

Zakażenia w transplantologii

Magdalena Durlik

**Klinika Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i
Chorób Wewnętrznych WUM**

Immunosupresja a zakażenia

- **Celem immunosupresji farmakologicznej jest zahamowanie lub zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej, komórkowej i humoralnej w celu hamowania procesu odrzucania przeszczepu**
- **Nieselektywne oddziaływanie na układ immunologiczny hamuje nie tylko odpowiedź na alloantygeny przeszczepu ale także na antygeny drobnoustrojów**
 - **Infekcje**
- **Rozwój zakażeń po transplantacji**
 - **Czynniki epidemiologiczne -ekspozycja na potencjalne patogeny (środowisko, populacja, patogen endogeny)**
 - **Podatność chorego na zakażenie- stan upośledzonej odpowiedzi immunologicznej**

Czynniki obniżonej odporności po transplantacji

Table 2: Factors contributing to the “net state of immunosuppression”

- Immunosuppressive Therapy: Type, Temporal Sequence, and Intensity
 - Prior therapies (Chemotherapy or Antimicrobials)
 - Mucocutaneous Barrier Integrity (catheters, lines, drains)
 - Neutropenia, Lymphopenia, Hypogammaglobulinemia (often drug-induced)
 - Technical complications (graft injury, fluid collections, wounds)
 - Underlying immune defects (e.g. Genetic polymorphisms, autoimmune disease)
 - Metabolic conditions: uremia, malnutrition, diabetes, alcoholism/cirrhosis, advanced age
 - Viral infection (e.g., herpesviruses, hepatitis B and C, HIV, RSV, influenza)
-

Table 3: Common associations of immunosuppression and infectious syndromes

- Antilymphocyte globulins (lytic depletion)
 - T-lymphocytes: Activation of latent viruses, fever, cytokines
 - B-lymphocytes: encapsulated bacteria
 - Plasmapheresis: Encapsulated bacteria, line infections
 - Co-stimulatory blockade: Unknown; possible increased risk for EBV/PTLD
 - Corticosteroids: Bacteria, fungi (PCP), hepatitis B, wound healing
 - Azathioprine: Neutropenia, possibly papillomavirus
 - Mycophenolate mofetil: Early bacterial infection, B-cells, late CMV
 - Calcineurin inhibitors: enhanced herpesviral replication, gingival infection, intracellular pathogens
 - mTOR inhibitors: Poor wound healing, excess infections in combination with other agents, idiosyncratic interstitial pneumonitis
-

Cellular Immunobiology and Molecular Mechanisms in Alloimmunity – Pathways of Immunosuppression

Eva Schrezenmeier, MD,^{1,2} Thomas Dörner, MD,^{3,4} Fabian Halleck, MD,¹ and Klemens Budde, MD¹

Działanie leków IS na komórki odpowiedzi immunologicznej

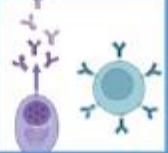
	T cell 	B cell/ Plasma cell 	NK cell 	Monocyte Macrophage DC 
MPA	-inhibits T cell proliferation	-strong inhibition of plasma cell differentiation	-inhibits <i>ex vivo</i> NK cell functionality	-does not strongly affect monocyte function -inhibits DC maturation
CNI	-inhibits IL-2 signaling and TCR signaling	-likely inhibits BCR signaling	-inhibits NK cell degranulation and IFN- γ production	-limited effect on monocytes -CNI do not affect DC development
Belatacept	-competitive inhibition of the interaction between CD28 on T cells and CD80/86 on APC	-modulates B cell function directly and at the level of B cell- T follicular helper interaction -reduces plasmablast differentiation	-might also inhibit NK cell activation since CD86 is described as an activating receptor on NK cells	-
GC	-interferes with T cell activation at various levels (TCR activation, differentiation, polarization)	- impair upstream BCR signaling - moderate on antibody production	-reduce proliferation and ability to lyse cells	-inhibit the transcription of many pro-inflammatory cytokines
mTOR inhibitor	-inhibits T cell differentiation -favour Treg induction	-no inhibition of antibody formation <i>in vivo</i>	-little inhibitory efficacy regarding receptor modulation and cytokine production	-induction of autophagy facilitates the presentation of endogenous proteins on MHC classes I and II molecules in DC

FIGURE 1. Overview of major effects of current maintenance immunosuppressants on different immune cells. APC, antigen-presenting cell; BCR, B cell receptor; CNI, calcineurin inhibitor; DC, dendritic cell; GC, glucocorticoid; IL, interleukin; MHC, major histocompatibility complex; MPA, mycophenolic acid; mTOR, mechanistic target of rapamycin; NK, natural killer; TCR, T cell receptor.

**Transplantation ■
January 2024 ■
Volume 108 ■
Number 1**

Spektrum zakażeń u leczonych immunosupresyjnie

Table 1: Epidemiologic exposures relevant to transplantation¹

- Virus
 - Herpes group (CMV, EBV, HHV6, 7, 8, HSV, VZV)
 - Hepatitis viruses (HAV, HBV, HCV, HEV)
 - Retroviruses (HIV, HTLV-1 and 2)
 - Others: West Nile (WNV), Chikungunya, Zika, Dengue, lymphocytic choriomeningitis virus, rabies
- Bacteria
 - Gram-positive and gram-negative bacteria (*Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp., Enterobacteriaceae, antimicrobial-resistant organisms), *Legionella* spp.
 - Mycobacteria (Tuberculosis and nontuberculous)
 - *Nocardia* spp.
- Fungus
 - *Candida* spp.
 - *Aspergillus* spp.
 - *Cryptococcus* spp.
 - Geographic fungi (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides* species)
 - Opportunistic molds (*Scedosporium*, Agents of Mucormycosis, Phaeohyphomycoses)
- Parasites
 - *Toxoplasma gondii*
 - *Trypanosoma cruzi*
 - *Strongyloides stercoralis*
 - *Leishmania* spp.
 - *Balamuthia* spp.

Zakażenia oportunistyczne

- Zakażenia oportunistyczne, czyli drobnoustrojami powszechnymi w środowisku, ale chorobotwórczymi tylko dla osób z obniżoną odpornością lub patogenami, które u osób immunokompetentnych wywołują łagodne infekcje, a u biorców – inwazyjne choroby o ciężkim przebiegu
- Często patogeny endogenne
- Rozwój zakażenia zależy od stopnia upośledzenia odpowiedzi immunologicznej
- Zakażenia oportunistyczne występują u 25% biorców
- Najczęściej w ciągu 6-12 miesięcy po transplantacji (wysoka immunosupresja)
- Profilaktyka anty-CMV i anty- Pnemocystis zmniejszyła częstość występowania tych zakażeń w pierwszym roku po Tx
- Opisywany jest wzrost częstości występowania zakażeń oportunistycznych >12 miesięcy po Tx (starszy biorca, ECD dawca)

Zakażenia oportunistyczne

- wirusowe
 - Cytomegalia, HSV, VZV, HHV8
 - Norowirus, adenowirus
 - Polyoma BK, JC wirus
 - HBV, HEV
- bakteryjne
 - Legionella
 - Nocardia spp.
 - Mycobakterie
- pierwotniakowe
 - Toksoplazmoza
 - Kryptosporidioza
- grzybicze
 - Kandydoza
 - Kryptokokoza
 - *Pneumocysti jiroveci*
 - Aspergilloza
 - Mukormykoza

Śmiertelność z powodu zakażeń maleje

Secular Trends in Infection-related Mortality after Kidney Transplantation

CJASN
Clinical Journal of American Society of Nephrology

Methods and Cohort



Primary kidney transplant recipients between 1990-2012
N=3,249



Outcomes



Infectious mortality rate
by era of transplantation
per 1,000 patient years

1990's



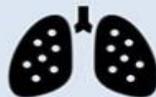
9.1

2000's



4.6

Causes of infection-related deaths



>80%

Common bacterial pathogens



5%

Opportunistic pathogens

Timing of infection-related deaths



11%

occurred in 1st year post-transplant

Conclusions The risk of death due to infectious causes after kidney transplantation dropped by half since the 1990s. Most infectious deaths occurred late after transplantation.

Susanna Kinnunen, Pauli Karhapää, Auni Juutilainen, Patrik Finne, and Ilkka Helanterä. Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. doi: 10.2215/CJN.11511017.

Zakażenia oportunistyczne –epidemiologia (Francja)

Beyond the First Year: epidemiology and management of late-onset opportunistic infections after kidney transplantation

BACKGROUND

Late opportunistic infections (OI) after kidney transplantation (KT) are poorly described and not targeted by current prophylactic guidelines.

METHODS

Single centre retrospective cohort study, 2008-2018.

First OI only. 3 groups:

Late OI
>1 yr post-KT
N=120 (64.9%)

Early OI
<1 yr post-KT
N=65 (35.1%)

Control (no OI)
alive and functioning
allograft >1 yr post-KT
N=724

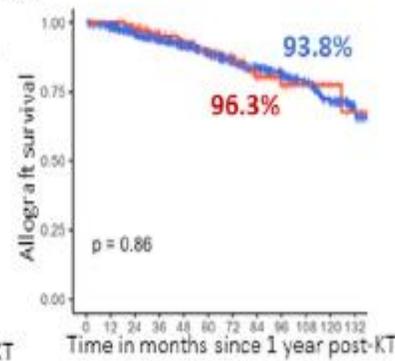
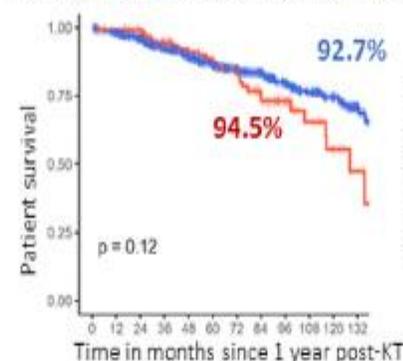
Primary endpoint: description of late OI after KT.
Secondary endpoints: late OI risk factors, impact on patient and allograft survival.

RESULTS

	Late OI 37.5 (21.5-65.5) months post-KT	Early OI 4.4 (1.5-8.4) months post-KT	
Herpesvirus (HSV/VZV/CMV)	49/83 (59%)	15/38 (39.5%)	p=0.07
Zoster	36/83 (43.4%)	10/38 (26.3%)	-
Pneumocystosis	12/25 (48%)	0/18	p=0.002
Invasive aspergillosis	3/25 (12%)	10/18 (55.6%)	p=0.01

Younger age at KT is independently associated with late OI compared to early OI (p=0.006).

No impact of late OI vs. control group:



Age
only independent factor
associated with mortality
(HR 1.06 [95% CI 1.03-1.08]
p <.001)

Late-onset OI mostly include Herpesvirus and pneumocystosis. While they do not negatively impact patient and allograft survival, they may be targeted by prophylactic strategies.

TABLE 1 | Description of late opportunistic infections and comparison to early opportunistic infections.

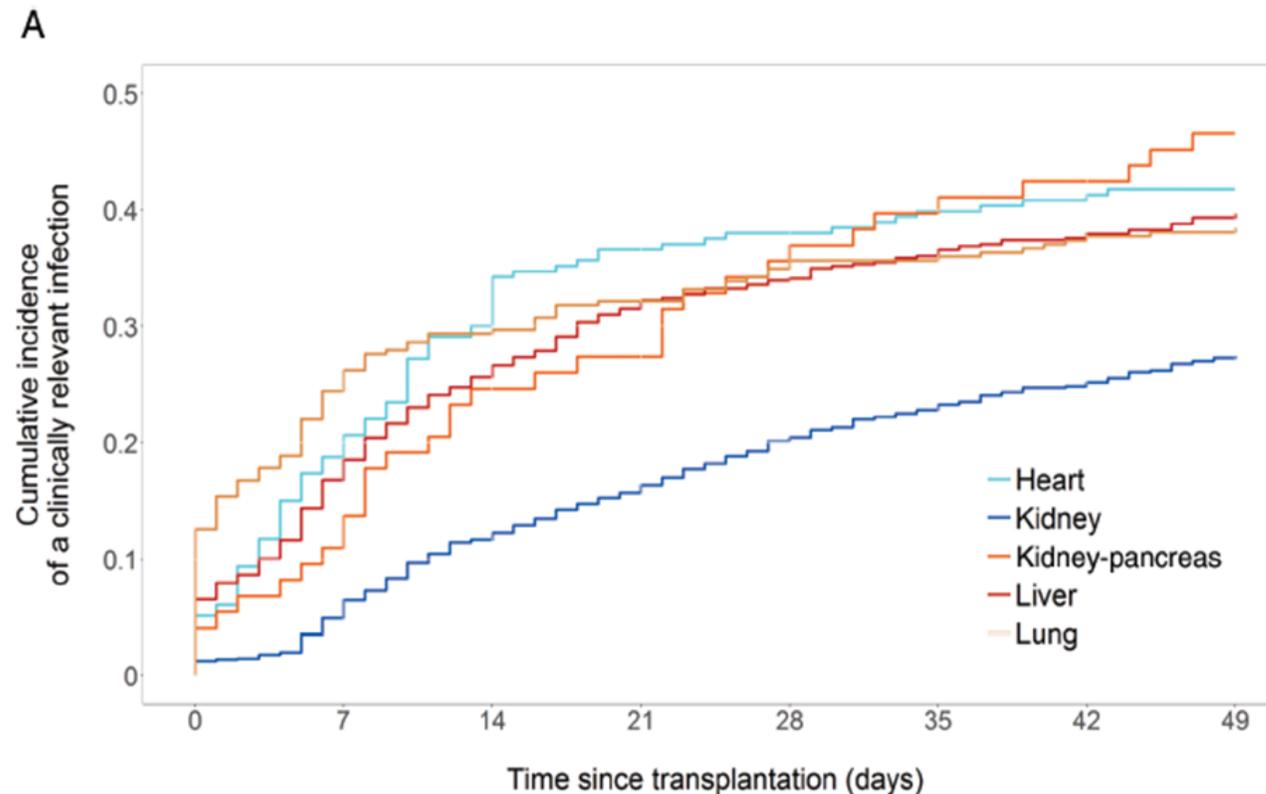
	Total N = 185	Late opportunistic infection N = 120	Early opportunistic infection N = 65
Type of infection			
Viral, N (%)	121 (65.4)	83 (69.2)	38 (58.5)
Fungal, N (%)	43 (23.2)	25 (20.8)	18 (27.7)
Bacterial, N (%)	11 (5.9)	5 (4.2)	6 (9.2)
Parasitic, N (%)	10 (5.4)	7 (5.8)	3 (4.6)
Viral infections	N = 121	N = 83	N = 38
Herpesviridae (CMV/HSV/VZV)	64 (52.9)	49 (59.0)	15 (39.5)
Herpes zoster	46 (38.0)	36 (43.4)	10 (26.3)
CMV disease	15 (12.4)	11 (13.3)	4 (10.5)
BK virus nephropathy	27 (22.3)	15 (18.1)	12 (31.6)
Norovirus/adenovirus	12 (9.9)	7 (8.4)	5 (13.2)
HBV/HEV	7 (5.8)	6 (7.2)	1 (2.6)
HHV8	11 (9.1)	6 (7.2)	5 (13.2)
Fungal infections	N = 43	N = 25	N = 18
<i>Aspergillus</i> spp.	13 (30.2)	3 (12.0)	10 (55.6)
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia	12 (27.9)	12 (48.0)	0 (0.0)
<i>Candida</i> spp.	11 (25.6)	7 (28.0)	4 (22.2)
Cryptococcosis	6 (14.0)	2 (8.0)	4 (22.2)
Mucormycosis	1 (2.3)	1 (4.0)	0 (0.0)
Bacterial infections	N = 11	N = 5	N = 6
<i>Legionella</i>	5 (45.5)	3 (60.0)	2 (33.3)
<i>Nocardia</i> spp.	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (33.3)
Tuberculosis	3 (27.3)	1 (20.0)	2 (33.3)
Non-tuberculous mycobacteria	1 (9.1)	1 (20.0)	0 (0.0)
Parasitic infections	N = 10	N = 7	N = 3
Microsporidiosis	2 (20.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
Cryptosporidiosis	5 (50.0)	3 (42.8)	2 (66.7)
Toxoplasmosis	3 (30.0)	2 (28.6)	1 (33.3)

Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study



Christian van Delden,¹ Susanne Stampf,² Hans H. Hirsch,^{3,4} Oriol Manuel,⁵ Pascal Meylan,⁶ Alexia Cusini,⁷ Cédric Hirzel,⁷ Nina Khanna,^{4,8} Maja Weisser,⁴ Christian Garzoni,^{7,8} Katja Boggian,⁹ Christoph Berger,¹⁰ David Nadal,¹⁰ Michael Koller,² Ramon Saccilotto,² and Nicolas J. Mueller¹¹; for the Swiss Transplant Cohort Study^a

Infections After SOT • **cid 2020:71 (1 October)** • e159



Zakażenia w transplantologii

- **Szybka inwazja narządów i tkanek, zmiany rozsiane**
- **Szybkie uogólnienie się infekcji- posocznica**
- **Przejście zakażeń w stan przewlekły**
- **Występowanie nadakażeń lub nawrotów**
- **Często mieszana infekcja: bakterie+ grzyby+ wirusy**

Zakażenia w transplantologii

Konieczne:

- **szybka diagnostyka**
- **natychmiastowe leczenie, początkowo empiryczne**
- **profilaktyka**
 - **Farmakologiczna- najczęściej stosowana ale narastająca oporność drobnoustrojów**
 - **Immunizacja bierna- ludzkie immunoglobuliny (anty-HBs, anty-CMV, anty-VZV)- wysokie koszty**
 - **Immunizacja czynna- szczepienia**

< 1 miesiąca po transplantacji	2-6 miesiąc po transplantacji	>6 miesiąca po transplantacji
zakażenia wewnątrzszpitalne, przeniesione z narządem dawcy, pochodzące od biorcy	Reaktywacja zakażeń latentnych, zakażenia oportunistyczne	zakażenia jak w populacji ogólnej
Gram-dodatnie w tym <i>MRSA</i> , <i>VRE</i> zakażenia pola operacyjnego, zakażenia krwiopochodne wskutek kolonizacji <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Herpes simplex virus</i>	<i>CMV</i> , <i>HHV-6</i> , <i>EBV</i> , <i>HVC</i> , <i>HVB</i> , <i>HIV</i> , <i>Aspergillus</i> <i>Pneumocystis ijroveci</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	pozaszpitalne bakteryjne zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego, <i>nocardia</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Aspergillus</i> <i>Wirus JC, BK</i> <i>HBV, HCV, HPV</i>

Wczesne infekcje po transplantacji

Pierwszy miesiąc po przeszczepieniu- powikłania chirurgiczne

Najczęściej zakażenia bakteryjne (rana, pole operacyjne),współistnienie zakażenia Candida

- Zapalenia płuc, zakażenia układu moczowego, posocznica
- Zakażenia związane z obecnością drenów, cewników
- Zakażenia typowe dla oddziałów intensywnej opieki - *C.difficile*, *Enterococci* oporne na vankomycynę (VRE)
- Zakażenia przeszczepionego narządu
- Zakażenia obecne u biorcy przed przeszczepieniem
- Zakażenie wirusem opryszczki (HSV)-reaktywacja

Późne infekcje po transplantacji

Od drugiego do 6 miesiąca po przeszczepieniu

- Zakażenia wirusowe CMV, HHV 6, EBV, HCV, HBV, HIV
- Zakażenia oportunistyczne: Pneumocystis, Candida, Listeria, Aspergillus, Nocardia, Toxoplasma gondii, Legionella

• Powyżej 6 miesięcy po przeszczepieniu

- Mała immunosupresja podstawowa, infekcje takie jak w ogólnej populacji - zakażenia wirusowe dróg oddechowych, grypa, paragrypa, RSV, z um (80%)
- Ryzyko infekcji oportunistycznych: częste epizody ostrego odrzucania lub odrzucanie przewlekłe i zwiększona immunosupresja podstawowa (10%)
- Przewlekłe zakażenia wirusowe HBV, HCV, EBV, HPV → uszkodzenie narządu, nowotwór (10%)

Zakażenia wirusowe u biorców przeszczepów narządowych

- **Wirusy Herpes: HSV 1, 2, VZV, CMV, EBV, HHV 6, HHV 7, HHV 8**
- **Wirusy zapalenia wątroby: A, B, C,**
- **Enterowirusy: Coxackie, Adenowirusy, Rotawirusy**
- **Wirusy oddechowe: grypy, paragrypy, RSV**
- **Retrowirusy: HIV, HTLV 1, HTLV 2**
- **Papowavirusy: brodawczaka ludzkiego HPV, Polyoma JC, BK**
- **Parvovirusy: B 19**
- **Coronawirusy- Sars-CoV-2**
- **Badanie dawcy w kierunku: HIV, HBV, HCV, CMV, EBV, SARS-CoV-2**

The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

Camille N. Kotton, MD,¹ Deepali Kumar, MD,² Oriol Manuel, MD,³ Sunwen Chou, MD,⁴ Randall T. Hayden, MD,⁵ Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,⁶ Anders Asberg, PhD,⁷ Helio Tedesco-Silva, MD,⁸ and Atul Humar, MD²; on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group*

Transplantation. 2025 Apr 9.

