

VALGANCICLOVIR ÎN PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL INFECȚIEI CITOMEGALOVIROTICE LA PACIENȚII CU TRANSPLANT RENAL

VALGANCYCLOVIR IN PREVENTION AND TREATMENT OF CYTOMEGALOVIROTIC INFECTION IN PATIENTS WITH KIDNEY TRANSPLANT

Adrian Tănase, Petru Cepoia

Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF "N. Testemițanu"

Summary

In-depth study of clinical trials results as well as accumulated experimental and empirical data demonstrated the importance of Valgancyclovir administration in kidney transplant patients. Analyzed literature data underlines that the treatment of cytomegalovirotic infection in patients with solid organs transplant is essential for both patient and transplant survival and provide the prevention of the large majority of possible complications. Valcyte® administration provides success in cytomegalic infection's treatment and simultaneously offers easier and more adaptable dosing regimen.

Introducere

La momentul actual infecția citomegalovirotică poate fi descrisă ca o infecție virală cronică larg răspândită în populația generală având manifestări clinice minore și care se activează în imunodepresie. În același timp este dovedit rolul infecției citomegalovirotice în dezvoltarea și progresia leziunilor aterosclerotice, îmbătrânirii precoce, diabetului zaharat, proceselor neoplazice, stărilor imunodeficiente, dezvoltarea și persistența sindromului de inflamație cronică. Managementul adecvat al acestei infecții este în special important la pacienții cu stări imunodeficiente, inclusiv la bolnavii după transplant renal.

Obiective

Evaluarea rolului patologic al infecției citomegalovirotice la pacienții cu transplant renal și aprecierea consecutivă a măsurilor accesibile de diagnostic și tratament.

Material și metode

Suportul teoretic al articolului se bazează pe analiza literaturii de specialitate. Căutarea în baza de date medicală PubMed cu ajutorul formulei de căutare „cytomegalovirus infection” AND (kidney OR renal) AND (transplant OR transplantation) cu limitele impuse „Humans” și „Title” a depistat 292 de articole relevante, inclusiv 12 reviste de literatură. Adăugarea la formula de căutare componentului valgancyclovir OR gancyclovir OR valganciclovir și reducerea unui din criterii restrictive de la „Title” până la „Title/ Abstract” a întors 32 de articole. Analiza empirică a influenței infecției citomegalovirotice asupra funcției transplantului a fost efectuată pe un lot de 81 de pacienți cu transplant renal efectuat între anii 1994-2003 în Chișinău, Republica Moldova. Vârsta medie a pacienților a fost $32,4 \pm 10,8$ ani ($M \pm SD$). Intervalul de vârstă a fost cuprins între 19 și 59 de ani, vârsta medie fiind $32,3 \pm 10,8$ ani. La majoritatea pacienților a fost efectuat transplantul renal cu rinichi donator de cadavru.

Rezultate

Virusul citomegalic aparține familiei Herpesviridae, grupei beta-herpesviridae și este definit științific ca herpesvirus 5

(HHV-5). ADN-ul viral codează 253 de gene, varietatea codonilor este până la 20%, ceea ce determină existența diferitor subtipuri. Fiecare virus conține ADN-ul, proteinele specifice citomegalovirotice, capsida proteică, tegumentul și anvelopa virală. Caracteristicile cele mai importante ale citomegalovirusului includ: latența, efectele asupra genomului gazdei și reactivarea virală la imunodepresie. Semnele morfopatologice includ citomegalia (formarea unei celule gigantice multinucleare) și „ochi de bufniță” (divizarea incompletă a celulei cu persistența celor 2 nuclee divizate) [9, 10, 13]. Din punct de vedere epidemiologic pentru infecția citomegalovirotică este caracteristică seropozitivitatea și prevalența extrem de înaltă în toată lumea: infectați sunt 95-100% din populație din Asia și Africa, circa 80% populației din America de Nord, de Sud și din fosta Uniunea Sovietică, aproximativ 60% din populația țărilor Scandinave și Australiei. Cea mai redusă rată de seropozitivitate se înregistrează în Europa Centrală și de Vest, atingând numai 40%. Oameni bolnavi și în special excretori sănătoși de virus reprezintă rezervorul infecției. Citomegalovirusul are mai multe căi de transmitere: contact habitual strâns, pe cale parenterală, contactul sexual, transmitere verticală [11, 12].

