

# Cytomegalovirová a polyomavirová infekce po transplantaci ledviny

Jana Machová, Tomáš Reischig

*I. interní klinika LF UK a FN Plzeň*

## Souhrn

Virové infekce patří mezi jedny z nejčastějších infekčních komplikací postihujících příjemce transplantovaných orgánů. V důsledku imunosupresivní terapie, která dominantně ovlivňuje buněčnou imunitu a úspěšně tak redukuje incidenci akutní rejekce, dochází k vyššímu výskytu virových infekcí. Herpetické viry a polyomaviry jsou ubikviterní patogeny, které mají schopnost perzistence v organizmu ve stadiu latence. Kromě reaktivace infekce dochází po transplantaci k primoinfekci přenesené od dárce, které zvyšují morbiditu a podílejí se na zhoršeném přežívání pacientů. Vedle toho mají dlouhodobé nepřímé dopady, v jejichž důsledku dochází k poškození funkce transplantovaných orgánů a jejich předčasné ztrátě. V tomto článku je uveden stručný přehled infekcí s největším dopadem na příjemce transplantované ledviny, tedy cytomegalovirus a BK polyomavirus, jejich diagnostika, prevence a léčba.

**Klíčová slova:** BK virus – cytomegalovirus – ganciklovir – imunosupresivní terapie – JC virus – polyomavirová nefropatie – polyomavirus – preemptivní terapie – profylaxe – transplantace ledviny – valaciclovir

## Cytomegalovirus and polyomavirus infection after renal transplantation

### Summary

Viral infections are among the most common infectious complications affecting transplant recipients. Due to immunosuppressive therapy predominantly affecting cellular immunity and thus successfully reducing the incidence of acute rejection, there is a higher incidence of viral infections. Herpesviruses and polyomaviruses are ubiquitous pathogens which have the ability to persist in a state of latent infection. In addition to post-transplant reactivation, donor-induced primoinfection can also occur, leading to increased morbidity and contributing to decreased survival of patients. Moreover, there are long-term indirect effects, resulting in an impaired function of the transplanted organs and their premature loss. This article provides a brief overview of infections which have the greatest impact on transplant recipients, i.e. cytomegalovirus and BK polyomavirus, their diagnosis, prevention and treatment.

**Key words:** BK virus – cytomegalovirus – ganciclovir – immunosuppressive therapy – JC virus – kidney transplantation – polyomavirus – polyomavirus-associated nephropathy – preemptive therapy – prophylaxis – valaciclovir

### Cytomegalovirus

Cytomegalovirus (CMV) je běžně se vyskytující herpetický virus se séroprevalencí v dospělé populaci v rozmezí 40–100 % dle geografického rozložení [1]. Primární infekce se u imunokompetentních osob projevuje inaparentně či jako syndrom mononukleózy, nicméně u imunokompromitovaných osob, především po transplantaci solidních orgánů (SOT), způsobuje významné oportunní infekce (CMV infekci a nemoc).

Latentní CMV infekce se vyskytuje až u 90 % příjemců. Bez užití preventivních opatření dochází k aktivní CMV replikaci v 50–90 % a ke vzniku CMV nemoci s mediánem vzniku 2–4 měsíce po transplantaci ve 20–60 % [2,3]. Největší riziko mají séronegativní příjemci orgánu od séropozitivních dárců (D+/R-), kteří tvoří 15–25 % transplantované populace [4]. Mezi další

rizikové faktory vzniku CMV infekce patří potentní imunosuprese (např. antilymfocytární terapie jako indukce či terapie rejekce), akutní rejekce či druh transplantovaného orgánu [5].

Dopad CMV se změnil v posledních desetiletích. Před nástupem antivirových léků měli pacienti, u nichž se vyvinula CMV nemoc, především zvýšený počet předčasných ztrát štěpů a mortality v přímé souvislosti s CMV nemocí (65% mortalita u neléčené tkáňově invazivní nemoci) [6]. S příchodem moderní diagnostiky a preventivních strategií se výskyt život ohrožujících CMV nemocí významně snížil. Incidence symptomatické CMV u příjemců transplantované ledviny se pohybuje mezi 0–10 % s výjimkou skupiny v riziku primoinfekce (D+/R-), u níž přesahuje 20 % [7–10]. Nyní však dominují nepřímé dlouhodobé dopady CMV infekce v důsledku

asymptomatické DNAemie, která se vyskytuje navzdory preventivním postupům v 40–90 % v závislosti na rizikovitosti příjemce a typu preventivní strategie [11] a vede v dlouhodobém horizontu prostřednictvím nepřímé modulace imunitního systému k významnému zhoršení přežívání příjemců a štěpů [11–14].

### CMV nemoc, CMV infekce a jejich diagnostika

Pojmem CMV nemoci zahrnuje tkáňově invazivní nemoc postihující cílové orgány a CMV syndrom (tab. 1). Za „prokázanou nemoc cílového orgánu“ lze označit přítomnost odpovídajících klinických symptomů společně s histopatologicky dokumentovaným CMV ve tkáni příslušného orgánu [15,16]. Vysoká virová nálož DNA ve tkáni odpovídajícího orgánu je obecně uznávána za „možnou CMV nemoc cílového orgánu“, obzvláště pokud vzorek krve získaný v tutéž dobu neobsahuje CMV DNA. Klinická odpověď na anti-CMV terapii může zvyšovat pravděpodobnost CMV jako příčiny symptomatologie [16].

Přítomnost CMV v krvi společně se symptomy definuje lehčí formu CMV nemoci, tzv. CMV syndrom [16]. Diagnostika CMV syndromu vyžaduje detekci viremie v krvi kultivací či dnes častěji detekci přímo CMV DNA nebo CMV pp65 antigenu společně se splněním alespoň 2 z následujících kritérií: horečka, nově vzniklá/zhoršená nevolnost či únava, leukopenie či neutropenie, atypické lymfocyty, trombocytopenie a elevace aminotransferáz [16].

CMV infekce je definována izolací viru nebo detekcí virového antigenu (pp65) či nukleové kyseliny v tělesné tekutině či vzorku tkáně [16], a to bez ohledu na symptomatologii. Odlišuje se od latentní CMV infekce.

