



Dominika Dęborska-Materkowska, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji nerki

Treatment of Cytomegalovirus infection following kidney transplantation

ABSTRACT

Renal transplant recipients develop CMV infection either as asymptomatic or as symptomatic disease with attributable clinical presentation. Antiviral drugs used for CMV infection in renal transplant patients are: ganciclovir, cidofovir, foscarnet, immunoglobulins containing CMV antibodies. The treatment option for CMV infection are: preemptive 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.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 3, 162–168

Key words: Cytomegalovirus, transplantation, therapy, preemptive therapy, resistance, ganciclovir

LECZENIE ZAKAŻENIA WIRUSEM CYTOMEGALII PO TRANSPLANTACJI NERKI

Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV, *Cytomegalovirus*) i jego potencjalnie zagrażające życiu powikłania, mimo wprowadzonej w ostatnich dekadach profilaktyki przeciwwirusowej, nadal pozostają bardzo istotnym problemem klinicznym u biorcy przeszczepionej nerki. W zależności od statusu serologicznego dawcy i biorcy przed transplantacją u ponad 50% biorców stwierdza się zakażenie CMV, a u 10–50% chorobę CMV [1]. Infekcja CMV może przebiegać bezobjawowo lub jako zespół objawów klinicznych, który nazywamy chorobą CMV (ryc. 1) [2]. 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 2–4 miesięcy po transplantacji.

Z uwagi na możliwości transmisji wirusa z przeszczepioną nerką, seronegatywni biorcy otrzymujący narząd od seropozytywnego dawcy stanowią potencjalną modelową grupę rozwoju pierwotnego zakażenia CMV, które u tych chorych charakteryzuje się najcięższym przebiegiem i dużym ryzykiem śmiertelności. Poza wspomnianym statusem serologicznym dawcy i biorcy do czynników ryzyka rozwoju zakażenia CMV u biorcy przeszczepu należą [3–5]:

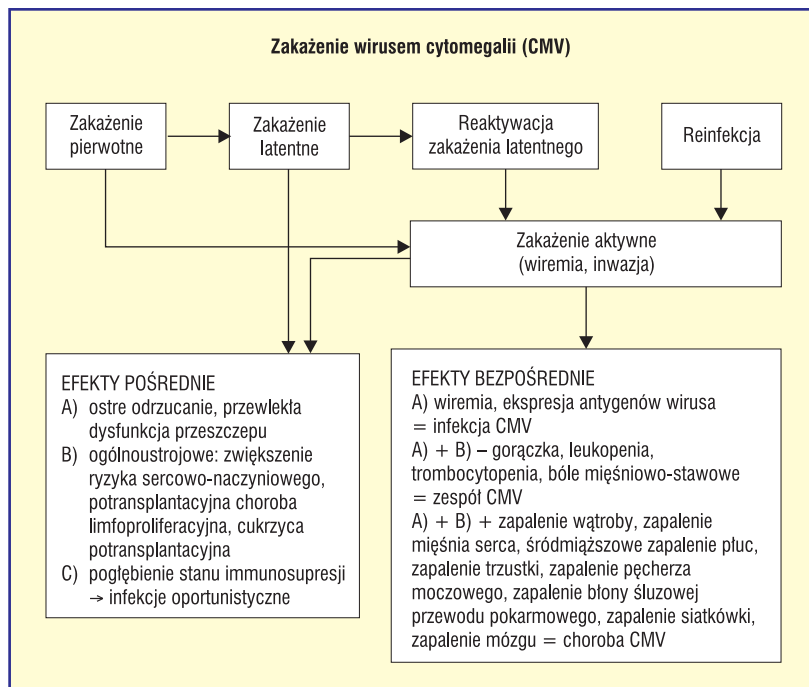
- ładunek wirusa i wirulencja;
- polimorfizm *Toll-like receptor-4* (TLR-4) oraz niedobór zaliczanego do kolektyn białka wiążącego mannozę, spełniających ważną rolę w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej;

Adres do korespondencji:

dr n. med. Dominika Dęborska-Materkowska
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii WUM
ul. Nowogrodzka 59, 02–006 Warszawa
e-mail: dominika.deborska@wp.pl

- intensywność immunosupresji, a zwłaszcza zastosowanie ATG/OKT3;
- niezgodność w układzie HLA D/B (6 niezgodnych antygenów HLA);
- współtowarzyszące infekcje (HHV6, HHV7), stany zapalne, występowanie procesu odrzucania;
- 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.

