

Everolimus v léčbě polyomavirové infekce po transplantaci ledviny

Caillard S, Meyer N, Solis M, et al. Insights from the BKEVER Trial comparing everolimus versus mycophenolate mofetil for BK Polyomavirus infection in kidney transplant recipients.

Kidney Int 2025;107:338–347.

KLÍČOVÁ SLOVA: everolimus – inhibitory mTOR – polyomavirus BK – randomizovaná kontrolovaná studie – transplantace ledviny

Infekce polyomavirem BK (BKV) je u pacientů po transplantaci ledviny závažnou komplikací, která může způsobit tubulointersticiální nefritidu štěpu, tzv. polyomavirovou nefropatii (PVAN) s následným zhoršením renální funkce a ve střednědobém horizontu se selháním štěpu u 15–28 % pacientů.^{1,2} Při absenci účinného antivirotika není jasné, jak nejlépe zamezit přechodu asymptomatické replikace BKV do klinicky závažné PVAN. Autoři komentované multicentrické randomizované studie porovnávali inhibitor mTOR (mammalian target of rapamycin) everolimus a standardní redukci imunosuprese v léčbě replikace BKV v plazmě (viremie BKV).³ V 16 francouzských transplantacích centrech bylo celkem 130 dospělých pacientů po transplantaci ledviny s viremíí BKV ($\geq 2,8$ log, resp. ≥ 631 kopií/ml) randomizováno k převodu na everolimus (cílové koncentrace 3–8 ng/ml, s vysazením mykofenolát mofetilu) nebo k 50% redukci dávky mykofenolát mofetilu, v obou skupinách byly redukovány dávky kalcineurinového inhibitoru (> 80 % takrolimus, cílové koncentrace 3–6 ng/ml). Primárním sledovaným ukazatelem byla clearance BKV viremie šest měsíců po randomizaci. Hlavním vylučujícím kritériem byla biopticky verifikovaná PVAN v době záchytu viremie BKV.

Clearance viremie BKV v šestém měsíci dosáhlo 56 % pacientů ve skupině s everolimem v porovnání s 81 % pacientů ($p = 0,003$) ve skupině s redukcí mykofenolát mofetilu. Rovněž redukce virové nálože bylo rychleji dosaženo v mykofenolátové skupině ($p = 0,004$). Signifikantní rozdíly v neprospěch everolimu přetrvávaly i při hodnocení clearance viremie BKV ve 12. měsíci, resp. při separátní analýze pacientů s vysokou virovou náloží ($\geq 10\,000$ kopií/ml). V průběhu 24 měsíců bylo biopticky verifikováno 11 (17 %) případů PVAN ve skupině everolimu a 6 (9 %, $p = 0,131$) případů ve skupině s redukcí dávek mykofenolát mofetilu. Na konci studie nebyly zaznamenány rozdíly v renální funkci, přežívání štěpů, výskytu nových dárcovsky specifických anti-HLA protilátek a v akutní rejekci. Biopticky verifikovaná akutní rejekce (se zahrnutím hraničních změn) se však vyskytla poměrně často (17 % vs. 14 %). Protokol s everolimem byl špatně tolerován s nutností vysazení everolimu před šestým měsícem u 27 (42 %) pacientů.

V souhrnu studie ukázala, že při redukci dávky kalcineurinového inhibitoru není everolimus účinný v léčbě viremie BKV u pacientů po transplantaci ledviny, naopak její výsledky jsou horší než při standardní redukci dávky mykofenolát mofetilu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

V éře moderní imunosuprese převyšuje výskyt viremie BKV 20 %, PVAN je prokazována až u 10 % pacientů.^{4,5} Existuje řada rizikových faktorů pro viremii BKV. Imunosuprese založená na takrolimu a vysoké koncentrace takrolimu představují dobře dokumentovaná rizika.^{6,7} Naopak inhibitory mTOR mají

kromě antirejekčního potenciálu rovněž silnou antivirovou aktivitu in vitro. Infekce BKV v tubulárních epitelálních buňkách aktivuje signální cestu Akt/mTOR, inhibice mTOR komplexu I pomocí sirolimu vedla ke snížení exprese BK large T antigenu.⁸ Rovněž ve dvou recentních randomizovaných stu-

dítech (TRANSFORM a ATHENA), které testovaly everolimus v kombinaci s kalcineurinovými inhibitory, byl výskyt virových infekcí (cytomegalovirus a BKV) nižší u everolimu.^{9,10} V situaci, kdy neexistuje účinná antivirová léčba, byla logická idea autorů testovat inhibitory mTOR i v léčbě replikace BKV. Výsledek studie byl zklamáním. Převod na everolimus byl dokonce spojen s horšími výsledky než prostá redukce mykofenolát mofetilu, což je postup v souladu s recentními doporučeními Mezinárodní transplantací společnosti.¹¹ Z klinického pohledu je významné, že kromě nižší úspěšnosti při dosažení clearance viremie BKV docházelo u everolimu i k pomalejšímu snížení virové nálože. Dlouho perzistující viremie BKV, byť s nízkou virovou náloží, může mít výrazný fibrogenní potenciál a vést ke zhoršení funkce štěpu.¹² Protokol s everolimem byl navíc poměrně špatně tolerován, běžné bylo vysazení everolimu již během šesti měsíců. Účinnost na replikaci BKV však nebyla patrná ani při subanalýze pacientů, u kterých byl dodržen plánovaný protokol (51 % vs. 80 %).