Detekce CMV DNA (DNAemie, virová nálož; doporučené jednotky IU/ml) v plazmě či plné krvi je základem kamenem diagnostiky, řízení preemptivní terapie, monitorace odpovědi na léčbu a detekce relapsu [15,16]. Stanovuje se prostřednictvím techniky amplifikace nukleové kyseliny (NAT; obvykle PCR), která je preferovanou metodou vzhledem k dostupnosti mezinárodních standardů (World Health Organization International Standard – WHO IS). Variabilita CMV DNA výsledků byla redukována IS, nicméně klinicky významná variabilita přetrvává a zabraňuje tak smysluplnému vzájemnému porovnávání výsledků [17] a definování referenčních a cutoff hodnot virové nálože [15–17]. Akceptovatelnou alternativou při nedostupnosti NAT je detekce CMV antigenu pp65 (antigenemie), která nevyžaduje drahé vybavení a je snadno proveditelná. Naopak limitující je absence standardizace a menší stabilita vzorku [15].

CMV sérostatus (IgG) dárce a příjemce (D/R) by měl být stanoven před transplantací a je určujícím prediktorem rizika infekce a managementu po transplantaci. Sérologie nehraje žádnou roli v diagnostice aktivní CMV infekce po transplantaci a není tedy doporučována [15].

Viremie neboli izolace CMV v krvi buď standardními či rychlými technikami kultivace má limitovanou roli v diagnostice vzhledem k nízké senzitivitě. Podobně má omezené využití kultivace CMV moči pro nízkou specifitu.

Monitorace CMV specifické T buněčné imunity může predikovat individuálně zvýšené riziko CMV infekce po transplantaci i po ukončené profylaxi, na jejímž základě lze přizpůsobit imunosupresivní a antivirovou terapii [4,15,18]. Dosavadní data ukazují, že kvantita a funkce virově specifických T-lymfocytů inverzně koreluje s virovou replikací [18].

### Nepřímé dopady CMV

Vedle zmiňovaných přímých účinků má CMV i nepřímé dopady jak specifické pro transplantaci, tak obecné. CMV nemoc i asymptomatická DNAemie zvyšují incidenci akutní rejekce štěpu. Bez ohledu na akutní rejekci CMV replikace zvyšuje riziko chronické nefropatie štěpu [9,11,12,14,19–22]. Hlavním mechanismem, kterým se CMV podílí na rozvoji rejekce, je aktivace lokální inflamace a zvýšená aloantigenní odpověď ve štěpu [12].

Pravděpodobně nejvýznamnějším vysvětlením zvýšené mortality asociované s CMV je jeho příspěvek k posttransplantační akcelerované ateroskleróze. U pacientů exponovaných CMV bylo prokázáno téměř dvojnásobně zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod, obzvláště pak u těch s CMV replikací [23,24].

CMV svou modulací imunitního systému má za následek zvýšené riziko oportunních infekcí [11], posttransplantačního lymfoproliferativního onemocnění v souvislosti s virovou koinfekcí Epstein-Barr (EBV): 3–10 % příjemců SOT [11,25]. Další nepřímé dopady ukazuje tab. 1.

### Prevence CMV

V důsledku CMV preventivních strategií se dramaticky snížil výskyt CMV nemoci (o 80 %) [8]. Nicméně optimální strategie dosud nebyla definována a nadále existuje významná variabilita aplikace napříč transplantačními centry. Jsou 2 hlavní strategie využívané pro prevenci CMV: univerzální profylaxe a preemptivní terapie (tab. 2) [15].

**Univerzální profylaxe** zahrnuje podávání antivirových léků všem pacientům s rizikem vzniku CMV infekce, typicky vyjma pacientů D-/R- vzhledem k jejich zanedbatelnému riziku. Profylaxe se zahajuje bezprostředně či velmi časně po transplantaci a podává se po dobu obvykle 3–6 měsíců v závislosti na rizikovitosti příjemce a intenzitě imunosupresivní terapie. Preferují se orálně podávaná antivirotika, konkrétně valganciklovir [10,13,26,27]. Alternativou pro pacienty po transplantaci ledviny je vysokodávkovaný valaciclovir se srovnatelnou účinností dokumentovanou v randomizovaných studiích [8,9,28–30]. Dávkování u obou léků je potřeba upravovat dle renální funkce [15].

Nejvýznamnější klinickou nevýhodou profylaxe je pozdní CMV nemoc a viremie, která se rozvíjí po ukončení antivirové profylaxe [15,26,28,29,31,32], nejčastěji u D+/R- pacientů, s nepříznivým dlouhodobým dopadem [9,33,34]. Nejedná se o vzácný stav, pozdní CMV nemoc se objevuje v 3–39 %, CMV DNAemie v 20–59 % [8–10,26,27,29,30]. Zatímco preemptivní terapie je spojo-

vána s minimální incidencí pozdní CMV nemoci (< 3 %) [7,30]. Možným vysvětlením je absence antigenní stimulace během profylaxe a potlačení vytvoření CMV specifické T buněčné odpovědi [34]. Je dokázáno, že adekvátní obnovení CMV specifické imunity je důležité nejen pro prevenci CMV nemoci [4,34], ale také pro redukcí nepřímých dopadů CMV [35–39]. Svou roli může hrát i imunosupresivní efekt valgancikloviru [34,40]. I přesto, že prodloužení profylaxe valganciklovirem ze 3 na 6 měsíců mělo za následek významné snížení výskytu pozdní CMV nemoci a DNAemie, je incidence u rizikových příjemců (D+/R-) nadále téměř 20 % [10].

**Preemptivní terapie** využívá monitoraci CMV DNAemie v pravidelných intervalech (1krát týdně po dobu 3–4 měsíců) [7,15,30] pomocí senzitivních testů umožňujících detekci CMV replikace před rozvojem klinické symptomatologie. Antivirová terapie valganciklovirem či intravenózním ganciklovirem v terapeutických dávkách se zahajuje při dosažení cutoff hodnoty virové nálože definované v daném centru [15,34]. Doba podávání je obvykle 2–3 týdnů nebo do clearance viremie (tzn. dosažení 1–2 po sobě následujících negativních hodnot DNAemie). Efektivnost preemptivní terapie je plně závislá na adekvátní monitoraci CMV, promptním zahájení adekvátní terapie v případě detekce CMV [41,42]. Řízení preemptivní terapie je logisticky náročné a vyžaduje kompliance pacienta.

