



Böbrek Naklinde Sitomegalovirüs Enfeksiyonu için Düşük Doz Valgansiklovir Profilaksisinin Etkinliği

Efficacy of Low Dose Valganciclovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplantation

Ümit Özçelik, Nadir Alpay*, Eryiğit Eren**, Bora Uslu***, Ahmet Cem Yardımcı****

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

***İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye*

****İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

*****İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

Öz

Abstract

Amaç: Valgansiklovir böbrek nakli hastalarında Sitomegalovirüs (CMV) profilaksisi için tercih edilen ilaçtır. Standart dozun (900 mg/gün) böbrek fonksiyonlarına olan olumsuz etkisi ve lökopeni yan etkisi nedeniyle düşük doz (450 mg/gün) Valgansiklovir kullanımını giderek yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmada düşük doz Valgansiklovir etkinliği ile ilişkili sonuçlarımızı sunduk.

Yöntemler: 01 Aralık 2017 ile 01 Eylül 2018 tarihleri arasında İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi ve İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastaneleri'nde yapılmış olan böbrek nakli hastaları incelendi. Hastaların demografik bulguları, preoperatif CMV durumları, postoperatif CMV ve lökopeni insidansı değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaşı 42,85 olan toplam 113 hasta (46 kadın, 67 erkek) dahil edildi. Hastaların tümünün preop CMV IgG (+), donörlerin de tümünün preop CMV IgG (+) idi. Ortalama takip süresi 7 ay (6-13 ay) idi. Bu süreçte iki hastada CMV hastalığı (%1,76) gelişti. Her iki hasta da intravenöz gansiklovir ile tedavi edildi. CMV'ye bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Hiçbir hastada valgansiklovire bağlı lökopeni görülmedi.

Sonuç: Bu çalışmada düşük doz Valgansiklovirin donör ve alıcı CMV pozitif olan böbrek nakli alıcılarında CMV profilaksisi için etkin olduğu görülmüştür. Biz de çalışmamızda postoperatif CMV insidansının düşük olması nedeniyle düşük doz Valgansiklovir kullanımını öneriyoruz.

Anahtar Sözcükler: Valgansiklovir, sitomegalovirüs, böbrek nakli

Aim: Valganciclovir is the preferred drug for chemoprophylaxis for the prevention of cytomegalovirus (CMV) infection in kidney recipients. Low-dose (450 mg/day) valganciclovir use is gaining popularity because standard dose (900 mg/day) has negative effect on renal function and side effects such as leukopenia. We present our results with low-dose valganciclovir prophylaxis in kidney recipients.

Methods: One hundred thirteen kidney transplant recipients who were operated between 1 December 2017 and 1 September 2018 in İstanbul Aydın University Faculty of Medicine, Training and Research Hospital and İstinye University Training and Research Hospital were retrospectively evaluated. Demographic data, preoperative CMV status, incidence of CMV infection and leukopenia rates were recorded.

Results: A total of 113 patients (46 women, 67 men) with a mean age of 42.85 years were evaluated. All the recipients and donors were preoperative CMV IgG-positive. The mean follow-up was seven (6-13) months. In this period, only two (1.76%) CMV infection occurred and treated with intravenous valganciclovir. There were no complications due to CMV infection. There was no leukopenia related with valganciclovir.

Conclusion: This study showed that low-dose valganciclovir is an effective prophylaxis for CMV infection in kidney transplantation with CMV-positive donors and recipients. We recommend low-dose valganciclovir due to low incidence of CMV infection found in our study.

