

CMV infekce ganciclovirem zlepšuje dlouhodobé výsledky transplantací ledvin

Kliem V, Fricke L, Wollbrink 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: 975–983.

Cytomegalovirová (CMV) infekce a nemoc jsou významnou infekční komplikací u nemocných po transplantaci ledviny. CMV je nezávislý rizikový faktor vzniku akutní rejekce a rovněž se podílí na dlouhodobé dysfunkci transplantované ledviny. Současná doporučení opírající se o výsledky klinických studií a údajů z registrů ukazují na nezbytnost profylaxe CMV u nemocných v riziku vzniku CMV infekce a nemoci. Vedle profylaxe CMV perorálním ganciclovirem existuje i možnost preemptivní terapie s intravenózním ganciclovirem. Tato preemptivní terapie má výhodu v tom, že omezuje použití virostatik pouze pro pacienty s potvrzenou virémií. Není jasné, zda asymptomatická CMV infekce může poškodit štep přímo, nebo nepřímo. Rovněž zůstává nejasné, zda je dlouhodobá profylaxe výhodnější než preemptivní terapie. Proto byla provedena tato prospektivní, randomizovaná klinická studie. Hypotéza byla, že profylaxe perorálním

ganciclovirem je účinnější než intravenózní preemptivní terapie ganciclovirem a vede k prodloužení funkce transplantovaných ledvin.

Tato studie byla provedena ve třech centrech v Německu. Do studie byli zařazeni nemocní v riziku vzniku CMV na základě sérologie CMV u dárce a příjemce a dále při indukční léčbě anti-lymfocytárními globuliny. Imunosuprese byla založena na inhibitory kalcineurinu, mykofenolát mofetilu a steroidech. Skupina s profylaxí byla léčena 1 000 mg gancicloviru třikrát denně, první dávka byla podána do 48 hodin po transplantaci a poslední 90. den. Přechodná profylaxe parenterálním ganciclovirem 5 mg/kg byla podána tehdy, pokud nemocní nemohli užívat per os. U všech nemocných byla stanovena replikace CMV metodou PCR, tato monitorace byla prováděna týdně do konce prvního měsíce a dále po 14 dnech do třetího měsíce a následně po měsíci do šestého měsíce, poté pak po třech měsících až do 52. týdne. Nemocní v obou skupinách, u nichž byla prokázána replikace CMV (> 400 CMV kopií/ml) kdykoli po operaci, byli léčeni i.v. ganciclovirem v dávce 5 mg/kg alespoň 10 dní, dokud neklesl počet kopií CMV pod 100/ml ve dvou kontrolních stanoveních, následně byla u těchto nemocných použita sekundární profylaxe 1 000 mg gancicloviru třikrát denně po dalších 14 dní. Dávky gancicloviru byly přizpůsobovány úrovni renální funkce. Studie byla po jednom roce prodloužena s cílem získat dlouhodobé informace.

Do studie byli zařazeni nemocní po transplantaci ledviny v letech 2000–2002, 74 nemocných bylo ve skupině s profylaxí a 74 ve skupině s preemptivní léčbou. Po čtyřech letech byly k dispozici údaje od 130 nemocných. V celé skupině (*intent to treat*) byla prokázána horší funkce štěpů u nemocných, kteří prodělali CMV infekci ($p < 0,02$). Výskyt CMV infekce po prvním roce ve skupině s profylaxí se snížil o 65 % oproti preemptivní terapii. Rovněž výskyt CMV kopií byl významně nižší ve skupině s profylaxí (6 888 vs. 25 448 kopií/ml). Ve skupině s profylaxí se první CMV infekce vyskytla také později než při preemptivní terapii, pouze ve skupině s profylaxí se CMV infekce vyvinula v průběhu prvních tří měsíců u tří nemocných, při preemptivní terapii to bylo u 32 nemocných. Podobně během prvního roku byl počet pacientů vyžadujících i.v. ganciclovir nižší při profylaxi než při preemptivní terapii (13 vs. 29). V žádné ze skupin se nové CMV infekce nevyskytly po 180 dnech. Ve skupině s profylaxí bylo rovněž méně přijetí do nemocnice pro CMV syndrom nebo CMV nemoc. CMV nemoc se vyvinula po 135 dnech při profylaxi a po 39 dnech ve skupině s preemptivní léčbou. Autoři nenalezli žádný vztah mezi způsobem profylaxe CMV a vznikem akutních rejekcí. V prvním roce nebyl ani žádný rozdíl ve funkci štěpu mezi skupinami. Data po čtyřech letech sledování byla k dispozici u 130 nemocných. Nemocní s CMV infekcí měli horší přežití štěpů než ti, u nichž se CMV infekce nevyvinula. Ve skupině s CMV infekcí bylo rovněž více úmrtí s funkčním štěpem. Pokud se porovnálo přežití štěpů necenzurované na úmrtí nemocných, měli nemocní s profylaxí významně delší přežití štěpů ve čtvrtém roce po transplantaci. Pokud autoři porovnali data cenzurovaná na úmrtí nemocných, rozdíl v přežití štěpů nepozorovali. Subanalýza přežití štěpů podle sérostatusu CMV (D/P) ukázala, že ve všech skupinách bylo přežití štěpů delší ve skupině s profylaxí. Nejvýznamnějším pozorováním této studie bylo zjištění, že ve skupině (D+/P-) nebyl ztracen ani jeden štěp ve skupině s profylaxí, kdežto sedm štěpů bylo ztraceno ve skupině s preemptivní terapií. Tyto výsledky pak byly stejné, i když byly skupiny cenzurované na úmrtí nemocných.

