

Böbrek Nakli Alıcılarında Bir Yıllık CMV Enfeksiyonu Deneyimi

Ayşegül ORUÇ¹, Murat BAYINDIR², Mustafa AKAN², Aykut SÖNMEZ³,
Yavuz AYAR¹, Abdülmecit YILDIZ¹, Alparslan ERSOY¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavisidir. Kullanılan immunsupresif tedavinin en önemli yan etkilerinden biri fırsatçı enfeksiyon riskinde artıştır. CMV, böbrek nakli alıcılarında en sık görülen viral enfeksiyon etkenidir. Çalışmamızda 2014 yılı içinde CMV enfeksiyonu tedavisi uygulanmış böbrek nakli alıcılarının özelliklerini araştırdık. Bu çalışmaya, 2014 yılı içerisinde merkezimizde PCR yöntemi ile CMV-DNA pozitifliği saptanmış ve hastaneye yatırılarak gansiklovir tedavisi uygulanmış 21 (yaş ortalaması 44.4±13.9 yıl, 8 kadın, 13 erkek, 14 canlı, 7 kadaverik vericili) böbrek nakli alıcısı dahil edildi. Hastaların tıbbi bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların CMV-DNA kopya sayıları ortalama 26255,19±55501,75 kopya/mL'ydi ve ortalama nakil süreleri 34,1±53,7 aydı. CMV hastalığı oranı daha yüksekti (%66.7'ye karşılık %33.3). Halsizlik, ateş, öksürük-balgam, pnömoni, ishal, transaminaz yüksekliği görülen şikayet ve klinik bulgulardı. Ortalama gansiklovir kullanım süresi 20.24±6.2 gündü. Tedavi ile hastaların %76'sında CMV-DNA negatifleşti. Hastaların 5'i eks oldu, 5'inde graft kaybı gelişerek hemodiyaliz tedavisine geri döndü.

Sonuçta, profilaksi ve preemtif (önceden) tedavi yaklaşımları ile CMV enfeksiyonu sıklığı azalsa da halen böbrek nakli alıcılarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Profilaksi uygulanan alıcılarda geç dönemde CMV enfeksiyonu riski devam ettiğinden takiplerde dikkat edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli. CMV enfeksiyonu. Gansiklovir.

One Year Experience of CMV Infection in Kidney Transplant Recipients

ABSTRACT

Kidney transplantation is the most exclusive treatment of end stage kidney disease. Immunosuppressive treatment reveals opportunistic infections. Cytomegalovirus (CMV) is the most common viral pathogen isolated in kidney transplant recipients. In our study we investigated renal transplant recipients who received ganciclovir treatment for CMV infection in 2014. A total 21 kidney transplant recipients who received ganciclovir treatment for CMV-DNAemia by PCR in 2014. CMV infection was evaluated with CMV-DNA positivity measured by Abbott Real Time PCR technique. Retrospectively medical data were evaluated. Mean CMV-DNAemia was 26255,19±55501,75 copy/mL and mean transplantation duration was 34,1±53,7 months. CMV disease ratio was higher (66.7% vs 33.3%). The most common symptoms were weakness, fever, cough, pneumonitis, diarrhea, hepatitis. Mean duration of ganciclovir use was 20.24±6.2 days. In 76% recipient CMV-DNA was negative at the end of the treatment. Five recipients died, 5 continued with hemodialysis because of graft lost. Although incidence of CMV infection decreased with prophylaxis and pre-emptive treatments, it is still an important cause of morbidity and mortality in kidney transplant recipients. Recipients who used prophylaxis have late onset CMV infection risk, they should be follow-up carefully.

Key Words: Kidney transplantation. CMV infection. Ganciclovir.

Geliş Tarihi: 27 Haziran 2015
Kabul Tarihi: 29 Temmuz 2015

Dr. Ayşegül ORUÇ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 2951440
e-Posta: aysegul@uludag.edu.tr

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için yaşam süresini ve kalitesini arttıran, diyaliz tedavilerine göre mortaliteyi azaltan ve uzun dönemde maliyeti de azaltan tedavi seçeneğidir. Nakil hastalarında immunsupresif tedavi ile graft sağ kalımını arttırmak ve rejeksiyon riskini azaltmak amaçlanmaktadır. Ancak aynı zamanda fırsatçı enfeksiyon, malignite, kardiyovasküler hastalık riskinde de artış görülmektedir. Böbrek nakli alıcılarında Sitomegalo virüs (CMV), en önemli enfeksiyon etkenlerindedir¹⁻⁵. Ayrıca önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir^{6,7}.