Keywords: Valganciclovir, cytomegalovirus, kidney transplantation

Giriş

Solid organ naklinden sonra sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu oldukça sık görülen ve alıcıda morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir etkidir (1). CMV enfeksiyonu, CMV hastalığı ve allogreftte end-organ hasarı gibi direk etkilere sahip olduğu gibi artmış rejeksiyon riski, Epstein-Barr virüs ile ilişkili post-transplant lenfoproliferatif hastalık, fırsatçı enfeksiyonlar ve malignite gibi indirek etkilere de sahiptir (1,2). CMV beta herpes virüs ailesinin bir üyesi olup böbrek naklinden sonra en sık görülen fırsatçı patojendir. Genellikle immünoşüpresyonun en fazla olduğu böbrek naklinden sonraki ilk 6 ay içerisinde görülmektedir (3). CMV solid organ nakli alıcı ve vericilerinde %70'in üzerinde bir oranda pozitifdir (4). Organ nakli sonrasında CMV profilaksisi yapılmadığında ilk 3 ay içerisinde hastaların %30 ile %100'ü arasında bir oranda CMV enfeksiyonu geliştiği ve semptomatik hasta oranının ise %11 ile %72 arasında olduğu bildirilmiştir (1). Böbrek nakli sonrası CMV profilaksisi alan hastaların profilaksi almayanlara göre %72 ile %80 arasında bir oranda korunduğu gösterilmiştir (1). CMV enfeksiyonu için risk faktörleri aşırı immünoşüpresyon, yapılan organ naklinin tipi, donör pozitif/alıcı negatif seropozitiflik durumu, antitimosit globülin (ATG) veya ritüksümab kullanımı olarak bildirilmiştir (2).

Organ nakli sonrasında CMV'den korunma yöntemleri genel profilaksi ve preemtif tedavi olarak ikiye ayrılmaktadır (5). Antiviral ajanlarla genel profilaksi CMV hastalığı insidansını ve CMV hastalığının indirek etkilerini azaltmaktadır. Ancak uzamış antiviral ajan maruziyeti; ilaç direnci, toksisite ve gecikmiş CMV hastalığı gelişimine neden olabilir ve yüksek tedavi maliyetlerini de beraberinde getirmektedir. Preemtif tedavide ise viral replikasyonun izlenmesi ve sadece CMV viremi geliştiğinde antiviral tedavi başlanması gerekmektedir. Bu şekilde azaltılmış antiviral maruziyeti; ilaç direnci ve toksisiteyi azaltırken yüksek riskli hasta gruplarında pozitif viremi riskini ve de laboratuvar maliyetlerini artırmaktadır. Bir diğer yaklaşım ise yüksek riskli hastalarda genel profilaksi yapılmasıyla düşük ve orta riskli hastalarda preemtif tedaviyi kombine eden yaklaşımdır (6). CMV'den korunma yöntemi her bir organ nakli merkezinin bu kar zarar durumunu göz önüne alarak kendi tercihine bağlıdır.

CMV profilaksisi için çeşitli ilaçlar kullanılmış olup günümüzde tercih edilen ilaç valgansiklovirdir. Valgansiklovir gansiklovirin valin ester formu olup oral biyoyararlanımı gansiklovire göre 10 kat fazladır (5). Hepatik ve intestinal esterazlar tarafından hızlıca gansiklovire hidrolize olan iki stereozomerden oluşur (4). Valgansiklovirin böbrek nakli alıcılarında hem CMV hastalığının önlenmesinde hem de tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (6). CMV profilaksisi için önerilen standart valgansiklovir dozu

6 ay boyunca 900 mg/gündür (1). Düşük doz valgansiklovir kullanımı ile ilgili literatürde yapılmış çalışmalar mevcuttur (1,2,4,5). Bu çalışmaların ortak amacı ilaç yan etkilerini azaltmak ve aynı zamanda hastalar ve sosyal güvenlik sistemi için tedavi maliyetlerini düşürmektir. 2011 yılında yapılan bir meta-analizde 900 mg/gün valgansiklovirin 450 mg/gün valgansiklovire göre 3,32 kat daha fazla lökopeni riski taşıdığı ancak CMV enfeksiyonu ve hastalığı görülme oranında herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (2,7).