W wyniku pierwotnej infekcji, w warunkach prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, przy udziale komórek prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cell*), dochodzi z jednej strony do stymulacji specyficznej odpowiedzi T-komórkowej, z drugiej zaś — w wyniku aktywacji TLRs dochodzi do nasilenia produkcji cytokin i chemokin, które pobudzają nieswoiste mechanizmy obronne, między innymi komórki NK (*natural killer*). Zainfekowane wirusem makrofagi mogą również bezpośrednio stymulować specyficzną odpowiedź T-komórkową. Z kolei aktywowane limfocyty T: CD8+, CD4+ i/lub gamma delta oraz komórki NK wpływają bezpośrednio na zainfekowane CMV komórki poprzez cytolizę lub hamowanie replikacji wirusa w wyniku sekrecji między innymi IFN gamma i/lub TNF. W odpowiedzi przeciwwirusowej biorą również udział aktywowane przez APC komórki B produkujące przeciwciała neutralizujące, których pierwotnym celem są przede wszystkim wirusowe glikoproteiny B i H [6]. Zarówno swoiste dla CMV limfocyty CD4+, jak i CD8+ są konieczne do sprawnej eliminacji zakażenia. W przebiegu pierwotnej infekcji u biorców przeszczepu najwcześniej wykrywa się 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 [7, 8]. W przypadku upośledzonej na skutek terapii immunosupresyjnej sprawności wspomnianych mechanizmów obrony przeciwwirusowej dochodzi do dalszej replikacji wirusa i rozwoju choroby CMV. Z leków immunosupresyjnych najsilniejszy



Rycina 1. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*). Cyt. za: Fishman J.A. i wsp. [2]

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 immunosupresji niezawierającymi sirolimusa lub everolimusa [9].

Ze względu na powszechnie stosowaną profilaktykę anti-CMV rodzą się wątpliwości, czy hamowanie replikacji wirusa i uniemożliwienie kontaktu komórek T z antygenami wirusa są przyczyną niewytworzenia swoistej odpowiedzi i sprzyjają później infekcji CMV. 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. Wykazano, że 14-dniowe opóźnienie włączenia chemioprophylaktyki po transplantacji wpływa na zmniejszenie ryzyka późnej choroby CMV u biorców wysokiego ryzyka jej rozwoju [10].

▶▶W efekcie wczesnego podania preparatu przeciwwirusowego dochodzi do zahamowania zarówno ekspresji CMV, jak i prezentacji antygenów wirusa komórkom układu immunologicznego biorcy◀◀

▶▶Dawki leków przeciwwirusowych należy każdorazowo dostosowywać do współczynnika przesączania kłębuszkowego biorcy nerki◀◀

LEKI PRZECIWWIRUSOWE

- Do środków przeciwwirusowych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu zakażenia CMV po przeszczepieniu nerki należą [11]:
- gancyklowir — analog nukleozydowy; hamuje wirusową polimerazę DNA (UL54) i replikację wszystkich wirusów grupy Herpes: CMV, EBV, HSV, VZV, HHV6, HHV7. Obecnie jest dostępny 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. Do najczęstszych ubocznych efektów stosowania gancyklowiru należy leukopenia, zazwyczaj odwracalna w wyniku redukcji dawki leku lub zaprzestaniu terapii. W związku z wprowadzeniem walgancyklowiru w 2004 roku zaprzestano produkcji doustnego gancyklowiru;
 - walgancyklowir — dostępna jest tylko postać doustna. Jest prekursorem gancyklowiru, ulega hydrolizie do gancyklowiru, hamuje wirusową polimerazę DNA (UL54). Biodostępność dawki 450–900 mg wynosi 60% (10-krotnie 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. Stosuje się go także w leczeniu choroby CMV oraz w wybiórczym leczeniu profilaktycznym;
 - foscarnet (Foscavir) — analog pirofosforanowy; hamuje polimerazę DNA wirusa. Stosuje się go w leczeniu CMV, przy przeciwwskazaniach lub braku skuteczności gancyklowiru, cechuje się dużą nefrotoksycznością i nurotoksycznością;
 - cydofowir (Vistide) — analog nukleotyduowy; hamuje wirusową polimerazę, może być stosowany w leczeniu CMV, ale doświadczenie kliniczne jest niewielkie, głównie u chorych z AIDS. Jego wadą jest nefrotoksyczność, a zaletą — szerokie spektrum przeciwwirusowe i długi okres półtrwania. Lek jest podawany raz na 1–2 tygodnie;
 - hiperimmunoglobulina anty-CMV (CMVIG), poliwalentne immunoglobuliny (IVIG). Skuteczność lecznicza CMVIG w monoterapii lub w skojarzeniu z gancyklowirem jest kontrowersyj-