Received: 2 February 2019 | Accepted: 11 February 2019

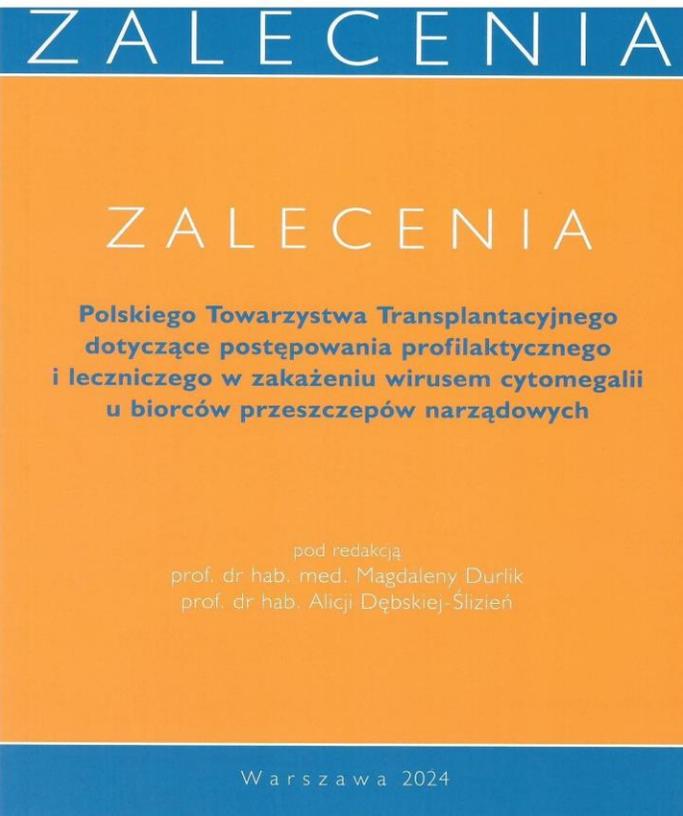
DOI: 10.1111/ctr.13512

SPECIAL ISSUE-TRANSPLANT INFECTIOUS DISEASES

WILEY  Clinical TRANSPLANTATION
The Journal of Clinical and Translational Research

Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—
Guidelines of the American Society of Transplantation
Infectious Diseases Community of Practice

Raymund R. Razonable¹ | Atul Humar^{2,3}



Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV)
Infection and Disease in Transplant Patients Including
Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials:
2024 Update From the Transplant Associated Virus
Infections Forum **Clinical Infectious Diseases®**
2024;79(3):787–94

Per Ljungman,^{1,2} Roy F. Chemaly,³ Fareed Khawaya,³ Sophie Alain,⁴ Robin Avery,⁵ Cyrus Badshah,⁶ Michael Boeckh,^{7,8} Martha Fournier,⁹ Aimee Hodowanec,¹⁰ Takashi Komatsu,¹⁰ Ajit P. Limaye,¹¹ Oriol Manuel,¹² Yoichiro Natori,¹³ David Navarro,^{14,15} Andreas Piskis,¹⁰ Raymund R. Razonable,^{16,17} Gabriel Westman,^{18,19} Veronica Miller,²⁰ Paul D. Griffiths,²¹ and Camille N. Kotton²²; for the CMV Definitions Working Group of the Transplant Associated Virus Infections Forum

Zakażenia wirusowe u biorców przeszczepu

- **Wpływ bezpośredni - typowa dla danego wirusa jednostka chorobowa**
- **Wpływ pośredni**
 - **Efekt immunosupresyjny-zakażenia oportunistyczne**
 - **Udział w onkogenezie**
 - **EBV - chłoniak Burkitta, rak nosogardzieli, PTLD**
 - **HBV, HCV - rak wątrobowokomórkowy HCC**
 - **HTLV 1- białaczka z komórek T**
 - **HPV - rak szyjki macicy, raki anogenitalne, skóry, pęcherza moczowego**
 - **HHV 8 - mięsak Kaposiego**
 - **Uszkodzenie alloprzeszczepu, proces odrzucania**

Wirus Cytomegalii

- **Wirus CMV (HHV5) należy do rodziny Herpesviridae, podrodziny betaherpesvirinae. Pierwotne zakażenie w dzieciństwie, w formie latentnej wirus pozostaje w wielu komórkach: monocytach, makrofagach, neutrofilach, fibroblastach, komórkach nerwowych, nabłonkowych i śródbłonkowych**
- **Około 80% dorosłych wykazuje przeciwciała przeciw CMV w klasie IgG (seropozytywność)**
- **Najważniejszy patogen infekcyjny u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych- ujemny wpływ na przeżycie pacjentów i przeszczepów**
- **Wywiera efekty bezpośrednie- zespół lub choroba CMV**
- **Efekty pośrednie**
- **Profilaktyka i leczenie zmieniły naturalny przebieg choroby CMV u biorców przeszczepów- nowe wyzwanie- późna infekcja CMV**

Częstość choroby CMV u biorców narządów unaczynionych

Progress and Challenges in the Prevention, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Transplantation

TABLE 1 Incidence of CMV disease in SOT patients in clinical trials with current preventative strategies

Type of transplant (references)	D ⁺ R ⁻			R ⁺		
	Incidence range among studies (%)	Weighted avg incidence (%) (no. of patients with CMV disease/total no. of patients)	Follow-up period	Incidence range among studies (%)	Weighted avg incidence (%) (no. of patients with CMV disease/total no. of patients)	Follow-up period
Kidney (23, 137, 269–273)	0–50	25 (183/739)	24 wks–1,236 days ^a	2–15	7 (42/603)	3 mos–3 yrs
Liver (106, 150)	8–40	13 (13/258)	6–12 mos	0–4	3 (1/39)	12 mos
Lung (274, 275)	10–33	15 (4/26)	3–3.9 ^b yr	7–19 ^c	17 (25/150)	3–3.9 ^b yrs
Heart (86, 276, 277)	0–25	10 (2/20)	6 mos	0–14	6 (7/127)	6–12 mos

^aMedian.

^bMean.

^cIncludes CMV disease events/patients.

Śmiertelność z powodu choroby CMV u SOT około 6%

Diagnostyka i monitorowanie zakażenia CMV

- **Genom wirusa (CMV DNA): ilościowy PCR we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym i innym materiale tkankowym. Od 2010 roku dostępny jest standard WHO (5×10^6 UI/ml), powinien on być używany do kalibracji testów laboratoryjnych i komercyjnych. Test dyskryminujący aktywne zakażenie od latencji nie istnieje, laboratoria powinny opracowywać własne strategie (*cutt off*).**
- **Antygenemia pp 65 w leukocytach krwi obwodowej: metoda fluoroscencyjna, półilościowa. Czułość testu dla choroby CMV - 100%, dla bezobjawowego zakażenia - 60-70%. W postaciach narządowych lub neutropenii ($<1000/\text{mm}^3$) wyniki mogą być fałszywie ujemne.**
- **Preferowaną metodą przez zespół Ekspertów TTS jest ilościowe oznaczanie CMV DNA, najlepiej z kalibracją według standardu WHO**

Zakażenie CMV

- Źródłem zakażenia wirusem CMV u biorcy może być przeszczepiony narząd lub produkty krwi zawierające leukocyty z latentnym wirusem
- Najczęściej ma miejsce reaktywacja utajonego CMV biorcy lub superinfekcja szczepem dawcy.
- Przez zakażenie CMV rozumiemy replikację wirusa, uwalnianie jego cząstek i wytwarzanie odpowiedzi immunologicznej na antygeny wirusa
- Pierwotna infekcja CMV u biorcy przeszczepu to zakażenie seronegatywnego biorcy wirusem cytomegalii nabytym od seropozytywnego dawcy
- Wtórna infekcja CMV - to reaktywacja CMV u seropozytywnego biorcy lub nadkażenie innym szczepem CMV (np. od dawcy) u seropozytywnego biorcy.

Rozpoznanie

- **Zakażenie CMV**
 - Replikacja wirusa- obecność materiału genetycznego CMV, detekcja białek wirusa lub jego izolacja w płynach ustrojowych lub tkance pochodzących od chorego.
- **Choroba CMV**
 - Objawy kliniczne w postaci zespołu CMV lub zmian narządowych
 - Zespół CMV- replikacja + objawy kliniczne (gorączka, bóle mięśni, leukopenia, trombocytopenia)
 - Postać narządowa- replikacja + obecność w obrazie hist-pat zakażonych komórek (wskazane immunohistochemia lub hybrydyzacja in situ). W postaci jelitowej wiremia może być negatywna, w postaci płucnej wynik BAL mało wiarygodny.

Czynniki ryzyka choroby CMV

- Stan serologiczny D/R → D+/R-
- Ładunek wirusa
- Wirulencja (szczep)
- Intensywność immunosupresji
- Zastosowanie leków deplecyjnych (ATG, alemtuzumab)
- Niezgodność HLA DR
- Wiek biorcy
- Profilaktyka anty-CMV
- Towarzyszące infekcje (uwalnianie TNF)

Efekty bezpośrednie CMV

- **Zespół cytomegaliczny- najczęstsza kliniczna manifestacja**
- **Inwazja narządowa**
 - Przewód pokarmowy- **najczęstsza postać narządowa**
 - Zajęcie przeszczepionego narządu
 - Zapalenie wątroby
 - Zapalenie płuc
 - Zapalenie trzustki
 - Zapalenie mięśnia sercowego
 - Zajęcie CUN
 - Zapalenie siatkówki
- **Postać wielonarządowa**
- **Śmiertelność**

Efekty pośrednie CMV

- Ostre odrzucanie przeszczepu
- Przewlekłe uszkodzenie przeszczepu
 - BOS (*bronchiolitis obliterans*)
 - Waskulopatia przeszczepionego serca
 - Włóknienie cewkowo-śródmiąższowe nerki przeszczepionej
 - *Vanishing bile duct syndrome*
- Zakażenia oportunistyczne i inne
 - Grzybicze
 - Bakteryjne
 - Nawrót HCV w przeszczepionej wątrobie
 - Wirusowe- Herpes (HHV 6, HHV7)
 - PTLD związane z EBV
- Cukrzyca potransplantacyjna
- Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe (dysfunkcja śródbłonna)
- Starzenie się układu immunologicznego

Efekty pośrednie rozwijają się przy niskiej wiremii

Postępowanie w zakażeniu CMV

- **Zapobieganie zakażeniu CMV**
 - Profilaktyka uniwersalna
 - Leczenie bezobjawowego zakażenia CMV (wyprzedzające)
- **Leczenie objawowego zakażenia/choroby CMV**
- **Postępowanie w przypadku oporności CMV na stosowane leczenie**

Środki przeciwwirusowe stosowane w infekcji CMV

- gancyklowir - analog nukleozydowy, hamuje **wirusową polimerazę DNA (UL54)**, hamuje replikację wszystkich wirusów grupy Herpes: CMV, EBV, HSV, VZV, HHV6, HHV7. Dostępny jest jedynie w postaci dożylniej,
- walgancyklowir - postać tylko doustna. Prekursor gancyklowiru, ulega hydrolizie do gancyklowiru, hamuje **wirusową polimerazę DNA (UL54)**.
- foscarnet (iv) – analog pirofosforanowy **hamuje polimerazę DNA wirusa**, stosowany w leczeniu CMV przy przeciwwskazaniach lub braku skuteczności gancyklowiru, cechuje się dużą nefrotoksycznością i neurotoksycznością;
- cidofovir – analog nukleotydu, **hamuje **wirusową polimerazę****, może być stosowany w leczeniu CMV ale doświadczenie kliniczne jest niewielkie, głównie u chorych z AIDS. Wady to nefrotoksyczność, zalety - szerokie spektrum przeciwwirusowe i długi okres półtrwania. Lek jest podawany raz na 1-2 tygodnie;
- **maribawir- inhibitor kinazy białkowej (UL97)**
- **letermowir- inhibitor terminazy (UL 56)**

Leczenie choroby CMV

- Lek pierwszego wyboru- gancyklowir/walgancyklowir
- Dawka gancyklowiru - 5 mg/kg mc iv 2x dobę
- Dawka walgancyklowiru (łagodne postaci) 900 mg 2x dobę
- Leczyć do ustąpienia objawów klinicznych, czas leczenia nie powinien być krótszy niż 2 tygodnie
- Monitorować ilościowo replikację (CMV DNA ilościowy lub pp65) raz w tygodniu i leczyć do CMV DNAemii poniżej progu wykrywalności testu.
- W ciężkich postaciach choroby CMV lub w głębokiej hipogammaglobulinemii (IgG <400 mg/dL) dołączyć ludzką hiperimmunoglobulinę anti-CMV lub IVIG, zwłaszcza u biorców narządów klatki piersiowej
- W leukopenii unikać redukcji dawki GCV → zmniejszyć MMF, MPS, Aza, mTOR, sulfometoxazol/trimetoprim
- Neutropenia <1000 mm³ → czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF)
- W leukopenii/trombocytopenii nie obawiać się włączenia terapii GCV (supresja szpiku przez CMV) hamowanie replikacji CMV → poprawa parametrów hematologicznych

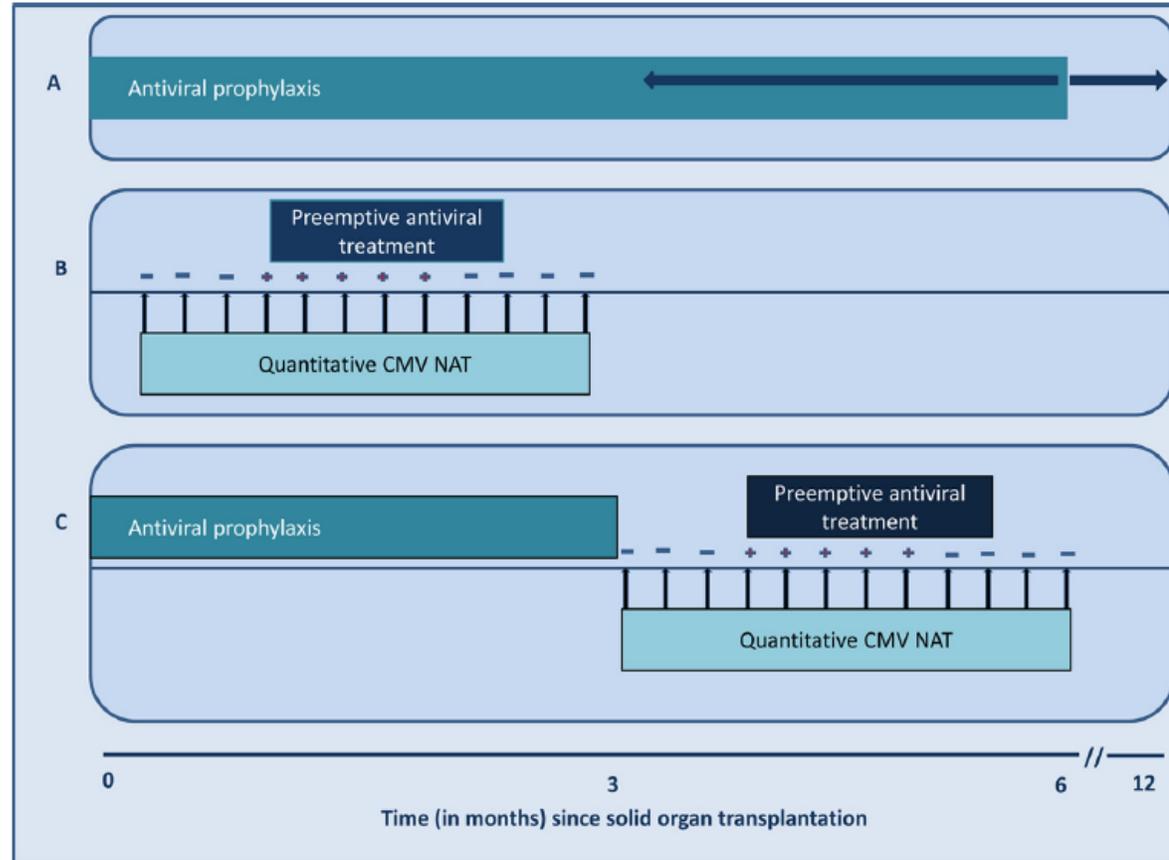
Leczenie choroby CMV

- **Powolna odpowiedź na GCV- zwiększyć dawki leku 7.5 mg-10 mg/kg mc iv dwa razy na dobę (praktykowane)**
- **Profilaktyka wtórna po zakończeniu leczenia nie jest rutynowo zalecana**
- **Dostosowanie dawki GCV, VGCV do czynności nerek**
- **Redukcja immunosupresji w zależności od ciężkości przebiegu, wielkości wiremii, wystąpienia leukopenii, oporności na terapię**
- **Terapia zakażeń bakteryjnych i grzybiczych**
- **Nawrót choroby CMV (20%-30%)-leczenie, jak pierwszego epizodu**
 - **Czynniki ryzyka nawrotu: pierwotna infekcja, wysoki wyjściowy ładunek wirusa, powolny klirens wiremii, postać wielonarządowa, leczenie odrzucania podczas terapii choroby CMV**

Postępowanie w oporności

- Zalecamy, aby badanie genotypowe CMV było stosowane w celu diagnozowania lekooporności po przedłużonej ekspozycji na leki przeciwwirusowe (minimum 4 tyg.) i suboptymalnej reakcji na ładunek wirusowy po minimum 2 tyg. optymalnie dawkowanego leków przeciwwirusowych.
- Zalecamy, aby genotypowanie oporności było wykonywane na próbkach z ładunkiem wirusowym $>3 \log_{10}$ IU/ml (1000 IU/ml) w celu zwiększenia niezawodności odczytów mutacji.
- Zalecamy maribawir (dostępny w Polsce w programie SMPT) jako główną alternatywną terapię w przypadkach oporności na gancyklowir lub foskarnet.
- Sugerujemy foskarnet jako terapię początkową w przypadkach z wysokim ładunkiem wirusowym i podejrzeniem lub potwierdzeniem oporności na gancyklowir. Wyższa bariera genetyczna dla oporności na lek równoważy wyższą częstość występowania toksyczności.
- Chociaż nie można określić konkretnego progu wysokiego miana wirusa, wielu ekspertów zasugerowało, że miano wirusa $\geq 4,7 \log_{10}$ IU/ml (50 000 IU/ml) w osoczu może być przydatne przy podejmowaniu decyzji klinicznych (np. przy wyborze foskarnetu), zwłaszcza u pacjentów, którzy są w złym stanie klinicznym.

Zapobieganie chorobie CMV



**Profilaktyka
uniwersalna**

**Przetłamanie
wirusa
2,8-6,5%**

**Leczenie
wyprzedzające**

**Postępowanie
hybrydowe**

FIG 1 Strategies for prevention of cytomegalovirus disease in transplant recipients. (A) Antiviral prophylaxis. An antiviral drug, most commonly valganciclovir, is given to all at-risk patients for a defined period after transplantation. In general, the duration is 3 to 6 months, although it can be shortened (backward arrow) or prolonged (forward arrow) depending on the risk profile. (B) Preemptive therapy. This strategy entails routine cytomegalovirus surveillance by nucleic acid testing (often on a weekly basis, as indicated by arrows). Upon detection of a positive viral load threshold, antiviral treatment is initiated and continued until the viral level falls below the clinically relevant threshold. Viral load monitoring for patients is usually conducted during the first 3 months after transplantation. (C) Hybrid approach, wherein antiviral prophylaxis is followed by a preemptive strategy. This is an approach to reduce the incidence of late-onset cytomegalovirus disease in high-risk transplant patients who start off with antiviral prophylaxis as the primary method of cytomegalovirus prevention.

Zapobieganie CMV

Transplantation. 2025 Apr 9.

TABLE 3.

