

Regina Beata Podlasin

ZAKAŻENIE CMV U CHORYCH ZAKAŻONYCH HIV

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
Dyrektor Szpitala: Andrzej Horban

W pracy przedstawiono zmiany w częstości występowania chorób wywołanych zakażeniem CMV (ch. CMV) wynikające ze stosowania skojarzonego leczenia antyretrowirusowego. Opisano obraz kliniczny ch. CMV z uwzględnieniem elementów związanych z zespołem zapalnej rekonstrukcji immunologicznej. Przedstawiono metody diagnostyki i dostępne formy terapii ch. CMV u osób zakażonych HIV. Przedyskutowano wpływ wirerii CMV na progresję zakażenia HIV oraz celowość i efektywność stosowania terapii wyprzedzającej.

Słowa kluczowe: wirus cytomegalii (CMV), choroba wywołana zakażeniem CMV (ch. CMV), skojarzona terapia antyretrowirusowa (cART), ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (ZZRI), terapia wyprzedzająca,

Key words: cytomegalovirus (CMV), CMV disease, combined antiretroviral therapy (cART), human immunodeficiency virus (HIV), immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), pre-emptive therapy,

WSTĘP

Przed wprowadzeniem skojarzonego leczenia antyretrowirusowego (cART), wśród osób zakażonych HIV (HIV+) choroby związane z reaktywacją infekcji wirusem cytomegalii (CMV) stanowiły jedno z najpoważniejszych i często występujących zakażeń oportunistycznych (ZO). U ok. 40% spośród chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) przyżyciowo rozpoznawano jedną bądź kilka postaci narządowych zakażenia CMV (1). Obecnie zachorowania te są rzadkie. Celem pracy jest przedstawienie tendencji dotyczących częstości występowania oraz zmian w przebiegu klinicznym chorób związanych z zakażeniem CMV u osób HIV+, zasad diagnostyki i terapii tych chorób, jak również przedyskutowanie danych dotyczących celowości i skuteczności stosowania terapii wyprzedzającej.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA CHOROÓB ZWIĄZANYCH Z ZAKAŻENIEM CMV W ERZE SKOJARZONEGO LECZENIA ANTYRETROWIRUSOWEGO

Autorzy prac oceniających częstość występowania chorób związanych z zakażeniem CMV u osób HIV+, wykazują istotny spadek zapadalności w odniesieniu do okresu sprzed stosowania cART. Różnice w ocenie skali tego zjawiska są znaczące. Redukcja liczby zachorowań na choroby wywołane przez CMV wynosi od nieco ponad 50 do 95%. Różnice te wynikają z czasu publikacji, stopnia dostępności do leczenia antyretrowirusowego (ARV), adherencji do tej terapii, stopnia zaawansowania immunosupresji w momencie rozpoczynania cART czy wreszcie rozpowszechnienia zakażenia CMV w badanej grupie.

W kohorcie EuroSIDA w latach 1994-2001, wśród ponad 8500 pacjentów, choroby związane z zakażeniem CMV (ch. CMV) rozpoznano u 707. Wśród chorych z początkową liczbą limfocytów CD4 niższą od 200 kom/mm³, w ciągu 2 lat ch. CMV rozwinęło 14,3% chorych nieleczonych ARV, 11% osób poddanych terapii dwulekowej i 1,8% otrzymujących cART. Oznacza to redukcję zapadalności o ok. 88%. Jednocześnie śmiertelność z powodu ch. CMV uległa zmniejszeniu z 79% w latach 1994-95 do 42% w latach 2000-01. Zastosowanie cART zmniejszyło również o 37% śmiertelność po przebyciu ch. CMV(2). Badanie kohorty z Kolonii wykazało, że wprowadzenie cART zmniejszyło zapadalność na ch. CMV prawie 10-krotnie i wydłużyło okres przeżycia z niespełna 10 miesięcy do ponad 4 lat (3). W Polsce od czasu wprowadzenia cART, liczba rozpoznawanych przypadków ch. CMV wśród osób zakażonych HIV, nie przekracza 10 rocznie. W ciągu 2 lat - 1996 i 1997- tj. przed wprowadzeniem cART w Polsce, rozpoznano 52 takie przypadki. Po uwzględnieniu liczby pacjentów pozostających w poszczególnych latach pod opieką ośrodków leczących osoby HIV+, oznacza to zmniejszenie częstości występowania ch. CMV z 1 przypadku /100 osób/rok w latach 1996-97 do 0,4 przypadku /100 osób/rok w latach 1998-99 i 0,08 - 0,16 przypadku/ 100 osób/rok w latach 2000-2003 (niepublikowane dane własne).