Böbrek nakli donör ve alıcılarında CMV seropozitifliği sıktır. Hasta ve graft sağ kalımını olumsuz etkileyen CMV enfeksiyonuna karşı böbrek nakli alıcılarında profilaksi ve preemtif (önceden) tedavi seçenekleri ile koruyucu yaklaşımlar geliştirilmiştir. Merkezimizde de donör negatif, alıcı negatif durumlar dışındaki tüm alıcılara CMV profilaksisi oral valgansiklovir ile uygulanmaktadır.

CMV böbrek nakli alıcılarında asemptomatik viremi (CMV enfeksiyonu), viral sendrom ya da CMV hastalığı şeklinde karşımıza çıkabilir. Genellikle profilaksi kesildikten sonra ya da yoğun immunsupresyonun uygulandığı akut rejeksiyon tedavilerinden sonra gelişebilir.

CMV hastalığının standart tedavisi 2-3 hafta süre ile intravenöz gansiklovir tedavisidir. Ciddi hastalık varlığında immunsupresif tedavinin de mümkünse azaltılması önerilmektedir. Tedavi sırasında klinik ve laboratuvar takip yapılmalıdır. CMV viremi düzeyine kadar tedaviye devam edilmelidir⁸.

Çalışmamızda, merkezimizde nakil olan ve 2014 yılı içinde intravenöz gansiklovir tedavisi uygulanan böbrek nakli alıcıları incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, 2014 yılı içerisinde merkezimizde PCR yöntemi ile CMV-DNA pozitifliği saptanmış ve hastaneye yatırılarak gansiklovir tedavisi uygulanmış 21 (yaş ortalaması 44.4±13.9 yıl, 8 kadın, 13 erkek, 14 canlı, 7 kadaverik vericili) böbrek nakli alıcısı dahil edildi. Hastaların tıbbi bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

Tüm hastalara merkezimizde uyguladığımız immunsupresif tedavi protokolü uygulandı. Peroperatif intravenöz 500 mg metilprednisolon yapıldı. Postoperatif immunsupresif tedavileri; prednisolon, kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus), antiproliferatif ilaç (mikofenolat mofetil veya mikofenolat sodyum) ile basiliximab kombinasyonundan oluştu. Akut rejeksiyon geliştiğinde 3 gün 1 g/gün metil prednisolon pulse tedavisi yapıldı. Yanıt alınmadığında antitimosit globulin (ATG Fresenius) tedavisi 5-7 gün uygulandı. Hastaların tümüne nakil sonrası valgansiklovir profilaksisi uygulandı. Nakilden sonraki 10 gün içinde başlayıp 100. güne kadar, günde bir kez oral 900 mg valgansiklovir verildi. Kreatinin klerensi 60 mL/dak altındaki hastalarda ilaç idame dozu böbrek fonksiyonlarına göre (günde bir kez 450 mg, 2 günde bir 450 mg veya haftada iki kez 450 mg) ayarlandı.

CMV ile ilgili klinik tablolar aşağıdaki tanımlamalara göre değerlendirildi.

CMV enfeksiyonu; semptomlar olmaksızın CMV replikasyonunun gösterilmesi⁹.

CMV hastalığı; CMV replikasyonu ile birlikte tipik klinik ve semptomların (ateş, artralji, halsizlik, iştah-

sızlık, lökopeni, trombositopeni, hepatit, pnömoni, kolit, gastrit, koryoretinit, meningoensefalit) bulunması⁹.

CMV enfeksiyonu Abbott Real Time polimeraz zincirleme tepkimesi (polymerase chain reaction - PCR) tekniğiyle gösterilen CMV-DNA pozitifliği ile değerlendirildi. Negatif CMV-DNA değeri 43 kopya/mL'nin altı olarak kabul edildi.

