

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA UK V PLZNI

1. Interní klinika FN Plzeň

Studijní obor: Vnitřní nemoci



MUDr. Martin Kačer

INFEKČNÍ KOMPLIKACE PO TRANSPLANTACI LEDVINY
INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Dizertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Tomáš Reischig, PhD.

Plzeň 2016

Abstrakt

Infekční komplikace po transplantaci ledviny

V obecné části této práce jsou stručně rekapitulována nejběžnější a charakteristická infekční onemocnění pacientů po transplantaci ledviny. Praktická část pak prezentuje výsledky vědecké práce zabývající se prevencí nejčastější infekce po renální transplantaci, cytomegalovirové infekce.

Celosvětově patří infekce mezi hlavní příčiny morbidity příjemců orgánových transplantací a jsou druhou nejčastější příčinou mortality pacientů s funkčním ledvinným štepem. V prvním roce po transplantaci ledviny prodělá klinicky manifestní infekční komplikaci každý druhý příjemce a cca 20% pacientů je v prvních 12 měsících z důvodu infekce hospitalizováno. Cytomegalovirus (CMV) je nejčastější virovou infekcí pacientů po transplantaci ledviny a její výskyt je spojen se závažnými negativními důsledky pro osud štěpu i pacienta. Prevence CMV je klíčovou součástí péče o pacienty po transplantaci ledviny. Valganciklovir je vzhledem ke své účinnosti a dobré biologické dostupnosti nejčastěji užívaným antivirotikem v profylaxi CMV. Jedinou alternativou doporučenou pro prevenci CMV u pacientů po transplantaci ledviny je v současné době valacyklovir. Dosud však chyběla studie porovnávající proti sobě přímo valganciklovir a valacyklovir v univerzální profylaxi CMV u pacientů po transplantaci ledviny.

V prezentované práci představuji srovnání valgancikloviru a valacykloviru v profylaxi CMV u pacientů po transplantaci ledviny se zaměřením na účinnost, bezpečnost a ekonomickou stránku. Prospektivní randomizovaná studie realizovaná na nefrologickém pracovišti I. Interní kliniky FN Plzeň ukázala, že profylaxe valganciklovirem není u pacientů po transplantaci ledviny v porovnání s valacyklovirem účinnější v prevenci CMV virémie. Přes srovnatelnou účinnost v prevenci CMV však může být volba antivirotika spojena s rozdíly nejen ve spektru nežádoucích účinků, ale i v důležitých klinických parametrech jako jsou snížení výskytu biopsicky prokázané akutní rejeckce a narůst low-grade BKV virémie při profylaxi valganciklovirem. Zároveň jsme ukázali, že profylaxe valacyklovirem je u pacientů po transplantaci ledviny ekonomicky výhodnější strategie v porovnání s profylaxí valganciklovirem.

Abstract

Infectious complications after kidney transplantation

In the general part of this work, the most common and typical infectious complications in renal transplant recipients are reviewed. The practical part presents results of our research on prevention of the most common infection in renal transplant recipients, cytomegalovirus infection.

Globally, infection belongs amongst the main causes of morbidity of solid organ recipients and is the second leading cause of mortality in patients with a functioning kidney graft. In the first year post kidney transplant, approximately one half of recipients undergo a clinically apparent infectious complication and 20% of patients are hospitalized due to infection. Cytomegalovirus (CMV) is the most common viral infection in kidney transplant patients and its occurrence is associated with serious negative consequences for both kidney and patient survival. Prevention of CMV is essential in renal transplant recipients. Valganciclovir, due to its efficacy and good bioavailability, is the most commonly used antiviral agent used in CMV prophylaxis. The only currently recommended alternative for the prevention of CMV in patients undergoing renal transplantation is valacyclovir. So far, studies comparing valacyclovir and valganciclovir for CMV prophylaxis in renal transplant recipients in a head to head manner were lacking.

In this work, I present a comparison of valganciclovir and valacyclovir for CMV prophylaxis in patients after renal transplantation focusing on efficiency, safety and economic aspect. A prospective randomized study conducted at the nephrology ward of the University Hospital in Pilsen showed that valganciclovir is not superior in CMV prevention as compared with valacyclovir in renal transplant recipients. Despite comparable efficacy in preventing CMV, the choice of antiviral agent may be associated with differences not only in the spectrum of side effects, but also in important clinical parameters, such are, with valganciclovir use, reduction of the biopsy proven acute rejection incidence on one hand, but increasing numbers of low-grade BKV viremia on the other hand. At the same time, we showed that valacyclovir prophylaxis in renal transplant recipients is a cost-effective strategy as compared to prophylaxis with valganciclovir.

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně, a že jsem řádně citoval všechny použité prameny. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze této práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly kvalifikačních prací.

V Plzni dne 27.4.2016

MUDr. Martin Kačer

Obsah

Abstrakt	2
Prohlášení autora	4
Obsah.....	5
Seznam používaných symbolů a zkratek	7
1 Obecná část.....	8
1.1 Úvod	8
1.2 Výskyt infekcí po transplantaci ledviny	9
1.2.1 Časně potransplantační infekce a infekce přenesené od dárce orgánů	9
1.2.2 Střednědobé a pozdní potransplantační infekce	10
1.3 Prevence infekčních komplikací	11
1.3.1 Očkování	11
1.3.2 Antimikrobiální profylaxe	11
1.4 Infekce močových cest a pyelonefritida štěpu.....	13
1.5 Cytomegalovirová infekce	15
1.5.1 Diagnostika CMV	15
1.5.2 Prevence CMV a dopady cytomegalovirové infekce	16
1.5.3 Nová antivirotika	18
1.5.4 Léčba CMV	18
1.6 Epstein-Barrové virus a potransplantační lymfoproliferativní onemocnění	19
1.7 Polyomavirová infekce	21
1.8 Infekce viry hepatitid B, C.....	23
1.8.1 Virus hepatitidy B	23
1.8.2 Virus hepatitidy C	24
1.9 Mykotické infekce	25
2 Praktická část.....	27
2.1 Východisko	27

2.2	Cíle práce	27
2.3	Metodika	28
2.3.1	Design studie a výběr pacientů	28
2.3.2	Intervence, volba imunosuprese a další profylaktické režimy	28
2.3.3	Definice cílů klinické části studie a sledování	29
2.3.4	Farmakoekonomická analýza	29
2.3.5	Analýza senzitivity	30
2.3.6	Statistická analýza	30
2.4	Výsledky.....	31
2.4.1	Přežití pacientů a štěpů	33
2.4.2	Další infekce a bezpečnostní profil	33
2.4.3	Farmakoekonomická analýza a analýza senzitivity	34
2.5	Diskuze	36
2.6	Závěr.....	38
3	Reference	39
4	Přílohy.....	49
4.1	Poděkování.....	49
4.2	Identifikační záznam.....	50
4.3	Seznam publikací autora	51

Seznam používaných symbolů a zkratek

AB	asymptomatická bakteriurie
aHR	adjusted hazard ratio; adjustovaný poměr rizik
anti-HBc	protilátky proti core antigenu viru hepatitidy B
anti-HBs	protilátky proti surface antigenu viru hepatitidy B
BAL	bronchoalveolární laváž
BKV	virus BK
BPAR	biopsy proven acute rejection; biopticky prokázaná akutní rejekce
CD	cluster of differentiation; diferenciační skupina
CI	confidence interval; konfidenční interval
CMV	cytomegalovirus
CNS	centrální nervový systém
CT	computed tomography; výpočetní tomografie
D	donor; dárcce
DAAs	direct-acting antivirals; přímo působící antivirotika
DNA	deoxyribonucleic acid; deoxyribonukleová kyselina
EBV	Epstein-Barrové virus
eGFR	estimated glomerular filtration rate; odhadovaná glomerulární filtrace
ELISPOT	Enzyme-Linked ImmunoSpot
HBsAg	hepatitis B surface antigen; povrchový antigen hepatitidy B
HBV	hepatitis B virus; virus hepatidy B
HCV	hepatitis C virus; virus hepatidy C
HIV	human immunodeficiency virus; virus lidské imunitní nedostatečnosti
HLA	human leukocyte antigen, lidské leukocytární antigeny
IF/TA	intersticiální fibróza/ tubulární atrofie
IgG	imunoglobulin třídy G
IgM	imunoglobulin třídy M
IL-2	interleukin 2
IQR	interkvartilové rozpětí
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
ml	mililitr
mTOR	mammalian target of rapamycin
NODAT	new-onset diabetes mellitus after transplantation; potransplantační diabetes
PCP	Pneumocystis jirovecii pneumonia; pneumonie vyvolané Pneumocystis jirovecii
PCR	polymerase chain reaction; polymerázová řetězová reakce
PET	pozitronová emisní tomografie
PRA	panel reaktivních protilátek
	posttransplant lymphoproliferative disease; potransplantační lymfoproliferativní onemocnění
PTLD	
PyVAN	polyomavirus-associated nephropathy; s poliomaviry asociovaná nefropatie
R	recipient; příjemce
TMP-SMX	Trimethoprim-sulfamethoxazol
USD	United States dollar; americký dolar

1 Obecná část

1.1 Úvod

Transplantace ledviny je léčebnou metodou volby u pacientů s terminálním selháním funkce ledvin. Jedním ze základních kamenů péče o transplantovaný orgán je adekvátní imunosupresivní terapie, při které jsou dostatečně potlačeny rejekční mechanismy a zároveň pacient není nadměru ohrožen nežádoucími účinky a komplikacemi léčby. S příchodem léků s větším imunosupresivním potenciálem se u příjemců ledvinných štěpů častěji vyskytují charakteristická infekční a nádorová onemocnění (1-3). Celosvětově patří infekce mezi hlavní příčiny morbidit příjemců orgánových transplantací a jsou druhou nejčastější příčinou mortality pacientů s funkčním ledvinným štěpem (4). V prvním roce po transplantaci ledviny prodělá klinicky manifestní infekční komplikaci každý druhý příjemce a cca 20% pacientů je v prvních 12 měsících z důvodu infekce hospitalizováno (5). Incidence infekčních onemocnění a spektrum patogenů, které se etiologicky uplatňují, závisí na řadě proměnných. Klíčovým faktorem je náchylnost konkrétního pacienta k rozvoji (konkrétní) infekce, hovoříme o tzv. vnímavosti hostitele, která je nad rámec konstitučních vlivů (věk, pohlaví, příčina selhání funkce ledvin, atd.) zásadním způsobem modifikovaná volbou a intenzitou imunosupresivní léčby (6). Způsob a míra zásahu do imunitní homeostázy organismu ovlivňuje vnímavost hostitele k infekcím skupinami patogenů (virové, bakteriální, mykotické) a určuje manifestaci konkrétních klinických syndromů a jednotek (polyomavirová nefropatie, potransplantační lymfoproliferativní onemocnění) (7). Výskyt jednotlivých chorob je ovlivněn rutinně implementovanými antimikrobiálními profylaktickými strategiemi a obraz onemocnění může být z velké části změněn alterovanou imunitní odpovědí, což znesnadňuje klinickou diagnózu. Transplantovaní pacienti jsou častějším kontaktem se zdravotnickými zařízeními více exponováni polyrezistentním mikroorganismům a volba diagnostických a léčebných intervencí je často limitována jejich toxicitou (např. kontrastní zobrazovací vyšetření v renální nedostatečnosti, nefrotoxicita aminoglykosidů, neurotoxicita betalaktamů, atd.) nebo interakcí s imunosupresivy (např. azolová antimykotika, makrolidy). Proaktivní, informovaný a pečlivý přístup k imunokompromitovanému pacientovi s infekční komplikací je nezbytnou podmínkou příznivého klinického výstupu.

V obecné části této práce jsou stručně rekapitulována nejběžnější a typická infekční onemocnění pacientů po transplantaci ledviny. Praktická část pak prezentuje výsledky vědecké práce zabývající se prevencí nejčastější infekce po renální transplantaci, cytomegalovirové infekce.

1.2 Výskyt infekcí po transplantaci ledviny

1.2.1 Časné potransplantační infekce a infekce přenesené od dárce orgánů

Již tradiční paradigma konstatuje, že výskyt některých konkrétních skupin infekcí lze předpokládat v závislosti na časovém odstupu od transplantace (8). Časné infekce (vzniklé během jednoho měsíce od transplantace) jsou v prvních dnech způsobeny zejména běžnými komunitními patogeny (zdrojem je mikrobiální osídlení pacienta, návštěvy), posléze se uplatňují nozokomiální kmeny včetně polyrezistentních, *Clostridium difficile*. Zásadní roli v tomto období hraje rovněž plejáda intervencí narušujících přirozenou integritu organismu – chirurgický zákrok (ranná infekce vč. dehiscence anastomóz), invazivní zajištění dýchacích cest v průběhu operace (aspirace), nazogastrická sonda při pooperačním paralytickém ileu (sinusitida, aspirace), periferní/centrální žilní katétry s rizikem vzniku septické tromboflebitidy či katérové sepse, ureterální stent a močový katetr predisponující k infekcím močových cest a pyelonefritidě štěpu (1, 9, 10). Problematické může být odlišení neinfekčních příčin febrilit či elevace laboratorních markerů zánětu – zde diferenciatně diagnosticky zvažujeme akutní rejekci ledvinného štěpu, reperfúzní trauma s těžkou akutní tubulární nekrózou, vliv medikace (cytokinová bouře při podávání deplečních protilátek), ale např. i oligosymptomatickou edematózní pankreatitidu, atd. Esenciální pro včasnou diagnostiku a účinnou léčbu je pravidelná mikrobiologická surveillance.