La infectare primară cu citomegalovirus se dezvoltă primoinfecția. Sub recurența se subînțelege reactivarea infecției citomegalovirotice cronice sub acțiunea factorilor declanșatori. Latența reprezintă altă caracteristică virală și se manifestă prin persistența citomegalovirusului în organism fără replicare. În caz de reinfecție se petrece infectare cu o altă tulpină citomegalovirotică [9, 10, 13].

Pentru infecția citomegalovirotică este caracteristică existența efectelor patologice directe și indirecte. Efectele patologice directe se exprimă prin infecția și boala citomegalovirotică. Infecția citomegalovirotică poate fi asimptomatică (variantea cea mai frecventă), infecția simptomatică nerecunoscută (manifestările clinice nespecifice, similare altor infecții virale respiratorii acute, deseori nu permit identificarea corectă a etiologiei) și infecția simptomatică recunoscută (asocierea la simptomele sus-numite a unei hepatite acute, frecvent cu splenomegalie și modificări caracteristice ale celulelor san-

guine). Asociere cu infecția citomegalovirotică a sindromului infecțios în absența altor cauze posibile (bacteriene, virale) și/sau confirmată prin creșterea titrelor anticorpilor specifici/copiilor ADN citomegalovirotic definește boala citomegalovirotică. Prezența citomegalovirusului în organe și țesuturi asociată cu modificările inflamatorii secundare califică boala citomegalovirotică invazivă. Efectele patologice indirecte includ rejetul acut și cronic, dezvoltarea neoplaziilor, diabetului zaharat, infecțiilor oportuniste și complicațiilor cardiovasculare [5-10, 12-14].

Efectul patologic al infecției citomegalovirotice se realizează stadial. Inițial apare efectul citopatic direct, se instalează agravarea inflamației, care în continuare este limitată de apariția toleranței imunologice. Virusul trece în stare latentă în celulele prezentatoare de antigen (APC). Sinteza continuă a antigenelor virali pe fondalul imunodeficienței pornește un răspuns imunologic neadecvat. Crește nivelul mediatorilor proinflamatorii, citokinelor și adevinelor. La următoarea etapă se dezvoltă dereglările imune, tulburările diferențierii și proliferării celulare, se afectează epigeneza, migrația, apoptoza celulară, precum și angiogeneza. În final crește riscul de dezvoltare a aterosclerozei, vasculopatiei de transplant și maladiilor autoimune cronice [14]

Evoluția infecției citomegalovirotice la pacienții cu transplant renal se caracterizează printr-un număr de particularități. Boala citomegalovirotică se dezvoltă la 30-75% pacienți și reprezintă cea mai importantă infecție la transplantați. Ea crește mortalitatea pacienților și afectează supraviețuirea transplantului renal. Eradicarea virusului este complicată de prezența maladiei de bază, imunosupresiei și reacției la alograf [5, 7].

Un studiu recent consideră că infecția citomegalovirotică poate fi implicată în dezvoltarea nefropatiei cronice de transplant și astfel în deteriorarea funcției lui la distanță. Această analiză include evaluarea evoluției 57,961 de transplantate cadaverice și 19,976 de transplantate de la donator viu. Autorii conchid că din 1988 până la 1995 supraviețuirea medie a transplantului a crescut numai de la 7,5 până la 8 ani [15]. Cercetările efectuate au demonstrat cu certitudine că infecția citomegalovirotică la pacienții cu transplant renal crește riscul rejetului acut de 1,6-2,5 ori, sporește riscul nefropatiei cronice de transplant de 3,5 ori, majorează riscul letal de 3 ori, crește incidența complicațiilor cardiovasculare de 1,5 ori, ridică riscul infecțiilor oportuniste, sporește riscul bacteriemiei de 3,4 ori și majorează riscul dezvoltării de novo a diabetului zaharat de 4 ori (26% vs 6%) [16,17]

