

TRANSPLANTOLOGIA

Zakażenie wirusem cytomegalii u biorców narządów

Wirus cytomegalii (*cytomegalovirus* – CMV) należy do patogenów infekcyjnych, które mogą być szczególnie niebezpieczne dla biorców przeszczepów narządowych. Zakażenie CMV może prowadzić do groźnych powikłań wpływających na czynność przeszczepionego narządu i przeżycie biorcy. O problemie zakażenia CMV niereagującego lub opornego na leczenie, a także o nowych wytycznych Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, które wskazują na możliwość zastosowania w takiej sytuacji alternatywnej terapii maribawirem, rozmawiamy z dr hab. n. med. Dominiką Dęborską-Materkowską z Kliniki Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Jak przebiega zakażenie CMV, jakie są objawy i kto jest najbardziej narażony?

W populacji ogólnej do pierwotnego zakażenia, czyli pierwszego w życiu kontaktu z wirusem, dochodzi najczęściej w dzieciństwie i ma ono bezobjawowy lub łagodny przebieg. Źródłem CMV może być ślina, mocz, krew, preparaty krwiopochodne, mleko matki, a także kontakty seksualne z osobą chorą lub nosicielem.

Wirus pozostaje w formie latentnej w różnego typu komórkach, m.in. w monocytach, makrofagach, neutrofilach. U ok. 80–90 proc. dorosłych stwierdza się obecność przeciwciał w klasie IgG przeciw CMV świadczących o przebytych zakażeniu – mówimy, że osoba taka jest CMV seropozytywna. U seronegatywnych matek w przebiegu pierwotnej infekcji CMV ryzyko wewnątrzmacicznego zakażenia płodu sięga 50 proc. W konsekwencji może ono doprowadzić do powstania zespołu licznych wad wrodzonych. Jeżeli dojdzie do zachwiania równowagi immunologicznej i obniżenia odporności, tak jak się dzieje w przebiegu zakażenia wirusem HIV, choroby nowotworowej lub wskutek stosowania leczenia immunosupresyjnego, to może nastąpić reaktywacja latentnego zakażenia. Może to przebiegać bezobjawowo, ale też jako zespół objawów klinicznych o różnym nasileniu – aż do ciężkich postaci, zagrażających życiu.

Wirus cytomegalii należy do najważniejszych patogenów infekcyjnych u biorców przeszczepów narządowych i stanowi istotny problem nie tylko ze względu na bezpośrednie ryzyko wywołania choroby, lecz także wywierane efekty pośrednie, co wpływa niekorzystnie na przeżycie pacjentów i czynność przeszczepionego narządu. U biorców przeszczepu narządowego źródłem zakażenia może być przeszczepiony narząd lub produkty krwi zawierające leukocyty z latentnym wirusem. Najbardziej narażeni na zakażenie są seronegatywni biorcy otrzymujący narząd od seropozytywnego dawcy, biorcy, u których zastosowano bardzo silne leki immunosupresyjne, m.in. powodujące deplecję limfocytów T, oraz biorcy z towarzyszącymi innymi infekcjami czy też leczeni z powodu procesu ostrego odrzucenia.



Fot. archiwum

Kiedy u pacjentów po transplantacji narządu litego może wystąpić zakażenie lub choroba wywołana przez CMV? Jakie są najczęstsze i najcięższe powikłania cytomegalii?

Objawy kliniczne najczęściej występują od 2. do 4. miesiąca po transplantacji u biorców nieotrzymujących profilaktyki lub po jej zakończeniu. Zakażenie CMV definiujemy jako wyizolowanie wirusa lub antygenów wirusowych, lub DNA CMV z płynów ustrojowych albo tkanek bez względu na obecność objawów klinicznych. Choroba wywołana przez CMV przyjmuje postać wiremiczną, czyli zespołu CMV (gorączka, bóle mięśni, stawów, osłabienie, leukopenia i/lub trombocytopenia), lub inwazyjną, obejmującą różne układy i narządy (przełyk, żołądek, jelito cienkie, jelito grube, wątroba, trzustka, płuca, mięsień sercowy, pęcherz moczowy, mózg, siatkówka oka).

