

Profilassi con farmaci antivirali e *pre-emptive therapy* per la prevenzione dell'infezione da *Citomegalovirus* nel trapianto di rene: Linea Guida

C. Cornella, M.C. Torazza, G.F.M. Strippoli, G. Segoloni

Antiviral prophylaxis and *pre-emptive therapy* for the prevention of *Cytomegalovirus* infection in renal transplant recipients: guideline from the Italian Society of Nephrology

Background. The current 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines has been drawn up to summarize evidence of key intervention issues on the basis of systematic reviews (SR) of randomized trials (RCT) or RCT data only. In the present guideline, evidence of antiviral prophylaxis and *pre-emptive* treatment for preventing cytomegalovirus (CMV) infection in kidney transplant recipients is presented.

Methods. SR of RCT and RCT on antiviral prophylaxis and *pre-emptive* treatment for CMV infection in kidney transplant recipients were identified referring to a Cochrane Library and Renal Health Library search (2005 update).

Results. Evidence from 4 SR of RCT was gathered to address this issue. Methodological quality of available RCT included in these SR was suboptimal. Antiviral prophylaxis is associated with a significant reduction in the risk of CMV infection and all-cause mortality in CMV-negative and CMV-positive renal transplant recipients from CMV-positive donors, regardless of the immunosuppressive treatments used (evidence from SR). *Pre-emptive* therapy has been found to be effective in preventing CMV disease but not all-cause mortality in these patients, even if evidence is less satisfactory compared to data on antiviral prophylaxis (evidence from SR). There is insufficient evidence of conclusive recommendations on treatment of CMV-negative recipients of renal transplants from CMV-negative donors.

Conclusion. In kidney transplant patients current available evidence supports the hypothesis that antiviral prophylaxis and *pre-emptive* therapy are effective in preventing CMV disease; but antiviral should be the treatment of choice. Further studies are necessary on the treatment of CMV-negative recipients from CMV-negative donors. (G Ital Nefrol 2007; 24 (Suppl. 37): S165-78)

KEY WORDS: Antiviral agents, *Pre-emptive* therapy, Cytomegalovirus

PAROLE CHIAVE: Farmaci antivirali, *Terapia pre-emptive*, Citomegalovirus

LINEA GUIDA

La profilassi con farmaci antivirali riduce il rischio di infezione e malattia da *citomegalovirus* (CMV), e la mortalità globale nei riceventi CMV negativi (CMV-) e CMV positivi (CMV+) di trapianto renale da donatori CMV+ indipendentemente dai protocolli immunodepressivi utilizzati.

È dimostrata l'efficacia della terapia "*pre-emptive*" nella prevenzione della malattia citomegalica, ma non una riduzione del rischio di mortalità; l'evidenza è però meno forte per il più limitato numero di dati.

È raccomandato l'uso della profilassi con farmaci antivirali nei riceventi CMV- di trapianto di rene da donatori CMV+ (livello di evidenza 1).

È raccomandato l'uso della profilassi con farmaci antivirali nei riceventi CMV+ quando si faccia utilizzo di terapia immunodepressiva con ALG, ATG e OKT3 (livello 2).

Nei riceventi CMV+ in terapia immunodepressiva convenzionale è consigliabile, quando vi sia la possibilità di monitorare antigenemia o viremia, la terapia "pre-emptive" (livello 2); negli altri casi viene raccomandata la profilassi (livello 1).

Non esistono evidenze che permettano al momento di formulare una raccomandazione conclusiva per i riceventi CMV- di trapianto di rene da donatori CMV- (livello 1).

Premesse

L'infezione da *citomegalovirus* (CMV) è comune nel trapianto di organi solidi. Nel primo anno dopo il trapianto circa il 50-75% dei pazienti va incontro ad una infezione primaria, una riattivazione virale, se determinata dallo stesso ceppo CMV dell'infezione originale, o una reinfezione se determinata da un ceppo distinto (1).

Le conseguenze cliniche dell'infezione citomegalica possono essere distinte in effetti diretti della replicazione virale (febbre, leucopenia, piastrinopenia con o senza segni di danno d'organo) ed in effetti indiretti conseguenti all'azione del *virus* sul sistema immunitario dell'ospite. Questi ultimi comprendono il rigetto acuto dell'organo trapiantato (2), il deterioramento progressivo della sua funzione (3, 4) e l'aumentato rischio di infezioni opportunistiche (5).

Uno dei fattori principali nel determinare l'incidenza della malattia citomegalica è la prevalenza di sieropositività nella popolazione in attesa di trapianto, che tende ad aumentare con l'età anagrafica. Infatti, nei paesi industrializzati i sieropositivi sono circa il 15% fino a due anni di età, il 30% nei giovani adulti, ed il 50-75% al di sopra dei 50 anni (1, 6). Prima dell'utilizzo estensivo della profilassi la malattia citomegalica si manifestava nel 7-32% dei pazienti riceventi organi solidi, con un rischio più elevato per i riceventi di cuore e di polmone e minore per il trapianto di rene (7). Il rischio di sviluppare la malattia è maggiore nei pazienti sieronegativi che ricevono organi da donatori sieropositivi. Anche alcuni protocolli immunodepressivi (ATG - OKT3) utilizzati sia nella terapia di induzione sia nel trattamento del rigetto acuto determinano un incremento di tale rischio (8).

La diagnosi di infezione da CMV può essere sierologica o virologica. Le tecniche sierologiche giocano un ruolo essenziale nel definire il rischio di malattia citomegalica post-trapianto (*status* sierologico donatore/ricevente) (1, 6, 9). Benché un incremento del titolo anticorpale od una sieroconversione possano essere un segno indiretto della replicazione virale, la dimostrazione diretta della presenza del *virus* nel sangue, nelle urine, nelle secrezioni e nei tessuti può essere ottenuta solo con indagini virologiche. Queste

ultime, in particolare le tecniche di ibridazione molecolare (10-16) o l'antigenemia precoce (17-22), sono pertanto alla base delle possibili opzioni terapeutiche. Si definisce **infezione** attiva l'isolamento del *virus* o il riscontro di proteine virali o DNA/RNA messaggero di CMV in liquidi o tessuti del corpo. Si è in presenza di **malattia da CMV** quando il paziente infettato presenta segni o sintomi (sindrome virale o danno d'organo). È definita **sindrome virale** un quadro clinico caratterizzato dalla presenza di febbre (>38°C) per almeno due giorni in un periodo di 4 giorni, associato a neutropenia, trombocitopenia o rialzo delle transaminasi, e dalla determinazione di infezione CMV a livello ematico.

I farmaci correntemente utilizzati nella profilassi e nella terapia delle infezioni da CMV sono aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofovir. Questi possono essere impiegati con tre differenti approcci: a) in modo terapeutico, allo scopo di trattare la malattia sintomatica; b) in profilassi, somministrando l'antivirale in tutti i pazienti considerati a rischio; c) in modalità "pre-emptive", nei soggetti ritenuti a rischio di malattia sintomatica sulla base di rilevazioni laboratoristiche di infezione. Recentemente vi è stato un notevole interesse nei confronti della terapia "pre-emptive" a causa della ridotta tossicità, dei costi inferiori e della logica del solo trattamento antivirale in soggetti ad alto rischio di malattia citomegalica per la presenza di viremia.

Lo scopo di questa Linea Guida è di verificare, sulla base delle evidenze che derivano dalle revisioni sistematiche (livello di evidenza 1) e dagli studi randomizzati controllati [(RCT) (livello 2)], l'indicazione alla profilassi con farmaci antivirali o alla terapia "pre-emptive" nella prevenzione dell'infezione da *citomegalovirus* nel trapianto di rene.

Strategia di ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica è stata eseguita con il ricorso alla *Renal Health Library* (<http://www.update-software.com/Publications/renal/>) prodotta dal *Cochrane Renal Group*, che contiene il più aggiornato elenco degli RCT

prodotti in nefrologia, dialisi e trapianto. Questo elenco deriva da ricerche bibliografiche condotte in *Medline*, *Embase*, numerosi altri *database* di studi clinici e la ricerca bibliografica manuale negli Atti dei principali Congressi di interesse nefrologico e nelle pagine di bibliografia degli RCT inclusi in revisioni sistematiche di tipo *Cochrane*.