V ojedinělých případech je zdrojem infekce dárce orgánu. Podle počtu hlášených událostí je ročně přenosem infekce od dárce komplikováno méně než 1% orgánových transplantací ve Spojených státech amerických, nicméně je pravděpodobné, že se jedná o podhodnocený údaj a reálná incidence je vyšší (11, 12). Zatímco s rizikem transmise některých patogenů od dárce je zapotřebí počítat a toto riziko je při možnostech antimikrobiální profylaxe obecně akceptováno, příkladem může být cytomegalovirová (CMV) infekce CMV-naivních příjemců, přenos jiných infekcí může mít pro příjemce orgánu potenciálně fatální důsledky (13, 14). Standardem je proto vyloučení závažných přenosných infekčních onemocnění potenciálního dárce; mezi ta běžně vyšetřovaná patří virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV), infekce virem hepatitidy B (HBV) a C (HCV), CMV, virem Epstein-Barrové (EBV), lues, tuberkulóza, bakteriologický a mykologický screening. Paleta vyšetření je pochopitelně přizpůsobována lokálním rizikům a rozšiřována o endemicky či epidemicky se vyskytující patogeny (např. *Trypanosoma cruzi*, Západonilská horečka, atd.) (15). Pozitivita některých z výše uváděných testů však neznamená nezbytnou kontraindikaci transplantace. Běžné

bakteriální infekce včetně septikémie nepředstavují při adekvátním antimikrobiálním pokrytí příjemce překážku transplantaci ledviny (16). Obdobně orgány HCV-pozitivního dárce mohou být použit pro HCV-pozitivního příjemce, pozitivita protilátek proti core antigenu HBV (anti-HBc+) u dárce ledviny je přípustná s použitím antivirové profylaxe u příjemce stěpu (17, 18). Je třeba zdůraznit, že limitací předtransplantačního screeningu virových onemocnění a lues je serologická povaha vyšetření (přítomnost tzv. infekčního okna); vyšetření je v indikovaných případech nezbytné rozšířit o detekci nukleových kyselin polymerázovou řetězovou reakcí (PCR), eventuálně zvažovat akceptaci rizikového dárce (12).

1.2.2 Střednědobé a pozdní potransplantační infekce

Ve střednědobém horizontu, tj. v následujících 5 měsících po transplantaci, se ve větší míře uplatňují oportunní patogeny. Kritickou determinantou je zde plné uplatnění potenciálu imunosupresivní léčby, nepochybnou úlohu hraje zvolená indukční terapie. Použití polyklonálních deplečních protilátek významně zvyšuje riziko infekce (nejen) oportunními patogeny ve srovnání s antagonisty receptoru pro interleukin-2 (19, 20). Klasicky popisované infekce *Pneumocystis jirovecii* a herpetickými viry se při rutinně užívané profylaxi cotrimoxazolem a antivirotikem vykytují v tomto časovém okně méně často. CMV infekce se však namísto toho objevuje ve zvýšené míře po ukončení profylaxe – jako tzv. late-onset (pozdní) CMV virémie – s nepříznivými dopady pro osud štěpu (21, 22). Projevují se zde polyomavirová nefropatie, adenoviry, dle environmentální expozice hrozí vyšší výskyt infekce aspergilly či nokardiemi, mohou znovu vzplanout infekce viry chronických hepatitid. Riziko infekce oportunními patogeny trvá i v pozdním potransplantačním období, a to zejména u pacientů, kteří z rozličných důvodů vyžadují vyšší míru potlačení imunitní odpovědi. V chronickém sledování se více setkáváme s běžnými bakteriálními či virovými agens. Zásadní komplikaci mohou představovat s virovými infekcemi asociovaná onemocnění – potransplantační lymfoproliferativní onemocnění a progresivní multifokální leukoencefalopatie, *de novo* či rekurující glomerulonefritida, atd. (1, 23).

1.3 Prevence infekčních komplikací

1.3.1 Očkování

V současné dospělé populaci se v rámci přípravy k transplantaci ledviny doporučuje nad rámec očkovacího kalendáře (pro současnou dospělou populaci) vakcinace proti HBV infekci, viru influenzy a pneumokokové infekci. U příjemců, kteří nebyli v minulosti očkováni proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím je doporučeno vyšetřit titry protilátek a po domluvě s vakcinologem tyto pacienty případně řádně očkovat v bezpečném časovém okně před transplantací (24). Očkování proti sezónní chřipce běžně dostupnou trivalentní inaktivovanou vakcínou by mělo probíhat rutinně i po transplantaci bez ohledu na časový odstup od transplantace; spadá-li do časného potransplantačního období, mělo by být zvaženo přeočkování v odstupu 3-6 měsíců od operace, tj. v době předpokládané lepší imunitní odezvy. Jednoznačně doporučena je i vakcinace proti sezónní chřipce a HBV u rodinných příslušníků pacienta a ošetřujícího zdravotnického personálu (25). V randomizované studii nebyl prokázán rozdíl v imunogenicitě konjugované a polysacharidové pneumokokové vakcíny při očkování příjemců ledvinných štěpů; standardní praxí u imunokompromitovaných nemocných je podání nejprve 13-valentní konjugované vakcíny a s odstupem 8 týdnů přeočkování 23-valentní polysacharidovou vakcínou (26). Pacientům po orgánových transplantacích by obecně neměly být pro riziko rozvoje diseminovaného onemocnění podávány atenuované živé vakcíny, byť existují zprávy o bezpečné aplikaci např. varicella-zoster vakcíny v malých souborech pediatrických příjemců (27). Při očkování členů domácnosti oslabenými živými vakcínami nabádáme ke zvýšené osobní hygieně (existuje malé riziko přenosu tělními tekutinami). Rutinní monitorace titru protilátek po očkování se nedoporučuje; výjimkou je stanovení titru protilátek proti povrchovému antigenu HBV časně po transplantaci (24). Očkování transplantovaných pacientů je z hlediska indukce rejekce štěpu obecně pokládáno za bezpečné; nicméně je třeba poznamenat, že u části pacientů je možné laboratorně detekovat známky aktivace alloreaktivní imunitní odpovědi (28, 29).

1.3.2 Antimikrobiální profylaxe

Univerzální profylaxí rozumíme podávání antimikrobiálního léčiva po určitou dobu všem pacientům ve zvýšeném riziku infekce. Po orgánových transplantacích je běžně pacientům v prevenci pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ordinován nízkodávkovaný kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol; 80mg + 400mg;

dávkování: 1x denně s redukcí dle renální funkce; TMP-SMX) s doporučenou délkou užívání nejčastěji 3-12 měsíců dle míry rizika (30). Mezi nesporné výhody TMP-SMX profylaxe patří nízká cena, zanedbatelná toxicita a účinnost mimo jiné i v prevenci mnoha běžných infekcí močových cest, respiračního a gastrointestinálního traktu. Může poskytnout také určitý stupeň ochrany proti nákaze *Toxoplasma*, *Listeria* a *Nocardia* spp (1, 31). Pacienti alergičtí k TMP-SMX mohou v prevenci PCP dostávat dapson, pentamidin či atovaquone, nicméně jedná se o méně účinné varianty, které navíc nepokrývají např. výše uváděné infekce močových cest; zde může být alternativou rozšíření profylaxe například o ciprofloxacin (32, 33). Použití rutinní antibakteriální chemoprophylaxe nad rámec TMP-SMX není u příjemců ledvinných štěpu obecně doporučováno. Výjimkou je krátkodobé perioperační (tzn. ukončit do 48 hodin po výkonu) antibiotické pokrytí, které by mělo reflektovat znalosti bakteriální kolonizace příjemce, případně aktuální mikrobiologická data při floridní infekci dárce (34, 35). Systémové podávání antimykotik v prevenci kvasinkových infekcí po transplantaci ledvin není obecně doporučováno. Azolová antimykotika (např. flukonazol) jsou navíc vzhledem k metabolické lékové interakci s inhibitory kalcineurinu nevhodná. Vhodná je orální aplikace např. clotrimazolu, nystatinu či roztoku amphotericinu B (Ampho-Moronal susp.) k zabránění vzniku sooru dutiny ústní a moniliázy jícnu (36).

Alternativou univerzální profylaxe je zejména u virových infekcí tzv. preemptivní strategie. Principem je zahájení léčby antivirotikem, případně redukce imunosuprese, až v okamžiku detekce virového agens v určitém množství. V mezidobí není profylaxe podávána, podmínkou je pravidelná monitorace virové replikace dostatečně senzitivní metodou (37). Blíže viz následující kapitoly o virových infekcích.

V neposlední řadě je třeba dodržovat základní epidemiologická režimová opatření. V nemocničním prostředí je potřeba dbát na to, aby pacienti nebyli vystaveni *Legionella* spp. (zdrojem špatně ošetřená voda, kontaminované klimatizační systémy) nebo sporám *Aspergilla* při přestavbách a rekonstrukcích. Rostliny a květiny mohou být potenciálně kontaminovány a neměly by být povoleny v pokojích pacientů. Zásadní je dodržení standardních hygienických postupů ze strany ošetřujícího personálu a návštěv. Po propuštění a následně v komunitě by se pacienti měli vyvarovat styku s rizikovými kontakty (opar, plané neštovice, respirační infekce apod.). Veškeré potraviny by měly být pečlivě omyty, živočišné produkty důkladně tepelně upraveny s cílem snížit expozici *Salmonelle*, *Campylobacteru*, *Escherichia coli* a virům hepatitidy A a E. Detaily rizik plynoucích ze zaměstnání, péče o domácí zvířecí mazlíčky a jiných hobby pacienta by měly být diskutovány s ošetřujícím transplantologem. Při plánování cesty do exotických zemí je nutné včas konzultovat potřebná preventivní opatření (vakcinace, chemoprophylaxe) (1, 34).

1.4 Infekce močových cest a pyelonefritida štěpu

Infekce močových cest jsou nejčastější bakteriální infekcí u pacientů po transplantaci ledvin. Ženy jsou vystaveny vyššími riziku infekcí močových cest; mezi další rizikové faktory patří transplantace od kadaverózního dárce, kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu s drenáží pankreatického vývodu do močového měchýře, ureterální stenty, patologie a dlouhodobá katetrizace močového měchýře, diabetes mellitus, adultní polycystická nemoc ledvin, opožděný nástup funkce štěpu, opakované epizody akutní rejeckce a vyšší celková míra imunoprese (38-41). V rozsáhlé retrospektivní kohortové studii na populaci téměř 29 000 pacientů byl kumulativní výskyt infekce močových cest v průběhu prvních 6 měsíců po transplantaci ledvin 17% (shodně u mužů i žen) a ve 3 letech 60% u žen a 47% u mužů (42). Data ze studie ELITE-Symphony ukazují zhruba 25% incidenci symptomatické uroinfekce v průběhu prvního roku po transplantaci (43). Etiologicky jsou infekce uropoetického traktu nejčastěji způsobené *Escherichia coli* (30-80%), případně jinými gramnegativními bakteriemi, jako je *Klebsiella* spp. (10%), *Proteus* spp. (5%) nebo *Pseudomonas aeruginosa* (10 %). Grampozitivní patogeny *Enterococcus* spp. (15-30%) nebo *Staphylococcus aureus* (10%) se mohou vykytovat častěji než v normální populaci. Pseudomonády a Staphylokoky jsou častěji původci infekce v časném potransplantačním období; výjimkou nejsou agens rezistentní vůči běžným antibiotikům, jejich zastoupení roste u rekurujících infekcí (44). V rámci diferenciativní diagnostiky musíme zvažovat i nebakteriální etiologii – mykotickou, virovou, tuberkulózní i (v případě cestovatelské anamnézy) parazitární – nebo akutní rejeckci. Klinický obraz močové infekce může být oproti znakům a příznakům popisovaných u běžné populace modifikován imunopresí a jinými topografickými a patofyziologickými charakteristikami ledvinného štěpu (umístění v kyčelní jámě nebo intraabdominálně, denervace, apod.). Absence jiných než celkových příznaků infekce či výskyt atypických obtíží nevylučují pyelonefritidu štěpu. Součástí diagnostiky je laboratorní a mikrobiologické vyšetření; v případě rekurentní infekce či při podezření na přítomnost komplikující morfologické anebo funkční abnormality doplníme zobrazovací vyšetření. V první linii často postačuje sonografie (vč. vyšetření rezidua močového měchýře po mikci a sonografie prostaty u mužů), kterou lze dle klinické situace doplnit o vyšetření výpočetní tomografií (CT; průkaz lithiázy, abscesu); při suspekci na zdroj infekce v cystách vlastních polycystických ledvin lze zvážit provedení PET/CT (pozitron emisní tomografie/CT) (45).

Není jasný konsenzus týkající se léčby asymptomatické bakteriurie (AB). Recentní data včetně menších randomizovaných studií ukazují, že léčba asymptomatické infekce není účinnou prevencí vzniku symptomatické pyelonefritidy štěpu a zároveň

absence léčby AB nezhoršuje funkci či osud štěpu (46). V případě asymptomatické kandidurie postupujeme shodně. Observační case-control studie se 192 pacienty s kandidurií po transplantaci ledviny demonstrovala, že podání antimykotické léčby není spojeno s lepšími klinickými výsledky (47). Výjimku tvoří pacienti podstupující urologický zákrok či těžce neutropeničtí pacienti. Symptomatické, nekomplikované i komplikované močové infekce, léčíme vždy. Výskyt nekomplikovaných infekcí vývodných cest močových nejspíše neovlivňuje funkci transplantátu; ty nicméně v cca 20% případů přechází do obrazu pyelonefritidy štěpu. Akutní pyelonefritida štěpu prokazatelně zhoršuje funkci štěpu a může představovat ve své podstatě letální infekční komplikaci (42, 48). Empirická léčba by měla reflektovat naše znalosti o mikrobiálním osídlení pacienta a měla by být časně upravena dle aktuálních bakteriologických výsledků; přičemž je žádoucí vyvarovat se potenciálně toxických a interagujících antibiotik. Neexistují jednoznačná data na adekvátní délku antibiotické léčby infekce močových cest u pacientů po transplantaci ledviny, obecně se však doporučuje 5-21 dní dle závažnosti a volby preparátu (49). Léčba mykotických infekcí močových cest může být složitá, a to jednak z důvodu metabolických interakcí mezi antimykotiky a imunosupresivy (inhibitory kalcineurinu a mTOR /mammalian target of rapamycin/ inhibitory), jednak pro špatný průnik většiny antifungálních preparátů do močových cest. Flukonazol je lékem volby u citlivých kandid; efektivita jiných azolů a echinokandinů v léčbě infekcí močového traktu je nedostatečná. Ve flukonazol-rezistentních případech může být považován za alternativu lipozomální amfotericin B nebo flucytosin (50). Studie na 20 pacientech po orgánové transplantaci, kteří dostávali souběžně flukonazol v dávce 100-200 mg/den a takrolimus, ukázala nutnost snížení dávky takrolimu průměrně o 56%. Obdobná data existují pro interakci sirolimu s vorikonazolem. Monitorace hladin imunosupresiv s *ad hoc* úpravou dávek je při podávání azolových antimykotik tedy nezbytná (50, 51).

