

# Infekční komplikace u transplantací jater

Vladimír Mejzlík, Libuše Husová, Milan Kuman, Soňa Štěpánková, Jiří Ondrášek, Petr Němec

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

## Souhrn

V procesu transplantace je infekce obávanou komplikací. Práce diskutuje zdroje, screening a rizikové faktory infekce, časový výskyt jednotlivých infekcí v peritransplantačním a posttransplantačním průběhu. Uvádí nejčastější formy bakteriálních, virových a mykotických infekcí. Popisuje účinná profylaktická opatření, která výrazně snižují riziko infekce po transplantaci jater.

**Klíčová slova:** cytomegalovirus (CMV) – EB virus (EBV) – hepatitis B (HBV) – hepatitis C (HCV) – infekce bakteriální – infekce mykotická – infekce virová – profylaxe – rizikové faktory – transplantace jater

## Infectious complications related to liver transplants

### Summary

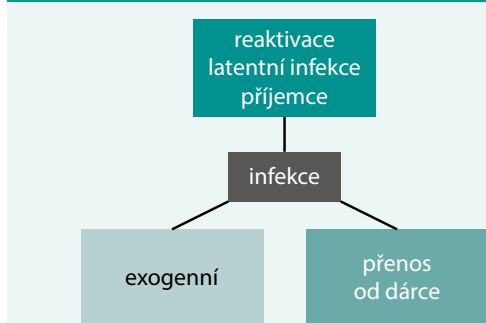
Infection is a feared complication in the process of transplantation. The study discusses sources of infection, screening of infection and risk factors for infection, time occurrence of individual infections during the peritransplantation and posttransplantation course. It describes the most frequent forms of bacterial, viral and mycotic infections. It specifies efficient prophylactic measures that considerably reduce the risk of infection following liver transplantation.

**Key words:** bacterial infection – cytomegalovirus (CMV) – EB virus (EBV) – hepatitis B (HBV) – hepatitis C (HCV) – liver transplantation – mycotic infection prophylaxis – risk factors – viral infection

## Úvod

Pacient se před transplantací jater obvykle nachází v závažném stavu, nejčastěji chronickém jaterním selhání ve stadiu pokročilé cirhózy jater, v malnutrici a sarkopenii. Samotná transplantace jater je náročná dlouhá operace se svými inherentními riziky. Navíc je po transplantaci nasazena imunosupresivní léčba, která riziko infekce dále zvyšuje. U transplantovaného pacienta existují 3 zdroje infekce (schéma 1), a to exogenní infekce, infekce přenesená od dárce a reaktivovaná latentní infekce příjemce.

**Schéma 1. Tři zdroje infekce u transplantovaného pacienta**



Proto je zásadní již na začátku transplantačního procesu provádět screening infekce ze všech těchto 3 zdrojů:

- detekovat a eliminovat latentní infekci u příjemce (vyloučit a sanovat fokální infekci, především stomatologickou, a dále u příjemce vyšetřujeme CMV a EBV status, HIV, hepatitidy B a C)
- detekovat přenositelnou infekci od dárce (hepatitidy B a C, HIV, syfilis, EBV a CMV)
- znát epidemiologickou situaci a přítomnost nozokomiálních kmenů na JIP transplantačního pracoviště [1]

Řada retrospektivních studií z mnoha transplantačních pracovišť identifikovala rizikové faktory infekce v transplantačním procesu. Arbitrárně je možno tyto faktory rozdělit na:

- předtransplantační
- perioperační
- posttransplantační

K hlavním **předtransplantačním** faktorům patří malnutrice a sarkopenie, vysoké MELD skóre (model for end-stage liver disease – skóre vypočítané z hodnot bilirubinu, INR a kreatininu, které nejtěsněji koreluje s 3měsíční mortalitou pacienta s chronickým jaterním selháním), chronické renální selhání a diabetes. **Perioperační** rizikové faktory

jsou technické komplikace operace, opakované revize, hematomy v dutině břišní a velké množství krevních převodů. **Posttransplantační** rizikové faktory jsou především dlouhý pobyt na JIP, protrahovaná umělá plicní ventilace, renální selhání s hemodialýzou, dlouhodobá ATB léčba vedoucí k selekci rezistentních bakteriálních kmenů a samozřejmě také vysoká úroveň imunosupresivní léčby [3].