Studiul efectuat în Centrul de Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican a demonstrat prezența anticorpilor către citomegalovirus la 49,4% din pacienți cu transplant renal. Pentru pacienții infectați a fost caracteristică durata sporită a dializei înainte de operație de transplant renal 24,1±21,5 luni (M±SD) vs 19,7±17,9 luni (M±SD) (p<0,05), supraviețuire redusă medie a transplantului 27±36,1 luni (M±SD) vs 36,2±38,5 luni (M±SD) (p<0,01), supraviețuire redusă la momentul analizei (2008) 12,5% vs 40% și incidența sporită a complicațiilor locale 40% vs 12,2% (p<0,01 pentru toți parametri indicați).

Preparate chimioterapeutice, utilizate în tratamentul infecției citomegalovirotice, cuprind Ganciclovir, Valganciclovir, Aciclovir, Valaciclovir, Foscarnet, Cidofovir. OMP-S, Lobucavir și Moribavir sunt încă la etapa de evaluare. Indicații, adoptate de FDA, a preparatului Valcyte[®] includ: retinita citomegalovirotică

în SIDA, prevenirea infecției citomegalovirotice la pacienții cu transplantul cardiac, renal, transplantul combinat renal și pancreatic, în caz de infecții sistemice cu citomegalovirus în caz de imunodepresie.

După administrare, Valcyte[®], care reprezintă valganciclovir hidrocilorid se transformă în ganciclovir prin hidroliză, în continuare este supus celor 3 fosforilări secvențiale și inhibă ADN-polimeraza UL-54 virusului citomegalovirotic, prevenind astfel multiplicarea lui. Se livrează sub formă de pulbere sau comprimate cu doza 450 mg.

Valcyte este identic ganciclovirului din punct de vedere eficienței terapeutice, proprietăților farmacocinetice și dezvoltării rezistenței la tratamentul antiviral [18]. Acțiunea preparatului livrat sub formă de comprimate sau pulbere este egală. Valcyte[®] se administrează profilactic sau în terapia țintită (când infecția citomegalovirotică este confirmată). Pot fi enumerate următoarele probleme asociate cu administrarea terapiei țintite în comparație cu profilaxia globală: este complicată și deseori discutabilă evidențierea grupelor de risc sporit, este necesară determinarea încărcării cu citomegalovirus, este necesar de exclus coinfectia, afectarea secundară a funcției transplantului frecvent solicită inițierea imunosupresiei mai agresive. Situația devine și mai complicată în caz de dereglările imunologice pre-existente sau necesitatea tratamentului bolii citomegalovirotice. De asemenea, este necesar de menționat, că profilaxia globală este mai eficace ca terapia țintită în prevenirea bolii citomegalovirotice: incidența ultimei este în caz de profilaxie globală 2,6% vs 9,9% în caz de terapie țintită. Un alt studiu a demonstrat că profilaxia globală scade riscul bolii citomegalovirotice cu 81%, iar terapia țintită – numai cu 64% (p<0,05) [19]

Administrarea profilactică a Valcyte[®] este asociată cu următoarele succese terapeutice: prevenirea dezvoltării rejetului acut (p<0,001), creșterea supraviețuirii transplantului renal (p<0,0001) (datele privind supraviețuirea lui la 2908 de pacienți fără tratament profilactic și la 5426 – pe fondal de tratament profilactic). Profilaxia infecției citomegalovirotice cu Valcyte[®] scade riscul infecției citomegalovirotice cu 39% (p=0,00004), riscul bolii citomegalovirotice cu 58% (p<0,00001), reduce mortalitatea din cauza infecției citomegalovirotice cu 74% (p=0,02), iar mortalitatea agregată – cu 37% (p=0,02)[20]. Suplimentar, efectuarea profilaxiei cu Valcyte[®] scade riscul cu infecții herpetice și herpes zoster cu 73% (p<0,00001), infecțiilor bacteriene – cu 35% (p=0,03) și infecțiilor parazitare – cu 69% (p<0,05)[12]

