

CMV E TRAPIANTO DI RENE: PRINCIPI DI PROFILASSI E DI TERAPIA. DOVE SI SBAGLIA?

Dino Sgarabotto, Serena Marinello

Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera di Padova, Padova

CMV and kidney transplant: prophylaxis and therapy

Cytomegalovirus (CMV) infection is still an important cause of morbidity and mortality in kidney transplant recipients. Valganciclovir allows prophylaxis and therapy in an outpatient setting in most cases. PV16000, Victor and Impact200 are the double-blind multicenter studies which have introduced valganciclovir in everyday clinical practice. CMV-specific immunoglobulins are being used much less than before, except in the presence of hypogammaglobulinemia. Evaluation of specific CMV immunity with ELISPOT is introducing a promising new test to help clinicians in the management of CMV infection.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

CMV,
Valganciclovir,
Preemptive
therapy,
Prophylaxis,
Specific T-cell
immune reconsti-
tution

PAROLE CHIAVE:

CMV,
Valganciclovir,
Pre-emptive
therapy,
Profilassi,
Immunoriconstitu-
zione specifica
T-cellulare

Indirizzo degli Autori:

Dr. Dino Sgarabotto
Malattie Infettive e Tropicali
Azienda Ospedaliera di Padova
Via Giustiniani 2
35128 Padova
e-mail: sgara@unipd.it

I virus erpetici possono causare gravi complicanze nei trapianti d'organo (1). Il citomegalovirus (CMV), un beta-herpesvirus, è stato a lungo una delle più importanti cause di morbilità e di mortalità dopo trapianto d'organo. La presentazione clinica e la prevalenza del CMV variano notevolmente a seconda del differente tipo di trapianto (2) e del bilancio netto di vari fattori di immunosoppressione (farmaci antirigetto, leucopenia, coinfezioni virali, ecc.)(3). Nell'ultimo decennio i miglioramenti nella diagnosi precoce d'infezione da CMV e la disponibilità di antivirali efficaci da utilizzare nella profilassi e nella terapia *pre-emptive* anti-CMV hanno determinato una riduzione dell'incidenza del CMV nella fase precoce mentre la sua frequenza è aumentata nella fase tardiva post-trapianto (4).

Il CMV entra in latenza nell'ospite una volta passata l'infezione primaria ed è capace di riattivarsi fino a dare un'infezione disseminata nei momenti di massima immunosoppressione. L'attivazione della latenza è strettamente correlata all'uso degli anticorpi antilinfocitari (in misura minore anche con altri farmaci citotossici), d'altro canto ciclosporina e tacrolimus agiscono come amplificatori che promuovono la replicazione virale sopprimendo la risposta immune. Il processo di

riattivazione virale può avvenire anche senza correlazione con l'uso degli anticorpi antilinfocitari; il filo comune che lega insieme questi processi sembra essere una "tempesta citochinica" che si può verificare in seguito ad una sepsi batterica o a un episodio di rigetto d'organo. Perciò un processo flogistico, qualunque ne sia la causa, può creare le premesse per un'infezione sintomatica da CMV. Da un lato, la flogosi determina produzione di TNF-alfa e di NFkB e dall'altro, lo stress aumenta la produzione di catecolamine e di prostaglandine attivando l'AMPc che agisce come secondo messaggero intracellulare; entrambi contribuiscono alla riattivazione del CMV dalla fase di latenza (5).

L'infezione asintomatica da CMV è stata messa in relazione con una lunga lista di effetti indiretti che comprendono un rischio elevato d'infezioni opportunistiche e di rigetto d'organo. D'altro canto, un'infezione subclinica prolungata da CMV sembra essere correlata con un aumentato rischio di rigetto cronico (5-7). Questi dati di recente acquisizione stanno iniziando a modificare il nostro approccio clinico volto al controllo dell'infezione da CMV. Infatti, se nell'ultimo decennio le strategie *pre-emptive* hanno dominato la scena permettendo di ridurre la frequenza di polmonite da

CMV utilizzando i farmaci antivirali ai primi segni di replicazione virale (rilevabile con test basati sulla PCR ematica per CMV-DNA) (8, 9), attualmente ci si va orientando verso la prevenzione di qualunque livello di replicazione virale allo scopo di eliminare anche gli effetti indiretti dell'infezione da CMV. Recenti studi hanno dimostrato che la profilassi con valganciclovir ad alte dosi e con ganciclovir nel trapianto di rene non solo ha ridotto l'incidenza d'infezione sintomatica da CMV, ma ha anche ridotto gli episodi di rigetto e le sovrainfezioni batteriche e fungine più gravi (10-14).