Recommended approaches for CMV prevention in different organs for adult solid organ transplant recipients

Organ	Serostatus	Risk level	Recommended ^a	Alternate
All	D-/R-	Low	Monitoring for clinical symptoms; consider antiviral prophylaxis against other herpes infections	Preemptive therapy (if higher risk, ie, significant transfusions)
Kidney	D+/R-	High	6 mo of (V)GCV or 6 mo of LET or preemptive therapy	High-dose VALACY
	R+	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	High-dose VALACY. If on mTOR-based immunosuppression, preemptive therapy or close clinical monitoring recommended
Liver	D+/R-	High	3–6 mo of VGCV or preemptive therapy	
	R+	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	
Pancreas	D+/R-	High	3–6 mo of VGCV	Preemptive therapy
	R+	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	
Islet	D+/R-	Intermediate	3 mo of VGCV	Preemptive therapy
	R+	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	
Heart	D+/R-	High	3–6 mo of (V)GCV	-Preemptive therapy -Some experts add CMVIG to prophylaxis
	R+	Intermediate	3 mo of (V)GCV or preemptive therapy	
Lung	D+/R-	High	12 mo of (V)GCV	-Preemptive therapy
	R+	Intermediate	6–12 mo of (V)GCV	-Some experts add CMVIG to prophylaxis
Intestinal, composite tissue	D+/R-	High	Minimum 6 mo (V)GCV	-Preemptive therapy
	R+	High	3–6 mo (V)GCV	-Some experts add CMVIG to prophylaxis

Profilaktyka

Leczenie profilaktyczne należy włączyć w ciągu 10 dni po transplantacji.

Nie zaleca się rutynowego monitorowania wiremii podczas profilaktyki uniwersalnej u bezobjawowego pacjenta.

Dawka profilaktyczna walgancyklowiru przy prawidłowej czynności nerek wynosi 900 mg/dobę. Nie należy obniżać dawki poniżej zalecanej, strategia „mini” dawek 450 mg/dobę nie jest wskazana gdyż suboptymalna dawka leku sprzyja narastaniu wiremii oraz oporności.

Biorcy D-/B-

Niskie ryzyko choroby CMV – chorzy nie wymagają profilaktyki. Masywne przetoczenia krwi zwiększają to ryzyko, dlatego też zaleca się produkty krwi ubogoleukocytarne. W przypadku masywnych przetoczeń krwi można rozważyć profilaktykę przeciwwirusową.

Profilaktyka

- Sugeruje się profilaktykę uniwersalną (nie *preemptive*) u biorców nerki lub wątroby D+/R- z podwyższonym ryzykiem CMV: otrzymujących wysoką immunosupresję, przeciwciała deplecyjne, inhibitory sygnału 2, leczonych z powodu procesu steroidoopornego odrzucania T komórkowego, ABMR, zakażonych HIV.

Postępowanie po zakończeniu pierwotnej profilaktyki

- Sugeruje się u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby CMV oznaczanie CMV DNA co tydzień przez 8-12 tygodni. Monitorowanie co 2 lub 4 tygodnie może być nie wystarczające dla optymalnej interwencji wyprzedzającej.

Leczenie wyprzedzające

- **Rekomenduje się monitorowanie CMV co najmniej raz w tygodniu przez 12-16 tygodni. Dłuższe monitorowanie u pacjentów z utrzymującym się ryzykiem choroby CMV. Rzadsze monitorowanie zwiększa ryzyko choroby CMV.**
- **Progi CMV DNAemii powinny być niższe przy włączeniu leczenia wyprzedzającego u biorców D+/R- w porównaniu z biorcami R+.**
- **W bezobjawowej DNAemii zaleca się walgancyklowir co najmniej przez 2 tygodnie, do zaniknięcia CMV DNA. Gancyklowir nie jest preferowaną opcją terapeutyczną, jedynie w przypadku zaburzeń wchłaniania.**
- **Należy oznaczać CMV DNA raz w tygodniu do zakończenia leczenia wyprzedzającego.**

Zakażenie wirusem EBV

- Pierwotne zakażenie w dzieciństwie, 90% dorosłych seropozytywnych
- Postać utajona- limfocyty B, monocyty, nabłonki
- Reaktywacja po Tx - 20-30% biorców
- Pierwotna infekcja EBV pierwsze 3-6 miesięcy po Tx
- Diagnostyka: metody serologiczne Ab przeciw antygenom VCA, EA, EBNA, PCR EBV DNA
- Leczenie: acyklowir, gancyklowir (preferowany VCG-10x silniejszy)
- Biorca -/dawca + monitorowanie EBV DNA
 - Po 7 dniach, raz w miesiącu przez 3-6 miesięcy, co 3 miesiące do końca pierwszego roku i po każdym leczeniu AR
 - Rosnący ładunek wirusa jest wskazaniem do redukcji immunosupresji, EBV pozytywny 4-16 tygodni przed rozwojem PTLD
 - Choroba EBV (w tym PTLD) jest wskazaniem do redukcji/odstawienia immunosupresji
 - Leczenie profilaktyczne acyklowirem lub gancyklowirem nie jest skuteczne w zapobieganiu PTLD bez redukcji immunosupresji
 - Nie ustalono specyficznego protokołu immunosupresji, również nie ma dostatecznych dowodów za lub przeciw włączenia mTOR inhibitorów

Choroba EBV

Kliniczne postaci zakażenia EBV

- niespecyficzny zespół wiremiczny,
- mononukleozą zakaźną (gorączka, bóle mięśni, gardła, głowy, powiększone szyjne węzły chłonne),
- zmiany narządowe (zapalenie wątroby, płuc, przewodu pokarmowego),
- zmiany hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia, anemia hemolityczna, zespół hemofagocytarny- HLH, zespół aktywacji makrofagów -MAS)
- potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (*post-transplant lymphoproliferative disease* – PTLD).

Zakażenie HSV

Reaktywacja w pierwszym miesiącu po Tx

- Zmiany na skórze, śluzówkach (owrzodzenia z wtórnym nadkażeniem bakterynym, grzybiczym)
- Zapalenie spojówek, rogówki
- Zapalenie przełyku
- Zapalenie płuc
- Zapalenie wątroby
- Zapalenie mózgu
- Postać uogólniona
- Leczenie i profilaktyka: acyklowir

Zakażenie VZV

- **Infekcja pierwotna: ospa wietrzna**
- **Reaktywacja: półpasiec (5-13% w ciągu 6m po Tx)**
- **Zmiany narządowe**
- **Postać uogólniona**
- **Profilaktyka i leczenie: acyklowir**
- **Pacjenci VZV-seronegatywni- szczepienie przed Tx**
- **Biorcy VZV-seronegatywni- profilaktyka acyklowirem 7-10 dni**

Incidence of herpes zoster in adult solid organ transplant recipients: A meta-analysis and comprehensive review

Częstość występowania HZ u biorców SOT

	Study No.	Total recipients	Cochran's Q (P-value)	Higgin's I ²	Post-transplant HZ		Overall P-value
					Pooled crude incidence (%)	95% CI (%)	
Overall	21	10 058	<0.001	84.5%	9.1	7.6-10.8	
Organ							<.001
Kidney	6	5435	<0.001	84.5%	6.7	5.1-8.8	
Liver	5	3199	0.036	47.4%	8.9	7.2-10.2	
Lung	5	780	0.052	43.8%	11.0	8.3-14.4	
Heart	4	644	0.419	0%	15.2	12.7-18.2	
Sex							.322
Male	15	4992	<0.001	77.5%	8.7	7.0-10.8	
Female	11	2765	<0.001	74.9%	10.4	8.0-13.4	



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/422738/2020
EMA/H/C/004336

Shingrix (szczepionka przeciw herpes zoster, rekombinowana, z adiuwantem)

Przegląd wiedzy na temat szczepionki Shingrix i uzasadnienie udzielenia
pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE

Czym jest szczepionka Shingrix i w jakim celu się ją stosuje

Shingrix jest szczepionką stosowaną do ochrony osób dorosłych w wieku od 50 lat przed półpaścem (herpes zoster) oraz neuralgią półpaścową (długotrwałym bólem nerwu występującym po przebytych półpaścu). Można ją również stosować u osób dorosłych w wieku od 18 lat, u których występuje zwiększone ryzyko pojawienia się herpes zoster.

**Shingrix to inaktywowana, rekombinowana, podjednostkowa szczepionka z systemem adiuwantowym, którą podaje się domięśniowo w dwóch dawkach w odstępie 2 miesięcy. Spółka GSK Commercial Sp. z o.o. poinformowała o wprowadzeniu na rynek w Polsce szczepionki Shingrix-
29.03.2023**

Szczepionka Shingrix- biorcy przeszczepów

- **Wszyscy dorośli biorcy przeszczepów narządowych, którzy przebyli ospę wietrzną powinni otrzymać szczepionkę rekombinowaną przeciwko HZ**
- **Szczepionkę najlepiej podać przed transplantacją (najpóźniej 2 tygodnie przed Tx)**
- **Czas po transplantacji zazwyczaj 3-6 miesięcy po Tx, po stabilizacji czynności przeszczepu i redukcji immunosupresji. Nie podawać pacjentom z procesem odrzucania**
- **Informacja na temat indukcji procesu odrzucania lub produkcji DSA jest ograniczona**
- **Szczepionkę można podawać w czasie leczenia przeciwwirusowego.**
- **Szczepionkę można podawać z innymi szczepionkami np. przeciwko grypie lub COVID-19 (w innej lokalizacji ciała)**
- **Przebycie półpaśca nie chroni przed nawrotem, należy wykonać szczepienie po upływie 12 miesięcy od HZ**
- **Brak danych dotyczących konieczności podawania dawek przypominających**

Wirusy oddechowe występujące u biorców przeszczepów

Distribution of major respiratory virus in SOT before the pandemic

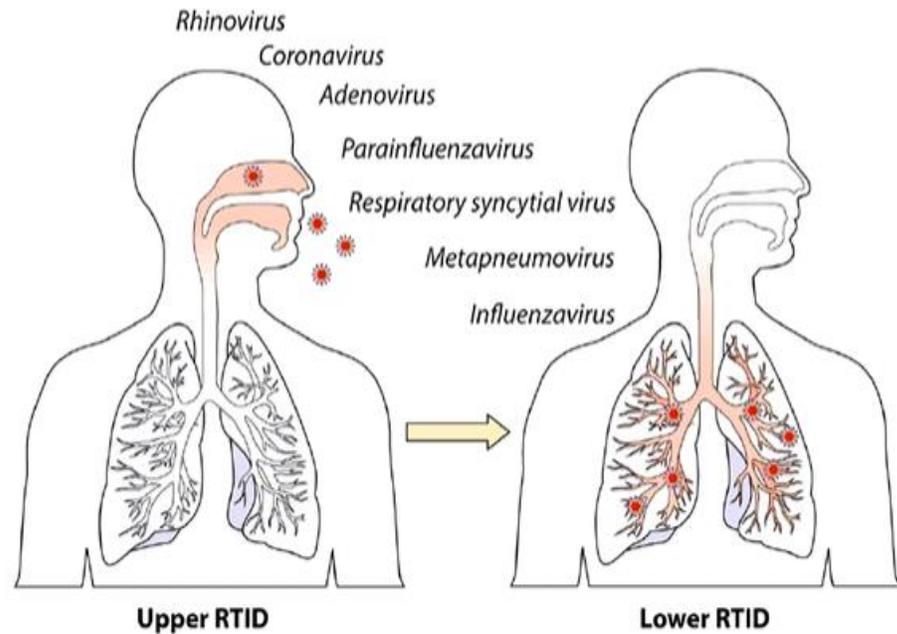
Virus	Family	Genome	Diversity	Distribution (%)
Rhinovirus	Picornaviridae	RNA	A, B, C, >100 types	21–62 %
Coronavirus	Coronaviridae	RNA	OC43, E229, HKU1, NL63	13–29 %
Influenza virus	Orthomyxoviridae	RNA	A, B, C / H3N2, H1N1pdm	2–16 %
Respiratory syncytial virus	Paramyxoviridae	RNA	A and B	6–20 %
Parainfluenza virus	Paramyxoviridae	RNA	1, 2, 3 and 4	3–18 %
Metapneumovirus	Paramyxoviridae	RNA	A1, A2, B1, B2	4–7 %
Adenovirus	Adenoviridae	DNA	7 species, > 50 serotypes	1–25 %

Wirusy oddechowe

- **Najczęściej ciężkie infekcje -RSV (syncytialny wirus oddechowy) i wirus grypy.**
- **Wirusy oddechowe- ujemne hodowle, wskazana diagnostyka molekularna – wykrywanie RNA wirusów metodą RT PCR w wymazach z nosogardła, BALu.**
- **Zakażenie wirusami oddechowymi jest czynnikiem ryzyka rozwoju bakteryjnych, grzybiczych zapaleń płuc.**
- **Grypa- gorączka 60%, kaszel 85%, katar 45%, zapalenie płuc 22%-49%, ciężki przebieg 16%-20% przypadków, ICU 11-16%, śmiertelność 3-8%. Szczepienia i wczesne leczenie przeciwwirusowe zmniejszają ryzyko powikłań.**
- **RSV, hMPV- ciężki przebieg u biorców płuca**

Przebieg zakażenia RV u biorców SOT

Direct, cytopathic and tissue-invasive effects in organ transplantation
more than just a cold



Upper Respiratory Tract Infection, URTI

Greater risk of progression

6-56%

Lower Respiratory Tract Infection, LRTI

- Tracheobronchitis
- Bronchiolitis
- Pneumonia

- Hospital admission and ICU admission
- Respiratory failure
- Mechanical ventilation
- Increased mortality

Zakażenie HHV 8

- Częstość zakażenia populacji 1%-8%, w Polsce 1%
- Reaktywacja zakażenia latentnego po Tx
- HHV 8 jest czynnikiem etiologicznym mięsaka Kaposiego (KS)
- KS stanowi 4.1% nowotworów u biorców przeszczepów
- Średni czas rozwoju KS- 21 miesięcy po Tx, najczęściej u biorców nerki (ryzyko 400-500 razy)
- Diagnostyka PCR DNA HHV8
- Niedostępne skuteczne leki

Parvovirus B 19

U dzieci rumień zakaźny, częstość zakażenia u biorców 1-2%, szpik: aplazja układu czerwonokrwinkowego, leczenie: Immunoglobuliny iv 0.4g/kgmc/d przez 5 dni

TABLE 1 Clinical manifestations of parvovirus B19 in immunocompromised hosts

Anemia: severe or persistent

- Lack of reticulocyte response
- Lack of response to erythropoietin

Lacy skin rash

- Not always present because of lack of antigen-antibody complexes^{37,42}

Arthropathy

- Not always present because of lack of antigen-antibody complexes^{37,42}

Pancytopenia

- A subset of patients will manifest concomitant leukopenia or thrombocytopenia with the anemia^{9,22,78}
- The causative etiology is speculated to be non-specific cytopathic effects in the bone marrow⁹ or restricted non-structural protein expression in megakaryocytes, which leads to cytotoxicity but not viral progeny⁷⁹

Graft loss or dysfunction³³

Organ-invasive disease (ie, carditis, hepatitis, pneumonitis, glomerulonephropathy, vasculitis, and neurologic disease)³³

Wirusy oddechowe występujące u biorców przeszczepów

Distribution of major respiratory virus in SOT before the pandemic

Virus	Family	Genome	Diversity	Distribution (%)
Rhinovirus	Picornaviridae	RNA	A, B, C, >100 types	21–62 %
Coronavirus	Coronaviridae	RNA	OC43, E229, HKU1, NL63	13–29 %
Influenza virus	Orthomyxoviridae	RNA	A, B, C / H3N2, H1N1pdm	2-16 %
Respiratory syncytial virus	Paramyxoviridae	RNA	A and B	6–20 %
Parainfluenza virus	Paramyxoviridae	RNA	1, 2, 3 and 4	3–18 %
Metapneumovirus	Paramyxoviridae	RNA	A1, A2, B1, B2	4–7 %
Adenovirus	Adenoviridae	DNA	7 species, > 50 serotypes	1–25 %

Wirusy oddechowe

- **Najczęściej ciężkie infekcje -RSV (syncycialny wirus oddechowy) i wirus grypy.**
- **Wirusy oddechowe- ujemne hodowle, wskazana diagnostyka molekularna – wykrywanie RNA wirusów metodą RT PCR w wymazach z nosogardła, BALu.**
- **Zakażenie wirusami oddechowymi jest czynnikiem ryzyka rozwoju bakteryjnych, grzybiczych zapaleń płuc.**
- **Grypa- gorączka 60%, kaszel 85%, katar 45%, zapalenie płuc 22%-49%, ciężki przebieg 16%-20% przypadków, ICU 11-16%, śmiertelność 3-8%. Szczepienia i wczesne leczenie przeciwwirusowe zmniejszają ryzyko powikłań.**
- **RSV, hMPV- ciężki przebieg u biorców płuca**

Parvovirus B 19

U dzieci rumień zakaźny, częstość zakażenia u biorców 1-2%, szpik: aplazja układu czerwonokrwinkowego, leczenie: Immunoglobuliny iv 0.4g/kgmc/d przez 5 dni

TABLE 1 Clinical manifestations of parvovirus B19 in immunocompromised hosts

Anemia: severe or persistent

- Lack of reticulocyte response
- Lack of response to erythropoietin

Lacy skin rash

- Not always present because of lack of antigen-antibody complexes^{37,42}

Arthropathy

- Not always present because of lack of antigen-antibody complexes^{37,42}

Pancytopenia

- A subset of patients will manifest concomitant leukopenia or thrombocytopenia with the anemia^{9,22,78}
- The causative etiology is speculated to be non-specific cytopathic effects in the bone marrow⁹ or restricted non-structural protein expression in megakaryocytes, which leads to cytotoxicity but not viral progeny⁷⁹

Graft loss or dysfunction³³

Organ-invasive disease (ie, carditis, hepatitis, pneumonitis, glomerulonephropathy, vasculitis, and neurologic disease)³³

Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice

TABLE 1 Incidence of adenovirus infection by organ transplanted

Allograft type	Reported adenovirus incidence (%)
Pediatric transplantation	
Liver	3.5-38
Heart, heart-lung, lung	7-50
Kidney	11
Intestinal, multivisceral	4.3-57.1
Adult transplantation	
Liver	5.8
Heart, heart-lung, lung	6-22.5
Kidney	4.1-6.5
Intestinal, multivisceral	N/A

Etiologia biegunek po transplantacji

Table 1. Common causes of post-transplant diarrhea

Infectious	Noninfectious
Bacterial <i>Clostridium difficile</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. Bacterial overgrowth <i>Aeromonas</i> spp. <i>Escherichia coli</i>	IS medications Mycophenolate Tacrolimus Cyclosporine Sirolimus
Viruses CMV Norovirus Sapovavirus Rotavirus Adenovirus	Non-IS medications Antibacterial Antiarrhythmic Antidiabetic Laxatives Proton pump inhibitors Protease inhibitors
Parasitic <i>Giardia</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Isospora Cyclospora</i> <i>Microsporidium</i> <i>Entameoba</i>	Other GVHD PTLD IBD Colon cancer Malabsorption

Norowirus u biorców przeszczepów

- **Ostre i przewlekłe biegunki, dłuższy okres wydalania wirusa**
- **U hospitalizowanych NV jest częstą przyczyną (18%) przewlekłych biegunek**
- **U 80% stwierdza się AKI ustępujące po nawodnieniu**
- **Biorcy przeszczepów częściej mają przebieg kliniczny dwufazowy, po ostrych objawach występują cyklicznie okresy prawidłowych wypróżnień na przemian z okresami gorzej uformowanych stolców**

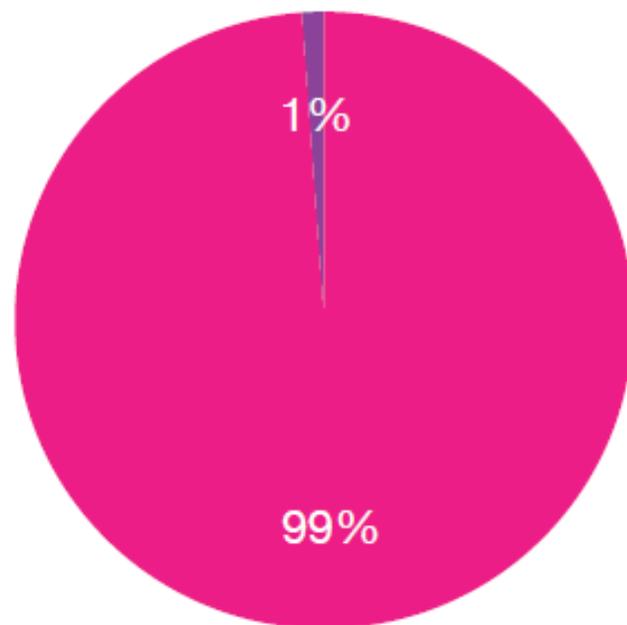
Zakażenie HBV i HCV u biorców przeszczepów

- **Zwiększa chorobowość i śmiertelność wśród biorców przeszczepów → wpływa niekorzystnie na przeżycie biorców i przeszczepów**

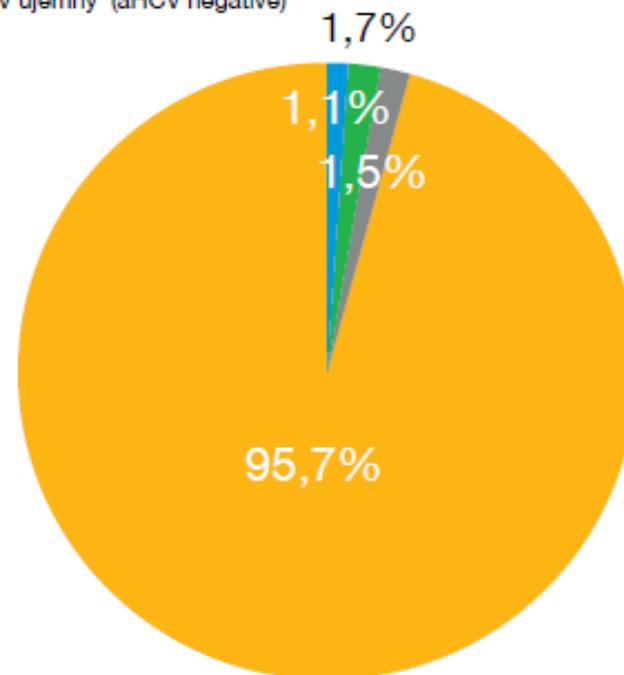
Późne powikłanie u biorców przeszczepów

- **przewlekłe zapalenie wątroby**
- **marskość**
- **pierwotny rak wątroby (0.1-3%, 38 x większe ryzyko)**
- **objawy pozawątrobowe**
- **pogłębiony stan immunosupresji → zakażenia oportunistyczne**

- HBsAg ujemny (negative)
- HBsAg dodatni (positive)



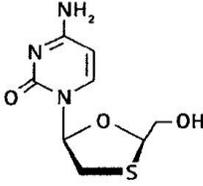
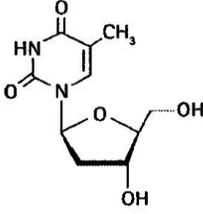
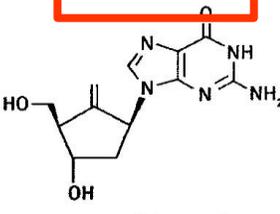
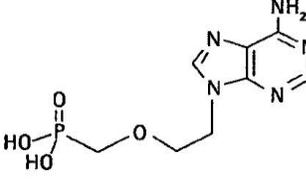
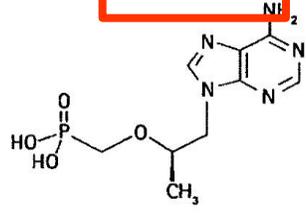
- anty-HCV reaktywny bez oznaczenia RNA (reactive without made RNA)
- anty-HCV reaktywny HCV RNA dodatni (reactive with RNA+)
- anty-HCV reaktywny HCV wyeliminowane (reactive with RNA negative)
- anty-HCV ujemny (aHCV negative)



Rycina 23
 Status wirusologiczny WZW typu B i C pacjentów dializowanych na dzień 31.12.2019.
 Status of Hepatitis B and C virus among dialysed patients on 31.12.2019.

