

Prevenција citomegalovirusne infekcije nakon transplantacije bubrega

Prevention of cytomegalovirus infection after kidney transplantation

Ivana Mikolašević^{1*}, Vojko Mavrinac², Marina Colić¹, Ksenija Jozić¹, Sanjin Rački¹,
Dragana Krbavac¹, Vesna Babić¹, Lidija Orlić¹

Sažetak. Uvod: Prema važećem preporukama opća profilaksa citomegalovirusne (CMV) infekcije uputna je kod pacijenata kojima je transplantiran bubreg. Cilj naše studije bio je analizirati učestalost CMV viremije/bolesti kod pacijenata koji su primili CMV profilaksu u odnosu na pacijente koji nisu primili CMV profilaksu. **Ispitanici i metode:** Retrospektivnom analizom analizirali smo 521 pacijenta prosječne životne dobi $48,9 \pm 13,6$ godina u razdoblju od 1. 1. 1990. do 31. 12. 2014. Od 521 analiziranog pacijenta, 426 pacijenata nije primilo CMV profilaksu, a 95 pacijenata primilo je CMV profilaksu peroralnim valganciklovrom tijekom tri do šest mjeseci nakon transplantacije. **Rezultati:** Pacijenti koji su primili CMV profilaksu imali su značajno nižu učestalost CMV bolesti u usporedbi s pacijentima koji nisu primili profilaksu (2,1 % vs. 8,7 %; $P = 0,046$). Pacijenti koji su primili CMV profilaksu imali su nižu učestalost CMV viremije u odnosu na pacijente koji nisu primili CMV profilaksu, ali ova razlika nije bila statistički značajna (3,2 % vs. 9,4 %; $P = 0,073$). Pacijenti koji su primili CMV profilaksu imali su niže vrijednosti kreatinina nakon prve postoperativne godine, ali niti ova razlika nije bila statistički značajna ($131,1 \pm 66,4$ vs. $145,6 \pm 88,5$; $P = 0,173$). Veći udio pacijenata koji nisu primili CMV profilaksu izgubio je bubrežni transplantat nakon prve godine poslije transplantacije u odnosu na udio pacijenata koji je primio CMV profilaksu, ali ta razlika također nije bila statistički značajna. U skupini pacijenata koja je primila profilaksu najčešći razlozi za gubitak transplantata bili su krize odbacivanja i kirurške komplikacije, a u skupini pacijenata koja nije primila profilaksu najčešći uzroci bili su kronična nefropatija transplantata i kirurške komplikacije. **Zaključak:** Profilaktička primjena valganciklovira učinkovita je u prevenciji CMV infekcije nakon transplantacije bubrega.

Ključne riječi: citomegalovirusna infekcija; profilaksa; transplantacija

Abstract. Introduction: According to the current guidelines prophylactic treatment for Cytomegalovirus (CMV) is recommended in solid organ transplantation. We were interested to explore the prevalence of CMV viremia/disease due to use of prophylactic treatment in our renal transplant recipients (RTRs). **Patients and methods:** We retrospectively examined the 24-year (from 01.01.1990 to 31.12.2014) data of 521 RTRs mean age 48.9 ± 13.6 years. 95 RTRs were received prophylaxis for CMV and 426 patients didn't receive prophylactic treatment. **Results:** Prophylactic treatment significantly reduced the incidence of CMV disease during the first-year after transplantation (2.1 % vs. 8.7 %; $P = 0.046$). Although the prevalence of CMV viremia was higher in the group of patients that didn't receive prophylaxis, that difference was not statistically significant (3.2 % vs. 9.4 %; $P = 0.073$). The mean values of serum creatinine didn't show any significant differences after one-year of follow-up between the RTRs who received prophylaxis in comparison to the patients that didn't receive prophylactic treatment (131.1 ± 66.4 vs. 145.6 ± 88.5 ; $P = 0.173$). Although the loss of renal allograft was higher in the group of patients that didn't receive prophylactic treatment, that difference was not statistically significant. In the group of patients who received prophylaxis the main reasons for graft loss were an acute rejection and surgical complications, while surgical complications and chronic allograft nephropathy were the most common reasons for graft loss in the second group of RTRs. **Conclusion:** Prophylactic treatment with valganciclovir for CMV is an effective way to prevent CMV disease after renal transplantation.