Bazându-se pe rezultatele trialurilor efectuate putem conchide că Valcyte[®] este o alegere indubitabilă în tratamentul combinat al pacientului după transplant de organe și țesuturi, deoarece administrarea lui statistic veridic reduce riscul dezvoltării infecțiilor oportuniste, diminuează viteza de progresie a rejetului cronic, micșorează riscul dezvoltării rejetului acut, previne apariția diabetului zaharat *de novo*, scade riscul bacteriemiei, crește supraviețuirea pacienților după transplant renal, majorează supraviețuirea transplantului și îmbunătățește calitatea vieții a recipientului de transplant.

Dozarea corectă a Valganciclovirului este importantă pentru optimizarea eficacității profilaxiei și tratamentului infecției citomegalovirotice, precum și prevenirea toxicității și evitarea rezistenței în administrare de durată. Actualmente există 2 abordări în precizarea dozei preparatului administrat: dozare algoritimizată (doza (mg) = 7 x SC x FG, unde SC – suprafața

corpului, FG – filtrația glomerulară) sau în funcție de filtrație glomerulară administrarea (FG > 60 ml/min/1,73 m²; 900 mg/zi, 40-59 ml/min/1,73 m² – 450 mg/zi; 25-39 ml/min/1,73 m² – 450 mg/ 2 zile; 10-24 ml/min/1,73 m² – 2 x 240 mg/ săptămână [18]. Avantajele Valcyte[®] în comparație cu Ganciclovir includ reducerea dozei administrate (eficiența Valcyte[®] 900 mg/zi este similară cu Ganciclovirul în doza zilnică 3 g/zi), costul redus, diminuarea efectelor adverse și în consecință – posibilitatea creșterii duratei perioadei de profilaxie. În același timp prezența studiilor retrospective și numărul redus de pacienți înrolați în studiu limitează în anumită măsură fundamentarea științifică a eficacității administrării Valcyte[®] [18]. Altă prolemă în discuție este durata administrării profilactice a preparatului Valcyte[®]: în caz de administrare timp de 100 de zile riscul dezvoltării bolii citomegalovirotice scade de 4-10 ori. După o profilaxie efectuată pe parcurs a 6 luni la distanță de 30-300 de zile s-a dezvoltat boala CMV la 40% pacienți. Autorii analizei au făcut concluzie că profilaxia infecției citomegalovirotice trebuie să dureze atât timp cât este administrată imunosupresia [3,4].

Avantajele preparatului Valcyte[®] includ [1,2]: ajustarea ușoară a dozei medicamentului administrat (este foarte important în aplicarea lui la copii, vârstnici, pacienții adulți cu masa nestandardă), prezența formelor perorale încapsulate facilitează administrarea medicamentului la pacienții cu acces

intravenos dificil și bolnavii cu problemele din partea tractului gastrointestinal, toxicitatea redusă și modul de administrare, care asigură complianța sporită a pacienților.

Profilaxia continuă cu Valganciclovir și doza deplină se recomandă pacienților cu încărcare virală înaltă, transplantul de la donator pozitiv la pacient negativ și în caz de exercitarea unui regim de imunosupresie agresivă [1,2].

Efectele adverse ale Valganciclovirului includ: dereglări hematologice, tulburări neurologice dereglări gastrointestinale, creșterea valorilor tensionale, edeme gambiene, hipercalcemie, hepato- și nefrotoxicitate. Am dori să menționăm că toate efectele adverse sunt reversibile la micșorarea dozei sau suspendarea preparatului. Studiile efectuate au demonstrat că în caz de administrare a dozei recomandate se realizează eficacitatea maximă simultan cu minimizarea efectelor adverse.

