

Böbrek Transplantasyonunda Sitomegalovirus Antikoru Pozitif Alıcıların Sitomegalovirus Hastalığı Profilaksisinde İki Farklı Şemanın Maliyet Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Süheyla Apaydın¹, Muzaffer Sarıyar², Ekrem Ereğ¹, Rezzan Ataman¹, Recep Öztürk³
Kamil Serdengeçti¹, Uğur Ülkü¹

Özet: Bu çalışmamızda ünitemizde anti-CMV IgG'si pozitif canlı vericiden Ocak 1993-Aralık 1997 tarihleri arasında böbrek transplantasyonu yapılmış, anti-CMV IgG'si pozitif 48 alıcıya, transplantasyondan sonra CMV hastalığı profilaksisi için, alıcılar rastgele seçilerek CMV hiperimmün globülini (CMV HIg) (n=23) ile asiklovir profilaksisi (n=25) verildi. Bu iki grup yaş, immünoşüpresif rejim, akut rejeksiyon, siklosporin A toksisitesi, ateş, lökopeni, CMV dışı akciğer infeksiyonu, erken greft ve hasta kaybı, anti-CMV IgM serokonversiyonu, CMV hastalığı ve tedavi maliyeti açısından karşılaştırıldı. İstatistik yöntemleri olarak Student t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ateş (p=0.6), lökopeni (p=0.3) ve ELISA ile gösterilen CMV IgM serokonversiyonu (p=0.8) iki grupta farklı değilken; siklosporin A toksisitesi asiklovir grubunda daha fazla (p=0.04) bulundu. Alıcıların hiçbirinde CMV hastalığının klinik bulguları ortaya çıkmadı. CMV HIg'nun toplam tedavi gideri, asiklovirin yaklaşık yedi katı olarak saptandı (p=0.001). Sonuç olarak, CMV HIg ile asiklovir profilaksisinin etkinlik yönünden birbirinden farklı olmadığı kanısına varıldı. Anti-CMV IgG antikoru olan alıcılarda CMV HIg kullanılmasının transplantasyon maliyetini artırdığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: Böbrek transplantasyonu, sitomegalovirus, asiklovir, profilaksi.

Summary: Comparative cost-effectiveness of two different regimens for CMV disease prophylaxis in anti-CMV IgG-positive recipients of kidney transplants. In this study, between January 1993-December 1997 two different prophylactic regimens for CMV disease in 48 anti-CMV IgG-positive recipients of kidney transplants were evaluated. CMV hyperimmune globulin (CMV HIg) and acyclovir were given to the 23 and 25 recipients, respectively. These recipients were selected for each group randomly. Two groups were compared in terms of age, immunosuppressive regimen, fever episodes, leukopenia, acute rejection attacks, cyclosporin A toxicity, lung infections with etiology other than CMV, early loss of allografts and mortality of patients, anti-CMV IgM seroconversion, CMV disease and cost of prophylaxis. Student's t test and Mann-Whitney U test were used for statistical analysis. The fever episodes (p=0.6), leukopenia (p=0.3) and anti-CMV IgM seroconversion (determined by ELISA) (p=0.8) were not found different between two groups. More cyclosporin A toxicity was seen in acyclovir group (p=0.04). CMV disease was not seen in both groups. The cost of CMV HIg was seven-fold higher than acyclovir. In conclusion, acyclovir should be chosen for CMV prophylaxis in anti-CMV IgG-positive recipients because it is more cost-effective.

Key Words: Renal transplantation, cytomegalovirus, acyclovir, prophylaxis.

Giriş

Çift sarmal bir DNA virusu olan sitomegalovirus (CMV), tüm herpesviruslar gibi infekte ettiği dokuda uzun süre sessiz kalabilir. Endotel ve çevresel lökositlere yerleşen virus, reaktivasyon özelliğine sahiptir ve CMV infeksiyonu farklı klinik tablolar gösterebilir (1).