Key words: cytomegalovirus infection; prophylaxis; transplantation

¹Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, KBC Rijeka, Rijeka

²Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka, Rijeka

***Adresa za dopisivanje:**

Dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.
Zavod za nefrologiju, dijalizu i
transplantaciju bubrega
Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: ivana.mikolasevic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Uspješna transplantacija metoda je izbora u liječenju pacijenata koji se nalaze u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti, odnosno terminalne bolesti (akutne ili kronične) jetre, srca ili pluća¹. Unatoč napretku moderne medicine, infekcije nakon transplantacije solidnih organa i dalje predstavljaju značajan problem liječnicima koji se bave transplantacijskom medicinom. Infekcije nakon transplantacije posljedica su nespecifičnog

Infekcija citomegalovirusnom (CMV) infekcijom jedna je od najčešćih i najznačajnijih oportunističkih infekcija kod primatelja solidnih organa. Simptomatska CMV infekcija pojavljuje se u 20 do 60 % pacijenata kojima je transplantiran solidni organ i značajan je uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta u ovoj populaciji pacijenata.

imunosupresivnog liječenja i značajan uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta u primatelja bubrežnog transplantata². Primjena imunosupresivnih lijekova nakon transplantacije solidnih organa povećava rizik razvoja oportunističkih infekcija u ovoj populaciji pacijenata. Infekcija s citomegalovirusnom (CMV) infekcijom jedna je od najčešćih i najznačajnijih oportunističkih infekcija kod primatelja solidnih organa. Simptomatska CMV infekcija pojavljuje se u 20 do 60 % pacijenata kojima je transplantiran solidni organ i značajan je uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta u ovoj populaciji pacijenata³. CMV pripada skupini *Herpesviridae*. U pogledu CMV infekcije razlikujemo primarnu infekciju, reaktivaciju ili sekundarnu infekciju i reinfekciju. Većina osoba zarazi se ovim virusom tijekom života, a prema podacima iz literature seropozitivitet kreće se od 40 % do > 90 % diljem svijeta^{3,4}. Kao posljedica primarne infekcije CMV ostaje u pojedinim tipovima stanica doživotno, uzrokujući latentnu infekciju, ali ne uzrokuje bolest u imunokompetentnih osoba. Kod pacijenata koji su imunokompromitirani može doći do reaktivacije endogenog, latentnog virusa (u osobe koja je seropozitivna), kao što je to slučaj kod pacijenata kojima je transplantiran bubreg (a i kod nositelja drugih solidnih

organa). Navedeno vodi k razvoju sekundarne infekcije⁴. Primarna infekcija može se razviti i u primatelja bubrežnog transplantata koji je seronegativan, a koji primi organ seropozitivnog darivatelja. Superinfekcija ili reinfekcija označava reinfekciju seropozitivne osobe novim sojem CMV-a. Najveći rizik razvoja simptomatske infekcije imaju seronegativni primatelji koji prime organ seropozitivnog darivatelja. U navedenom slučaju učestalost CMV infekcije (bez profilaktičke primjene antivirusnih lijekova) je od 65 % do 88 %, od čega će 48 – 60 % primatelja razviti CMV bolest. Infekcija CMV-om većinom nastaje nakon prvog mjeseca od transplantacije (najčešće od 30 do 50 dana nakon transplantacije), a rizik za razvoj simptomatske infekcije, tj. CMV bolesti raste s intenzitetom primijenjene imunosupresivne terapije^{2,3}. Dijagnoza CMV infekcije može se postaviti temeljem određivanja pp65 antigena u limfocitima periferne krvi, određivanjem CMV deoksiribonukleinske kiseline u krvi reakcijom lančane polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*; PCR) te kulturom tkiva.

Učinci CMV infekcije u imunokompromitirane osobe mogu biti direktni i indirektni. Direktni učinci imaju značajno teži klinički tijek, a posljedica su neposrednog djelovanja virusa; invazivna infekcija ili izražena viremija. CMV bolest može se manifestirati nespecifičnim simptomima povišene temperature, umora, leukopenije, atipične limfocitoze, trombocitopenije, do simptoma organa (gastrointestinalni simptomi, pneumonitis, retinitis, hepatitis, encefalitis). Indirektni učinci CMV infekcije mogu se pojaviti i u razdobljima asimptomatske viremije, a sastoje se od mogućeg poticanja akutne ili kronične krize odbacivanja i poticanja razvoja drugih oportunističkih infekcija. Isto tako, CMV je čimbenik rizika za razvoj limfoproliferativnih bolesti nakon transplantacije. U prevenciji CMV infekcije uobičajeno se primjenjuje opća profilaksa. Opća profilaksa sastoji se u primjeni antivirusnog lijeka (najčešće valganciklovir) primateljima bubrežnog transplantata u kojih je povećan rizik za CMV infekciju, najčešće tijekom 3 do 6 mjeseci. Smatra se da primjena opće profilakse smanjuje incidenciju CMV infekcije i kriza odbacivanja, te djeluje povoljno na preživljenje bubrežnog transplantata²⁻⁶.