na. W populacji biorców narządowych, w tym nerki, nie ma dowodów potwierdzających skuteczność stosowania preparatu w leczeniu zakażenia CMV, a jego stosowanie należy rozważać jedynie jako terapię eksperymentalną w przypadku braku odpowiedzi na wcześniej przeprowadzone standardowe postępowanie terapeutyczne.

Preparaty o potencjale przeciwwirusowym podlegające badaniom klinicznym:

- artesunat — preparat przeciwmalaryczny, półsyntetyczna pochodna artemisininy jest w trakcie III fazy badań klinicznych u biorców komórek macierzystych;
- leflunomid — wykazuje aktywność przeciwwirusową, nie przeprowadzono jednak żadnych randomizowanych badań klinicznych z jego zastosowaniem;
- hexadecyloxypropyl-cidofovir (CMX-001) — ester cydofowiru o potencjalnie lepszej biodostępności i mniejszej toksyczności; jest w fazie badań klinicznych.

Warto podkreślić, że dawki leków przeciwwirusowych należy każdorazowo dostosowywać do współczynnika przesączania kłębuszkowego biorcy nerki, a użycie preparatów o silnym potencjale nefrotoksycznym można rozważać jedynie w bardzo ciężkich przypadkach zagrożenia życia pacjenta, biorąc wówczas pod uwagę ryzyko utraty przeszczepu w przebiegu tego rodzaju terapii.

LECZENIE ZAKAŻENIA CMV

Strategie lecznicze zakażenia CMV obejmują:

- leczenie wyprzedzające (*preemptive*), co w praktyce klinicznej oznacza włączenie leczenia w momencie potwierdzenia wirerii CMV, jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych. W celu potwierdzenia replikacji u bezobjawowych biorców przeszczepu przeprowadza się diagnostykę wirusologiczną w regularnych odstępach czasu po transplantacji;
- leczenie objawowe zakażenia lub choroby CMV;
- modyfikację podtrzymującej terapii immunosupresyjnej.

Leczenie wyprzedzające (*preemptive*)

Zasadniczym celem leczenia wyprzedzającego jest rozpoczęcie terapii natychmiast po potwierdzeniu replikacji CMV, a przed wystą-

pieniem objawów klinicznych zakażenia, co w efekcie ma zapobiegać rozwojowi choroby CMV. Do innych zalet tej metody należą: zmniejszenie potencjalnych efektów ubocznych, redukcja kosztów leczenia, a także umożliwienie wytworzenia swoistej komórkowej odpowiedzi przeciwwirusowej i zmniejszenie ryzyka wystąpienia późnej choroby CMV. 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 0,11–0,80), ale pozostaje bez wpływu na epizody ostrego odrzucania (3 badania, 185 biorców: RR 1,06, 95% CI 0,64–1,76) oraz ogólną śmiertelność biorców (2 badania, 176 pacjentów: RR 1,23, 95% CI 0,35–4,30) [12].

Istotnym ograniczeniem leczenia wyprzedzającego jest konieczność monitorowania wiremii, przy czym zaleca się, żeby kontrolować antygenemii CMV lub replikację wirusa metodą PCR (*polymerase chain reaction*) w odstępach tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące po transplantacji nerki [13]. Mimo że nie ustalono dotąd ścisłych zaleceń dotyczących progu wiremii CMV, przy którym należy rozpocząć terapię, u biorców, u których stwierdza się obecność materiału genetycznego wirusa we krwi za wiarygodny uznaje się, pozytywny wynik wiremii w liczbie co najmniej 2000 kopii/ml wirusa. Z uwagi na ograniczoną liczbę pochodzących z badań danych dotyczących monitorowania ładunku wirusa przed włączeniem terapii w praktyce klinicznej, poszczególne laboratoria ustalają własne wartości wiremii, na podstawie których podejmuje się decyzje terapeutyczne. Z uwagi na wysoką dynamikę replikacji wirusa, zwłaszcza u biorców z pierwotnym zakażeniem, uchwycenie momentu osiągnięcia progu wiremii, zwłaszcza w trakcie oczekiwania na wynik badania diagnostycznego, bywa niezwykle trudne. Ten fakt, a także potwierdzona skuteczność chemioprophylaktyki u biorców wysokiego ryzyka zakażenia CMV powodują, że nie zaleca się stosowania strategii *preemptive* u biorców wysokiego ryzyka zakażenia CMV (D+/B-) [14]. W pozostałych przypadkach po potwierdzeniu replikacji CMV zaleca się stosowanie leczniczej dawki walgancyklowiru lub gancyklowiru *i.v.*, do czasu uzyskania co najmniej jednego negatywnego oznaczenia wiremii, przeprowa-