Concluzie

Tratamentul infecției citomegalovirotice la pacienții după transplant de organe solide este esențial pentru majorarea longevității pacientului și supraviețuirea transplantului, prevenind majoritatea complicațiilor posibile. Valcyte reprezintă o alegere de succes în terapia infecției citomegalovirotice, oferind posibilitatea unei posologii ușoare și adaptabile în cadrul tratamentului eficient.

Bibliografie

- LIMAYE A., COREY L., KOELLE D., DAVIS C., BOECKH M., Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants // *Lancet*, 2000 Aug 19;356 (9230):645-9.
- EMERY V., GRIFFITHS P., Prediction of cytomegalovirus load and resistance patterns after antiviral chemotherapy // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2000 Jul 5;97(14):8039-44.
- DOYLE A., WARBURTON K., GORAL S., BLUMBERG E., GROSSMAN R., BLOOM R., 24-week oral ganciclovir prophylaxis in kidney recipients is associated with reduced symptomatic cytomegalovirus disease compared to a 12-week course // *Transplantation*, 2006 Apr 27; 81(8): 1106-11.
- 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 Jan; 24(1):316-20.
- HODSON E., JONES C., WEBSTER A. ET AL., Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials // *Lancet*, 2005 Jun 18-24;365(9477):2105-15.
- HJELMESAETH J., SAGEDAL S., HARTMANN A. ET AL., Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation // *Diabetologia*, 2004 Sep; 47(9):1550-6.
- KASHYAP R., SHAPIRO R., JORDAN M., RANDHAWA P., The clinical significance of cytomegalovirus inclusions in the allograft kidney // *Transplantation*, 1999 Jan 15; 67(1):98-103.
- FISHMAN J., RUBIN R., Infection in organ-transplant recipients // *N. Engl. J. Med.*, 1998 Jun 11; 338(24):1741-51.
- OSAWA R., SINGH N., Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review // *Crit Care*, 2009;13(3): R68.
- RAFAILIDIS P., MOURTZOUKOU E., VARBOBITIS I., FALAGAS M., Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review // *Viol. J.*, 2008 Mar 27;5:47.
- ANDREI G., DE CLERCQ E., SNOECK R., Drug targets in cytomegalovirus infection // *Infect. Disord. Drug Targets*, 2009 Apr; 9(2):201-22.
- FREEMAN R. JR., The indirect effects of cytomegalovirus infection // *Am. J. Transplant.*, 2009 Nov;9(11): 2453-8.
- DERHOVANESSIAN E., LARBI A., PAWLEEC G., Biomarkers of human immunosenescence: impact of Cytomegalovirus infection // *Curr. Opin. Immunol.*, 2009 Aug; 21(4):440-5.
- SÖDERBERG-NAUCLÉR C., Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer? // *J. Intern. Med.*, 2006 Mar;259(3):219-46.
- MEIER-KRIESCHE H., SCHOLD J., KAPLAN B., Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? // *Am. J. Transplant.*, 2004 Aug;4(8):1289-95.
- LEGENDRE C., PASCUAL M., Improving outcomes for solid-organ transplant recipients at risk from cytomegalovirus infection: late-onset disease and indirect consequences // *Clin. Infect. Dis.* 2008 Mar 1;46(5):732-40.
- PÉREZ-SOLA M., CASTÓN J., SOLANA R. ET AL., Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 2008 Jan; 26(1):38-47.
- PAYA C., HUMAR A., DOMINGUEZ E. ET AL., Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients // *Am. J. Transplant.*, 2004 Apr; 4(4):611-20.
- KALIL A., LEVITSKY J., LYDEN E., STONER J., FREIFELD A., Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients // *Ann. Intern. Med.*, 2005 Dec 20;143(12):870-80.
- Cytomegalovirus infection prevention in kidney transplant patients // *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008: Issue 2. Art. No: CD003774.