Slijedom navedenog, cilj naše studije bio je analizirati učestalost CMV viremije/bolesti pacijenata koji su primili CMV profilaksu u odnosu na pacijente koji nisu primili CMV profilaksu. Zanimala nas je i razlika u funkciji bubrežnog transplantata nakon prve godine nakon transplantacije, uzroci gubitka bubrežnog transplantata i preživljenju nositelja bubrežnog transplantata s obzirom na status CMV profilakse.

METODE

U ispitivanju su sudjelovali pacijenti kojima je zbog završnog stadija kronične bubrežne bolesti transplantiran bubreg u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Retrospektivnom analizom analizirali smo 521 pacijenta u razdoblju od 1. 1. 1990. do 31. 12. 2014. (24 godine). Od 521 analiziranog pacijenta 426 pacijenata prosječne životne dobi $49 \pm 13,8$ godina nije primilo CMV profilaksu. S druge strane, 95 pacijenata prosječne životne dobi $55,8 \pm 11,8$ godina primilo je CMV profilaksu peroralnim antivirusnom lijekom (valganciklovir) tijekom tri do šest mjeseci nakon transplantacije. Temeljem nalaza seroloških pretraga (CMV IgG) u sklopu prijetransplantacijske obrade, profilaksa za CMV infekciju primijenjena je kod navedenih skupina pacijenata:

- Darivatelj (D) CMV IgG pozitivan (+) i primatelj (R) CMV IgG pozitivan (+)
- D+/R-
- D-/R+

CMV profilaksa započeta je najčešće unutar 72 h od operativnog zahvata i nastavljena tijekom 90 dana, osim u slučaju kada je darivatelj organa bio seropozitivan, a primatelj organa seronegativan, tada je CMV profilaksa primijenjena tijekom šest mjeseci. Doza valganciklovira korigirana je ovisno o funkciji bubrežnog transplantata. Podaci za svakog pacijenta prikupljeni su iz arhive medicinske dokumentacije. U našoj studiji nije bilo pacijenata kod kojih je učinjena preemtivna transplantacija bubrega. Svi analizirani pacijenti liječeni su hemodijalizom, peritonejskom dijalizom ili kombinacijom peritonejske i hemodijalize kao metodom nadomještanja bubrežne funkcije prije transplantacije. U svih pacijenata primijenjena je indukcijska terapija; antilimfocitna ili monoklonska protutijela (daclizumab ili basiliximab). Svi pacijenti primali

su najvećim dijelom trojnu imunosupresivnu terapiju (ciklosporin/mikofenolat – mofetil/glukokortikoid ili takrolimus/mikofenolat – mofetil/glukokortikoid ili azatioprin/ciklosporin/glukokortikoid). Dvadeset pacijenata u imunosupresivnoj terapiji održavanja nije imalo propisan kortikosteroid. Imunosupresivnu terapiju propisao je supspecijalist nefrolog.

CMV viremija definirana je pozitivnim nalazom PCR CMV DNA ili pozitivnim nalazom pp65 antigena bez simptoma organa. CMV bolest definira-

Na temelju našeg iskustva profilaktička primjena peroralnog valganciklovira učinkovita je u prevenciji CMV infekcije. Opća profilaksa CMV infekcije uputna je kod svih pacijenata kojima je transplantiran bubreg (osim u slučaju kada su i darivatelj i primatelj organa seronegativni), a u cilju smanjenja direktnih i indirektnih učinaka CMV infekcije.

na je pozitivnim nalazom PCR CMV DNA ili pozitivnim nalazom pp65 antigena uz prisutne simptome organskih sustava. Najčešće zahvaćeni organi CMV infekcijom nakon transplantacije bubrega su jetra (povišenje jetrenih parametara), probavni sustav (mučnina, povraćanje, proljevi, CMV-kolitis), bubrežni transplantat (povišenje parametara bubrežne funkcije), koštana srž (leukopenija, trombocitopenija, anemija), pluća (pneumonitis). U našoj analizi nismo imali pacijenata sa zahvaćanjem središnjeg živčanog sustava CMV infekcijom. Često su prisutni opći simptomi infekcije; povišena tjelesna temperatura, mialgije, anoreksija, opća slabost i umor.