Celková úroveň imunosuprese je funkcí 3 skupin faktorů. Především je to typ a „tvrdost“ imunosupresivní medikace, tedy jaké kombinace imunosupresiv jsou použity. Např. kombinace takrolimu se sirolimem je velmi účinná imunosuprese zabraňující rejekci, ale vzhledem k synergickému působení obou látek je třeba udržovat přiměřeně nízké hladiny obou látek. Také vysoké dávky mykofenolátu zvyšují riziko infekčních komplikací. Infekční riziko je zvýšeno, pokud jsou podávány polyklonální antilymfocytární protilátky v terapii těžší rejekce, stejně je tomu i při podávání intravenózních pulzů kortikosteroidů. Roli hrají také časové souvislosti podávání jednotlivých imunosupresivních látek a délka expozice organismu příjemce vysokým dávkám imunosupresiv. Druhou skupinu faktorů představuje metabolický stav příjemce a stav jeho mukokutánních bariér, pokud jsou tyto narušeny (katétry, drény, ranami, slizničními erozemi), je zvýšené riziko průniku infekce těmito branami. Třetím faktorem, hůře definovatelným a spíše intuitivně chápáným, je individuální reaktivita a nastavení imunitního systému u daného jedince (schéma 2).

Po transplantaci jater mají infekce také typické časové rozložení, jak ukazuje schéma 3. Je vidět, že v 1. měsíci po transplantaci převažují různé formy bakteriální infekce, z plísňových infekcí jsou to především kvasinkové infekce a z virových infekcí herpes simplex. CMV infekce se objevuje v období 2.–4. měsíce po transplantaci, infekce prvokem *Pneumocystis carinii* od 2. do 5. měsíce po transplantaci [2].

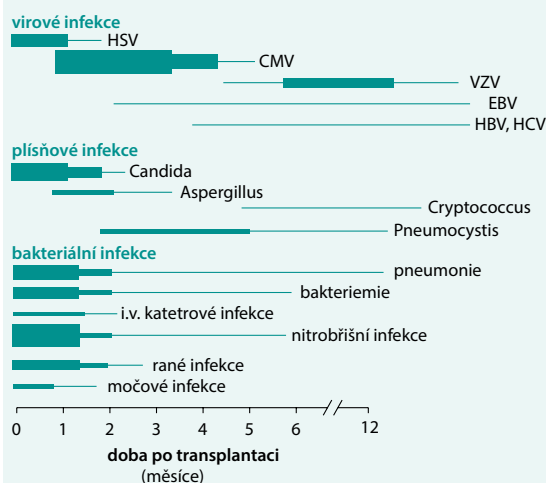
### Bakteriální infekce

Rizikové faktory bakteriální infekce po transplantaci jater se pokoušela identifikovat řada retrospektivních

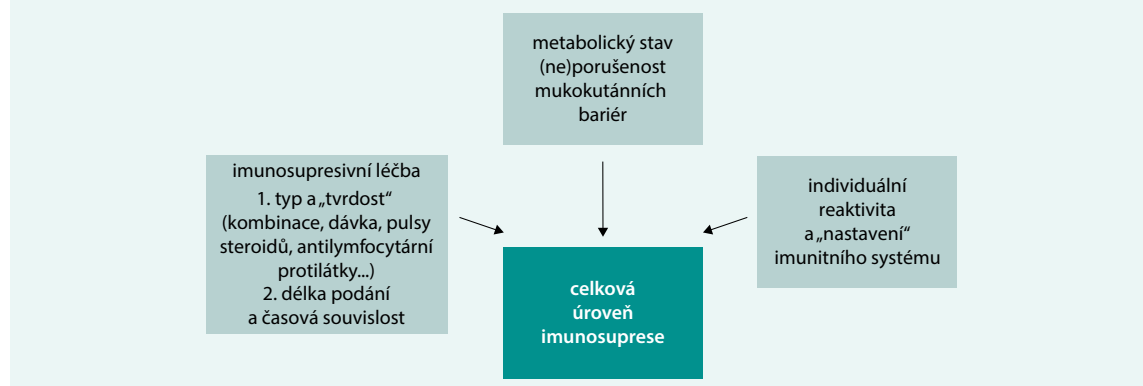
a obvykle monocentrických studií. Nejvýznamnější jsou dlouhá operace a opakované operační revize, velmi pokročilé selhání jater, dlouhá léčba antibiotiky před transplantací a velké množství podaných krevních derivátů a mražené plazmy. Nejčastější formy bakteriální infekce jsou infekce operační rány, bakteriemie a sepse, nitrobřišní infekce a abscesy, cholangitida, pneumonie a uroinfekce. Symptomy infekce mohou být nevýrazné a překryté jinými posttransplantačními komplikacemi. Časové rozložení infekcí ukazuje schéma 3.