Wpływ cART na częstość występowania chorób związanych z zakażeniem CMV jest wynikiem supresji wirerii CMV spowodowanej ilościową i jakościową odbudową odpowiedzi typu komórkowego oraz słumieniem wirerii HIV (4). U większości pacjentów cART prowadzi do rekonstrukcji swoistej odpowiedzi immunologicznej wobec patogenów powodujących ZO, w tym również wobec CMV (5).

KLINICZNE POSTACIE CHOROBY CYTOMEGALOWIRUSOWEJ – DIAGNOSTYKA I LECZENIE

1. Cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki (*CMV Retinitis*). Najczęstszą postacią ch. CMV u pacjentów zakażonych HIV pozostaje zapalenie siatkówki. Przed stosowaniem cART cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki (CMVR) stanowiło ponad 80% wszystkich przypadków ch. CMV u chorych na AIDS (6). Zapalenie siatkówki spowodowane infekcją CMV jest prawie wyłącznie związane z zakażeniem HIV. U osób pozostających w immunosupresji z innych powodów CMVR występuje sporadycznie.

CMVR jest jedyną narządową postacią ch. CMV, w której do ustalenia rozpoznania etiologicznego (stanowiącego podstawę do rozpoczęcia terapii) nie jest wymagany wynik badania histopatologicznego. W przypadku CMVR podstawą rozpoznania jest badanie oftalmoskopowe (fundoskopowe), w którym stwierdza się obecność biało-żółtych wysięków,

którym mogą towarzyszyć wylewy i wybroczyny. Obraz ten jest przyrównywany do pizzy lub sera z ketchupem. Rzadziej, w mniej zaawansowanych przypadkach, zmiany dotyczą jedynie naczyń dając obraz „zamrożonych” pochewek naczyńniowych lub wysięków, bez wylewów wzdłuż naczyń. Obecnie, ze względu na niską częstość występowania CMVR, właściwe rozpoznanie może wymagać konsultacji doświadczonego okulisty lub specjalisty chorób zakaźnych biegłego w tym zagadnieniu. Zalecane jest wykonanie dokumentacji zdjęciowej dna oka w celu oceny dynamiki procesu chorobowego, skuteczności terapii, czy przesłania obrazów w celu konsultacji. CMVR jest najczęstszą przyczyną retinopatii u chorych z AIDS. Rzadziej występujące zmiany siatkówkowe, które wymagają różnicowania z CMVR to: HIV-retinopatia, kiła, toksoplazmoza, zmiany w przebiegu zakażenia innymi herpeswirusami, gruźlica czy zapalenie siatkówki w przebiegu zakażenia *Pneumocystis jirovecii*.

Leczenie CMVR składa się z 2 faz: fazy intensywnego leczenia indukującego, prowadzonej do uzyskania stabilizacji zmian i trwającej zwykle 2-4 tygodni oraz fazy leczenia podtrzymującego. Jeśli po okresie stabilizacji dochodzi do progresji choroby, fazy te nawzajem się przeplatają. Odbudowa sprawności układu immunologicznego pod wpływem cART może doprowadzić do takiej kontroli zakażenia CMV przez układ odpornościowy, że przywracanie leczenia indukującego przestaje być konieczne. Leczenie podtrzymujące powinno być stosowane dożywotnio lub do czasu uzyskania odbudowy sprawności układu immunologicznego pod wpływem cART (patrz niżej).

