

Затраты на лечение и последствия цитомегаловирусной инфекции

Марк А. Шницлер*

Университет им. Вашингтона, Сент-Луис, США

Резюме: Описывается влияние профилактического перорального применения ганцикловира на частоту развития цитомегаловирусной (ЦМВ)-инфекции, выживаемость трансплантатов и больных и на стоимость лечения реципиентов трансплантатов почек и печени.

При отсутствии профилактической терапии ЦМВ-инфекция является частой причиной заболеваемости и смертности реципиентов трансплантатов солидных органов. Профилактическое пероральное применение ганцикловира снижает заболеваемость ЦМВ-инфекцией среди реципиентов трансплантатов почек и печени. Профилактика серонегативных больных более эффективна, если они получают трансплантат от серонегативного донора (Д-/Р-), а не от сероположительного донора (Д+/Р-). В последнем случае развитие ЦМВ-инфекции остается серьезной проблемой.

ЦМВ-инфекция повышает риск отторжения трансплантата, что уменьшает вероятность выживания больного. Выживаемость трансплантата у больных с ЦМВ-инфекцией зависит от степени совпадения DR-участка HLA-комплекса антигенов лейкоцитов донора и реципиента. Отторжение трансплантата приводит к значительным затратам, и его следует учитывать при проведении экономического анализа схем профилактики ЦМВ-инфекции.

Пероральное применение ганцикловира для профилактики ЦМВ-инфекции снижает частоту развития ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантатов почек и печени.

Реципиенты трансплантатов солидных органов имеют повышенный риск развития цитомегаловирусной (ЦМВ)-инфекции из-за того, что они получают иммуносупрессивные препараты для профилактики отторжения трансплантата. ЦМВ-инфекция у реципиента трансплантата может являться первичной инфекцией, реактивацией латентной инфекции, имевшейся у больного до трансплантации, или может вызываться передачей вируса от донора реципиенту через трансплантат. Заражение вирусом путем переливания крови остается относительно редкой причиной развития ЦМВ-инфекции в случае, если донор и реципиент серонегативны (Д-/Р-).

При отсутствии профилактики клинически выраженная ЦМВ-инфекция развивается у 20-60% реципиентов трансплантата почки.¹ ЦМВ-носительство и инфекция вносят существенный вклад в заболеваемость и смертность реципиентов трансплантатов. Эффективность имеющихся средств профилактики ЦМВ-инфекции (антител к ЦМВ, ганцикловира и других противовирусных препаратов) сильно различается. Эти препараты имеют высокую стоимость, и их невозможно применять бесконечно. При принятии решения о длительности проведения профилактики сопоставляют риск развития ЦМВ-инфекции и стоимость ее лечения, которая достигает \$25 000-50 000 на одного больного, и эффективность и стоимость профилактики.^{2,3,4} Стандартная длительность профилактики составляет 100 дней.

Влияние наличия антител к ЦМВ

Влияние наличия антител к ЦМВ у донора и реципиента на 3-летнюю выживаемость трансплантата и реципиента было изучено с использованием данных почти 25000 больных, получивших трансплантат почки в период с 1989 г., когда появился ганцикловир, до 1994 г.⁵ Наличие у донора антител к ЦМВ оказывало

* Адрес для переписки: Prof. M.A. Schnitzler, e-mail schnitz@wueconc.edu

Материалы симпозиума "Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у реципиентов трансплантатов солидных органов: клинические и экономические последствия новых стратегий", состоявшегося 10 декабря 2002 г. в рамках съезда Американского общества фармацевтов здравоохранения (ASHP) в Атланте (США). Симпозиум спонсирован образовательным грантом от компании Рош Фармасьютикалс.

неблагоприятное влияние, независимо от наличия этих антител у реципиента. При пересадке почки от сероположительного донора серонегативному реципиенту (Д+/Р-) по сравнению с серонегативным донором (Д-/Р-), выживаемость трансплантата и реципиента снижались соотв. на 3,6% и 2,4%, а при пересадке сероположительному реципиенту (Д+/Р+) – соотв. на 3,9% и 3,0%. Если и донор, и реципиент были сероположительными (Д+/Р+), то 3-летняя выживаемость трансплантата составляла 68,4%, а 3-летняя выживаемость реципиентов - 83,1%, и это худший вариант. Наилучшие результаты получены при пересадке органа от серонегативного донора серонегативному реципиенту (Д-/Р-): 3-летняя выживаемость трансплантата и реципиента в этом случае составила соотв. 73,4% и 87,7%.⁵