Vyvolávající agens mohou být grampozitivní mikroorganismy, a to především stafylokoky (bakteriemie, sepse, infekce z centrálních žilních katetrů) a enterokoky (nitrobřišní infekce a bakteriemie). Z gramnegativních mikroorganismů jsou to především kmeny *Klebsiella-Enterobacter* a *Pseudomonas* (pneumonie a respirační infekce, sepse, nitrobřišní infekce). V posledních letech vznikají závažné multirezistentní nozokomiální kmeny (z grampozitivních jsou to MRSA – methicilin rezis-

**Schéma 3. Infekce po transplantaci jater mají typické časové rozložení**



**Schéma 2. Celková úroveň imunosuprese je funkcí tří skupin faktorů**



tentní zlaté stafylokoky a VRE – vankomycin rezistentní enterokoky a z gramnegativních jsou to ESBL kmeny – enzymy produkující širokospektrou  $\beta$ -laktamázu), dokonce se objevují i CRE kmeny produkující karbapenemázu). Tyto mikroorganismy mohou představovat závažný terapeutický problém [4]. Naše transplantační centrum používá účinnou krátkodobou (2–4denní) profylaxi bakteriální infekce širokospektrým antibiotikem, obvykle ampicilin-sulbaktamem. Rozvinutá bakteriální infekce se léčí zpočátku empiricky, především  $\beta$ -laktamovými antibiotiky s inhibítoem  $\beta$ -laktamázy, chinolony, cefalosporiny III.–IV. generace u předpokládané gramnegativní etiologie, vankomycinem nebo tigecyklinem u předpokládané grampozitivní etiologie a metronidazolem u anaerobních infekcí. Pokud se podaří mikrobiologickými metodami detekovat vyvolávající agens, je samozřejmě léčba cílená [4].

### Mykotické infekce

Mykotické infekce jsou v transplantační medicíně obávanou komplikací. Mohou se rozvíjet plíživě a manifestovat se až v pokročilém stadiu s orgánovým postižením (absces, pneumonie, cholangitida, absces CNS). Invazivní formy mykotické infekce mají vysokou mortalitu [5]. I u těchto infekcí bylo publikováno mnoho retrospektivních studií, které se rizikové faktory vzniku mykotické infekce snažily najít. Mezi „velké“ rizikové faktory patří retransplantace (2. transplantace jater pro nefunkční 1. transplantovaná játra), akutní selhání jater jako indikace k transplantaci, vysoké MELD skóre > 30 bodů a nutnost hemodialýzy. Pokud je přítomen alespoň 1 takovýto rizikový faktor, je indikováno profylaktické podávání antimykotik (v našich podmínkách nejčastěji flukonazolu nebo mikafunginu). Mykotické infekce mohou mít formu lokální slizniční (soor nebo ezofagitida způsobené kvasinkami), lokálně invazivní (kvasinková cholangitida, aspergilová pneumonie) nebo diseminovanou invazivní formu (kvasinková peritonitida a nitrobřišní abscesy, aspergilová nekrotizující pneumonie a diseminace do CNS). Časový výskyt dle vyvolávajícího agens ukazuje schéma 3, v zásadě platí, že v časném posttransplantačním období jsou častější infekce způsobené rodem *Candida* a v pozdějších měsících infekce způsobené rodem *Aspergillus* nebo *Cryptococcus*. Procentuálně nejčastější jsou kvasinkové infekce (asi 80 %), dále infekce aspergillem (asi 15 %) a kryptokokem, v posledních letech se uplatňují i jiné patogenní houby jako *Scedosporium*, *Fusarium*, *Mucor* a *Malassezia*. K diagnostice mykotické infekce přispívá vedle klinického obrazu RTG metody, cílená biopsie ložiska s kultivací a vyšetřením PCR metodami, stanovení mannanu v séru u kvasinkové infekce a galaktomananu u aspergillové infekce. Léčba mykotické infekce spočívá v podávání antimykotických přípravků, k nimž patří především azolová antimykotika (flukonazol, vorikonazol), novější echinokandiny (mikafungin a kaspofungin) a amfotericin B v lipozomální formě. Léčba musí být dlouhodobá (týdny až měsíce) a často spojená

i s chirurgickým zákrokem (evakuací nebo exstirpací mykotického ložiska nebo abscesu) [6,7].