W terapii możliwe jest stosowanie następujących leków: walgancyklowiru (walGCV) stosowanego doustnie, gancyklowiru (GCV) w postaci wlewów dożylnych i implantu wewnątrzgałkowego, foskarnetu lub cydofowiru – obu w postaci wlewów dożylnych oraz wstrzykiwanego do ciała szklistego nonsensownego oligonukleotydu – ISIS 2922, czyli fomivirsenu.

Zalecane dawki leków w terapii indukującej i podtrzymującej zestawiono w tabeli I.

Tabela I. Dawkowanie leków przeciw-CMV w leczeniu zapalenia siatkówki spowodowanego zakażeniem CMV

Table I. Anti-CMV agents in treatment of CMV Retinitis – dosage and route of administration

Preparat	droga podania	Faza indukcyjna	Faza leczenia podtrzymującego
Walgancyklowir	doustna	900 mg 2xdz (2 x dz po 2 tabl.)	900 mg 1xdz (1xdz 2 tabl.)
Gancyklowir	dożylna	5 – 7,5 mg/kg m.c co 12 godz.	5-10 mg/kg m.c. 1xdz
Foskarnet	dożylna	90 mg/kg m.c. co 12 godz.	90 -120 mg/kg m.c. 1xdz
Cydofowir	dożylna	5 mg/kg m.c. 1x w tyg.	5 mg/kg m.c. 1x co 2 tyg.
* Gancyklowir – implant	wszczepienie do ciała szklistego	Implant zawiera 4,5 g GCV uwalnianego przez 6-9 mie- sięcy	
* Fomivirsen	iniekcje do ciała szklistego	330 mcg 1 i 15 dnia terapii	330 mcg 1x w miesiącu

* Łącznie z leczeniem miejscowym należy stosować leczenie ogólne.

m.c. – masa ciała; dz – dziennie; tyg. -tydzień

Dobór leku do terapii CMVR zależy od umiejscowienia i rozległości zmian, współistniejących zaburzeń hematologicznych, niewydolności nerek, toksyczności równocześnie

stosowanych leków, preferencji pacjenta co do sposobu leczenia, lekooporności CMV, czy wreszcie dostępności różnych form terapii. Walgancyklowir, prolek GCV, charakteryzuje się dobrą, ponad 60%, wchłanianością po podaniu doustnym i ulega szybkiej konwersji do GCV w ścianie jelita (7). Zgodnie z wynikami badania *Martina* i wsp., walGCV w leczeniu CMVR okazał się równie skuteczny jak GCV podawany dożylnie (8). Badanie to stało się podstawą do zalecenia stosowania walGCV jako terapii z wyboru CMVR (9).

W przypadku zmian zlokalizowanych w strefie 1 siatkówki (tj. zmian bezpośrednio zagrażających utratą wzroku) można rozważyć jednocześnie zastosowanie walGCV z implantem zawierającym GCV, wszczepianym do ciała szklistego. Implant z GCV miejscowo uwalnia lek przez 6-9 miesięcy. Wewnątrzgałkowe stężenie leku przy takiej formie terapii jest ok. 4-krotnie wyższe niż przy dożylniej drodze podania.

CMVR jest wynikiem rozsiewu krwiopochodnego, a tym samym wyrazem ogólnoustrojowego zakażenia. Z tego powodu leczenie miejscowe jest niewystarczające i w celu zabezpieczenia drugiego oka oraz innych narządów, wraz z implantem zawsze należy stosować leczenie ogólne – walGCV, GCV bądź foskarnet.

W przypadku zmian obwodowych nie wykazano przewagi którejkolwiek z form terapii przeciw-CMV (p-CMV), ale podobnie jak przy zmianach zlokalizowanych w strefie 1, walGCV jest preferowany ze względu na wygodę stosowania i brak powikłań związanych z dożylną drogą podawania.