Evidenza disponibile

La ricerca bibliografica ha permesso di individuare quanto segue: a) una metanalisi del 2002 che valuta l'effetto della profilassi con aciclovir e valaciclovir nella prevenzione dell'infezione da *citomegalovirus* e degli "outcomes" correlati dopo trapianto d'organo (23); b) una revisione *Cochrane* del 1998 che descrive l'efficacia della profilassi antivirale nel trapianto degli organi solidi (24); c) una recente revisione *Cochrane* sull'uso dei farmaci antivirali nel prevenire la malattia citomegalica e la morte precoce in riceventi trapianto di organi solidi (25); c) una revisione *Cochrane*, di recente pubblicazione, che valuta l'efficacia della terapia "pre-emptive" nella prevenzione dell'infezione da CMV nel trapianto di organo solido (26).

Descrizione degli studi

Metanalisi di Fiddian. Nella prima metanalisi (23) sono stati valutati 12 RCT per un totale di 1574 pazienti esaminati per infezione e malattia da CMV (ed "outcomes" correlati) dopo trapianto di organo solido, sottoposti a profilassi eseguita con differenti dosi di aciclovir o con valaciclovir 8 g/die.

Revisione di Couchoud. La revisione *Cochrane* (24) del 1998 include RCT in adulti o bambini riceventi un trapianto di organo solido in cui un braccio riceve un trattamento profilattico per CMV con aciclovir o ganciclovir, mentre il gruppo di controllo riceve placebo o nessun trattamento. In totale sono stati inclusi 13 RCT, con un totale di 1138 pazienti (585 nel gruppo trattato e 553 nel gruppo di controllo). Sono stati esclusi gli studi non randomizzati e quelli in cui il gruppo di controllo riceveva altri farmaci antivirali od immunoglobuline.

Revisione di Hodson. Nella revisione *Cochrane* di Hodson (25) si valuta l'utilizzo dei farmaci antivirali nella prevenzione della malattia da CMV e della morte precoce in riceventi di trapianto di organo solido (rene, fegato e cuore). Questo studio si articola in due parti: nella prima sono presi in considerazione 19 RCT che mettono a confronto la profilassi con farmaci antivirali, a diverse posologie e schemi terapeutici (Tab. I) (27-45), verso placebo o non trattamento; nella seconda si esaminano 11 RCT che confrontano tra di loro diversi farmaci antivirali (Tab. II) (3, 46-58). Infine due RCT confrontano diverse modalità di somministrazione dello stesso farmaco (ganciclovir). Non sono stati inclusi lavori inerenti alla terapia "pre-emptive", oggetto di una suc-

cessiva revisione (26). Sono inoltre stati esclusi altri trattamenti meno comuni (ad es. immunoglobuline specifiche) o sperimentali (vaccini od interferone). Gli *end point* primari sono rappresentati da malattia citomegalica e morte (per tutte le cause e per la malattia citomegalica). Gli *end point* secondari sono: infezione da CMV (malattia da CMV più infezione sintomatica), tempo di insorgenza della malattia, tasso di rigetto acuto, perdita dell'organo, altre infezioni, effetti collaterali dei farmaci utilizzati.

Revisione di Strippoli. La ricerca bibliografica ha permesso di individuare una revisione *Cochrane* (26) del 2006 che valuta l'effetto della terapia "pre-emptive" in confronto con placebo o con la profilassi antivirale nei riceventi trapianto di organi solidi. In questa revisione sono stati valutati 10 RCT per un totale di 476 pazienti esaminati seguiti per un *follow-up* di 3-18 mesi (Tab. III) (59-68). Gli RCT arruolavano soggetti riceventi trapianto di organi solidi sottoposti a terapia "pre-emptive" in confronto con placebo (6 RCT, 288 pazienti), terapia "pre-emptive" in confronto con profilassi antivirale (3 RCT, 151 pazienti), o terapia "pre-emptive" per *os* in confronto con terapia "pre-emptive" per via endovenosa (1 RCT, 22 pazienti). Solo 5 di questi RCT (251 pazienti) arruolavano soggetti riceventi trapianto di rene. La terapia "pre-emptive" consisteva nel *follow-up* del paziente con monitoraggio della viremia attraverso vari sistemi ("qualitative PCR for CMV DNA", "pp65 antigenaemia", "shell vial culture EIA") e nel trattamento dei soggetti che sviluppassero viremia.

Qualità degli studi. La qualità degli studi è stata definita in base alla metodologia utilizzata dalla *Cochrane*, che prevede una valutazione del metodo di segretezza della randomizzazione ("allocation concealment"), dell'utilizzo del cieco ("blinding"), dell'analisi per intenzione al trattamento ("intention-to-treat analysis") e delle perdite al follow-up ("lost to follow-up"). La qualità di tutti gli studi analizzati in questa Linea Guida è riportata in Tabella IV.

Analisi statistica. L'analisi statistica ha valutato il rischio relativo ["relative risk" (RR)] con intervalli di confidenza (IC) al 95% e differenza di rischio per gli "outcomes" dicotomici.

Risultati

Metanalisi di Fiddian. Gli Autori concludono che infezione da CMV, malattia da CMV, infezioni opportunistiche, rigetto acuto, malattie da *herpes simplex* e da *varicella zoster* e mortalità globale sono state significativamente ridotti con l'utilizzo dell'aciclovir a dosi elevate (3.2 g/die) ed in misura statisticamente ancora maggiore da valaciclovir alle dosi di 8 g/die. La profilassi comporta una riduzione del rischio di morte del 40% (RR 0.60; IC 95% 0.40-0.90), dovuta al decremento di mortalità da cause infettive. I risultati sono stati significativi sia nel caso di riceventi sieronegativi (D+/R-) sia sieropositivi (D+/R+). Non sono

stati valutati casi da donatori CMV negativi. Questa meta-analisi presenta le seguenti limitazioni metodologiche: l'unica fonte di ricerca è *Medline*; gli studi sono randomizzati e prospettici, ma il gruppo di controllo è costituito in 7 RCT da placebo, in 4 da un gruppo osservazionale; vengono, però inclusi due RCT che utilizzano, in un gruppo di studio ed in uno di controllo, un ciclo breve di immunoglobuline dopo il trapianto; manca infine il confronto tra i diversi farmaci antivirali utilizzati nella profilassi.

Revisione di Couchoud. I risultati hanno evidenziato che il trattamento profilattico era associato a significativa riduzione della malattia da CMV (RR 0.43; IC 95% 0.34-0.54) rispetto a placebo o non trattamento. La profilassi ha ridotto anche la possibilità di infezione da CMV (RR 0.62; IC 95% 0.53-0.73). Nonostante un *trend* favorevole per il trattamento profilattico, questa analisi non è riuscita a dimostrare un decremento significativo della perdita dell'organo o della morte. Il rischio relativo è stato rispettivamente 0.80 e 0.71, ma l'ampio intervallo di confidenza include il valore di 1. Non sono stati dimostrati neppure significativi effetti sul rigetto acuto (RR 0.92; IC 95% 0.79-1.07). I risultati nei sottogruppi basati sul tipo di antivirale utilizzato, aciclovir o ganciclovir, hanno mostrato una significativa riduzione nella malattia da CMV per entrambi (rispettivamente RR 0.42; IC 95% 0.24-0.73 e RR 0.45; IC 95% 0.34-0.59). Inoltre il ganciclovir è stato associato ad una significativa riduzione dell'infezione da CMV (RR 0.52; IC 95% 0.42-0.62), mentre l'aciclovir no (RR 0.80; IC 95% 0.60-1.05). Nei trapianti di cuore, fegato e rene il trattamento profilattico è stato associato ad una significativa riduzione della malattia da CMV. Per quanto riguarda l'infezione da CMV, c'è stata riduzione solo nel trapianto epatico e renale. Come trovato nell'analisi globale, nell'analisi dei sottogruppi non c'è stata una riduzione della perdita dell'organo, del rigetto acuto o della morte. Infine nell'analisi dei sottogruppi a seconda dello *status* anticorpale pre-trapianto donatore/ricevente, l'utilizzo della profilassi ha mostrato una significativa riduzione della malattia da CMV solo nei gruppi donatore sieropositivo - ricevente sieronegativo e nel sottogruppo donatore positivo - ricevente positivo. Tale lavoro si conclude affermando che esistono significativi effetti benefici degli agenti antivirali (aciclovir e/o ganciclovir) nell'uso per la profilassi dell'infezione e della malattia da CMV (riduzione del rischio relativo rispettivamente del 40% e del 50%). Vengono però sollevati alcuni dubbi: il trattamento profilattico è giustificato dal punto di vista economico visto che esistono ora delle efficaci opzioni terapeutiche sulla malattia da CMV? Quale farmaco è meglio utilizzare, dato che la revisione compara solo i trattati con i non trattati ma esclude i confronti tra i trattamenti?