### Virové infekce

V transplantační medicíně představují problém především herpetické viry, protože vlivem imunosupresivní léčby dochází k reaktivaci endogenní infekce, případně vznikne primoinfekce herpetickým virem u séro negativního příjemce (který neprodělal příslušnou infekci) – v tomto případě je infekce přenesena transplantovanými játry nebo krevními deriváty. Časové rozložení herpetických infekcí (cytomegalovirem – CMV, virem herpes simplex – HSV a herpes zoster – VZV a virem Ebsteina-Barrové – EBV) ukazuje schéma 3. Virová infekce herpes simplex je lokalizována na sliznicích, infekce herpes zoster může mít formu pásového oparu nebo i generalizovanou formu s varicelovými puchýřky nebo v nejtěžších případech (primoinfekce u séro negativního příjemce) i s orgánovým postižením (pneumonie, diseminovaná intravaskulární koagulace). EBV infekce může mít příznaky podobné infekční mononukleóze a u séro negativního příjemce (nejčastěji v dětském věku) může vzniknout obávané posttransplantační lymfoproliferativní onemocnění. Největším problémem je ovšem infekce cytomegalovirová. Projevuje se nespecifickými „virovými“ příznaky, velmi časté jsou gastrointestinální příznaky, neutropenie a elevace jaterních testů. Nejzávažnější formy má CMV infekce u CMV negativních příjemců, kterým byla transplantována játra od CMV pozitivního příjemce. Rizikovým faktorem závažné CMV infekce je i vysoká úroveň imunosuprese, proto je pro léčbu rejekcí (i opakovaných) nutno sáhnout k podávání polyklonálních antilymfocytárních protilátek a k pulzní léčbě vysokými dávkami kortikoidů. Jsou ovšem vypracována účinná profylaktická a terapeutická opatření, která ve většině případů, pokud jsou správně použita, zabrání rozvoji závažné celkové CMV infekce. Mezi profylaktická opatření patří podávání valgancikloviru u zvýšeně ohrožených pacientů. Tzv. preemptivní přístup je založen na monitoraci CMV DNA v krvi a zahájení podávání antivirotik při nárůstu virové replikace. Terapie CMV nemoci je založena na i.v. podávání gancikloviru a následně p.o. valgancikloviru. U ostatních výše zmíněných herpetických infekcí je třeba snižovat imunosupresi na nejnížší možnou úroveň a ev. podávat antivirotika (aciclovir, valaciclovir) [9]. Druhou skupinou virů jsou hepatotropní viry, virus hepatidy B a C. Infekce virem HBV může být velmi vzácně přenesena od dárce, pokud byl dárce v době vyšetření v „diagnostickém okně“ a nebyly u něho detekovány protilátky proti hepatitidě B. Častěji ovšem dochází k reaktivaci latentní endogenní infekce u příjemce. Třetím případem je situace, v níž je příjemce od počátku infikován virem hepatitidy B a vznikla u něho cirhóza jater indikovaná k transplantaci. Díky účinným antivirotikům tenofoviru a entekaviru a v případě HBV cirhózy i podávání hyperimunního anti-HBs globulinu je možno virovou infekci držet pod kontrolou a zabránit rekurenci aktivní hepatitidy B do transplantovaných jater. Hepatitida C je častou

příčinou cirhózy u pacientů indikovaných k transplantaci. Do nedávné doby byla velmi špatně a neúspěšně léčitelná, ale v posledních letech byla vyvinuta vysoce účinná netoxická antivirotika, kterými je možno hepatitidu C zcela vyléčit. To podstatně zlepšilo prognózu pacientů transplantovaných pro HCV cirhózu, protože u nich v minulosti vznikla ve 100 % rekurence HCV do transplantovaných jater, která měla často devastující účinky na játerní štěp [8].