Aktuální guidelines [15], randomizované studie [7,9,30,41,43], stejně tak recentní metaanalýza [44] považují profylaxi a preemptivní terapii za stejně účinné strategie ve snížení incidence CMV infekce a nemoci, bez rozdílu týkajícího se rejekce, ztráty štěpu, oportunních infekcí či mortality. Profylaxe je spojena s menším výskytem časně posttransplantační DNAemie, ale signifikantně častěji s pozdní CMV a vedlejšími účinky

léků ve srovnání s preemptivní terapií [15,44]. V případě méně časté monitorace či při špatné spolupráci pacienta v režimu preemptivní terapie je prokázán významně vyšší výskyt CMV nemoci, nepřímých dopadů CMV a ganciklovirové rezistence [41].

Přibývá důkazů naznačujících, že použití preventivních strategií snižuje výskyt nepřímých dopadů CMV. Profylaxe je spojena s nižším výskytem epizod akutní rejekce po transplantaci ledvin [30], stejně tak redukuje riziko vzniku posttransplantačních lymfoproliferativních onemocnění a jiných oportunních infekcí [45]. Co se týká preemptivní terapie, recentní metaanalýza dokládá, že prevence CMV nepřímých dopadů je dobře srovnatelná s profylaxi [44]. V randomizované studii příjemců transplantované ledviny má preemptivní terapie dokonce lepší výsledky z hlediska dlouhodobé funkce štěpu a nižší incidence intersticiální fibrózy a tubulární atrofie (IF/TA) v pozdních protokolárních biopsiích [9].

Aktuálně je ve vývoji několik CMV vakcín, dle dostupných dat dosahují klinických výsledků, ale žádná není v současné době k dispozici pro rutinní klinické použití [15].

### Léčba CMV

V léčbě CMV nemoci je preferován valganciklovir s výjimkou život ohrožujících infekcí a situací, v nichž je předpoklad nízké biologické dostupnosti v perorální podobě (poškození gastrointestinálního traktu) nebo není předpoklad k dobré adhezenci k léčbě [15]. V tom případě je indikován intravenózní ganciklovir [15,46]. Dávkování je nutné upravovat podle renální funkce. Neadekvátní dávkování může způsobit nedostatečný klinický efekt a rozvoj rezistence [47], zatímco supratherapeutické dávky zvyšují toxické účinky [48]. Terapie by měla pokračovat do dosažení eradikace viru v jednom

**Tab. 1. Klinická manifestace CMV u příjemců transplantované ledviny**

CMV infekce	specifické pro transplantaci
CMV nemoc	akutní a chronická rejekce štěpu
nemoc cílového orgánu	obecné
pneumonie	akcelerace aterosklerózy
onemocnění GIT	zvýšené kardiovaskulární riziko
hepatitida	nově vzniklý diabetes mellitus
retinitida	oportunní a jiné infekce
meningoencefalitida (vzácně)	bakteriální - nozokomiální, komunitní
nefritida	mykotické
cystitida	parazitární
myokarditida	virové
pankreatitida	posttransplantační lymfoproliferativní onemocnění
poškození jiných cílových orgánů	TMA, HUS
CMV syndrom	mortalita

CMV – cytomegalovirus GIT – gastrointestinální trakt PTLD – posttransplant lymphoproliferative disease TMA – trombotická mikroangiopatie  
HUS – hemolyticko-uremický syndrom

či 2 po sobě následujících testech (s týdenním odstupem) po minimální době léčby 2 týdnů [15], která minimalizují riziko rozvoje rezistence a rekurence nemoci [3,49,50].

Redukci dávky kvůli nežádoucím účinkům, jako je leukopenie, je třeba se vyvarovat vzhledem k riziku vzniku rezistence, nejdříve by měly být zváženy jiné příčiny (imunosupresivní léky, antibiotická profylaxe) či podání granulocytů stimulujícího faktoru (G-CSF) [15].

### Rezistence na ganciklovir

CMV nemoc rezistentní na ganciklovir může vést k závažnému klinickému průběhu [51]. Podezření na rezistenci by mělo vzniknout v případě, že nedochází ke snížení CMV DNAemie či zlepšení klinického obrazu během prolongované antivirové terapie, obzvláště pokud jsou přítomny rizikové faktory, mezi něž patří pacienti D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup>, vysoká hladina imunosuprese nebo neadekvátní dávka antivirové terapie [52]. V rámci diagnostiky jsou dostupné genotypové testy mutací pro rezistenci antivirotik [15]. V případě, že není laboratorně prokázána rezistence, je více kladen důraz na zmírnění rizikových faktorů než na změnu antivirotika, tedy snížení imunosuprese na co nejnížší dávku [15]. Přínosná může být změna imunosupresivní terapie na mTOR inhibitory, s ohledem na studie prokazující menší výskyt CMV infekce a nemoci při jejich léčbě a prokázaný anti-CMV efekt in vitro [53]. Některé mutace (UL97, UL54) vedou jen k nízké úrovni rezistence a klinického efektu lze dosáhnout eskalací dávky gancikloviru za cenu vyššího rizika možné suprese kostní dřeně. U mutací odpovídajících vysokému stupni ganciklovirové rezistence je doporučována změna za foskarnet. V případě detekovatelné mutace rezistence jak na ganciklovir tak na foskarnet, může být zváženo krátkodobé použití cidofoviru, nicméně nejsou dostupná žádná data o jeho účinnosti jako záchranné terapii u SOT (u transplantace hematopoetických buněk – HSCT jsou výsledky nejednoznačné [54]) [15].

### Polyomaviry

Mezi nejvýznamnější lidské polyomaviry (HPyV) se řadí **BK virus** (BKV) a **JC virus** (JCV). Jsou nazvány podle prvních pacientů, u kterých byly izolovány. Tyto infekce jsou široce rozšířené u běžné populace, v níž séroprevalence představuje více než 90 % již v 1. dekádě života [55,56]. Pravděpodobná cesta přenosu primární infekce je respirační, fekálně-orální či prostřednictvím dárčovské tkáně, následně viry perzistují v latentní podobě v uroteliálních a renálních tubulárních buňkách [57,58].