Revisione di Hodson. I principali risultati di questa meta-analisi dimostrano i seguenti dati principali.

1. Rischio di malattia. Per tutti gli RCT nei gruppi assegnati al placebo o non trattamento il rischio di malattia

CMV è risultato del 30% (*range* 11-72%) e di infezione del 49% (36-100%). La profilassi (considerando tutti gli antivirali) ha ridotto il rischio di malattia da CMV (19 RCT, 1981 pazienti; RR 0.42; IC 95% 0.34-0.52), il rischio di infezione (17 RCT, 1786 pazienti; RR 0.61; IC 95% 0.48-0.77), di sindrome citomegalica (11 RCT, 1570 pazienti; RR 0.41; IC 95% 0.29-0.57) ed il rischio di malattia invasiva dell'organo (12 RCT, 1628 pazienti; RR 0.34; IC 95% 0.21-0.55) rispetto a placebo o non trattamento. Non è emersa significativa eterogeneità tra gli studi per quel che riguarda la malattia da CMV, la sindrome e l'interessamento d'organo, mentre per quel che riguarda l'infezione da CMV è risultata una eterogeneità sostanziale, senza apparente spiegazione; ciò nonostante 15 su 17 studi concludono a favore della profilassi; 11 RCT su 17 analizzano il periodo di insorgenza della malattia, che viene ritardato in modo significativo in 9 RCT. Anche quando i farmaci utilizzati nella profilassi (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir) vengano analizzati in modo separato, il rischio di malattia citomegalica rispetto a placebo o non trattamento si mantiene significativamente ridotto in tutti i gruppi. Le analisi di sottogruppo non fanno emergere differenze significative tra questi tre farmaci nel prevenire la malattia citomegalica. Ulteriori analisi di sottogruppo ottenute stratificando gli studi a secondo della qualità metodologica e dei disegni specificati a priori dimostrano che l'efficacia del trattamento non varia in modo significativo tra gli RCT. Infine l'analisi multivariata non dimostra significative differenze nella comparsa della malattia quando siano considerati fattori confondenti quali il tipo di organo trapiantato, lo schema profilattico utilizzato e lo stato sierologico donatore ricevente (donatore sieropositivo con riceventi sia sieropositivi sia sieronegativi). Non sono disponibili dati sufficienti per valutare l'efficacia della profilassi nei casi di sieronegatività di donatore e ricevente.

2. Mortalità. La mortalità globale media riportata nei gruppi in placebo o non trattamento per tutti gli RCT è stata del 7.1% (*range* 0-37%). La profilassi ha ridotto sensibilmente la mortalità per tutte le cause (17 RCT, 1838 pazienti; RR 0.63; IC 95% 0.43-0.92), ma dall'analisi dei 7 RCT che hanno riportato in modo separato la mortalità globale e quella legata a malattia citomegalica è emerso che la profilassi riduce in modo significativo il rischio di morte per la malattia ma non il rischio di morte per altre cause. Anche in questo caso le analisi per sottogruppo e la stratificazione degli RCT non hanno dimostrato differenze sugli effetti del trattamento, così come l'analisi multivariata non ha rilevato variazioni significative dei risultati legate ai differenti organi trapiantati, ai farmaci antivirali utilizzati ed allo *status* sierologico del ricevente.

3. Rigetto. La profilassi non ha ridotto in modo significativo il rischio di rigetto acuto (determinato sia istologicamente che con criteri clinici) o di perdita dell'organo trapiantato. In un solo RCT (44), dove si è valutato separatamente nel trapianto di rene l'incidenza dei rigetti acuti nei

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI (STRATEGIE ANTIVIRALI VERSO PLACEBO O NON TRATTAMENTO)

Farmaco, Organo Autore ed anno	D+/R+	D-/R-	N. pazienti	Gruppo sperimentale	Gruppo di controllo	Durata trattamento (giorni)	Follow-up (mesi)
Aciclovir, rene, Balfour HH Jr, 1989 (27)	Si	Si	104	2400 mg/os	Placebo	84	12
Aciclovir, rene, Kletzmayer J, 1996 (28)	No	Si	36	3200 mg/os	Non trattamento	84	12
Aciclovir, rene Rostaing L, 1994 (29)	Si	No	37	6 mg/kg/ev per 3 giorni, poi 3200 mg/os	Non trattamento	84	6
Aciclovir, fegato Barkholt L, 1999 (30)	Si	Si	55	3200 mg/os	Placebo	84	3
Aciclovir, fegato Gavalda J, 1997 (31)	Si	No	73	2000 mg/os	Non trattamento	106	12
Aciclovir, fegato Saliba F, 1993 (32)	Si	No	120	500 mg/m ² /ev per 10 giorni, poi 3200 mg/os	Non trattamento	84	3
Ganciclovir, rene Ahsan N, 1997 (33)	Si	Si	44	1500 mg/os	Non trattamento	84	9
Ganciclovir, rene Brennan DC, 1997 (34)	Si	Si	42	3000 mg/os	Non trattamento*	84	6
Ganciclovir, rene Conti DJ, 1995 (35)	Si	No	40	5 mg/kg/ev	Non trattamento	10**	12
Ganciclovir, rene Hibberd PL, 1995 (36)	Si	No	113	2-5 mg/kg/ev	Non trattamento	9**	6
Ganciclovir, rene Leray H, 1995 (37)	No	Si	23	10 mg/kg/ev	Non trattamento	14	3
Ganciclovir, rene Poutel-Noble C, 1996 (38)	Si	Si	50	5 mg/kg/ev per 14 giorni, poi 3200 mg aciclovir/os	Placebo	84	6
Ganciclovir, rene Rondeau E, 1993 (39)	Si	No	32	10 mg/kg/ev	Non trattamento	14	3
Ganciclovir, fegato Cohen AT, 1993 (40)	Si	Si	65	10 mg/kg/ev	Non trattamento	14	18
Ganciclovir, fegato Gane E, 1997 (41)	Si	Si	304	3000 mg/os	Placebo	88	12
Ganciclovir, cuore Macdonald PS, 1995 (42)	Si	Si	56	5 mg/kg/ev per 3 giorni/settimana	Placebo	42	12
Ganciclovir, cuore Merigan TC, 1992 (43)	Si	Si	149	10 mg/kg per 14 giorni, poi 6 mg/kg 5 giorni/settimana	Placebo	28	4
Valaciclovir, rene Lowance D, 1999 (44)	Si	Si	616	8000 mg/os	Placebo	87	12
Valaciclovir, cuore Egan JJ, 2002 (45)	Si	No	27	8000 mg/os	Non trattamento	87	6

*gruppo di controllo trattato con aciclovir 400 mg/die per prevenire malattia da *Herpes simplex*

**durata media del trattamento durante la somministrazione di ATG

TABELLA II - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI (CONFRONTO DIRETTO TRA STRATEGIE ANTIVIRALI)