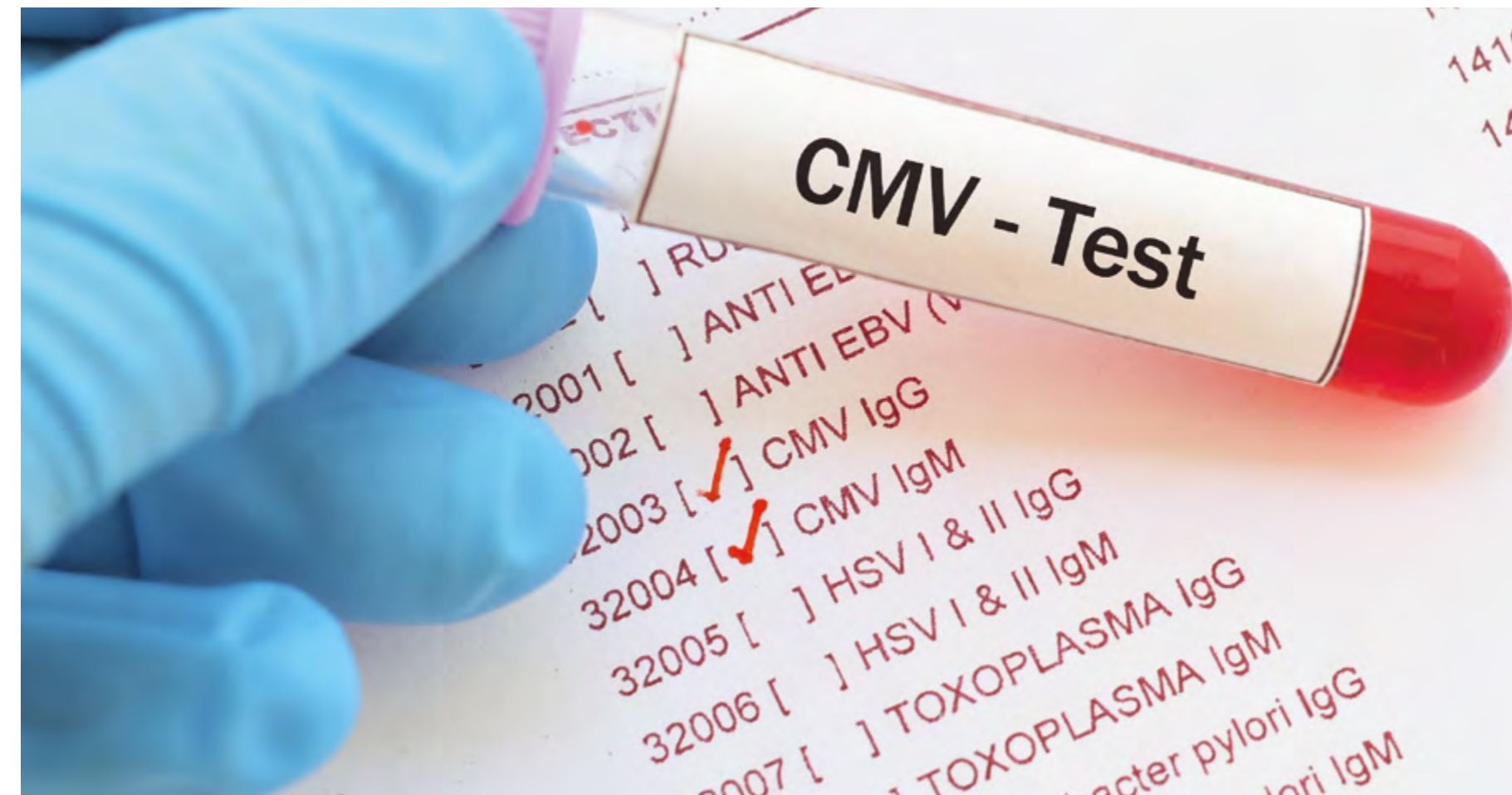


Wśród biorców przeszczepów narządowych największe korzyści ze stosowania maribawiru odniosą biorcy nerki oraz biorcy innych narządów z pogorszeniem czynności nerek

Jedną z najczęstszych postaci choroby wywołanej przez CMV jest zajęcie przewodu pokarmowego przebiegające z objawami podobnymi do schorzeń o innej etiologii występujących we wczesnym okresie po transplantacji. Stąd konieczność wnikliwej diagnostyki różnicowej, aby nie doprowadzić do opóźnienia rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej. Najgroźniejszy przebieg ma śródmiąższowe zapalenie płuc. Wirusowi CMV przypisuje się również szereg pośrednich efektów, takich jak wpływ na rozwój procesu ostrego odrzucenia, przewlekłego uszkodzenia przeszczepionego narządu czy też pogłębienie stanu immunosupresji, a w konsekwencji rozwój innych infekcji oportunistycznych.

Oslabienie układu odpornościowego może prowadzić do reaktywacji CMV, co jest szczególnie niebezpieczne u osób po transplantacji. Reaktywacja CMV jest jednym z najczęstszych powikłań u biorców narządów. Stąd pytanie: jak wygląda aktualny standard profilaktyki oraz terapii zakażenia i choroby wywołanej przez CMV u tych pacjentów? Jakie są ograniczenia dotychczas stosowanych leków?

