

# Perspektivy: Virové infekce – stále nedořešený problém po transplantaci ledviny

MUDr. Tomáš Reischig

**P**okroky v imunosupresivní léčbě zásadně zlepšily výsledky orgánových transplantací. Potentní suprese především celulární imunity však logicky přináší i větší nároky na zvládnutí infekčních komplikací. Virové infekce představují největší problém. Jejich dopad bohužel není omezen na akutní klinické symptomy. Viry ovlivňují aloantigenní odpověď a spolu s přímým poškozením renálního parenchymu jsou dnes důležitou příčinou selhání štěpu. Hlavní úsilí je zaměřeno na zvládnutí dvou dominantních patogenů: polyomaviru a cytomegaloviru (CMV).

## POLYOMAVIROVÁ NEFROPATIE

S polyomaviry asociovaná nefropatie (PVAN) způsobená z velké většiny virem BK (BKV) a velmi vzácně virem JC, je frustrující komplikace posledního desetiletí, která jednoznačně souvisí se zvýšenou účinností moderní imunosuprese. Její incidence je okolo 5 % a při absenci účinného antivirotika patří mezi hlavní příčiny selhání štěpu v prvních letech po transplantaci (Wiseman, 2009). Virus BK je DNA virus latentně perzistující v renálních tubulárních epitelálních buňkách. Klinicky se manifestuje intersticiální nefritidou s progresivním zhoršováním funkce štěpu. Existuje řada rizikových faktorů pro vznik PVAN, nicméně intenzita imunosuprese je dominantní. Kombinace tacrolimu s mykofenolátem je spojena s vyšším rizikem v porovnání s cyklosporinem a mykofenolátem (Brennan et al., 2005).

## Pokroky v diagnostice – prostor pro preemptivní léčebné postupy

Definitivní diagnóza PVAN vyžaduje renální biopsii s průkazem cytopatických změn v tubulárních buňkách a BKV pomocí imunohistochemie. Pouze stadium A s jinak prakticky normálním histologickým obrazem a obvykle normální funkcí štěpu je ovlivnitelné současnými léčebnými postupy. S přibývajícím zastoupením zánětu, tubulární atrofie a fibrózy intersticia dospěje k selhání štěpu přes 50 % pacientů. Zásadním problémem biopsie je fokální charakter PVAN s nemalou pravděpodobností falešně negativní biopsie především v kritickém stadiu A. Rovněž odlišení souběžné akutní rejecké je při absenci známek humorální rejecké (C4d pozitivita) a vaskulární rejecké prakticky nemožné (Drachenberg et al., 2004).

Konzistentní klinický průběh polyomavirové infekce, která začíná jako asymptomatická virurie s následnou progresí do virémie a finálně do PVAN, otevírá prostor pro léčebné intervence. Pomocí PCR metod je v prvních měsících po transplantaci virurie detekována až u 50 % pacientů a virémie u 10–15 % (Brennan et al., 2005; Hirsch et al., 2002). Virurie s virovou náloží  $> 10^7$  kopií/ml a především perzistující virémie  $> 10^4$  kopií/ml je patognomická pro parenchymové poškození a lze ji při známých limitech biopsie akceptovat jako důkaz pro pravděpodobnou diagnózu PVAN. Systematická monitorace asymptomatických pacientů pomocí kvantitativního PCR z moči a plazmy s preemptivní redukcí imunosuprese při nálezů signifikantní virémie vede k redukci výskytu PVAN. Riziko vzniku akutní rejecké je nízké (Brennan et al., 2005). Jaká hodnota virémie by měla vést ke změně imunosuprese, není jednoznačné. Nicméně vzhledem k vysoké pravděpodobnosti PVAN při virové náloži  $> 10^4$  kopií/ml by pro zabránění PVAN měly být intervenovány nižší hodnoty virové nálože. K aktivaci polyomaviru dochází již v prvních měsících po transplantaci. Dřívější doporučení zahájit monitoraci až tři měsíce po transplantaci může vést k přehlédnutí časných PVAN. Je vhodné provádět PCR testování již od prvního měsíce (Wiseman, 2009).

