekularno metodo, s katero kvantitativno dokazujemo koncentracijo CMV DNK v plazmi (CMV virusno breme, viremija). Uporabljamo metodo PCR v realnem času, ki je poleg zmožnosti merjenja večjega razpona koncentracij CMV DNK, tudi bistveno natančnejša in hitrejša od starejših različic PCR in bolj občutljiva kot dokazovanje virusnega bremena v polni krvi. Metoda kvantitativnega določanja CMV DNK v plazmi ima tudi prednosti pred metodo določanja antigena pp65: je avtomatizirana in zato manj zamudna in zahtevna, je standardizirana, merjenje ni odvisno od koncentracije nevtrofilcev in metoda ne zahteva takojšnje obdelave vzorca krvi. Virusno breme se določa v vzorcih plazme, dobljene iz krvi, odvzete ob prisotnosti ustreznih antiokoagulantov (najbolj priporočljiva je EDTA; epruveta z vijoličnim zamaškom). Krvni ne smemo odvzeti v prisotnosti nekaterih drugih antiokoagulantov, kot so npr. citrat, heparin in ACD (*angl.* acid-citrate-dextrose), ker te snovi lahko zavirajo pomnoževanje virusnega genoma. Posledica so lahko lažno negativni rezultati oziroma lažno nizke viremije. Če polne krvi ni možno hitro dostaviti v molekularni laboratorij, moramo plazmo v lokalnem laboratoriju najkasneje v 6 urah ločiti od celičnega dela krvi. Vzorci plazme se lahko shranjujejo pri + 4 °C do največ 72 ur, za daljša obdobja pa pri -70 °C.²⁴

Merjenje CMV-specifičnih limfocitov T in predbolezensko zdravljenje

Aktivnost in koncentracija CMV-specifičnih limfocitov T v krvi ima odločilen pomen pri nadzoru okužbe s CMV. Zato je terapevtska uporaba protilimfocitnih protiteles povezana s povečano aktivnostjo virusov, po drugi strani pa je okužbo mogoče učinkovito zamejiti z »adoptivnimi« infuzijami CMV-specifičnih limfocitov T. Štetje CMV-specifičnih limfocitov T omogoča odločanje o predbolezenskem zdravljenju v obdobju, ko virusno breme še ni povečano. Pri prejemnikih presadkov s povečanim tveganjem za CMV-bolezen rezultati raziskav kažejo, da zmanjšana koncentracija CMV-

-specifičnih limfocitov T v krvi napove viremijo in bolezen. Med razpoložljivimi metodami najbolj zanesljivo napove viremijo in bolezen merjenje krvne koncentracije limfocitov T, ki izločajo citokine (interferon gama in interleukin 2) po stimulaciji s peptidi CMV »in vitro«. Štetje CMV-specifičnih limfocitov CD4 in CD8 poteka z metodo pretočne citometrije. S tem testom je v literaturi tudi največ izkušenj, test pa nima standardiziranih, mednarodno opredeljenih koncentracij CMV-specifičnih limfocitov T, ki napovedujejo viremijo/bolezen. QuantIFERON-CMV je test, ki ga trži avstralsko podjetje Cellestis Inc. in meri produkcijo interferona gama po stimulaciji bolnikovih limfocitov s peptidi CMV. Gre za test ELISA, ki je odobren v Evropski uniji, kliničnih izkušenj z njim pa še ni veliko.²⁵

Zdravljenje CMV-bolezni

Intravenski ganciklovir je zlati standard zdravljenja CMV-bolezni. Uporabo foskarneta omejuje toksičnost; pri prejemnikih čvrstih organov, ki uživajo kalcinevrinske zaviralce, zelo pogosto okvarja ledvice, zato je njegova uporaba omejena.^{1,14} V raziskavi VICTOR so ugotovili, da je za zdravljenje CMV-bolezni pri prejemnikih čvrstih organov (74 % prejemnikov ledvic) valganciklovir enakovreden (*angl.* non-inferior) intravenskemu gancikloviru pri odraslih bolnikih in pri boleznih, ki ne ogrožajo bolnikovega življenja (48 % s CMV-sindromom, 49 % s tkivno-invazivno boleznijo).²⁶ Za učinkovito zdravljenje je potreben ustrezen odmerek valganciklovira (900 mg vsakih 12 ur) ali intravenskega ganciklovira (5 mg/kg vsakih 12 ur), ki mora biti prilagojen delovanju ledvic.²⁷ Zdravljenje ne sme biti krajše od dveh tednov, traja pa do dveh negativnih izvidov CMV-viremije v razmiku enega tedna. Začetno zdravljenje z intravenskim ganciklovikom lahko pozneje zamenjamo z valganciklovikom. Ves čas zdravljenja moramo spremljati delovanje ledvic. Pri levkopeniji je potrebno ugotoviti vzrok; najpogosteje so to zdravila (npr. mikofenolat, azatioprin, trimetoprim-sulfametoksazol). Če se le da, ne zmanjšujemo odmerkov valganciklovira/ganciklovira. Pri hudi nevtropeniji (< 1000/

