

Prodloužení profylaxe cytomegalovirové nemoci u rizikové skupiny příjemců transplantace ledviny

Luan FL, Stuckey LJ, Park JM, Kaul D, Cibrik D, Ojo A. Six-month prophylaxis is cost effective in transplant patients at high risk for cytomegalovirus infection. J Am Soc Nephrol 2009;20:2449–2458.

Cytomegalovirová (CMV) infekce zůstává hlavní oportunní infekcí u nemocných po transplantacích orgánů nehledě

na dostupnost specifických protivirových léků. Nemocní, kteří nemají protilátky proti CMV a obdrží orgán od CMV séropozitivního dárce, jsou v nejvyšším riziku vzniku CMV nemoci, i když užívají profylakticky protivirové léky. Nejvyšší riziko vzniku CMV nemoci je krátce od ukončení profylaxe do konce prvního roku po transplantaci. CMV nemoc je spojena se zvýšením morbidit, mortality a se zkrácením přežívání transplantované ledviny, navíc je hlavním důvodem rehospitalizací po transplantaci ledviny. Valganciclovir je účinný prostředek pro profylaxi a léčbu CMV nemoci a široce se používá po transplantaci ledviny. Jako profylaxe se doporučuje podávání 900 mg valgancicloviru s úpravou dávek podle renální funkce. Současné studie ale prokázaly, že

podání 450 mg jednou denně poskytuje stejnou expozici léčiva jako podání 1 000 mg valgancicloviru třikrát denně. Ve většině studií trvala profylaxe valganciclovirem 100 dní a po ní se riziko vzniku CMV nemoci zvýšilo. Proto není dosud určeno optimální trvání CMV profylaxe u rizikové skupiny D+/R-. Nejdůležitějšími ukazateli úspěšnosti profylaxe jsou cena, bezpečnost a účinnost léku. V principu existují dva přístupy k profylaxi: 1) preemptivní léčba, která předpokládá pečlivou monitoraci replikace viru, a 2) dlouhodobá profylaxe léky. Ukazuje se, že náklady na monitoraci a preemptivní terapii jsou zhruba stejné jako u paušální profylaxe. Současné metaanalýzy prokázaly, že univerzální profylaxe CMV nemoci vede ke snížení rizika vzniku CMV nemoci a úmrtí nemocných. Tato studie porovnála účinnost a ekonomické náklady tří- nebo šestiměsíční profylaxe CMV valganciclovirem.

Profylakticky bylo léčeno 131 nemocných ganciclovirem po tři měsíce a 91 nemocných po šest měsíců. Všichni nemocní byli CMV séronegativní a byla jim transplantována ledvina (anebo ledvina + pankreas) od séropozitivního dárce. Skupina se šestiměsíční léčbou byla více léčena indukční imunosupresí a mykofenolát mofetilem (MMF), byly v ní častěji zastoupeny retransplantace a opožděný rozvoj funkce štěpu. Ve 24 % případů byla zachycena CMV virémie. Medián vzniku virémie byl 64 dní po ukončení profylaxe. Ve většině případů (n = 43) byla přítomna CMV nemoc (19,4 %) definovaná jako gastroenteritida (84,6 %) s hepatitidou a pankreatitidou nebo bez nich, CMV syndrom (7,7 %), pneumonitida (2,6 %), nefritida (2,6 %) a retinitida (2,6 %). Jeden nemocný ve skupině s tříměsíční profylaxí zemřel v důsledku CMV nemoci. CMV nemoc nikdy nevznikla v době podávání profylaxe. Oproti tříměsíční profylaxi byla šestiměsíční profylaxe valganciclovirem spojena se 26% snížením vzniku CMV nemoci a s 12% snížením vzniku CMV infekce. Po šesti měsících profylaxe byla vyšetřena virémie CMV u 67 z 91 nemocných, přičemž 10 % z nich bylo pozitivních. Podobná data nebyla k dispozici u tříměsíční profylaxe. Mnohorozměrová regresní analýza odhalila, že jediným faktorem, který byl odpovědný za vznik CMV nemoci (nikoli infekce) byla délka profylaxe a depleční indukční imunosuprese. Léčba s tacrolimem byla oproti cyklosporinu častěji spojena se vznikem CMV nemoci, v mnohorozměrové analýze téměř dosáhla statistické významnosti.