Valgansiklovir ülkemizde sosyal güvenlik kurumu tarafından böbrek nakli sonrasında 100 gün boyunca karşılanmaktadır. Bu durum özellikle yüksek riskli hasta grubunda ilk 3 aydan sonra gelişen CMV hastalığı riskini de beraberinde getirmektedir. İlaçın fiyatının yüksek olması nedeniyle hastalar tarafından karşılanması mümkün olmayıp ancak CMV hastalığı geliştiğinde endikasyon dışı ilaç başvurusu ile enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından reçete edildiğinde ödenmektedir.

Biz kendi kliniklerimizde rutin ATG ile indüksiyon tedavisi uyguladığımız için hastalarımızın hepsi CMV enfeksiyonu açısından yüksek riskli gruptadır. Hastalarımızı profilaksinin bitiminden sonra gelişen CMV hastalığından ve valgansiklovirin böbrek üzerindeki olumsuz etkisi ve lökopeni gibi yan etkilerden koruyabilmek için 450 mg/gün dozunda 6 ay süresince valgansiklovir profilaksisi uygulamaktayız.

Bu çalışma ile düşük doz valgansiklovir profilaksisi ile ilişkili sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

Yöntemler

Bu çalışmada 01.12.2017-01.09.2018 tarihleri arasında İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi ve İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastaneleri'nde yapılmış olan böbrek nakli hastaları retrospektif olarak incelendi. Pedyatrik böbrek nakilleri, preoperatif yüksek immünolojik risk nedeniyle desensitizasyon (IVIg ve ritüksümab) uygulanan hastalar, postoperatif dönemde kreatinin seyri 1,5 mg/dL üzerinde olan hastalar, çalışma süresince ölen ve rejeksiyon nedeniyle greft kaybı gerçekleşen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Tüm hastalara ameliyat gününde başlayıp sonraki 3 günde devam edecek şekilde toplam dört doz (3 mg/kg) ATG ile indüksiyon tedavisi verildi. Hastaların tümüne takrolimus (hedef kan düzeyi 8-10 ng/mL arasında olacak şekilde), mikofenolat mofetil (2x1 gr) veya mikofenolat sodyum (2x720 mg) ve prednizolon ile standart immünoşüpresyon protokolü uygulandı. Takrolimus kan düzeyi ilk üç aydan sonra 6-8 ng/mL aralığında tutulacak şekilde doz ayarlandı. Mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyum tedavinin üçüncü ayında yarı doza düşüldü. Hastalar 10

mg prednizolon ile taburcu edilip 6 ay boyunca bu doz ile devam edildi. Altı ay sonra prednizolon dozu 5 mg'a düşüldü.

Hastaların tümüne eğer kan kreatinin düzeyi 1,5 mg/dL'nin altına düşmüş ise postoperatif 48 saat sonra 450 mg/gün dozunda valgansiklovir profilaksisi başlandı ve 6 ay boyunca devam edildi. Hastaların takibinde ameliyat sonrası 3. ayda rutin CMV DNA PCR monitörizasyonu yapıldı. Ayrıca klinisyenlerin poliklinik kontrollerinde CMV enfeksiyonundan şüphelendikleri durumlarda kan CMV DNA PCR bakıldı. CMV enfeksiyonu, aktif viral replikasyonun saptanması ile tanımlanırken; CMV hastalığı, aktif viral replikasyonla beraber CMV sendromu (yüksek ateş, kırgınlık, yorgunluk, kas ağrısı, eklem ağrısı ve/veya iştahsızlık) ve/veya doku-invaziv hastalık (pnömoni, hepatit, nefrit, sistit, retinit, miyokardit, pankreatit, kolit) ile tanımlandı. Asemptomatik CMV enfeksiyonu saptanan hastaların immünoşüpresyonun azaltılması ve valgansiklovirin dozunun artırılması (1x900 mg) ile tedavi edilmesi planlanırken, CMV hastalığı gelişen hastaların intravenöz gansiklovir (5 mg/kg dozunda 12 saatte bir) ile tedavi edilmesine karar verildi. Kanda CMV DNA pozitif saptanan hastalar haftalık olarak CMV DNA PCR ile takip edilerek tedaviye cevapları değerlendirildi. Tedavi 2 hafta üst üste negatif CMV DNA PCR sonucu elde edildikten sonra kesildi. Tedavi sonrası sekonder profilaksi yine 450 mg/gün dozunda devam edildi.