Un problema non ancora completamente risolto è quale possa essere la miglior profilassi dell'infezione da CMV nei trapianti d'organo che risultano essere riceventi negativi di donatore positivo (D+/R-) per CMV. L'attuale profilassi basata sul valganciclovir orale è sì efficace nel ridurre complessivamente le infezioni sintomatiche da CMV, ma determina anche un certo numero d'infezioni tardive da CMV che talora vengono riconosciute con qualche difficoltà in quanto si verificano quando non ce lo aspettiamo.

Il valganciclovir confrontato col ganciclovir endovena o orale ha facilitato notevolmente sia la profilassi che la terapia *pre-emptive* in regime ambulatoriale. Questo è stato possibile per l'ottima biodisponibilità del valganciclovir che è 10 volte maggiore a quella del ganciclovir orale; inoltre, l'esposizione di ganciclovir calcolata come AUC dopo 900 mg di valganciclovir è simile a ganciclovir 5 mg/Kg endovena (15, 16).

Il PV16000 del 2004 è lo studio registrativo in cui il valganciclovir venne confrontato con ganciclovir orale (Fig. 1) in 372 trapiantati di rene, fegato, cuore e pancreas che erano D+/R- per CMV e vennero sottoposti ad una profilassi che fu randomizzata fra questi 2 farmaci somministrati per i primi 100 giorni post-trapianto. L'obiettivo principale dello studio era valutare l'incidenza di malattia sintomatica da CMV nei 6 mesi successivi al completamento della profilassi, che risultò sovrapponibile nei 2 gruppi presi complessivamente, con un'incidenza del 12%-15%, mentre era leggermente più favorevole per il valganciclovir nel trapianto di rene (6% contro 23%) e viceversa nel trapianto di fegato (18% contro 12%). Il fatto che il ganciclovir orale sia risultato leggermente più efficace del valganciclovir nel trapianto di fegato non è mai stato chiaramente spiegato ma potrebbe essere dovuto al fatto che nei pazienti appena trapiantati di fegato non si ha un'immediata risoluzione dell'ipertensione portale e questo potrebbe influire sulla biodisponibilità del valganciclovir che viene trasformato in ganciclovir al passaggio attraverso la mucosa intestinale perdendo la valina che ne assicura un'alta assorbibilità. Infine, questo studio mette in luce l'associazione fra una profilassi più efficace con valganciclovir ed il fenomeno delle infezioni sintomatiche tardive da CMV

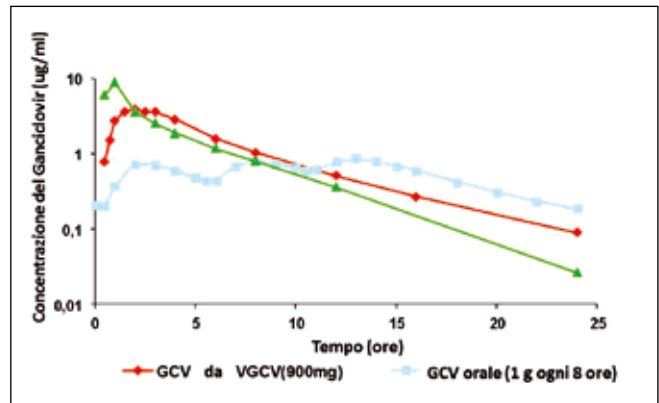


Fig. 1 - Profili comparativi di ganciclovir.

(17). Nella Tabella I risulta evidente che i pazienti in valganciclovir sviluppano il CMV in media a 357 giorni dalla data del trapianto contro i 289 giorni di quelli in ganciclovir orale.