Integrální součástí léčby infekcí uropoetického traktu je sanace potenciálních fokusů (výměna či extrakce ureterálních stentů, řešení urolithiázy, nefrektomie polycystických ledvin atd.) a snaha o odstranění funkčních či morfologických abnormalit (např. hypertrofie prostaty, stenóza močovodu či uretry, významný reflux) (52). V případě rekurentních mykotických infekcí je nutno vyloučit přítomnost mykotického bezoáru.

1.5 Cytomegalovirová infekce

Cytomegalovirus (CMV) je rozšířený herpetický virus se séroprevalencí v rozmezí 40 až 100% v různých geografických oblastech (37). Zatímco v běžné imunokompetentní populaci probíhá CMV infekce někdy inaparentně, jindy pod obrazem „flu-like“ onemocnění, případně jako infekční mononukleóza, u pacientů po orgánových transplantacích často způsobuje symptomatickou infekci, tzv. CMV nemoc; současné podávání imunosupresiv, zejména depleční indukční terapie, je spojeno se zvýšeným rizikem onemocnění (7). CMV se může přenést od dárce buď krevní transfúzi nebo transplantovaným orgánem a způsobit primoinfekci (u CMV naivního příjemce) nebo reinfekci (u CMV pozitivního příjemce); po transplantaci může rovněž dojít k reaktivaci endogenní infekce dárce. K určení rizika vzniku CMV infekce po transplantaci se rutinně používá serologické vyšetření přítomnosti anti-CMV protilátek ve třídě IgG v séru příjemce i dárce. Nejvyšší riziko představuje kombinace pozitivní sérologie u dárce (D, donor) a negativní u příjemce (R, recipient), tedy D+/R-.(37)

1.5.1 Diagnostika CMV

Důležitý je rozdíl mezi CMV infekcí a CMV nemocí. Infekce je „laboratorní diagnózou“ založenou na průkazu viru. Detekce viru kultivací (tradičně kultivace viru ze stěru z krku, z buffy coatu, nebo z moči) nebo změnou v sérologických parametrech (sérokonverze s objevením se anti-CMV protilátek v třídě IgM nebo čtyřnásobný vzestup titru anti-CMV protilátek v třídě IgG) by neměly být ke stanovení CMV infekce vzhledem k nízké senzitivitě a specifitě využívány. Standardem je vyšetření přítomnosti DNA CMV v krvi (DNAémie) molekulárními technikami (PCR), případně detekce CMV antigenu (pp65 antigenémie) v infikovaných leukocytech. K diagnóze CMV nemoci je zapotřebí přítomnost klinických příznaků a symptomů, které lze přičíst CMV, za současného průkazu viru. CMV nemoc můžeme dále rozdělit na CMV syndrom, charakterizovaný horečkou s neutropenií a/nebo trombocytopenií, bez známek orgánového postižení; a CMV (tkáňově) invazivní nemoc postihující cílové orgány (hepatitida, pneumonitida, pankreatitida, kolitida, nefritida, meningoencefalitida, zřídka myokarditida a iridocyklitida). K potvrzení invazivní CMV nemoci je zapotřebí potvrzení CMV histologicky (imunohistochemie) nebo kultivací viru z příslušné tkáně. Výjimkou je CMV postižení mozku a očí, zde se přímý průkaz viru ke stanovení diagnózy nevyžaduje (37, 53).

1.5.2 Prevence CMV a dopady cytomegalovirové infekce

Přestože máme v současnosti k dispozici rychlou diagnostiku a účinnou terapii (val) ganciklovirem, morbidita asociovaná s CMV zůstává stále vysoká. Výsledky transplantací jsou komplikovány především tzv. nepřímými dopady CMV. CMV potencuje imunitní odpověď na stimulaci alloantigeny a zvyšuje výskyt akutní rejekce a chronického poškození štěpu jako je intersticiální fibróza a tubulární atrofie (IF/TA) (54-56). Mezi další nepřímé dopady CMV infekce patří zvýšené riziko infekce jinými oportunními patogeny, riziko vzniku potransplantačního lymfoproliferativního onemocnění, kardiovaskulárních komplikací a potransplantačního diabetu (new onset diabetes mellitus after transplantation; NODAT).(37, 57, 58) Přítomnost CMV v bioptickém vzorku štěpu byla ve studiích opakovaně asociována s dysfunkcí a selháním štěpu (59, 60). Tyto nežádoucí účinky CMV, které nakonec vedou k předčasné ztrátě štěpu a ke zvýšené mortalitě, byly popsány nejen v dřívějších studiích, ale i ve studiích provedených v době, kdy byly již k dispozici moderní strategie prevence CMV (61). V neposlední řadě představují CMV a jeho důsledky značný nárůst nákladů spojených s transplantací (62). Prevence CMV je klíčovou součástí péče o pacienty po transplantaci ledviny. Podle mezinárodních doporučených postupů publikovaných v roce 2013 jsou možné dva přístupy, a sice univerzální profylaxe a preemptivní léčba, oba se srovnatelnou účinností. Univerzální profylaxe zahrnuje podávání antivirotik všem pacientům v riziku CMV infekce; obvyklou výjimku tvoří malé procento pacientů s nízkým rizikem bez potřeby profylaxe. Nízké riziko předpokládáme, jestliže jsou jak dárce, tak příjemce v rámci předtransplantačního vyšetření určeni jako serologicky negativní (D- / R-). Konsenzuálně doporučená doba podávání u pacientů po transplantaci ledviny je 6 měsíců u vysoce rizikové skupiny pacientů D+/R-, v ostatních případech 3 měsíce. Principem preemptivní léčby je zahájení terapie antivirotikem až v okamžiku detekce virového agens v definovaném množství, hovoříme o „virové náloži“. V mezidobí není profylaxe antivirotikem podávána, nezbytnou podmínkou je pravidelná monitorace virové replikace dostatečně senzitivní a validovanou metodou; nejčastěji sledujeme dynamiku virémie pomocí PCR DNA cytomegaloviru z plné krve či plazmy (37). Obě výše uvedené strategie mají své nedostatky. Profylaxe je spojena s významným rizikem vzniku pozdní (late onset) CMV infekce a/nebo nemoci po ukončení profylaxe a s častějším výskytem vedlejších účinků antivirotika jako je neutropenie nebo leukopenie. Pozdní CMV infekce a nemoc jsou spojeny s horšími dlouhodobými výsledky transplantace (21, 22). Nevýhodou preemptivní strategie je nutnost časté monitorace CMV; metoda selhává při špatné spolupráci pacienta nebo při nezvládnutí logistiky ze strany zdravotnického

personálu. Nevhodná je pak např. v situaci, kdy pacient bydlí daleko od transplantačního centra a některé kontroly absolvuje mimo centrum. Monitorace v delších než dvoutýdenních intervalech je nedostatečná. V případě správné realizace preemptivní léčby se snižuje výskyt CMV onemocnění a nepřímých dopadů CMV, což se odráží v dlouhodobých výsledcích (22, 63, 64). Hybridní přístup, který kombinuje obě tyto strategie (preemptivní terapie po profylaxi) nevedl k lepším výsledkům a není obecně doporučován (37, 65).

Valganciklovir je vzhledem ke své účinnosti a dobré biologické dostupnosti nejčastěji užívaným antivirotikem v profylaxi CMV. Je prokázáno, že valganciklovir má přijatelný bezpečnostní profil i během 6-měsíčního podávání a zároveň efektivně zabraňuje vzniku CMV infekce a nemoci (37, 66, 67). Jedinou alternativou doporučenou pro prevenci CMV u pacientů po transplantaci ledviny je v současné době valacyklovir (37). Účinnost valacykloviru v profylaxi CMV byla prokázána metanalýzou randomizovaných studií (68). Studie 2VAL publikovaná naším autorským kolektivem v r. 2015 byla první randomizovanou studií porovnávající přímo valacyklovir a valganciklovir v univerzální profylaxi CMV u pacientů po transplantaci ledviny (69). V této práci jsme na populaci 119 pacientů neprokázali žádné rozdíly ve výskytu CMV nemoci nebo virémie mezi oběma skupinami. Nicméně v rameni studie intervenovaným valganciklovirem byla významně nižší incidence bioticky prokázané akutní rejekce (17% vs. 31%) a zároveň vyšší výskyt low-grade polyomavirové virémie (36% vs. 18%). Speklativním vysvětlením je možný aditivní imunopresivní účinek valgancikloviru (70). Výhodou valacykloviru je rovněž nižší myelotoxický potenciál; zřetelnou nevýhodou je vyšší počet tablet podávaných v profylaxi (dle hodnoty renální funkce; až 4 x 2tbl/den) a z toho plynoucí riziko nespolehlivosti (71). Z ekonomického pohledu je prevence CMV u pacientů po transplantaci ledviny, jakkoliv je nákladná, považována za výhodnou, „cost-effective“ (62, 71). Průměrné přímé náklady na diagnostiku a léčbu CMV onemocnění se pohybují od 20 000 do 26 000 dolarů v amerických a od 11 000 do 15 500 euro v evropských studiích. Význam ekonomického dopadu CMV je dále podtržen výskytem nepřímých dopadů CMV, jako je zvýšené riziko akutní rejekce, ztráta štěpu a vyšší úmrtnost (71-73). Ve srovnání s ostatními modalitami CMV prevence se jako finančně nejvýhodnější (alespoň v krátkodobém horizontu) opakovaně jeví být profylaxe valacyklovirem (74, 75).

1.5.3 Nová antivirotika

V současnosti je vývoji několik nových antivirotik se zaměřeným uplatněním v prevenci CMV. Brincidofovir je prodrug, který se intracelulárně metabolizuje na cidofovir; na rozdíl od cidofoviru se však nekonzentruje v proximálních tubulech ledvin a nevykazuje proto rysy nefrotoxicity. Efekt brincidofoviru byl se slibnými výsledky zkoumán u pacientů po transplantaci krvetvorných buněk, studie na populaci příjemců ledvinných štěpů zatím není k dispozici (76). Letermovir je inhibitorem enzymové komplexu, který hraje klíčovou roli při replikaci viru. Ve fázi IIa klinické studie u pacientů po transplantaci ledviny bylo v průběhu 14 denní léčby dosaženo virové clearance u 6 z 12 pacientů (50 %) ve skupinách léčených letermovirem ve srovnání s 29% úspěšností v kontrolní skupině léčené standardně (77). Maribavir je inhibitor syntézy virové DNA s *in vitro* potenciálem pro kontrolu replikace CMV. Nicméně dosavadní klinické studie prokázaly nedostatečnou účinnost maribaviru v profylaxi CMV, např. ve srovnání s ganciklovirem (78).

1.5.4 Léčba CMV

V léčbě CMV infekce a nemoci používáme perorální valganciklovir (900 mg každých 12 hodin) nebo nitrožilní ganciklovir (5 mg/ kg každých 12 hodin) s úpravou dávkování dle aktuální renální funkce (doporučuje se stanovení eGFR dle Cockcrofta-Gaulta). S výjimkou těžké nemoci a situací provázených spornou biologickou dostupností perorálně podávaného léku (postižení zažívacího traktu) je valganciklovir lékem volby. Perorální ganciklovir, acyklovir a valacyklovir by neměly být k léčbě CMV používány. Léčba (val)ganciklovirem by měla pokračovat až do získání dvou po sobě jdoucích (předpokládá se monitorace po týdnu) negativních výsledků PCR CMV DNA. V případě CMV invazivní nemoci léčba pokračuje po dobu trvání klinické symptomatologie, minimálně však 14 dní (37). Vznik ganciklovir-rezistentní CMV je vzácnou komplikací a je častější u séronegativních příjemců séropozitivních orgánů, pacientů s agresivní imunosupresí nebo v případech předcházející neadekvátní (krátká doba, nízká dávka, atd.) léčby CMV (79, 80).

1.6 Epstein-Barrové virus a potransplantační lymfoproliferativní onemocnění

Virus Epstein-Barrové (Epstein-Barr Virus, EBV) je podobně jako CMV ubikvitní DNA virus z čeledi herpes virů; přibližně 90% dospělé populace vykazuje serologické známky proběhlého kontaktu s virem (81). Většina infekcí EBV v běžné populaci je asymptomatická, virus může způsobovat infekční mononukleózu. U pacientů po orgánových transplantacích patří EBV v důsledku asociace s vývojem potransplantačních lymfoproliferativních onemocnění (posttransplant lymphoproliferative disease, PTLD) mezi významné příčiny morbidit a mortality. PTLD je spojena s EBV ve většině (60-80%) případů; hovoříme o tzv. EBV-asociovaných PTLD (53). Akutní infekce EBV vede k polyklonální expanzi postižených B-lymfocytů; u imunokompetentních jedinců T-lymfocyty identifikují B-buňkami prezentované virové antigeny a většinu infikovaných buněk eliminují. Malé subpopulace infikovaných B buněk však snížením exprese virových antigenů zůstávají neodhaleny a přetrvávají v organismu. Předpokládá se, že farmakologicky navozený útlum imunitního dozoru T-lymfocytů u pacientů po transplantaci ledviny umožňuje expanzi EBV-transformovaných B lymfocytů a lymfoidní proliferaci (81, 82).

EBV nemoc se může projevit jako nespecifický febrilní syndrom (horečky, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, atypická lymfocytóza) nebo orgánově specifickým postižením (gastroenteritida, hepatitida, pneumonitida) a/nebo hematologickými poruchami; můžeme pozorovat změny od leukopenie a trombocytopenie, přes hemolytickou anémii až po potenciálně fatální hemofagocytární syndrom (83). Primární infekce se u EBV-negativních příjemců obvykle manifestuje v prvních 3-6 měsících a rozvoj PTLD ji typicky následuje. EBV-negativní příjemci EBV-pozitivních orgánů jsou vystaveni největšímu riziku PTLD; v důsledku toho PTLD častěji vidáme v populaci mladých transplantovaných (81). Mezi rizikové faktory pro vznik časného PTLD patří následující: primární EBV infekce, konkomitantní CMV infekce, mladý příjemce, podání antilymfocytárního globulinu a použití belataceptu u EBV-negativních příjemců (84-86). Většina PTLD se projevuje mimo-uzlinovou manifestací zahrnující postižení gastrointestinálního traktu (žaludek, střeva), plic, kůže, jater, centrálního nervového systému (CNS) a transplantovaného orgánu. Infiltrativní onemocnění CNS a štepu tvoří dohromady více než 50% všech EBV-asociovaných malignit u pacientů po transplantaci ledviny; výjimkou není ani generalizované onemocnění v době diagnózy (87, 88).