Hastaların poliklinik kontrolleri, tekrar hastaneye yatış başvuruları incelendi. Hastaların demografik bulguları, preoperatif CMV durumları, postoperatif CMV ve lökopeni insidansı değerlendirildi. Lökopeni mm^3 'te 3000'in altında olan lökosit sayısı olarak tanımlandı.

Bulgular

Ortalama yaşı $42,85 \pm 12,86$ olan toplam 113 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 46'sı (%40,7) kadın, 67'si (%59,3) erkekti. Hastaların ve donörlerin tümünün preop CMV IgG (+) idi. Hastaların 111 tanesine (%98,2) canlı vericiden iki tanesine (%1,8) ise kadavra vericiden nakil yapıldı. Kronik böbrek yetmezliği sebepleri 28 hastada (%24,8) hipertansiyon, 25 hastada (%22,1) bilinmeyen etiyoloji, 20 hastada (%17,7) Diyabetes mellitus, dokuz hastada (%8) fokal segmental glomerüloskleroz, altı hastada membranöz glomerülonefrit (%5,3) membranöz glomerülonefrit, altı hastada (%5,3) IgA nefropatisi, beş hastada (%4,42) membranoproliferatif glomerülonefrit, dört hastada (%3,5) otozomal dominant polistik böbrek hastalığı, iki hastada (%1,8) vezikoureteral reflü, iki hastada (%1,8) Alport sendromu ve altı hastada (%5,3) diğer sebepler (nefrolitiazis, ailevi akdeniz ateşi, granülomatozisli polianjitis, analjezik nefropatisi) olarak tespit edildi. Hastaların 97 tanesi (%85,8) ilk böbrek nakli

yapılan hastalar iken 16 tanesini (%14,2) retransplantasyon yapılan hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların 100 tanesine (%90,1) kendi vericilerinden böbrek nakli yapılırken 11 tanesine (%9,9) çapraz vericiden böbrek nakli yapıldı. Çapraz böbrek nakli endikasyonu beş hastada (%45,5) donör spesifik antikor varlığı iken geri kalan altı hastada (%54,5) kan grubu uyumsuzluğuuydu.

Vericilerin ortalama yaşı $45,54 \pm 14,08$ idi. Canlı vericilerin 25 tanesi (%22,5) anne-baba, 22 tanesi (%19,8) kardeş, 17 tanesi (%15,3) eş, 16 tanesi (%14,4) etik kurul onaylı akraba dışı verici, 11 tanesi (%9,9) oğlu-kızı, 11 tanesi (9,9) çapraz verici, yedi tanesi (%6,3) hala, dayı, amca, yeğen, kuzen ve iki tanesi (%1,8) kayın hısımlarıydı.

Hastaların ortalama takip süresi 7 ay (6-13 ay) idi. Hastaların 40 tanesinde (%35,4) panel reaktif antikor (PRA) sınıf 1 ve sınıf 2 pozitif saptandı. Bunlardan 32 tanesinde (%80) donör spesifik antikor saptanmazken sekiz tanesinde (%20) 2000 ortalama floresan yoğunluğu (MFI) altında donör spesifik antikor saptandığı için desensitizasyona gerek duyulmadı. Etiyolojisi FSGS olan dokuz hastaya toplam altı seans plazmaferez uygulandı. Hastaların ortalama tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) postoperatif 1. ayda 71 mL/dk/1,73 m², 3. ayda 68 mL/dk/1,73 m², 6. ayda 66 mL/dk/1,73 m² idi. Akut rejeksiyon oranı %5,3 (6/113) olarak saptandı. Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 1'de verildi.