Leukopenie byla nejčastější komplikací ve skupině s profylaxí, ale neutropenie nebyla častější, protože ve skupině s preemptivní terapií bylo více komplikací spojených s CMV infekcí.

Tato studie prokázala, že profylaxe per os ganciclovirem snižila výskyt CMV infekce, prodloužila dobu do první CMV infekce, přičemž tato profylaxe může významně prodloužit funkci štěpu. Byla první, která jasně prokázala, že profylaxe CMV je výhodnější než preemptivní terapie pro výskyt CMV infekce i přežití štěpů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Cytomegalovirová infekce a nemoc představuje významnou příčinu morbiditu a mortality nemocných po orgánových transplantacích. Míra rizika vzniku onemocnění závisí na přítomnosti protilátek IgG proti CMV u dárce a příjemce. V případě, kdy má dárce CMV IgG protilátky, a příjemce nikoli, je výskyt závažné CMV nemoci pravděpodobný. V dobách, kdy nebyla k dispozici profylaxe CMV, byly pozorovány u těchto nemocných různé formy CMV nemoci – ezofagitida, gastritida, enteritida, hepatitida, pankreatitida a také závažná forma CMV nemoci – pneumonitida. Ještě před 15 lety byla tato komplikace jednou z nejčastějších příčin úmrtí nemocných v prvním roce po transplantaci ledviny. V té době byl k dispozici hyperimunní imunoglobulin proti cytomegaloviru, ten se uplatňoval spíše v terapii než v profylaxi a výsledky této léčby nebyly uspokojivé. Ganciclovir byl zase dlouhou dobu dostupný jen v parenterální formě, a proto bylo jeho

použití limitováno jen na hospitalizaci, a tudíž po omezenou dobu. Tato profylaxe trvala u rizikových skupin 14–21 dní a nebyla příliš úspěšná. Většina nemocných ve skupině D+/R- během 2.–4. měsíce po transplantaci onemocněla mitigovalou formou CMV infekce, která naštěstí většinou nevedla ke vzniku život ohrožujících komplikací. Existuje ale řada údajů o tom, že perzistující CMV virémie je spojena s omezeným přežíváním štěpů.

Teprve v posledních pěti letech jsou k dispozici perorální formy gancicloviru a později valgancicloviru, které umožňují podávat profylaxi podstatně déle. Řada pracovišť provádí profylaxi CMV infekce v různých schématech s použitím gancicloviru, valgancicloviru, valacicloviru či kombinací těchto preparátů. Délka profylaxe i výběr nemocných, kteří profylaxi obdrží, se liší v jednotlivých centrech. Shoda panuje zatím jen v tom, že CMV séronegativní nemocní, kteří obdrží štěp od CMV séropozitivního dárce, musejí být profylakticky léčeni. Většina center ale používá profylaxi i za situace intenzivní imunosuprese podáváním antithymocytárního globulinu. Údaje z posledních studií svědčí pro minimální délku 100 dní profylaktického podávání gancicloviru nebo valgancicloviru. Existují ale práce, které s úspěchem prodloužily profylaxi na šest i více měsíců. Protože je v řadě prací popisována asociace CMV s rejekcí (Reischig, 2005), může mít tato dlouhodobá profylaxe význam i pro dlouhodobou funkci štěpu.

Tato komentovaná studie je významná ze dvou hledisek. Za prvé, poprvé ukázala, že preemptivní terapie – uvážíme-li i ekonomické náklady spojené s PCR metodou a náklady na léčbu ganciclovirem nebo valganciclovirem – nemá žádné výhody oproti univerzální profylaxi, naopak je při preemptivní terapii vyšší výskyt CMV infekce. Paušální profylaxe rizikových nemocných (D+/P-, vždy při léčbě antilymfocytárními globuliny u CMV pozitivních příjemců nebo dárců) je zřejmě jednodušší metodou. Nežádoucím účinkem této profylaxe je především leukopenie, která je zřídka závažná. Za druhé, tato studie ukázala na dlouhodobé výhody spojené s delším přežíváním štěpů. Otázkou tak nyní není, zda paušální profylaxi použít, či nikoli, ale jak dlouho je třeba nemocné léčit. Výskyt CMV infekce po sto dnech profylaxe je relativně nízký a další zlepšení výsledků prodloužením profylaxe nebude ekonomicky výhodné. Pokud ale prodloužená profylaxe povede k dalšímu prodloužení přežití štěpů, nahradí současné postupy. Tyto otázky ale zodpoví prospektivní studie.

Literatura

Reischig T, Jindra P, Mares J, et al. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005;79:317–324.

Těhotenství po transplantaci ledviny

Kim HW, Seok HJ, Kim TH, Han DJ, Yang WS, Park SK. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation* 2008;85:1412–1419.

Po úspěšné transplantaci ledviny dochází k normalizaci menstruačního cyklu po 1–20 měsících. Ženy v plodném věku mají po transplantaci asi 2% šanci otěhotnět. Ačkoli existují zprávy o negativním vlivu těhotenství na funkci štěpu, současný konsensus American Society of Transplantation svědčí o tom, že těhotenství nemá vliv na funkci štěpu, pokud je jeho funkce normální. Jedná se ale o riziková těhotenství jak pro matku, tak pro plod. Novorozenci pak častěji přicházejí na svět předčasně a mají více malformací. Častěji bylo rovněž pozorováno úmrtí novorozenců matek po transplantaci ledviny. Předchozí studie dávaly do souvis-