LA MAGGIOR EFFICACIA DELLA PROFILASSI ANTI-CMV È ASSOCIATA AD UNA CERTA FREQUENZA D'INFEZIONI DA CMV TARDIVE

Un'altra pubblicazione che ha segnato la storia del trattamento del CMV è lo studio Victor, pubblicato nel 2007, e in cui si è confrontato il trattamento con ganciclovir ev e quello con valganciclovir nelle infezioni sintomatiche non gravi da CMV in trapianti d'organo solido. Il trattamento orale è risultato non inferiore a quello endovenoso per l'eradicazione della viremia sia a 21 che a 49 giorni: questo si verifica rispettivamente nel 45%-48% e nel 67%-70% dei casi. Nello studio Victor la durata della terapia comprende una fase d'induzione di 21 giorni ed una fase di mantenimento di 28 giorni, più precisamente nell'induzione la

TABELLA I - LA MAGGIOR EFFICACIA DELLA PROFILASSI ANTI-CMV È ASSOCIATA AD UNA CERTA FREQUENZA D'INFEZIONI DA CMV TARDIVE

Incidenza e tempistica della viremia CMV		
	Valganciclovir (n=239)	Ganciclovir (n=125)
Durante la profilassi	2.5%	10.4%
A 6 mesi	39.7%	43.2%
A 12 mesi	48.5%	48.8%
Tempistica della viremia CMV	357 giorni	282 giorni

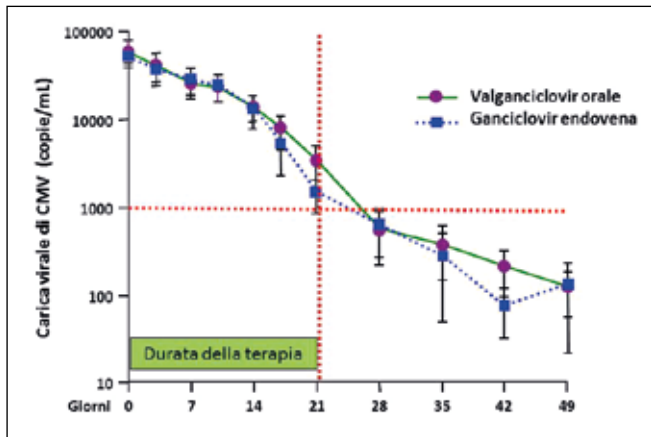


Fig. 2 - Cinetica di clearance del CMV.

metà dei pazienti assume il farmaco per via orale e metà per via endovenosa, mentre nel mantenimento la dose è dimezzata ed è somministrata esclusivamente per via orale. Nella Figura 2, che mostra la cinetica di clearance del CMV, risulta evidente che una certa quota di pazienti di entrambi i bracci dello studio non raggiunge la negativizzazione della viremia al completamento del 21° giorno (18).

Due anni dopo (nel 2009), vengono presentati ulteriori dati dello studio Victor come la frequenza di recidive virologiche e cliniche a distanza, l'incidenza di resistenza a ganciclovir, la mortalità e le infezioni opportunistiche (19) (Fig. 3). In particolare, viene dimostrato che la mancata negativizzazione della viremia nel momento in cui la posologia del trattamento veniva ridotta, rappresenta un fattore che influisce sulla probabilità di rimanere in remissione virologica nell'anno di follow-up successivo allo studio, insieme ad altri fattori già noti da tempo come il tipo di organo trapiantato e la condizione di D+/R-.

Sempre nel 2009, viene pubblicato un ultimo importante studio l'Impact200, in cui viene confrontata l'efficacia di una profilassi con valganciclovir di durata standard di 100 giorni contro una di 200 giorni (20). Lo scopo dello studio è chiarire se una profilassi di durata doppia nei pazienti trapiantati di rene D+/R- per CMV possa ridurre l'incidenza d'infezione sintomatica tardiva da CMV nei primi 2 anni post-trapianto. Il risultato è chiaro con un'incidenza del 37% contro il 16% con $p < 0.0001$ nei pazienti sottoposti ad una profilassi più lunga. La Figura 4 evidenzia che i risultati ottenuti si mantengono stabilmente nei primi 360 giorni; un successivo studio conferma che il dato si mantiene anche nel secondo anno di follow-up (21).