U chorych, u których brak jest odpowiedzi na wymienione uprzednio formy terapii, lub też istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania, zaleca się podawanie cydofowiru (najlepiej w połączeniu z probenecidem) lub fomivirsenu.

Stosowanie cART u chorych z CMVR wiąże się z występowaniem zmian patologicznych wcześniej nieobserwowanych u pacjentów z AIDS. Dotyczą one osób z dobrze kontrolowanym zakażeniem CMV i polegają na zmętnieniu ciała szklistego, zapaleniu jagodówki, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, torbielowatym obrzęku plamki, tworzeniu błon na siatkówce i zmian włóknistych w obrębie blizn. Zmiany te są wyrazem zespołu zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (ZZRI). Podobnie jak samo CMVR zagrażają one utratą wzroku i bywają przyczyną trudności diagnostycznych związanych z różnicowaniem pomiędzy progresją/reaktywacją CMVR, a ZZRI (10). Od stycznia 2007 r. trwa rekrutacja do badania klinicznego, którego celem jest określenie metod diagnostycznych pozwalających różnicować te dwa stany (11).

Przed erą cART miarą skuteczności terapii p-CMV było wydłużenie czasu do wystąpienia progresji CMVR, a w efekcie do pogorszenia widzenia i ślepoty. Wówczas, w ciągu roku terapii p-CMV pogorszenie widzenia dotyczyło prawie wszystkich oczu zajętych procesem chorobowym, a ślepota prawie połowy (12). Najczęstszymi przyczynami takiego stanu były zajęcie strefy 1 i odwarstwienie siatkówki.

Obecnie, zgodnie z danymi opublikowanymi w 2006 r. przez *The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group* (SOCA), pogorszenie widzenia dotyczy tylko co dziesiątego oka, a utrata wzroku występuje w 6 na 100 oczu zajętych CMVR (proces chorobowy może dotyczyć jednego lub obu oczu pacjenta, dlatego ocena dotyczy liczby oczu, a nie liczby pacjentów). Główną przyczynę utraty wzroku stanowią nadal - progresja zmian zapalnych do strefy 1 i odwarstwienie siatkówki, ale tuż za nimi znajdują się wykładniki ZZRI (13). W kolejnym badaniu SOCA oceniano ryzyko wystąpienia ZZRI oraz zapalenia jagodówki (*uveitis*) w jego przebiegu. Podjęto próbę zdefiniowania czynników ryzyka

wystąpienia tych zmian. Po przebadaniu 374 chorych i 539 oczu zajętych CMVR, cechy ZZRI stwierdzono w 17,6%, zaś zapalenie jagodówki w prawie 10%. Ryzyko wystąpienia *uveitis* zwiększały: zajęcie przez CMVR ponad 25% powierzchni siatkówki, wstrzyknięcia cytofowiru do ciała szklanego oraz męska płeć pacjenta (14).

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami leczenie podtrzymujące (profilaktykę wtórną) cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki można zawiesić, jeśli na skutek leczenia ARV uzyskany zostanie wzrost liczby limfocytów CD4 powyżej 100 – 150 kom/mm³, utrzymujący się przez co najmniej pół roku (15). *Walmsley* i wsp. w długotrwałej obserwacji, trwającej średnio prawie 3 lata, oceniali bezpieczeństwo takiego postępowania. Spośród 23 chorych, u których średnia liczba limfocytów CD4 w momencie przerywania leczenia podtrzymującego wynosiła 321 kom/mm³ i z których prawie 80% miało niewykrywalną wiramię HIV, autorzy stwierdzili reaktywację CMVR tylko u jednego chorego, w 12 miesiącu obserwacji. U tego pacjenta wiramia HIV była niewykrywalna, a liczba limfocytów CD4 wynosiła 395 komórek w mm³. Wskazuje to na fakt, że dobra odpowiedź na leczenie ARV nie stanowi gwarancji zabezpieczenia przed nawrotem CMVR, choć ryzyko reaktywacji jest niskie (16).