## Léčba již přítomné polyomavirové nefropatie

Omezené léčebné možnosti vyplývají ze skutečnosti, že neexistuje účinné antivirotikum. Redukce imunosuprese a včasná diagnóza (stadium A) jsou základními kameny léčby. PVAN diagnostikovaná v protokolární biopsii má lepší vyhlídky než diagnóza provedená pro zhoršenou funkci štěpu. Z retrospektivních analýz vyplývá, že vysazení kalcineurinového inhibitoru nebo mykofenolátu časné po diagnóze vede k lepšímu přežívání štěpů než pozvolné snižování dávek imunosupresiv (Weiss et al., 2008). Randomizovaná studie určující optimální způsob redukce imunosuprese však neexistuje. Po redukcí imunosuprese lze detekovat nárůst BKV specifických T-lymfocytů s následným vymizením virémie (Binggeli et al., 2007). Virémie však klesá také u terminálního stadia PVAN s těžkou fibrózou a nezvratným selháním štěpu. Společně s redukcí imunosuprese byly empiricky zkoušeny další látky s potenciálním antivirovým účinkem: leflunomid, cidofovir, intravenózní imunoglobuliny a fluorochinolony. Žádný postup nebyl testován v randomizované studii. Výsledky publikovaných studií jsou rozporné (Wiseman, 2009). Je třeba zdůraznit, že cidofovir je vysoce nefrotoxický a musí být podáván v redukováných dávkách (0,25–1,0 mg/kg) ve dvou týdenních intervalech. Někteří autoři ukázali nadějně výsledky s leflunomidem, analogem pyrimidinu, primárně určeným k léčbě revmatoidní artritidy. Leflunomid inhibuje BKV *in vitro* (Josephson et al., 2006). Léčba vyžaduje monitoraci hodnot aktivního metabolitu A77 1726 a je spojena s rizikem hemolytické anémie a trombotické mikroangiopatie. Léčba PVAN je komplikována faktem, že clearance virémie nebo virurie nemusí být spojena se zlepšením funkce štěpu.

## CYTOMEGALOVIRUS

Infekce cytomegalovirem je nejčastější infekční komplikací po transplantaci ledviny. V posledním desetiletí bylo dosaženo zásadních úspěchů v prevenci CMV nemoci, tj. symptomatické CMV infekce (Fishman, 2007). Při užití antivirové profylaxe nebo preemptivní léčby došlo ke snížení incidence CMV nemoci z 20–60 % na 5–20 % (Hodson et al., 2005). Bohužel, účinnost preventivních postupů z pohledu zamezení vzniku nepřímých dopadů CMV je problematická. Nepřímé dopady CMV spolu s pozdní CMV nemocí, která vzniká po ukončení profylaxe, představují hlavní limity současné léčby.

## Nepřímé dopady CMV

Je dobře dokumentováno, že CMV kromě akutních klinických symptomů ovlivňuje imunitní systém a podílí se na vzniku komplikací s dlouhodobým negativním dopadem na přežívání štěpů i pacientů (Sagedal et al., 2004). Nepřímé dopady CMV jsou spjaté i s asymptomatickou CMV virémií, která bez rutinní monitorace uniká pozornosti. Modulací imunitní odpovědi vede CMV infekce k prohloubení imunosupresivního stavu s rizikem oportunních infekcí, CMV hraje roli v patogenezi diabetu po transplantaci a kardiovaskulárních komplikacích. Nejdůležitější je však asociace s rejeckí štěpu. V prospektivních studiích bylo prokázáno, že CMV nemoc i asymptomatická virémie jsou nezávislými rizikovými faktory pro vznik akutní rejecké (Sagedal et al., 2002; Reischig et al., 2006). Ještě důležitější je vliv na chronickou dysfunkci štěpu. Asymptomatická virémie zvýšila zastoupení intersticiální fibrózy a tubulární atrofie (IFTA) v protokolární biopsii již ve třetím měsíci po transplantaci (Reischig et al., 2009). Pro volbu optimální prevence CMV je zásadní zjištění, že adekvátní úroveň CMV-spe-

cifické T-lymfocytární imunity má protektivní účinek nejen na následný rozvoj CMV nemoci či virémie, ale také na vznik akutní rejekce a chronické dysfunkce štěpu (Nickel et al, 2009).

### Jak omezit vliv CMV?

V současnosti jsou akceptované dva způsoby prevence CMV nemoci: univerzální profylaxe a preemptivní léčba (Fishman, 2007). Při profylaxi hrozí vznik pozdní CMV nemoci (5–30 %) a rovněž opomíjené, ale zcela běžné (20–50 %) CMV virémie. Dalším problémem je možnost vývoje rezistence ke gancicloviru. Obvyklá doba profylaxe jsou tři měsíce. Perorálně dostupná antivirotika s prokázanou a vzájemně srovnatelnou účinností jsou (val)ganciclovir a valaciclovir (Reischig et al., 2005). Dosud nepublikovaná studie IMPACT prokázala u nejrizikovější populace redukci pozdní CMV nemoci (16 vs. 37 %), pokud byla profylaxe valganciclovirem prodloužena z tří měsíců na šest (American Transplant Congress, 2009). Preemptivní léčba vyžaduje frekventní monitoraci CMV aktivity pomocí senzitivních metod, jako jsou kvantitativní PCR nebo CMV pp65 antigenémie. Antivirová léčba je podána na kratší dobu (2–4 týdny) pouze při záchytu signifikantní, ale stále asymptomatické virémie. Tento postup předpokládá zvládnutí logistiky v daném centru a vysokou compliance pacientů.