(1) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

(2) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

(3) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

XV. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi (4-9 Ekim 1998, İzmir)'nde bildirilmiştir.

Solid organ ve kemik transplantasyonundan sonra hem birincil hem de ikincil infeksiyon yapabilen bu virus, organ rejeksiyonuna ve fırsatçı infeksiyonlara da neden olur. CMV, interlökin-1 yapımını azaltması yanında, T lenfositlerinde CD4/CD8 oranını tersine çevirerek fırsatçı infeksiyonlara eğilimi artırır; ayrıca insan lökosit antijenlerinin DR lokusunun β zinciri ile çapraz reaksiyon veren bir antijeni olduğundan rejeksiyon riskini de artırır (1-4). CMV infeksiyonu böbrek transplant alıcılarında % 48-100 arasında görülürken, transplantasyonunun özellikle ilk dört ayında aktif CMV infeksiyonuna (CMV hastalığı) ortalama % 30 civarında rastlanır ve alıcıların ölümlerinin yaklaşık % 2'sinden sorumludur (1,2,5).

Transplantasyondan sonra CMV infeksiyonu ve hastalığı için uygulanacak profilaksinin yöntemi, alıcı ve vericinin

Tablo 1. Grupların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=25)	p Değeri
Ortalama yaş	26.8±8	30±8	0.12
Kadın /erkek	4/19	9/17	
CsA+Pred	2	4	
CsA+Pred+Aza	21 (%91)	21 (%84)	0.7
OKT3	1	2	0.6
Akut rejeksiyon	11 (% 48)	13 (% 52)	0.7
Siklosporin toksisitesi	0	7 (%28)	0.04
Ateş*	7 (% 30)	8 (% 32)	0.6
Lökopeni	1	0	0.3
Akciğer enfeksiyonu**	2	3	0.7
Erken greft kaybı	1	2	0.6
Erken hasta kaybı	0	1	0.3

*Herhangi bir nedene bağlı
**CMV dışı
CsA: Siklosporin A; Pred: Metilprednizolon; Aza: Azatiyoprin;
OKT3: Monoklonal anti-CD3 antikor

önceden CMV ile karşılaşmış karşılaşmadıklarına göre değişir (5-10). Bu enfeksiyonda hücrel bağışıklık önemli rol oynamakta birlikte bağışıklığı baskılanmış popülasyondaki enfeksiyonun kontrolünde CMV'ye karşı antikorların da etkisi olur (1,2,11). Alıcı CMV antikor taşıyorsa, buna karşılık vericide anti-CMV IgG antikor varsa, bu alıcıda transplantasyondan sonra % 60-88 oranında vericiden geçen veya nozokomiyal olarak bulaşan birincil CMV enfeksiyonu ve % 30-40 oranında CMV hastalığı gelişir. Alıcıda anti-CMV IgG antikor pozitif ise transplantasyondan sonra ikincil CMV enfeksiyonu olasılığı vardır. Bu ya CMV'nin aktifleşmesi (reaktivasyon) ya da vericiden geçen yeni virusla enfeksiyon (% 70) (reinfeksiyon) şeklinde olur. İkincil CMV enfeksiyonları silik geçebilirse de, birincil enfeksiyonlar bu hastalarda yaygın ve öldürücü olabilir. Antikoru olmayan alıcılarda, profilaksi için transplantasyondan önce aşılama (1,2) veya transplantasyondan sonra hiperimmün globülinle pasif bağışıklama seçilirken, antikorlu olan alıcılarda asiklovir ve/veya pasif bağışıklama kullanılır (5-10).

Bu çalışmada 1993-1997 yılları arasında ünitemizde anti-CMV IgG antikor pozitif canlı vericiden böbrek transplantasyonu yapılmış, siklosporin A ve metilprednizolon içeren ikili veya bu ilaçlara ek olarak azatiyoprin de verilen üçlü immünosüpresif tedavi alan, CMV IgG antikor pozitif alıcılarda, CMV profilaksisi için kullanılan iki ayrı şema, maliyet etkinlikleri açısından açık bir çalışma ile karşılaştırıldı.