Primarni cilj bio nam je utvrditi učestalost CMV bolesti i CMV viremije nositelja bubrežnog transplantata, a s obzirom na primijenjenu CMV profilaksu.

Sekundarni cilj nam je bio utvrditi utjecaj CMV profilakse na:

- funkciju bubrežnog transplantata nakon prve godine nakon transplantacije
- uzroke gubitka bubrežnog transplantata
- preživljenje nositelja bubrežnog transplantata.

S obzirom na to da se radi o retrospektivnoj studiji, odobrenje etičkog povjerenstva nije bilo potrebno.

Statistička obrada podataka

Podatci su statistički obrađeni primjenom deskriptivnih statističkih metoda (aritmetička sredina i standardna devijacija). Za kvantitativne podatke (dob, trajanje dijalize) ispitivali smo postoji li normalnost raspodjele pomoću Kolmogorov-Smirnovljevog testa. P vrijednost $> 0,05$ smatrana je normalnom raspodjelom. Kategorijske varijable ispitane su Chi-kvadrat testom. Testiranje važnosti razlika za dvije nezavisne skupine učinjeno je primjenom t -testa ili Mann-Whitneyjeva testa. Preživljene smo analizirali primjenom Kaplan-Meyerove analize. Statistički značajnom razlikom smatrana je vrijednost $P < 0,05$. Statistička je obrada izrađena primjenom statističkog programskog paketa MedCalc, inačica 10 (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

REZULTATI

U tablici 1 navedene su demografske i kliničke karakteristike naših pacijenata s obzirom na status CMV profilakse. Nije bilo statistički značajne razlike u spolu, osnovnoj bubrežnoj bolesti, trajanju

liječenja dijalizom prije transplantacije i HLA nepodudarnosti. S druge strane, pacijenti koji nisu primili CMV profilaksu bili su statistički značajno mlađi u usporedbi s pacijentima koji su primili CMV profilaksu ($49 \pm 13,8$ vs. $55,8 \pm 11,8$; $P < 0,001$). Dvadeset pacijenata (21,1 %) koji su primili CMV profilaksu bilo je liječeno peritonejskom dijalizom kao metodom nadomještanja bubrežne funkcije prije transplantacije, što je značajno više u odnosu na 26 pacijenata (6,1 %) koji nisu primili CMV profilaksu ($P = 0,008$). Pacijenti koji nisu imali CMV profilaksu kao dio imunosupresivne terapije održavanja češće su dobivali ciklosporin i azatioprin. S druge strane, pacijenti koji su primili CMV profilaksu češće su dobivali takrolimus i mikofenolat mofetil kao dio imunosupresivne terapije održavanja. Analizirali smo razliku u učestalosti CMV viremije i CMV bolesti tijekom prve postoperativne godine, a s obzirom na status CMV profilakse. Pacijenti koji su primili CMV profilaksu valganciklovirom imali su značajnu nižu učestalost CMV bolesti u usporedbi s pacijentima koji nisu primili profilaksu antivirusnim lijekom (2,1 % vs. 8,7 %; $P = 0,046$). Iako su

Tablica 1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika s obzirom na status CMV profilakse