В базе данных нефрологических больных США (USRDS) содержатся клинические и экономические данные всех больных с почечной недостаточностью. Эти данные были собраны из различных клинических реестров (напр., реестра Объединенной сети донорства органов) и сопоставлены с данными из счетов и платежных документов систем государственного страхования США Медикейр и Медикейд (больные с почечной недостаточностью получают страховку по системе Медикейр). База данных USRDS позволяет анализировать стоимость и результат лечения в большой популяции реципиентов трансплантата почки. Такой анализ был проведен с использованием данных 17001 больного, получившем трупный трансплантат почки в период с 1995 по 1997 г.г. (до начала рутинного применения ганцикловира для профилактики ЦМВ-инфекции).⁶ Частота развития ЦМВ-инфекции была наибольшей при пересадке почки от сероположительного донора серонегативному реципиенту (Д+/Р-). Наличие антител к ЦМВ у реципиента, по-видимому, оказывало защитное действие в случае сероположительного донора; частота развития ЦМВ-инфекции у сероположительных реципиентов (Д+/Р+) была ниже, чем у серонегативных реципиентов (Д+/Р-). Частота развития ЦМВ-инфекции была наименьшей при пересадке почки от серонегативного донора серонегативному реципиенту (Д-/Р-). Влияние наличия антител к ЦМВ у донора было достоверным как у сероположительных, так и у серонегативных реципиентов, т.е. риск развития ЦМВ-инфекции у реципиента зависит от наличия антител у донора.⁶

Зависимость между выживаемостью трансплантата и наличием антител к ЦМВ у донора и реципиента была такой же, как описанная выше зависимость частоты развития ЦМВ-инфекции.⁶ Наилучшая выживаемость наблюдалась при отсутствии антител к ЦМВ как у донора, так и реципиента (Д-/Р-), а наихудшая – при пересадке почки от сероположительного донора серонегативному реципиенту (Д+/Р-). Выживаемость трансплантатов у сероположительных реципиентов органов от серонегативных (Д-/Р+) и сероположительных доноров (Д+/Р+) была одинаковой; таким образом, наличие антител к ЦМВ не имело большого значения при наличии антител у реципиента. Однако выживаемость трансплантата у серонегативных реципиентов при отсутствии антител к ЦМВ у донора (Д-/Р-) была выше, чем в случае сероположительного донора (Д+/Р-); таким образом, для серонегативных реципиентов серонегативный донор был значительно лучше, чем сероположительный донор.

Были сопоставлены данные системы Медикейр о затратах на лечение больных в течение 1 года после трансплантации при разных сочетаниях наличия или отсутствия антител к ЦМВ у донора и реципиента. Эти затраты включали стоимость услуг клиник и амбулаторий, посещения врачей, услуг лабораторий и стоимость препаратов. Стоимость лечения была наименьшей в случае, если и донор, и реципиент были серонегативны (Д-/Р-), что было вполне ожидаемо, так как при такой комбинации заболеваемость ЦМВ-инфекцией была минимальной, а выживаемость больных – наилучшей. При пересадке органа от сероположительного донора серонегативному реципиенту (Д+/Р-) затраты были значительно выше (около \$30000), чем при пересадке от серонегативного донора (Д-/Р-). Однако наличие антител у донора не влияло на стоимость лечения сероположительных реципиентов, которая тоже составляла около \$30000. Таким образом, наличие антител к ЦМВ является важным фактором, который необходимо учитывать при распределении трупных почек, так как оно влияет на заболеваемость ЦМВ-инфекцией, выживаемость трансплантата и на стоимость лечения больных после трансплантации.

Профилактическое пероральное применение ганцикловира

В 1997 г. в Университете им. Вашингтона было проведено исследование эффективности перорального применения ганцикловира для профилактики ЦМВ-инфекции, в котором участвовали 42 реципиента трансплантата почки.⁷ Больных случайным образом распределяли в группы, получавшие ганцикловир (1 г перорально 3 раза в день в течение 12 недель после трансплантации) или стандартную терапию. Последняя включала интенсивный контроль ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и пероральное применение ацикловира (200 мг 2 раза в день в течение 12 недель), который в целом неэффективен для профилактики ЦМВ-инфекции, но активен против других герпесвирусов.⁸ При выявлении признаков и симптомов активной ЦМВ-инфекции больным назначали ганцикловир внутривенно.⁷

