

bezpečně vyřazen (Schrama 2000, Houde 2000). Autoři prokázali, že po vysazení CsA lze pozorovat tendenci ke zlepšení funkce štěpu, ale rozdíly mezi porovnávanými skupinami nebyly významné. Statisticky významné zlepšení funkce štěpu bylo možné prokázat pouze u podskupiny nemocných, kteří neměli po vysazení CsA žádnou akutní rejekci. Akutní rejekce se po randomizaci objevily u 11 % nemocných, u nichž byl cyklosporin vysazen. Jejich výskyt byl tedy nižší než ve studiích, ve kterých byli nemocní po vysazení CsA léčeni dvojkombinací azathioprinu a steroidy (16–22 %) (MacPhee 1998). Nejvíce rejekčních epizod vzniklo v poslední třetině vysazovacího období. Jedno z možných vysvětlení vyplývá z farmakokinetické interakce mezi CsA a kortikoidy. Je známo, že cyklosporin snižuje celkovou clearance steroidů. Po vysazení CsA se jejich clearance „vrací k normě“ a koncentrace steroidů klesají, což může precipitovat vznik akutních rejekcí. I když existuje mnoho rozpaků nad významem monitorování plazmatických koncentrací aktivního metabolitu mykofenolát mofetilu, mykofenolové koseliny, lze spekulovat o tom, že při změnách imunosupresivního režimu, může mít pečlivé dávkování MMF na základě hladin MPA, příznivý efekt na kontrolu rejekce.

Obdobný design jako diskutovaná práce měla i tzv. creatinine creeping study, která však byla provedena u nemocných s progresivní dysfunkcí ledvinového štěpu (definovanou negativní směrnici přímky proložené převrácenými hodnotami sérových koncentrací kreatininu) (Dudley, 2002). V této studii, do které bylo zahrnuto 143 nemocných, se funkce štěpu po vysazení CsA zlepšila u 62 % nemocných, kdežto v kontrolní skupině, která byla dále léčena CsA, jenom u 24 % nemocných. Nedávno byly rovněž prezentovány dvouleté výsledky rozsáhlé studie ( $n = 525$ ), ve které byla mikroemulze cyklosporinu (CsA-ME) vysazena z imunosupresivního režimu sestávajícího ještě ze sirolimu (SRL, 2 mg/d) a kortikoidů. Tři měsíce po transplantaci byl u 215 nemocných CsA-ME vysazen a stejný počet nemocných pokračoval v léčbě CsA-ME + SRL + kortikoidy (kontrolní skupina). V prvních 12 měsících po transplantaci činila incidence akutních rejekcí u kontrolní skupiny 13,5 %, kdežto ve skupině, ve které byl CsA vysazen, 20 %. Po randomizaci činila incidence akutních rejekcí 4,2 % u příjemců léčených SRL + CsA + kortikoidy a u 9,8 % nemocných léčených jenom SRL + kortikoidy ( $p = 0,035$ ). Po dvou letech od transplantace byla koncentrace kreatininu v séru nižší u nemocných, kteří neužívali cyklosporin ( $135 \mu\text{mol/l}$ ), než u těch, kteří byli dále léčeni CsA+SRL ( $164 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,001$ ). Rovněž hodnoty glomerulární filtrace byly významně lepší u nemocných, u nichž byl cyklosporin z léčby vysazen ( $p < 0,001$ ). I když autoři konstatují, že vysazení cyklosporinu je při léčbě sirolimem bezpečné a účinné, jejich tvrzení je nutno brát s určitou opatrností. Předně u 95 nemocných, kteří nebyli randomizováni, činila incidence akutních rejekcí až 86 % a jednoroční přežívání štěpů v této skupině činilo jenom

56 % (funkce štěpu nerandomizovaných příjemců není uvedena). To znamená, že závěry zmíněné studie lze aplikovat spíše na populaci nemocných s nízkým imunologickým rizikem (Oberbauer 2002).

Otázka bezpečného vysazení cyklosporinu u stabilizovaných nemocných po transplantaci ledviny s běžným imunologickým rizikem zůstává stále otevřena. Tento postup lze spíše doporučit u příjemců s nízkým imunologickým rizikem se známkami chronické CsA nefrotoxicity.