2. Cytomegalowirusowe zapalenie przewodu pokarmowego. Drugą co do częstości występowania, lokalizację zmian narządowych ch. CMV u osób zakażonych HIV stanowi przewód pokarmowy. Zmiany dotyczą kilku do kilkunastu procent chorych z liczbą limfocytów CD4 poniżej 50 kom/mm³, najczęściej dotyczą jelita grubego, ale mogą być umiejscowione w każdym odcinku przewodu pokarmowego. Symptomatologia zależy od umiejscowienia zmian. Endoskopowo stwierdza się wylewy podśluzówkowe, owrzodzenia i nadżerki. Warunkiem ustalenia rozpoznania etiologicznego umożliwiającego podjęcie leczenia jest potwierdzenie zmian badaniem histopatologicznym z wykazaniem obecności komórek olbrzymich typu „sowiego oka”.

Jeśli zmianom towarzyszą nasilone objawy kliniczne, to terapię należy rozpocząć od dożylnego podawania GCV lub foscarnetu, a następnie po uzyskaniu poprawy wchłaniania z przewodu pokarmowego, można kontynuować leczenie walGCV. U chorych z niewielkim nasileniem objawów należy rozważyć wstrzymanie decyzji o leczeniu p-CMV w oczekiwaniu na poprawę po włączeniu bądź optymalizacji cART (9).

3. Zapalenie ośrodkowego układu nerwowego wywołane zakażeniem CMV związane jest ze źle rokującymi, ciężkimi postaciami ch. CMV. Ich charakterystykę przedstawiono w tabeli II.

Rozpoznanie powinno być potwierdzone wykazaniem obecności CMV DNA w tkance mózgowej lub w płynie mózgowo-rdzeniowym. Czulość i swoistość tej ostatniej metody jest oceniana na ponad 90% (17), co w wielu przypadkach pozwala na odstępianie od biopsji mózgu. W przypadku zajęcia układu nerwowego zalecana jest terapia skojarzona dwoma lekami p-CMV – GCV z foscarnetem w dawkach odpowiadających 50% dawek podanych w tabeli I., stosowanych w terapii indukującej CMVR. Czas leczenia nie jest zdefiniowany. Ze względu na toksyczność leków stosowanych w terapii p-CMV realizacja zalecenia jednoczesnego stosowania dwóch różnych preparatów (mimo redukcji dawek) często jest trudna. Jednoczesne włączanie cART połączone jest z wyższym ryzykiem rozwoju ZZRI. Czas trwania ewentualnego odroczenia rozpoczęcia cART wobec terapii p-CMV nie jest określony (9).

Tabela II. Choroby układu nerwowego spowodowane zakażeniem wirusem cytomegalii – postaciach klinicznych

Table II. CMV neurologic disease – clinical presentation

Postacie kliniczne	Charakterystyka kliniczna
Zapalenie mózgu (ventriculoencephalitis)	Gwałtowny przebieg Zaburzenia świadomości. Objawy ogniskowe Porażenia nn. czaszkowych, oczopłaz Wzmocnienie okołokomorowe w NMR/ CT
Zespół otepienny związany z zakażeniem CMV	Przebieg powolniejszy Zaburzenia świadomości → śpiączka Gorączka
Wstępujące zapalenie rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych	Zaburzenia kontroli zwieraczy → retencja moczu Osłabienie siły mięśniowej → porażenia wiotkie kończyn dolnych

4. Cytomegalowirusowe zapalenie płuc. W przeciwieństwie do chorych po transplantacjach, u chorych z AIDS płuca stanowią rzadkie umiejscowienie ch. CMV. Uważa się, że w tej grupie pacjentów leczenie p-CMV powinno być podejmowane jedynie po uzyskaniu potwierdzenia etiologicznego (biopsja płuca, BAL), przy jednoczesnym wykluczeniu innych patogenów (9).