CMV enfeksiyonu ve hastalığı tanısı konulan hastalar tedavi edildi. Gansiklovir tedavisi günde iki doz 5 mg/kg olarak intravenöz uygulandı. eGFR değerlerine göre gansiklovir dozu ayarlandı. Gansiklovir tedavisi CMV-DNA negatif olana kadar devam edildi.

Hastaların demografik bilgileri, yatış süreleri, klinik bulguları, tedavi süreleri, tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri incelendi.

Verilerin istatistiksel analizinde, SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistiksel paket programı kullanıldı. Değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak sunuldu.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların CMV-DNA kopya sayıları ortalama 26255,19±55501,75 kopya/mL'ydı. Hastaların ortalama nakil süreleri 34,1±53,7 aydı.

Klinik olarak hastalar CMV enfeksiyonu (asemptomatik viremi) veya CMV hastalığı (tipik semptomların eşlik ettiği viremi) olarak değerlendirildi. CMV hastalığı oranı daha yüksekti (%66.7'ye karşılık %33.3). Başvuru ve takip sırasındaki klinik bulgular değerlendirildi. Halsizlik (n=14, %66.7), ateş (n=10, %47.6), öksürük-balgam (n=8, %38.1), pnömoni (n=8, %38.1), ishal (n=6, %28.6), transaminaz yüksekliği (n=3, %14.3) görülen şikayet ve klinik bulguları.

Takiplerinde rejeksiyon nedeni ile ATG almış olan 6 (%28.6) hasta vardı. Dört (%19) hasta daha önce CMV enfeksiyonu nedeni ile gansiklovir tedavisi almıştı.

Valgansiklovir profilaksisi 17 hastaya uygulanabilmişti, 4 hastada ise nakil sonrası 1. ayda gansiklovir tedavisi uygulandıktan sonra profilaksi tamamlanamamıştı.

Tüm alıcılar immunsupresif tedavi olarak prednisolon ve mikofenolat ile birlikte siklosporin ya da takrolimus alıyordu. Sadece bir hasta ciddi hepatotoksisite nedeni ile tek başına prednisolon ile takip edilmekteydi. Hastalar arasında takrolimus kullanım oranı daha yüksekti (%76.2'ye karşılık %19). Gansiklovir tedavisine ek olarak 10 (%47.6) hastada immunsupresif tedavi azaltıldı. Tedavi değişikliği mikofenolat dozunun azaltılması veya kesilmesi şeklindeydi.

Ortalama gansiklovir kullanım süresi 20.24±6.2 gündü. Tedavi ile hastaların %76'sında (n:16) CMV-DNA negatifleşti. Üç hasta tedavi tamamlanamadan eks

Böbrek Nakli Alıcılarında CMV Enfeksiyonu

oldu, 2 hastada ise yan etkiler nedeni ile gansiklovir tedavisi CMV-DNA negatifleşmeden sonlandırılmak zorunda kaldı. Her iki hastada gansiklovir tedavisine devam edilememesinin nedeni ciddi lökopeniydi. Gansiklovir tedavisi tamamlanamayan hastalarda da CMV DNA gerilemişti.

Hastaların 5'i (%23.8) eks oldu, 5'i (%23.8) graft kaybı nedeni ile hemodiyaliz tedavisine geri döndü. Hastaların ölüm nedeni akciğer enfeksiyonu ve solunum yetmezliği olarak tespit edildi. On bir hastanın takiplerine polikliniğimizden halen devam edilmektedir.

Tartışma

Proflaksi ve preemtif (önceden) tedavi yaklaşımlarına rağmen böbrek nakli alıcılarında CMV önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. CMV insidansı %8-32 olarak bildirilmektedir⁸. Daha önce yaptığımız bir çalışmada merkezimizde böbrek nakli alıcılarında CMV enfeksiyon sıklığını %27.7 olarak tespit ettik¹⁰.

Toplumda virüs ile karşılaşma yaşla birlikte artar ve CMV'ye karşı gelişmiş Ig G yapısında antikorların analizi ile tespit edilebilir. Böbrek nakli alıcı ve vericilerinin de büyük kısmında CMV ile hayatlarının bir döneminde karşılaşmışlardır ve 2/3'de CMV Ig G pozitifliği vardır¹. Günümüzde CMV proflaksisi ve preemtif (önceden) tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Bu yaklaşımlardan önce böbrek nakli alıcılarında CMV enfeksiyon sıklığı %40-100, CMV hastalığı ise %67 oranında görülmekteydi. CMV proflaksisi ve preemtif (önceden) tedavi ile bu oranlar sırası ile %17-97, %0-37'ye gerilemiştir⁹.

