

Virus citomegalije pri prejemnikih presajene ledvice

Prof. dr. Aljoša Kandus, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana

Bolniki s presajeno ledvico so imunsko oslabljeni zaradi jemanja imunosupresivnih zdravil, ki preprečujejo zavrnitev in s tem odpoved delovanja presajene ledvice. Zato so manj odporni in dovzetnejši za okužbe kot zdrave osebe. Okužba s humanim virusom citomegalije (CMV) je najbolj pogosta virusna okužba pri prejemnikih presajene ledvice in pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti teh bolnikov.

CMV povzroči trajno okužbo, ki je običajno brez simptomov in prikrita (latentna) pri osebah, ki niso imunsko oslabljene. Pri večini dializnih bolnikov ugotovimo pred presaditvijo stanje prikrite okužbe z dokazom specifičnih protiteles proti CMV. Aktivna CMV-okučba se pojavi najpogosteje 1 do 6 mesecev po presaditvi. Lahko se pojavi tudi kasneje, zlasti pri povečanju imunosupresije. Aktivna CMV-okučba se pojavi pri 40 do 100% prejemnikov ledvice, če ni ukrepov preprečevanja okužbe. Sodobno preprečevanje pomembno zmanjša pojav CMV-okučbe in CMV-bolezni.

V največji nevarnosti za simptomatsko CMV-okučbo so CMV-seronegativni prejemniki (bolniki, ki niso okuženi in nimajo protiteles proti CMV), ki dobijo ledvico CMV-seropozitivnega (okuženega) darovalca (D+/P-) in prejemniki, pri katerih je potrebna večja stopnja imunosupresivnega zdravljenja (npr. uporaba antitimocitnega globulina). Pri prejemnikih D+/P- je velika nevarnost primarne CMV-okučbe, ki večinoma lahko poteka s hudimi simptomi in znaki bolezni (v 60%). Do superinfekcije (nova okučba, ki se pridruži prvotni) pride lahko, če sta darovalec in prejemnik seropozitivna (D+/P+); virus v presadku dodatno okuži prejemnika (simptomatska okučba v 25%). Kadar je samo prejemnik CMV-seropozitiven (D-/P+), je manjša nevarnost simptomatske CMV-okučbe zaradi ponovnega aktiviranja virusa (v 10 do 15%). Pri darovalcu in prejemniku, ki sta CMV-seronegativna (D-/P-), ni nevarnosti CMV okužbe, če prejemniku dajemo CMV-seronegativno kri in krvne pripravke ali filtrirane eritrocite (odstranjeni so levkociti, v katerih je lahko latenten CMV) in če se prejemnik lahko izogiba izpostavljenosti CMV (npr. spolni odnosi z ustrezno zaščito). CMV, ki je v različnih telesnih izločkih, se ne prenaša pri bežnih stikih; za prenos virusa je potreben ponoven ali daljši intimen stik z osebo, ki je okužena s CMV.

Opredelitev CMV-okučbe in bolezni

CMV-prekuženost označuje le prisotnost specifičnih protiteles proti CMV v plazmi (latentna okučba).

Aktivna CMV okučba je lahko asimptomatska ali simptomatska in ima neposredne (okvara tkiv in organov) in posredne učinke. Aktivno okučbo označuje pojav virusa v plazmi (viremija) in koncentracija virusa v plazmi začne naraščati pred razvojem simptomatske CMV-okučbe.

Simptomatsko CMV-okučbo (CMV-bolezen) delimo na CMV-sindrom in tkivno-invazivno CMV-bolezen.

CMV-sindrom označuje pojav virusa v plazmi (viremija) in prisotnost vsaj enega od sledečih simptomov in znakov: temperatura, ki je enaka ali višja od 38 °C, zelo slabo splošno počutje, znižana koncentracija levkocitov v krvi (levkopenija), manj kot 5% neznačilnih limfocitov v krvi (atipična limfocitoza), znižana koncentracija trombocitov v krvi (trombocitopenija).

Tkivno-invazivno CMV-bolezen označuje: pojav virusa v plazmi (viremija), vnetje jeter (hepatitis), pljuč (pnevmonitis), požiralnika (ezofagitis), želodca (gastritis), dvanajstnika (duodenitis), žolčnika (holecistitis), debelega črevesa (kolitis), tankega črevesa (enteritis), trebušne slinavke (pankreatitis), presajene ledvice (nefritis), sečnika (cistitis), srčne mišice

(miokarditis), ovojnica centralnega živčevja (meningitis), hrbtenjače (mielitis), možganov (encefalitis), očesne mrežnice (retinitis). Tkivno-invazivno CMV-bolezen ugotovimo s simptomi in znaki, ki so vezani na prizadeti organ, z dokazom viremije in predvsem z dokazom prisotnosti CMV v prizadetem organu ali tkivu. Pri CMV-okužbi centralnega živčevja, črevesja in očesa je viremija lahko odsotna. Prizadet je lahko eden ali več omenjenih organov. Vnetje pljuč je najbolj resna oblika CMV bolezni. CMV bolezen se najbolj pogosto pojavlja kot CMV sindrom z zvišano aktivnostjo jetrnih encimov.