WPLYW ZAKAŻENIA CMV NA PRZEBIEG ZAKAŻENIA HIV

W wielu badaniach pochodzących sprzed okresu stosowania cART wykazano, że obecność wirerii CMV prowadzi do progresji zakażenia HIV i zwiększa ryzyko zgonu niezależnie od liczby limfocytów CD4 i wielkości wirerii HIV (18,19). Uważa się, że dzieje się tak, ponieważ CMV indukuje receptory chemokinowe dla HIV, aktywuje latentny prowirusowy HIV DNA, zmienia tropizm HIV i indukuje immunosupresję. Ponadto wzajemne oddziaływanie pomiędzy dwoma patogenami może polegać na uwalnianiu cytokin, modyfikacji prezentacji antygenów i nadprodukcji ko-receptorów CD4 (20).

Badanie *Daeyton* i wsp. wykazało, że również podczas stosowania cART, obecność wirerii CMV zwiększa ponad 2-krotnie ryzyko wystąpienia chorób definiujących AIDS i ponad 4-krotnie ryzyko zgonu (21) (w erze pre-cART ryzyko to było *tylko* 2,5-krotnie wyższe (23)). Obserwacje te potwierdziła praca *Wohla* i wsp., w której wykazano, że wiremia CMV jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u osób HIV+, otrzymujących cART (22). We wnioskach z obu tych prac sugerowano, że terapia wyprzedzająca, czyli zastosowanie leku p-CMV w okresie bezobjawowej wirerii CMV, mogłaby zmniejszyć to ryzyko. Hipotezę tę miało zweryfikować badanie AIDS Clinical Trial Group (ACTG) 5030. W badaniu tym uczestniczyło 338 pacjentów, z których 80% było leczonych cART. Średnia wielkość wirerii HIV w badanej grupie sięgała prawie 5 log, zaś średnia liczba limfocytów CD4 wynosiła 30 kom/mm³. Obecność CMV DNA badano co 8 tygodni, uzyskując dodatni wynik oznaczenia u 61 chorych. Czterdziestu siedmiu z tych pacjentów losowo przydzielono do dwóch grup: 24 pacjentom podano walGCV w terapii wyprzedzającej, zaś 23 otrzymało placebo. Wszyscy pacjenci z wykrywalnym CMV DNA byli poddawani oftalmoskopii co 2 miesiące. W obu grupach zmarło łącznie 14 pacjentów – 7 w grupie walGCV i 7 w grupie placebo. Chorobę

cytomegalowirusową rozpoznano u 4 chorych w grupie walGCV i u 6 w grupie placebo. Ponadto narządową ch. CMV rozpoznano u 3 chorych z wykrywalnym CMV DNA, jeszcze przed podziałem na grupy terapeutyczne i u 5 spośród 270 z niewykrywalnym CMV DNA. Analiza statystyczna uzyskanych wyników wykazała brak wpływu zastosowania terapii wyprzedzającej na ryzyko wystąpienia ch. CMV i zgonu. Wśród ograniczeń badania wskazano na: niedostateczną liczbę osób, która weszła do etapu losowego podziału (co uniemożliwiło ocenę skuteczności z założoną mocą statystyczną), prawdopodobnie niedostatecznie częste oznaczanie wirerii DNA oraz brak oceny regularności przyjmowania walGCV. Przyczyną nieosiągnięcia odpowiedniej mocy statystycznej była niższa od zakładanej częstość występowania narządowej ch. CMV. Pomiedzy grupami otrzymującymi walGCV i placebo nie wykazano różnic w zakresie częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych. Przy znanej toksyczności walGCV może to pośrednio świadczyć o nie przyjmowaniu przez pacjentów zalecanych dawek leku (23).

Niedostateczna „moc statystyczna” badania ACTG 5030 oraz wyniki badań opublikowanych w ciągu ostatnich miesięcy powodują, że celowość stosowania terapii wyprzedzającej u osób zakażonych HIV pozostaje problemem otwartym.