Takip süresi boyunca iki hastada CMV hastalığı (%1,76) gelişti. Hastalardan ilki 39 yaşında çapraz vericiden retransplantasyon yapılan PRA'sı pozitif bir kadın hastaydı. Postoperatif 3. haftada kreatinin yüksekliği ile yatırılıp yapılan nakil böbrek biyopsisinde akut hücresele ve humoral rejeksiyon saptandı. Pulse steroid, ATG, plazmaferez, IVIG ile 2 haftalık bir rejeksiyon tedavisinden 1 hafta sonra gelişen CMV sendromu nedeniyle bakılan kan CMV DNA PCR sonucu 2456 IU/mL pozitif saptandı. İkinci hasta ise eşinden nakil yapılan 42 yaşında bir erkek hasta idi. Postoperatif 1,5 ay sonra kreatinin yüksekliği ile yatırılan hastanın biyopsisinde akut hücresele rejeksiyon saptandı. Pulse steroid ve ATG ile toplam 10 günlük bir rejeksiyon tedavisinden 10 gün sonra gelişen CMV sendromu nedeniyle bakılan kan CMV DNA PCR sonucu 3268 IU/mL pozitif saptandı. Her iki hasta da hastaneye yatırılarak günde iki kez 5 mg/kg dozunda intravenöz gansiklovir ile bir hafta boyunca tedavi edildi. Her iki hastada da kan CMV DNA PCR sonucu bir haftalık gansiklovir tedavisi sonrası negatifleşti ve hastalar oral valgansiklovir 2x900 mg dozuyla taburcu edildi. Taburculuk sonrası haftalık kan CMV DNA PCR ile takip edilen hastalarda 2 hafta ardışık CMV DNA PCR negatif saptandı. Böylece toplam 3 haftalık bir tedavi sürecinin ardından valgansiklovir dozu tekrar 1x450 mg'ye düşüldü. Her iki hastada da doku invazif CMV hastalığı veya CMV'ye bağlı herhangi bir komplikasyon

gelişmedi.

Çalışma grubundaki diğer hastalarda 3. ayda bakılan kan CMV DNA PCR sonucu negatif saptandı. Yine takip süresi boyunca CMV hastalığı gelişen iki hasta haricinde hiçbir hastada ilacın atlanmasına veya kesilmesine sebep olacak valgansiklovire bağlı lökopeni görülmedi.

Tartışma

CMV böbrek nakli alıcılarında fırsatçı enfeksiyonlara sebep olarak mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir patojendir. T lenfosit veya B lenfosit azaltıcı tedavilerin böbrek nakli sonrasında CMV enfeksiyonu riskini artırdığı gösterilmiştir (1). Bu çalışmadaki alıcı ve vericilerin tümünün CMV IgG'si pozitif olmasına rağmen tüm hastalara ATG ile indüksiyon tedavisi uygulandığı için hastalarımızın hepsi CMV enfeksiyonu açısından yüksek riskli gruptadır. Valgansiklovir ile profilaksinin yüksek riskli böbrek nakli alıcılarında CMV enfeksiyonunu önlemede etkin olduğu gösterilmiştir (1). Solid organ transplantasyonu sonrası profilaksinin CMV

enfeksiyonunu azaltmanın yanında bakteriyel ve fungal enfeksiyonları azalttığı ve hastaların sağkalımını artırdığına dair bazı çalışmalar da mevcuttur (1).

Welker ve ark. (8) böbrek nakli sonrasında yüksek riskli hasta grubunda 1 yıl içerisinde CMV hastalığı görülme insidansını 100 gün boyunca valgansiklovir profilaksisi alan grupta %36,8 olarak bulurken 200 gün profilaksi alan grupta ise %16,1 olarak bildirmiştir.

Böbrek nakli alıcılarında CMV viremisinin baskılanması için gerekli alıcı işletim karakteristiği eğrisinin (ROC eğrisi) altında kalan alan (AUC) 40-50 µg h/mL olarak bildirilmiştir (9). Czock ve ark. (10) tarafından yapılan bir çalışmada ise böbrek yetmezliği olan HIV pozitif hastalarda tek doz 900 mg oral valgansiklovir verilmesini takiben sağlıklı hastalarda saptanan 24 saatlik AUC 28,1 µg h/mL iken, kreatinin klirensi 21-50 mL/dk olanlarda ise 100 µg h/mL'dir. Bu nedenle düşük doz valgansiklovir yeterli serum gansiklovir seviyelerini sağlayabilir ve böbrek fonksiyonundaki değişimlere sekonder doz ayarlamalarına ihtiyaç duyulmaz (5). Böylece düşük doz valgansiklovirle daha az yan etki, daha fazla hasta uyumu ve daha düşük ilaç maliyeti beklenmektedir (5).