За 12 недель проведения профилактики ЦМВ-вирусемия выявлена методом ПЦР у 2 (11%) из 19 больных, получавших ганцикловир, и у всех 23 больных, получавших стандартную терапию.⁷ Однако через 6 месяцев после трансплантации (т.е. через 3 месяца после прекращения профилактики) ЦМВ-вирусемия выявлена уже у 13 (68%) больных, получавших ганцикловир. За 12 недель проведения профилактики ЦМВ-инфекция развилась у 14 (61%) из 23 больных, получавших стандартную терапию, а среди больных, получавших ганцикловир, случаев развития ЦМВ-инфекции в этот период не было. За последующие 3 месяца ЦМВ-инфекция развилась у 4 (21%) больных, получавших ганцикловир, а среди больных, получавших стандартную терапию, дополнительных случаев заболевания не было. Среди больных, получавших ганцикловир, средний срок до развития ЦМВ-инфекции был больше (133 дня), чем среди больных, получавших стандартную терапию (51 день). Различие между двумя группами больных по заболеваемости ЦМВ-инфекцией и сроку до развития ЦМВ-инфекции было достоверно.⁷ Это исследование было одним из первых рандомизированных клинических исследований, в которых показано, что профилактическое пероральное применение ганцикловира предотвращает развитие ЦМВ-инфекции у реципиентов трансплантата почки.

В более позднем исследовании изучались результаты пероральной профилактики ганцикловиrom у 470 больных, подвергавшихся пересадке почки в Университете им. Вашингтона в период с августа 1996 г. по декабрь 2000 г.⁹ Больных делили на подгруппы в зависимости от наличия антител к ЦМВ у доноров и у реципиентов. При пересадке почки от серонегативного донора серонегативному реципиенту (Д-/Р-) профилактику не проводили, так как при такой комбинации риск развития ЦМВ-инфекции наименьший. При трех других комбинациях больные получали 1 г ганцикловира перорально 3 раза в день, причем доза не зависела от состояния функций почек (при сниженном клиренсе креатинина рекомендуется уменьшать дозу и удлинять междозовый интервал). Длительность профилактики определялась сочетанием серотипов донора и реципиента: Д-/Р+ - 3 месяца (эта комбинация имеет промежуточный риск), Д+/Р+ и Д+/Р- - 6 месяцев (эти комбинации имеют наибольший риск). Все больные также получали 4-компонентную иммуносупрессивную терапию для профилактики отторжения трансплантата. Вначале больным проводили курс индукционной терапии антигипертензивным глобулином, а затем большинство больных получали поддерживающую терапию циклоспорином, азатиоприном и преднизолоном.

Общая заболеваемость ЦМВ-инфекцией среди всех участников этого исследования (примерно 10%)⁹ была ниже, чем в годы, когда пероральная профилактика ганцикловиrom еще не проводилась (30-35%).⁵ Зависимость между наличием антител к ЦМВ у донора и реципиента и частотой развития ЦМВ-инфекции у больных, получавших ганцикловир, была такой же, как до эпохи перорального применения ганцикловира.⁵ По сравнению с комбинацией Д-/Р-, при которой 2-летняя заболеваемость ЦМВ-инфекцией не превышала 5%, комбинация Д+/Р- сопровождалась более высокой частотой развития ЦМВ-инфекции (почти 25%). Заболеваемость ЦМВ-инфекцией при двух других комбинациях серотипов донора и реципиента (Д-/Р+ и Д+/Р+) лежала между этими двумя крайними значениями, причем в этих группах больных частота развития ЦМВ-инфекции не отличалась достоверно от комбинации Д+/Р-.⁹

До эпохи пероральной профилактики ганцикловиrom заболеваемость ЦМВ-инфекцией среди больных группы Д+/Р- (в которой риск максимален) составляла примерно 50%, причем инфекция развивалась вскоре после трансплантации.⁵ При проведении профилактики ганцикловиrom частота развития ЦМВ-инфекции среди

таких больных из группы высокого риска снизилась до 25%, причем инфекция теперь развивается позже.⁹ Таким образом, пероральная профилактика ганцикловиром снижает заболеваемость и замедляет появление инфекции, особенно у больных из группы высокого риска.

У больных, получающих пероральную профилактику ганцикловиром, развитие ЦМВ-инфекции значительно ухудшает 6-месячную выживаемость трансплантата; 5-летняя выживаемость трансплантатов у больных без ЦМВ-инфекции составляет 80%, а у больных с ЦМВ-инфекцией - только около 60%.⁹ Был проведен анализ зависимости выживания трансплантата от степени совпадения DR-участка HLA-комплекса антигенов лейкоцитов (т.е. основного комплекса гистосовместимости) доноров и реципиентов. Среди больных, у которых не было ЦМВ-инфекции, степень совпадения этих антигенов существенно не влияла на выживаемость трансплантата после 6 месяцев проведения профилактики. Однако у больных с ЦМВ-инфекцией 5-летняя выживаемость трансплантата с нулевым совпадением DR-антигенов составляла всего примерно 15%. При наличии 1 или 2 совпадений этих антигенов у донора и реципиента выживаемость трансплантата была значительно выше.