Yöntemler

1993-1997 yılları arasında, operasyondan önce anti-CMV IgG antikor pozitif olan canlı vericiden böbrek nakli yapılan anti-CMV IgG antikor pozitif 48 olguya, iki ayrı CMV hastalığı profilaksisi şeması açık bir çalışma ile uygulandı. Hastalara rastgele dağılımla seçilerek profilaksi verildi. Grup 1'deki 23 alıcıya CMV hiperimmün globülini (Cytotec® flakon 100 mg/50 ml, Biotest, Almanya) ilk 72 saat içinde 150

mg/kg; 2., 4., 6., 8.haftalarda 100 mg/kg; 10., 12., 16. haftalarda 50 mg/kg intravenöz olarak bir saatten uzun yavaş infüzyonla uygulandı (8). Grup 2'deki 25 alıcıya ise transplantasyonun ilk 24 saatinde başlamak üzere, on iki hafta boyunca, 1200 -3200 mg/gün oral asiklovir (Zovirax® 200 mg tablet, GlaxoWellcome) profilaksisi uygulandı (9). CMV hastalığının mortalitesinin yüksek olması, seçilen alıcıların CMV hastalığı yönünden risk altında olması ve transplantasyonun canlı vericilerden yapılması nedeniyle plasebo kullanımı tercih edilmedi.

Alıcıların CMV hastalığı açısından takibi, transplantasyondan sonraki 120 gün süresince yapıldı. Transplantasyondan sonraki 15., 30., 45., 60., 90. günlerde alıcıların serumlarında ELISA ile anti-CMV IgM ve IgG antikorları (Gull Laboratories, product no. CME 150) tayin edildi. Anti-CMV antikor için kan örneği immün globülin tedavisi uygulanmadan önce alındı. ELISA ile anti-CMV IgM pozitif bulunanların periferik lökositlerinde immünofluoresans yöntemi ile özgül CMV antijenleri de araştırıldı.

CMV hastalığına özgü olabilecek ateş (> 38°C), pnömoni, karaciğer enzimlerinde yükselme, lökopeni gibi başka etkene bağlanmayan klinik bulguların saptanması ve/veya CMV retinitisi, çevresel lökositlerde CMV antijeni saptanması CMV hastalığı lehine kabul edildi. Alıcıların immünosüpresif tedavileri, akut rejeksiyon atakları, ilaç uygulanması sırasında saptanan yan etkiler, siklosporin A toksisitesi, erken greft ve hasta kayıpları, alıcıda ilk dört aydaki akciğer enfeksiyonları kaydedildi.

Siklosporin A, plazma veya tam kan düzeyi RIA yöntemi ile tayin edildi. Siklosporin A toksisitesi tanısı, tam kan veya plazma düzeyinin normalin üstünde olması ve buna eşlik eden serum kreatinin düzeyinde artma veya serum kreatinin düzeyinde siklosporin A dozunun azaltılmasını izleyen düşme ile konuldu.

CMV hiperimmün globülininin bir flakonu 1000 US \$ olarak hesaplandı. Asiklovir için orijinal hazır ticari ürün olan ve bir kutusunda 25 tablet bulunan Zovirax® 200 mg ise 18 US \$ idi.

İstatistiksel değerlendirme için Student t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Sonuçlar

Gruplar arasında yaş (p=0.12), cinsiyet dağılımı (p=0.16) ve immünosüpresif şema (p=0.7) açısından farklılık yoktu. Akut rejeksiyon sıklığı (p=0.07), ilk üç aydaki erken hasta (p=0.3) ve greft kaybı (p=0.6) her iki grupta benzerdi. Grup 1'de siklosporin A toksisitesi hiç gelişmezken, asiklovir alan Grup 2'de % 28 (p=0.04) oranında gelişti.