Böbrek nakli sonrası standart profilakside valgansiklovir 900 mg/gün dozunda 100 gün süresince kullanılmaktadır. Valgansiklovirin 900 mg/gün dozunda solid organ transplant hastalarında CMV profilaksisinde etkin olmasının yanı sıra 2x900 mg/gün valgansiklovir dozunun CMV hastalığının tedavisinde de etkin olduğu bildirilmiştir (11). Valgansiklovir ile profilaksi yapılan hastalarda gansiklovirle karşılaştırıldığında gansiklovir dirençli suşların görülme oranı da daha düşük saptanmıştır (12).

Düşük doz valgansiklovirle yapılan çalışmalarda 1 yıllık CMV hastalığı görülme oranı %2,9 ile %17 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (5). Akalin ve ark. (13) düşük doz valgansiklovir profilaksisinin 6 aya uzatılmasının yüksek riskli hastalarda CMV insidansını %25'ten %8'e düşürdüğünü bildirmişlerdir. Stevens ve ark. (2) yaptığı bir çalışmada CMV IgG alıcı negatif/verici pozitif olan yüksek riskli hastalarda standart doza göre düşük doz valgansiklovirle profilaksi yapılan grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da CMV hastalığı riski artmış (%13,3 vs %2,2, p=0,11) olarak bulunurken profilaksi sonrasında geç gelişen CMV hastalığı riskinde (%27 vs %24, p=0,86) bir artış saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada lökopeni (lökosit <3000/mm³) görülme sıklığı standart doz profilaksi alanlarda düşük doz profilaksi alanlara göre anlamlı derecede yüksek (%75 vs %44,4, p<0,0) saptanmıştır. Daha önce literatürdeki verilere göre oldukça yüksek olan bu oran standart doz tedavi alanların tüm zaman diliminin %32,1'inde böbrek fonksiyonuna göre yüksek doz valgansiklovir almasına bağlanmıştır.

Parreira ve ark. (6) yaptığı bir çalışmada sadece

Tablo 1. Böbrek nakli yapılan hastaların demografik ve klinik verileri

Hastalar	Sayı	Yüzde (%)
Ortalama yaş	42,9	-
Kadın/Erkek oranı	46/67	40,7/59,3
Donör tipi (canlı/kadavra)	111/2	98,2/1,8
Nakil sayısı (1/2)	97/16	85,8/14,2
Etiyoloji		
Hipertansiyon	28	24,8
Bilinmiyor	25	22,1
DM	20	17,7
FSGS	9	8
Membranöz GN	6	5,3
IgA nefropatisi	6	5,3
MPGN	5	4,4
PKBH	4	3,5
VUR	2	1,8
Alport	2	1,8
Diğer	6	5,3
PRA (pozitif/negatif)	40/73	35,4/64,6
DSA (pozitif/negatif)	8/32	20/80
tGFH 1. ay (mL/dk/1,73 m ²)	71	
tGFH 3. ay (mL/dk/1,73 m ²)	68	
tGFH 6. ay (mL/dk/1,73 m ²)	66	
Akut rejeksiyon	6	5,3

DM: Diabetes Mellitus, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, GN: Glomerülo nefrit, IgA: İmmüno globulin A, MPGN: Membranoproliferatif glomerülo nefrit PKBH: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, VUR: Vezikoureteral reflü, PRA: Panel reaktif antikor, DSA: Donör spesifik antikor, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

yüksek riskli hastalara 900 mg/gün valgansiklovir profilaksisi uygulanmış ve bu hastaların %31'inde CMV antijenemi pozitifliği görülmüş olup CMV hastalığı görülme sıklığı %2,2 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada lökopeni (lökosit $<3500/\text{mm}^3$) görülme sıklığı %34 olarak saptanırken ilacın bırakılmasına sebep olacak ciddi lökopeni (lökosit $<1500/\text{mm}^3$) görülme sıklığı ise %8 olarak bildirilmiştir.

