

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AFTER ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN IMMUNOSUPPRESSION IN KIDNEY TRANSPLANTATION

MJ Gonzalez-Marquez¹, MD Santos-Rubio¹, FM Gonzalez-Roncero², M Suñer-Poblet², MV Gil-Navarro¹
¹Hospital Virgen del Rocío, Pharmacy department, Seville, Spain
²Hospital Virgen del Rocío, Nephrology department, Seville, Spain



Background

Immunosuppressive treatment for kidney transplantation is tailored to the clinical and immunological features of donors and recipients

Purpose

To describe the incidence of infection with cytomegalovirus (CMV) after immunosuppressant treatment with rabbit anti-thymocyte globulin (ATG) in kidney transplant patients, and the relationship with CMV serology and ATG dose

| CMV órgano | CMV donante | Origen del injerto | Riesgo |
|------------|-------------|------------------------|--------|
| + | - | Cadáver | Máximo |
| + | - | Donante vivo | |
| + | + | Cadáver o donante vivo | |
| - | + | Cadáver o donante vivo | |
| - | - | Cadáver o donante vivo | Mínimo |

Material and methods

A retrospective descriptive study was carried out that included all kidney transplant patients who received ATG immunosuppressant induction treatment in 2012.

The following variables were collected:

- Patient data: weight, sex
 - Transplant data: type of donor: living donor or dead (brain death or asystole)
 - Treatment data: dose and cumulative dose
 - CMV: donor and recipient serology, CMV viral load
- All ATG protocols include ganciclovir or valganciclovir prophylaxis from the third day post-transplant for three months

Pauta ALTO RIESGO INMUNOLÓGICO: Timoglobulina + MMF + esteroides + tacrolimus.

Paciente: _____ Fecha TR: _____

TIMOGLOBULINA: 1.5 mg / Kg / día. A ajustar para conteo de linfocitos totales o CD3 <20/mm³. Viales de 25 mg / 50 Kg, 2 viales; 51-70 Kg, 3 viales; >70 Kg, 4 viales. Diluidos en 500 ml de suero fisiológico a pasar en 6-8 horas*.

Premedicación: - 1 h. antes: Metilprednisolona, 125 mg (1^a-2^a dosis) + Paracetamol, 1 gr.

- 10 minutos antes: Poliamine, 1 amp. IV.

1^a dosis en post-TR inmediato. Duración: 7 días. Hasta el _____

ESTEROIDES:

Día 1-12: Metilprednisolona: 125 mg IV (una hora antes de la Timoglobulina)

PRENISONA: oral en desayuno

Días 2 (3)-14: 20 mg/día Hasta el _____

Días 15-30: 15 mg/día Hasta el _____

Días 31-60: 10 mg/día Hasta el _____

Días 60-90: 7.5 mg/día Hasta el _____

Día 91 (3^{er} mes): 5 mg/día

En los casos de evolución inadecuada, se retrasará la disminución de esteroides.

MICOFENOLATO:

CELLCEPT: 1^a dosis de 1000 mg pre-TR, oral o IV. Continuar desde el postoperatorio inmediato, oral o IV.

1^a mes: Dosis: 500 mg cada 12 horas. Puede fraccionarse más si es preciso. En caso de intolerancia administrar con las comidas o plantear paso a MICOFENOLATO SÓLIDO (MYFORTIC) a dosis equivalentes. Algunos pacientes pueden requerir reducción por citopenia.

Resto de 1^{er} año: 500-1000 mg cada 12 horas (1 hora antes de desayuno y cena), dependiendo de la tolerancia y del resto de inmunosupresión (dosis más altas si niveles reducidos de tacrolimus).

TACROLIMUS:

PROGRAF: 1^a dosis pre-TR: 0.10 mg / Kg

Continuar en postoperatorio inmediato a 0.10 mg / Kg peso / 12 horas (una hora antes de desayuno y cena), ajustando para mantener niveles:

Días 1-21: 10 - 20 ng/ml Hasta el _____

Días 22-60: 10 - 15 ng/ml Hasta el _____

Después: 5 - 15 ng/ml (dejando a lo largo del 1^{er} año)

Minimizar en pacientes con esteroides y buena tolerancia a micofenolato

Al 1^{er} mes, pasar a ADVAGRAF en igual dosis diaria.