Posredni učinki CMV-okužbe, povezani z imunsko okvaro, se kažejo v zavrnitvi presajene ledvice, povečani pojavnosti oportunističnih okužb (okužb pri zmanjšani imunski odpornosti), popresaditveni sladkorni bolezni, zožitvi ledvične arterije, pospešeni aterosklerozi in pojavnosti določenih rakavih bolezni (popresaditvena limfoproliferacijska bolezen).

Zdravljenje CMV-bolezni

Intravenski ganciklovir je najbolj uveljavljeno zdravilo pri CMV-bolezni. Foskarnet je bolj toksičen; pri prejemnikih ledvice, ki so na Sandimmunu ali Prografu, zelo pogosto povzroča okvaro ledvice in ga uporabljamo le pri neobčutljivosti CMV na ganciklovir. Valganciklovir (Valcyte), ki je v obliki tablet, je enakovreden intravenskemu gancikloviru (Cymevene) pri odraslih bolnikih za zdravljenje CMV-bolezni, ki ne ogroža bolnikovega življenja.

Prejemnike s hudo obliko CMV-bolezni zdravimo z intravenskim ganciklovirom. Odmerek obeh zdravil moramo prilagoditi morebitnemu slabšemu ledvičnemu delovanju. Zdravljenje ne sme biti krajše od dveh tednov in traja do dveh negativnih izvidov CMV-viremije v razmiku enega tedna. Začetno zdravljenje z ganciklovirom lahko kasneje zamenjamo z valganciklovirom. Najpogostejši zaplet zdravljenja je znižana koncentracija levkocitov v krvi (levkopenija), ki je lahko tudi posledica jemanja nekaterih imunosupresivnih zdravil (CellCept, Myfenax, Myfortic, Certican, Imuran) ali Primotrena. Izogibamo se zmanjševanju odmerkov valganciklovira oziroma ganciklovira, da preprečimo razvoj odpornosti in ponovitev bolezni. Pri izrazito znižani koncentraciji nevtrofilnih granulocitov v krvi (nevtropenija, $<1000/\text{mm}^3$) dajemo bolniku granulocitne kolonije stimulirajoči dejavnik (Neupogen, Tevagrastim, Zarzio, Neulasta). Po zaključku zdravljenja lahko uporabimo sekundarno profilakso in spremljamo viremijo. Pri zdravljenju hude oblike CMV-bolezni je včasih potrebno zmanjšati odmerke imunosupresivnih zdravil ali jih celo začasno ukiniti. Enako postopamo pri večkratnih ponovitvah CMV-bolezni. CMV-immunoglobuline (Cytotect) dajemo kot dodatek protivirusnemu zdravilu pri hudih oblikah CMV-bolezni.

Preprečevanje CMV-okužbe in bolezni

Pri prejemnikih ledvice so preventivni ukrepi zmanjšali pojav CMV-okužbe/bolezni, posledično umrljivost in tudi posredne učinke virusa. CMV-okužbo/bolezen lahko preprečujemo z zaščitnim zdravljenjem (profilaksa) ali s predbolezenskim zdravljenjem (angl. preemptive therapy). Cepljenje (vakcinacija) proti CMV-okužbi/bolezni še ni v klinični uporabi.

(1) Profilaksa

Z dajanjem protivirusnega zdravila želimo preprečiti CMV-okužbo in posledično bolezen. Sedaj uporabljamo valganciklovir (Valcyte) tablete. Odmerek moramo prilagoditi morebitnemu slabšemu delovanju ledvice. Intravenski ganciklovir (Cymevene) dajemo prejemnikom, ki so dializno odvisni ali ne morejo zaužiti tablet valganciklovira. Zdravili sta primerljivi glede učinkovitosti. S profilakso začnemo nekaj dni po presaditvi.

Pri CMV-seronegativnih prejemnikih, ki dobijo ledvico CMV-seropozitivnega darovalca (D+/P-), traja profilaksa šest mesecev, ker je pojavnost CMV-okužbe in CMV-bolezni izrazito manjša kot pri profilaksi, ki traja samo tri mesece.