Farmaco, Organo Autore ed anno	D+/R+	D-/R-	N. pazienti	Farmaco 1	Farmaco 2	Durata trattamento (giorni)	Follow-up (mesi)	
<i>Ganciclovir vs Aciclovir</i>								
Rene Flechner SM, 1998 (46)	Si	Si	No	79	Ganciclovir 3000 mg/os	Aciclovir 3200 mg/os	84	12
Fegato Badley AD, 1997 (47)	Si	Si	Si	167	Ganciclovir 10 mg/kg/ev per 14 giorni, aciclovir 3200 mg/os	Aciclovir 3200 mg/os	119	12
Fegato Green M, 1997 (48)	Si	Si	Si	48	Ganciclovir 10 mg/kg/ev per 14 giorni, aciclovir 3200 mg/os	Ganciclovir 10 mg/kg/ev per 14 giorni	365	12
Fegato Martin M, 1994 (49)	Si	Si	Si	139	Ganciclovir 10 mg/kg/ev per 14 giorni, aciclovir 3200 mg/os	aciclovir 3200 mg/os	84	6
Fegato Nakazato PZ, 1993 (50)	Si	Si	Si	104	Ganciclovir 5 mg/kg/ev durante il ricovero poi aciclovir 5 mg/kg/os	Aciclovir 5 mg/kg/ev durante il ricovero poi 5 mg/kg/os	84	3
Fegato Winston DJ, 1995 (51)	Si	Si	Si	99	Ganciclovir 6 mg/kg/ev	Aciclovir 60 mg/kg/ev durante il ricovero poi 3200 mg/os	100	4
Fegato Winston DJ, 2003 (52)	Si	No	No	219	Ganciclovir 6 mg/kg/ev per 14 giorni, 3000 mg/os	Ganciclovir 6 mg/kg/ev per 14 giorni, aciclovir 3200 mg/os	100	12
Polmone Duncan SR, 1994 (3)	Si	Si	No	25	Ganciclovir 20 mg/kg/ev per 21 giorni, 5 mg/kg 5 giorni/settimana	Ganciclovir 20 mg/kg/ev per 21 giorni, aciclovir 3200 mg/os	90	12
Rene, fegato, cuore Rubin RH, 2000 (53)	No	Si	No	155	Ganciclovir 5 mg/kg/ev per 10 giorni, 3000 mg/os	Ganciclovir 5 mg/kg/ev per 10 giorni, aciclovir 1200 mg/os	94	12
<i>Valganciclovir vs ganciclovir</i>								
Rene, fegato, cuore Rene-pancreas Paya C, 2004 (54)	No	Si	No	364	Valganciclovir 900 mg/os	Ganciclovir 3000 mg/os	90	12
<i>Valaciclovir vs ganciclovir</i>								
Rene Reischig T, 2002 (55) Reischig T, 2004 (56)	Si	Si	No	71	Valaciclovir 8000 mg/os	Ganciclovir 3000 mg/os	81	6
<i>Posologia ganciclovir</i>								
Fegato Winston DJ, 2004 (57)	Si	No	No	64	Ganciclovir 6 mg/kg/ev per 14 giorni, poi 3000 mg/os	Ganciclovir 6 mg/kg/ev per 14 giorni, poi 5 mg/kg/ev 5 giorni alla settimana	100	12
Polmone, cuore-polmone Hertz MI, 1998 (58)	Si	Si	No	72	Ganciclovir 10 mg/kg/ev per 14 giorni, poi 5 mg/kg/ev 3 giorni alla settimana	Ganciclovir 10 mg/kg/ev per 14 giorni, poi 5 mg/kg/ev	90	12

 *gruppo di controllo trattato con aciclovir 400 mg/die per prevenire malattia da *Herpes simplex*

**durata media del trattamento durante la somministrazione di ATG

TABELLA III - CARATTERISTICHE DEGLI RCT INDIVIDUATI SUL TRATTAMENTO PRE-EMPTIVE NELLA PREVENZIONE DELLA MALATTIA DA CMV NEI RICEVENTI TRAPIANTO DI ORGANNO SOLIDO

Organo Autore ed anno	N. pazienti	D+/R+	D+/R-	D-/R-	Metodi per la diagnosi di infezione da CMV	Intervento pre-emptive	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)
<i>Trattamento pre-emptive per la viremia da CMV vs placebo/terapia standard</i>								
Fegato Paya CV, 2002 (59)	69	Si	Si	No	PCR qualitativo per CMV DNA	Ganciclovir orale 3000 mg/die x 56 giorni	Placebo	4
Rene Yang CW, 1998 (60)	31	Si	No	No	Antigenemia pp65 \geq 1 cell +va/5x10 ⁴ CMV IgM index > 0.500	Ganciclovir 10 mg/kg/ev per 14 giorni	Terapia standard	6
Fegato e rene Koetz AC, 2001 (61)	12	Si	Si	No	Antigenemia pp65 \geq 5 cell +va/20x10 ⁴	Ganciclovir 10 mg/kg/ev per 14 giorni	Placebo	3
Fegato Rayes N, 2001 (62)	60	Si	Si	Si	Antigenemia pp65 \geq 1 cell +va/1x10 ⁴ PCR qualitativo per CMV DNA	Ganciclovir orale 3000 mg/die x 14 giorni	Terapia standard	4
Rene Brennan DC, 1997 (63)	36	Si	Si	No	PCR qualitativo per CMV DNA Sierologia (shell vial culture)	Ganciclovir 10 mg/kg/ev per 21 giorni	Terapia standard	12-18
Rene Sagedal S, 2003 (64)	80	Si	Si	No	Antigenemia pp65 \geq 1 cell +va/10x10 ⁴	Ganciclovir orale 3000 mg/die x 27-70 giorni	Terapia standard	12
<i>Trattamento pre-emptive per la viremia CMV vs profilassi</i>								
Fegato Singh N, 1994 (65)	47	Si	Si	Si	Shell vial culture EIA (titolo \geq 0.79 +va)	Ganciclovir 10 mg/kg/ev per 7 giorni	Aciclovir orale 3200 mg/die x 168 giorni	6
Rene Jung C, 2001 (66)	70	Si	Si	Si	Antigenemia pp65 \geq 2 cell +va/20x10 ⁴ PCR per CMV DNA > = 400 copie/mL	Ganciclovir orale 3000 mg/die x 14 giorni	Ganciclovir orale 3000 mg/die x 90 giorni	12
Rene Queiroga, 2003 (67)	34	Si	Si	Si	Antigenemia pp65 \geq 3 cell +va 30x10 ⁴	Ganciclovir orale 3000 mg/die x 14 giorni	Ganciclovir orale 2250mg/die x 90 giorni	6
<i>Trattamento pre-emptive orale vs endovenoso per la viremia CMV</i>								
Fegato Singh N, 2000 (68)	22	Si	Si	Si	Antigenemia pp65 \geq 1 cell +va 20x10 ⁴	Ganciclovir orale 3000 mg/die x 14 giorni quindi 3000 mg/die x 28 giorni	Ganciclovir 10 mg/kg/ev per 7 giorni	3

TABELLA IV - QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI RCT INDIVIDUATI

Parametro di qualità	%
Allocation concealment	
Adeguate	15
Non chiaro	75
Inadeguato	10
Blinding-Cieco	
Partecipanti	35
Ricercatori	30
Valutazione <i>outcomes</i>	15
Analisi "intention-to-treat"	
Sì	43
No	47
Non chiara	10
Perdite al follow-up (%)	
0<10%	45
10<20%	20
20<40%	25
≥40%	10

riceventi a seconda della sierologia per il CMV al momento del trapianto, si è evidenziato come la profilassi riduca in modo significativo il rischio di rigetto acuto nel gruppo ricevente sieronegativo di organo da donatore sieropositivo (RR 0.51; IC 95% 0.35-0.74) ma non nei riceventi sieropositivi (RR 0.84; IC 95% 0.63-1.10).

4. Altre infezioni. La profilassi con aciclovir, ganciclovir o valaciclovir ha ridotto il rischio di malattia causata da altri virus (*Herpes simplex* ed *Herpes zoster* del 70%) ed inoltre ha ridotto il rischio di infezioni batteriche (del 35%) e da protozoi (70%), ma non ha influenzato il rischio di infezioni fungine.

5. Effetti collaterali. Sedici RCT hanno riportato l'elenco degli effetti collaterali della profilassi antivirale, ma di questi solo 6 hanno eseguito un confronto con i gruppi di controllo placebo o non trattamento. In questo caso si è evidenziato un significativo aumento del rischio di allucinazioni (8.5% vs 0.97%) per il valaciclovir; non sono state riportate significative differenze per quel che riguarda la leucopenia o la ridotta funzione renale.

