



# Profilaktyka CMV po przeszczepieniach narządowych

Marta Wawrzynowicz-Syczewska

Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby PUM

Na podstawie: International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation

The Transplantation Society International CMV Consensus Group (C N Kotton, D Kumar, A M Caliendo, A Asberg, S Chou, L Danziger-Isakov, A Humar); 2010, updated 2013.

# CMV po przeszczepieniu narządowym (SOT) wywiera:

- efekty bezpośrednie: zakażenie CMV, choroba cytomegalowirusowa
- efekty pośrednie (ogólne i swoiste dla przeszczepionego narządu)

# Efekty bezpośrednie CMV

- **Zakażenie CMV:** replikacja CMV (DNA-emia) niezależnie od objawów klinicznych (różni się od utajonego zakażenia CMV)
- **Choroba CMV:** zakażenie CMV + typowe objawy kliniczne
  - zespół objawów wirusowych (gorączka, złe samopoczucie, leukopenia i/lub małopłytkowość)
  - inwazyjna cytomegalowirusowa choroba tkankowa

# Pośrednie efekty zakażenia CMV

## **Swoiste dla przeszczepu**

- Przewlekła nefropatia przeszczepu i/lub utrata graftu po KTx
- Szybszy nawrót HCV po OLTx
- Wzrost ryzyka HAT po OLTx
- Waskulopatia przeszczepu po HTx
- Bronchiolitis obliterans po LuTx

## **O znaczeniu ogólnym**

- Wzrost ryzyka innych zakażeń
- Wzrost ryzyka PTLD
- Wpływ na incydenty naczyniowe
- Sprzyja NODAT
- Nasila starzenie się układu immunologicznego
- Wpływ na ostre odrzucanie
- Wzrost śmiertelności

## Miesiące po transplantacji wątroby

1	2	3	4	5	6	>6
<b>Typowe zakażenia szpitalne</b>	Zakażenia nietypowe lub oportunistyczne					Zakażenia pozaszpitalne lub przetrwałe
<u>Wirusowe:</u>						
<b>Herpes simplex virus (HSV)</b>						
	<b>Wznowa: cytomegalovirus (CMV)</b>				<b>Zapalenie siatkówki lub jelit cytomegalowirusowe</b>	
	Epstein-Barr virus (EBV), Varicella zoster virus (półpasiec) (VZV), Grypa, Adenowirusy, Respiratory Syncytial Virus (RSV)					
						Papilloma wirusy (HPV), Potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD)
<b>Wznowa – Hepatitis B Virus (HBV) i Hepatitis C Virus (HCV)</b>						
<u>Bakteryjne:</u>						
<b>Zakażenia rany, zapalenia płuc, dróg moczowych, zakażenia odcewnikowe i wewnątrzbrzuszne</b>						
	Prątek gruźlicy (TBC), Listerioza					
	Nokardioza					
<u>Grzybicze:</u>						
	Pneumocystis jirovecii (PCP)					
	Aspergiloza		Kryptokokoza			
<b>Kandydozy</b>	Grzybice endemiczne					
<u>Pasożytnicze:</u>						
	Toksoplazmoza (Toxo)					
	Strongyloidoza					
	Inne endemiczne ( np. leishmanioza, trypanosomatoza itp.)					

# Diagnostyka przedtransplantacyjna (serologia CMV)

- Ważne jest badanie zarówno dawcy (D) jak i biorcy (R)
- Tylko CMV IgG
- Jeżeli długi czas oczekiwania biorcy, należy powtórzyć badanie bezpośrednio przed transplantacją
- Wynik niejednoznaczny u dawcy należy interpretować jako dodatni, wynik niejednoznaczny u biorcy – zwykle na odwrót
- Trudności w interpretacji wyników: pacjenci po nieodległych przetoczeniach krwi oraz seropozytywne dzieci < 12 m-ca życia