Alıcı ve verici adayları merkezimizde de olduğu üzere nakilden önce CMV serolojisi için tetkik edilmektedir. Nakil sonrası CMV enfeksiyonu riskini azaltmak için riskli alıcılara (CMV IgG vericide negatif /alıcıda pozitif, vericide pozitif/alıcıda pozitif, vericide pozitif /alıcıda negatif) proflaksi ya da preemtif tedavi uygulanmaktadır. Bu amaçla oral valgansiklovir ya da intravenöz gansiklovir kullanılmaktadır. CMV proflaksisi, nakilden sonra 100 ya da 200 gün süre ile valgansiklovir uygulaması; preemtif tedavi ise PCR yöntemi ile belli aralıkla CMV viremisinin monitorize edilmesi ve enfeksiyon tespit edildiğinde valgansiklovir ya da intravenöz gansiklovir ile tedavi edilmesidir.

Böbrek nakil alıcılarında olduğu gibi bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde primer enfeksiyon, latent enfeksiyonunun reaktivasyonu ya da donör kaynaklı farklı bir suş ile re-enfeksiyon CMV hastalığına neden olur¹¹. CMV asemptomatik enfeksiyon, organ yetmezliklerine neden olan ciddi hastalık gibi çeşitli klinikler ile karşımıza çıkabilir. Semptomatik CMV enfeksiyonu proflaksi uygulanmıyorsa nakilden 1-3 ay sonra ya da uygulanıyorsa proflaksi kesildikten 1-3 ay sonra

görülebilir. Hastalık ise genellikle rejeksiyon nedeni ile yoğun immunsupresyon yapıldıktan sonra ortaya çıkar. Seropozitif hastalarda lenfosit azaltıcı tedaviden sonra reaktivasyon riski vardır⁸. Çalışmamızda da hastalarda çok farklı klinik bulgular tespit edildi. Semptomatik olan hastalarda halsizlik ve ateş en sık görülen bulgularıdır.

CMV proflaksisi uygulanan alıcılarda geç dönem enfeksiyon riski vardır¹². Çalışma dahilindeki hastalarda CMV enfeksiyonu görülme ortalama süresi nakil sonrası 34.1 ay olarak tespit edildi. Hastalarımızın %76'sında CMV enfeksiyonu proflaksi kesildikten sonra ortaya çıktı. Proflaksi uygulanmış olsa da sürekli immunsupresif tedavi altında olan böbrek nakli alıcılarında geç dönem CMV enfeksiyonu ve hastalığı açısından dikkatli olunmalıdır.

CMV hastalığı ve enfeksiyonunun graft kaybını arttırdığı bildirilmiştir^{13,14}. Sagedal ve arkadaşları tarafından CMV hastalığı ve hatta asemptomatik CMV enfeksiyonunun nakil sonrası 100 günlük mortalite ve graft kaybının bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir⁷. Bir yıl içinde gansiklovir tedavisi alan hastaların incelendiği çalışmamızda hasta sayısı az olmasına rağmen hasta ve graft kaybı yüksek orandaydı. Tüm hastalara bakıldığında graft kaybını %47.6'ydı. Vefat eden hastaların tümünde ciddi enfeksiyon kliniği vardı ve hastalar pnömoni olarak değerlendirilmişlerdi.

Böbrek nakli alıcılarında CMV enfeksiyonu için risk faktörleri yoğun immunsupresyon, yaşlı donör (> 60 yaş), simultane pankreas-böbrek nakli, akut rejeksiyon atakları ve graft fonksiyon bozukluğu olarak bildirilmiştir^{9,15,16}. OKT3, anti lenfosit antikorları ve ATG kullanımı CMV enfeksiyonu riskini arttırmaktadır¹⁷. Hastalarımızda rejeksiyon nedeni ile ATG kullanım oranını %28.6 olarak tespit ettik. Merkezimizde yapılan bir diğer çalışmada da CMV enfeksiyonu gelişen alıcılarda ATG kullanım oranı enfeksiyon gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek (%22.8'e karşılık %8.7) bulunmuştu¹⁰.