dzanego w trakcie terapii co najmniej 1–2 razy w tygodniu. Porównując chemioprophylaktykę do strategii *preemptive*, zwraca się uwagę na przewagę pierwszej z metod wobec zahamowania niskiego stopnia replikacji wirusa i wtórnych pośrednich jej efektów. W jednym z badań wykazano również, że dość poważnym problemem ograniczającym skuteczność strategii *preemptive* jest brak współpracy pacjentów. U 41% chorych, u których doszło do rozwoju choroby CMV, a u których planowano regularne oznaczenia wiremii, nie wykonano co najmniej jednego oznaczenia wiremii, co najpewniej uniemożliwiło wczesne jej stwierdzenie, a w efekcie utrudniło zapobieżenie rozwojowi choroby [15].

Leczenie objawowego zakażenia lub choroby CMV

U dorosłych biorców nerki z ciężką postacią choroby CMV oraz u dzieci z chorobą CMV, bez względu na jej przebieg, zaleca się dożylnie leczenie gancyklowirem. U dorosłych biorców z chorobą CMV o łagodniejszym przebiegu można stosować terapię dożylną gancyklowirem lub leczenie walgancyklowirem [14]. W przypadku potwierdzenia choroby CMV najczęściej stosuje się 2–3-tygodniową terapię gancyklowirem. Zalecana dawka leku u biorców z prawidłową czynnością przeszczepionej nerki wynosi 5 mg/kg mc. *i.v.* 2 razy na dobę [16, 17]. Gancyklowir stosowany przez 2–3 tygodnie wykazuje 90% skuteczności, do nawrotu dochodzi w 65% w pierwotnej infekcji i 20% u seropozytywnych biorców.

W trakcie leczenia przeciwwirusowego należy regularnie monitorować czynność nerki przeszczepionej, a dawka leku każdorazowo powinna być dostosowywana do funkcji przeszczepu. 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 — przeciwnie, 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 duże dawki leku 7,5 mg–10 mg/kg mc. *i.v.* 2 razy na

►► Istotnym ograniczeniem leczenia wyprzedzającego jest konieczność monitorowania wiremii ◀◀

►► W przypadku leukopenii w miarę możliwości nie należy redukować dawki gancyklowiru, a podać czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) ◀◀

dobę [18]. Należy jednak pamiętać o ryzyku toksyczności leku, a zwłaszcza wpływu na hamowanie polimerazy DNA w hematopoetycznych komórkach progenitorowych, w przypadku stosowania jego ponadterapeutycznych dawek. 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. Optymalny czas trwania terapii nie jest określony, zazwyczaj decyduje poprawa kliniczna i eliminacja wirerii. Przed decyzją dotyczącą wydłużenia czasu terapii powinno się wziąć pod uwagę potencjalne czynniki wpływające na tę konieczność, wśród których należy wymienić przede wszystkim: wysoki wyjściowy ładunek wirusa oraz wyjściowy brak obecności przeciwciał w klasie IgG u biorcy [19]. Dłuższego leczenia wymagają również postaci z zajęciem przewodu pokarmowego, w zapaleniu płuc odpowiedź kliniczna na leczenie gancyklowirem jest niezadowalająca, mimo stwierdzanej zmniejszonej replikacji w płucach.

Na podstawie randomizowanego badania *Valcyte in CMV-disease Treatment of solid Organ Recipients* (VICTOR), w którym 74% stanowili biorcy nerki, w większości umiarkowanego ryzyka rozwoju zakażenia CMV, wykazano porównywalną skuteczność dożylną postaci gancyklowiru i wałgancyklowiru w eradykacji wirerii i leczeniu choroby CMV o łagodnym lub umiarkowanie ciężkim przebiegu [19]. Średni czas do uzyskania eradykacji wynosił 21 dni w grupie wałgancyklowiru i 19 dni w grupie leczonej dożylnie gancyklowirem ($p = 0,076$). Tym niemniej ze względu na brak potwierdzenia skuteczności wałgancyklowiru 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.