Odpůrci preemptivní léčby poukazují na omezenou schopnost potlačit nepřímé dopady CMV. Tento názor podporují dvě recentní randomizované studie, které srovnávaly profylaxi a preemptivní léčbu. Profylaxe byla spojena s lepším střednědobým přežíváním štěpů (Kliem et al., 2008) a s nižším výskytem akutní rejekce (Reischig et al., 2008). V první studii však preemptivní léčba proti očekávání selhala i v prevenci CMV nemoci, a autoři navíc po ukončení profylaxe uplatňovali preemptivní léčbu. Naše práce analyzovala pouze výsledky v prvním roce po transplantaci, a nemohla proto zachytit případný negativní dopad pozdní CMV virémie. Na podporu preemptivní léčby je třeba dodat, že kontrolovaná nízká virémie facilituje obnovu CMV specifické T-lymfocytární odpovědi s minimalizací rizika pozdní CMV nemoci.

### Perspektivy v prevenci CMV

Lepší identifikace nemocných v riziku pozdní CMV nemoci po ukončení profylaxe by umožnila začít další intervence. Nadějně je měření intenzity CMV specifické imunity na konci profylaxe. Nemocní s detekovatelnou CMV specifickou imunitní odpovědí mají zanedbatelné riziko pozdní CMV (Kumar et al., 2009). Jinou možností je adoptivní transfer specifických T-lymfocytů CMV naivním příjemcům. Tento postup se však využívá především po transplantaci kostní dřeně a pro prevenci infekce virem Ebsteina-Barrové.

### Shrnutí

Virové infekce zatím zůstávají důležitým faktorem limitujícím úspěch transplantace. Dokud nebude vyvinuto účinné antivirotikum, je monitorace polyomavirové aktivity a preemptivní redukce

imunoprese jediným účinným postupem. V prevenci CMV nelze v současné době paušálně upřednostnit profylaxi před preemptivní léčbou, dokud nebudou popsány důsledky pozdní CMV virémie. Při volbě je nutné zohlednit logistické možnosti transplantčního centra.

### Poděkování

*Podpořeno hlavním výzkumným záměrem (MSM0021620819) „Náhrada a podpora některých vitálních orgánů“ Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.*

### Literatura

- Binggeli S, Egli A, Schaub S, et al. Polyomavirus BK-specific cellular immune response to VP1 and large T-antigen in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:1131–1139.
- Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005;5:582–594.
- Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH, et al. Histologic patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load. *Am J Transplant* 2004;4:2082–2092.
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601–2614.
- Hirsch HH, Knowles W, Dickemann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488–496.
- Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al. Antiviral medication to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005;365:2105–2115.
- Josephson MA, Gillen D, Javadi B, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation* 2006;81:704–710.
- Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, et al. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008;8:945–983.
- Kumar D, Chernenko S, Moussa G, et al. Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:1214–1222.
- Nickel P, Bold G, Presber F, et al. High levels of CMV-IE-1-specific memory T cells are associated with less alloimmunity and improved renal allograft function. *Transpl Immunol* 2009;20:2038–2042.
- Reischig T, Jindra P, Mares J, et al. Valaciclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005;79:317–324.
- Reischig T, Jindra P, Svecova M, et al. The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infection on acute renal allograft rejection. *J Clin Virol* 2006;36:146–151.
- Reischig T, Jindra P, Hes O, et al. Valaciclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:69–77.
- Reischig T, Jindra P, Hes O, et al. Effect of cytomegalovirus viremia on subclinical rejection or interstitial fibrosis and tubular atrophy in protocol biopsy at 3 months in renal allograft recipients managed by preemptive therapy or antiviral prophylaxis. *Transplantation* 2009;87:436–444.
- Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002; 2:850–856.
- Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004;66: 329–337.
- Weiss AS, Gralla J, Chan L, et al. Aggressive immunosuppression minimization reduces graft loss following diagnosis of BK virus-associated nephropathy: a comparison of two reduction strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1812–1819.
- Wiseman AC. Polyomavirus nephropathy: a current perspective and clinical considerations. *Am J Kidney Dis* 2009;54:131–142.