Leki hamujące replikację HBV

Table 2. Nucleos(t)ide analogues for treatment of hepatitis B infection

	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues	
	Lamivudine (LAM)	Telbivudine (TBV)	Entecavir (ETV)	Adefovir (ADV)	Tenofovir (TDF)
Chemical structure					
Dose	100 mg	600 mg	0.5 mg ^a /1 mg ^b	10 mg	300 mg
Resistance conferring mutations ^d	L80I/V, V173L, L180M, M204I/S/V	L80I/V, L180M, M204I	V173L ^a , T184G ^a , S202C/G/I, M250I/V <i>in vitro</i> : L180M, M204V/I (<i>significance unclear</i>)	A181T/V, N236T	<i>in vitro</i> (<i>significance unclear</i>): A181T/V, N236T, V191I, A194T
Development of resistance (virological breakthrough) ^d					
Week 48/52	10–32%	3–5%	< 0.5% ^a /1% ^c	0%	0%
Week 96/104	22–42%	9–22%	< 0.5% ^a /11% ^c	3–20%	
Year 3	–53%		< 1% ^a /27% ^c	11%	
Year 4	–70%		< 1% ^a /41% ^c	18%	
Year 5			< 1% ^a /43% ^c	29%	
Options for management in case of HBV resistance	add on ADV, add on TDF, switch to TDF, (switch to ETV)	add on ADV, add on TDF, (switch to ETV)	add on ADV, add on TDF	LAM-naive: add on ETV, add on TBV, add on LAM	add on ETV, add on TBV, add on LAM
Cost/year	1554.77 €	6452.68 €	7704.79 € ^a /8288.18 € ^b	8290.00 €	6104.50 €

^aLAM-naive patients; ^bLAM-experienced patients; ^cLAM experienced HBeAg⁺ patients; ^d[15,21–23].

**Alafenamid tenofowiru (TAF) prolek dwufosforanu tenofowiru,
Poprawa bezpieczeństwa przy tej samej skuteczności**

Leczenie wzw B u biorców nerki

- Zakażenie HBV nie jest przeciwwskazaniem do KTx, diagnostyka przed KTx
- HBSAg (+), bez względu na poziom HBV DNA – profilaktyczne przewlekłe leczenie od dnia KTx- analog: entekawir lub tenofowir, monitorować HBV DNA co 3 miesiące
 - Poprawa przeżycia pacjentów 10-letnie PS 90% leczeni vs 55% nie leczeni (p=0,006),
- W przypadku oporności na lamiwudynę- tenofowir
- Marskość wątroby u biorcy nerki → kwalifikacja do transplantacji wątroby LTx
- U HBsAg (+) biorców wskazana redukcja immunosupresji ↓ glikokortykosteroidy, unikać przeciwciał pliklonalnych (ATG, Thymoglobulin)
- Monitorowanie w kierunku HCC- usg, AFP raz w roku

Zakażenie HBV u biorców wątroby

- **Nawrót HBV w 80%, w czasie 2 miesięcy po LTx**
- **De novo zakażenie HBV - 10%**
- **Zakażenia HBV u biorców wątroby od HBsAg(-) i anty-HBc (+) dawcy w 50-80% bez profilaktyki**
- **Przebieg po LTx zależy o skutecznego zapobiegania reinfekcji HBV, przeżycie porównywalne do innych biorców wątroby**
- **HBIG - 10 000 IU w fazie ahepatycznej, codziennie przez 1 tydzień, następnie raz na 1-2 miesiące aby utrzymać miano anty-HBs > 100 IU/L + entekawir lub tenofowir-przewlekle**

HCV po transplantacji nerki

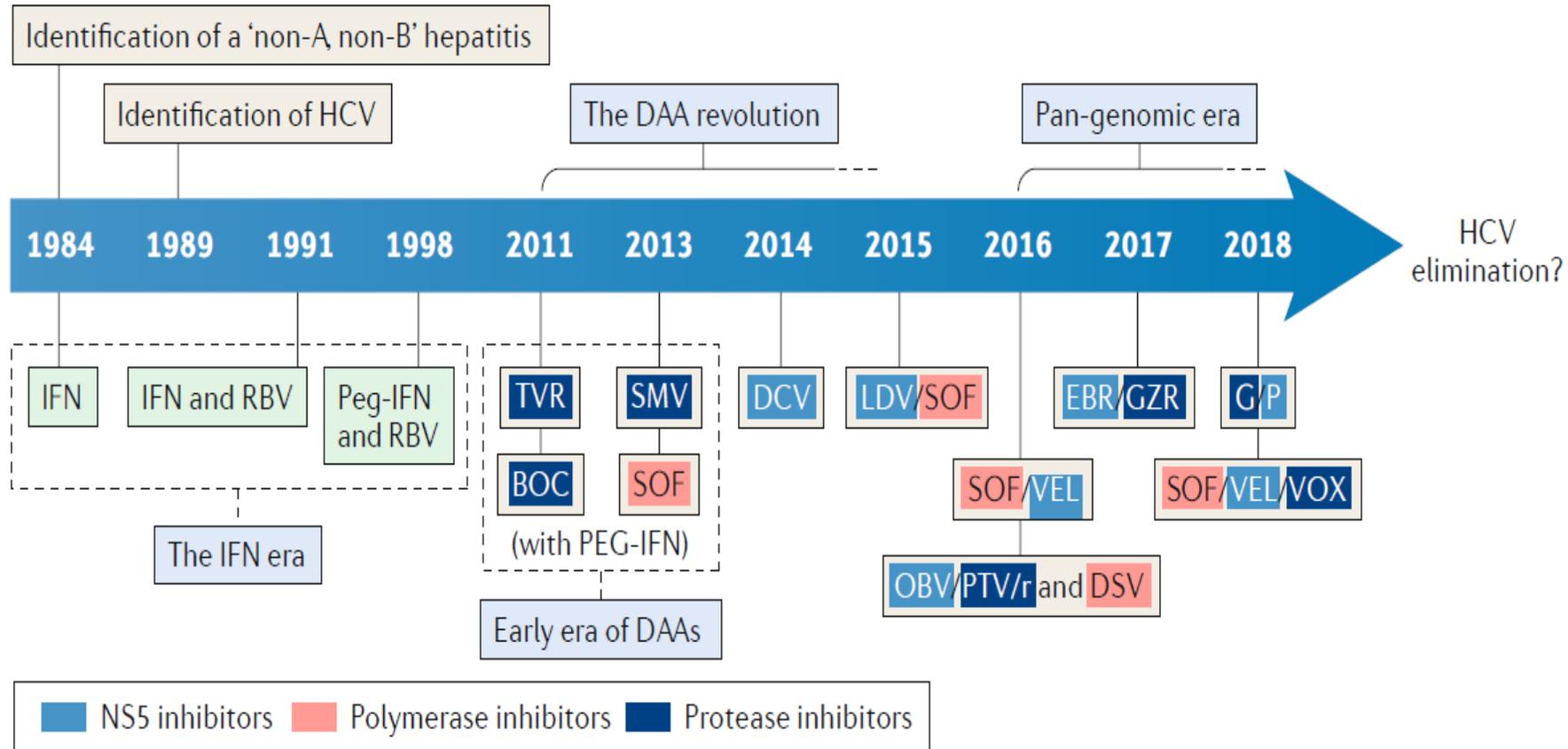
Gorsze przeżycie pacjenta i przeszczepu w porównaniu z niezakażonymi HCV

- **Progresja choroby wątroby**
- **Zakażenia**
- **Choroby układu krążenia**
- **Zakrzepica tętnicza, żylna (przeciwciała antykardiolipinowe)**
- **Uszkodzenie przeszczepu – kłębuszkowe zapalenie nerki przeszczepionej**
- **Cukrzyca potransplantacyjna – PTDM**

Lepsze przeżycie pacjentów zakażonych HCV po transplantacji niż dializowanych oczekujących na przeszczepienie

Przeszczepienie nerki jest najlepszą opcją terapeutyczną dla pacjenta ze schyłkową niewydolnością nerek własnych, bez względu na obecność zakażenia HCV

Wprowadzenie leków DAA dramatycznie poprawiło rokowanie zakażonych HCV



Leczenie immunosupresyjne nie zmniejsza skuteczność DAA, interakcja IS z DAA są akceptowalne.

Leki DAA

inhibitory NS3 (proteazy)	glekaprewir (GLE) grazoprewir (GZR) parytaprewir (PTV) woksylaprewir (VOX)
inhibitory NS5B (polimerazy)	dazabuwir (DSV) sofosbuwir (SOF)
inhibitory NS5A	daklataswir (DCV) elbaswir (EBR) ledipaswir (LDV) ombitaswir (OBV) ibrentaswir (PIB) welpataswir (VEL)

Preparaty złożone (GLE/PIB, SOF/VEL/VOX, SOF/VEL, SOF/LDV, EBR/GZR, OBV/PTV/r), zapewniają >97% skuteczność w eliminacji HCV.

Biorcy narządów z wyłączeniem biorców wątroby

- Leczenie DAA wskazane jest przed lub w zależności od sytuacji klinicznej po transplantacji. Pacjenci nie leczeni nie powinni być dyskwalifikowani, terapia jest skuteczna po Tx mimo leczenia immunosupresyjnego.
- Leczenie przed Tx należy prowadzić według zaleceń ogólnych. Chorzy z eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² powinni być leczeni zgodnie z ogólnymi zasadami terapii zakażeń HCV.
- Optymalną terapią w zakażeniach wszystkimi genotypami u chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m) jest GLE/PIB, a u zakażonych GT1 lub GT4 można również stosować terapię GZR/EBR lub OBV/PTV/r + DSV.
- Po Tx wszyscy biorcy z przewlekłym wzw C powinni otrzymać leczenie. Dla genotypu 1 i 4 rekomendowane są glecaprevir/pibrentasvir lub sofosbuvir/ledipasvir przez 12 tygodni. Jeśli eGFR < 30, terapia SOF jest przeciwwskazana. Dla genotypu 2, 3, 5, lub 6 glecaprevir/pibrentasvir przez 12 tygodni

Biorcy wątroby HCV

- Kandydaci do LTx z zdekompensowaną marskością wątroby i MELD ≤ 20 powinni być leczeni DAA, rokują poprawę funkcji wątroby i odroczenie LTx.
- U pacjentów z MELD 21-27 terapia przed LTx powinna być indywidualizowana w zależności od szansy na narząd i współistniejących chorób, które mogą zmniejszać skuteczność.
- Pacjenci z HCC lub MELD > 27 , mogą być rozważaniu do terapii przed LTx lub mieć odroczonej po LTx.
- Nawrót HCV po LTx należy leczyć po uzyskaniu stabilizacji biorcy (zazwyczaj po 3 miesiącach) nawet przy nieobecności cech zapalenia wątroby.
- U chorych po przeszczepieniu wątroby optymalnymi opcjami terapeutycznymi, niezależnie od genotypu, są glecaprevir/pibrentasvir GLE/ PIB lub sofosbuvir/velpatasvir SOF/VEL przez 12 tygodni bez konieczności zmiany dawkowania leków immunosupresyjnych.

Ludzkie wirusy polyoma

1. **J.C. polyomavirus (JCPyV)** *Padgett et al. 1971*
2. **B.K. polyomavirus (BKPyV)** *Gardner et al. 1971*
3. **Karolinska Institute polyomavirus (KIPyV)** *Allander et al. 2007*
4. **Washington University polyomavirus (WUPyV)** *Gaynor et al. 2007*
5. **Merkel cell polyomavirus (MCPyV)** *Feng et al. 2008*
6. **Trichodysplasia spinulosa-associated polyomavirus (TSPyV)** *van der Meijden 2010*
7. **Human polyomavirus 6 (HPyV6)** *Schowalter et al. 2010*
8. **Human polyomavirus 7 (HPyV7)** *Schowalter et al. 2010*
9. **Human polyomavirus 9 (HPyV9)** *Scuda et al. 2011*
10. **Malawi polyomavirus (MWPyV)** *Siebrasse et al. 2012*
11. **Saint Louis polyomavirus (STLPyV)** *Lim et al. 2013*
12. **HPyV12** *Korup S et al. 2013*

European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation

The Second International Consensus Guidelines on the Management of BK Polyomavirus in Kidney Transplantation

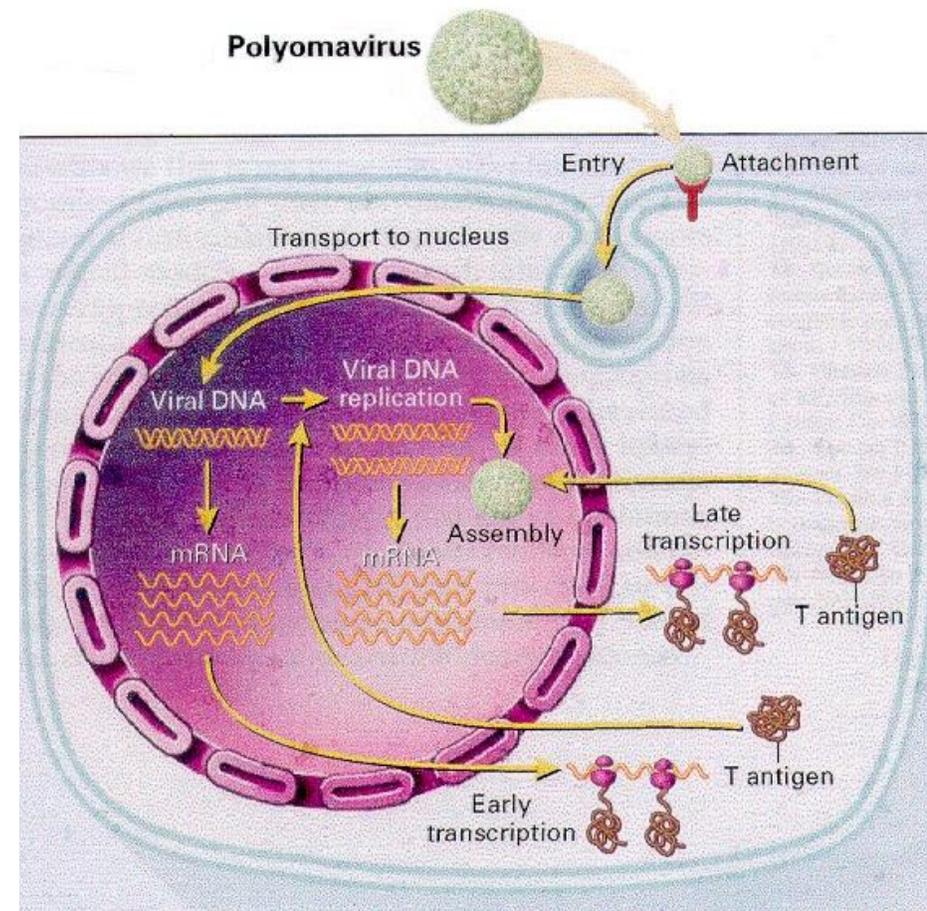
Camille N. Kotton, MD,¹ Nassim Kamar, MD, PhD,² David Wojciechowski, MD,³ Michael Eder, MD,⁴ Helmut Hopfer, MD,⁵ Parmjeet Randhawa, MD,⁶ Martina Sester, PhD,⁷ Patrizia Comoli, MD,⁸ Helio Tedesco Silva, MD, PhD,⁹ Greg Knoll, MD,¹⁰ Daniel C. Brennan, MD,¹¹ Jennifer Trofe-Clark, PharmD,^{12,13} Lars Pape, MD, PhD,¹⁴ David Axelrod, MD, MBA,¹⁵ Bryce Kiberd, MD,¹⁶ Germaine Wong, MBBS, MMed, PhD,^{17,18,19} and Hans H. Hirsch, MD^{20,21}; on behalf of The Transplantation Society International BK Polyomavirus Consensus Group*

Abstract. BK polyomavirus (BKPyV) remains a significant challenge after kidney transplantation. International experts reviewed current evidence and updated recommendations according to Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE). Risk factors for BKPyV-DNAemia and biopsy-proven BKPyV-nephropathy include recipient older age, male sex, donor BKPyV-viruria, BKPyV-seropositive donor/-seronegative recipient, tacrolimus, acute rejection, and higher steroid exposure. To facilitate early intervention with limited allograft damage, all kidney transplant recipients should be screened monthly for plasma BKPyV-DNAemia loads until month 9, then every 3 mo until 2 y posttransplant (3 y for children). In resource-limited settings, urine cytology screening at similar time points can exclude BKPyV-nephropathy, and testing for plasma BKPyV-DNAemia when decoy cells are detectable. For patients with BKPyV-DNAemia loads persisting >1000 copies/mL, or exceeding 10 000 copies/mL (or equivalent), or with biopsy-proven BKPyV-nephropathy, immunosuppression should be reduced according to predefined steps targeting antiproliferative drugs, calcineurin inhibitors, or both. In adults without graft dysfunction, kidney allograft biopsy is not required unless the immunological risk is high. For children with persisting BKPyV-DNAemia, allograft biopsy may be considered even without graft dysfunction. Allograft biopsies should be interpreted in the context of all clinical and laboratory findings, including plasma BKPyV-DNAemia. Immunohistochemistry is preferred for diagnosing biopsy-proven BKPyV-nephropathy. Routine screening using the proposed strategies is cost-effective, improves clinical outcomes and quality of life. Kidney retransplantation subsequent to BKPyV-nephropathy is feasible in otherwise eligible recipients if BKPyV-DNAemia is undetectable; routine graft nephrectomy is not recommended. Current studies do not support the usage of leflunomide, cidofovir, quinolones, or IVIGs. Patients considered for experimental treatments (antivirals, vaccines, neutralizing antibodies, and adoptive T cells) should be enrolled in clinical trials.

(*Transplantation* 2024;00: 00–00).