#### Literatura

1. MacPhee IAM: Long-term outcome of a prospective randomised trial of conversion from cyclosporine to azathioprine treatment one year after renal transplantation. *Transplantation* 1998;66:1186.
2. Schrama YC, et al. Conversion to mycophenolate mofetil in conjunction with stepwise withdrawal of cyclosporine in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2000;69:376.
3. Houde I, et al. Mycophenolate mofetil, an alternative to cyclosporine A for long-term immunosuppression in kidney transplantation? *Transplantation* 2000;70:1251.
4. Dudley CR, for the MMF „Creeping Creatinine Study Group”: MMF substitution for CsA is an effective and safe treatment of chronic allograft dysfunction: results of a multi-center randomised controlled study ATC Washington, May 2002, Abstr.#41).
5. Oberbauer R, et al. Long-term improvement in renal function is shown in patients treated with sirolimus (Rapamune®) and cyclosporine withdrawal: 2-year results of Rapamune Maintenance Regimen Trial. XIX. ITC Miami, August 2002, Abstr.#254.

## Infekce polyomavirem BK po transplantaci ledviny

Hirsch HH, Mohaupt M, Klimkait T. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:1494–1495.

V posledních letech musela být diferenciální diagnóza zhoršení funkce transplantované ledviny rozšířena o další nosologickou jednotku – o nefropatii vyvolanou polyomavirem typu BK. Diagnostika BKV infekce je obtížná, protože prevalence polyomaviru v séru běžné populace je téměř 90%. Z předchozích prací je známo, že polyomavírová BK nefropatie se po transplantaci ledviny vyskytuje asi u 1-5 % příjemců.

Hans Hirsch z Basilejské univerzity ve Švýcarsku sledoval v období mezi lednem 1999 a srpnem 2000 celkem 78 nemocných po transplantaci ledviny. Snažil se prokázat virové inkluze v buňkách močového sedimentu (tzv. decoy<sup>1</sup> buňky) a pomocí PCR i přítomnost BKV-deoxyribonukleové kyseliny v plazmě příjemců. Močový sediment byl vyšetřován v prvním půlroce po transplantaci jedenkrát měsíčně. PCR byla prováděna ve 3., 6. a 12. měsíci i v každém bioptickém vzorku ledvinové tkáně. Všichni nemocní byli léčeni tacrolimem nebo mykofenolát mofetilem, nebo oběma imunosupresivy současně. Tyto látky jsou podezřívány, že zvyšují citlivost k BKV nefropatii. Střední doba sledování celé skupiny nemocných činila 85 týdnů. Typické virové inkluze v buňkách močového sedimentu byly zjištěny téměř u jedné třetiny

příjemců v období mezi 2.–69. týdnem po transplantaci (medián 16 týdnů). Polyoma BK virémie byla prokázána u 10 ze 78 nemocných (medián 23 týdnů po transplantaci). Biopticky byla BKV nefropatie potvrzena u 7 ze 78 nemocných (medián 28 týdnů po transplantaci). Žádná souvislost mezi BKV nefropatií a některým z udržovacích imunosupresivních režimů ani s indukční léčbou prokázána nebyla. Zdálo se však, že je častější u nemocných léčených pro rejekci antilymfocytárními globuliny nebo vysokými dávkami metylprednisolonu. Čtyři z pěti příjemců, u nichž BKV nefropatie vznikla, byli séropozitivní již před transplantací. Senzitivita průkazu virových inklusí v močovém sedimentu byla 100 %, specificita 71 % (pozitivní prediktivní hodnota vyšetření je tedy jenom 29 %). Všichni nemocní s prokázanou BKV nefropatií měli při kvantitativním stanovení BKV virémie virovou nálož > 7 700 virových kopií/ml. U nemocných bez průkazu BKV nefropatie v renální biopsii byla virová nálož podstatně nižší.

<sup>1</sup> „decoy“ (angl.) návnada, provokatér.