6. Confronto tra antivirali. In 7 RCT (1113 pazienti) il ganciclovir risulta più efficace dell'aciclovir nel prevenire la malattia citomegalica in tutti i riceventi (RR 0.37; IC 95% 0.23-0.60), sia CMV positivi (RR 0.27; IC 95% 0.13-0.55) sia CMV negativi (RR 0.64; IC 95% 0.41-0.99) di organi CMV positivi. Nelle analisi di sottogruppo non sono state evidenziate differenze significative tra i gruppi che hanno utilizzato ganciclovir seguito da aciclovir ed in quelli che hanno ricevuto ganciclovir per tre mesi (4 RCT; RR

0.28; IC 95% 0.09-0.82). Il ganciclovir è anche risultato più efficace dell'aciclovir nel ridurre l'infezione citomegalica (RR 0.45; IC 95% 0.29-0.69) ma si è rilevata significativa eterogeneità tra gli studi. Valganciclovir e ganciclovir non hanno presentato significative differenze nella prevenzione della malattia (RR 0.93; IC 95% 0.59-1.48) o dell'infezione (RR 0.99; IC 95% 0.80-1.24) da *citomegalovirus*. In modo analogo il rischio di malattia (RR 0.51; IC 95% 0.05-5.42) e di infezione (RR 1.47; IC 95% 0.63-3.42) non è risultato significativamente differente utilizzando la profilassi con valaciclovir o ganciclovir. Infine non vi sono significative differenze nella mortalità globale e correlata a malattia citomegalica, nel rigetto acuto, nella perdita dell'organo, o nell'incidenza di altre infezioni negli RCT che confrontano ganciclovir ed aciclovir o valganciclovir e ganciclovir. Il rigetto acuto è significativamente meno frequente con valaciclovir rispetto a ganciclovir (RR 0.34; IC 95% 0.12-0.96). La leucopenia è più comune con ganciclovir rispetto ad aciclovir (RR 3.28; IC 95% 1.48-7.25). La conta dei globuli bianchi scendeva al di sotto dei 1000 mm³ nel 13% dei pazienti assegnati a valganciclovir contro l'8% dei pazienti assegnati a ganciclovir, ma tale differenza non è risultata significativa. Infine non si è rilevata differenza significativa di rischio di malattia citomegalica nella somministrazione del ganciclovir per via orale od endovenosa, né tra differenti schemi di frequenza di somministrazione.

Revisione di Strippoli. I principali risultati di questa revisione dimostrano i seguenti dati: a) in confronto con placebo o con la terapia classica dell'infezione in atto, la terapia "pre-emptive" si associa ad una significativa riduzione del rischio di malattia citomegalica (6 RCT, 288 pazienti, RR 0.29; IC 95% 0.11-0.80); b) in confronto col placebo o la terapia classica, non si osserva alcuna differenza per il rischio di malattia da CMV in studi in cui siano state usate preparazioni per *os* o *ev* di ganciclovir; c) non esiste una differenza significativa nel rischio di rigetto acuto, mortalità, perdita del *graft*, leucopenia o anomalie della funzione renale in soggetti trattati con terapia "pre-emptive" rispetto a placebo o terapia standard; d) nei pochi studi di confronto diretto tra terapia "pre-emptive" e profilassi antivirale (totale 151 pazienti) non vi era una significativa differenza nel rischio di malattia citomegalica (3 RCT, 151 pazienti, RR 0.42; IC 95% 0.07-2.75) né alcuna differenza nel rischio di rigetto acuto, mortalità totale, perdita del *graft*, anomalie della funzione renale e sintomi neurologici, mentre il rischio di leucopenia era ridotto nei riceventi terapia "pre-emptive" rispetto alla profilassi antivirale (2 RCT, 117 pazienti, RR 0.12; IC 95% 0.01-0.96); e) negli studi di confronto tra terapia "pre-emptive" con ganciclovir per *os* o per via endovenosa non si dimostrano significative differenze nel rischio di malattia citomegalica, mortalità totale o altre infezioni. Gli Autori concludono che sulla base di questi dati la terapia "pre-emptive" riduce il rischio di malattia da CMV nei riceventi trapianti di organo solido ma che le evidenze sono ancora scarse ed i benefici

per il paziente appaiono limitati in confronto alla profilassi antivirale in tutte le categorie di soggetti trapiantati ad eccezione dei riceventi trapianti di organi solidi da donatori sieronegativi. La terapia “pre-emptive” appare una strategia promettente anche in virtù della riduzione dei costi e dell’esposizione ad agenti farmacologici potenzialmente tossici, ma sono necessari ulteriori RCT per valutare gli effetti diretti ed indiretti dell’infezione da CMV e la tossicità.

Questa revisione si basa sui principi metodologici della *Cochrane Collaboration*: un quesito di ricerca chiaro, una ampia ricerca bibliografica che include *Medline*, *Embase*, il registro *Cochrane* degli RCT e la *Renal Health Library*, un’analisi dettagliata delle cause di eterogeneità nei risultati degli RCT disponibili. Tuttavia essa è fortemente limitata dalla scarsità di studi finora a disposizione, in particolare i 10 RCT inclusi arruolano riceventi di vario tipo di trapianti di organi solidi e sono scarsi i dati per poter valutare se esistono differenze tra i risultati delle metanalisi e quelli degli effetti farmacologici nelle singole popolazioni riceventi diverse tipologie di trapianti d’organo.

Sintesi dell’evidenza

I risultati attualmente disponibili indicano che nei riceventi di trapianto di organo solido la profilassi con farmaci antivirali (ganciclovir, aciclovir e valaciclovir), oltre a ridurre il rischio di malattia citomegalica del 60%, riduce la mortalità globale del 40%, prevalentemente come risultato della ridotta mortalità per malattia da CMV. Risulta inoltre ridotto il rischio di malattia causata da virus erpetici (70%), infezioni batteriche (35%) e infezioni da protozoi (70%).

L’effetto benefico della profilassi sulla malattia da CMV e sulla mortalità si manifesta, nei riceventi di trapianto di cuore, rene e fegato, indipendentemente dal loro status sierologico pre-trapianto quando sottoposti a trapianto di organo da donatore CMV positivo per ogni tipo di regime immunodepressivo utilizzato, incluso l’utilizzo di anticorpi anti-linfocitari, e si mantiene per tutta la durata del trapianto.

Non ci sono chiare dimostrazioni sulla riduzione di perdita d’organo o di rigetto acuto, sebbene non possa essere escluso un limitato, ma clinicamente importante, beneficio. Altrettanto limitati sono i dati relativi agli effetti collaterali, in quanto non sempre ben definiti nei vari RCT. Tuttavia non emergono differenze significative in termini di leucopenia o nefrotossicità tra i diversi antivirali. L’uso del valaciclovir invece appare significativamente correlato ad allucinazioni. I dati relativi al sottogruppo donatore e ricevente negativi sono molto scarsi (pazienti di rado arruolati negli RCT per la scarsità degli eventi per l’assenza di meccanismi biologici mediante i quali la malattia citomegalica possa essere evitata in pazienti non esposti) e non permettono di trarre conclusioni.

Passando a considerare il confronto tra i diversi regimi antivirali, dalla letteratura non emerge un solo schema con-

sigliato, ma i protocolli adottati sono molteplici e possono comprendere vari farmaci, con associazioni sequenziali di principi attivi diversi e con modalità di somministrazione differenti.

Per quanto riguarda l’uso in profilassi del valganciclovir, ora correntemente utilizzato nella pratica clinica, non esistono RCT che ne testino l’efficacia rispetto al placebo (anche per il problema etico che tali studi avrebbero posto), ma un ampio studio (364 pazienti) che confronta valganciclovir con ganciclovir non ha dimostrato significative differenze nel rischio di malattia citomegalica e di mortalità globale tra i due antivirali (54); da ciò si può estrapolare che i benefici precedentemente dimostrati per aciclovir, valaciclovir e ganciclovir possono essere considerati validi anche per il valganciclovir (54). Il ganciclovir è più efficace dell’aciclovir negli studi di confronto diretto; negli studi in cui il confronto è indiretto tale differenza potrebbe essere dovuta alla differente durata della somministrazione, ma in realtà l’aciclovir è stato utilizzato per periodi più lunghi (84 giorni) rispetto al ganciclovir (9-42 giorni) in 7 degli 11 RCT che lo comprendono; questo ci porta a concludere che sia necessaria una valutazione non solo dell’agente antivirale utilizzato, ma anche della durata delle terapie. Sebbene un piccolo studio (71 pazienti) non abbia rilevato significative differenze nella prevenzione della malattia da citomegalovirus tra ganciclovir per *os* e valaciclovir (55, 56), l’ampio intervallo di confidenza (RR 0.51; IC 95% 0.05-5.42) suggerisce che una significativa differenza non possa essere esclusa.