Karakteristika	CMV profilaksa		P
	DA (n = 95)	NE (n = 426)	
Dob (godine) / $\bar{x} \pm SD$	55,8 \pm 11,8	49 \pm 13,8	< 0,001
Spol			
Muškarci, n (%)	60 (63,2)	251 (58,9)	0,507
Osnovna bubrežna bolest			
Nefroangioskleroza, n (%)	9 (9,5)	26 (6,1)	0,337
Dijabetička nefropatija, n (%)	8 (8,4)	30 (7)	0,803
Kronični glomerulonefritis, n (%)	27 (28,4)	151 (35,4)	0,235
Policistična bolest bubrega, n (%)	6 (6,3)	40 (9,4)	0,450
Kronični intersticijski nefritis, n (%)	13 (13,7)	34 (8)	0,119
Ostalo, n (%)	32 (33,7)	145 (34)	0,956
Trajanje liječenja dijalizom (mjeseci) / $\bar{x} \pm SD$	42,5 \pm 38,4	47,9 \pm 57,4	0,383
Metoda dijalize			
Hemodijaliza, n (%)	74 (77,9)	387 (90,8)	0,007
Peritonejska dijaliza, n (%)	20 (21,1)	26 (6,1)	0,008
Hemodijaliza + peritonejska dijaliza n (%)	1 (1,1)	13 (3,1)	0,460
HLA nepodudarnost / $\bar{x} \pm SD$			
A	1,1 \pm 0,5	1,1 \pm 0,5	0,674
B	1 \pm 0,5	1,1 \pm 0,5	0,250
DR	0,8 \pm 0,5	0,9 \pm 0,4	0,126

Tablica 2. Razlika u učestalosti CMV bolesti i CMV viremije u nositelja bubrežnog transplantata s obzirom na status CMV profilakse tijekom prve postoperativne godine (rezultati su prikazani s n (%)).

	CMV profilaksa		P
	DA (n = 95)	NE (n = 426)	
CMV bolest	2 (2,1)	37 (8,7)	0,046
CMV viremija	3 (3,2)	40 (9,4)	0,073

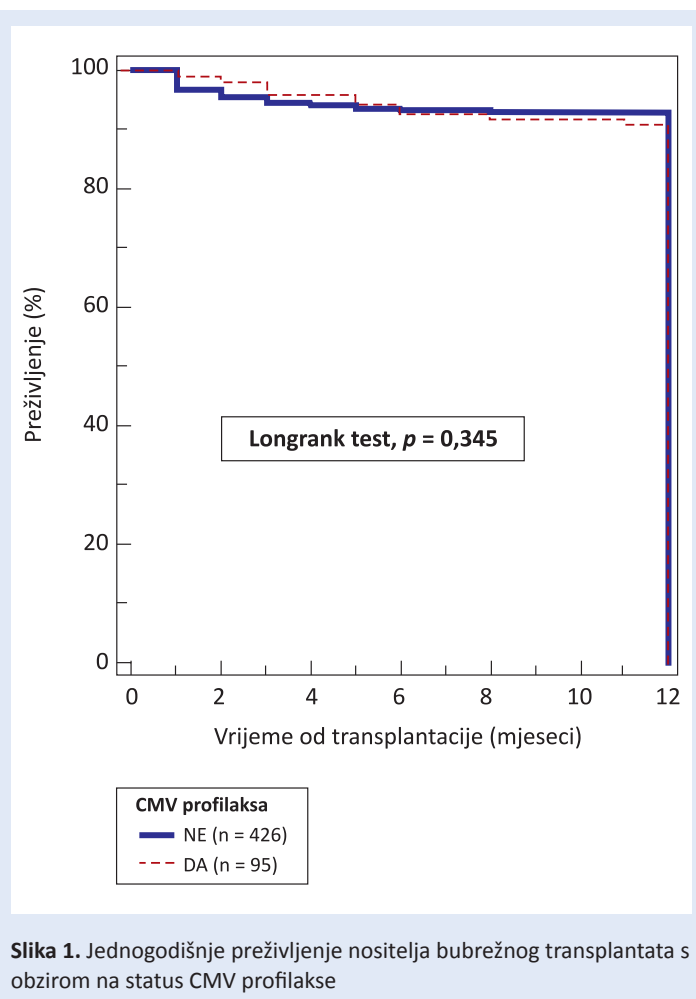
Tablica 3. Analiza funkcije bubrežnog transplantata nakon 12 mjeseci od transplantacije i analiza razlika učestalosti gubitka bubrežnog transplantata tijekom prvih 12 mjeseci praćenja s obzirom na status CMV profilakse

	CMV profilaksa		P
	DA (n = 95)	NE (n = 426)	
Kreatinin nakon 12 mjeseci od transplantacije ($\mu\text{mol/L}$) / $\bar{x} \pm \text{SD}$	131,1 \pm 66,4	145,6 \pm 88,5	0,173
Gubitak bubrežnog transplantata tijekom prvih 12 mjeseci nakon transplantacije / n (%)	6 (6,3)	58 (13,6)	0,073

pacijenti koji su primali CMV profilaksu imali nižu učestalost CMV viremije u odnosu na pacijente koji nisu primali CMV profilaksu, ova razlika nije bila statistički značajna (3,2 % vs. 9,4 %; $P = 0,073$), tablica 2.