Queste premesse e questi studi ci permettono di sottolineare quali sono i punti più delicati ogniqualvolta si imposta una profilassi o una terapia anti-CMV. In

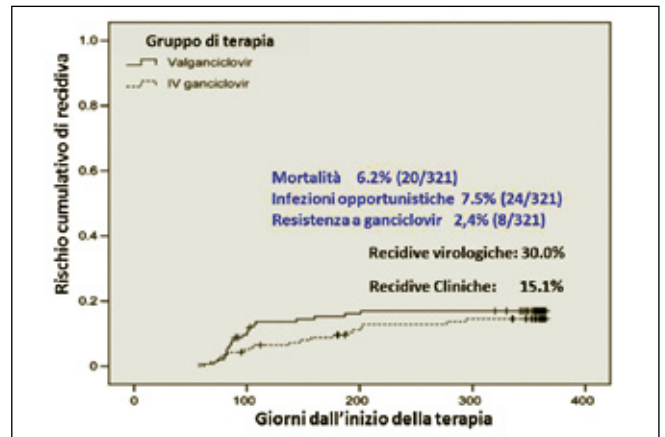


Fig. 3 - Recidive cliniche di CMV dopo completamento della terapia.

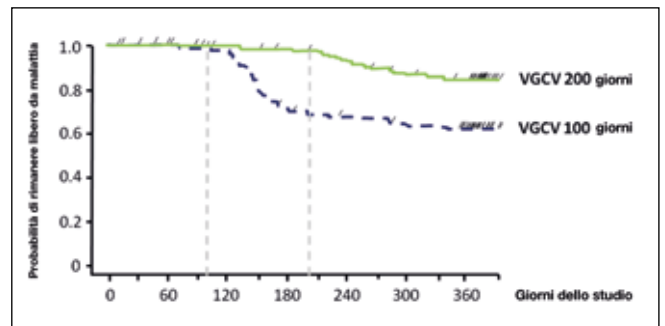
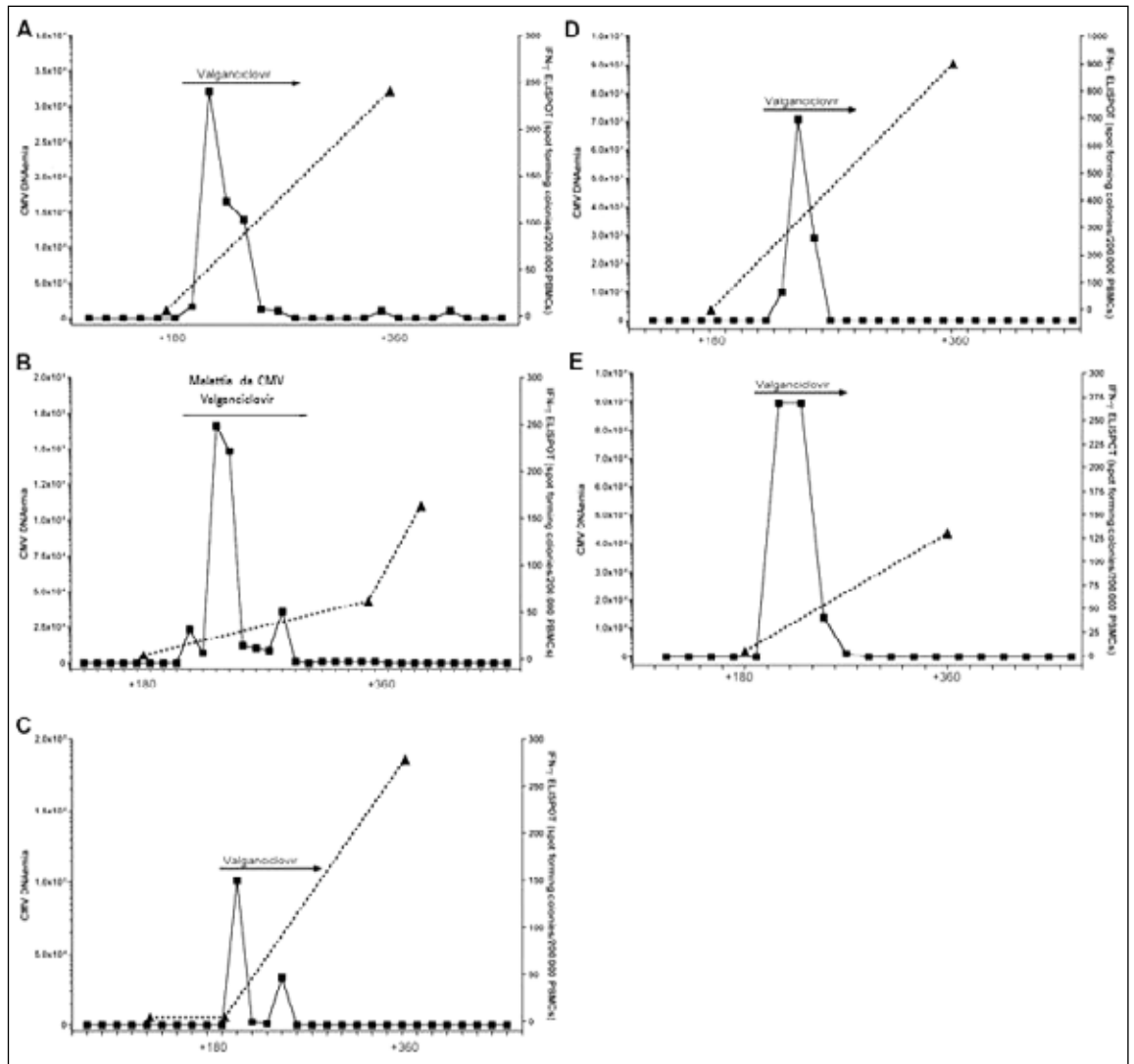