Kullanılan immunsupresif ajan da CMV enfeksiyon riskini etkilemektedir. Siklosporin kullanımı riski artırırken sirolimus kullanımının koruyucu etkisi olduğu bildirilmektedir¹⁵. Ancak çalışmamızda CMV enfeksiyonu olan hastaların büyük çoğunluğu (%76.2) takrolimus kullanılmaktaydı. CMV-DNA negatif hasta grubumuz olmadığından CMV riski ile immunsupresif ajan ilişkisini değerlendirmedik. Hastalarımızda CMV enfeksiyonu ile yüksek takrolimus kullanım oranının ilişkili olduğunu düşünmemekteyiz. Daha önceki çalışmamızda siklosporin ve takrolimus kullanan hastalar arasında CMV-DNA pozitifliği oranları arasında anlamlı fark tespit edilmemişti¹⁰.

CMV tedavisi intravenöz gansiklovir ve ciddi vakalarda mümkünse immunsupresyonun azaltılması şeklinde yürütülmektedir. Ciddi CMV hastalığı olan hastalarımızda da immunsupresif tedaviyi azaltma oranı %47.6'ydı.

Sonuç olarak koruyucu yaklaşımlara rağmen CMV graft fonksiyon bozukluğu, rejeksiyon, diyabetes mellitus, malignite, diğer fırsatçı enfeksiyonlar ve kardiyovasküler hastalık riskini arttıran önemli bir etkidir. CMV profilaksisi seropozitif tüm hastalara uygulanmalıdır. Ancak profilaksi uygulanan hastalarda geç dönemde CMV enfeksiyon riskinin olduğu unutulmamalıdır. Rejeksiyon nedeni ile immunsupresyonu arttırılan ya da ATG kullanan, daha önce CMV enfeksiyonu öyküsü olan seropozitif hastalar, profilaksi almış olsalar da CMV enfeksiyonu açısından takip edilmelidir ve uygun şekilde tedavi edilmelidirler.

Kaynaklar

- Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44:221–36.
- Farrugia E, Schwab TR. Management and prevention of cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Mayo Clin Proc* 1992;67:879–90.
- Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:848–55.
- Smith SR, Butterly DW, Alexander BD, et al. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001;37:659–76.
- Kotton. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant* 2013;13:24–40. doi:10.1111/ajt.12006
- Schnitzler MA, Lowell JA, Hardinger KL, et al. The association of cytomegalovirus sero-pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *Am J Transplant* 2003;3:445–51.
- Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004;66:329–37. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00735.x
- Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, et al. Viral Infection in Renal Transplant Recipients. *The Scientific World Journal* 2012;2012. doi:10.1100/2012/820621
- Keyzer K, Laecke S, Peeters P, et al. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis* 2011;58:118–26. doi:10.1053/j.ajkd.2011.04.010
- Ersoy A, Gultepe A, Sayilar E, et al. CMV Profilaksisi Alan Böbrek Nakli Olan Hastalarda CMV Enfeksiyonu Sıklığı ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2015;43:8489. doi:10.5222/TMCD.2013.084
- Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:76–98, Table of Contents. doi:10.1128/CMR.00034-08
- Witzke O, Hauser I, Bartels M, et al. Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Cytomegalovirus-Positive Renal Allograft Recipients: 1-Year Results of a Randomized Clinical Trial. *Transplantation* 2012;93:61. doi:10.1097/TP.0b013e318238dab3
- Humar A, Uknis M, Carlone-Jambor C, et al. Cytomegalovirus disease recurrence after ganciclovir treatment in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 1999;67:94–7. doi:10.1097/00007890-199901150-00016
- Toupance O, Bouedjoro-Camus M-C, Carquin J, et al. Cytomegalovirus-related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transplant International* 2000;13:413–9. doi:10.1007/s001470050723
- San Juan R, Aguado JMM, Lumberras C, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47:875–82. doi:10.1086/591532
- Bataille S, Moal V, Gaudart J, et al. Cytomegalovirus risk factors in renal transplantation with modern immunosuppression. *Transpl Infect Dis* 2010;12:480–8. doi:10.1111/j.1399-3062.2010.00533.x
- Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, et al. Canadian society of transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 2005;5:218–27. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00692.