Ateş bulgusuna sık rastlanmasına rağmen, iki grupta da transplantasyondan sonra CMV reaktivasyonu veya hastalığı saptanmadı. Antikor kullanılmasıyla asiklovir tedavisi arasında ELISA ile gösterilen anti-CMV IgM serokonversiyonu açısından fark yoktu (p=0.86). Bu alıcılarda, çevresel lökositlerde CMV antijeni bulunamadı. CMV dışı akciğer enfeksiyonu iki grupta yakın sıklıkta gelişirken, mantar enfeksiyonu saptanmadı.

Tablo 2. Profilaksi Şemalarının Maliyet Etkinlik Açısından Karşılaştırması

Parametreler	Grup 1	Grup 2	p Değeri
Anti-CMV IgM serokonversiyonu	4	3	0.86
Özgül CMV antijeni saptanması	0	0	
CMV hastalığı klinik tablosu	0	0	
Toplam ilaç tutarı (US \$)	244 100	35 705	0.001

Grupların genel özellikleri ve sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Toplam CMV hiperimmün globülin tedavisinin, transplantasyon maliyetini asiklovire göre yedi kat artırdığı bulundu.

Profilaksi şemalarının maliyet etkinliklerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

İrdeleme

Böbrek transplantasyonundan sonra CMV enfeksiyonu ve hastalığı için profilaksi yapılması transplantasyon ünitelerinin çoğunda tercih edilmektedir (5-10,12). Anti-CMV IgG antikorunun olmayan alıcılarda asiklovir profilaksisi, Balfour ve arkadaşları (9)'nın yaptığı bir çalışma dışında, birçok çalışmada yetersiz bulunmuştur (6-8).

CMV'nin reaktivasyon ve reinfeksiyonunun saptanması için farklı mikrobiyolojik yöntemler vardır (1,2,11). Lökositlerde özgül antijenlerin tanınması oldukça duyarlı bir yöntemdir (1). PCR ile CMV DNA'sının araştırılmasının duyarlılığı fazladır ve negatif olduğunda CMV enfeksiyonu tanısından uzaklaştırır (6). Olgularımızda, PCR ile CMV DNA'sı tayin edilmemesine rağmen, klinik özelliklerin ve çevresel lökositlerde özgül antijenlerin bulunmaması, CMV hastalığının olmadığını destekler yöndedir. Olgularımızdaki olası CMV reaktivasyonu veya reaktivasyonu saptanamamış olsa bile, klinik bulguların yokluğu her iki profilaksi şemasının etkinliğinin aynı olduğunu ortaya koymaktadır. Nicol ve arkadaşları (8), anti-CMV IgG'si pozitif alıcı ve vericilerde, CMV HIg ve asiklovirin beraber kullanıldığı profilaksi şemasıyla % 10 oranında CMV hastalığı geliştiğini göstermiştir. Bu nedenle, CMV hastalığının olgularımızda gelişmediğini öne sürmek oldukça zordur. Bu durumu, ikincil enfeksiyonların genelde silik geçmesine ve mikrobiyolojik yöntemlerin yeterli kullanılmamasına bağlamak uygun olur.

Akut rejeksiyon sıklığı iki grupta farklı bulunmadı. Ancak asiklovir kullananlarda, siklosporin A'nın böbrek toksisitesi daha sık görüldü. Asiklovir, siklosporin A'nın kan düzeyini değiştirmeden böbrek toksisitesini artırır. Çoğu kez rejeksiyondan ayrılması güç olan bu klinik tablo, hem morbiditeyi artırmakta; hem de ayırıcı tanı yönelik girişimler nedeniyle, tedavi maliyetini yükseltmektedir. Siklosporin A'nın böbrek toksisitesinin erken dönemde kalıcı greft zedelenmesine neden olmadığı kabul edilir (13).