W badaniu *Panagiotakis* i wsp. oceniano częstość występowania DNA *Herpeswirusów* u pacjentów zakażonych HIV i wśród osób wolnych od tego zakażenia. Stwierdzono statystycznie istotnie częstsze występowanie materiału genetycznego jednego lub wielu *Herpeswirusów* u pacjentów zakażonych HIV. Ponadto u osób zakażonych HIV, wcześniej nieleczonych ARV, stwierdzono, że w przypadku rozpoczęcia cART - obecność wirerii EBV lub CMV opóźnia przyrost liczby limfocytów CD4, zaś współistnienie wirerii CMV i EBV opóźnia zarówno odpowiedź immunologiczną jak i wirusową oraz zwiększa ryzyko wystąpienia ZZRI (24).

Udział zakażenia CMV w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego w ogólnej populacji jest dyskutowany od lat. W badaniu *Hsue* i wsp. oceniano to zjawisko u osób zakażonych HIV i wykazano, że ścięczenie błony wewnętrznej tętnicy szyjnej wewnętrznej jest statystycznie istotnie większe u pacjentów HIV+ w porównaniu z osobami HIV(-). Wykazano jednocześnie, że poziomy: hs-CRP, aktywacji komórek T oraz swoistej odpowiedzi limfocytów CD4 i CD8 wobec antygenów CMV, u pacjentów HIV+ był wyższy w porównaniu z osobami HIV(-). Po uwzględnieniu tych elementów, w analizie wielowariantowej, nie stwierdzono większego ścięczenia błony wewnętrznej tętnicy szyjnej u HIV+ w porównaniu z HIV (-). Pozwala to przypuszczać, że przyspieszenie rozwoju miażdżycy u osób HIV+ może być związane ze wzmożoną odpowiedzią immunologiczną skierowaną przeciw CMV. Zatem, u osób zakażonych HIV z wysokim ryzykiem chorób układu sercowo – naczyniowego celowe może okazać się zastosowanie terapii wyprzedzającej ch. CMV (25).

PODSUMOWANIE

Skojarzone leczenie ARV doprowadziło do istotnego obniżenia częstości występowania chorób związanych z zakażeniem CMV u osób HIV+. Sporadyczność występowania tych schorzeń z jednej strony, a ciężkość ich przebiegu z drugiej powodują, że obraz kliniczny i zasady diagnostyki oraz terapii warte są przypomnienia. Wprowadzenie do terapii walGCV – skutecznej, doustnej postaci leku o aktywności p-CMV – poprawia komfort leczenia chorób związanych z zakażeniem CMV, pozwalając uniknąć niedogodności i powikłań związanych

z koniecznością dożylnego podawania leków. Odbudowa sprawności układu immunologicznego pod wpływem cART pozwala na przywrócenie kontroli układu immunologicznego nad zakażeniem CMV, co skutkuje wydłużeniem okresu przeżycia osób HIV+ z ch. CMV oraz umożliwia przerywanie terapii podtrzymującej p-CMV. Niekorzystnym zjawiskiem związanym ze skutecznym leczeniem ARV może być rozwój ZZRI.

Nierozstrzygniętym zagadnieniem pozostaje celowość i skuteczność stosowania leczenia wyprzedzającego u bezobjawowych pacjentów z wykrywalnym CMV DNA.

R B Podlasin

CMV INFECTION IN HIV –INFECTED PATIENTS

SUMMARY

The paper presents changes in the picture of CMV disease (CMV-D) in the era of combination antiretroviral treatment. A significant reduction in the incidence of CMV-D and deaths due to CMV-D as well as the increase of survival after the diagnosis of CMV-D was observed. Although, CMV infection remains the problem among HIV infected persons. Clinical presentation of CMV end-organ disease and immune reconstitution inflammatory syndrome were presented. Methods of diagnosis and recommended forms of therapies were described. The risk of HIV-disease progression and death in CMV-viremic patients and the data on efficacy and safety of preemptive therapy were discussed.