PROFILAXIS CMV: dosis profiláctica (50%). Ajustar para función renal

Desde el 3^{er} día: Ganciclovir IV, 2.5 mg/Kg de peso / 12 horas, IV

Al alta o retirada de vía: Valganciclovir (VALCYTE), 450 mg/12 horas, oral.

Duración: 3 meses (según situación individual).

Pauta de inmunosupresión con DONANTE EN ASISTOLIA

Timoglobulina + MMF + esteroides + tacrolimus (introducción retrasada).

Paciente: _____ Fecha TR: _____

TIMOGLOBULINA: 1 mg / Kg / día. A ajustar para conteo de linfocitos totales o CD3 <30/mm³; resto de indicaciones de ajuste (neutropenia, trombocitopenia) según normas generales. Viales de 25 mg. Reconstitución según peso para optimizar coste: <60 Kg 2 viales; 60-80 Kg 3 viales; >80 Kg 4 viales. Diluidos en 250-500 ml de suero fisiológico a pasar en al menos en 8-8 horas post-TR.

1^a dosis en post-TR inmediato. Duración: 7 días. Hasta el _____

Premedicación: 1^a Una hora antes: - Metilprednisolona, 125 mg bolo 1^a-2^a dosis) + Paracetamol, 1 gramo

- Poliamine, 1 amp. IV

2^a 10 minutos antes: Poliamine, 1 amp. IV

ESTEROIDES:

Día 1: Metilprednisolona: 125 mg

Día 1-12: Metilprednisolona: 125 mg IV (una hora antes de la Timoglobulina)

PRENISONA: oral en desayuno

Días 2 (3)-14: 20 mg/día Hasta el _____

Días 15-30: 15 mg/día Hasta el _____

Días 31-60: 10 mg/día Hasta el _____

Día 91 (3^{er} mes): 5 mg/día

En los casos de evolución inadecuada, se retrasará la disminución de esteroides.

En los casos con buena evolución (no reñido; buena función, sin protrusión) puede plantearse la retirada de esteroides a partir del 2^{er} mes, sobre todo si hay especial indicación (osteoporosis, diabetes basal alterado, etc). En los restantes, se mantendrá hasta el final del primer año.

MICOFENOLATO: **MYFORTIC:** 1^a dosis de 1000 mg pre-TR, oral o IV. Continuar desde el postoperatorio inmediato, oral o IV.

1^a mes: Dosis: 500 mg cada 12 horas. Puede fraccionarse más si es preciso. En caso de intolerancia administrar con las comidas o plantear paso a MICOFENOLATO SÓLIDO (MYFORTIC) a dosis equivalentes. Algunos pacientes pueden requerir reducción precoz por citopenia.

Resto de 1^{er} año: 500 mg cada 12 horas (1 hora antes de desayuno y cena), excepto en pacientes concretos por elevado peso corporal o indicación de reducción acelerada de tacrolimus y/o esteroides.

TACROLIMUS: **PROGRAF:** comenzar a partir del día 9^a-8^a (iniciar en la mañana del mismo día que última dosis de Timoglobulina)

Dosis: 0.10 mg / Kg peso / 12 horas (una hora antes de desayuno y cena), ajustando para mantener niveles entre:

Días 1-60: 7 - 10 ng/ml

Después: 5 - 10 ng/ml (dejando a lo largo del 1^{er} año)

Minimizar en pacientes con esteroides y buena tolerancia a micofenolato

Al alta, pasar a tacrolimus de liberación prolongada (ADVAGRAF) en igual dosis diaria.

PROFILAXIS CMV: dosis profiláctica (50%).

Desde el 3^{er} día: Ganciclovir IV, 2.5 mg/Kg de peso / 12 horas, IV en infusión

Al alta o retirada de vía: Valganciclovir (VALCYTE), 450 mg/12 horas, oral. Ajustar para función renal. Duración: 3 meses (según situación individual).

* Prueba cutánea antes de primera dosis en caso de posibilidad de sensibilización previa por cuestionario: antecedente de alergia a proteína de suero o administración anterior de Timoglobulina (retrasada); Inyectar 0.1 ml de Timoglobulina + 0.9 ml de suero fisiológico en cara interna de antebrazo. Positivo si reacción visible* = 1 cm de diámetro. En caso de duda, realizar prueba de dilución 1:1000 de Timoglobulina.