Primoinfekce u většiny imunokompetentních jedinců má subklinický průběh či nespecifický flu-like syndrom. U imunokompromitovaných jedinců může BKPyV replikace způsobit manifestní onemocnění, jako je hemoragická cystitida (PyVHC) u 5–15 % pacientů po HSCT, u příjemců transplantované ledviny pak progresivní a ireverzibilní poškození štěpu, neboli PyV asociovanou nefropatii (PyVAN). Její hlavní příčinou je BKV a postihuje 1–10 % pacientů [59–61]. Při opožděné diagnóze ve stadiu manifestního zhoršení renální funkce dochází až v 70 % k předčasné ztrátě štěpu vlivem infekce, ve zbývajících případech často zůstává porucha funkce [62,63]. U jiných SOT jsou komplikace BKV velmi vzácné. Raritně se HPyV uplatňuje v extrarenální lokalizaci, jako je pneumonie, encefalitida, hepatitida, retinitida, capillary leak syndrom a malignita [64,65]. Rizikové faktory pro rozvoj PyVAN ukazuje tab. 3 [60,66–68].

Ve vzácných případech není histologicky prokázána PyVAN vyvolaná BKV, ale JCV [69,70]. S JCV asociovaná PyVAN by měla být zvažována v případě histologických znaků PyVAN, sníženou renální funkcí a absencí BKV v krvi, moči či tkáni štěpu. Univerzální screening pro JCV replikaci a nefropatii není doporučován vzhledem k raritě tohoto stavu a obecně lepším výsledkům [66]. Samotná replikace JCV v moči nepředstavuje riziko pro poškození štěpu a není projevem nadměrné imunosuprese [71].

**Tab. 2. Srovnání profylaxe a preemptivní terapie**

	profylaxe	preemptivní terapie
časná CMV DNAemie	vzácně	často
prevence CMV nemoci	dobrá účinnost	dobrá účinnost (méně optimální u D <sup>+</sup> /R <sup>-</sup> )
pozdní CMV (infekce/nemoc)	častá	vzácná
rezistence	neobvyklá	neobvyklá
implementace	relativně snadná	více složitá
jiné herpes viry	zabraňuje HSV, VZV	nepředchází
jiné oportunní infekce	možná prevence	není známo
cena	vyšší cena léku	vyšší cena diagnostické metody
bezpečnost	vedlejší účinky léků (leukopenie, neutropenie)	menší léková toxicita
prevence rejekce	možná prevence	není známo
přežívání štěpu	může zlepšit	může zlepšit

## Diagnostika

U jedinců po transplantaci ledviny je asymptomatická replikace BKV v moči pozorována v 30–60 % [67,72,73], je detekovatelná pomocí kvantitativní PCR, cytologicky jsou v moči zřejmé tzv. decoy cells a negativním barvením v elektronové mikroskopii jsou přímo detekovatelné virové částice [66].

Téměř třetina pacientů s vysokou virovou náloží v moči [ $> 7 \log_{10}$  genomového ekvivalentu (geq)/ml] nebo decoy cells vyvine klinicky němou BK viremii [72–75], detekovatelnou pomocí PCR ve vzorku plné krve či plazmy. Nejčastěji se objevuje v prvních 3 měsících po transplantaci [75].

Pozdní diagnóza je spojena s ireverzibilním snížením funkce štěpu, špatnou odpovědí na léčbu a ztrátou štěpu [66]. U všech pacientů po transplantaci ledviny je tedy doporučován screening BKV virové nálože v pravidelných intervalech nebo při snížení funkce štěpu (schéma 1) [66].

K definitivní diagnóze „prokázané PyVAN“ jsou požadovány PyV cytopatické změny ve tkáni alograftu potvrzené imunohistochemickým průkazem SV40 antigenu či in situ hybridizací [66]. Negativita biotického výsledku však nemůže s jistotou vyloučit PyVAN vzhledem k fokálnímu výskytu hlavně v časných stádiích, a tedy riziku tzv. sampling error (10–35 % případů) [76]. Ke standardizaci histologických nálezů se používá klasifikace do kategorií A, B a C na základě rozsahu inflamace, a především intersticiální fibrózy, která je nej důležitějším ukazatelem prognózy. Subklasifikace na B1–B3 je založena výhradně na stupni zánětu, který je

taktéž důležitý a nezávislý ukazatel prognózy štěpu [77,78] (tab. 4) [66].

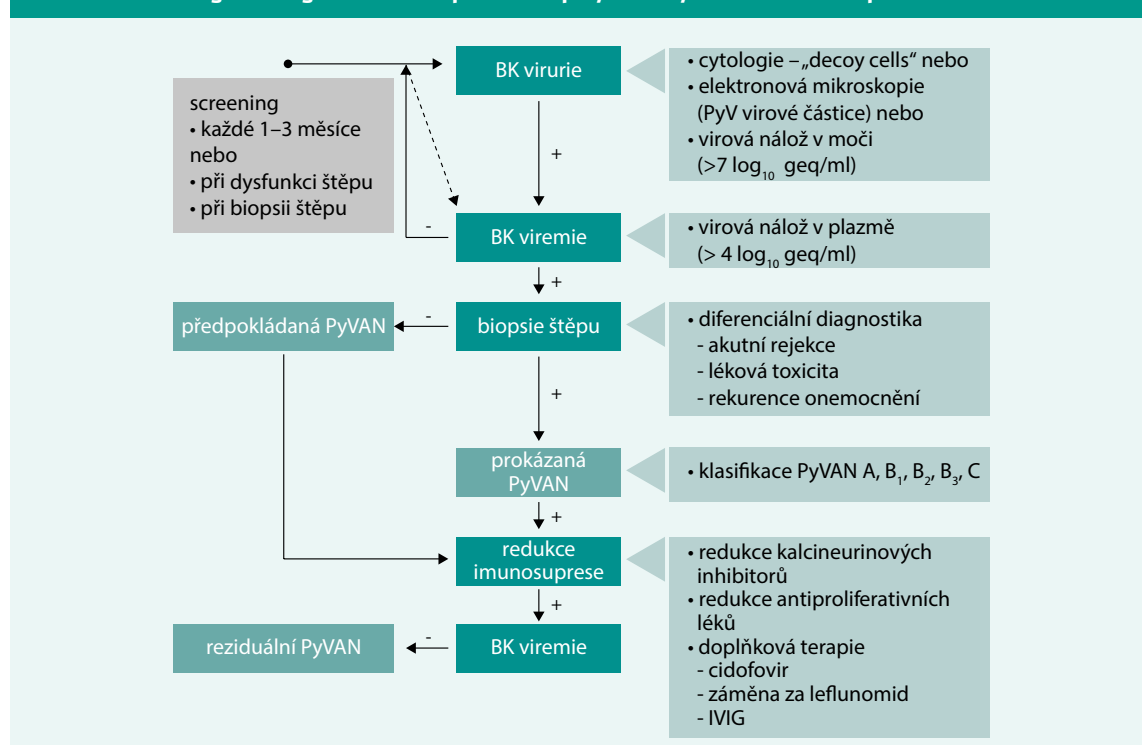
Diagnóza „předpokládané PyVAN“ je stanovena při absenci prokazatelné BKV v biopsii u pacientů s plazma-