I risultati attualmente disponibili indicano che la terapia “pre-emptive” nei riceventi trapianti di organi solidi dopo rilevazione di CMV-viremia si associa a una significativa riduzione (rispetto al placebo) nel rischio di malattia citomegalica. Gli studi non documentano significative differenze nel rischio di mortalità totale, rigetto acuto, perdita del “graft”, altre infezioni, leucopenia e funzione renale. Non è possibile un confronto chiaro e diretto tra l’efficacia della terapia “pre-emptive” e quella della profilassi antivirale in virtù della scarsità dei dati disponibili.

Il ricorso alla terapia “pre-emptive” è fortemente supportato come valida alternativa alla profilassi antivirale giacché esso consiste nel trattamento dei soli riceventi ad alto rischio di malattia da CMV. In questo modo i pazienti sono esposti ad un minor rischio di tossicità da farmaci, sviluppo di ceppi resistenti di CMV o anomalie della risposta immunitaria farmaco-indotta. Tuttavia, è necessario sottolineare che rispetto ai pochi dati disponibili sull’uso della terapia “pre-emptive” nel trapianto d’organo i dati relativi all’utilizzo della profilassi antivirale sono sostanziali. In confronto al placebo, è stato dimostrato che la profilassi antivirale riduce il rischio di malattia da CMV di circa il 60%, mentre analoghi risultati in campo di terapia “pre-emptive” sono ancora inesistenti. Va inoltre sottolineato che l’utilizzo della terapia “pre-emptive” si basa sulla disponi-

TABELLA V - COSA DICONO LE ALTRE LINEE GUIDA

Linea Guida	Nazione	Anno	Raccomandazioni
<i>Clinical Practice Guidelines of the American Society of Transplantation</i> (70)	USA	1998	<p>Le raccomandazioni sulla profilassi sono basate sullo <i>status</i> sierologico donatore-ricevente pre-trapianto</p> <ul style="list-style-type: none"> Profilassi raccomandata (grado A) <ul style="list-style-type: none"> R+/D+ o R+/D- e ALG Profilassi raccomandata (grado A) <ul style="list-style-type: none"> R-/D+ e ALG Profilassi raccomandata (grado B) <ul style="list-style-type: none"> R-/D+ terapia immunodepressiva convenzionale Non richiesta profilassi (grado D/E) <ul style="list-style-type: none"> R-/D- terapia immunodepressiva convenzionale Profilassi lasciata a discrezione (grado C) <ul style="list-style-type: none"> R+/D- terapia immunodepressiva convenzionale <p>Non ci sono raccomandazioni specifiche sull'uso del farmaco antivirale raccomandato, per la mancanza di studi comparativi nel trapianto renale, ma sulla base dell'esperienza con i trapianti di fegato è raccomandato il ganciclovir</p>
<i>European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation</i> (71)	Europa	2000	<p>D+/R-</p> <ul style="list-style-type: none"> Profilassi raccomandata (livello di evidenza A) <p>R+ trattati con ALG, ATG e OKT3 nell'induzione o per un rigetto acuto steroide-resistente</p> <p>Profilassi raccomandata (livello di evidenza B)</p> <p>La profilassi deve essere scelta tra queste cinque modalità (livello di evidenza A):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infusione settimanale di globuline iperimmuni per 6 settimane (alto dosaggio) o per 16 settimane (basso dosaggio). - Aciclovir <i>per os</i> per 12 settimane alla posologia giornaliera di 3200 mg (800 mg x 4) corretta per il GFR. - Valaciclovir <i>per os</i> per 90 giorni alla posologia giornaliera di 8000 mg (2000 mg x 4) corretta per il GFR. - Ganciclovir per via endovenosa per almeno 14 giorni alla dose giornaliera di 5 mg/kg x 2 (corretta per il GFR) per almeno 14 giorni. - Ganciclovir per os per un periodo più lungo (2-12 settimane) alla dose giornaliera di 3000 mg (1000 mg x 3) corretta per il GFR
<i>Cari Guidelines (Caring for Australian with Renal Impairment)</i> (72)	Australia	2004	<p>LINEE GUIDA (includono raccomandazioni basate sul livello I o II di evidenza):</p> <ol style="list-style-type: none"> a. il trattamento profilattico nel trapianto di organo solido è associato ad una significativa riduzione della malattia da CMV quando comparato col placebo o con il non trattamento (riduzione del rischio relativo di circa il 50%) (livello I di evidenza); b. il trattamento profilattico nel trapianto di organo solido è associato ad una significativa riduzione della infezione da CMV quando comparato col placebo o con il non trattamento (riduzione del rischio relativo di circa il 40%) (livello I di evidenza); c. l'uso di agenti antivirali, quali il valaciclovir orale, il ganciclovir <i>per os</i> e per via endovenosa dà risultati comparabili nella profilassi (livello II di evidenza); d. quando analizzato per sottogruppi donatori/riceventi, il trattamento profilattico per il CMV è indicato, quando il donatore è anticorpo positivo ed il ricevente è anticorpo positivo o negativo (livello II di evidenza). <p>Suggerimenti basati sul livello III e IV di evidenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>durata della terapia</u>: nella maggior parte dei <i>trials</i> ha la durata di 90 giorni; non vi sono <i>trials</i> controllati per quanto riguarda la durata; - agenti antivirali o immunoglobuline CMV: gli agenti antivirali sono superiori rispetto alle immunoglobuline nel prevenire la malattia da CMV; - <u>dosaggi</u>: negli studi riportati, la dose giornaliera di agenti antivirali utilizzati era la seguente, ed era ridotta a seconda della funzione renale: <ul style="list-style-type: none"> - aciclovir <i>per os</i>: 3200 mg - valaciclovir <i>per os</i>: 8000 mg - valganciclovir <i>per os</i>: 900 mg - ganciclovir <i>ev</i>: 5-10 mg/kg per una durata media di 14 giorni. <p>(Nota: il ganciclovir <i>per os</i> non è più disponibile in Australia)</p>

segue

TABELLA V - COSA DICONO LE ALTRE LINEE GUIDA (segue)

Linea Guida	Nazione	Anno	Raccomandazioni
<p>Recomendaciones GESITRA (Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante) - SEIMC (Sociedad Espanola de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas) y RESITRA (Red de Estudio de Infección en el Trasplante) (69)</p>	Spagna	2005	<p>Profilassi raccomandata (livello di evidenza A):</p> <ul style="list-style-type: none"> - valganciclovir <i>per os</i> (900 mg/<i>die</i>) - valaciclovir <i>per os</i> 2 g/6 ore - ganciclovir <i>ev</i> 5 mg/kg/<i>die</i> (se non vi sono possibilità di utilizzo per via orale) per un massimo di 3 mesi dopo il trapianto <p>Profilassi raccomandata (livello di evidenza B):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ganciclovir <i>ev</i> 5 mg/kg/12 ore per 14 giorni (livello di evidenza B) <p>In caso di trattamento con ALG, ATG e OKT3</p>
			<p>Nei casi di riceventi positivi consigliabile la terapia <i>pre-emptive</i>, con utilizzo di ganciclovir <i>ev</i> 5 mg/kg/12 ore per 14 giorni con monitoraggio (livello di evidenza B); possibile in questi casi l'utilizzo di valganciclovir <i>per os</i> alla posologia di 900 mg/12 ore (livello di evidenza C)</p>

bilità di *tests* sensibili e specifici per la rilevazione della viremia ed al momento non vi sono dati univoci che permettano di stabilire la superiorità dell'una o dell'altra strategia diagnostica.

Implicazioni per la pratica clinica

Dal complesso degli studi esistenti si evince che l'aciclovir è inferiore al ganciclovir nella prevenzione dell'infezione e della malattia citomegalica; solo un piccolo studio ha dimostrato sovrapponibile efficacia tra il valaciclovir ed il ganciclovir mentre non è evidenziata una chiara superiorità tra ganciclovir e valganciclovir. Nella pratica clinica, tuttavia, è favorito l'uso di valganciclovir per la facile somministrazione per via orale con un numero contenuto di compresse (ricordiamo però che in Italia tale farmaco è registrato solo per la profilassi per riceventi CMV negativi di organi solidi da donatori CMV positivi). Nella maggior parte degli studi la durata della profilassi è di 90 giorni. In letteratura la dose giornaliera di agenti antivirali utilizzati per la profilassi (corretta per la funzione renale) è la seguente: a) valganciclovir *per os*: 900 mg; b) valaciclovir *per os*: 8000 mg; c) ganciclovir *ev*: 5 mg/kg x 2; d) acyclovir *per os*: 3200 mg.