## KOMENTÁŘ

**MUDr. Štefan Vítka, CSc.**

*BKV nefropatie byla poprvé popsána v sedmdesátých letech minulého století. Polyomaviry typu 1 (BK) a 2 (JC) jsou malé viry (45 nm), které jsou dobře adaptované na lidského hostitele. Primoinfekce proběhne u 90 % populace asymptomaticky. Polyomaviry pak perzistují v ledvinách, odkud jsou vylučovány močí. Reaktivace infekce proběhne asi u 0,5–20 % zdravých jedinců.*

*U nemocných po transplantaci ledviny byla BKV nefropatie poprvé diagnostikována v roce 1995. Vyskytuje se asi u 2–5 % příjemců ledvinových štěpů, u 16–80 % postižených vede k jejich selhání (Ramos 2002). Polyomavirus BK vyvolává u nemocných po transplantaci ledviny celé spektrum změn od asymptomatické replikace v močovém traktu, přes stenózy močovodu, přechodné snížení funkce štěpu až po nefropatii štěpu, která může vést k jeho selhání. Histologický obraz onemocnění je typický pro cytopatické virové infekce. Elektronmikroskopicky lze prokázat typické nitrojaderné virové inkluse, cytopatické změny tubulárních buněk a intersticiální infiltraci. K selhání štěpu dochází při intenzivní replikaci viru v tubulárních buňkách, která vyústí až v těžkou tubulární nekrózu a intersticiální fibrózu.*

*Zásadní je včasná diagnóza onemocnění. Za rizikové lze považovat příjemce s opakovanými rejekcemi, kteří jsou léčeni kombinací mykofenolát mofetilu s tacrolimem. Zdá se, že samostatné užívání těchto imunosupresiv zvyšuje riziko infekce, ale k její progresi k BK nefropatii nestačí. Recentně byl popsán případ BKV nefropatie i při kombi-*

*naci sirolimu, cyklosporinu a prednisonu (Hirsch 2002). U rizikových nemocných by mělo být prováděno opakované cytologické vyšetření moči s cílem identifikovat buňky s typickými virovými inklusemi. Jinou alternativou vyšetření buněk močového sedimentu je identifikace mRNA BKVP1. Virus BK lze prokázat i PCR vyšetřením plazmy. Jednoznačný průkaz BK nefropatie poskytuje imunohistochemické vyšetření bioptických vzorků. Ve většině případů byla BK nefropatie diagnostikována v období asi 40 týdnů po transplantaci ledviny. Nejsou-li provedena příslušná opatření, asi u 45 % případů štěp přibližně do 6 měsíců od histologické diagnózy selže.*

*Léčba příjemce s polyomavirovou intersticiální nefritidou je velmi obtížná. Vždy se doporučuje maximálně možná redukce udržovací imunosupresivní léčby, která má umožnit kontrolu infekce vlastními imunitními mechanismy. Po redukci imunosuprese bylo prokázáno zastavení replikace polyomaviru i v případech pozdní diagnózy infekce (ve stadiu fibrózy), avšak k úpravě funkce štěpu již nedošlo (Nickelait 2000). Při koincidenci akutní rejekce a BKV infekce se doporučuje co nejdříve zahájit antirejekční léčbu a následně snížit udržovací imunosupresi (Mayr 2001). Doposud nebyla u většího počtu nemocných testována účinnost žádné antivirové látky působící proti BKV. U tří příjemců byly s částečným úspěchem vyzkoušeny nízké dávky cidofoviru (0,25–1 mg/kg/kg ve dvou až třítydenních intervalech) (Tzuner 2001). Po předchozí ztrátě štěpu v důsledku polyoma BK nefropatie lze o retransplantaci ledviny uvažovat jenom v případech, kdy lytická infekce již není přítomna (Boucek 2002).*

## Literatura

1. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriu JC, Hamze O, Klassen DK, Drachenberg RC, Silane, Wali R, Cangro C, Schweitzer B, Weir MR. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *JASN* 2002;13:2145-2151.
2. Hirsch HH. Polyomavirus BK nephropathy: A (re-)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transpl* 2002;2:25-30.
3. Bouček P, Voska L, Saudek F. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis (letter). *Transplantation* 2002;74:1478.
4. Tzuner A, Saxena M, Randhawa P, et al. Quantitative (Taqman™) PCR for BK virus and cidofovir therapy: role in management of BKV induced renal allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2001;1(Suppl 1):270, Abstract 537.
5. Nickelait V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000;342:1309-1315.
6. Hariharan S. Polyoma virus infection after renal transplantation. Use of immunostaining as a guide to diagnosis. *Transplantation* 2001;71: 896-899.
7. Mayr M, Nickelait V, Hirsch H, et al. Polyomavirus nephropathy in a kidney transplant recipients. Critical issues of diagnosis and management. *Am J Kidney Dis* 2001;38:13E.
8. Vats A, Shapiro R, Randhawa PS, et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation* 2003;75:105-112.