Bhat ve ark. (14) yaptığı bir çalışmada böbrek ve pankreas nakli alıcılarında 6 ay boyunca 450 mg/gün valgansiklovirle profilaksi sonucunda CMV hastalığı görülme sıklığı %10 ve ciddi lökopeni (lökosit $<1600/\text{mm}^3$) görülme sıklığı %7,1 olarak saptanmıştır.

Gabardi ve ark. (4) yaptığı çalışmada 450 mg/gün valgansiklovir ile profilaksi yapılan hastalarda ilk 6 ayda CMV hastalığı görülme sıklığı %1,7 ve tüm çalışma süresi boyunca toplam %5,2 olarak saptanmıştır. CMV hastalığı gelişen tüm hastaların CMV IgG'sinin donör pozitif/alıcı negatif ve ATG alan hastalar olduğu saptanmıştır. Valgansiklovir ile ilişkili lökopeni ve trombositopeni görülme sıklığı %28 ve %24 olarak bildirilmiştir.

Lee ve ark. (1) yaptığı bir çalışmada CMV IgG için donör pozitif/alıcı pozitif ABO uyumsuz böbrek nakli alıcılarında gün aşırı 450 mg valgansiklovir ile profilaksi verildiğinde hiçbir hastada CMV hastalığı gelişmediği, lökopeni ve trombositopeni görülmediği bildirilmiştir.

Çalışmamızda 450 mg/gün valgansiklovir ile 6 ay boyunca profilaksi yapılan 113 hastadan iki tanesinde (%1,76) CMV hastalığı görüldü. Bu sonuç Gabardi ve ark. (4) çalışması ile benzer olup literatürde bildirilen diğer oranlardan ise daha düşüktür (5). Literatürün aksine çalışmamızda valgansiklovire bağlı hiç lökopeni görülmedi.

Çalışmamız CMV enfeksiyonu açısından yüksek riskli grupta olan böbrek nakilli hastalarda günde 450 mg tek doz valgansiklovir ile profilaksinin etkin bir şekilde CMV enfeksiyonu ve lökopeni riskini azalttığını göstermiştir. CMV hastalığı gelişen hastalar hariç hiçbir hastada lökopeni gelişmemesi kullandığımız immünosüpresif protokolle ilgili olabilir. Valgansiklovirin 450 mg/gün dozunda kullanılmasının yanı sıra lökopeni ve trombositopeni yapabilen bir diğer grup ilaç olan antimetabolitlerin dozunun ameliyat sonrası 3. ayda yarıya düşülmesinin ve steroid dozunun 10 mg/gün şeklinde 6 ay boyunca devam edilmesinin bu sonucun elde edilmesine katkıda bulunmuş olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlılıkları retrospektif bir çalışma olması, 113 hasta üzerinde ortalama 7 ay gibi kısa süreli bir veriyi yansıtmaması ve hastalara rutin CMV DNA PCR monitörizasyonu yapılmamasıdır. Bu nedenle bu protokolün uzun dönem sonuçları daha geniş hasta sayısı ile tekrar değerlendirilmelidir.

Ülkemizde sosyal güvenlik kurumunun valgansiklovir profilaksisini 900 mg/gün dozunda 3 ay karşılamasından dolayı CMV için yüksek riskli gruptaki hastaların 3. aydan sonra profilaksi dışında kalması geç gelişen CMV hastalığı riskini artıran bir faktör olarak görülmektedir. Geç gelişen CMV hastalığının hastalara hastaneye yatırılarak intravenöz gansiklovir ile tedavi verilmesine ve sonrasında enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından endikasyon dışı ilaç kullanımı onamı alınarak tekrar valgansiklovir profilaksisi kullanımına sebep olması nedeniyle tedavi masraflarını artırdığı bir gerçektir.