**Tab. 3. Rizikové faktory pro PyVAN**

faktory dárce (transplantovaného orgánu)	neshoda v HLA systému
	kadaverózní dárce
	ženské pohlaví
faktory příjemce	vysoký titr BKV specifických protilátek
	vyšší věk
	mužské pohlaví
modulační faktory po transplantaci	nízký titr/absence BKV specifických protilátek
	ureterální stenty
	akutní rejekce
	antirejekční terapie
	expozice steroidy
	vysoká hladiny imunosuprese*
	nízká hladina/absence BKV specifické T buněčné imunity
	retransplantace po ztrátě štěpu při PyVAN

\* takrolimus-mykofenolát > takrolimus-azatioprin > cyklosporin-mykofenolát > kombinace s mTOR inhibitory

**Schéma 1. Screening a management BKV replikace a s polyomaviry asociované nefropatie**



tickou virovou náloží  $> 4 \log_{10}$  geq/ml. Porucha funkce štěpu není podmínkou [66].

Sérologie nehraje v posttransplantační diagnostice podstatnou roli, ale napomáhá při určení rizika BKV. Kombinace vysoce séroreaktivního dárce a příjemce s nízkou séroreaktivitou 10krát zvyšuje riziko rozvoje BK viremie. Silná pozitivní korelace mezi hladinou BKV IgG u dárce a rozvojem BK viremie a BKPyVAN u příjemce naznačuje, že protilátková odpověď dárce reflektuje virovou nálož štěpu [79].

## Prevence

Vzhledem k absenci účinné a bezpečné antivirové terapie se screening BKV replikace stává klíčovou strategií k zahájení a vedení postupné redukce imunosuprese. Tato intervence dovoluje rozvoj BKV specifické buněčné imunitní odpovědi snižující BKV replikaci ve štěpu a clearance BK viremie u 70–90 % pacientů [72,73,80,81].

Screening by měl být prováděn nejméně každé 3 měsíce během prvních 2 let, poté ročně do 5 let po transplantaci (schéma 1) [66]. Vzhledem k nejvyššímu riziku v časném období po transplantaci provádí řada center měsíční screening v prvních 6 měsících. V případě přetrvávající

BK virové nálože v plazmě jsou zvažovány různé strategie redukce imunosuprese, ať už založené na primárním snížení hladiny kalcineurinového inhibitoru o 25–50 % v jednom či dvou krocích následované jejich vysazením nebo primární redukce antiproliferativních léků o 50 % následované redukcí kalcineurinových inhibitorů ev. pak vysazením antiproliferativních léků. Imunosuprese je dále upravována v závislosti na viremii a průběhu sérové koncentrace kreatininu [66].

Navzdory preemptivní BK viremii řízené redukcí imunosuprese se prokázaná PyVAN stále objevuje v třetině případů. Nicméně riziko selhání štěpu je u takto diagnostikované PyVAN výrazně nižší [82]. U téměř poloviny pacientů se vyvine perzistentní viremie [72,74], jejíž dopad není zcela jasný, může zhoršovat přežívání pacientů, způsobovat častější dysfunkce štěpu či zvýšené riziko rozvoje de novo dárce specifických protilátek (DSA) [72,74,83].

## Léčba

V současné době je jedinou efektivní a doporučovanou léčbou včasná redukce imunosuprese [66,72,83]. Jednou ze strategií je ukončení podávání mykofenolátu mofetilů či azatioprinu nebo redukce cílové hladiny imuno-

**Tab. 4. Histologický obraz PyVAN jako ukazatel prognózy štěpu**

histologický obraz	popis	míra postižení bioptického vzorku	funkce štěpu	riziko ztráty štěpu
PyVAN-A				
virové cytopatické změny	lehké	≤ 25 %	převážně normální	< 10 %
intersticiální zánět	minimální	≤ 10 %		
tubulární atrofie	minimální	≤ 10 %		
intersticiální fibróza	minimální	≤ 10 %		
PyVAN-B				
virové cytopatické změny	variabilní	11 – > 50 %	převážně snížená	50 %
intersticiální zánět	významné	11 – > 50 %		
tubulární atrofie	střední	< 50 %		
intersticiální fibróza	střední	< 50 %		
PyVAN-B1				
intersticiální zánět	střední	11–25 %	lehce nad normou	25 %
PyVAN-B2				
intersticiální zánět	významné	26–50 %	významně snížená	50 %
PyVAN-B3				
intersticiální zánět	rozsáhlé	> 50 %	významně snížená	75 %
PyVAN-C				
virové cytopatické změny	variabilní	variabilní	významně snížená progresivní selhání	> 80 %
intersticiální zánět	variabilní	variabilní		
tubulární atrofie	rozsáhlé	> 50 %		
intersticiální fibróza	rozsáhlé	> 50 %		



supresiv na 25–50 %. Koncentrace takrolimu jsou obvykle cíleny < 6 ng/ml, cyklosporinu < 150 ng/ml, sirolimu < 6 ng/ml a ekvivalent denní dávky mykofenolátu mofetilu  $\leq 1\,000$  mg [66]. V individuálních případech pacientů a při závažnějším stupni onemocnění je vhodná další redukce. Mezi další strategie patří přechod z takrolimu na nízkodávkovaný cyklosporin, z kalcineurinového inhibitoru na nízkodávkovaný sirolimus nebo z mykofenolátu na leflunomid či sirolimus v nízké dávce [66]. Úspěšnost jednotlivých režimů je různá a závisí také na virové náloži nebo dysfunkci štěpu v době zahájení redukce imunosuprese. I navzdory léčbě dochází ke ztrátě štěpu v 10–80 % případů [64].