Autoři dále porovnali náklady na léčbu ve čtyřech kategoriích: u nemocných bez CMV nemoci, se symptomatickou CMV infekcí, s CMV nemocí léčenou ambulantně nebo za hospitalizace. Šestiměsíční profylaxe byla oproti tříměsíční spojena s navýšením nákladů o 2 000 USD za předepsané léky. Nicméně v modelu předpokládajícím náklady během deseti let byla skupina se šestiměsíční profylaxí každý rok o 5 % levnější. Jediným nežádoucím účinkem profylaxe byla leukopenie. V tříměsíční skupině byla leukopenie pozorována u 46,8 % nemocných, kdežto ve skupině se šestiměsíční profylaxí to bylo u 64,8 %. Leukopenie byla častější u nemocných po indukci s Thymoglobulinem a u nemocných léčených MMF. Léčba leukopenie spočívala především v redukci anebo přerušení podávání MMF. Pouze ve třech případech byla nutná podání filgrastimu (Neupogen).

Tato studie tak prokázala, že prodloužení CMV profylaxe ze tří na šest měsíců s jednorázovým vyšetřením CMV virémie na konci profylaxe u nemocných po transplantaci ledviny s vysokým rizikem vzniku onemocnění (D+/R-) vedlo ke snížení vzniku CMV nemoci a k úspoře nákladů na léčbu nemocných v dlouhodobém horizontu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

CMV nemoc byla strašákem transplantologů v době, kdy neexistovala účinná profylaxe ganciclovirem. Pneumonitidy způsobené CMV nebo patogenem rodu *Pneumocystis* byly příkladem progredujících intersticiálních pneumonií do respiračního selhání během několika málo dní, což připomíná recentně popisované chřipkové intersticiální pneumonie. Profylaxe CMV nemoci byla ověřována v řadě studií, které zkoušely i různé léky (ganciclovir, valganciclovir, aciclovir, valaciclovir). Recentně se ale přijímá názor, že nejúčinnějším řešením je profylaktická léčba valganciclovirem.

Jinou variantou je tzv. preemptivní léčba CMV pouze v době zvýšení replikace viru, tedy ještě před tím, než se vyvine klinicky manifestní onemocnění. K tomu je ale nutné pravidelné monitorování virémie metodami PCR, což je spojeno s významnými ekonomickými výdaji. Navíc bylo ověřeno, že profylaxe je v konečném důsledku stejně drahá nebo dokonce levnější a že je spojena s delším přežitím štěpů. Preemptivní terapie je tedy pravděpodobně vhodná jen u nemocných s nízkým rizikem CMV nemoci (Kliem et al., 2008). V literatuře se dále diskutuje o tom, zda preemptivní profylaxe nebo profylaxe oddálená o 14 dní ve skupině D+/R- pomůže imunitnímu systému vytvořit CMV specifické T-lymfocyty, které chrání před vznikem budoucí závažné invazivní formy onemocnění (San Juan et al., 2009). Zatím se ale nezdá, že by tento přístup byl široce akceptován.

Recentní studie ukazují na to, že půlroční profylaxe CMV nemoci valganciclovirem je účinnější než tříměsíční. Koneckonců i tato komentovaná studie ukázala na nižší výskyt CMV nemoci během 12 měsíců po ukončení půlroční profylaxe. O tom, že diskuse k délce profylaxe není stále uzavřena, svědčí některé menší studie, které ukázaly na vyšší výskyt CMV nemoci i po šesti měsících profylaxe (Helanterä et al., 2009). Komentovaná studie navíc detailně popsala předpokládané ekonomické náklady. Překvapivě byla půlroční profylaxe výhodnější než tříměsíční. Tyto výsledky lze obtížně transformovat do prostředí České republiky se všeobecně známými pokřivenými ekonomickými vztahy ve zdravotnictví. Nicméně naše rozsáhlé zkušenosti s tříměsíční profylaxí valganciclovirem svědčí o tom, že u rizikové skupiny D+/R- je výskyt CMV nemoci po ukončení profylaxe signifikantní. Navíc, přerušení profylaxe pro výskyt leukopenie u nás vedlo k dalšímu zvýšení rizika CMV nemoci. V komentované studii byl výskyt leukopenie vysoký, ale autoři jej řešili redukcí nebo vysazením MMF. Lze namítnout, že správnějším řešením by byla monitorace expozice kyselinou mykofenolovou (MPA AUC) a přizpůsobení dávek MMF skutečné expozici.

CMV nemoc je i v současnosti závažnou komplikací transplantací ledvin, i když nastupuje později vzhledem k podávané profylaxi. Na základě nových poznatků se na sklonku roku 2009 zdá, že by měla být profylaxe CMV nemoci v rizikové skupině D+/R- šestiměsíční a tomu by měla být přizpůsobena schémata léčby v transplantačních centrech. U nemocných v nízkém riziku není třeba současná doporučení měnit.

Literatura

- Helanterä I, Lautenschlager I, Koskinen P. Prospective follow-up of primary CMV infections after 6 months of valganciclovir prophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:316–320.
- 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;8:975–983.
- San Juan R, Yebra M, Lumberras 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;23:666–671.