Pri CMV-seropozitivnem prejemniku (D+/P+ ali D-/P+) traja profilaksa tri mesece. Pri prejemnikih, ki so za indukcijsko (začetno) imunosupresijo dobili antitimocitni globulin, traja profilaksa od tri do šest mesecev. Pri zdravljenju akutne zavrnitve z antitimocitnim

globulinom in/ali visokimi odmerki metilprednizolona traja profilaksa tri mesece. V primeru dolgotrajnejše znižane koncentracije limfocitov v krvi (limfopenije) je potrebna profilaksa šest do 12 mesecev oziroma do normalizacije koncentracije limfocitov v krvi.

Pri darovalcu in prejemniku, ki sta CMV-seronegativna (D-/P-), ne uporabljamo profilakse z valganciklovirom ali ganciklovirom. Potrebni so že prej navedeni varnostni ukrepi za CMV-seronegativnega prejemnika (pri transfuziji krvi ali krvnih pripravkov, pri spolnih odnosih), ki naj bi se izogibal ponovnim ali daljšim tesnim stikom z morebitnimi ali poznanimi CMV-seropozitivnimi osebami, zlasti s predšolskimi otroci.

Prednost profilakse je, da prejemnika zaščitimo tudi pred drugimi virusi iz družine herpes in posredno tudi pred drugimi oportunističnimi okužbami (npr. *Pneumocystis jirovecii*) ter deloma pred zavrnitvijo presadka.

Slabost profilakse je v tem, da preveč bolnikov dobi protivirusna zdravila (tudi tisti z manjšim tveganjem za pojav simptomatske CMV-okužbe). Problem profilakse je tudi pozna CMV-bolezen, do katere lahko pride po ukinitvi profilakse. Spremljati moramo simptome in znake pozne CMV-bolezni (npr. zvišana temperatura, huda utrujenost) in občasno tudi CMV-viremijo.

(2) Predbolezensko zdravljenje (angl. preemptive therapy)

Temelji na zdravljenju, ki se prične pri povečevanju koncentracije virusa v plazmi (viremije) pred pojavom simptomatske CMV-okužbe. Stopnjo viremije ugotavljamo s posebno laboratorijsko preiskavo krvne plazme, običajno enkrat tedensko. Vendar še ne vemo zanesljivo, katera je stopnja viremije, ki terja začetek predbolezenskega zdravljenja. Odločitev o pričetku predbolezenskega zdravljenja je individualna in je odvisna od stopnje in trajanja imunske okvare prejemnika ter od izkušenj zdravnika.

Pri prejemniku z visoko stopnjo viremije, pri hujši okvari ledvičnega delovanja in pri otrocih uporabljamo intravenski ganciklovir, sicer pa dajemo valganciklovir (Valcyte) tablete v odmerku, ki je prilagojen delovanju ledvice. Če ne pride do CMV-bolezni, po 7 do 10 dneh predbolezenskega zdravljenja prvič določimo stopnjo viremije in nato ponovno vsakih 7 do 10 dni. Zdravljenje traja do dveh negativnih izvidov CMV-viremije v razmiku enega tedna. Včasih po zaključku predbolezenskega zdravljenja uporabimo sekundarno profilakso in spremljamo viremijo.

Prednost predbolezenskega zdravljenja je, da manj prejemnikov izpostavimo zdravilu in da so ti krajši čas izpostavljeni zdravilu. Zato so manjši stroški zdravljenja, manj je škodljivih stranskih učinkov in manj interakcij z drugimi zdravili. Manj je tudi pozne CMV-bolezni. Slabosti predbolezenskega zdravljenja so: nezanesljiva stopnja viremije, ki terja začetek zdravljenja, vsaj enkrat tedensko določanje stopnje viremije, ki obremenjuje tudi bolnika, zlasti pa nezmožnost preprečevanja posrednih učinkov CMV-okužbe, kar je slabo za preživetje presadka in prejemnika.

Uveljavljena sta oba načina preprečevanja CMV-okužbe in bolezni in sta bila v raziskavi pri prejemnikih ledvice enako učinkovita v preprečevanju CMV-bolezni. Pri nas uporabljamo profilakso, ki ji daje prednost tudi večina drugih centrov.

OKVIR:

Na voljo brošura o okužbi z virusom citomegalije pri prejemnikih presajene ledvice

Prof. dr. Aljoša Kandus in prof. dr. Andrej Bren sta avtorja brošure o okužbi z virusom citomegalije pri prejemnikih presajene ledvice, ki smo jo s finančno podporo farmacevtskega podjetja Roche izdali pri Zvezi društev ledvičnih bolnikov Slovenije. Brošuro bodo dobili vsi novi bolniki po presaditvi ledvice, drugi bolniki – to še posebej velja za bolnike s presajeno ledvico, ki imajo težave zaradi okužbe s tem virusom - pa jo bodo lahko dobili v Ambulanti za bolnike s presajeno ledvico UKC Ljubljana. (lo)