Terapie takrolimem je spojena se signifikantně vyšším rizikem perzistující BK virurie a BK viremie ve srovnání s cyklosporinem [67,73]. Ačkoli oba inhibují kalcineurinovou fosfatázu potřebnou pro expresi interleukinu 2 v následné aktivaci T-lymfocytů, mají různé cílové molekuly: cyklosporin se váže na cyklofiliny, zatímco takrolimus na FK vázající protein 12. Studie in vitro naznačují, že cyklosporin a mykofenolát inhibují replikaci BKV [84–86], zatímco takrolimus replikaci aktivuje právě pomocí FK vázajícího proteinu 12 v primárně lidském tubulárním epitelu [87].

U pacientů s přetrvávající vysokou hladinou BKV virové nálože v plazmě navzdory adekvátní redukci imunosuprese může být zvažováno doplňkové použití antivirových látek zahrnujících podání cidofoviru, leflunomidu, intravenózních imunoglobulinů a chinolonových antibiotik [66]. Výsledky multicentrických observačních studií ale neprokazují benefit doplňkové léčby na přežívání štěpu [88,89]. Je nezbytné získat další data z prospektivních randomizovaných studií.

Pokles viremie neboli „odeznívající PyVAN“ má typicky histologický nález samolimitující intersticiální nefritidy s nálezem významně zvýšených intraepiteliálních lymfocytů, tubulitidy a intersticiální inflamace, bez nárůstu IF či TA. Dochází ke stabilizaci či zlepšení renální funkce. „Reziduální PyVAN“ je charakterizovaná clearance viremie a pomalým ústupem inflamace v rámci měsíců [90].

Retransplantace po PyVAN je převážně úspěšná, ale vyžaduje častý monitoring pro rekurentní BKV replikaci [66].

### BKPyV a rejekce štěpu

Redukce imunosuprese při terapii BKV infekce je spojována s vyšším rizikem akutní rejekce, která se objevuje v 8–12 % [82]. Předpokládá se také, že BKV může zprostředkovat alosenzibilizaci a rejekci prostřednictvím heterologní imunity. Tvorba DSA po transplantaci je nyní široce užívaný prediktor subklinické aloreaktivity a často předchází zjevné protilátkové zprostředkované rejekci o měsíce až roky [91,92]. Je předpoklad, že přetrvávající BK viremie je rizikový faktor a předchází rozvoji DSA [75]. Histologické rozlišení konkomitantní rejekce není vždy spolehlivě možné, diagnóza rejekce je považována za bezpečnou pouze tehdy, pokud je

v biopsii nález endarteritidy, fibrinoidní vaskulární nekrózy (vaskulární rejekce), glomerulonefritidy nebo C4d<sup>+</sup> depozit podél peritubulárních kapilár (akutní humorální rejekce). Oba případy mají podobnou molekulární charakteristiku, exprimují stejně proinflamační geny a vedou k mohutné expresi genů asociovaných s fibrózou [66,90,93].

*Podpořeno Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy PROGRES Q39.*

### Literatura

1. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bulletin of the World Health Organization* 1973; 49(1): 103.
2. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB et al. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation* 1992; 53(1): 68–72.
3. Sia IG, Wilson JA, Groettum CM et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. *J Infect Dis* 2000; 181(2): 717–720.
4. Manuel O, Husain S, Kumar D et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 56(6): 817–824. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis993>>.
5. Razonable RR, Humar A. [AST Infectious Diseases Community of Practice]. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4): 93–106. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12103>>.
6. Reusser P. Human cytomegalovirus infection and disease after bone marrow and solid organ transplantation. *Baillière's clinical infectious diseases* 1996; 3(3): 357–371.
7. Khoury JA, Storch GA, Bohl D et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6(9): 2134–2143.
8. Lowance D et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340(19): 1462–1470.
9. Reischig T, Hribova P, Jindra P et al. Long-term outcomes of pre-emptive valganciclovir compared with valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(9):1588–1597. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012010100>>.
10. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F et al. The Efficacy and Safety of 200 Days Valganciclovir Cytomegalovirus Prophylaxis in High-Risk Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2010; 10(5): 1228–1237. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03074.x>>.
11. Freeman RB Jr. The “indirect” effects of cytomegalovirus infection. *Am J Transplant* 2009; 9(11): 2453–2458. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02824.x>>.
12. Reischig T. Cytomegalovirus-associated renal allograft rejection: new challenges for antiviral preventive strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(8): 903–910.
13. Sagedal S, Hartmann A, Nordan KP et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004; 66(1): 329–337.
14. Smith JM, Corey L, Bittner R et al. Subclinical viremia increases risk for chronic allograft injury in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(9): 1579–1586. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009111188>>.
15. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in

- solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96(4): 333–360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31829df29d>>.
16. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH et al. Definitions of cytomegalovirus infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials *Clin Infect Dis* 2017; 64(1): 87–91.
17. Preiksaitis JK, Hayden RT, Tong Y et al. Are we there yet? Impact of the 1st International Standard for cytomegalovirus DNA on the harmonization of results reported on plasma samples. *Clin Infect Dis* 2016; 63(5): 583–589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw370>>.
18. Sester M, Leboeuf C, Schmidt T et al. The “ABC” of Virus-Specific T Cell Immunity in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2016; 16(6): 1697–1706. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13684>>.
19. Reischig T, Jindra P, Svecová M et al. The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infection on acute renal allograft rejection. *J Clin Virol* 2006; 36(2): 146–151.
20. Sagedal S, Nordan KP, Hartmann A et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002; 2(9): 850–856.
21. 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(3): 436–444. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318192ded5>>.
22. Pascher A, Proesch S, Pratschke J et al. Rat Cytomegalovirus Infection Interferes with Anti-CD4 mAb-(RIB 5/2) Mediated Tolerance and Induces Chronic Allograft Damage. *Am J Transplant* 2006; 6(9): 2035–2045.
23. Courivaud C, Bamouli J, Chalopin JM et al. Cytomegalovirus exposure and cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J Infect Dis* 2013; 207(10): 1569–1575. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit064>>.
24. Humar A, Gillingham K, Payne WD et al. Increased incidence of cardiac complications in kidney transplant recipients with cytomegalovirus disease. *Transplantation* 2000; 70(2): 310–313.
25. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995; 20(5): 1346–1353.
26. Paya C, Humar A, Dominguez E et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4(4): 611–620.
27. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R– kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation* 2010; 90(12): 1427–1431.
28. Reischig T, Kacer M, Jindra P et al. Randomized Trial of valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(2): 294–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.07020714>>.
29. Reischig T, Jindra P, Mares J et al. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005; 79(3): 317–324.
30. Reischig T, Jindra P, Hes O et al. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(1): 69–77.
31. Hodson EM, Jones CA, Webster AC et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005; 365(9477): 2105–2115.
32. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E et al. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005; 143(12): 870–880.
33. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 46(6): 840–846. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1086/528718>>.
34. Reischig T. Advances in cytomegalovirus-preventive strategies in solid organ transplantation: defending pre-emptive therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10(1): 51–61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1586/eri.11.156>>.
35. Gerna G, Lilleri D, Fornara C et al. Monitoring of Human Cytomegalovirus-Specific CD4+ and CD8+ T-Cell Immunity in Patients Receiving Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(10): 2356–2364.
36. Egli A, Binet I, Binggeli S et al. Cytomegalovirus-specific T-cell responses and viral replication in kidney transplant recipients. *J Transl Med* 2008; 6: 29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-6-29>>.
37. Mattes FM, Vargas A, Kopycinski J et al. Functional Impairment of Cytomegalovirus Specific CD8 T Cells Predicts High-Level Replication After Renal Transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(5): 990–999. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02191.x>>. Erratum in *Am J Transplant* 2011; 11(5): 1107.
38. Benmarzouk-Hidalgo OJ, Cisneros JM, Cordero E et al. Therapeutic effect of the acquisition of cytomegalovirus-specific immune response during preemptive treatment. *Transplantation* 2011; 91(8): 927–933. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3182115ba2>>.
39. 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(4): 238–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.trim.2008.11.002>>.
40. Battiwalla M, Wu Y, Bajwa RP et al. Ganciclovir inhibits lymphocyte proliferation by impairing DNA synthesis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(7): 765–770.
41. 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(5): 975–983. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02133.x>>.
42. Witzke O, Hauser IA, Bartels M et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation* 2012; 93(1): 61–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318238db3>>.
43. Spinner ML, Saab G, Casabar E et al. Impact of prophylactic versus preemptive valganciclovir on long-term renal allograft outcomes. *Transplantation* 2010; 90(4): 412–418. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181e81afc>>.
44. Florescu DF, Qiu F, Schmidt CM et al. A Direct and Indirect Comparison Meta-analysis on the Efficacy of Cytomegalovirus Preventive Strategies in Solid Organ Transplantation. *Clin Infect Dis* 2014; 58(6): 785–803. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit945>>.
45. Brennhann DC, Garlock KA, Lippmann BA et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(1): 118–125.
46. Åsberg A, Humar A, Rollag H et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7(9): 2106–2113.
47. Emery VC, Griffiths PD. Prediction of cytomegalovirus load and resistance patterns after antiviral chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2000; 97(14): 8039–8044.
48. McGavin JK, Goa KL. Ganciclovir: an update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs* 2001; 61(8): 1153–1183.
49. Åsberg A, Humar A, Jardine AG et al. Long-Term Outcomes of CMV Disease Treatment with Valganciclovir Versus IV Ganciclovir in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(5): 1205–1213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02617.x>>.
50. Chou SW. Cytomegalovirus drug resistance and clinical implications. *Transplant Infectious Disease* 2001; 3(Suppl 2): S20–S24.
51. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ et al. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus in the era of valganciclovir prophylaxis: therapeutic implications and outcomes. *Clin Transplant* 2008; 22(2): 162–170. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2007.00761.x>>.



52. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(4): 689–712. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00009-10>>.
53. Ozaku KS, Câmara NO, Nogueira E et al. The use of sirolimus in gan-ciclovir-resistant cytomegalovirus infections in renal transplant recipi-ents. *Clin Transplant* 2007; 21(15): 675–680.
54. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U et al. Cidofovir for cytome-galovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipi-ents. *Blood* 2001; 97(2): 388–392.
55. Egli A, Infanti L, Dumoulin A et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009; 199(6): 837–846.
56. Antonsson A, Green AC, Mallitt KA et al. Prevalence and stability of antibodies to the BK and JC polyomaviruses: a long-term longitudinal study of Australians. *J Gen Virol* 2010; 91(Pt 7): 1849–1853. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.020115-0>>.
57. Boldorini R, Veggiani C, Barco D et al. Kidney and urinary tract po-lyomavirus infection and distribution: molecular biology investigation of 10 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(1): 69–73.
58. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequen-ces of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased ti-ssues. *J Infect Dis* 1983; 147(4): 676–684.
59. Schachtner T et al. The Loss of BKV-specific Immunity From Pre-transplantation to Posttransplantation Identifies Kidney Transplant Recipients at Increased Risk of BKV Replication. *Am J Transplant* 2015; 15(8): 2159–2169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13252>>.
60. 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(7): 488–496.
61. Bohl DL, Brennan DC. BK virus nephropathy and kidney transplan-tation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(Suppl 1): S36–S46.
62. Ahuja M, Cohen EP, Dayer AM et al. Polyoma virus infection after renal transplantation: Use of Immunostaining as a Guide to Diagnosis. *Transplantation* 2001; 71(7): 896–899.
63. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J et al. Incidence of polyo-mavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immu-nosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(6): 1190–1196.
64. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus Bk. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(10): 611–623.
65. Hirsch HH, Snyderman DR. BK virus: opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis* 2005; 41(3): 354–360.
66. Hirsch HH, Randhawa P. [AST Infectious Diseases Community of Prac-tice]. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13(Suppl4): S179–S188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12110>>.
67. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S et al. Polyomavirus BK replica-tion in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013; 13(1): 136–145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04320.x>>.
68. Prince O, Savic S, Dickenmann M et al. Risk factors for polyoma virus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3): 1024–1033. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn671>>.
69. Drachenberg CB, Hirsch HH, Papadimitriou JC et al. Polyomavirus BK versus JC replication and nephropathy in renal transplant recipi-ents: a prospective evaluation. *Transplantation* 2007; 84(3): 323–330.
70. Mengelle C, Kamar N, Mansuy JM et al. JC virus DNA in the peri-feral blood of renal transplant patients: A 1-year prospective follow-up in France. *J Med Virol* 2011; 83(1): 132–136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21951>>.
71. Cheng XS, Bohl DL, Storch GA et al. Inhibitory interactions between BK and JC virus among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(5): 825–831. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010080877>>.
72. Hardinger KL, Koch MJ, Bohl DJ et al. BK-Virus and the Impact of Pre-Emptive Immunosuppression Reduction: 5-Year Results. *Am J Transplant* 2010; 10(2): 407–415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02952.x>>.
73. 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(3): 582–594.
74. Elfadawy N, Flechner SM, Schold JD et al. Transient versus Persist-ent BK Viremia and Long-Term Outcomes after Kidney and Kidney–Pancreas Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(3): 553–561. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.08420813>>.
75. Sawinski D, Forde KA, Trofe-Clark J et al. Persistent BK viremia does not increase intermediate-term graft loss but is associated with de novo donor-specific antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(4): 966–975. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014010119>>.
76. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hirsch HH et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft out-come and viral load. *Am J Transplant* 2004; 4(12): 2082–2092.
77. Masutani K, Shapiro R, Basu A et al. The Banff 2009 Working Propo-sal for polyomavirus nephropathy: a critical evaluation of its utility as a determinant of clinical outcome. *Am J Transplant* 2012; 12(4): 907–918. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.03993.x>>.
78. Dadhania D, Snopkowski C, Ding R et al. Validation of noninva-sive diagnosis of BK virus nephropathy and identification of prognos-tic biomarkers. *Transplantation* 2010; 90(2): 189–197. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181e2a932>>.
79. Wunderink HF, van der Meijden E, van der Blij-de Brouwer CS et al. Pretransplantation Donor-Recipient Pair Seroreactivity Against BK Po-lyomavirus Predicts Viremia and Nephropathy After Kidney Transplan-tation. *Am J Transplant* 2017; 17(1): 161–172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13880>>.
80. Schachtner T, Müller K, Stein M et al. BK Virus-Specific Immunity Ki-netics: A Predictor of Recovery from Polyomavirus BK-Associated Ne-phropathy. *Am J Transplant* 2011; 11(11): 2443–2452. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03693.x>>.
81. Binggeli S, Egli A, Schaub S et al. Polyomavirus BK-specific cellular immune response to VP1 and large T-antigen in kidney transplant recipi-ents. *Am J Transplant* 2007; 7(5): 1131–1139.
82. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M et al. Reducing immuno-suppression preserves allograft function in presumptive and defi-nitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant* 2010; 10(12): 2615–2623. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03310.x>>.
83. Sood P, Senanayake S, Sujeet K et al. Management and outcome of BK viremia in renal transplant recipients: a prospective single-center study. *Transplantation* 2012; 94(8): 814–821. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31826690c6>>.
84. Li YJ, Weng CH, Lai WC et al. A suppressive effect of cyclosporine A on replication and noncoding control region activation of polyoma-virus BK virus. *Transplantation* 2010; 89(3): 299–306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181c9b51c>>.
85. Acott PD, O'Regan PA, Lee SH et al. In vitro effect of cyclosporin A on primary and chronic BK polyoma virus infection in Vero E6 cells. *Transpl Infect Dis* 2008; 10(6): 385–390. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2008.00330.x>>.
86. Acott P, O'Regan PA, Crocker JF. Suppression of early and chro-nic BK polyoma virus replication by mycophenolic acid in Vero cells. *Transpl Int* 2009; 22(2): 225–231. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00766.x>>.
87. Hirsch HH, Lu M, Wernli M. Polyomavirus Bk (bkv) Replica-tion in Renal Tubular Epithelial Cells Is Inhibited by mtor Inhibitors, but Activated by Tacrolimus in a Pathway Involving the Fkbp12. *Am J Transplant* 2011; 11(1): 179. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03307.x>>.
88. Lee BT, Gabardi S, Grafals M et al. Efficacy of levofloxacin in the tre-atment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, pla-cebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(3): 583–589. Do-stupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04230413>>.
89. Johnston O, Jaswal D, Gill JS et al. Treatment of polyomavi-rus infection in kidney transplant recipients: a systematic review.

Transplantation 2010; 89(9): 1057–1070. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181d0e15e>>.

90. Menter T, Mayr M, Schaub S et al. Pathology of Resolving Polyomavirus-Associated Nephropathy. Am J Transplant 2013; 13(6): 1474–1483. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12218>>.

91. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. Am J Transplant 2012; 12(5): 1157–1167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x>>.

92. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. Transplantation 2013; 95(3): 410–417. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31827d62e3>>.

93. Mannon RB, Hoffmann SC, Kampen RL et al. Molecular evaluation of BK polyomavirus nephropathy. Am J Transplant 2005; 5(12): 2883–2893.

**MUDr. Jana Machová**

✉ [machovaj@fnplzen.cz](mailto:machovaj@fnplzen.cz)

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

[www.fnplzen.cz](http://www.fnplzen.cz)

*Doručeno do redakce 4. 6. 2017*

*Přijato po recenzi 17. 5. 2017*



Pořádá  
 **ČSAT**  
 Česká společnost pro aterosklerózu

# 21. kongres o ateroskleróze

**NH Hotel OLOMOUC**  
**7. - 9. prosince 2017**

[www.gsymposion.cz](http://www.gsymposion.cz)  
[www.athero.cz](http://www.athero.cz)