Fig. 4 - Incidenza di malattia da CMV tardiva nello studio Impact200.

primo luogo, la prima somministrazione di ganciclovir o di valganciclovir come terapia e profilassi è indipendente dalla funzione renale e sono 5 mg/Kg di ganciclovir e 900 mg di valganciclovir per la terapia (la metà di queste dosi per un programma di profilassi), mentre le dosi successive dipendono dalla clearance della creatinina. Così facendo si raggiunge rapidamente lo "steady state", importante soprattutto nella terapia in cui è necessario interrompere la replicazione virale nel più breve tempo possibile. Inoltre bisogna ricordare che i cutoff per la riduzione della posologia nei pazienti con insufficienza renale per il ganciclovir sono differenti da quelli del valganciclovir: clearance creatinina 70 mL/min e 50 mL/min per la via ev e 60 mL/min e 40 mL/min per la via orale.

La disponibilità del ganciclovir oramai da 20 anni e quella del valganciclovir da 7 anni, ha posto in secondo piano l'uso delle immunoglobuline specifiche anti-CMV: queste sono indicate in caso di polmonite da CMV in associazione alla terapia antivirale, ma possono essere prese in considerazione anche nella sindrome mononucleosica ad alta carica virale con lo scopo di evitare la progressione ad una più grave ma-

Fig. 5 - Pattern d'immunoricostituzione in 5 trapiantati CMV-negativi pre-trapianto dopo un episodio di CMV-DNAemia.



lattia d'organo. Tuttavia, l'indicazione più comune è l'utilizzo delle immunoglobuline specifiche anti-CMV nei trapiantati affetti da ipogammaglobulinemia che si può verificare quando il trattamento immunosoppressivo è più intensivo.

Siccome è il grado d'immunità specifica anti-CMV che determina il rischio di replicazione virale, attualmente si sono ricercati dei test diagnostici più significativi della semplice sierologia IgG/IgM che serve solo per definire il rischio infettivo pre-trapianto, ma non è di alcuna utilità nel *follow-up* post-trapianto. In questa fase sono i linfociti T specifici anti-CMV a determinare il rischio infettivo e la valutazione dell'immunoricostituzione specifica anti-CMV post-trapianto teoricamente potrebbe guidare meglio di adesso le nostre scelte di profilassi antivirale o di terapia *pre-emptive*. L'ELISpot anti-CMV attualmente è uno dei test più validi nel misurare l'entità della risposta immune cellulare specifica. Il

Dr. Davide Abate del nostro gruppo ha descritto vari modelli d'immunoricostituzione in relazione alla replicazione di CMV ed al tempo trascorso dal trapianto: la Figura 5 ne mostra 5 differenti che sono molto suggestivi per arrivare in un prossimo futuro all'applicazione pratica dell'ELISpot anti-CMV.

Tuttavia, non è stato ancora definito in maniera esauriente il suo valore predittivo positivo e negativo per poter entrare di diritto nella diagnostica quotidiana del trapianto di rene (22-24).