mm³) uporabimo granulocitne kolonije stimulirajoči dejavnik. S takim režimom zdravljenja preprečimo razvoj odpornosti in ponovitev bolezni. Številni po zaključku zdravljenja uporabljajo sekundarno profilakso (1–3 mesece), med katero občasno spremljajo viremijo.^{26,27} Najpogostejši vzroki za ponovitev bolezni so: primarna CMV-okužba, presadek umrlega darovalca, veliko začetno virusno breme, vztrajanje viremije ob začetku sekundarne profilakse, večorganska bolezen in zdravljenje zavrnitvenega odziva.²⁶ Pri zdravljenju hude oblike CMV-bolezni je včasih potrebno zmanjšati odmerke imunosupresivnih zdravil ali jih zamenjati; enako velja tudi ob večkratnih ponovitvah CMV-okužbe/bolezni. Med zdravljenjem CMV-bolezni je potrebno spremljati delovanje presadka.

Pomen CMV-imunoglobulinov pri zdravljenju CMV-bolezni ni povsem znan. Uporabimo jih kot dodatek protivirusnemu zdravilu pri hudih oblikah CMV-bolezni, kot je npr. pnevmonitis.^{14,28}

Nevarnostni dejavniki za razvoj odpornosti na ganciklovir

Razvoj odpornosti CMV na zdravila je relativno redek. Glavni nevarnostni dejavniki za razvoj odpornosti na ganciklovir so: dolgotrajno protivirusno zdravljenje (navadno več mesecev, mediana 5 do 6 mesecev); stalno razmnoževanje virusa zaradi imunosupresije; primarna CMV-okužba pri D+/P- prejemniku, nezadostno odmerjanje ganciklovira ali slaba biološka uporabnost učinkovine (npr. oralni ganciklovir). Pri prejemnikih čvrstih organov (najpogosteje pri presaditvi pljuč) se odpornost na ganciklovir razvije predvsem pri D+/P- prejemnikih. Incidenca je 5 do 10 %. Pri odpornih virusih je večja nevarnost za razvoj tkivno-invazivne bolezni. Na odpornost CMV pomislimo, ko se med protivirusnim zdravljenjem pojavi povečana CMV-viremija ali pride do simptomov in znakov CMV-bolezni (klinična odpornost). Z genotipskimi testi ugotavljamo značilne virusne mutante (UL97), ki so povezane z odpornostjo. Za testiranje je potrebno določeno virusno breme (vsaj 1000 kopij/ml), v populaciji virusov pa

mora biti vsaj 20 % odpornih mutant, da jih test zazna.^{14,29}

Zdravljenje CMV bolezni pri odpornosti virusa na ganciklovir

Včasih klinična odpornost ni povezana z genotipsko odpornostjo. V takih primerih je potrebno zmanjšati imunosupresijo. Če gre za hudo CMV-bolezen, ki ogroža bolnikovo življenje, posebno pri D+/P- prejemniku, po presaditvi pljuč ali pri hudi imunosupresiji, je potrebno uvesti, še preden dobimo izvid testa odpornosti, kombinirano zdravljenje z ganciklovirom in s foskarnetom (polovični ali standardni odmerki) ali zdraviti samo s foskarnetom.³⁰ Pri blažjih oblikah CMV-boleznih podvojimo odmerke ganciklovira (10 mg/kg vsakih 12 ur pri normalnem delovanju ledvic). Če genotipski test odpornosti pokaže glavne mutacije UL97, je potrebno zdravljenje s foskarnetom. Pri manj pomembnih mutacijah UL97 nadaljujemo z večjimi odmerki ganciklovira (med 5 do 10 mg/kg vsakih 12 ur).³¹ Dodatno je potrebno testirati še virusne mutacije UL54 *pol*. Če so prisotne mutacije *pol*, je virus odporen na ganciklovir in tudi na cidofovir, zato je za zdravljenje primeren le foskarnet. Pri prejemnikih čvrstih organov je zelo malo podatkov o učinkovitosti cidofovira. Teoretično ga lahko uporabimo pri bolnikih z blažjo obliko bolezni, če ni prisotnih mutacij *pol*.¹⁴