CMV hastalığı açısından yüksek riskli hasta grubunda valgansiklovir profilaksinin 6 aya uzatılmasının CMV hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Düşük doz valgansiklovir kullanımı ile hem hastalara 6 ay boyunca profilaksi verilmesi sağlanmakta hem de valgansiklovire bağlı hematolojik yan etkilerden korunulması sağlanmaktadır. Profilaksinin 6 aya uzatılması için sosyal güvenlik kurumuna ek maliyet çıkarılmaması da ülke ekonomisi için ayrıca kazanç olarak görülmektedir.

Sonuç

CMV hastalığı açısından yüksek riskli olan böbrek nakli alıcılarında 450 mg/gün dozunda valgansiklovir ile 6 ay boyunca profilaksi verilmesinin etkin, düşük yan etki profiline sahip ve maliyet açısından ülke ekonomisine ek yük getirmediğinden dolayı ülkemiz koşullarında oldukça kullanışlı ve uygun bir protokol olduğunu düşünmekteyiz.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ü.Ö., Dizayn: Ü.Ö., N.A. Veri Toplama veya İşleme: Ü.Ö., N.A., E.E., B.U. Analiz ve Yorumlama: Ü.Ö., N.A., A.C.Y. Literatür Arama: Ü.Ö., Yazan: Ü.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir destek almadıklarını ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan ederler.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Lee JH, Hwang SD, Song JH, et al. Efficacy of Ultralow-Dose Valganciclovir Chemoprophylaxis for Cytomegalovirus Infection in ABO-Incompatible Kidney Transplantation Recipients. *Transplant Proc* 2018;50:2485-8.
2. Stevens DR, Sawinski D, Blumberg E, Galanakis N, Bloom RD, Trofe-Clark J. Increased risk of breakthrough infection among cytomegalovirus donor-positive/recipient-negative kidney transplant recipients receiving lower-dose valganciclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2015;17:163-73.
3. Posadas Salas MA, Taber DJ, Chua E, Pilch N, Chavin K, Thomas B. Critical analysis of valganciclovir dosing and renal function on the development of cytomegalovirus infection in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013;15:551-8.

4. 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.
5. Avidan YP, Paul M, Rahamimov R, et al. Selective low-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease following kidney transplantation. *J Infect* 2008;57:236-40.
6. Parreira L, Bruges M, Gaspar A, Weigert A, Machado D. Prevention of cytomegalovirus disease in renal transplantation: single-center experience. *Transplant Proc* 2009;41:877-9.
7. Kalil AC, Mindru C, Florescu DF. Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450 mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: direct and indirect treatment comparison meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52:313-21.
8. Welker H, Farhan M, Humar A, Washington C. Ganciclovir pharmacokinetic parameters do not change when extending valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis from 100 to 200 days. *Transplantation* 2010;90:1414-9.
9. Wiltshire H, Paya C, Pescovitz M, et al. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:1477-83.
10. Czock D, Scholle C, Rasche FM, Schaarschmidt D, Keller F. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:142-50.
11. Wéclawiak H, Kamar N, Mengele C, et al. Cytomegalovirus prophylaxis with valganciclovir in cytomegalovirus-seropositive kidney-transplant patients. *J Med Virol* 2008;80:1228-32.
12. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, et al. Absence of cytomegalovirus-resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. *J Infect Dis* 189:1615-8.
13. Akalin E, Bromberg JS, Sehgal V, Ames S, Murphy B. Decreased incidence of cytomegalovirus infection in thymoglobulin-treated transplant patients with 6 months of valganciclovir prophylaxis. *Am J Transplant* 2004;4:148-9.
14. Bhat V, McIntyre M, Meyers T. Efficacy and safety of a lower-dose valganciclovir (valcyte) regimen for cytomegalovirus prophylaxis in kidney and pancreas transplant recipients. *P T* 2010;35:676-9.