Pacijenti koji su primili CMV profilaksu imali su niže vrijednosti serumskog kreatinina nakon prve postoperativne godine, ali ova razlika nije bila statistički značajna (131,1 \pm 66,4 vs. 145,6 \pm 88,5; $P = 0,173$). Veći udio pacijenata koji nisu primili CMV profilaksu izgubio je bubrežni transplantat nakon prve godine poslije transplantacije u odnosu na udio pacijenata koji je primio CMV profilaksu, ali niti ova razlika nije bila statistički značajna (58 vs. 6; $P = 0,073$), tablica 3.

Analizirajući najčešće uzroke gubitka bubrežnog transplantata u skupini pacijenata koji nisu primili CMV profilaksu nakon prve postoperativne godine, uvidjeli smo da su najčešći razlozi za gubitak transplantata bile krize odbacivanja 27 (46,6 %) i kronična nefropatija bubrežnog transplantata 20 (34,5 %). U skupini pacijenata koji su primili CMV profilaksu najčešći razlog za gubitak bubrežnog transplantata nakon prve postoperativne godine bile su rane kirurške komplikacije u tri pacijenta i kronična nefropatija bubrežnog transplantata u dva pacijenta.

**Slika 1.** Jednogodišnje preživljenje nositelja bubrežnog transplantata s obzirom na status CMV profilakse

Nije bilo statistički značajne razlike u jednogodišnjem preživljenju između pacijenata koji su primali CMV profilaksu i onih pacijenata koji nisu primali CMV profilaksu (Longrank test, $P = 0,345$), slika 1.

RASPRAVA

U navedenoj studiji prikazali smo naša iskustva s profilaktičkom primjenom valganciklovira u prevenciji CMV infekcije nakon transplantacije bubrega. Tijekom posljednjih pet godina u našem Centru (KBC Rijeka) uobičajeno se primjenjuje opća profilaksa CMV infekcije valganciklovirom kod pacijenata kojima je transplantiran bubreg. Pacijenti koji nisu primili CMV profilaksu kao dio imunosupresivne terapije održavanja češće su dobivali ciklosporin i azatioprin. S druge strane, pacijenti koji su primali CMV profilaksu češće su dobivali takrolimus i mikofenolat mofetil kao dio imunosupresivne terapije održavanja. Navedeno je posljedica gore navedenog opažanja da se valganciklovir počeo davati kao profilaktička terapija CMV infekcije u našem Centru tijekom posljednjih pet godina. U navedenom periodu takrolimus i mikofenolat mofetil primjenjuju se također u najvećeg dijela pacijenata kojima se transplantira bubreg, a kao dio imunosupresivne terapije održavanja.

Valganciklovir je L-valil ester (predlijek) ganciklovira. Nakon peroralne primjene crijevne i jetrene esteraze većinu valganciklovira brzo metaboliziraju u ganciklovir. Bioraspoloživost valganciklovira nakon primjene jedne doze od 900 mg iznosi otprilike 60 %, u usporedbi s bioraspoloživosti nakon peroralne primjene 1000 mg ganciklovira (u obliku kapsula), koja iznosi otprilike 6 %. Zbog navedenih svojstava, a prema dostupnoj literaturi, valganciklovir je učinkovitiji u supresiji CMV infekcije u odnosu na peroralni ganciklovir⁴.

U prevenciji CMV infekcije koristi se opća profilaksa ili preemtivno liječenje. Opća profilaksa podrazumijeva primjenu antivirusnog lijeka kod svih nositelja bubrežnog transplantata, tijekom perioda od tri do šest mjeseci (osim u slučaju kada su i darivatelj i primatelj organa seronegativni). Preemtivno liječenje uključuje učestalo određivanje biljega CMV infekcije radi ranog otkrivanja replikacije virusa i uvođenja antivirusnog

liječenja². Iako većina autora prednost daje općoj profilaksi, nedavno publicirana metaanaliza koja je obuhvatila 15 studija (1098 pacijenata) govori u prilog tome da su istraživanja koja su uspoređivala primjenu opće i preemtivne profilakse vrlo heterogena, stoga navedena studija nije dala prednost općoj profilaksi⁷.