Diagnóza PTLD vyžaduje histologické vyšetření včetně detekce EBV *in situ* hybridizací či imunohistochemicky současně s průkazem DNA EBV z krve. Průkaz nukleových kyselin EBV v krvi polymerázovou reakcí však sám o sobě nemá dostatečnou pozitivní ani negativní prediktivní hodnotu při podezření na PTLD a slouží jako

komplementární vyšetření. Serologické vyšetření protilátek není u imunokompromitovaných pacientů v rámci diagnostiky EBV infekce doporučováno (81). Klinickou výpovědní hodnotu PCR může zvýšit kombinace s vyšetřením EBV specifické T-buněčné imunitní reakce například pomocí metodiky ELISPOT, nicméně rutinní implementace této metody troskotá na technické, personální a časové náročnosti (89). Způsob stagingu onemocnění odvisí od lokalizace; PET/CT může být vhodným nástroj pro primární diagnostiku i další sledování, je však třeba mít na paměti, že v celotělovém módu nezobrazuje optimálně CNS. Závažnost onemocnění podtrhují data z observačních studií prokazující cca 50% mortalitu pacientů s EBV-asociovaným PTLD (90, 91).

V důsledku nedostatku randomizovaných intervenčních studií neexistuje v současné době jasné doporučení ohledně léčby PTLD. Účinek antivirové terapie nebyl potvrzen a tato není obecně doporučována (81). Prvním krokem je snížení imunosuprese, což může samo o sobě vést u signifikantní části pacientů k remisi onemocnění (92). Další terapeutickou intervencí, která má být zvážena, je podání rituximabu (monoklonální protilátka proti CD 20) pacientům s prokázaným EBV-asociovaným PTLD (93). Chemoterapie je rezervována pro pacienty, u nichž rituximab selhal, pacienty s EBV-negativním PTLD, a u agresivní nemoci (94). V určitých případech je na místě chirurgická léčba a/nebo radioterapie. Komplexita problematiky vyžaduje spolupráci s dalšími odbornostmi, nepochybně s hematologem.

Spolehlivá prevence vzniku PTLD v současnosti neexistuje; doporučována je důsledná klinická a laboratorní monitorace (PCR DNA EBV) pacientů ve vysokém riziku s preemptivní redukcí imunosuprese při nárůstu virémie; existují i omezená data ospravedlňující preemptivní léčbu při nárůstu virémie kombinací antivirotika a imuního globulinu případně nízkodávkovaným rituximabem (81).

1.7 Polyomavirová infekce

Polyomaviry jsou v obecné populaci velmi rozšířenými viry se séroprevalencí pohybující se kolem 90% v dospělé populaci (95). U pacientů po transplantaci ledviny je BK-polyomavirus (BKV) spojen se vznikem „s polyomaviry asociované nefropatie“ (polyomavirus-associated nephropathy; PyVAN; BK-nefropatie).(96) PyVAN postihuje až 10% pacientů po transplantaci ledviny a v nezanedbatelném procentu případů vede ke ztrátě štěpu. BKV virémie obvykle předchází BK nefropatii průměrně o 8 týdnů. Přibližně 50% BKV virémií se objevuje v prvních 3 měsících a drtivá většina PyVAN je diagnostikovaných v prvních 2 let po transplantaci (97). Většina manifestních případů PyVAN se projeví poruchou funkce štěpu, méně často může být prvním projevem infekce striktura močovodu transplantované ledviny. Mezi základní rizikové faktory pro vznik PyVAN patří: vysoká míra imunosuprese (takrolimus, T-depleční protilátky, vyšší dávky steroidů), některé charakteristiky příjemce (vyšší věk, mužské pohlaví, porucha T-buněčné imunity) a vlastnosti dárce (ženské pohlaví, kadaverózní dárce, delší studená ischemie, míra HLA neshody) (96).

Diagnóza BKV infekce je založena na detekci viru v plazmě (PCR DNA), moči (PCR DNA; cytologickým vyšetřením moči s nálezem tzv. „decoy cells“) nebo průkazem viru v bioptickém vzorku ledviny (imunohistochemie, *in situ* hybridizace, histologický korelát). Vzhledem k fokálnímu charakteru infekce však nemusí být bioptický nález průkazný i při jinak pravděpodobné diagnóze (tzv. předpokládaná PyVAN). Detekce BKV DNA v plazmě je citlivou metodou, která je schopna identifikovat pacienty ve zvýšeném riziku vzniku BK nefropatie (96). KDIGO v současnosti doporučuje stanovení PCR DNA BKV v plazmě: každý měsíc po dobu prvních 3-6 měsíců a dále každé 3 měsíce do konce prvního roku po transplantaci; kdykoliv se objeví neočekávané zhoršení funkce štěpu; a po léčbě rejekce (36). Hirsch et al. doporučují screening replikace BKV alespoň každé 3 měsíce během prvních 2 let po transplantaci a pak každoročně až do pátého roku po transplantaci (96). Plazmatická virová nálož > 10 000 kopií/ ml má vysokou pozitivní prediktivní hodnotu, naproti tomu negativní nález PCR DNA BKV v moči má téměř 100% negativní prediktivní hodnotu; kombinace obou vyšetření se tedy zdá být racionální (36, 97). Pacienti, u kterých jsou opakovaně po dobu delší 3 týdnů zjišťovány plazmatické hladiny DNA BKV > 10 000 kopií/ ml, by měli být indikováni k biopsii štěpu. Pozitivní výsledek screeningového vyšetření (DNA v moči nebo plazmě nad definovaný cut off; pozitivní cytologie moči) nebo bioptický průkaz PyVAN by měly být podnětem k léčbě (96).

Možnosti léčby polyomavirová nefropatie jsou omezené, neboť v současnosti není k dispozici účinné a bezpečné antivirotikum působící proti polyomavirům; klíčovým postupem je snížení imunosuprese (36, 96). U pacientů s přetrvávajícími vysokými plazmatickými hladinami DNA BKV navzdory snížení imunosuprese, zejména jsou-li přítomny známky progredující poruchy funkce štěpu, lze zvážit záchrannou antivirovou terapii. Existují zprávy o úspěšné léčbě BK nefropatie cidofovirem; zásadní překážkou je však potenciální nefrotoxický účinek léku a validita studií (98). Brincidofovir se na rozdíl od cidofoviru nekonzcentruje v proximálních tubulech ledvin a nevykazuje proto rysy nefrotoxicity, z totožných důvodů je však možné, že bude k léčbě polyomavirové infekce nevhodný. Studie zkoumající efekt brincidofoviru u pacientů po transplantaci ledviny s BKV nefropatií stále probíhají. Recentně publikované četné randomizované studie zkoumající účinek chinolonů či leflunomidu nepřinesly očekávaný pozitivní výsledek; naopak v intervenčních ramenech převažovaly nežádoucí účinky léčby (99-101).

1.8 Infekce viry hepatitid B, C

1.8.1 Virus hepatitidy B

Prevalence infekce virem hepatitidy B (hepatitis B virus; HBV) v populaci pacientů s terminálním selháním funkce ledvin se zejména díky rutinnímu očkování, epidemiologickým opatřením aplikovaných na dialyzačních jednotkách, zlepšení screeningu krevních produktů a používání látek stimulujících erytropoézu neustále snižuje; infekce však není vymýcena a přenosy nozokomiální či komunitní cestou jsou stále možné (102). Riziko reaktivace HBV u pacientů po transplantaci ledviny s pozitivním povrchovým antigenem (surface antigen; HBsAg) bez antivirové profylaxe se pohybuje v rozmezí od 50% do 94%; riziko v populaci anti-HBc pozitivních při současné negativě HBsAg je cca 5% (103, 104). U anti-HBc pozitivních pacientů dochází v důsledku imunosupresivní léčby nejčastěji v prvním roce po transplantaci ledviny ke ztrátě ochranného titru protilátek proti povrchovému antigenu (anti-HBs) s následným obnovením replikace HBV DNA a sérokonverzí na HBsAg pozitivitu. Obnovená virová replikace zvyšuje riziko vzniku progresivního jaterního onemocnění a hepatocelulárního karcinomu (102, 105). U těchto pacientů není rutinní profylaxe antivirotikem indikována, nutné je však sledování případné sérokonverze (102). Léčba HBV u pacientů na čekací listině a po transplantaci ledviny by měla reflektovat doporučení pro léčbu HBV v obecné populaci a měla by být vedena zkušeným hepatologem; potlačení virové replikace před transplantací je žádoucí. Lamivudin není vhodný v důsledku častého vzniku rezistence; interferon a pegylovaný interferon se nedoporučují z důvodu špatné snášenlivosti, rizika útlumu kostní dřeně, špatné efektivity u imunokompromitovaných jedinců a vysokému výskytu akutní rejekce u transplantovaných pacientů (36, 102, 105). KDIGO doporučuje v první linii použití tenofoviru a entekaviru; vzhledem k absenci nefrotoxického potenciálu se jeví být entekavir u nefropatů vhodnější (36, 106). S ohledem na riziko reaktivace HBV po vysazení antivirotika není doporučeno léčbu přerušovat po dobu užívání imunosupresivní medikace. Monitorace zahrnuje stanovování jaterních enzymů a HBV DNA každých 3-6 měsíců a pravidelné sonografické kontroly jater k vyloučení hepatomu (36, 102).

1.8.2 Virus hepatitidy C

Chronická infekce virem hepatitidy C (hepatitis C virus; HCV) je častým onemocněním postihující hemodialyzované pacienty a její výskyt není výjimečný ani u pacientů po transplantaci ledviny (107, 108). Opakovaně bylo prokázáno, že HCV pozitivní pacienti po transplantaci ledviny mají horší přežití ve srovnání s HCV negativními příjemci; zásadní faktor ovlivňující prognózu je asociace chronické HCV infekce s vyšším výskytem řady extrahepatálních a hepatálních komplikací: NODAT, *de novo* a rekurující glomerulonefritidy, maligní onemocnění vč. PTLD, fibrotizující cholestatická hepatitida a jaterní cirhóza (109-111). Léčba HCV u pacientů po transplantaci ledviny je tedy vysoce žádoucí, nicméně dosavadní terapeutické režimy založené na interferonu a ribavirinu skýtaly malou naději na potlačení replikace viru a zároveň s sebou nesly potenciál závažných nežádoucích účinků vč. indukce akutní rejekce (36). Vývoj nových antivirotik (direct-acting antivirals; DAAs) způsobil převrat v léčbě HCV a poprvé poskytuje možnost bezpečné a vysoce efektivní terapie u pacientů po orgánových transplantacích. V kohortě 20 pacientů po transplantaci ledviny s chronickou HCV infekcí a pokročilým morfologickým jaterním postižením dosáhli Sawinski et al použitím kombinace DAAs (nejčastěji sofosbuvir a simeprevir) setrvalé virologické odpovědi ve 12. týdnu u 100% probandů bez závažných nežádoucích účinků či zvýšení rizika akutní rejekce (112). Podobné výsledky se shodnou efektivitou kombinační léčby stavěné na sofosbuviru reportovali i francouzští autoři na skupině 25 příjemců ledvinných štěpů (113). Slibná data u renálních transplantací jsou dále podpořena robustnějšími pozitivními zkušenostmi s využitím DAAs v léčbě HCV-pozitivních příjemců jaterních štěpů (114, 115). Zvýšenou opatrnost při použití DAAs vyžaduje metabolická interakce s některými imunosupresivy (Tabulka 1) s nutností monitorace jejich hladin; na změně metabolismu inhibitorů kalcineurinu se s největší pravděpodobností podílí i samotná clearance viru hepatitidy; a omezené zkušenosti s DAAs u pacientů s pokročilou poruchou funkce ledvin (113, 116).

Tabulka 1 - Interakce DAAs s imunosupresivy.

	Simeprevir Elbasvir/ Grazoprevir	Sofosbuvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Ombitasvir/ Peritaprevir-ritonavir/ Dasabuvir	Daclatasvir
Mykofenolát	•	•	•	••	•
Azathioprin	•	•	•	•	•
Cyklosporin	•••	•	••	••	•
Takrolimus	••	•	••	••	•
Everolimus	••	•	••	•••	••
Sirolimus	••	•	••	••	•
Basiliximab	•	•	•	•	•

• nevýznamná interakce •• potenciální interakce, monitorace hladin, úprava dávky ••• silná interakce
 Volně upraveno podle: Saxena V, Terrault NA. Treatment of Hepatitis C Infection in Renal Transplant Recipients: The Long Wait Is Over. *American Journal of Transplantation*. 2016.

1.9 Mykotické infekce

Pneumocystis jirovecii býval v minulosti významnou příčinou závažných plicních infekcí (*Pneumocystis pneumonia*; PCP) v průběhu prvních 3-6 měsíců po transplantaci. V době univerzální profylaxe TMP-SMX se jedná o raritní komplikaci s incidencí (v případě 12-měsíční profylaxe) 0,8 případů na 1000 příjemců ledvinných štěpu (30). Význam PCP je dán především vysokou mortalitou a morbiditou postižených pacientů; v populaci pacientů po transplantaci ledviny je udávána úmrtnost 29% - 50% (117, 118). Diagnostika PCP se opírá o průkaz (PCR DNA, imuno-specifické barvení) organismu v indukovaném sputu nebo v materiálu získaném bronchoalveolární laváží (BAL), transbronchiální nebo otevřenou plicní biopsií (119). Častá je konkomitantní infekce jiným patogenem, nejčastěji CMV. Léčba zahrnuje podávání vysokých dávek nefrotoxického TMT-SMX; alternativní režimy (lze podávat pentamidin, atovachon, kombinace klindamycinu a pyrimetaminu a další) vykazují nižší antimikrobiální účinnost. Pacienty, kteří se prezentují respiračním selháním, je možno nad rámec specifické terapie zajistit kortikosteroidy; současná doporučení udávají dávky 40-60 mg prednisolonu dvakrát denně po dobu 5-7 dnů s taperingem v následujících 7-14 dnů; existující studie demonstrující pozitivní efekt kortikoidů ve smyslu prevence progresu respiračního selhání a snížení mortality (36, 119). Nezbytnou součástí léčby PCP je komplexní péče o kriticky stonajícího pacienta. Zásady antimikrobiální profylaxe PCP jsou zmíněny v kapitole 1.3.2.