# Diagnostyka potransplantacyjna

- Serologia nieprzydatna!
- Hodowla wirusa z krwi – mała czułość
- Hodowla wirusa z moczu – mała swoistość
- Wiremia CMV (QNAT) lub antygenemia pp65 – standard diagnostyczny
- Kalibracja testu wobec standardu WHO ( $5 \times 10^6$  IU/mL)
- Trudności w ustaleniu wartości granicznych przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych!! Ważne doświadczenie ośrodka!
- Genotypowanie CMV rzadko konieczne (tylko w przypadku lekooporności)
- Diagnostyka choroby CMV – ciała wtrętowe lub antygen CMV w tkankach – badania immunohistochemiczne



# Profilaktyka uniwersalna czy leczenie wyprzedzające?

	PROFILAKTYKA	LECZENIE WYPRZEDZAJĄCE
Wczesna CMV DNA-emia	Radko	Często
Zapobieganie chorobie CMV	Dobra skuteczność	Dobra skuteczność z wyjątkiem pacjentów wysokiego ryzyka
Późna cytomegalia (zakażenie/choroba)	Często	Rzadko
Oporność	Rzadko	Rzadko
Prostota zastosowania	Tak	Trudności logistyczne
Inne zakażenia <i>Herpesviridae</i>	Prewencja VZV i HSV	Nie zabezpiecza przez zakażeniami
Inne zakażenia oportunistyczne	Może przeciwdziałać	Nie wiadomo
Koszty	Wysokie koszty leku	Koszty monitoringu
Bezpieczeństwo	Powikłania polekowe	Duże
Zapobieganie odrzucaniu	Możliwe	Nie wiadomo
Przeżycie graftu	Poprawia	Poprawia

# Ryzyko późnej choroby cytomegalowirusowej

- D+/R-
- Krótszy czas trwania profilaktyki
- Silniejsza immunosupresja
- Odrzucanie przeszczepu

# Nawracające epizody replikacji po leczeniu wyprzedzającym – 30%

- D+/R-
- Przeszczep płuca
- Silna immunosupresja

# Strategia profilaktyki CMV: D+/R-

PRZESZCZEPIONY ORGAN	CZAS TRWANIA PROFILAKTYKI	DAWKA
Nerki	6 miesięcy	900 mg
Wątroba, serce, trzustka	3 – 6 miesięcy*	900 mg
Wyspy trzustki	3 miesiące	900 mg
Płuca	6 – 12 miesięcy*	900 mg
Jelita	Minimum 6 miesięcy	900 mg
Złożony przeszczep unaczyniony (np. twarz i ręce)	Minimum 6 miesięcy	900 mg

*\*Decyzja o przedłużeniu profilaktyki zależy od: siły immunosupresji (globulina antylimfocytarna, leczenie odczulające w przypadku niezgodności grup krwi), masywnego przetoczenia krwi u biorcy*

# Strategia profilaktyki CMV: R+

PRZESZCZEPIONY NARZĄD	CZAS TRWANIA	DAWKA WALGANCYKLOWIRU
Nerki	3 -6 miesięcy*	450 – 900 mg
Wątroba, trzustka, serce, wyspy	3 miesiące*	450 – 900 mg
Płuca	Minimum 6 miesięcy*	450 – 900 mg
Jelita	3 – 6 miesięcy*	450 – 900 mg
Złożone przeszczepy unaczynione	3 – 6 miesięcy*	450 – 900 mg

\* Przedłużenie profilaktyki można rozważyć u biorców, którzy otrzymali globulinę antylimfocytarną, leczenie odczulające lub w przypadku serostatusu D+/R+ (płuca, jelita)

# Strategia profilaktyki CMV: D-/R-

- Ogólnie **nierekomendowana**
- Do zabiegu należy zmawiać krew CMV-seroujemną lub o obniżonej zawartości leukocytów
- Profilaktyka lub monitoring - przy masywnym przetoczeniu krwi niebadanej pod kątem CMV lub z kożuszką leukocytarną