Results

36 patients (25 men) were included. Regarding the type of donor: 19 were from brain death, 12 from asystole and 5 were from living donors.

12 of the 36 patients (33.33%) who received ATG developed CMV infection. 20 transplants were donor positive - recipient positive (D+/R+), and 4 of them were infected (20%). 10 patients were (D-/R+) and 3 of them were infected (30%). Only one patient was (D-/R-) and was not infected. The most important result was in the high risk group (D+/R-) because 4 patients were included and all of them developed primary infections. Another R+ patient was infected but we didn't know the donor serology.

No differences were found in the average dose received in infected patients (0.97 mg/kg/day) versus non-infected patients (1.01 mg/kg/day).

The dose of ganciclovir and valganciclovir were switched from prophylaxis to treatment until viral load control was achieved in all of them

| Paciente | SEROLOGIA | | Dosis administrada (mg/kg/día) | % de días administrada |
|----------|-----------|----------|--------------------------------|------------------------|
| | RECEPTOR | DONANTE | | |
| 1 | Positivo | Negativo | 1.21 | 80.6 |
| 2 | Positivo | Positivo | 0.9 | 60 |
| 3 | Positivo | Positivo | 0.97 | 64.6 |
| 4 | Positivo | Positivo | 1.19 | 79.3 |
| 5 | Positivo | Positivo | 1.1 | 73.3 |
| 6 | Positivo | Positivo | 1.01 | 67.3 |
| 7 | Positivo | Positivo | 0.83 | 63 |
| 8 | Positivo | Negativo | 0.51 | 51 |
| 9 | Positivo | Negativo | 0.79 | 79 |
| 10 | Positivo | Positivo | 1.01 | 67.3 |
| 11 | Positivo | Negativo | 0.67 | 67 |
| 12 | Positivo | Positivo | 0.9 | 60 |
| 13 | Negativo | Positivo | 0.75 | 50 |
| 14 | Positivo | Negativo | 1.15 | 76 |
| 15 | Positivo | Positivo | 0.82 | 54.6 |
| 16 | Positivo | ? | 1.08 | 100 |
| 17 | Positivo | Negativo | 0.96 | 96 |
| 18 | Positivo | Positivo | 0.84 | 53 |
| 19 | Positivo | Negativo | 0.84 | 54 |
| 20 | Positivo | Negativo | 0.93 | 63 |
| 21 | Positivo | Positivo | 1.17 | 78 |
| 22 | Positivo | Positivo | 0.86 | 86 |
| 23 | Negativo | Positivo | 1.03 | 100 |
| 24 | Positivo | Positivo | 0.86 | 86 |
| 25 | Negativo | Positivo | 0.76 | 76 |
| 26 | Positivo | Positivo | 1.16 | 77.3 |
| 27 | Positivo | Positivo | 1.14 | 76 |
| 28 | Negativo | Positivo | 1.18 | 78.6 |
| 29 | Positivo | Positivo | 1.24 | 82.6 |
| 30 | Positivo | Positivo | 1.31 | 87.3 |
| 31 | Positivo | Positivo | 1.48 | 148 |
| 32 | Positivo | Positivo | 0.76 | 50.6 |
| 33 | Positivo | Positivo | 1.19 | 79.3 |
| 34 | Positivo | Negativo | 1.08 | 108 |
| 35 | Negativo | Negativo | 1.06 | 106 |
| 36 | Positivo | Negativo | 1.11 | 74 |

| SEROLOGIA | PROBABILIDAD DE INFECCION |
|--------------------|---------------------------|
| R-D+ (Bajo riesgo) | 0.2 |
| R-D- (Bajo riesgo) | 0.3 |
| R-D- (Bajo riesgo) | 0 |
| R-D+ (Alto riesgo) | 1 |

Conclusion

There was a high percentage of kidney transplant patients with ATG immunosuppression. Despite prophylaxis with ganciclovir or valganciclovir they had CMV infections, mainly in the D+/R- serology group, in which all of them developed CMV infection.

No relationship were found with CMV infection and ATG dose received