PIŚMIENNICTWO

1. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, i in. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. *N Engl J Med* 1993;329(26):1922-6
2. Yust I, Fox Z, Burke M, Johnson A, i in; EuroSIDA. Retinal and extraocular cytomegalovirus end-organ disease in HIV-infected patients in Europe: a EuroSIDA study, 1994-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(7):550-9.
3. Salzberger B, Hartmann P, Hanses F, i in. Incidence and prognosis of CMV disease in HIV-infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy. *Infection* 2005;33(5-6):345-9
4. Deayton J, Mocroft A, Wilson P, i in. Loss of cytomegalovirus (CMV) viraemia following highly active antiretroviral therapy in the absence of specific anti-CMV therapy. *AIDS* 1999;13(10):1203-6.
5. O'Sullivan CE, Drew WL, McMullen DJ, i in. Decrease of cytomegalovirus replication in human immunodeficiency virus infected-patients after treatment with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999;180(3):847-9.
6. Gallant JE, Moore RD, Richman DD, I in. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. *J Infect Dis* 1992;166:1223-1227.
7. Curran M, Noble S. Valganciclovir. *Drugs* 2001;61:1145-1150.
8. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, i in. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002;346(15):1119-26.
9. Benson MD, Kaplan JE, Masur H I in. CDC; National Institutes of Health; Infectious Diseases Society of America. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-15).
10. Robinson MR, Csaky KG, Lee SS, i in. Fibrovascular changes misdiagnosed as cytomegalovirus retinitis reactivation in a patient with immune recovery. *Clin Infect Dis* 2004;38(1):139-41

11. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00456664>
12. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Ophthalmology* 1994;101(7):1250-61.
13. Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, i in; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Causes of visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2006;113(8):1441-5.
14. Kempen JH, Min YI, Freeman WR, i in; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006;113(4):684-94.
15. Masur H, Kaplan JE, Holmes KK; U.S. Public Health Service; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons-2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med* 2002;137:435-78.
16. Walmsley SL, Raboud J, Angel JB, i in. Long-term follow-up of a cohort of HIV-infected patients who discontinued maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *HIV Clin Trials* 2006;7(1):1-9.
17. Wolf DG, Spector SA. Diagnosis of human cytomegalovirus central nervous system disease in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1992;166(6):1412-5.
18. Bowen EF, Sabin CA, Wilson P, i in. Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease. *AIDS* 1997; 11: 889-93
19. Spector SA, Hsia K, Crager M, Pilcher M, Cabral S, Stempien MJ. Cytomegalovirus (CMV) DNA load is an independent predictor of CMV disease and survival in advanced AIDS. *J Virol* 1999; 73: 7027-30
20. Whitley RJ. Cytomegalovirus and HIV: inextricably entwined pathogens. *Lancet* 2004; 363: 2101
21. Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, i in. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2004; 363: 2116-21
22. Wohl DA, Zeng D, Stewart P, i in. Cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(5):538-44.
23. Wohl D, Kendall M Andersen J, i in. Randomized, placebo controlled trial of valganciclovir to prevent CMV end-organ disease among HIV- infected subjects with detectable plasma CMV DNA PCR: ACTG 5030. 13th Conf Retrovir Opportunistic Infect 2006; abstract 150. <http://app2.capitalreach.com>
24. Panagiotakis SH, Soufla G, Baritaki S, i in. Concurrent CMV and EBV DNAemia Is Significantly Correlated with a Delay in the Response to HAART in Treatment-Naive HIV Type 1-Positive Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(1):10-8.
25. Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, i in. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS* 2006;20(18):2275-83.

Otrzymano: 13.06.2007 r.

Adres autorki:

Regina Beata Podlasiń
Wojewódzki Szpital Zakaźny
01-201 Warszawa, ul Wolska 37
podlasiń@zakazny.pl