Wirusy Polyoma

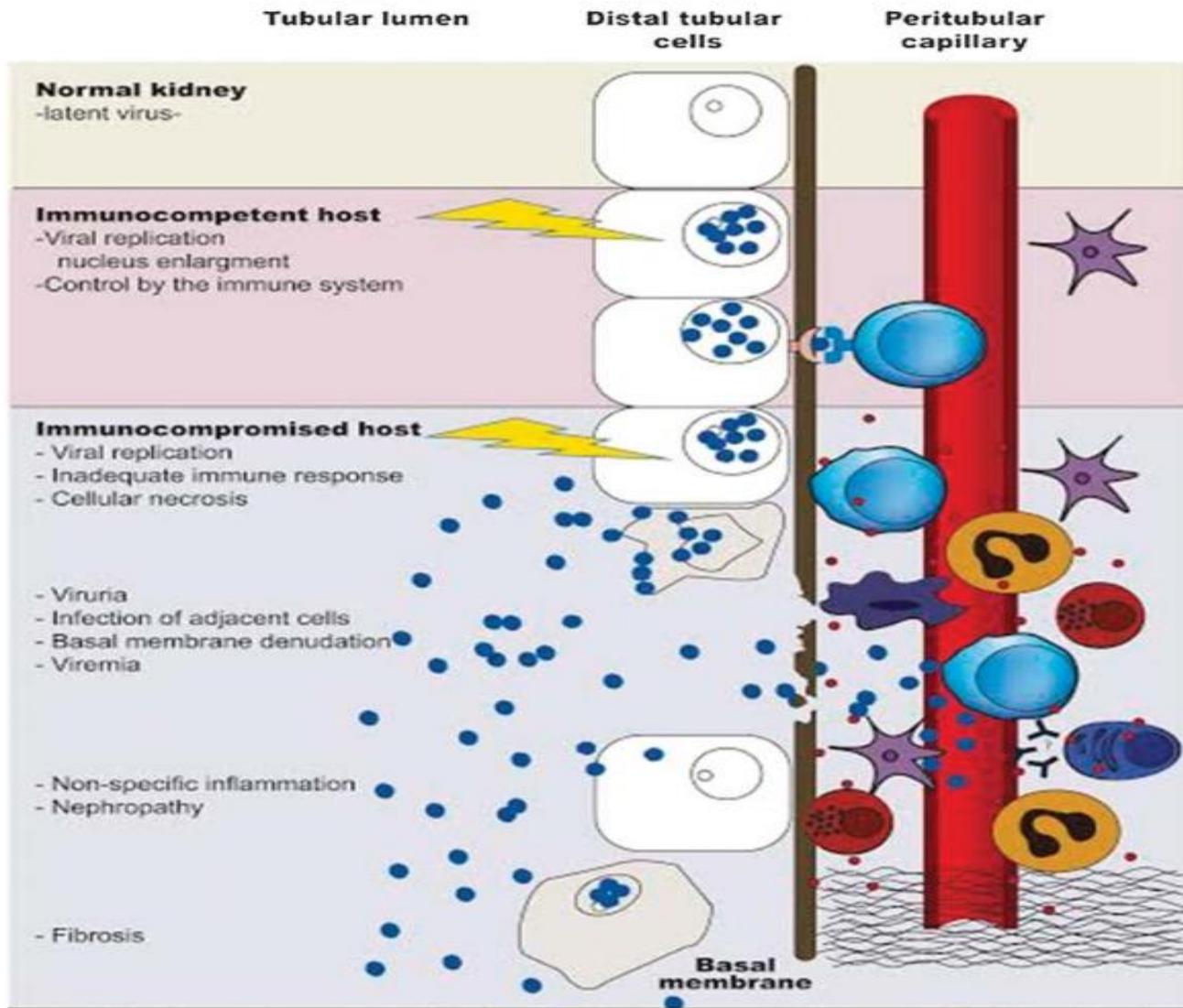
- ***Polyomavirus hominis typ 1***- BKV wykryty u biorcy nerki (1971)
Pierwotne zakażenie we wczesnym dzieciństwie, droga oddechowa lub pokarmowa, bezobjawowe zakażenie
- Forma utajona - BKV w nabłonkach dróg moczowych, cewek nerkowych, 90% dorosłych jest BKV- seropozytywnych
- Wtórne zakażenie-reaktywacja
 - spontaniczna 10% zdrowych osobników - niska replikacja
 - w stanach obniżonej odporności 10-60% - wysoka replikacja
- ***Polyomavirus hominis typ 2***- JCV wykryty w tkance mózgowej pacjenta z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią
- SV 40 - patogenny dla małp około 70% homologii BKV, JCV



Choroby wywołane przez Polyoma BK

- **Nefropatia BK: śródmiąższowe zapalenie nerki przeszczepionej (BKN) 1-10%**
- **Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego u biorców szpiku kostnego 5-15%**
- **Nieliczne przypadki nefropatii nerek własnych u biorców innych narządów**
- **Potencjalny udział w patogenezie chorób autoimmunologicznych i nowotworów ???**

Rozwój nefropatii BK



Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerki przeszczepionej spowodowane replikacją BKV w nabłonkach cewek nerkowych

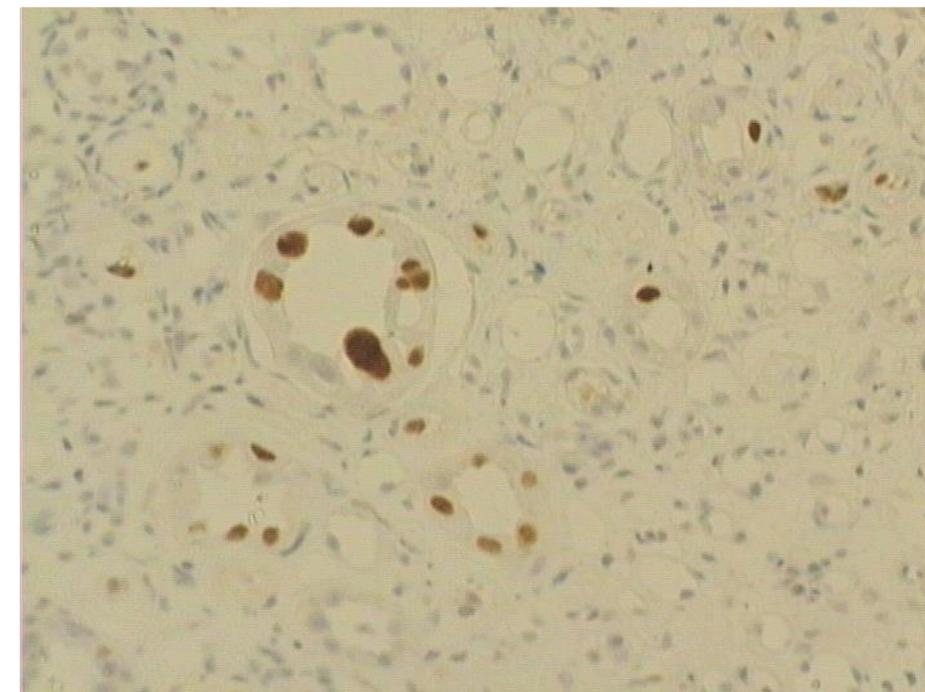
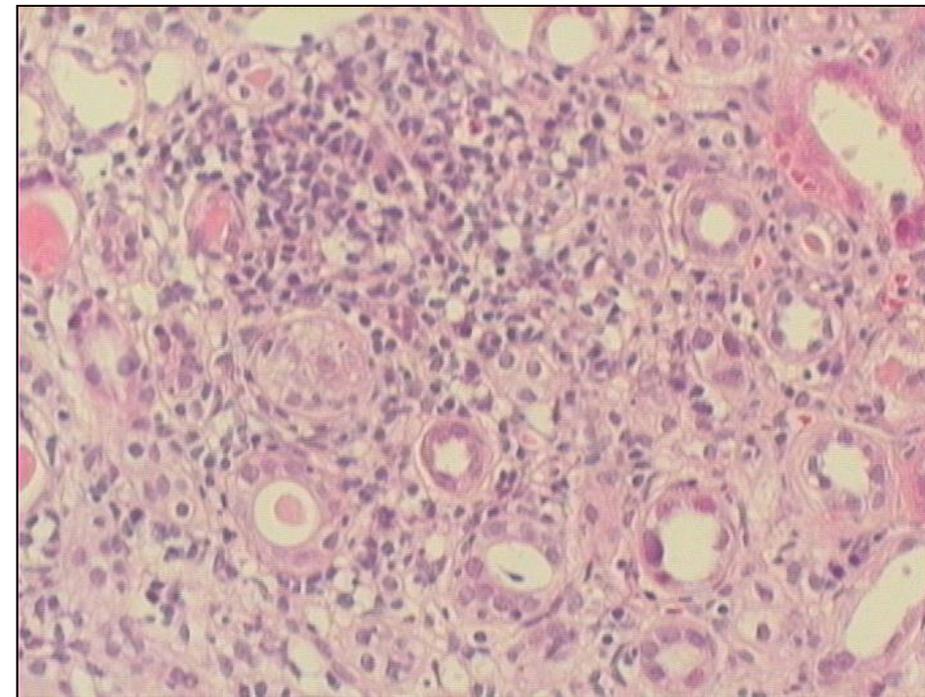
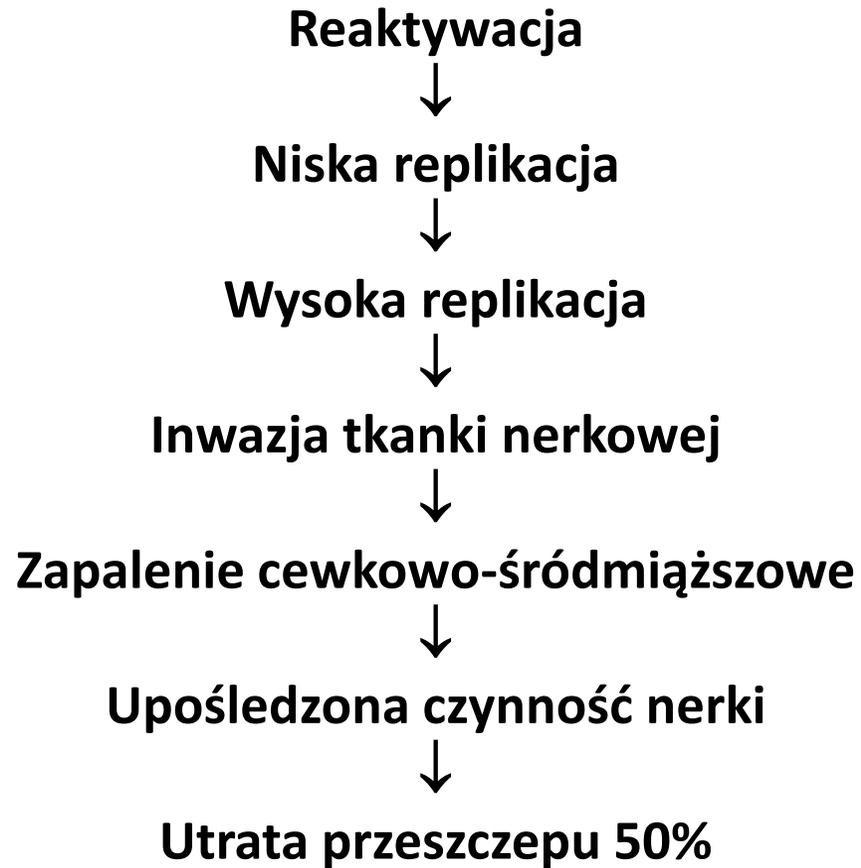
Klinika BKN- pogorszenie czynności nerki bez towarzyszących objawów, 95% przypadków rozwija się w ciągu 24 miesięcy po KTx, 50% chorych z wiremią BKV w ciągu 3 miesięcy rozwija BKN

Powstanie BKV specyficznych T limfocytów – BKV klirens i remisja BKN

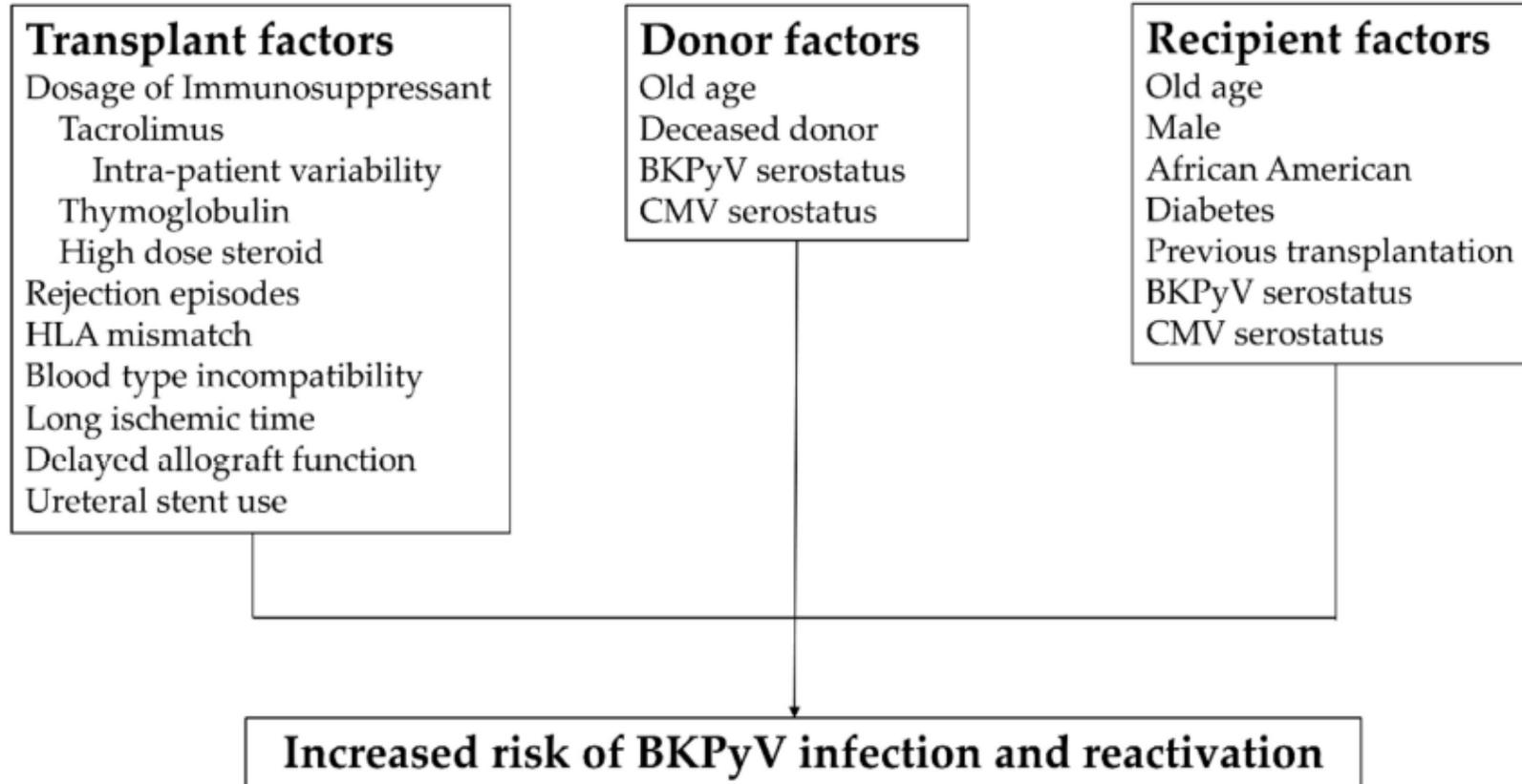
BKV przeciwciała nie zapobiegają reaktywacji BKV ani rozwojowi BKN

Zakażenie BKV

Wiruria
30-40%
↓
Wiremia
30%
↓
BKN
10%



Czynniki ryzyka zakażenia BKPyV



The Second International Consensus Guidelines on BK Polyomavirus in Kidney Transplantation

Background

BK polyomavirus (BkPyV) impairs kidney transplantation outcomes.



Method

In 2022-2023, 55 experts from all TTS regions reviewed current evidence in 6 working groups and up-dated recommendations using GRADE.



Expect higher rates for older or male recipients, donor BkPyV-viruria, tacrolimus, acute rejection and treatment, or high steroid exposure.



Screen all recipients monthly until 9 months, 3 monthly until 2 years (for children 3 years).



Integrate all clinical, virology and pathology data; add BkPyV-DNAemia if planning graft biopsy.



Reduce immunosuppression using predefined protocols and monitor BkPyV-DNAemia loads (no biopsy unless high risk or failing function)



Expect in children higher rates of BkPyV-D+/R-, later-onset BkPyV-DNAemia, delayed functional failure, higher drug metabolism



Follow screening rates to save costs, to reduce graft failure and maintain QALY.



Consider retransplant if eligible and BkPyV-DNAemia cleared; if persisting, nephrectomy.

Conclusion

Reduce impact of BkPyV-DNAemia/Nephropathy by proactive screening & monitoring, clinically integrated histopathology evaluation, and timely reduction of immunosuppression after careful considering individual risks.



Future Directions

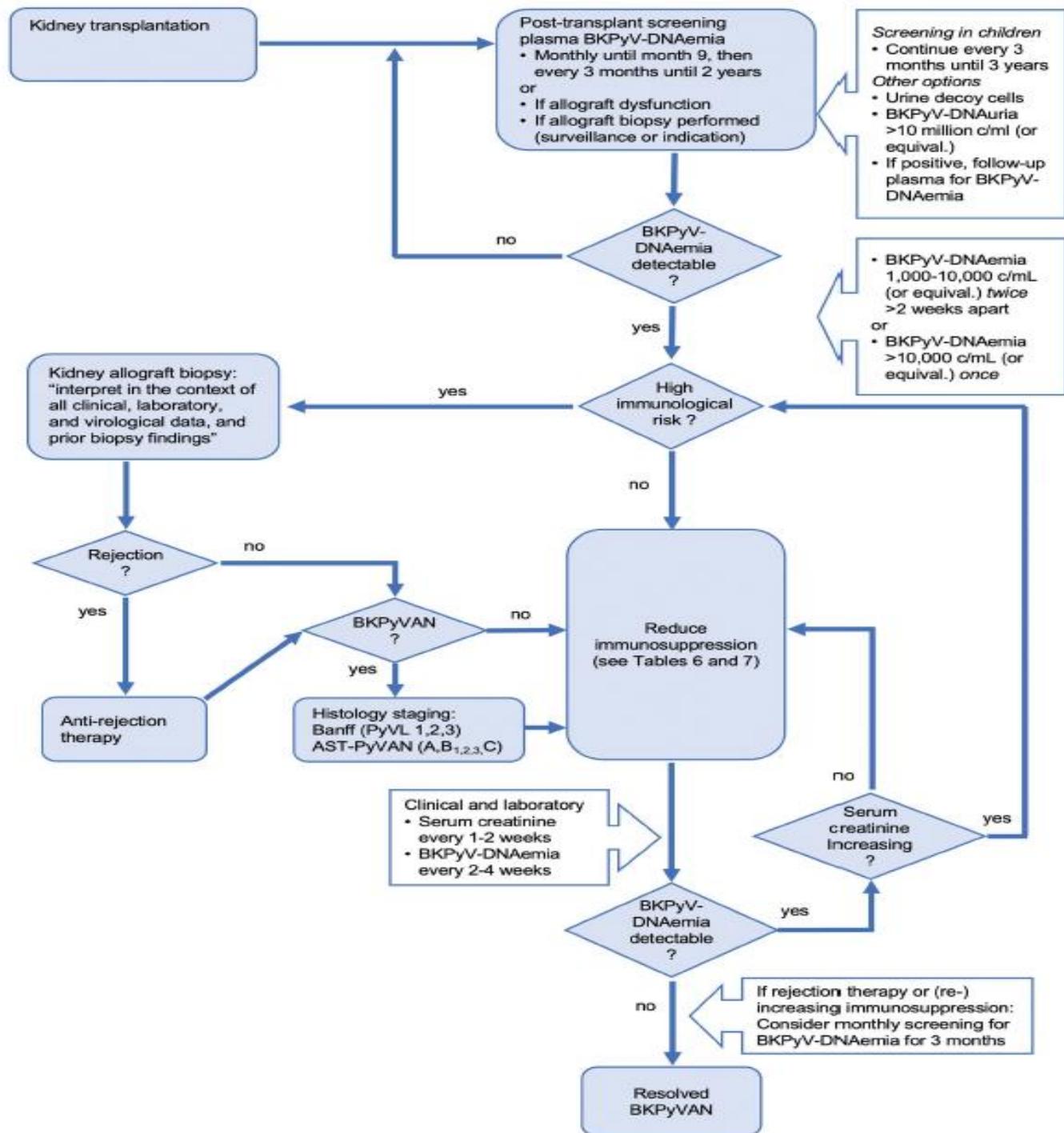
Randomized clinical trials needed to validate novel molecular and immune diagnostics, antivirals and vaccines to prevent and treat BkPyV-DNAemia/Nephropathy without causing acute rejection



Kotton CN, Kamar N, Wojciechowski D, et al. *Transplantation*.