Ze všech orgánových transplantací je transplantace ledviny spojena s nejnižším výskytem invazivních mykotických infekcí (50, 120). Rubin et al. rozdělili houbové infekce u pacientů po transplantaci ledvin do dvou kategorií: diseminovaná primární nebo endogenní reaktivovaná mykóza (zde záleží na expozici pacienta v předchorobí, zejména v geografickém kontextu; např. histoplazmóza, kokcidioidomykóza, blastomykóza) a klasické oportunní mykotické infekce (*Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Zygomycota* spp.) (121). Mezi rizikové faktory pro vznik mykotických infekcí u pacientů po transplantaci ledviny řadíme použití vysokých dávek kortikosteroidů, diabetes mellitus, špatnou funkci štěpu vyžadující náhradu jeho funkce, neutropenii, vyšší věk příjemce, protražený pobyt na jednotce intenzivní péče, centrální žilní katetr a podávání širokospektrých antibiotik (50, 120). Nejčastěji dochází k infekci močových cest, respiračního traktu a jícnu (122). Diagnostika mykotických infekcí je svízelná. Mykotické organismy je s výjimkou *Candida* spp. obtížné izolovat z hemokultur a nález organismů v moči (*Candida* spp.) nebo respiračním traktu (*Candida* a *Aspergillus* spp.) může v některých případech představovat spíše kolonizaci než infekci (50). Stanovení sérových hladin galaktomananu a β -D glukanu může, obzvláště v přítomnosti kompatibilního klinického a radiologického nálezu, poskytnout užitečné vodítko k diagnostice houbové infekce; nicméně je dobré mít na paměti, že negativní i pozitivní prediktivní hodnota těchto vyšetření není ideální, a že data ověřující efektivitu postupů na populaci pacientů po transplantaci ledviny chybí (123). Ke zlatému standardu diagnostiky patří invazivní vyšetření vč. bioptického vyšetření postižené tkáně; vzhledem k časté plicní manifestaci nejčastěji formou bronchoskopického vyšetření s BAL (včetně stanovení galaktomananu) a transbronchiální biopsií. Zvážit lze rovněž provedení panfungální PCR v získaných vzorcích (50, 120). V případě rekurentních mykotických infekcí močového traktu je nutno vyloučit přítomnost mykotického bezoáru. Úskalí léčby a profylaxe mykotických infekcí u pacientů po transplantaci ledviny byly zmíněny v příslušných kapitolách.

2 Praktická část

Porovnání valgancikloviru a valacykloviru v profylaxi cytomegalovirové infekce u pacientů po transplantaci ledviny

2.1 Východisko

Cytomegalovirus (CMV) je nejčastější virovou infekcí pacientů po transplantaci ledviny a její výskyt je spojen se závažnými negativními důsledky pro osud štěpu i pacienta (blíže viz obecná část kapitola 1.5). Prevence CMV je klíčovou součástí péče o pacienty po transplantaci ledviny. Podle mezinárodních doporučených postupů publikovaných v roce 2013 jsou možné dva přístupy, a sice univerzální profylaxe a preemptivní léčba, oba se srovnatelnou účinností. Valganciklovir je vzhledem ke své účinnosti a dobré biologické dostupnosti nejčastěji užívaným antivirotikem v profylaxi CMV. Jedinou alternativou doporučenou pro prevenci CMV u pacientů po transplantaci ledviny je v současné době valacyklovir (37). Účinnost valacykloviru v profylaxi CMV byla prokázána metaanalýzou randomizovaných studií (68). Dosud však chyběla prospektivní randomizovaná studie porovnávající proti sobě přímo valganciklovir a valacyklovir v univerzální profylaxi CMV u pacientů po transplantaci ledviny.

2.2 Cíle práce

- Porovnání účinnosti a bezpečnosti valgancikloviru a valacykloviru v profylaxi CMV u pacientů po transplantaci ledviny se zaměřením mimo jiné na výskyt nepřímých dopadů CMV.
- Analýza ekonomických aspektů profylaxe valganciklovirem a valacyklovirem a srovnání obou variant.

2.3 Metodika

2.3.1 Design studie a výběr pacientů

Do studie byli od října 2007 do konce dubna 2012 prospektivně zařazováni dospělí pacienti podstupující transplantaci ledviny ve Fakultní nemocnici Plzeň; kritériem pro zařazení byla předtransplantační serologická pozitivita CMV u příjemce a/nebo dárce. Vylučovací kritéria zahrnovaly serologickou negativitu příjemce a dárce (D-/R-), známou alergii na valganciklovir nebo valacyklovir, těžkou leukopenii nebo trombocytopenii, participaci v jiné klinické studii a vyjádření nesouhlasu s účastí ve studii. Studie byla schválena lokální Etickou komisí a v souladu s Helsinskou deklarací. Podmínkou zařazení byl písemný informovaný souhlas pacienta. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k profylaxi valganciklovirem nebo valacyklovirem. Randomizace byla stratifikována dle výsledku předtransplantačního serologického vyšetření příjemce a dárce. Studie nebyla zaslepena.

2.3.2 Intervence, volba imunosuprese a další profylaktické režimy

Pacienti dostávali nejpozději od 7. pooperačního dne valganciklovir v dávce 900mg per os 1x denně nebo valacyklovir v dávce 2g per os 4x denně po dobu 3 měsíců. Dávky léků byly upravovány s ohledem na renální funkce podle doporučení výrobců. PCR DNA CMV z plné krve bylo prováděno ve dvoutýdenních intervalech v průběhu prvních 3 měsíců a následně v měsíci 4, 5, 6, 9 a 12; případně kdykoliv při klinické potřebě. Asymptomatická CMV virémie nebyla léčena. Pacienti, kteří se prezentovali těžkou CMV nemocí, byli iniciálně léčeni ganciklovirem v dávce 5mg/ kg po 12 hodinách. Ostatní byli léčeni valganciklovirem (900mg po 12 hodinách). Délka léčby byla 21 dní nebo v případech perzistentní virémie déle.

Standardní imunosupresivní protokol byl postaven na cyklosporinu. Pacienti po retransplantaci a/nebo s PRA > 60% dostali v indukci králičí antithymocytární globulin (Thymoglobuline, Genzyme) a takrolimus. Příjemci štěpů od vysoce marginálních dárců byli léčeni antagonisty receptoru pro IL-2 a nízkodávkovaným takrolimem. Všechny skupiny pacientů dostávaly mykofenolát mofetil a kortikosteroidy. Proxylaxe TMP-SMX po dobu 4 měsíců a orálním roztokem amfotericinu B po dobu 1 měsíce od transplantace byla standardem. PCR DNA BK viru byla stanovována v měsíčních intervalech v prvním půlroce a v 9. a 12. měsíci; virová nálož $\geq 10\,000$ kopií/ ml byla indikací k preemptivnímu snížení imunosuprese.

2.3.3 Definice cílů klinické části studie a sledování

Primárními sledovanými výstupy klinické části studie byly incidence CMV virémie a biopsicky verifikované akutní rejekce (biopsy proved acute rejection; BPAR) v prvním roce po transplantaci. Další sledované výstupy zahrnovaly výskyt CMV nemoci, přežití pacientů a přežití ledvinných štěpů (necenzurované), subklinickou rejekce a IF/TA v protokolární biopsii ve 3. měsíci, renální funkci posuzovanou dle MDRD7 – eGFR, výskyt jiných infekcí, a bezpečností profil léků. Prospektivně byly zaznamenávány i další potenciální nepřímé dopady CMV – kardiovaskulární komplikace, NODAT, zhoubná onemocnění. Všichni pacienti byli sledováni minimálně 12 měsíců po transplantaci nebo do smrti. Akutní rejekce byla vždy potvrzena odečtením punkční biopsie ledviny dle aktualizované Banffské klasifikace (124).

2.3.4 Farmakoekonomická analýza

Data pro ekonomickou analýzu byla sbírána prospektivně. Farmakoekonomická analýza zahrnuje veškeré náklady přímo související s CMV v prvním roce po transplantaci; tj. náklady vyplývající z diagnostických postupů (PCR DNA CMV, pp65 antigenémie, sérologie, krevní kultury, kolonoskopie, biopsie, apod.), náklady na léky použité v profylaxi a léčbě CMV a náklady spojené s ambulantním ošetřením (cena práce zdravotnického personálu) nebo hospitalizací. Jelikož monitorace DNA CMV není klinicky nezbytná po dobu podávání profylaktické léčby, výdaje spojené s protokolární PCR DNA CMV během prvních tří měsíců nebyly do analýzy zahrnuty. Přesná spotřeba antivirotika každým jedním pacientem byla zaznamenána k výpočtu nákladů na léky. Následné kalkulace vycházely ze stanovené úhrady léčiv pro rok 2013 a získané ceny byly za pomoci průměrného směnného kurzu za rok 2013 přepočteny na ceny v amerických dolarech (USD). Vstupní použítá data/ceny byly následující: 1,59 USD - valacyklovir 500 mg; 29,2 USD - valganciklovir 450 mg; 37,1 USD - ganciklovir 500 mg; PCR DNA CMV - 275,8 USD, CMV pp65 antigenémie - 33 USD, CMV sérologie - 44,9 USD, CMV kultivace - 71,8 USD; kontrola v ambulanci 16,7 USD. Pouze jeden pacient byl z důvodu CMV nemoci hospitalizován s potřebou dalších diagnostických úkonů (kolonoskopie, biopsie střeva, atd.), náklady s nimi spojené byly získány přímo od pacientovy zdravotní pojišťovny.

2.3.5 Analýza senzitivity

Analýza senzitivity byla použita ke zjištění vlivu různých cen léků a dalších výdajů na celkové náklady. Nejprve byly simulovány scénáře levné a drahé farmakoterapie za použití nejnižší a nejvyšší ceny antivirotik na světovém trhu v roce 2013; ty se pohybovaly od 0,98 USD do 4,90 USD za 500mg valacykloviru, od 12,50 USD do 62,60 USD za 450 mg valgancikloviru a od 6,70 USD do 98,40 za 500mg gancikloviru. Podobně byly testovány scénáře levné a drahé diagnostiky při modulaci ceny PCR DNA CMV; 57,5 USD až 348 USD.(74) Další scénáře kalkulovaly s vyššími náklady za zdravotní péči (cena práce zdravotnického personálu, cena hospitalizace) simulující prostředí USA, konkrétně 4287 USD za hospitalizaci a 95 USD za ambulantní návštěvu (125). Vzhledem k nižšímu výskytu BPAR ve skupině s valganciklovirem byla rovněž zpracována varianta započítávající i finanční zátěž spojenou s epizodou akutní rejekce (126).

2.3.6 Statistická analýza

K vyhodnocení kvantitavních dat byly použity Studentův t-test v případě parametrického a Mann-Whitneyův test v případě neparametrického rozdělení. Kvalitativní data byly analyzovány za pomoci χ^2 nebo Fisherova exaktního testu. Incidence CMV infekce a CMV nemoci, BPAR, přežití pacienta a ledvinného štěpu, BKV virémie a polyomavirové nefropatie byly počítány a srovnány s použitím křivek Kaplan-Meierové a log-rank testu. Adjustovaný poměr rizik (adjusted hazard ratio; aHR) a 95% konfidenční interval (CI) pro vybrané proměnné ve valganciklovirové skupině byly spočteny pomocí Coxova modelu proporcionálního rizika a adjustovány na věk, předchozí transplantaci, vrcholové PRA, HLA neshody, inhibitor kalcineurinu, indukční léčbu, věk dárce, typ dárce, marginálního dárce a opožděný nástup funkce štěpu. Data byla vyhodnocena na základě léčebného záměru (intention-to-treat). Hladina statistické významnosti byla stanovena $P < 0.05$.

2.4 Výsledky

Celkem 119 pacientů tvořilo populaci analyzovanou na základě léčebného záměru. Kromě 8 pacientů, kteří zemřeli nebo ztratili štěp a jedné nemocné, která se odstěhovala do jiné země, byli ostatní sledováni 12 měsíců. Šedesát pacientů bylo randomizováno k profylaxi valganciklovirem a 59 k profylaxi valacyklovirem. Z důvodu krátké doby sledování nebyli 2 pacienti z valacyklovirového ramene zařazeni do farmakoekonomické analýzy. Skupiny se nelišily v době trvání profylaxe (93 ± 12 vs. 90 ± 11 dnů; $P=0.338$). Nebyly zaznamenány významné odlišnosti v demografických a imunologických parametrech. Kromě častějšího použití indukční léčby basiliximabem ve valganciklovirovém rameni byla úvodní imunosupresivní terapie v obou skupinách srovnatelná (Tabulka 2). Imunosupresivní léčba, hladiny a dávky imunosupresiv se v průběhu prvního roku nelišily. Během dvanácti měsíců vznikla CMV nemoc u 3 pacientů (5%) ve skupině s valganciklovirem a u jednoho pacienta (2%) ve skupině s valacyklovirem (aHR, 4.73; 95% CI, 0.17-132; $P=0.360$). Ve všech případech se jednalo o pozdní CMV nemoc vzniklou po ukončení profylaxe s dobrou responzí na léčbu (val)ganciklovirem bez rekurence. Výskyt CMV virémie byl při profylaxi valganciklovirem srovnatelný s výskytem virémie při profylaxi valacyklovirem (18/60 [31%] vs. 24/59 [43%]; aHR, 0.74; 95% CI, 0.39–1.41; $P=0.363$). Obdobná byla i průměrná doba vzniku CMV virémie po transplantaci (151 ± 98 vs. 127 ± 88 dnů; $P=0.374$). V průběhu profylaxe vznikla CMV virémie u 5 (8%) a 8 (14%; $P=0.535$) pacientů ve valganciklovirové a valacyklovirové skupině. V průběhu profylaxe byly všechny epizody CMV virémie charakterizované nízkou virovou náloží nepřesahující 1000 kopií/ ml. Výjimku tvořil jediný pacient s valacyklovirem, u kterého dosáhla vrcholová hodnota virové nálože 1600 kopií/ ml v krátké časové návaznosti na anti-rejekční léčbu pulzním methylprednisolonem. CMV virémie však zůstala asymptomatická se spontánní clearance v průběhu 2 týdnů.