U biorców wysokiego ryzyka (pierwotne zakażenie) część autorów zaleca leczenie podtrzymujące (profilaktyka wtórna) wałgancyklowirem przez okres 3 miesięcy. U chorych niskiego ryzyka wskazane jest monitorowanie wirerii w kierunku nawrotu [20]. W nawrocie CMV gancyklowir jest równie skuteczny jak w pierwszym rzucie.

W ciężkich postaciach choroby CMV lub w głębokiej hipogammaglobulinemii można podać z gancyklowirem ludzką hiperimmunoglobulinę anti-CMV (Cytotect, Biotest) lub

poliwalentne immunoglobuliny zawierające wysokie miano przeciwciał anti-CMV (np. Phlebogamma, Grifols).

Zawsze obowiązuje również leczenie towarzyszących infekcji bakteryjnych i grzybiczych.

Modyfikacja podtrzymującej terapii immunosupresyjnej

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 zarówno 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 [21]. 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. W przypadku choroby CMV, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, zaleca się modyfikację leczenia immunosupresyjnego. U biorców leczonych surowicą antytymocytarną (ATG lub tymoglobulina) 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 [22]. Dane dotyczące modyfikacji dawki inhibitora kalcyneuryny pozostają kontrowersyjne. Pojedyncze doniesienia sugerują korzystną, wpływającą na zmniejszenie częstości choroby CMV, rolę inhibitorów sygnału proliferacji (sirolimus, ewerolimus). Doniesienia te jednak wymagają weryfikacji w ramach planowanych badań klinicznych [23].

►►W przypadku choroby CMV, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, zaleca się modyfikację leczenia immunosupresyjnego◄◄

LECZENIE W PRZYPADKU OPORNOŚCI NA GANCYKLOWIR

Do aktywacji gancyklowiru, w przeciwieństwie do cidofowiru i foskarnetu, niezbędna jest replikacja wirusa. Lek pozostaje nieaktywny do czasu fosforylacji w zainfekowanych CMV komórkach przez wirusowy układ enzymatyczny. Wówczas aktywna postać leku wbudowuje się w wirusowy DNA przy udziale wirusowej polimerazy DNA, w efekcie prowadząc do zahamowania replikacji. 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, która jest celem wszystkich preparatów przeciw-CMV. Niezależne lub współistniejące z mutacją genu UL97 wystąpienie mutacji genu UL54 może prowadzić do oporności na cidofowir i/lub foskarnet oraz krzyżowej oporności na gancyklowir, foskarnet i cydofowir. Oporność na gancyklowir niespowodowana mutacją może wynikać z głębokiego upośledzenia odporności u biorcy lub suboptymalnej ekspozycji na gancyklowir. Częściej stwierdza się ją też u biorców wysokiego ryzyka zakażenia CMV (D+/B-) oraz w przypadku wydłużonej (średnio do 5–6 miesięcy) ekspozycji na preparat

przeciwwirusowy. Ma to najpewniej związek z faktem, że kluczowy cel preparatów przeciw-wirusowych, jakim jest polimeraza DNA, dzięki właściwościom korygującym, w normalnych warunkach hamuje nieprawidłowe wbudowywanie nukleotydów, przez co istotnie zmniejsza częstość mutacji [24].

W warunkach klinicznych oporność należy podejrzewać w przypadku narastania wiremii lub nasilenia ciężkości choroby podczas trwającej dłużej niż 6 tygodni terapii optymalną dawką gancyklowiru. Wówczas zaleca się redukcję do możliwie najniższych dawek stosowanego leczenia immunosupresyjnego oraz badanie genotypowej oporności: UL97 [13]. Terapeutyczne możliwości leczenia biorcy nerki z opornością na gancyklowir wydają się ograniczone. W przypadku stwierdzenia genotypowej oporności na gancyklowir stosuje się foskarnet w monoterapii lub w skojarzeniu z połową dawki gancyklowiru albo cydofowir [25]. Niestety, preparaty te charakteryzuje duże ryzyko wystąpienia efektów ubocznych, zwłaszcza nefrotoksyczności. W przypadkach wielolekowej oporności rozważa się leczenie immunoglobuliną, leflunomidem lub artesunatem, jednak dane dotyczące ich skuteczności są sporadyczne. W trakcie leczenia każdym z preparatów przeciw-wirusowych należy monitorować parametry hematologiczne, czynność nerek i unikać kojarzenia z lekami nefrotoksycznymi.