Dodatno zdravljenje

Podatkov o učinkovitosti dodatnih zdravil, opredeljenih kot učinkovine, ki nimajo specifičnega protivirusnega tarčnega delovanja, ni veliko. Bolnikove protivirusne obrambne zmožnosti lahko povečamo z imunoglobulini, ki vsebujejo protitelesa proti CMV in z »adoptivnimi« infuzijami CMV-specifičnih limfocitov T. Nekatero učinkovine, kot so sirolimus, leflunomid in artesunat (zdravilo proti malariji), delujejo proti CMV verjetno tako, da spremenijo obrambne lastnosti gostitelja.^{14,32}

Zaključek

Prejemniki presadkov so med najbolj imunsko oslabelemi osebami na svetu, zato pride pri njih ob izpostavljenosti določenemu mikroorganizmu do pogostejših, zgodnejših in težjih okužb kot pri imunsko normalnih osebah. Urnik pojavnosti CMV okužbe/boleznih po presaditvi čvrstih organov je zaradi profilakse ali predbolezenskega zdravljenja spremenjen, vendar je za vsakodnevno klinično delo še vedno pomemben in koristen. Pozorni moramo biti predvsem na pozno CMV-okužbo/bolezen, ki še vedno prispeva k večji obolevnosti ter izgubi presadka in prejemnika. Prihodnost je, da bi še bolje spoznali osebe, ki jih ogroža CMV-bolezen, da bomo pravočasno preprečili ali začeli zdravljenje okužbe in tako podaljšali življenjsko dobo presajenih čvrstih organov in izboljšali kakovost življenja prejemnikov presadkov.

Literatura

1. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) transplant work group. KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3: S1–S157.
2. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601–14.
3. Steiner C. Clinical relevance of cytomegalovirus infection in patients with disorders of the immune system. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 953–63.
4. Razonable RR, Emery VC. Management of CMV infection and disease in transplant patients. *Herpes* 2004; 11: 77–86.
5. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, et al. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. *Clin Transplant* 2007; 21: 149–58.
6. Rubin RH. The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: the end of the “silo hypothesis”. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 399–407.
7. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 725–38.
8. Griffiths PD, Walter S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 241–5.
9. Humar A, Michaels M. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 262–74.
10. Baron C, Forconi C, Lebranchu Y. Revisiting the effects of CMV on long-term transplant outcome. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 492–8.

11. Rubin RH, Kemmerly SA, Conti D, Doran M, Murray BM, Neylan JF, et al. Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2000; 2: 112–7.
12. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611–20.
13. Levitsky J, Singh N, Wagener MM, Stosor V, Abecassis M, Ison MG. A survey of CMV prevention strategies after liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 158–61.
14. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 779–95.
15. Husain S, Pietrangeli CE, Zeevi A. Delayed onset CMV disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Immunol* 2009; 21: 1–9.
16. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1228–37.
17. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol* 2008; 41: 237–41.
18. Piiparinen H, Höckerstedt K, Grönhagen-Riska C, Lautenschlager I. Comparison of two quantitative CMV PCR tests, Cobas Amplicor CMV Monitor and TaqMan assay, and pp65-antigenemia assay in the determination of viral loads from peripheral blood of organ transplant patients. *J Clin Virol* 2004; 30: 258–66.
19. Sun HY, Cacciarelli TV, Wagener MM, Singh N. Preemptive therapy for cytomegalovirus based on real-time measurement of viral load in liver transplant recipients. *Transpl Immunol* 2010; 23: 166–9.
20. Gerna G, Lilleri D, Rognoni V, Agazzino M, Meloni F, Oggionni T, et al. Preemptive therapy for systemic and pulmonary human cytomegalovirus infection in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1142–50.
21. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, Schuessler RM, Torrence SM, Lockwood M, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 2134–43.
22. Kliem V, Fricke L, Wollbring T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. 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: 975–83.
23. Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecová M, Klaboch J, Treska V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 69–77.
24. Poljak M, Petrovec M. Mikrobiološka diagnostika okužbe s humanim virusom citomegalije (CMV). In: Beović B, Strle F, Čižman M, ur. Infektološki simpozij 2008. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD; 2008. p. 189–200.
25. Walker S, Fazou C, Crough T, Holdsworth R, Kieley P, Veale M, et al. Ex vivo monitoring of human cytomegalovirus-specific CD8+ T-cell responses using QuantiFERON-CMV. *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 165–70.
26. Åsberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2106–13.
27. Åsberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus iv ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1205–13.
28. Razonable RR. Strategies for managing cytomegalovirus in transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1983–97.
29. Chou S. Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of ganciclovir and maribavir. *Rev Med Virol* 2008; 18: 233–46.
30. Mylonakis E, Kallas WM, Fishman JA. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1337–41.
31. West P, Schmiedeskamp M, Neeley H, Oberholzer J, Benedetti E, Kaplan B. Use of high-dose ganciclovir for a resistant cytomegalovirus infection due to UL97 mutation. *Transpl Infect Dis* 2008; 10:129–32.
32. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 875–82.