V průběhu ročního sledování podstoupilo biopsii štěpu 32 (53%) a 38 (64%; $P=0.298$) pacientů ve valganciklovirové a valacyklovirové skupině. U valganciklovirové profylaxe byla incidence BPAR signifikantně nižší v porovnání s valacyklovirem (10/60 [17%] vs. 18/59 [31%]; aHR, 0.40; 95% CI, 0.18–0.92; $P=0.031$). V celém souboru pouze ve 2 případech vznikla BPAR až po CMV virémii. U 11 pacientů předcházela BPAR vzniku CMV virémie a u zbylých 15 pacientů se CMV virémie nevyskytla. Protokolární biopsie transplantované ledviny ve 3. měsíci byla provedena u všech pacientů s funkčním štěpem s výjimkou jedné pacientky z valacyklovirového ramena ztracené ze sledování. V jednom případě (valacyklovir) se nepodařilo získat dostatek materiálu. Mezi skupinami

nebyly rozdíly ve výskytu subklinické rejekce, „borderline changes“ ani IF/TA. Ve skupině léčené valganciklovirem byl však vyšší výskyt polyomavirové nefropatie (6/59 [10%] vs. 0/54 [0%]; P=0.047).

Tabulka 2 – Základní charakteristiky souboru

Proměnná	Valganciklovir (n = 60)	Valacyklovir (n = 59)	Hodnota P
Příjemce			
Věk (roky; průměr ± SD)	48 ± 13	50 ± 11	0.224
Pohlaví (muž)	47 (78)	37 (63)	0.095
Příčina selhání ledvin			0.161
Chronická glomerulonefritida	30 (50)	21 (36)	
Polycystická choroba ledvin	14 (23)	10 (17)	
Hypertenzní nefroskleróza	6 (10)	11 (19)	
Diabetická nefropatie	2 (3)	6 (10)	
Chronická intesciální nefritida	2 (3)	4 (7)	
Ostatní	6 (10)	7 (12)	
Preemptivní transplantace	6 (10)	5 (8)	0.998
Předchozí transplantace	9 (15)	7 (12)	0.816
Počet HLA neshod (průměr ± SD)	3.5 ± 1.2	3.6 ± 1.5	0.508
PRA ≥20%	11 (18)	9 (15)	0.838
CMV serostatus			0.289
D+/R-	7 (12)	4 (7)	
D+/R+	44 (73)	49 (83)	
D-/R+	9 (15)	6 (10)	
Dárce			
Věk (roky; průměr ± SD)	50 ± 16	49 ± 16	0.702
Zemřelý dárce	57 (95)	54 (92)	0.696
Marginální dárce ^a	34 (57)	32 (54)	0.935
Dárce s nebijícím srdcem	3 (5)	3 (6)	0.725
Duální transplantace ledvin	5 (9)	3 (6)	0.774
Primární imunosuprese (n, %)			
Cyklosporin + mykofenolát mofetil	25 (42)	35 (59)	0.081
Takrolimus + mykofenolát mofetil	35 (58)	24 (41)	
Bez indukční léčby	25 (42)	34 (58)	0.119
Basiliximab	26 (43)	14 (24)	0.039
Thymoglobulin	9 (15)	11 (19)	0.775

Data jsou vyjádřena jako počet (%), není-li vyznačeno jinak

Zkratky: CMV, cytomegalovirus; D, donor, dárce; HLA, human leukocyte antigen; PRA, panel reaktivních protilátek; R, recipient, příjemce; SD, standard deviation, směrodatná odchylka.

^a Dárce s rozšířenými kritériemi dle United Network for Organ Sharing.

2.4.1 Přežití pacientů a štěpů

Kumulativní přežití pacientů a ledvinných štěpů ve 12 měsících se mezi skupinami nelišily. Během studie zemřeli 3 pacienti (všichni ve valacyklovirové skupině). Příčinou úmrtí byly hemorhagický šok, sepse a epileptický status. Ve valganciklovirové skupině ztratili štěp 3 pacienti, ve 2 případech pro polyomavirovou nefropatii a v jednom z důvodu primární afunkce. Kromě 3 úmrtí s funkčním štěpem selhal štěp ve valacyklovirové skupině jednomu pacientovi při humorální rejekci. Renální funkce byla srovnatelná v průběhu celé studie (Tabulka 3).

Tabulka 3 – přežití pacientů, štěpů a funkce štěpu.

Proměnná	Valganciklovir (n = 60)	Valacyklovir (n = 59)	Hodnota P
Přežití pacienta	60 (100)	56 (95)	0.078
Přežití štěpu	57 (95)	55 (93)	0.681
Opožděný nástup funkce štěpu	13 (22)	11 (19)	0.855
Sérový kreatinin ($\mu\text{mol/L}$; průměr \pm SD)			
Týden 1	288 \pm 220	292 \pm 200	0.651
Měsíc 1	156 \pm 59	148 \pm 57	0.173
Měsíc 3	141 \pm 36	134 \pm 34	0.310
Měsíc 12	136 \pm 39	137 \pm 44	0.924
eGFR (ml/min ; průměr \pm SD) ^a			
Měsíc 1	48 \pm 16	48 \pm 16	0.653
Měsíc 3	58 \pm 18	57 \pm 19	0.574
Měsíc 12	58 \pm 23	60 \pm 20	0.748

Data jsou vyjádřena jako počet (%), není-li vyznačeno jinak

Zkratky: eGFR, estimated glomerular filtration rate, odhad glomerulární filtrace; SD, standard deviation, směrodatná odchylka.

^a Podle MDRD7.

2.4.2 Další infekce a bezpečnostní profil

Skupiny se mezi sebou nelišily ve výskytu virových, bakteriálních a mykotických infekcí (Tabulka 4). Důležitou výjimku tvořila BKV. Výskyt BKV virémie byl signifikantně vyšší u pacientů s profylaxí valganciklovirem (21/60 [36%] vs. 10/59 [18%]; aHR, 2.34; 95% CI, 1.04–5.25; P=0.040). Nebyly však rozdíly ve vrcholové virové náloži a ve výskytu BKV virémie s virovou náloží $\geq 10,000$ kopií/ ml. Polyomavirová nefropatie vznikla u 6 (10%) pacientů ve valganciklovirové skupině v porovnání s 2 (4%) pacienty léčených valacyklovirem, rozdíl nedosáhl statistické významnosti (aHR, 2.06; 95% CI, 0.36–12.0; P=0.420).

U pacientů léčených valganciklovirem byl častější výskyt leukopenie a neutropenie, rozdíly ale nebyly statisticky významné. Faktor stimulující kolonie granulocytů byl použit u 10 (17%) pacientů ve valganciklovirové skupině v porovnání se 3 (5%; P=0.083) ve valacyklovirové skupině. Naopak nebyly pozorovány významné rozdíly v psychiatrických nežádoucích účincích. Z důvodu nežádoucího účinku byl valganciklovir přerušen (medián 8, IQR 5-17 dní) u 13 (22%) pacientů zatímco valacyklovir (medián 13, IQR 1-28 dní) u 6 (10%) pacientů.

Tabulka 4 – Výskyt ostatních infekcí v průběhu 12 měsíců.

Proměnná	Valganciklovir (n = 60)	Valacyklovir (n = 59)	Hodnota P
Herpes simplex virus	9 (15)	8 (14)	0.970
Varicella zoster virus	2 (3)	0 (0)	0.483
EBV nemoc	1 (2)	1 (2)	0.483
Polyomavirus (BKV)			
Virémie	21 (36)	10 (18)	0.040 ^a
Virémie ≥10 000 kopií/ml	5 (8)	3 (5)	0.733
BK nefropatie	6 (10)	2 (4)	0.420
Max. virová nálož (kopie/ml; průměr ± SD)	7400 ± 15000	8950 ± 15800	0.499
Ostatní virové infekce	15 (25)	18 (31)	0.641
Mykotické infekce	6 (10)	10 (17)	0.400
Pneumocystis jirovecii	0 (0)	0 (0)	-
Bakteriální infekce (všechny)	30 (50)	39 (66)	0.111
Infekce močových cest	11 (18)	19 (32)	0.126
Pneumonie	5 (8)	4 (7)	0.979
Sepse	11 (18)	10 (17)	0.966

Data jsou vyjádřena jako počet (%), není-li vyznačeno jinak

Zkratky: CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barrové virus, Max., maximální.

^a Poměr rizik, 2.34; 95% konfidenční interval, 1.04-5.25 po adjustaci na věk, předchozí transplantaci, vrcholové PRA, HLA neshody, inhibitor kalcineurinu, indukční léčbu, věk dárce, typ dárce (zemřelý), marginální dárce a opožděný nástup funkce štěpu.

2.4.3 Farmakoekonomická analýza a analýza senzitivity

Celkové náklady spojené s CMV byly ve studijním rameni s profylaxí valacyklovirem výrazně nižší s mediánem (IQR) 3473 USD (3,108-3,745) vs. 5810 USD (4,409-6,757; p <0,001) na jednoho pacienta. Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn žádný rozdíl v nákladech na CMV infekci, diagnostické postupy a práci zdravotnického personálu (Tabulka 5). Statistické porovnání nákladů na CMV nemoc nebylo vzhledem

k jejich počtu možné (Tabulka 6). Zásadní rozdíl mezi oběma skupinami byl dán cenou profylaxe. Medián (IQR) profylaxe ve skupině s valacyklovirem činil 1729 USD (1,527-2,173) ve srovnání s 3968 USD (2,683-4,857) ve valganciklovirové skupině (p <0,001). Analýza senzitivity neukázala vliv zkoumaných scénářů na finální výsledek, tj. v každém scénáři byla profylaxe valacyklovirem levnější.

Tabulka 5 – Celkové náklady asociované s CMV.

Proměnná	Valganciklovir (n = 60)	Valacyklovir (n = 57)	Hodnota P
Celkové náklady asoci. s CMV			
Medián (IQR)	5,810 (4,409–6,757)	3,473 (3,108–3,745)	<0.001
Průměr ± SD	5,780 ± 2,118	3,463 ± 908	
Cena profylaxe			
Medián (IQR)	3,968 (2,683–4,857)	1,728 (300–2,341)	<0.001
Průměr ± SD	3,853 ± 1,302	1,760 ± 436	
Cena diagnostických procedur			
Medián (IQR)	1,379 (1,379–1,782)	1,379 (1,379–1,805)	0.462
Průměr ± SD	1,685 ± 922	1,559 ± 490	
Cena práce zdrav. personálu			
Medián (IQR)	84 (84–100)	84 (84–100)	0.663
Průměr ± SD	106 ± 90	91 ± 27	

Zkratky: Asoci., asociovány; CMV, cytomegalovirus; IQR, interkvartilové rozpětí; SD, standard deviation, směrodatná odchylka; zdrav., zdravotnického.

Ceny jsou vyjádřeny v amerických dolarech.

Tabulka 6 – Cena CMV virémie a nemoci

Proměnná	Valganciklovir (n = 60)	Valacyklovir (n = 57)	Hodnota P
CMV virémie, n (%)	18 (31)	24 (43)	0.241
Cena 1 epizody	806 (403–949)	425 (381–604)	0.087
CMV nemoc, n (%)	3 (5)	1 (2)	0.647
Cena 1 epizody	3,908 (2,667–8,669)	4,754	
Cena diagnostiky	2,158 (1,529–3,367)	1,721	
Cena léčby	1,750 (1,138–5,302)	3,033	

Data jsou medián (interkvartilové rozpětí), není-li vyznačeno jinak.

Zkratky: CMV, cytomegalovirus. Ceny jsou vyjádřeny v amerických dolarech.

2.5 Diskuze

Naše randomizovaná studie ukázala, že profylaxe valganciklovirem není u pacientů po transplantaci ledviny v porovnání s valacyklovirem účinnější v prevenci CMV virémie. Bezpečnostní profil byl přijatelný u obou režimů. Oproti očekávání byla profylaxe valganciklovirem spojena s významným snížením rizika BPAR. Dalším důležitým nálezem byl zvýšený výskyt polyomavirové nefropatie u pacientů léčených valganciklovirem. Prezentovaná studie je dosud jediná, která porovnávala valganciklovir a valacyklovir v randomizované studii. Oba léky jsou v současnosti doporučeny pro profylaxi CMV u pacientů po transplantaci ledviny (127). Valacyklovir byl stejně jako valganciklovir v profylaxi CMV infekce u pacientů po orgánových transplantacích v randomizovaných studiích porovnáván s orálním ganciklovirem s nálezem srovnatelné účinnosti v prevenci CMV virémie i nemoci (128-130). V souladu s tím naše data neprokázala výraznější redukci CMV virémie u valgancikloviru v přímém srovnání s valacyklovirem. Rozdíly mezi oběma rameny nebyly v době vzniku a trvání virémie ani ve vrcholové virové náloži. Incidence CMV virémie v našem souboru okolo 30-40% a její opožděný vznik po ukončení profylaxe byly popsány v dřívějších studiích zahrnující populaci příjemců ledvinných štěpů s nízkým zastoupením pacientů v riziku primární CMV infekce (63, 64). Nicméně pozorovaná incidence není z klinického pohledu zanedbatelná vzhledem k recentně publikované asociaci pozdní CMV virémie s IF/TA či dokonce zhoršeným přežíváním štěpů (22, 56).