January 2024

@TransplantJrnl



Postępowanie w PvVAN

- Nie są dostępne skuteczne metody profilaktyki lub leczenia zakażenia BKPyV.
- Nie zaleca się oznaczania przeciwciał anti-BKPyV w surowicy dawcy i biorcy.
- Zaleca się monitorowanie wiremii BKPyV (ilościowy RT PCR) co miesiąc przez pierwsze 9 miesięcy a następnie co 3 miesiące do 24 miesięcy po transplantacji nerki (u 20%-30% wiremia pojawia się po upływie 6 miesięcy po KTx)
- **Redukcja immunosupresji w przypadkach narastania wiremii.**
- Wiruria i wiremia wyprzedzają rozwój PvVAN na 4-12 tygodni.
- Monitorowanie wiremii umożliwia wczesne wykrycie zakażenia a redukcja immunosupresji pozwala na rekonstytucję odpowiedzi komórkowej i humoralnej i klirens BKPyV.
- W badaniach obserwacyjnych wykazano, że jest to skuteczna metoda zapobiegania progresji do PyVAN i zachowania czynności przeszczepu.

Redukcja immunosupresji

- **Redukcja immunosupresji stopniowa o 25-50% (bez procesu ostrego odrzucania):**
- **Poziom takrolimusu < 6 ng/mL,**
- **Poziom cyklosporyny <150 ng/mL**
- **Dawki MMF należy zredukować do połowy**
- **Poziomy syrolimusu <6 ng/mL**
- **Dawka GS nie wyższa niż 10 mg/d.**
- **Oznaczać wiremię co 2 tygodnie, stężenie kreatyniny w surowicy co tydzień**
- **W wybranych przypadkach redukcja takrolimusu <3 ng/mL i cyklosporyny <100 ng/mL**
- **Jeśli ładunek wirusa nie ulega obniżeniu**
- **Dożylne IVIG**

Dożylne immunoglobuliny

- Preparaty IVIG zawierają wysokie miano przeciwciał neutralizujących przeciwko BKPyV , zwłaszcza przeciwko genotypom I i II.
- IVIG neutralizują wirusa i zapobiegają jego rozprzestrzenianiu się.
- IVIG nie penetrują do komórki ale mogą bezpośrednio wiązać cząstki wirusa uwalniane z uszkodzonych komórek cewek nerkowych.
- Pośredni efekt IVIG polega na efekcie immunomodulującym - wpływie na limfocyty T biorące udział eliminacji wirusa a także regulację wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej poprzez receptory Fcy.
- *Intravenous immunoglobulin (IVIG)* stosowano w dawce 0.1 to 2.0 g/kg w połączeniu z redukcją IS.
- IVIG są dobrze tolerowane, małe ryzyko powikłań- korzystna opcja terapeutyczna

Welcome to the BK Galaxy

- BKPyV causes reno-urinary *signature* diseases - BKPyVAN, BKPyVHC and BKPyVUC
- Disease depends on host, transplant modalities and altered immunity
- BKPyV antivirals with proven clinical efficacy are lacking
- Immune reconstitution is key to lasting interventions and works in 80%-95%
 - Preemptive better than therapeutic, limited role of risk-stratified – prophylactic?
- BKPyV-DNAemia can serve as biomarker for kidney allograft involvement
 - Informs screening, monitoring and response in kidney transplant patients
 - Clinical diagnosis (probable, presumptive, and biopsy-proven BKPyV-nephropathy, for high-risk or cause)
- Further results on antivirals & immune effectors to be expected
 - Neutralizing (Monoclonal) antibody therapy
 - Virus-specific T-cells?
 - Antivirals compounds?
 - Vaccine development?
- *Do actively engage – update local SOP, enrol patients in clinical trials !*

PML (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)

- U SOT częstość wirerii i wirurii waha się od 0%-24% do 3%-40% odpowiednio. Rozwój PML zależy od neurotropizmu JCV i obniżonej odporności gospodarza. Częstość występowania u biorców nerki 0.027%, średnio 17 miesięcy po KTx.
- Rozległy, zespół demielizacyjny istoty białej, spowodowany zakażeniem neurooligodendrocytów (liza).
- Złotym standardem biopsja mózgu, także obecność JCV DNA w płynie mózgowo-rdzeniowy. Zaburzenia widzenia, upośledzenie mentalne (zdolności poznawcze, labilność emocjonalna, utrata pamięci), osłabienie mięśniowe, drgawki.
- Obraz MRI ogniska asymetryczne, w istocie białej korowe i podkorowe, bez efektu wzmocnienia i bez efektu masy, w regionie ciemieniowo-potyliczny.
- Rokowanie niepomyślne, progresja zmian, śmiertelność 84%, średnio 6,4 miesiące od rozpoznania.
- Leczenie redukcja lub odstawienie IS. Mirtazapine, mefloquine, cidofovir. Terapie komórkowe- JCV specyficzne limfocyty T, IVIG.

Wirus brodawczaka ludzkiego HPV

- Komórki docelowe: nabłonek skóry i błon śluzowych, HPV namnaża się tylko w różnicujących się keratynocytach

Table 2: Clinical manifestations of HPV

Localization	Benign	Premalignant/ Malignant
Skin	Cutaneous warts	Potential role in squamous cell carcinoma of the skin
Anogenital	Anogenital warts	CIN, cervical cancer, AIN, anal cancer, vulvar and penile carcinoma
Respiratory tract	Respiratory papillomatosis	No clearly established link to malignant respiratory neoplasm
Head and neck	None established	Squamous cell carcinoma of head and neck

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV)

- Szczepionka biwalentna skierowane jest przeciwko szczepom HPV16 i HPV18 odpowiedzialnym za raka szyjki macicy, szczepionka czterowalentna dodatkowo przeciwko szczepom HPV6 i HPV11, odpowiedzialnym za 90% brodawek anogenitalnych.
- Trzy dawki szczepionki anty-HPV zalecane są u osób płci męskiej i żeńskiej oczekujących na Tx.
- U biorców przeszczepów zalecana jest szczepionka czterowalentna gdyż brodawki HPV związane są z chorobowością po Tx.
- Dane o skuteczności szczepionki po Tx są skąpe i kontrowersyjne.
- Duże dawki immunosupresji, wczesne szczepienia po Tx związane są z obniżoną immunogennością.
- Bez względu na szczepienia, młode kobiety powinny co roku poddawać się badaniom ginekologicznym.
- Szczepionka 9-walentna zawiera: antygeny HPV: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

Zakażenia grzybicze

Post-Transplant IFIs

SOT

Common Fungal Pathogens

Candidiasis

- *Candida albicans*
- *Candida glabrata*
- *Candida parapsilosis*
- *Candida krusei*



Aspergillosis

- *Aspergillus fumigatus*
- *Aspergillus flavus*
- *Aspergillus niger*
- *Aspergillus terreus*



Other mold infections

- Mucorales
- *Fusarium* spp.



Cryptococcosis

- *Cryptococcus neoformans*
- *Cryptococcus gattii*



PCP

- *Pneumocystis jirovecii*



HSCT

Common Fungal Pathogens

Aspergillosis

- *Aspergillus fumigatus*
- *Aspergillus terreus*
- *Aspergillus niger*
- *Aspergillus flavus*



Candidiasis

- *Candida glabrata*
- *Candida albicans*
- *Candida parapsilosis*
- *Candida tropicalis*



Mucormycosis

- *Rhizopus* spp.
- *Mucor* spp.
- *Rhizomucor* spp.



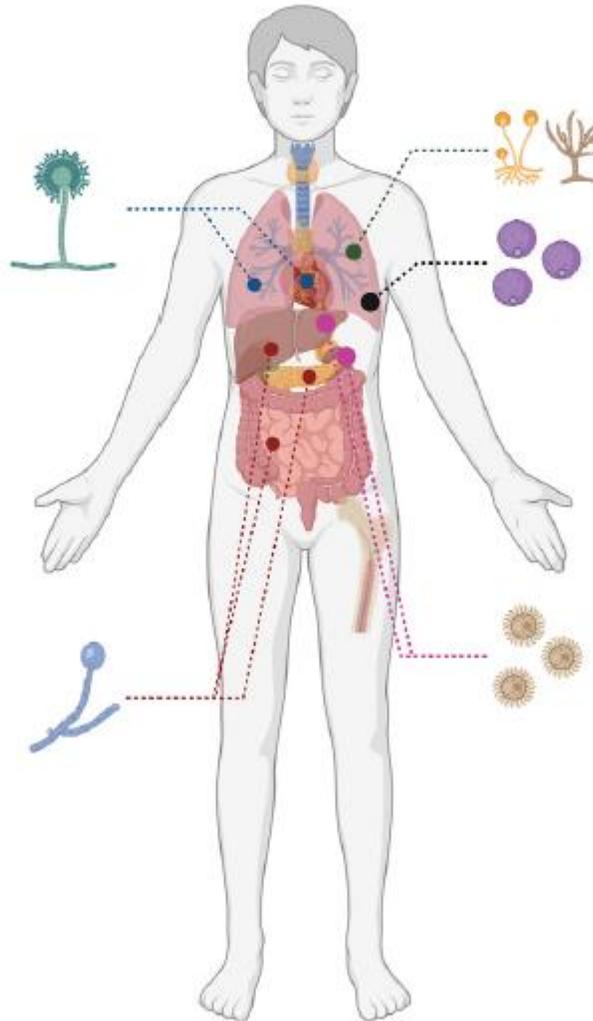
Other mold infections

- *Fusarium* spp.
- *Scedosporium* spp.



PCP

- *Pneumocystis jirovecii*



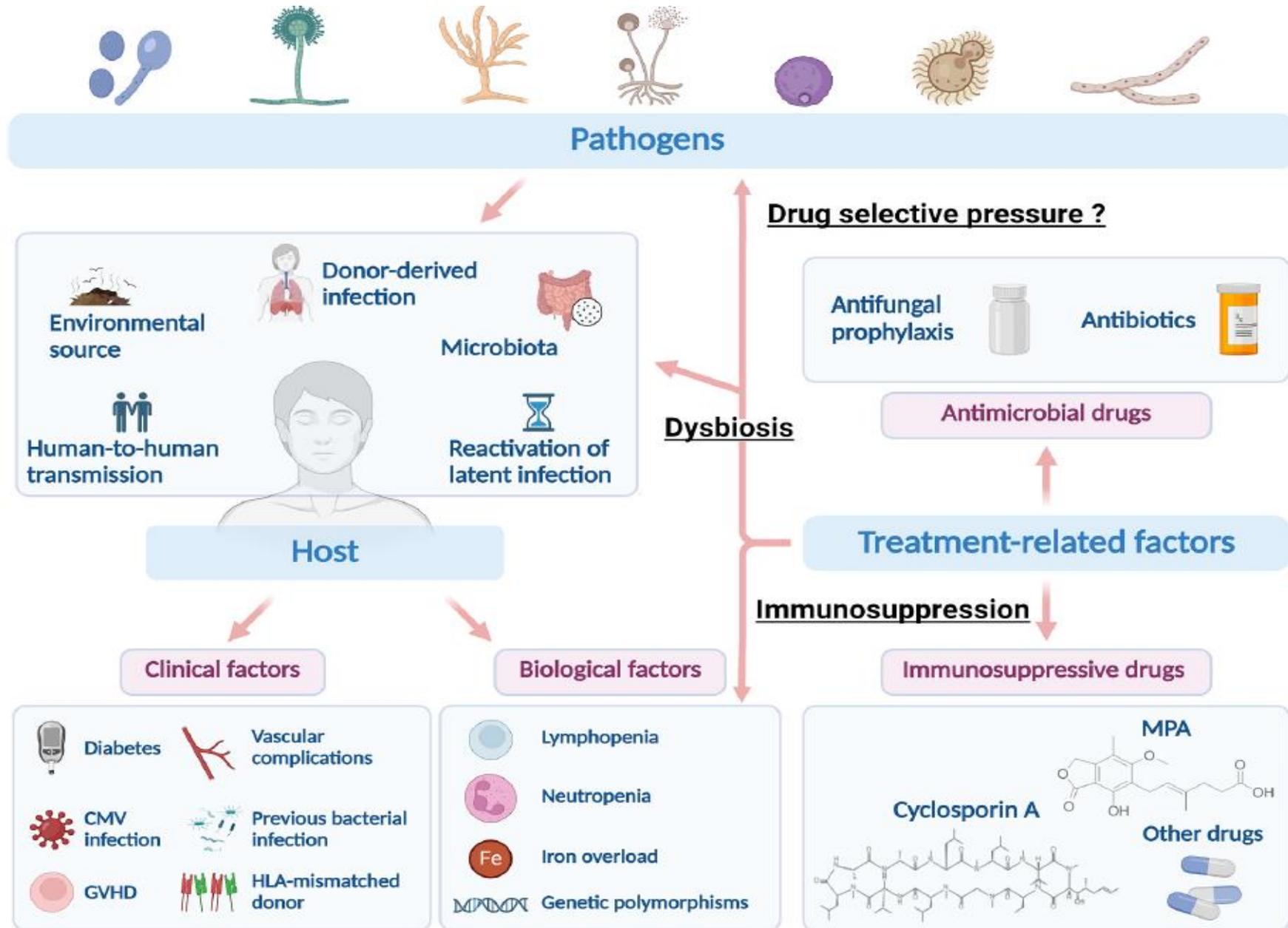
Zakażenia grzybicze

- ***Candida:***
 - **albicans**
 - *glabrata, krusei, parapsilosis, lusitaniae*
- ***Aspergillus species***
- ***Cryptococcus neoformans***
- ***Pneumocystis jiroveci***
- **Sporadycznie: *Mucor spp, Fusarium spp, Penicillium spp***

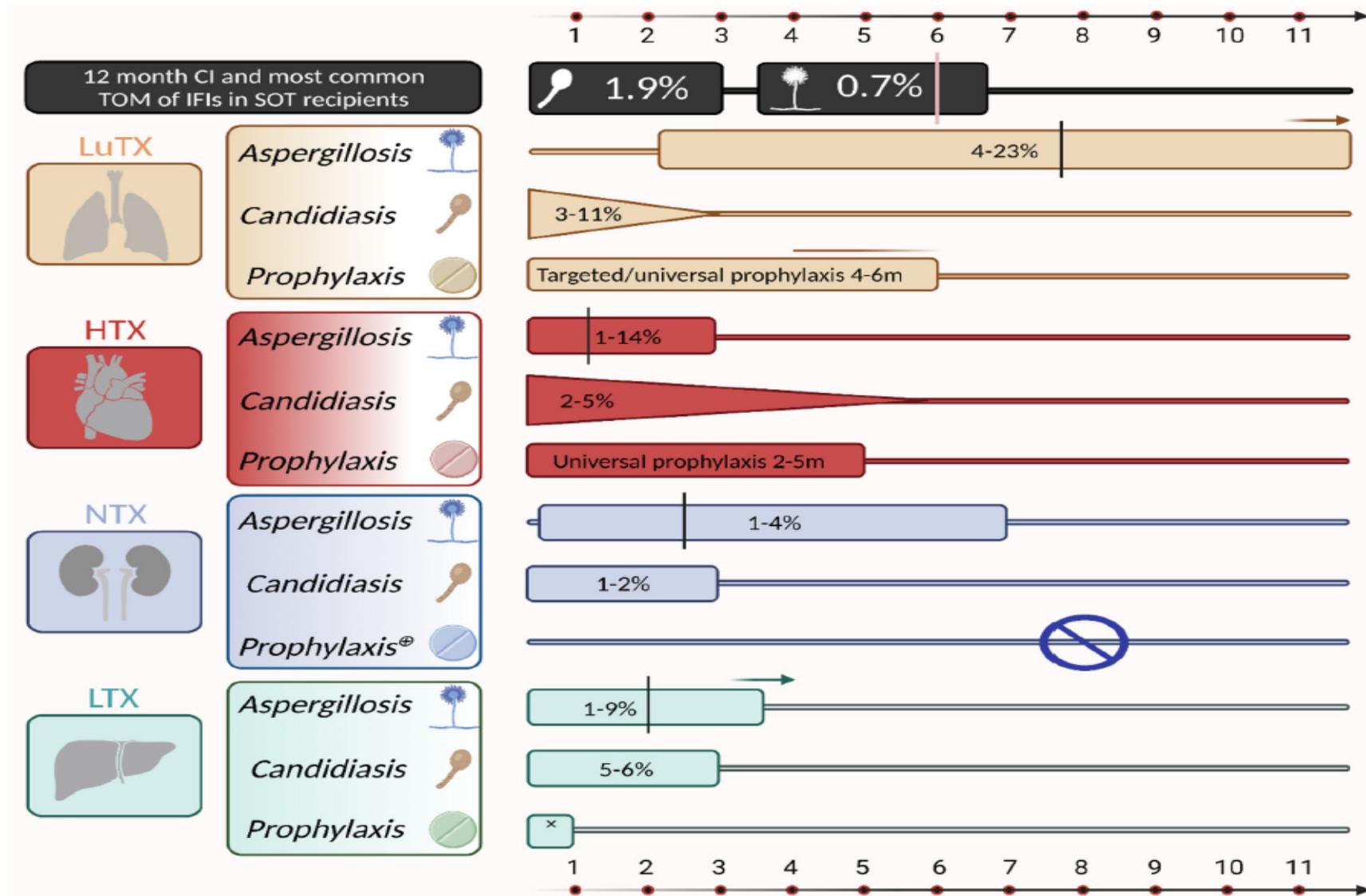
Zakażenia grzybicze

- **Postacie kliniczne:**
 - Grzybice powierzchniowe skóry, przydatków, błon śluzowych
 - Grzybice układowe (IFI - *invasive fungal infections*) z inwazją naczyniową i rozsiewem krwiopochodnym

Czynniki ryzyka zakażeń grzybiczych



Zakażenia grzybicze



Transpl Infect Dis. 2022;24:e13855.
<https://doi.org/10.1111/tid.13855>

FIGURE 1 Summary of IFI prevalence and timing when those fungal infections normally occur as well as prophylaxis recommendations for selected organ transplantations and fungal pathogens.

Biorcy przeszczepów narządowych

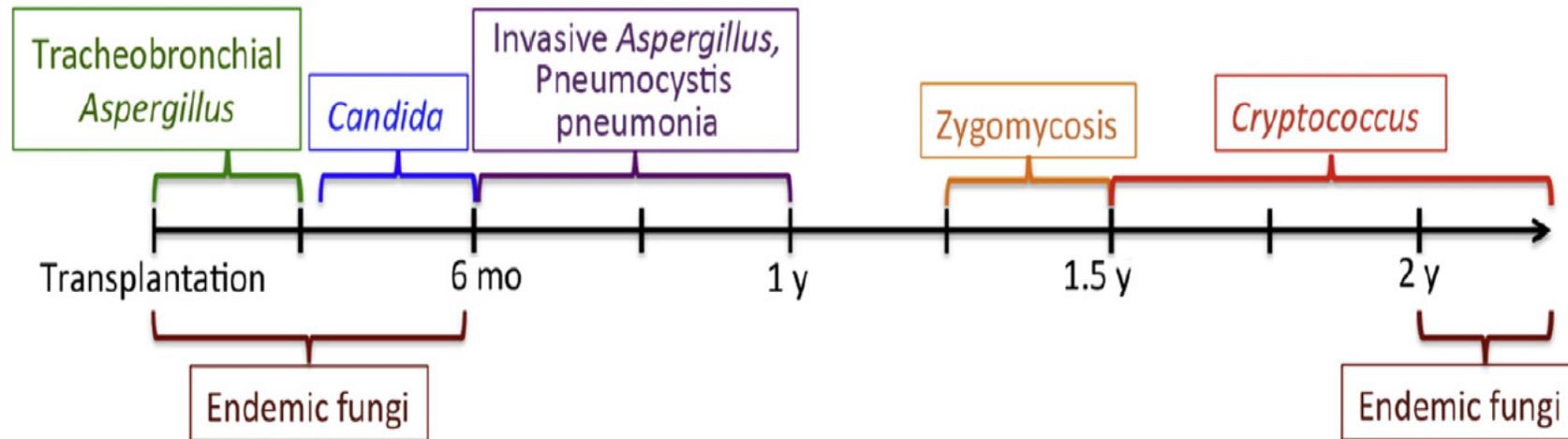


Fig. 1. Timing of IFIs following SOT.

Incidence and outcomes of invasive fungal infection among solid organ transplant recipients: A population-based cohort study

Seyed M. Hosseini-Moghaddam^{1,2,3,4} | Alexandra Ouédraogo¹ | Kyla L. Naylor¹ | Sarah E. Bota¹ | Shahid Husain² | Danielle M. Nash^{1,4} | J. Michael Paterson^{1,5,6}

Methods: We conducted a population-based cohort study using linked administrative healthcare databases from Ontario, Canada, to determine the incidence rate; 1-, 5-, and 10-year cumulative probabilities of IFI; and post-IFI all-cause mortality in SOT recipients from 2002 to 2016. We also determined post-IFI, death-censored renal allograft failure.