İlaç masrafı açısından karşılaştırıldıklarında ise toplam hiperimmün globülinin maliyeti asiklovirinkinin yaklaşık yedi katıdır. Antikoru olmayan hastalarda, asiklovirin koruyuculuğu kanıtlanmadığından, CMV HIg kullanılması zorunlu görülür. Oysa, antikoru olan alıcılarımızda CMV HIg asiklovire üstün bulunmamıştır.

Transplantasyonlu olgularda ağır rejeksiyon ataklarında kullanılan antilenfositik globülinler, CMV aktifleşmesine ve ağır gidişli CMV hastalığına neden olmaktadır. CMV hastalığı riskinin en çok olduğu dönem, rejeksiyon riskinin de en çok olduğu dönemdir. Bu nedenle, profilaksi yapılması, hasta ve allogreft sağkalımını artıracaktır. Plasebo kontrollü çalışmalarda, profilaksi yapılmayan hastalarda CMV hastalığı yapılanlardan siktir (6-10). Ayrıca, Mc Carthy ve arkadaşları (12)'nin çalışmasında, öldürücü seyrebilen CMV hastalığında yoğun bakım tedavisinin sıklıkla gerekli olduğu ve bu durumun transplantasyon maliyetini 2.9 kat artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, böbrek transplantasyonunda CMV enfeksiyonu ve hastalığı profilaksisinde anti-CMV IgG antikoru olan alıcılarda asiklovir kullanımının maliyet yönünden daha uygun, etkinlik açısından ise CMV hiperimmün globülininkinden farklı olmadığına karar verilmiştir.

Kaynaklar

1. Snyder DR, Rubin RH, Werner BG. New developments in cytomegalovirus prevention and management. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:217-28
2. Cohen J, Hopkin J, Kurtz. Infectious complications after renal transplantation. In: Morris PJ, ed. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. Fourth ed. Philadelphia: Saunders, 1994: 364-86
3. Pouteil-Noble C, Ecochard R, Landrison G. Cytomegalovirus infection. An etiological factor for rejection. *Transplantation* 1993; 55:851-7
4. Burns KD, Johnson-Whittaker L, Couture RA, Eidus L, Garber G. Successful treatment of renal allograft rejection in the presence of cytomegalovirus disease. *Am J Nephrol* 1990;10:162-6
5. Davis LC. The prevention of cytomegalovirus disease in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1990; 16(3): 175-188.
6. Kletzmayer J, Kutzmann H, Popow-Kraupp T, Kovarik J, Klausner R. Impact of high dose oral acyclovir prophylaxis on cytomegalovirus (CMV) disease in CMV high-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:325-30
7. Dunn DL, Gillingham KJ, Kramer MA, et al. A prospective randomized study of acyclovir versus ganciclovir plus human immunoglobulin prophylaxis of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Transplantation* 1994, 57:876-84
8. Nicol DL, MacDonald AS, Belitsky P, et al. Reduction by combination prophylactic therapy with CMV hyperimmune globulin and acyclovir of the risk primary CMV disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55:841-6
9. Balfour HH, Chace BA, Stapleton JT, Simmons RL, Fyrd DS. A randomized, placebo-controlled trial of dose oral acyclovir for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 1989; 320: 1381-7
10. Snyderman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B, et al. Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus (CMV) disease in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 1987; 317:1049-54
11. Peiris JSM, Taylor CE, Main J, Graham K, Madeley CR. Diagnosis of cytomegalovirus (CMV) disease in renal allograft recipients: the role of semiquantitative polymerase chain reaction (PCR). *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1198-1205.
12. McCarthy JM, Karim MA, Kreuger H, Keown PA. The cost impact of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55:1277-82
13. Sayegh HM, Carpenter CB. Renal transplantation. *Med Clin North Am* 1996; 16:243-64