►►W przypadku stwierdzenia genotypowej oporności na gancyklowir stosuje się foskarnet w monoterapii lub w skojarzeniu z połową dawki gancyklowiru albo cydofowir◄◄

STRESZCZENIE

Infekcja wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) po transplantacji nerki może przebiegać bezobjawowo lub jako zespół objawów klinicznych, który nazywamy chorobą CMV. Do środków przeciwwirusowych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu zakażenia CMV po przeszczepieniu nerki należą: gancyklowir, cydofowir, foskarnet, walgancyklowir oraz hiperimmunoglobulina anty-CMV. Strategie lecznicze zakażenia CMV obejmują leczenie wyprzedzające (*preemptive*), leczenie obja-

wowego zakażenia lub choroby CMV oraz redukcję podtrzymującej terapii immunosupresyjnej. W przypadku narastania wiremii lub nasilenia ciężkości choroby podczas trwającej dłużej niż 6 tygodni terapii gancyklowirem należy podejrzewać oporność na lek. Wówczas zalecane są: wykonanie genotypowego badania oporności oraz redukcja stosowanego leczenia immunosupresyjnego.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 3, 162–168

Słowa kluczowe: wirus cytomegalii, transplantacja, leczenie, leczenie wyprzedzające, oporność, gancyklowir

1. Rubin R.H. 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.
2. Fishman J.A. i wsp. Cytomegalovirus in transplantation-challenging the status quo. *Clin. Transplant.* 2007; 21: 149–158.
3. Kamar N. i wsp. Predictive factors for cytomegalovirus reactivation in cytomegalovirus-seropositive kidney-transplant patients. *J. Med. Virol.* 2008; 80: 1012.
4. Cervera C. i wsp. The influence of innate immunity gene receptors polymorphisms in renal transplant infections. *Transplantation* 2007; 83: 1493.

Piśmiennictwo

5. Manuel O. i wsp. Association between mannose-binding lectin deficiency and cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 359.
6. Crough T., Khanna R. Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009; 22: 76–98.
7. van de Berg P.J. i wsp. A fingerprint left by cytomegalovirus infection in the human T cell compartment. *J. Clin. Virol.* 2008; 41: 213.
8. Egli A. i wsp. Cytomegalovirus-specific T-cell responses and viral replication in kidney transplant recipients. *J. Transl. Med.* 2008; 6: 29.
9. San Juan R. i wsp. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 875.
10. San Juan R. i wsp. A new strategy of delayed long-term prophylaxis could prevent cytomegalovirus disease in (D+/-/R-) solid organ transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2009; 23: 666–671.
11. Mercorelli B. i wsp. Human cytomegalovirus DNA replication: antiviral targets and drugs. *Rev. Med. Virol.* 2008; 18: 177.
12. Strippoli G.F. i wsp. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 139–145.
13. Kotton C.N. i wsp. International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 779–795.
14. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transpl.* 2009; 9 (supl. 3), 1–155.
15. Walker J.K. i wsp. Leukopenia complicates cytomegalovirus prevention after renal transplantation with alemtuzumab induction. *Transplantation* 2007; 83: 874–882.
16. Harbison M.A. i wsp. Ganciclovir therapy of severe cytomegalovirus infections in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 1988; 46: 82–88.
17. Snyderman G.R. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus disease associated with renal transplants. *Rev. Infect. Dis.* 1988; 10 (supl. 3): S554–S562.
18. West P. i wsp. Use of high-dose ganciclovir for a resistant cytomegalovirus infection due to UL97 mutation. *Transpl. Infect. Dis.* 2008; 10: 129.
19. Asberg A. i wsp. 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: 2106–2113.
20. Pereyra F. i wsp. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2004; 17: 357.
21. Boeckh M. i wsp. Immunosuppressive Effects of Beta-herpesviruses. *Herpes* 2003; 12–16.
22. Song A.T. i wsp. Does mycophenolate mofetil increase the risk of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients? — A mini-review. *Braz. J. Infect. Dis.* 2006; 10: 132–138.
23. San Juan R. i wsp. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 875–882.
24. Baldani F. i wsp. Clinical and biologic aspects of human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs. *Human Immunology* 2004; 65: 403–409.
25. Schreiber A. i wsp. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection and resistant strains. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 191.