Эти данные позволяют предположить, что некоторым больным может быть необходима более длительная (возможно, пожизненная) профилактика ЦМВ-инфекции; особенно это относится к больным, не совпадающим с донором по HLA-DR-антигенам, а также к серонегативным реципиентам трансплантатов от сероположительных доноров (D+/P-). При распределении органов для трансплантации следует учитывать наличие антител к ЦМВ у донора и реципиента и степень их совпадения по HLA-DR-антигенам.⁹

Для реципиентов трансплантатов печени риск развития ЦМВ-инфекции до эпохи пероральной профилактики ганцикловиром (т.е. до 1997 г.) составлял примерно 25%, а после этого снизился вдвое. Для реципиентов трансплантат печени, у которых развилась ЦМВ-инфекция, прогноз плохой; их выживаемость значительно хуже, чем у больных без ЦМВ-инфекции. Таким образом, пероральная профилактика ганцикловиром влияет на развитие ЦМВ-инфекции как у реципиентов трансплантатов почки, так и у реципиентов трансплантата печени.

Выживаемость больных

Используя информацию из базы данных USRDS, был проведен анализ смертности больных после отторжения трансплантата, которое является возможным последствием ЦМВ-инфекции. Смертность среди больных с нормально функционирующим трансплантатом почки не превышала 4%, а в течение года после потери трансплантата умерли 18% больных; еще 6-7% больных умирают более чем через год после потери трансплантата.⁶ Таким образом, потеря трансплантата оказывает существенное влияние на выживаемость больных.

Рисунок 1. Экономическая выгода и преимущество в качестве жизни больных после трансплантации

По оси X – годы после трансплантации; по левой оси Y – качество жизни; по правой оси Y – экономия затрат (тысячи \$США)

QOL- качество жизни; COSTS - затраты

Затраты

Здравый смысл подсказывает, что успешная пересадка почки, после которой трансплантат начинает функционировать, стоит дешевле, чем диализ.¹⁰ Трансплантацию можно рассматривать как вложение для предотвращения затрат, связанных с диализом, которые достигают \$70000 в год. Стоимость операции по

пересадке почки составляет примерно \$30000, а стоимость лечения больного в первый год после трансплантации – еще \$30000. Кроме того, затраты на долгосрочное поддержание функций трансплантата могут составлять еще около \$15000. Экономия затрат в результате пересадки почки достигается примерно через 5 лет после трансплантации, когда экономия затрат на диализ превышает исходные и текущие затраты, связанные с трансплантацией (рисунок 1).¹⁰ Таким образом, 5 лет после трансплантации составляют временной порог, после которого вложения в трансплантацию приводят к экономии затрат.

Преимущество в качестве жизни больного достигается почти сразу после трансплантации, так как качество жизни больных с трансплантатом выше, чем при проведении диализа. Преимущество в качестве жизни стабильно увеличивается в течение 20 лет после трансплантации (рисунок 1).

Ежегодные затраты на лечение больных, находящихся на диализе, увеличиваются на \$914 за каждый год, пока больной ожидает трансплантации (т.е. затраты постоянно увеличиваются по мере увеличения срока ожидания трансплантации). Затраты в первый год после отторжения трансплантата огромны (почти \$140000). Таким образом, предотвращение ЦМВ-инфекции и отторжения трансплантата может дать значительную экономию затрат.

Заключение

Пероральное применение ганцикловира для профилактики ЦМВ-инфекции привело к снижению заболеваемости ЦМВ-инфекцией среди реципиентов трансплантатов почки и печени. Однако ЦМВ-инфекция остается серьезной проблемой, особенно у серонегативных реципиентов трансплантатов от сероположительных доноров (Д+/Р-). ЦМВ-инфекция повышает риск отторжения трансплантата, что уменьшает вероятность выживания больного. На выживаемость трансплантата у больных с ЦМВ-инфекцией может влиять степень совпадения HLA-DR-антигенов донора и реципиента. Благодаря возможному влиянию профилактики на развитие ЦМВ-инфекции, при проведении экономического анализа схем профилактики ЦМВ-инфекции следует учитывать высокие затраты, связанные с отторжением трансплантата.