CMV infekcija je jedna od najčešćih infekcija koja je povezana s transplantacijom kako bubrega, tako i drugih solidnih organa. Može uzrokovati razvoj CMV pneumonitisa, hepatitisa, encefalitisa, gastrointestinalnih poremećaja (najčešće dijareja s mogućim razvojem CMV kolitisa), kao i druge kliničke manifestacije poput febriliteta i neutropenije. Najčešće se pojavljuje tijekom prva tri mjeseca od transplantacije, kada je transplantirani pacijent pod intenzivnom imunosupresivnom terapijom. U našem istraživanju analizirali smo učestalost CMV infekcije i CMV bolesti u prvoj godini nakon transplantacije. Naši nositelji bubrežnog transplantata koji su primali CMV profilaksu imali su značajnu nižu učestalost CMV bolesti u usporedbi s pacijentima koji nisu primali profilaksu. Iako su pacijenti koji su primali CMV profilaksu imali nižu učestalost CMV viremije u odnosu na pacijente koji nisu primali CMV profilaksu, ova razlika nije bila statistički značajna. Slični rezultati objavljeni su i u drugim istraživanjima^{6,8-12}.

Osim direktnih kliničkih manifestacije, CMV infekcija povezana je i s nizom indirektnih imunomodulatornih učinaka, zbog čega se povezuje s većom incidencijom kriza odbacivanja, te s disfunkcijom bubrežnog transplantata⁶. U našoj analizi, iako su pacijenti koji su primali CMV profilaksu imali niže vrijednosti serumskog kreatinina nakon prve postoperativne godine, ta razlika nije bila statistički značajna. S druge strane, veći udio pacijenata koji nisu primali CMV profilaksu izgubio je bubrežni transplantat nakon prve godine poslije transplantacije u odnosu na udio pacijenata koji je primio CMV profilaksu, ali ni ta razlika nije bila statistički značajna. Pretpostavljamo da bi s povećanjem broja pacijenata ova razlika bila statistički značajna. U prilog tome da je profilaktička primjena valganciklovira učinkovita u prevenciji indirektnih učinaka CMV infekcije govore i rezultati naše studije. Naime, u našoj analizi najčešći razlozi za gubitak transplantata u skupini pacije-

nata koja nije primila profilaktički valganciklovir bile se krize odbacivanja i kronična nefropatija bubrežnog transplantata. S druge strane, u skupini pacijenata koji su primili CMV profilaksu najčešći razlog za gubitak bubrežnog transplantata nakon prve postoperativne godine bile su rane kirurške komplikacije u tri pacijenta i kronična nefropatija bubrežnog transplantata u dva pacijenta.

ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata dobivenih našim ispitivanjem profilaktička primjena peroralnog valganciklovira učinkovita je u prevenciji CMV infekcije. Opća profilaksa CMV infekcije uputna je kod svih pacijenata kojima je transplantiran bubreg (osim u slučaju kada su i darivatelj i primatelj organa seronegativni), a u cilju smanjenja direktnih i indirektnih učinaka CMV infekcije.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Mikolašević I, Lukenda V, Sladoje-Martinović B, Zaputović L, Bulat-Kardum LJ, Štimac D et al. Metaboličke komplikacije nakon transplantacije solidnih organa. *Medicina fluminensis* 2014;50:61-6.
2. Živčić-Čosić S, Trobonjača Z, Sladoje-Martinović B, Orlić L. Komplikacije nakon presađivanja bubrega. *Medicina fluminensis* 2010;46:434-47.
3. Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V. Viral infection in renal transplant recipients. *Scientific World Journal* 2012;2012:820621.
4. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *JASN* 2001;12:848-55.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):44-8.
6. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B et al. 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.
7. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD005133.
8. Lapidus-Krol E, Shapiro R, Amir J, Davidovits M, Steinberg R, Mor E et al. The efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir in the prevention of symptomatic CMV infection in children after solid organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2010;14:753-60.
9. Gabardi S, Magee CC, Baroletti SA, Powelson JA, Cina JL, Chandraker AK. Efficacy and safety of low-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a single-center, retrospective analysis. *Pharmacotherapy* 2004;24:1323-30.
10. Taber DJ, Ashcraft E, Baillie GM, Berkman S, Rogers J, Baliga PK et al. Valganciclovir prophylaxis in patients at high risk for the development of cytomegalovirus disease. *Transpl Infect Dis* 2004;6:101-9.
11. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation* 2012;15:61-8.
12. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD003774