CMV infekce je známým rizikovým faktorem pro rejekci štěpu (54, 131). Významným mechanismem je aktivace lokální inflamatorní odpovědi ve štěpu. Naše studie ukázala, že pacienti s valganciklovirovou profylaxí měli oproti valacykloviru významně nižší incidenci BPAR (17% vs. 31%), což po adjustaci odpovídalo snížení relativního rizika o 60%. Vzhledem k negativnímu dopadu akutní rejekce na osud štěpu je tento nález klinicky mimořádně významný. Je nepravděpodobné, že by byl rozdíl mezi skupinami způsoben odlišnostmi v potlačení CMV. Kromě toho, že nebyly zjištěny významné rozdíly ve výskytu CMV virémie nebo nemoci, vznikla výrazná většina BPAR před CMV virémií nebo u pacientů bez CMV virémie. Přes randomizaci bylo ve valganciklovirové skupině více pacientů s indukční léčbou basiliximabem. Nicméně rozdíly v BPAR přetrvávaly i po adjustaci na indukční léčbu a typ užitého inhibitoru kalcineurinu. Vysvětlením pro menší výskyt akutních rejekcí by mohl být aditivní imunosupresivní efekt valgancikloviru. Je známo, že ganciklovir na rozdíl od acykloviru inhibuje funkce lymfocytů u zdravých dobrovolníků (134). Významně vyšší výskyt BKV virémie u profylaxe valganciklovirem při aplikaci systematického screeningu je dosud jedinečný nález, který může dále podporovat hypotézu o klinicky relevantním

imunosupresivním potenciálu valgancikloviru. BKV infekce je velmi závažnou komplikací u pacientů po transplantaci ledviny s rizikem vzniku polyomavirové nefropatie a ztrátou štěpu (96).

Tolerance obou režimů byla přijatelná. Podle očekávání byl zaznamenán vyšší výskyt leukopenie a neutropenie u valgancikloviru, kde častěji vyvstávala i nutnost podávání faktoru stimulujícího kolonie, eventuálně přerušeni valgancikloviru. Neutropenie je dobře dokumentovaný nežádoucí účinek valgancikloviru (66, 137). Naopak u valacykloviru nebyl v rozporu s předchozími pozorováními zvýšen výskyt psychiatrických nežádoucích účinků (63, 128, 138). Pravděpodobným důvodem bylo odložení zahájení profylaxe valacyklovirem u pacientů s pomalu nastupující nebo opožděnou funkcí štěpu až na konec prvního týdne po transplantaci. Tato strategie byla vedena našimi dřívější zkušenosti, které ukazovaly na vysoký výskyt neuropsychiatrickým komplikací v časném období po transplantaci u pacientů se špatnou renální funkcí přes adekvátní redukci dávky valacykloviru (63, 138). Uspokojivá tolerance vysokodávkovaného valacykloviru v prezentované i dříve publikovaných randomizovaných studiích (63, 128, 129, 138) je v příkrém rozporu s dosud jedinou retrospektivní studií, která porovnávala valganciklovir a valacyklovir a pouze 34% pacientů dokončilo předepsanou dobu profylaxe valacyklovirem (139). Autoři však neudali důvody pro ukončení léčby. Non-compliance mohla být způsobena velkým množstvím preskribovaných tablet (tzv. high-pill burden), což je nepochybně nevýhoda valacykloviru.

Ve farmakoekonomické části bylo prokázáno, že při kalkulaci všech nákladů přímo souvisejících s CMV, byla profylaxe valacyklovirem signifikantně levnější, s ušetřením zhruba 2 500 USD na jednoho léčeného pacienta z pohledu cenových relací v roce 2013. Při srovnatelné účinnosti v prevenci CMV virémie a nemoci byl rozdíl způsoben výlučně vyšší cenou valgancikloviru užitého v profylaxi. V dalších parametrech byly náklady v obou ramenech srovnatelné. Na základě ekonomických modelů byl valganciklovir hodnocen v dosavadních studiích jako cost-effective u pacientů ve středním i vysokém riziku CMV (72, 140). Cena valgancikloviru v profylaxi je však poměrně vysoká (64). Výsledky ekonomických modelů jsou navíc významně ovlivněny selekcí studií, ze kterých jsou vyvozovány dopady nepřímé CMV dopady. Ekonomický benefit plynoucí z profylaxe valacyklovirem byl dosud prokázán ve srovnání s placebem, orálním ganciklovirem a preemptivní léčbou valganciklovirem (74, 141, 142). Nicméně je třeba poznamenat, že náklady na preemptivní léčbu jednoznačně závisely na ceně PCR DNA CMV, jejíž cena může v různých laboratořích výrazně kolísat. V prezentované studii, která dosud jako jediná s využitím randomizovaného designu porovnávala valacyklovir a valganciklovir, se nižší ekonomická náročnost valacykloviru potvrdila. Valacyklovir byl levnější variantou i v analýze senzitivity při aplikaci scénářů s různou cenou antivirotik a

PCR. Podle Gheorghiana et al. zvyšuje epizoda akutní rejekce cenu transplantace v prvním roce o více než 14 000 USD, respektive 22 000 USD v případě rejekce léčené protilátkou (143). V modelu s výše zmíněnými cenami akutní rejekce byly střední náklady v obou skupinách numericky srovnatelné, nicméně medián nákladů zůstal u pacientů s valacyklovirovou profylaxí signifikantně nižší. S výjimkou efektu akutní rejekce jsme do ekonomické analýzy nezahrnuli možné další dlouhodobé nepřímé dopady CMV, především pak vliv na přežití štěpu a pacienta. V těchto modelech se ekonomický benefit prevence CMV zvýrazní (140, 142). Z dalších limitací je potřeba zmínit nízkou proporci D+/R- příjemců v naší populaci, což znemožňuje relevantní srovnání obou režimů u této skupiny pacientů. Monocentrická povaha studie nevylučuje možnost odlišných výsledků při jiném imunosupresivním režimu či skladbě dárců. Snížení rizika akutní rejekce valganciklovirem nemusí být prokazatelné v souborech s nízkou incidencí rejekcí. Na druhou stranu složení našeho souboru, kde byli jak imunologicky vysoce riziková pacienta, tak významné procento pacientů se štěpem od marginálního dárce, reflektuje běžnou transplantovanou populaci v Evropě.

2.6 Závěr

Naše studie ukázala, že u pacientů po transplantaci ledviny není profylaxe valganciklovirem účinnější v prevenci cytomegalovirové virémie nebo nemoci v porovnání s vysokodávkovaným valacyklovirem. Přes srovnatelnou účinnost v prevenci CMV však může být volba antivirotika spojena s rozdíly nejen ve spektru nežádoucích účinků, ale i v důležitých klinických parametrech jako jsou snížení výskytu biopticky prokázané akutní rejekce a nárůst low-grade BKV virémie při profylaxi valganciklovirem. Zároveň jsme ukázali, že profylaxe valacyklovirem je u pacientů po transplantaci ledviny ekonomicky výhodnější strategie v porovnání s profylaxí valganciklovirem.

3 Reference

1. Fishman J. Infection in solid-organ transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 2007;357(25):2601-14.
2. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *The New England journal of medicine*. 2004;351(26):2715-29.
3. Kačer M, Reischig T. Proč je basiliximab doporučován jako indukční preparát první linie? In: I. R., editor. *Budoucnost farmakoterapie v nefrologii*. Praha: Mladá fronta; 2015. p. 250-9.
4. Kahwaji J, Bunnapradist S, Hsu J-W, Idroos ML, Dudek R. Cause of Death With Graft Function Among Renal Transplant Recipients in an Integrated Healthcare System. *Transplantation*. 2011;91(2):225.
5. Dharnidharka VR, Caillard S, Agodoa LY, Abbott KC. Infection Frequency and Profile in Different Age Groups of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2006;81(12):1662.
6. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. Risk Factors for Hospitalization for Bacterial or Viral Infection in Renal Transplant Recipients—An Analysis of USRDS Data. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(3):653-61.
7. Issa NC, Fishman JA. Infectious Complications of Antilymphocyte Therapies in Solid Organ Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(6):772-86.
8. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *The American journal of medicine*. 1981;70(2):405-11.
9. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2006;8(3):140-7.
10. Green M. Introduction: Infections in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(s4):3-8.
11. Ison MG, Nalesnik MA. An Update on Donor-Derived Disease Transmission in Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(6):1123-30.
12. Ison MG, Grossi P. Donor-Derived Infections in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(s4):22-30.
13. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 2005;352(11):1103-11.
14. Fischer SA, Graham M, Kuehnert MJ, Kotton CN, Srinivasan A, Marty FM, et al. Transmission of Lymphocytic Choriomeningitis Virus by Organ Transplantation. *The New England journal of medicine*. 2006;354(21):2235-49.
15. Fischer SA, Avery RK. Screening of Donor and Recipient Prior to Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(s4).
16. Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, Supran S, O'Connor K, Bradley J, et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation*. 1999;68(8):1107-11.
17. Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*. 38(5):919-34.
18. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient

- management. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(5):1162-72.
19. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Group T. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *The New England journal of medicine*. 2006;355(19):1967-77.
 20. Kalil AC, Florescu MC, Grant W, Miles C, Morris M, Stevens BR, et al. Risk of serious opportunistic infections after solid organ transplantation: interleukin-2 receptor antagonists versus polyclonal antibodies. A meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2014;12(7):881-96.
 21. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):840-6. Epub 2008/02/12.
 22. Reischig T, Hribova P, Jindra P, Hes O, Bouda M, Treska V, 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):1588-97.
 23. Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, van de Beek D, Harrison DM, Aksamit AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Annals of Neurology*. 2011;70(2):305-22.
 24. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(s4):311-7.
 25. Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, Kotton CN, Halasa NB, Ison MG, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(10):2020-30.
 26. Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH, Humar A. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients--three year follow-up of a randomized trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(3):633-8.
 27. Posfay-Barbe KM, Pittet LF, Sottas C, Grillet S, Wildhaber BE, Rodriguez M, et al. Varicella-zoster immunization in pediatric liver transplant recipients: safe and immunogenic. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(11):2974-85.
 28. Scharpé J, Evenepoel P, Maes B, Bammens B, Claes K, Osterhaus AD, et al. Influenza Vaccination Is Efficacious and Safe in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(2):332-7.
 29. Katerinis I, Hadaya K, Duquesnoy R, Ferrari-Lacraz S, Meier S, van Delden C, et al. De Novo Anti-HLA Antibody After Pandemic H1N1 and Seasonal Influenza Immunization in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(8):1727-33.
 30. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, Arroliga AC, Avery RK, Truesdell-LaRosa L, et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;28(2):240-6.
 31. Derouin F, Pelloux H, on Parasitology E. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2008;14(12):1089-101.

32. Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;33(8):1397-405.
33. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Doran M, Delvecchio A, Cosimi AB, Delmonico FL, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. A double-blind, randomized controlled trial. *The Online journal of current clinical trials*. 1992;Doc No 15.
34. Soave R. Prophylaxis Strategies for Solid-Organ Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(s1).
35. van Duin D, van Delden C. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Infections in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(s4):31-41.
36. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(s3).
37. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60.
38. Papatirou M, Savvidaki E, Kalliakmani P, Papachristou E, Marangos M, Fokaefs E, et al. Predisposing factors to the development of urinary tract infections in renal transplant recipients and the impact on the long-term graft function. *Renal failure*. 2011;33(4):405-10.
39. de Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nature clinical practice Nephrology*. 2008;4(5):252-64.
40. Lorenz EC, Cosio FG. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney international*. 2010;78(8):719-21.
41. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Annals of transplantation*. 2013;18:195-204.
42. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohlen EM, Agodoa LY, Peters TG, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44(2):353-62.
43. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *The New England journal of medicine*. 2007;357(25):2562-75.
44. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of Antibiotic Resistance on the Development of Recurrent and Relapsing Symptomatic Urinary Tract Infection in Kidney Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(4):1021-7.
45. Jouret F, Lhommel R, Beguin C, Devuyst O, Pirson Y, Hassoun Z, et al. Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(7):1644-50.
46. Origüen J, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Polanco N, Gutiérrez E, González E, et al. Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016.

47. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, Gangnon RE, Li Z, Pirsch JD, et al. Predictors and Outcomes of Candiduria in Renal Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(10):1413-21.
48. Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(4):899-907.
49. Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2008;38(s2):58-65.
50. Silveira FP, Kusne S. Candida Infections in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(s4):220-7.
51. Mañez R, Martin M, Raman D, Silverman D, Jain A, Warty V, et al. Fluconazole therapy in transplant recipients receiving FK506. *Transplantation*. 1994;57(10):1521-3.
52. Kanaan N, Devuyt O, Pirson Y. Renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2014;10(8):455-65.
53. Kotton CN, Fishman JA. Viral Infection in the Renal Transplant Recipient. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(6):1758-74.
54. Reischig T, Jindra P, Svecova M, Kormunda S, Opatrny K, Jr., Treska V. The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infection on acute renal allograft rejection. *J Clin Virol*. 2006;36(2):146-51. Epub 2006/03/15.
55. Reischig T, Jindra P, Hes O, Bouda M, Kormunda S, Treska V. 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):436-44.
56. Smith JM, Corey L, Bittner R, Finn LS, Healey PJ, Davis CL, et al. Subclinical viremia increases risk for chronic allograft injury in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(9):1579-86. Epub 2010/07/10.
57. Humar A, Gillingham K, Payne WD, Sutherland DE, Matas AJ. Increased incidence of cardiac complications in kidney transplant recipients with cytomegalovirus disease. *Transplantation*. 2000;70(2):310-3.
58. Hjelmesaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egeland T, Hagen M, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*. 2004;47(9):1550-6. Epub 2004/09/01.
59. Reischig T, Nemcova J, Vanecek T, Jindra P, Hes O, Bouda M, et al. Intra-graft cytomegalovirus infection: a randomized trial of valgancyclovir prophylaxis versus pre-emptive therapy in renal transplant recipients. *Antivir Ther*. 2010;15(1):23-30. Epub 2010/02/20.
60. Dzabic M, Rahbar A, Yaiw KC, Naghibi M, Religa P, Fellstrom B, et al. Intra-graft cytomegalovirus protein expression is associated with reduced renal allograft survival. *Clin Infect Dis*. 2011;53(10):969-76.
61. Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, et al. Cytomegalovirus Serology and Replication Remain Associated With Solid Organ Graft Rejection and Graft Loss in the Era of Prophylactic Treatment. *Transplantation*. 2014.
62. Paya CV. Economic impact of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2001;3 Suppl 2:14-9.