Vysvětlení pro selhání everolimu v léčbě viremie BKV zůstává spekulativní. Jednou z možností jsou příliš vysoké koncentrace kalcineurinových inhibitorů použité ve studii (byť srovnatelné s kontrolní skupinou) při kombinaci s everolimem. Alternativně lze zvažovat potřebu vyšších cílových koncentrací everolimu k dosažení antivirového efektu proti polyomaviru BK. Nicméně potenciální klinický úspěch dalšího snížení dávek a koncentrací tacrolimu nebo cyklosporinu nebo naopak zvýšení dávek a koncentrací everolimu lze rozporovat vysokým

výskytem akutních rejekcí, respektive intolerancí everolimu i při dávkování použitém ve studii. Podobně jako v komentované studii nebylo dosaženo přesvědčivého pozitivního efektu v prevenci či léčbě viremie BKV či PVAN ani při užití alternativních intervencí, např. fluorochinolony, leflunomidem, cidofoviem či statiny.^{11,13,14}

V současné době představuje jednoznačně nejúčinnější postup k minimalizaci negativního dopadu polyomavirové infekce po transplantaci ledviny systematická monitorace replikace BKV s cílem časně zachytit viremii BKV a při signifikantní virové náloži preemptivně redukovat imunosupresi k dosažení clearance viremie BKV ještě před rozvojem PVAN, nebo alespoň PVAN spojené s dysfunkcí štěpu.¹¹ V principu jsou doporučeny dva způsoby redukce imunosuprese: 1) iniciální redukce/vysazení antimetabolitu nebo 2) iniciální redukce kalcineurinového inhibitoru. Obecně je lépe intervenovat časněji při relativně nižší virové náloži (1 000–10 000 kopií/ml), kdy lze očekávat rychlejší dosažení clearance BKV při méně agresivní redukci imunosuprese s menším rizikem vzniku akutní rejekce či dárkovsky specifických anti-HLA protilátek. Stejně tak nelze opomenout opětovné navýšení imunosuprese po dosažení clearance viremie BKV (nebo velmi nízké virové nálože). Při nedostatečné odpovědi na několik kroků redukce imunosuprese lze zvážit adjuvantní podání intravenózních imunoglobulinů s neutralizačním anti-BKV účinkem. Evidence podporující tento ekonomicky náročný postup je však slabá.¹⁵ Naděje do budoucnosti mohou představovat monoklonální anti-BKV neutralizační protilátky.¹⁶

LITERATURA

- Nankivell BJ, Renthawa J, Sharma RN, et al. BK Virus Nephropathy: Histological Evolution by Sequential Pathology. *Am J Transplant* 2017;17:2065–2077.
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Chaudhry MR, et al. Histological Evolution of BK Virus-Associated Nephropathy: Importance of Integrating Clinical and Pathological Findings. *Am J Transplant* 2017;17:2078–2091.
- Caillard S, Meyer N, Solis M, et al. Insights from the BKEVER Trial comparing everolimus versus mycophenolate mofetil for BK polyomavirus infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2025;107:338–347.
- Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488–496.
- Reischig T, Kacer M, Hes O, et al. Cytomegalovirus prevention strategies and the risk of BK polyomavirus viremia and nephropathy. *Am J Transplant* 2019;19:2457–2467.
- Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013;13:136–145.
- Manitpisitkul W, Drachenberg C, Ramos E, et al. Maintenance immunosuppressive agents as risk factors for BK virus nephropathy: a case-control study. *Transplantation* 2009;88:83–88.
- Liacini A, Seamone ME, Muruve DA, Tibbles LA. Anti-BK virus mechanisms of sirolimus and leflunomide alone and in combination: toward a new therapy for BK virus infection. *Transplantation* 2010;90:1450–1457.
- Sommerer C, Suwelack B, Dragun D, et al. An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney Int* 2019;96:231–244.
- Tedesco-Silva H, Pascual J, Viklicky O, et al. Safety of Everolimus With Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in De Novo Kidney Transplants: An Analysis From the Randomized TRANSFORM Study. *Transplantation* 2019;103:1953–1963.
- Kotton CN, Kamar N, Wojciechowski D, et al. The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2024;108:1834–1866.
- Reischig T, Kacer M, Hes O, et al. Viral load and duration of BK polyomavirus viraemia determine renal graft fibrosis progression: histologic evaluation of late protocol biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1970–1978.
- Wajih Z, Karpe KM, Walters GD. Interventions for BK virus infection in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;10:CD013344.
- Lee BT, Gabardi S, Grafals M, et al. Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:583–589.
- Benotmane I, Solis M, Velay A, et al. Intravenous immunoglobulin as a preventive strategy against BK virus viremia and BKV-associated nephropathy in kidney transplant recipients – Results from a proof-of-concept study. *Am J Transplant*, 2021;21:329–337.
- Abend JR, Sathe A, Wrobel MB, et al. Nonclinical and clinical characterization of MAU868, a novel human-derived monoclonal neutralizing antibody targeting BK polyomavirus VP1. *Am J Transplant* 2024;24:1994–2006.