Per quanto riguarda l'approccio "*pre-emptive*", nei 10 RCT presi in considerazione nella revisione lo schema terapeutico ha previsto il solo utilizzo di ganciclovir, sia per via orale che endovenosa (ricordiamo che il ganciclovir per *os* non è più disponibile in Italia). La dose giornaliera di agenti antivirali utilizzati per la terapia "*pre-emptive*" (corretta per la funzione renale) è la seguente: a) ganciclovir *ev*: 5 mg/kg x 2 per due settimane e poi monitoraggio laboratoristica; b) ganciclovir *per os*: 3000 mg per due settimane e poi monitoraggio laboratoristico.

Applicabilità

Anche se dagli studi che paragonano la terapia "*pre-emptive*" al placebo o alla profilassi emerge l'efficacia di tale trattamento nella prevenzione della malattia citomegalica, dalla letteratura l'evidenza a favore della terapia "*pre-emptive*" al momento risulta meno forte, poiché tali lavori sono numericamente limitati e non si evidenzia lo stesso effetto su *endpoint* maggiori come la mortalità, come invece dimostrato per la profilassi. Ciò nonostante va tenuta in considerazione la difficoltà in termini pratici di allargare la profilassi anche a tutti i pazienti riceventi positivi come suggerito dall'evidenza, indipendentemente dai protocolli immunodepressivi utilizzati (ricordiamo che l'utilizzo di valganciclovir in Italia è registrato solo per la prevenzione della malattia da CMV in pazienti CMV- sottoposti a trapianto di organo solido da donatore CMV+). Pertanto per questa categoria di pazienti, con

rischio di malattia citomegalica inferiore al 10%, proponiamo la terapia “pre-emptive” quando vi sia la possibilità di eseguire periodicamente il controllo dell’antigenemia o della viremia CMV.

Per l’avvio del trattamento si possono considerare valori di antigenemia superiori od uguali a 20 cellule o, in caso di PCR quantitativa valori compresi tra 400-5000 copie per mL, come indicato dalle Linee Guida spagnole (69). Per positività a valori inferiori è consigliabile l’esecuzione di un ricontrollo ravvicinato. Il rischio di malattia dipende comunque non solo dal valore assoluto, ma anche da altri fattori (rischio clinico del paziente, trattamento immunodepressivo in atto, compreso trattamento antirigetto, parametri indicativi della cinetica virale, espressi dall’incremento della carica virale, ecc.). In caso di positività a bassa carica in pazienti a basso rischio immunologico, può essere efficace la sola riduzione dell’immunodepressione. La discesa dell’antigenemia o della viremia non sempre è immediata; talvolta può esserci un aumento nella prima settimana senza che ciò rappresenti un insuccesso terapeutico. In effetti, non sempre si ottiene la negativizzazione dell’antigenemia o viremia entro la II-III settimana di trattamento; positività che perdurano per più lunghi periodi possono essere indicative di resistenza al trattamento antivirale (di solito al ganciclovir). Lo studio della resistenza virale deve essere effettuato in laboratori specialistici con determinazioni genotipiche o fenotipiche del *virus*.

Implicazioni per la ricerca

1. Sono necessari RCT in grado di valutare i vantaggi della profilassi rispetto alla terapia “pre-emptive”.

2. Sono richiesti studi più ampi per confermare l’effetto positivo della profilassi sulla perdita di rene nel primo anno e sul rigetto acuto.

3. Vanno condotti studi per evidenziare una eventuale insorgenza di resistenza ai farmaci antivirali come risultato dell’estensione dell’indicazione alla profilassi.

4. Sono necessari studi che valutino l’efficacia e gli effetti collaterali dei diversi farmaci, in particolare confrontando valganciclovir ed valaciclovir.

5. Resta da determinare la durata ottimale della profilassi.

Altre Linee Guida

La letteratura scientifica sull’argomento contiene numerose indicazioni terapeutiche nell’ambito di revisioni e di opinioni degli Autori, che riuniscono evidenze ed impressioni personali. Le Linee Guida basate sulle evidenze purtroppo non sono molte, in quanto vi sono pochi RCT adeguatamente dimensionati. In Tabella V si accludono le raccomandazioni di altre Linee Guida (69-72).

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Cristina Cornella

S.C.D.U. Nefrologia e Trapianto

Dipartimento Nefrourologico

Università del Piemonte Orientale

A.S.O. “Maggiore della Carità”

C.so Mazzini, 18

28100 Novara

e-mail: nefro.trapianto@maggioreosp.novara.it

Bibliografia

1. Rubin R. Infection in the organ transplant recipient. In: Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. Edited by RH Rubin and LS Young. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002; 573-9.
2. Waiser J, Budde K, Schreiber M, et al. Effectiveness of deferred therapy with ganciclovir in renal allograft recipients with cytomegalovirus disease. *Transplant Proc* 1998; 30: 2083-5.
3. Duncan SR, Grulich WF, Iacono AT, et al. A comparison of ganciclovir and acyclovir to prevent cytomegalovirus after lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 146-52.
4. Schnitzler MA, Lowell JA, Hardinger KL, Boxerman SB, Bailey TC, Brennan DC. The association of cytomegalovirus seropairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir prophylaxis. *Am J Transplant* 2003; 3: 445-51.
5. George MJ, Snyderman DR, Werner BG, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. *Am J Med* 1997; 103: 106-13.
6. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl. 7): S754-66.
7. Ho M. Advances in understanding cytomegalovirus infection after transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 7-11.
8. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, et al. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation* 1992; 53: 68-72.
9. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741-51.
10. Fox JC, Griffiths PD, Emery VC. Quantifications of human cytomegalovirus DNA using the polymerase chain reaction. *J Gen Virol* 1992; 73: 2405-8.
11. Abecassis MM, Koffron AJ, Kaplan B, et al. The role of PCR in the diagnosis and management of CMV in solid organ recipients: what is the predictive value for the development of disease and should PCR be used to guide antiviral therapy? *Transplantation* 1997; 63: 275-9.
12. Humar A, Gregson D, Caliendo AM, et al. Clinical utility of

- quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1305-11.
13. Mendez J, Espy M, Smith TF, et al. Clinical significance of viral load in the diagnosis of cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 1477-81.
 14. Roberts TC, Brennan DC, Buller RS, et al. Quantitative polymerase chain reaction to predict occurrence of symptomatic cytomegalovirus infection and assess response to ganciclovir therapy in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1998; 178: 626-35.
 15. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, et al. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* 2000; 355: 2032-6.
 16. Griffiths P, Cope A, Hassan-Walker A, et al. Diagnostic approach to cytomegalovirus infection in bone marrow and organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 179-86.
 17. The TH, van der Ploeg M, van den Berg AP, et al. Direct detection of cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes—a review of the antigenaemia assay and polymerase chain reaction. *Transplantation* 1992; 54: 193-8.
 18. van der Bij W, van Dijk RB, van Son WJ, et al. Antigen test for early diagnosis of active cytomegalovirus infection in heart transplant recipients. *J Heart Transplant* 1988; 7: 106-9.
 19. van den Berg AP, van der Bij W, van Son WJ, et al. Cytomegalovirus antigenaemia as a useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation—a report of 130 consecutive patients. *Transplantation* 1989; 48: 991-5.
 20. van den Berg AP, Klompmaaker IJ, Haagsma EB, et al. Antigenaemia in the diagnosis and monitoring of active cytomegalovirus infection after liver transplantation. *J Infect Dis* 1991; 164: 265-70.
 21. van den Berg AP, Tegzess AM, Scholten-Sampson A, et al. Monitoring antigenaemia is useful in guiding treatment of severe cytomegalovirus disease after organ transplantation. *Transpl Int* 1992; 5: 101-6.
 22. Erice A, Holm MA, Gill PC, et al. Cytomegalovirus (CMV) antigenaemia assay is more sensitive than shell vial cultures for rapid detection of CMV in polymorphonuclear blood leucocytes. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2822-5.
 23. Fiddian P, Sabin CA, Griffiths PD. Valacyclovir provides optimum acyclovir exposure for prevention of cytomegalovirus and related outcomes after organ transplantation. *J Infect Dis* 2002; 186 (Suppl. 1): S110-5.
 24. Couchoud C. Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents for solid organ transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001320.
 25. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005; 365: 2105-15.
 26. Strippoli FM, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 139-45.
 27. Balfour HH Jr, Chace BA, Stapleton Jt. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 1989; 320: 1381-7.
 28. Kletzmayer J, Kotzmann 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.
 29. Rostaing L, Crespin A, Icart J, et al. Cytomegalovirus (CMV) prophylaxis by aciclovir in pre-transplant CMV- positive renal transplant recipients. *Transplant Int* 1994; 7 (Suppl. 1): S331-5.
 30. Barkholt L, Lewensohn-Fuchs I, Ericzon BG, Tyden G, Anderson J. High-dose acyclovir prophylaxis reduces cytomegalovirus disease in liver transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 89-97.
 31. Gavalda J, De Otero J, Murio E, et al. Two grams daily of oral acyclovir reduces the incidence disease in CMV-seropositive liver transplant recipients. *Transplant Int* 1997; 10: 462-5.
 32. Saliba F, Eyraud D, Samuel D, et al. Randomised controlled-trial of acyclovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1993; 25: 1444-5.
 33. Ahsan N, Holman MJ, Yang HC. Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney patients. *Clin Transplant* 1997; 11: 633-9.
 34. Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, et al. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 1843-6.
 35. Conti DJ, Freed BM, Singh TP, et al. Preemptive ganciclovir therapy in cytomegalovirus-seropositive renal transplant recipients. *Arch Surg* 1995; 130: 1217-22.
 36. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease, in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipient: a randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 18-26.
 37. Leray H, Mourad G, Chong G, Secondy M, Mion C. Prophylactic treatment of cytomegalovirus of primary infection with ganciclovir in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1995; 27: 2448.
 38. Pouteil-Noble C, Megas F, Chapuis F, et al. Cytomegalovirus prophylaxis by ganciclovir followed by high-dose acyclovir in renal transplantation: a randomised controlled trial. *Transplant Proc* 1996; 28: 2811.
 39. Rondeau E, Bourgeon B, Peraldi MN, et al. Effect of prophylactic ganciclovir on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 858-62.
 40. Cohen AT, O'Grady JG, Suterland S, Salie R, Tan KC, Williams R. Controlled trial of prophylactic versus therapeutic use of ganciclovir after liver transplantation in adults. *J Med Virol* 1993; 40: 5-9.
 41. 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. *Lancet* 1997; 350: 1729-33.
 42. Macdonald PS, Keogh AM, Marshman D, et al. A double-blind placebo-controlled trial of low-dose ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 32-8.
 43. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, et al. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 1182-6.
 44. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1462-70.
 45. Egan JJ, Carrol KB, Yonan N, Woodcock A, Crisp A. Valacyclovir prevention of cytomegalovirus reactivation after heart transplantation: a randomised trial. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 460-6.
 46. Flechner SM, Avery RK, Fischer R, et al. A randomised prospective controlled trial of oral acyclovir versus oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66: 1682-8.
 47. Badley AD, Seaberg EC, Porayko MK, et al. Prophylaxis of cytomegalovirus infection in liver transplantation: A randomised trial comparing a combination of ganciclovir and acyclovir to acyclovir. *Transplantation*; 64: 66-73.
 48. Green M, Kaufmann M, Wilson J, Reyes J. Comparison of intravenous ganciclovir followed by oral acyclovir with intravenous ganciclovir alone for prevention cytomegalovirus and Epstein-Barr virus disease after liver transplantation in children. *Lin Infect Dis* 1997; 25: 1344-9.
 49. Martin M, Manetz R, Linden P, et al. A prospective randomised trial comparing sequential ganciclovir high-dose acyclovir to high-dose acyclovir for prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58: 779-85.
 50. Nakazato PZ, Burns W, Moore P, Garcia Kennedy R, Cox K, Esquivel C. Viral prophylaxis in hepatic transplantation: preliminary

- nary report of a randomised trial of acyclovir and ganciclovir. *Transplant Proc* 1993; 25: 1935-7.
51. Winston DJ, Wirin D, Shaked A, Busuttil RW. Randomised comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver transplant recipients. *Lancet* 1995; 346: 69-74.
 52. Winston DJ, Busuttil RW. Randomised controlled trial of oral ganciclovir versus oral acyclovir after induction with intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in cytomegalovirus-seropositive liver transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75: 229-33.
 53. Rubin RH, Kemmerly SA, Conti D, et al. Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2000; 2: 112-7.
 54. Paya C, Humar A, Dominguez E, 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.
 55. Reischig T, Opatrný K jr, Bouda M, Treska V, Jindra P, Svecova MT. Trial of oral ganciclovir versus oral valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease after renal transplantation: a randomised prospective controlled. *Transpl Int* 2002; 15: 615-22.
 56. Reischig T, Jindra P, Mares J, et al. Valganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection: a randomised comparison of oral ganciclovir and valganciclovir. *Am J Transplant* 2004; 4: 493.
 57. Winston DJ, Busuttil RW. Randomised controlled trial of sequential intravenous and oral ganciclovir versus prolonged intravenous ganciclovir for long-term prophylaxis of cytomegalovirus disease in high-risk cytomegalovirus-seronegative liver transplant recipients with cytomegalovirus-seropositive donors. *Transplantation* 2004; 77: 305-8.
 58. Hertz MI, Jordan C, Savik SK, et al. Randomised trial of daily versus three-times-weekly prophylactic ganciclovir after lung and heart lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 913-20.
 59. Paya CV, Wilson JA, Espy MJ, et al. Preemptive use of oral ganciclovir to prevent cytomegalovirus infection in liver transplant patients: a randomised, placebo-controlled trial. *J Infectious Dis* 2002; 185: 854-60.
 60. Yang CW, Kim YO, Kim YS, et al. Clinical course of cytomegalovirus (CMV) viremia with and without ganciclovir treatment in CMV-seropositive kidney transplant recipients. Longitudinal follow-up of CMV pp65 antigenemia assay. *Am J Nephrol* 1998; 18: 373-8.
 61. Koetz AC, Delbruck R, Furtwangler A, et al. Cytomegalovirus pp65 antigen-guided pre-emptive therapy with ganciclovir in solid organ transplant recipients: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Transplantation* 2001; 72: 1325-7.
 62. Rayes N, Seehofer D, Schmidt CA, et al. Prospective randomized trial to assess the value of preemptive oral therapy for CMV infection following liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 881-5.
 63. Brennan DC, Garlock KA, Lippmann BA, et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 118-25.
 64. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. Pre-emptive therapy of CMVpp65 antigen positive renal transplant recipients with oral ganciclovir: a randomised, comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1899-908.
 65. Singh N, Yu VL, Miele L, Wagener MM, Miner RC, Gayowski T. High-dose acyclovir compared with short-course preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Ann Int Med* 1994; 120: 375-81.
 66. Jung C, Engelmann E, Borner K, Offermann G. Preemptive oral ganciclovir therapy versus prophylaxis to prevent symptomatic cytomegalovirus infection after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 2621-3.
 67. Queiroga 2003 - Dati non pubblicati.
 68. Singh N, Paterson DL, Gayowsky T, Wagener MM, Marino IR. Cytomegalovirus antigenemia directed pre-emptive prophylaxis with oral versus iv ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70: 717-22.
 69. Torre-Cisnero J, Fortun J, Aguada JM, et al. Recomendaciones GESITRA (Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante) - SEIMC (Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas) y RESITRA (Red de Estudio de Infección en el Trasplante) sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes transplantados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 424-37.
 70. Jassal SV. Clinical Practice Guidelines of the American Society of Transplantation *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1697-08.
 71. Berthouix F, Abramowics D, Bradley B. European Best Practice Guidelines for renal transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 7): 71-4.
 72. Cari Guidelines (Caring for Australian with Renal Impairment). www.cari.org.au/