63. Reischig T, Jindra P, Hes O, Svecova M, Klaboch J, Treska V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(1):69-77. Epub 2007/11/02.
64. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, Schuessler RM, Torrence SM, Lockwood M, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(9):2134-43. Epub 2006/06/20.
65. Lisboa LF, Preiksaitis JK, Humar A, Kumar D. Clinical utility of molecular surveillance for cytomegalovirus after antiviral prophylaxis in high-risk solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2011;92(9):1063-8.
66. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(5):1228-37. Epub 2010/04/01.
67. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, Hauser IA, Vincenti F, Jardine AG, 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):1427-31. Epub 2011/01/05.
68. Hodson EM, Barclay PG, Craig JC, Jones C, Kable K, Strippoli GF, et al. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(4).
69. Reischig T, Kacer M, Jindra P, Hes O, Lysak D, Bouda M. Randomized trial of valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(2):294-304.
70. Reischig T, Prucha M, Sedlackova L, Lysak D, Jindra P, Bouda M, et al. Valganciclovir prophylaxis against cytomegalovirus impairs lymphocyte proliferation and activation in renal transplant recipients. *Antivir Ther*. 2011;16(8):1227-35. Epub 2011/12/14.
71. Reischig T, Kacer M. The efficacy and cost-effectiveness of valacyclovir in cytomegalovirus prevention in solid organ transplantation. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2014;14(6):771-9.
72. Luan FL, Stuckey LJ, Park JM, Kaul D, Cibrik D, Ojo A. Six-month prophylaxis is cost effective in transplant patients at high risk for cytomegalovirus infection. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(11):2449-58.
73. Legendre C, Beard SM, Crochard A, Lebranchu Y, Pouteil-Noble C, Richter A, et al. The cost-effectiveness of prophylaxis with valacyclovir in the management of cytomegalovirus after renal transplantation. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2005;6(2):172-82.
74. Kielberger L, Bouda M, Jindra P, Reischig T. Pharmacoeconomic impact of different regimens to prevent cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Kidney & blood pressure research*. 2012;35(6):407-16.

75. Kacer M, Kielberger L, Bouda M, Reischig T. Valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus: an economic perspective. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2015;17(3):334-41.
76. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *The New England journal of medicine*. 2013;369(13):1227-36.
77. Stoelben S, Arns W, Renders L, Hummel J, Mühlfeld A, Stangl M, et al. Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: results of a Phase 2a study. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2014;27(1):77-86.
78. Winston DJ, Saliba F, Blumberg E, Abouljoud M, Garcia-Diaz JB, Goss JA, et al. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(11):3021-30.
79. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clinical microbiology reviews*. 2010;23(4):689-712.
80. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9230):645-9.
81. Allen UD, Preiksaitis JK. Epstein-Barr Virus and Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(s4):107-20.
82. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, Choi S, Stadtmauer EA, Schuster SJ, et al. The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(10):2665-73.
83. Allen U, Preiksaitis J, of Practice AST. Epstein-barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9 Suppl 4:96.
84. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 2007;357(25):2601-14.
85. Pestana MJO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-Year Outcomes From BENEFIT-EXT: A Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(3):630-9.
86. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohlen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation*. 2005;80(9):1233-43.
87. Morton M, Coupes B, Roberts SA, Klapper PE, Byers RJ, Vallely PJ, et al. Epidemiology of posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95(3):470-8.
88. Khedmat H, Taheri S. Characteristics and prognosis of post-transplant lymphoproliferative disorders within renal allograft: Report from the PTLD.Int. Survey. *Annals of transplantation*. 2010;15(3):80-6.

89. Smets F, Latinne D, Bazin H, Reding R, Otte J-BB, Buts J-PP, et al. Ratio between Epstein-Barr viral load and anti-Epstein-Barr virus specific T-cell response as a predictive marker of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation*. 2002;73(10):1603-10.
90. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(2):222-30.
91. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B, Group F. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(11):2735-42.
92. Parker A, Bowles K, Bradley AJ, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients – BCSH and BTS Guidelines. *British Journal of Haematology*. 2010;149(5):675-92.
93. Evens AM, David KA, Helenowski I, Nelson B, Kaufman D, Kircher SM, et al. Multicenter Analysis of 80 Solid Organ Transplantation Recipients With Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease: Outcomes and Prognostic Factors in the Modern Era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(6):1038-46.
94. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, Ahya VN, Bloom RD, Brozena SC, et al. Treatment of PTLD with Rituximab or Chemotherapy. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(3):569-76.
95. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *The Journal of infectious diseases*. 2009;199(6):837-46.
96. Hirsch HH, Randhawa P, Practice ASTIDCo. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13 Suppl 4:179-88.
97. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005;79(10):1277-86.
98. Kuypers DR, Vandooren A-KK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(8):1997-2004.
99. Lee BT, Gabardi S, Grafals M, Hofmann RM, Akalin E, Aljanabi A, et al. Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(3):583-9.
100. Knoll GA, Humar A, Fergusson D, Johnston O, House AA, Kim SJ, et al. Levofloxacin for BK virus prophylaxis following kidney transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(20):2106-14.
101. Krisl JC, Taber DJ, Pilch N, Chavin K, Bratton C, Thomas B, et al. Leflunomide efficacy and pharmacodynamics for the treatment of BK viral infection. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(6):1003-9.
102. Levitsky J, Doucette K. Viral Hepatitis in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(s4):147-68.

103. Marcellin P, Giostra E, Martinot-Peignoux M, Lioriot MA, Jaegle ML, Wolf P, et al. Redevelopment of hepatitis B surface antigen after renal transplantation. *Gastroenterology*. 1991;100(5 Pt 1):1432-4.
104. Knöll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation*. 2005;79(11):1631-3.
105. Pipili CL, Papatheodoridis GV, Cholongitas EC. Treatment of hepatitis B in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2013;84(5):880-5.
106. Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Wang JH, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(1):950-950000000.
107. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. Special Article: National Surveillance of Dialysis-Associated Diseases in the United States, 2002. *Seminars in Dialysis*. 2005;18(1):52-61.
108. Kliem V, Burg M, Haller H, Suwelack B, Abendroth D, Fritsche L, et al. Relationship of hepatitis B or C virus prevalences, risk factors, and outcomes in renal transplant recipients: analysis of German data. *Transplantation proceedings*. 2008;40(4):909-14.
109. Scott DR, Wong JK, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation*. 2010;90(11):1165-71.
110. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(10):2433-40.
111. Cruzado JM, Carrera M, Torras J, Grinyó JM. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2001;1(2):171-8.
112. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, Trofe-Clark J, Lim M, Bleicher M, et al. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. *American Journal of Transplantation*. 2016.
113. Kamar N, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavyssièrè L, et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2015.
114. Pillai AA, Wedd J, Norvell JP, Parekh S, Cheng N, Young N, et al. Simeprevir and Sofosbuvir (SMV–SOF) for 12 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection: A Real World (Transplant) Hepatology Practice Experience. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(2):250-60.
115. Faisal N, Bilodeau M, Aljudaibi B, Hirsch G, Yoshida EM, Hussaini T, et al. Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy Is Highly Effective In Recurrent Hepatitis C in Liver Transplant Recipients: Canadian Multicenter "Real-Life" Experience. *Transplantation*. 2016.
116. Saxena V, Terrault NA. Treatment of Hepatitis C Infection in Renal Transplant Recipients: The Long Wait Is Over. *American Journal of Transplantation*. 2016.
117. Goto N, Oka S. Pneumocystis jirovecii pneumonia in kidney transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 2011;13(6):551-8.

118. Canet E, Osman D, Lambert J, Guitton C, Heng A-E, Argaud L, et al. Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Critical Care*. 2011;15(2).
119. Martin SI, Fishman JA. Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(s4):272-9.
120. Singh NM, Husain S. Aspergillosis in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(s4):228-41.
121. Tolckoff-Rubin NE, Rubin RH. Opportunistic fungal and bacterial infection in the renal transplant recipient. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1992;2(12 Suppl):9.
122. Abbott KC, Hypolite I, Poropatich RK, Hshieh P, Cruess D, Hawkes CA, et al. Hospitalizations for fungal infections after renal transplantation in the United States. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2001;3(4):203-11.
123. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(10):1417-727.
124. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(3):464-71. Epub 2010/02/04.
125. 2012 Comparative Price Report. Variation in Medical and Hospital Prices by Country . International Federation of Health Plans; 2013 [cited 2013 March 26]; Available from: Available at <http://www.ifhp.com/>.
126. Gheorghian A, Schnitzler MA, Axelrod DA, Kalsekar A, L'italien G, Lentine KL. The Implications of Acute Rejection and Reduced Allograft Function on Health Care Expenditures in Contemporary US Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2012;94(3):241.
127. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-60.
128. Reischig T, Jindra P, Mares J, Cechura M, Svecova M, Hes O, et al. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 2005;79(3):317-24. Epub 2005/02/09.
129. Pavlopoulou ID, Syriopoulou VP, Chelioti H, Daikos GL, Stamatiades D, Kostakis A, et al. A comparative randomised study of valacyclovir vs. oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005;11(9):736-43.
130. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(4):611-20. Epub 2004/03/17.
131. Reischig T. Cytomegalovirus-associated renal allograft rejection: new challenges for antiviral preventive strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(8):903-10. Epub 2010/08/11.
132. Nickel P, Bestard O, Volk HD, Reinke P. Diagnostic value of T-cell monitoring assays in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(4):426-31. Epub 2009/05/07.

133. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med.* 2005;143(12):870-80. Epub 2005/12/21.
134. Heagy W, Crumpacker C, Lopez PA, Finberg RW. Inhibition of immune functions by antiviral drugs. *J Clin Invest.* 1991;87(6):1916-24. Epub 1991/06/01.
135. Binggeli S, Egli A, Schaub S, Binet I, Mayr M, Steiger J, et al. Polyomavirus BK-specific cellular immune response to VP1 and large T-antigen in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2007;7(5):1131-9. Epub 2007/03/16.
136. Bestard O, Lucia M, Crespo E, Van Liempt B, Palacio D, Melilli E, et al. Pretransplant immediately early-1-specific T cell responses provide protection for CMV infection after kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2013;13(7):1793-805.
137. Kalil AC, Freifeld AG, Lyden ER, Stoner JA. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients: an evidence-based reassessment of safety and efficacy. *PLoS One.* 2009;4(5):e5512. Epub 2009/05/14.
138. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(19):1462-70. Epub 1999/05/13.
139. Leone F, Akl A, Giral M, Dantal J, Blancho G, Souillou JP, et al. Six months anti-viral prophylaxis significantly decreased cytomegalovirus disease compared with no anti-viral prophylaxis following renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation.* 2010;23(9):897-906.
140. Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO. Impact of cytomegalovirus disease in D+/R- kidney transplant patients receiving 6 months low-dose valganciclovir prophylaxis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2011;11(9):1936-42.
141. Legendre CM, Norman DJ, Keating MR, Maclaine GD, Grant DM. Valaciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in renal transplantation: an economic evaluation. *Transplantation.* 2000;70(10):1463-8.
142. Tilden DP, Chapman J, Davey PJ, Solly ML, Crowley S. A decision-analytic economic evaluation of valaciclovir prophylaxis for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in renal transplantation. *Clinical transplantation.* 2004;18(3):312-20.
143. Adrian G, Mark AS, David AA, Anupama K, Gilbert Li, Krista LL. The Implications of Acute Rejection and Reduced Allograft Function on Health Care Expenditures in Contemporary US Kidney Transplantation. *Transplantation Journal.* 2012;94.

4 Přílohy

4.1 Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval zejména svému školiteli Doc. MUDr. Tomáši Reischigovi, PhD. za odborné vedení a za podporu a pomoc, kterých se mi dostávalo jak v průběhu vlastního studia, tak při publikační činnosti a při psaní dizertační práce. Mé díky patří i dalším kolegům z úseku nefrologie I. Interní kliniky FN v Plzni a LFP UK a ze spolupracujících oddělení, jejichž každodenní práce umožnila realizovat klinický výzkum v dané šíři. Poděkování patří v neposlední řadě i prof. MUDr. Martinu Matějovičovi, PhD. za vytvoření podmínek a zázemí potřebných ke studiu a realizaci vědeckovýzkumné činnosti.

4.2 Identifikační záznam

Kačer Martin. Infekční komplikace po transplantaci ledvin (Infectious complications after kidney transplantation). Plzeň, 2016. 51 stran, 4 přílohy.

Dizertační práce. Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, 1. Interní klinika FN Plzeň.
Školitel: Doc. MUDr. Tomáš Reischig, PhD.

4.3 Seznam publikací autora

Bernat I, Pešek J, Koza J, Šmíd M, Brůhová M, Štěrbáková G, Štěpánková L, Kačer M, Doškář P, Rokyta R. Srovnání nízké a standardní dávky nefrakcionovaného heparinu u transradiálních diagnostických srdečních katetrizací. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2009; 9 (3):130-134.

Bernat I, Bertrand OF, Rokyta R, Kacer M, Pesek J, Koza J, Smid M, Bruhova H, Sterbakova G, Stepankova L, Costerousse O. Efficacy and safety of transient ulnar artery compression to recanalize acute radial artery occlusion after transradial catheterization. *American journal of cardiology*. 2011;107(11):1698-701. **IF 3,368**.

Kačer M, Mareš J. Komplikovaná kanylace centrální žíly. *Postgraduální nefrologie*. 2013; 11 (4):63-64.

Reischig T, Kacer M. The efficacy and cost-effectiveness of valacyclovir in cytomegalovirus prevention in solid organ transplantation. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2014;14(6):771-9. **IF 1,669**.

Reischig T, Kacer M, Jindra P, Hes O, Lysak D, Bouda M. Randomized trial of valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(2):294-304. **IF 4,613**.

Kacer M, Kielberger L, Bouda M, Reischig T. Valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus: an economic perspective. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2015;17(3):334-41. **IF 2,064**.

Kačer M, Reischig T. Proč je basiliximab doporučován jako indukční preparát první linie? In: I. R, editor. *Budoucnost farmakoterapie v nefrologii*. Praha: Mladá fronta; 2015. p. 250-9.