Poslední infekcí u imunosuprimovaných příjemců transplantovaných jater je v tomto výčtu infekce prvokem *Pneumocystis carinii*. Vzniká obvykle v období od 2.–5. měsíce po transplantaci. Projevuje se teplotou, suchým kašlem, hypoxemií a difúzními plicními infiltráty na RTG. K diagnostice přispěje klinický obraz, časové souvislosti, RTG obraz a ev. i nález prvoka v bronchoalveolární laváži. Léčba spočívá v podávání sulfametoazolu-trimetoprimu (ev. dapsonu při alergii na sulfonamidy). I v tomto existuje účinná profylaxe této infekce, naše centrum podává 480 mg sulfametoazolu-trimetoprimu 1krát denně per os po dobu 3 měsíců po transplantaci [10].

## Závěr

U pacienta po transplantaci jater byla identifikována řada faktorů, které zvyšují riziko infekce. Mezi nejvýznamnější patří špatný celkový stav před transplantací, kolonizace nozokomiálními rezistentními kmeny (*Klebsiella* ESBL, *Enterococcus* VRE), chirurgické komplikace výkonu a samozřejmě typ a tvrdost imunosuprese. V transplantačním procesu je nutno správně identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem infekčních komplikací a tyto komplikace také aktivně vyhledávat a závčas léčit. Byla vypracována účinná profylaktická opatření, která riziko infekce po transplantaci jater významně snižují. Mezi tato opatření patří:

- peroperační ATB profylaxe širokospektrým antibiotikem
- profylaxe mykotické infekce u rizikových pacientů azolovým nebo echinokandinovým antibiotikem
- profylaxe infekce *Pneumocystis carinii* u všech pacientů sulfametoazolu-trimetoprimem
- profylaxe a preemptivní léčba CMV infekce
- profylaxe rekurence hepatitidy B antiviroty tenofoviem nebo entekavirem a ve vybraných případech i hyperimunním anti-HBs globulinem
- léčba hepatitidy C novými vysoce účinnými netoxickými antiviroty

- v neposlední řadě bývá zásadním opatřením redukce imunosupresivní medikace

Při dodržení všech těchto opatření je u „specifických“ pacientů možné riziko závažné infekce podstatně snížit [11].

## Literatura

1. Sun HY, Cacciarelli TV, Singh N. Impact of pretransplant infections on clinical outcomes of liver transplant recipients. *Liver Transplantation* 2010; 16(2): 222–228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.21982>>.
2. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338(4): 1741–1751.
3. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol* 2011; 3(4): 83–92. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v3.i4.83>>.
4. Brayman KL, Stephanian E, Matas AJ et al. Analysis of infectious complications occurring after solid-organ transplantation. *Arch Surg* 1992; 127(1): 38–48.
5. Singh N, Wagener NM, Gayowski T et al. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: Correlation with evolution in transplant practices. *Transplantation* 2002; 73(1): 63–67.
6. Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2009; 15(8): 842–858. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.21826>>. Erratum in *Liver Transpl* 2010; 16(6): 797–805.
7. Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002; 8(11): 1065–1070.
8. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2013; 368(20): 1907–1917. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1213651>>.
9. Kalil AC, Mindru C, Botha JF et al. Risk of cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients on valganciclovir Prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2012; 18(12): 1440–1447. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.23530>>.
10. Torre-Cisneros H, de la Mata M, Lopez-Cillero P et al. Effectiveness of daily low-dose cotrimoxazole prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in liver transplantation – an open clinical trial. *Transplantation* 1996; 62(10): 1519–1521.
11. Holt D, Winston J, Busuttil R et al. Infections after Liver Transplantation. In: Ronald W. Busuttil RW, Klintmalm GB (eds). *Transplantation of The Liver*. 3rd ed. 2015: 1006–1030. ISBN: 978–1–4557–0268–8. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0268-8.12001-9>>.

MUDr. Vladimír Mejzlík

✉ [vladimir.mejzlik@cktch.cz](mailto:vladimir.mejzlik@cktch.cz)

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno  
[www.cktch.cz](http://www.cktch.cz)

Doručeno do redakce 13. 4. 2017

Přijato po recenzi 20. 6. 2017