Strategie postępowania w zakażeniu CMV obejmują stosowanie profilaktyki farmakologicznej, która może być uniwersalna, dla wszystkich biorców, albo wybiórcza, nazywana leczeniem wyprzedzającym, tzw. *preemptive therapy*. Zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu objawowego zakażenia CMV u biorców wszystkich narządów lekiem pierwszego wyboru jest analog nukleozy-



Fot. iStockphoto

dowy – gancyklowir (GCV), lub jego L-walilowy ester – walgancyklowir (VGCV). U dorosłych biorców z ciężką postacią cytomegalii zaleca się dożylnie leczenie GCV, natomiast w zakażeniu o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu można stosować doustny VGCV. Do innych leków wykorzystywanych w praktyce klinicznej w terapii zakażenia CMV należą foskarnet i cydofowir, ale ich zastosowanie u biorców nerki lub innych narządów z pogorszeniem czynności własnych nerek jest ograniczone z uwagi na potencjał nefrotoksyczny. Nie mniej ważnym niż farmakoterapia elementem leczenia zakażenia CMV jest modyfikacja podtrzymującego leczenia immunosupresyjnego.

Kiedy można mówić o niezadowolającej terapii lub oporności wirusa na stosowane leki?

O niezadowolającej terapii lub oporności, zgodnie z aktualną definicją stworzoną przez ekspertów na potrzeby badań klinicznych, mówimy w przypadku infekcji CMV niereagującej na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na GCV, VGCV, foskarnet lub cydofowir, niepowodzenia w osiągnięciu zmniejszenia poziomu CMV DNA > 1 log₁₀ w krwi pełnej lub osoczu po 14-dniowej lub dłuższej terapii, a także w przypadku udokumentowanej mutacji CMV związanej z opornością na co najmniej jeden z wymienionych leków.

Jakie istotne zmiany i aktualizacje zostały wprowadzone w ostatnich zaleceniach Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego dotyczących postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu CMV u biorców przeszczepów narządowych, szczególnie w kontekście leczenia opornego zakażenia?



W badaniu SOLSTICE w grupie leczonej maribawirem odnotowano wyższą skuteczność i mniejszą częstość objawów ubocznych w porównaniu z innymi stosowanymi lekami

Wytyczne zaktualizowano o informację dotyczącą rejestracji przez *European Medicines Agency* (EMA) leku maribawir do leczenia opornego zakażenia CMV. Rejestracja została oparta na wynikach badania trzeciej fazy o akronimie SOLSTICE, w którym biorców narządów lub krwiotwórczych komórek macierzystych z zakażeniem CMV niereagującym lub opornym na ostatnie leczenie kwalifikowano do grupy z maribawirem lub innym lekiem (monoterapia lub terapia skojarzona (≤ 2 leki) z dożylnym GCV, doustnym VGCV, dożylnym foskarnetem lub dożylnym cydofowirem) przydzielonym przez badacza. Obserwacja trwała 20 tygodni. W grupie leczonej maribawirem odnotowano wyższą skuteczność i mniejszą częstość objawów ubocznych w porównaniu z innymi stosowanymi lekami.

Jaka jest charakterystyka kliniczna maribawiru? Jacy pacjenci mogą odnieść największe korzyści z jego stosowania?

Maribawir jest konkurencyjnym inhibitorem kinazy białkowej UL97, hamuje również enkapsydację i wyjście jądrowe kapsydów wirusowych z jąder zakażonych komórek. Może antagonizować przeciwwirusowe działanie GCV i VGCV.

Jest lekiem podawanym doustnie w formie tabletek, które można przyjmować w całości, po rozkruszeniu albo jako rozkruszoną tabletkę przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub ustno-żołądkowy. Ma dużą biodostępność, może być przyjmowany niezależnie od posiłku. Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z pogorszeniem czynności nerek. Z uwagi na eliminację głównie w mechanizmie wątrobowym przy udziale CYP3A4 może wpływać na stężenie leków immunosupresyjnych będących substratami cytochromu P450, w związku z czym należy kontrolować ich stężenie w trakcie leczenia maribawirem. Lek nie był badany u pacjentów z zakażeniem CMV ośrodkowego układu nerwowego. Biorąc pod uwagę szczegółowe wyniki badania SOLSTICE, wydaje się, że wśród biorców przeszczepów narządowych największe korzyści ze stosowania maribawiru odniosą biorcy nerki oraz biorcy innych narządów z pogorszeniem czynności nerek, z infekcją CMV o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu niereagującą lub oporną na wcześniejszą terapię, u których włączenie foskarnetu lub cydofowiru nie jest bezpieczne ze względu na ich profil działań niepożądanych.

Maribawir jako lek doustny jest dobrą propozycją dla pacjentów wymagających długotrwałej przeciwwirusowej terapii doustnej, która może być kontynuowana w warunkach domowych, co niewątpliwie ma wpływ na psychiczny dobrostan chorych. Maribawir stanowi również obiecującą alternatywę dla biorców, u których dochodzi do rozwoju powikłań typowych dla leczenia GCV i VGCV, nieobserwowanych w przebiegu terapii maribawirem.

Rozmawiała Milena Motyl