In conclusione, il valganciclovir è indicato nella profilassi del CMV nei trapianti, può essere utilizzato anche nella terapia *pre-emptive* e nella terapia vera e propria dell'infezione sintomatica (ma non grave) da CMV evitando la necessità del ricovero per il semplice motivo di sottoporre il paziente alle infusioni endovenose di ganciclovir. Le dosi di ganciclovir e valganciclovir vanno adeguate attentamente alla funzione

renale del paziente. I test di valutazione dell'immunosostituzione specifica in futuro permetteranno di limitare la durata della profilassi e del periodo in cui può essere necessaria la terapia *pre-emptive*.

RINGRAZIAMENTI

I ringraziamenti sono rivolti in primo luogo ai pazienti trapiantati di rene di Padova che attraverso i loro problemi infettivi ci hanno permesso di accumulare un'esperienza professionale unica. Immediatamente dopo il nostro pensiero di gratitudine è rivolto al personale sanitario senza la cui collaborazione questo lavoro non sarebbe stato possibile: il Prof. Paolo Rigotti e la

Dr.ssa Lucrezia Furian del Centro Trapianti di rene e rene/pancreas di Padova; il Dr. Francesco Marchini, la Dr.ssa Barbara Rossi e la Dr.ssa Luciana Bonfante della Nefrologia di Padova; il Dr. Davide Abate dell'Istituto di Virologia di Padova ed infine la Dr.ssa Marta Fiscon delle Malattie Infettive di Padova.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Paya CV. CMV in solid organ transplant patients. Program and abstracts of the 2nd International Conference on Transplant Infectious Disease. Stockholm, Sweden. May 25-27, 2000.
2. Einsele H, Herbart H. Cytomegalovirus infection following stem cell transplantation. *Haematologica* 1999; 84: 46-9.
3. Sgarbotto D. Infezioni batteriche, fungine e da virus non epatitici. in "Complicanze mediche nei trapianti d'organo" di Burra P. e Naccarato R. Piccin Editore, 2002; 305-18.
4. Broers AE, van der Holt R, van Esser JW, et al. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood* 2000; 94: 2240-5.
5. Rubin RH. The indirect effects of infection on the immunocompromised host. Program and abstracts of the 2nd International Conference on Transplant Infectious Disease. Stockholm, Sweden. May 25-27, 2000.
6. Rubin RH. Cytomegalovirus disease and allograft loss after organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 871-3.
7. Evans PC, Soim A, Wreghitt TG, et al. An association between cytomegalovirus infection and chronic rejection after liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 30-5.
8. Kusne S, Grossi P, Irish W, et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia monitoring as a guide for preemptive therapy: a cost-effective strategy for prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1125-31.
9. Sia IG, Wilson JA, Groettum CM, Espy MJ, Smith TF, Paya CV. CMV DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. *J Infect Dis* 2000; 1281: 717-20.
10. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1462-70.
11. Holmberg LA, Boeckh M, Hooper H, et al. Increased incidence of cytomegalovirus disease after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 1999; 94: 4029-35.
12. Herbart H, Einsele H. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection. *Curr Opin Haematol* 1998; 5: 483-7.
13. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group. *Lancet* 1997; 350: 1729-33.
14. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, et al. VIPP Study Group. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation* 2012; 93: 61-8.
15. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of oral ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2811-5.
16. Kim WR, Badley AD, Wiesner RH, et al. The economic impact of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 357-61.
17. 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; 4: 611-20.
18. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. VICTOR Study Group. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2106-13.
19. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. VICTOR Study Group. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1205-13.
20. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1228-37.
21. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation* 2010; 90: 1427-31.
22. Abate D, Saldan A, Fiscon M, et al. Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific T cell immune reconstitution revealed that baseline antiviral immunity, prophylaxis, or preemptive therapy but not antithymocyte globulin treatment contribute to CMV-specific T cell reconstitution in kidney transplant recipients. *J Infect Dis* 2010; 202: 585-94.
23. Abate D, Cesaro S, Cofano S, et al. Diagnostic utility of human cytomegalovirus-specific T-cell response monitoring in predicting viremia in pediatric allogeneic stem-cell transplant patients. *Transplantation* 2012; 93: 536-42.
24. Abate D, Fiscon M, Saldan A, et al. Human cytomegalovirus-specific T-cell immune reconstitution in preemptively treated heart transplant recipients identifies subjects at critical risk for infection. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1974-80.