Results: We included 9326 SOT recipients (median follow-up: 5.35 years). Overall, the incidence of IFI was 8.3 per 1000 person-years. The 1-year cumulative probability

of IFI was 7.4% for lung, 5.4% for heart, 1.8% for liver, 1.2% for kidney-pancreas, and 1.1% for kidney-only allograft recipients. Lung transplant recipients had the highest

incidence rate and 10-year probability of IFI: 43.0 per 1000 person-years and 26.4%, respectively. The 1-year all-cause mortality rate after IFI was 34.3%. IFI significantly increased the risk of mortality in SOT recipients over the entire follow-up period (hazard ratio: 6.50, 95% CI: 5.69-7.42). The 1-year probability of death-censored renal allograft failure after IFI was 9.8%.

Conclusion: Long-term cumulative probability of IFI varies widely among SOT recipients. Lung transplantation was associated with the highest incidence of IFI with considerable 1-year all-cause mortality.

TABLE 3 Type of Invasive Fungal Infection (IFI)

Type of IFI	N (%) ^a
Invasive candidiasis	183 (39.2)
Invasive aspergillosis	159 (34.0)
Pneumocystosis	52 (11.1)
Invasive cryptococcosis	17 (3.6)
Mucormycosis	11 (2.4)
Invasive blastomycosis	8 (1.7)
Invasive histoplasmosis	7 (1.5)
Other invasive fungal infections	30 (6.4)

^aThe denominator includes all diagnoses of IFI (n = 467); where multiple appeared on the same discharge abstract, all were counted.

Follow-up Time (Years)	Type of organ transplantation	Cumulative probability (95% Confidence interval)
One		
	All SOTs	2.1% (1.8%-2.4%)
	Heart	5.4% (3.6%-8.1%)
	Kidney	1.1% (0.9%-1.4%)
	Kidney-pancreas	<2.0% ^a
	Liver	1.8% (1.3%-2.5%)
	Lung	7.4% (5.8%-9.4%)
	Multiorgan	<15.0% ^a
Five		
	All SOTs	4.5% (4.1%-5.0%)
	Heart	6.4% (4.3%-9.4%)
	Kidney	2.7% (2.3%-3.2%)
	Kidney-pancreas	2.4% (1.2%-5.1%)
	Liver	2.9% (2.2%-3.9%)
	Lung	20.1% (17.3%-23.4%)
	Multiorgan	20.3% (8.6%-43.6%)
Ten		
	All SOTs	7.1% (6.4%-7.8%)
	Heart	10.3% (6.9%-15.3%)
	Kidney	5.0% (4.3%-5.9%)
	Kidney-pancreas	4.8% (2.4%-9.5%)
	Liver	5.0% (3.8%-6.6%)
	Lung	26.4% (22.4%-30.9%)
	Multiorgan	20.3% (8.6%-43.6%)

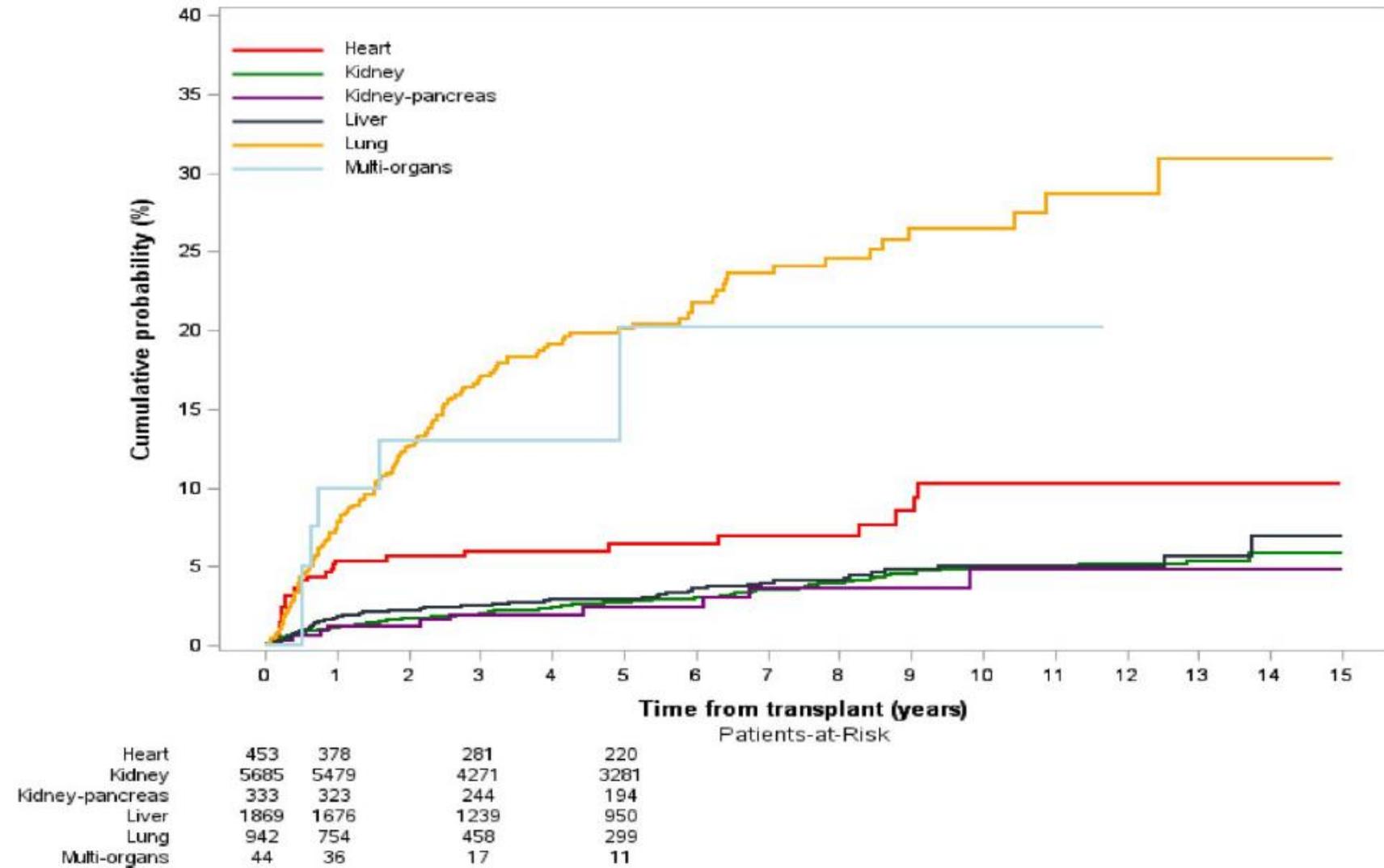


FIGURE 3 Cumulative probability of IFI in recipients of different organ allografts

Częstość inwazyjnych grzybic

Przeszczepiany narząd	Częstość (%)	Patogen
Serce	3-21	Aspergillus 70-90%
Wątroba	4-42	Candida 35-91% Aspergillus 9-34%
Płuco, Serce/płuco	10-44	Candida 43-72% Aspergillus 20-50%
Trzustka	6-38	Candida 97-100%
Nerka	1-14	Candida 50-80% Aspergillus 7-19%
Jelito cienkie	40-59	Candida 90%

Inwazyjna grzybica - kryteria rozpoznania

- **Badanie mikroskopowe sterylnego materiału**
 - **Wykrycie grzybów, zarodników w badaniu histopatologicznym, cytologicznym, preparacie bezpośrednim materiału pobranego drogą aspiracji lub biopsji z normalnie sterylnego miejsca**
 - **Często biopsja jest niemożliwa, ujemny wynik hist-pat nie wyklucza IFI**
- **Dodatnia hodowla materiału pobranego sterylnie (drenaż < 24 h) z normalnie sterylnego miejsca wykazującego kliniczne lub obrazowe nieprawidłowości**
- **Candida-fungemia 50%, Aspergillus-nigdy**
- **Kontaminacja, kolonizacja, długi czas hodowli**

Diagnostyka nie oparta na hodowli

Mannan- polisachardowy komponent błony komórkowej Candida uwalniany w czasie IFI. Test antygen/przeciwciała Candida. Czułość 80-100% Candida albicans, 40-50% Candida crusei.

Galaktomannan-GM-EIA polisacharyd błony komórkowej Aspergillus. Uwalniany podczas IFI obecny w surowicy, BAL, płynie CNS. Rozpoznanie 5-8 dni wcześniejsze. Czułość 30-56%. PPV-26-53%, NPV-95-98%. Fałszywie dodatnie wyniki: antybiotyki (piperacillin/tazobactam, amoxicillin-clavulanate), dializa, inne infekcje grzybicze. Fałszywie ujemne wyniki- leczenie przeciwgrzybicze, niski ładunek grzyba. Próby monitorowania poprzez seryjne oznaczenia

D-arabinitol- metabolit Candida.

Diagnostyka

- **1-3 β D glukan-** polisachardowy komponent błony komórkowej wielu grzybów w tym *Candida* i *Aspergillus* (**nie *Mucor* i *Cryptococcus***), uwalniany do krwi w czasie IFI. Diagnoza o 5-10 dni wcześniejsza w porównaniu z hodowlą. Czułość 50%-80%, swoistość 80-99%, NPV-98,6%, PPV-83,6%. Fałszywie dodatnie wyniki: materiały z celulozy, antybiotyki beta-laktamowe, bawełniane bandażę, gaza. Znalazł zastosowanie w diagnostyce *Pneumocystis jiroveci*
- **Antygeny *Cryptococcus***- w surowicy lub płyn m-r: LA (latex agglutination), EIA, LFA (*lateral flow assay*).
- **Krążące przeciwciała-** biorcy mogą nie produkować przeciwciał w ostrych infekcjach
- **Kwasy nukleinowe- RT PCR-** czułość i swoistość 90%, brak standaryzacji, trudności w różnicowaniu kolonizacji i IFI, duże ryzyko kontaminacji

Problemy diagnostyki IFI

- Niecharakterystyczny przebieg kliniczny, objawy swoiste nieobecne
- W badaniach obrazowych nieobecne swoiste zmiany
- Biopsja diagnostyczna często niemożliwa
- Ograniczona dostępność do testów diagnostycznych
- Niezadowalająca czułość i swoistość testów

**Wczesne rozpoznanie IFI i
wdrożenie terapii warunkuje
rokowanie**

Leki przeciwgrzybicze

Polieny

Wiązanie z ergosterolem błony komórkowej- liza i śmierć komórki- działanie grzybobójcze

- **Amfoterycyna B (Fungison) – dezoksyholan amfoterycyny-konwencjonalna**
 - **liposomalna –AmBisome**
 - **koloidalna- Amphocil**
 - **kompleks lipidowy –Abelcet**
 - **Szerokie spektrum przeciwgrzybicze**
 - **Liczne działania niepożądane:**
 - **nefrotoksyczność**
 - **zaburzenia elektrolitowe, kwasica**
 - **zaburzenia rytmu serca**

Leki przeciwgrzybicze

Azole- grzybostatyczne

Hamowanie syntezy ergosterolu błony komórkowej, hamowanie 14- α demetylazy - uszkodzenie struktury i funkcji błony komórkowej grzyba.

Uwaga-interakcja z lekami immunosupresyjnymi

Poza intrakonazolem dobra penetracja do OUN

- Flukonazol- Candida, Cryptococcus nie działa na C.glabrata i C.crusei. W 90% wydalany z moczem
- Itrakonazol- Candida i Aspergillus, niedostatecznie penetruje do CUN, Przy postaci dożylniej - kumulacja cyklodekstryny, w której jest rozpuszczony lek, unikać stosowania leku przy klirensie kreatyniny < 30 ml/min
- Worykonazol- Candida (statyczny), **Aspergillus** (grzybobójczy), Cryptococcus
- Posaconazol- Candida, **Aspergillus**, Cryptococcus
- Isavuconazol- *invasive mucormycosis*

Leki przeciwgrzybicze

Echinokandyny

Hamowanie syntazy 1,3 β -D-glukanu-
składnika ściany komórkowej

- Caspofungin -Candida, Aspergillus
- Anidulafungina
- Mikafungina

Profilaktyka zakażeń grzybiczych

- **Nie ma standardów**
- **Profilaktyka uniwersalna nie jest stosowana – narastająca oporność**
- **Profilaktyka zależy od rodzaju przeszczepianego narządu, występowania dodatkowych czynników ryzyka, polityki ośrodka transplantacyjnego**
- **Wybrać preparat, określić długość stosowania**

Pleśnie

- **Aspergillus -środowisko naturalne-** w glebie gnijących szczątkach roślinnych, w wodzie, wytwarza zarodniki odporne na działanie niekorzystnych warunków, wszechobecne w środowisku człowieka i w warunkach szpitalnych
- Łatwo kolonizuje błony śluzowe górnych dróg oddechowych i zatok
- Spośród ponad 300 szczepów *Aspergillus* najczęściej izolowane u biorców przeszczepów są *A.fumigatus*, *A.flavus* i *A.niger*
- *A.fumigatus* i *A.flavus* są przyczyną 90% infekcji grzybiczych
- Wrota zakażenia: układ oddechowy, p.pokarmowy, z płuc *Aspergillus* szerzy się na wszystkie narządy: wątroba, mózg, nerki, serce, osierdzie, p.pokarmowy, stawy, kości: zapalenie tchawicy i oskrzeli, kropidlak płuca, zapalenie ucha, zatok, gałki ocznej, zakażenie układu moczowego, postać rozsiana
- Uogólniona aspergilloza - wysoka śmiertelność do 65%-92%
- Leczenie: worykonazol, terapia skojarzona worykonazol+amfoterycyna lub worykonazol+echinkandyna

Drożdżaki

- **Rozwój zakażenia jest zwykle poprzedzony kolonizacją błon śluzowych przewodu pokarmowego**
 - **Postacie kliniczne zakażeń *Candida*: powierzchowna, ograniczone zapalenie skóry i błon śluzowych (najczęściej jama ustno-gardłowa, zapalenie przetyku oraz zapalenie pochwy i sromu)**
 - **Inwazyjna uogólniona- szerzenie się drogą naczyń krwionośnych**
 - **Posocznica – cewniki iv**
 - **Ropień w jamie brzusznej- biorcy trzustki**
 - **Zakażenia układu moczowego - biorcy nerki**
 - **Biorcy płuca- zespolenie tchawiczo-oskrzelowe**
 - **Obecność *Candida* w drzewie oskrzelowym nie oznacza inwazyjnej grzybicy**
- Leczenie; flukonazol (jedyny przechodzi do moczu), itrakonazol, echinokandyny**

TABLE 2 Recommendations for therapy of common manifestations of candidemia and invasive candidiasis in solid organ transplant recipients

Infection—invasive candidiasis	Therapy		Comments
	Initial	Alternative	
Candidemia and invasive candidiasis	Echinocandin (Caspofungin 70 mg loading dose then 50 mg IV daily; Micafungin 100 mg IV daily; or Anidulafungin 200 mg loading dose then 100 mg IV daily)	Fluconazole 12 mg/kg loading dose and then 6 mg/kg IV/PO daily if clinically stable and unlikely to have fluconazole resistance	For candidemia duration of therapy is 14 d after negative blood cultures For invasive candidiasis duration of therapy may be for at least 2 wk and potentially longer until resolution of signs and symptoms Transition of echinocandin to oral fluconazole (after 5-7 d) if stable, clearance of blood stream and fluconazole susceptible
Oropharyngeal mild moderate	Clotrimazole troche 10 mg X5/d Fluconazole 400 mg X1 d then 200 mg daily po	Nystatin 500,000 units qid Itraconazole solution 200 mg daily po or posaconazole suspension 400 mg BID po X3 d then 400 mg daily	Duration of therapy 14 d Duration up to 28 d
Esophageal	Fluconazole 200-400 mg po or IV daily Fluconazole refractory—Itraconazole solution 200 mg daily po or voriconazole 3 mg/kg q12h po or IV daily	Echinocandin (Caspofungin 70 mg loading dose the 50 mg IV daily; Micafungin 150 mg IV daily; or Anidulafungin 200 mg IV daily)	Duration of therapy 14-21 d
Urinary tract infection	Fluconazole susceptible—fluconazole 200 mg po daily	AmB 0.3-0.6 mg/kg IV per d	Duration of therapy 14 d for symptomatic infection Therapy duration for AmB 1-7 d For asymptomatic candiduria at time of stent removal up to 7 d
Endovascular infection Implantable cardiac device infection	L-AmB 3-5 mg/kg IV daily L-AmB 3-5 mg/kg IV daily	High dose echinocandin (Caspofungin 150 mg, micafungin 150 mg or anidulafungin 200 mg IV daily) High dose echinocandin (Caspofungin 150 mg, micafungin 150 mg or anidulafungin 200 mg IV daily)	Prolonged duration (for 6 wk after valve replacement) or chronic suppressive therapy For 4 wk after device removal and if not removed chronic suppressive therapy Can de-escalate therapy to fluconazole if strain susceptible
Empiric therapy for suspected IC in the ICU (presence of persistent fever, <i>Candida</i> colonization and other risk factors for IC)	Echinocandin (Caspofungin 70 mg loading dose the 50 mg IV daily; micafungin 100 mg IV daily; or anidulafungin 200 mg loading dose then 100 mg IV daily) if hemodynamically unstable	Fluconazole 12 mg/kg loading dose IV then 6 mg/kg daily if not colonized with fluconazole-resistant strain and hemodynamically stable	Duration of therapy for up to 2 wk

Zakażenie *Cryptococcus neoformans*

- Źródło zakażenia: odchody ptaków (gołębie), gnijące szczątki organiczne (rośliny)
- Nie udowodnione bezpośredniej transmisji z gołębi na człowieka, nie przenosi się z człowieka na człowieka
- Zakażenie drogą wziewną, rozsiew krwiopochodny
- Najczęściej reaktywacja zakażenia nabytego we wczesnym dzieciństwie (przetrwałe w makrofagach pęcherzyków płucnych)

Zakażenie *Cryptococcus neoformans*

- 3% grzybic inwazyjnych u biorców przeszczepów, śmiertelność do 40%
- Infekcja rozwija się w późnym okresie po transplantacji, średnio 1.6 roku. Typowa lokalizacja to centralny układ nerwowy (55% przypadków)- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Opisywane jest zapalenie płuc oraz kryptokokoza skóry i tkanek miękkich
- Leczenie- amfoterycyna B, następnie flukonazol przez 6-12 miesięcy

Leczenie kryptokokozy

Induction	Duration
CNS disease, disseminated disease, or moderate-to-severe pulmonary disease	
Preferred therapy	
Liposomal amphotericin B 3-4 mg/kg/d or amphotericin B lipid complex 5 mg/kg/d plus 5-flucytosine 100 mg/kg/d ^a	Minimum of 2 wk
Alternative therapy	
Liposomal amphotericin B 3-4 mg/kg/d or amphotericin B lipid complex 5 mg/kg/d	Minimum of 4-6 wk
Consolidation	
Fluconazole 400-800 mg/d	8 wk
Maintenance	
Fluconazole 200-400 mg/d	Minimum of 6-12 mo
Pulmonary disease	
Asymptomatic or mild-to-moderate disease ^b	
Fluconazole 400 mg/d	6-12 mo
Severe pulmonary disease, or azole use not an option	
Same as for CNS disease	

Pneumocystoza

Pneumocystis jiroveci u biorców nie otrzymujących profilaktyki w 10% wywołuje zapalenie płuc w ciągu 6 miesięcy po transplantacji

- **Gorączka, duszność, suchy kaszel, zmiany śródmiąższowe zapalenie płuc, hipoksemia nieadekwatna do badania przedmiotowego i obrazu rtg.**
- **Diagnostyka trudna**
 - **BAL obecność PCP w mikroskopie fluorescencyjnym + HRCT**
 - **(1–3)- β -D-glucan w surowicy**
 - **PCR - trudności w różnicowaniu częstej kolonizacji od zakażenia**
- **Leczenie i profilaktyka: trimetoprim/sulfametaksazol**
- **Leczenie drugiego rzutu: pentamidyna, echinokandyna**

Objawy PCP

TABLE 2 Signs and symptoms of *Pneumocystis pneumonia*

Sign or Symptom of PJP	Incidence
Fever	81%-87%
Dyspnea	66%-68%
Cough	71%-81%
Chest pain	23%-24%
Abnormal lung auscultation on examination	30%-34%
Abnormal chest radiography	92%-96%
Hypoxemia	78%-91%

Pneumocystoza

- Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) is the first-line therapeutic agent and drug of choice for documented PJP (strong, high).
- Alternative agents are less effective and include intravenous pentamidine isethionate, atovaquone, primaquine and clindamycin (strong, high).
- Pentamidine therapy may cause pancreatitis, hypo- and hyperglycemia, and electrolyte disturbances and should generally be avoided in pancreas recipients (strong, moderate).
- Adjunctive corticosteroids are best administered within 72 hours of presentation in the setting of hypoxia ($pAO_2 < 70$ mm Hg) (strong, low).
- The duration of antimicrobial therapy should be at least 14 days; longer courses are often required (strong, low).

Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)

Adults/Adolescents: 15-20 mg/kg/day of the TMP component given IV in divided doses every 6-8 h; lower doses may be sufficient. In milder disease, two double-strength tablets can be given po tid

TMP-SMX remains the drug of choice; most effective systemic therapy for PJP. Correct for renal function and maintain hydration. May consider adjunctive corti-

Profilaktyka PCP

TABLE 5 Specific prophylactic agents for prevention of *Pneumocystis*

Agents	Dosing	Comments
Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX, cotrimoxazole)	Adults/Adolescents: Can be given as either 80 mg TMP/400 mg SMX (single strength) or 160 mg TMP/800 mg SMX (double strength) po (double strength) either daily or three times weekly Children: trimethoprim, 5-10 mg/kg and sulfamethoxazole, 25-50 mg/kg orally (max dose 320 mg TMP and 1600 mg SMX) given once daily 7 d a week or daily dose divided and given twice daily twice or three times weekly	TMP-SMX remains the drug of choice for PJP prophylaxis. ⁵⁷ (strong recommendation, high evidence).
Dapsone	Adults/Adolescents 50-100 mg po qd Children: 2 mg/kg (max 100 mg), orally, once daily or 4 mg/kg (max 200 mg), orally, every week	Dapsone is a second-line agent for prophylaxis in HIV-infected patients. ¹⁰⁵ The hematologic side effects of dapsone underappreciated in SOT. ⁵⁸ (weak recommendation, low evidence).
Atovaquone	Adults/Adolescents 1500 orally, daily Children: 1-3 mo and 24 mo-12 y: 30-40 mg/kg (max 1500 mg), orally, daily 4-24 mo: 45 mg/kg (maximum 1500 mg), orally, daily	In patients with HIV intolerant of TMP-SMX, atovaquone was equal to dapsone in preventing PJP. ¹⁰⁶ Data in SOT recipients show it well-tolerated. ⁵¹ Failures of atovaquone reported at doses of 1000 mg or less daily. ^{51,107} (strong recommendation, moderate evidence).
Pentamidine	All ages: 300 mg administered through aerosolized nebulizer q 3-4 wk	Aerosolized pentamidine administration requires experienced personnel with nebulizer for droplets 1-3 μ . Side effects include cough and bronchospasm. Higher incidence of breakthrough infection compared with TMP-SMX and dapsone. (strong recommendation, moderate evidence).
Clindamycin and pyrimethamine (not studied adequately in children to recommend)	Up to 300 mg of clindamycin po qd with 15 mg of pyrimethamine po qd (some clinicians have administered this regimen 3 times weekly instead of daily)	Prophylaxis somewhat efficacious in patients with AIDS, though clearly less effective than TMP-SMX or dapsone comparitors. ¹⁰⁸ Failure rate also higher than for aerosolized pentamidine. Gastrointestinal intolerance may be limiting. (weak recommendation, low evidence).

Zakażenia bakteryjne

Związane z zabiegiem operacyjnymi powikłaniami chirurgicznymi

Zazwyczaj lokalizacja związana z przeszczepionym narządem, zakażenia rany

Bakterie gram(-), Gram(+), beztlenowce

- Związane z przedłużającą się hospitalizacją
- Związane z immunosupresją (Listeria, Legionella, Nocardia)
- Późne zakażenia –nabyte w otoczeniu

Problemy:

- MDR (oporne na 2 z 3 grup: fluorochinolony, beta-laktamowe, aminoglikozydy) bakterie G- , PR(Pan Resistant) bakterie
- MRSA, VISA, VRSA gronkowiec złocisty oporny na meticillinę, oporny częściowo, oporny na wankomycynę
- VRE- Enterococcus oporny na wankomycynę

Czas wystąpienia zakażeń bakteryjnych po transplantacji

< 1 miesiąca po transplantacji	6. miesiąc po transplantacji	>6 miesięcy po transplantacji
<p>zakażenia przeniesione z narządem, pochodzące od biorcy; zakażenia: pola operacyjnego, wewnątrzbrzuszne, krwiopochodne</p>	<p>reaktywacja zakażeń latentnych, zakażenia oportunistyczne, nawroty</p>	<p>zakażenia jak w populacji ogólnej u biorców niewymagających intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego</p>
<p>Gram-dodatnie ziarenkowce w tym <i>MRSA</i>, <i>VRE</i> Gram-ujemne pałeczki <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Burkholderia spp.</i> <i>Clostridium difficile</i></p>	<p><i>Clostridium difficile</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Burkholderia spp.</i> <i>Mycobacterium tbc</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia spp.</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Chlamydia spp.</i></p>	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Gram-ujemne pałeczki <i>Mycobacterium non-tbc</i></p>

Infekcje bakteryjne u biorców nerki

Najczęstsze- zakażenia układu moczowego

- Częstość zum -7%-80%,
- 40% bakteriemii u biorców KT związana z zum
- Najczęściej w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy po KTx
- Częstość nawrotów- 4-72%
- MDR zum- zwiększone ryzyko nawrotu
- Analiza badań 2003-2014 - 2%-33% biorców nerki rozwija zakażenia ESBL+ Enterobacteriaceae
- *National Health Safety Network 2014* – oporność na karbapenemy: 9.5% - *Klebsiella sp*, 1.1% of- *E. coli*, i 23.9% of *Pseudomonas aeruginosa*

Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice

Accepted: 12 February 2019

WILEY



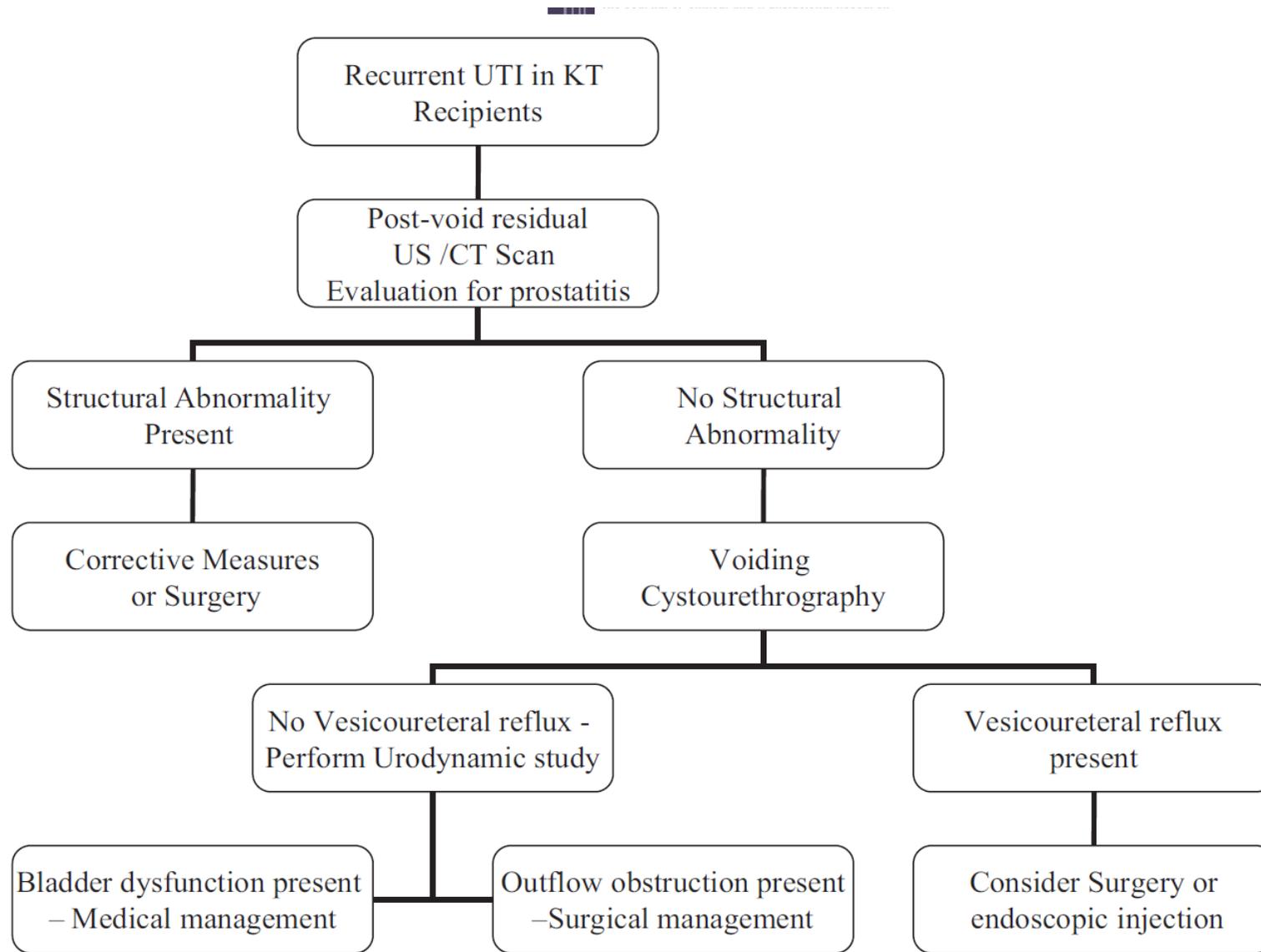
Clinical TRANSPLANTATION
The Journal of Clinical and Translational Research

TABLE 1 Classification of asymptomatic bacteriuria (AB) and urinary tract Infection (UTI) in renal transplant recipients

Classification	Description	Laboratory investigations of urine
Asymptomatic bacteriuria	No urinary or systemic symptoms of infection	$>10^5$ CFU/mL uropathogen ^{ab}
Acute simple cystitis	Dysuria, urinary urgency/frequency, or suprapubic pain; but no systemic symptoms and no ureteral stent/nephrostomy tube/chronic urinary catheter	>10 WBC/mm ^{3c} $>10^3$ CFU/mL uropathogen ^b
Acute pyelonephritis/Complicated UTI	Fever, chills, malaise, hemodynamic instability, or leukocytosis (without other apparent etiology); flank/allograft pain; or bacteremia with same organism as in urine Dysuria, urgency, frequency, suprapubic pain may or may not be present	>10 WBC/mm ^{3c} $>10^4$ CFU/mL uropathogen ^b
Recurrent UTI	≥ 3 UTIs in prior 12-month period	As above

TABLE 2 Treatment of asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in transplant recipients

Clinical presentation ^a	Suggested management
Asymptomatic bacteriuria (AB)	Routine treatment of AB is not routinely recommended (see Treatment section). However, if two consecutive urine samples yield $>10^5$ of the same uropathogen in the first two months post-transplant, can <i>consider</i> treatment for 5-7 days. This practice may have no benefit and may promote antimicrobial resistance; this practice has not been studied in the early transplant period. Beyond the early transplant period, studies have been performed and do not support treatment of AB. There is no role for empiric treatment of AB—await culture susceptibility and select the most narrow-spectrum antibiotic available. Do not treat AB of multi-drug resistant bacteria.
Simple cystitis ^b	Third-generation oral cephalosporin OR amoxicillin-clavulanate OR ciprofloxacin OR levofloxacin. Nitrofurantoin is broad-spectrum but is not recommended if CrCl < 40 —see text. (Especially if patient recently receiving TMP-SMX, anticipate uropathogen to be resistant to TMP-SMX. Routine use of fosfomycin is not recommended; limit fosfomycin to multi-drug resistant cystitis.) Treatment duration 5-7 days.
Pyelonephritis/Complicated UTI—moderate/severe ^b	Piperacillin-tazobactam OR cefepime OR carbapenem, \pm fluoroquinolone. Once culture susceptibility results available, complete 14-21 days of therapy with the most narrow-spectrum antibiotic available.



Zakażenie paciorkowcami opornymi na wankomycynę (VRE)

Kolonizacja biorców przeszczepu 3,4%- 55%, zakażenie 4-11%

Zakażenia najczęściej w pierwszym miesiącu po KTx

Zakażenia cewników wewnątrznaczyniowych, zum

Najczęściej *E. faecium* i *E. faecalis*

Czynniki ryzyka

Demograficzne-zakażenie wewnątrzszpitalne- kontakt z pacjentami lub personelem, u których stwierdza się kolonizację VRE

Stosowanie antybiotyków- glikopeptydy, cefalosporyny II i III generacji

Stan ogólny chorego: OIOM, sonda do żywienia, dializy po KTx, zakażenie *C.difficile*, CMV, HCV

Rozpoznanie MIC dla wankomycyny >32 µg/mL

Zakażenie paciorkowcami opornymi na wankomycynę (VRE)

- **Postępowanie**
 - **Nosicielstwo -izolacja chorych, nie leczyć**
 - **Objawowa infekcja: linezolid, daptomycin, tigecycline**
 - **Kolonizacja VRE nie jest przeciwwskazaniem do transplantacji**
 - **Nie ma zaleceń dostosowania profilaktyki antybiotykowej okołooperacyjnej do nosicielstwa VRE**

**Warszawa
2022**

Pałeczki Enterobacterales wytwarzające karbapenemazy (CPE) Epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń

Pod redakcją:

prof. dr hab. med. **Walerii Hryniewicz**

dr n. med. **Alicji Kuch**

dr n. med. **Moniki Wanke-Rytt**

dr n. med. **Agnieszki Żukowskiej**

Ministerstwo
Zdrowia

Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia
na lata 2021-2025, finansowane przez Ministra Zdrowia



Dostępne antybiotyki

- **Karbapenemazy klasy A; KPC**
- **Karbapenemazy klasy B – MBL; IMP, VIM i NDM**
- **Karbapenemazy klasy D; typ OXA-48**

- **meropenem**
- • **doripenem** (lek niedostępny w Polsce)
- • **piperacylina/tazobaktam** (sytuacje, w których piperacylina/tazobaktam jest aktywna w stosunku do CPE są niezmiernie rzadkie)
- • **ceftazydym**
- • **aztreonam**
- • **ceftazydym/awibaktam**
- • **meropenem/waborbaktam**
- • **cefiderokol**

Received: 3 February 2022

Revised: 8 April 2022

Accepted: 31 May 2022

DOI: 10.1111/tid.13881



REVIEW

Extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infection after solid organ transplantation: Recent trends in epidemiology and therapeutic approaches

Elena Pérez-Nadales^{1,2,3,4} | Mario Fernández-Ruiz^{1,5} |
Belén Gutiérrez-Gutiérrez^{1,6} | Álvaro Pascual^{1,6} | Jesús Rodríguez-Baño^{1,6} |
Luis Martínez-Martínez^{1,2,3,4} | José María Aguado^{1,5} | Julian Torre-Cisneros^{1,2,3,4}

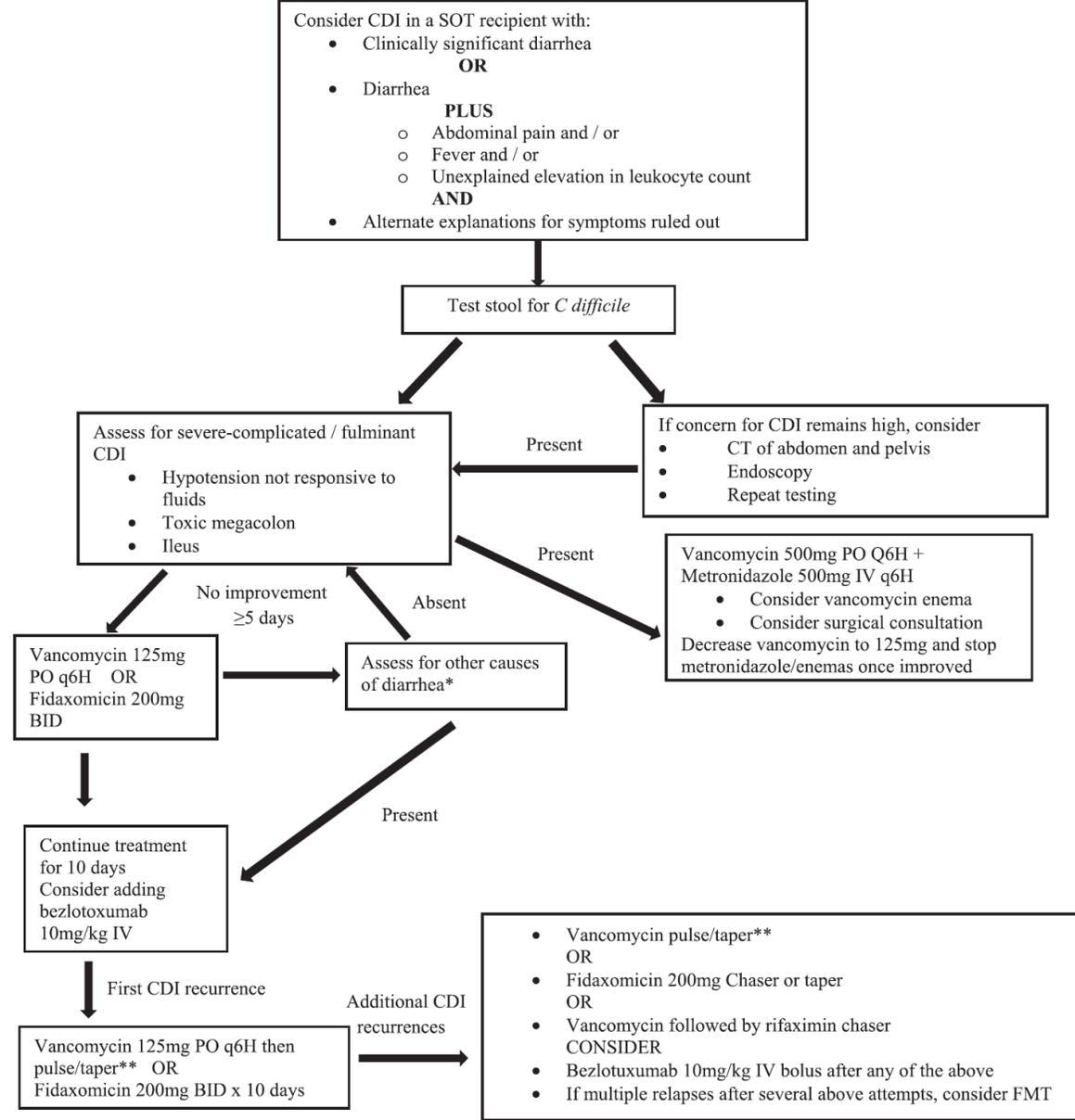
TABLE 2 Recently approved antibiotic agents with potential activity against extended-spectrum β -lactamase-producing (ESBL-E) and carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE)

Agent	Approved indications	Dose (normal renal function)	Experience in SOT recipients	Considerations
Cefiderocol	cUTI, HAP/VAP (FDA) Infections due to aerobic GNB with limited treatment options (EMA)	2 g IV every 8 h	Case reports	The only agent with activity against MBL-producing CRE FDA warning due to increased all-cause mortality in phase III RCT compared to best available therapy Potential for resistance selection
Ceftazidime-avibactam	cUTI, cIAI, HAP/VAP (FDA, EMA) Infections due to aerobic GNB with limited treatment options (EMA)	2/0.5 g IV every 8 h	Case reports, case series, comparative retrospective studies	Activity against OXA-48-producing CRE Potential activity against MBL-producing CRE in combination with aztreonam
Meropenem-vaborbactam	cUTI (FDA) cUTI, cIAI, HAP/VAP (EMA) Infections due to aerobic GNB with limited treatment options (EMA)	2/2 g IV every 8 h	Case reports	Lower potential for resistance selection than CAZ-AVI No additional activity beyond meropenem for MDR <i>Pseudomonas</i> No activity against OXA-48-type and MBL-producing CRE
Imipenem-cilastatin-relebactam	cUTI, cIAI, HAP/VAP (FDA) HAP/VAP, infections due to aerobic GNB with limited treatment options (EMA)	500/500/125 mg IV every 6 h	None	No activity against OXA-48-type, GES-type, and MBL-producing CRE
Plazomicin	cUTI (FDA)	15 mg/Kg IV every 24 h	None	Potential role of monotherapy Increased risk of nephrotoxicity with calcineurin inhibitors Not available in Europe
Eravacycline	cIAI (FDA, EMA)	1 mg/Kg IV every 24 h	Small case series	More potent activity, better tissue penetration, and lower potential for resistance selection than tigecycline Interaction with strong CYP3A4 inducers Unfavorable PK/PD profile for BSI Should be avoided in cUTI

Abbreviations: BSI, bloodstream infection; CAZ-AVI, ceftazidime-avibactam; cIAI, complicated intraabdominal infection; CRE, carbapenem-resistant Enterobacterales; cUTI, complicated urinary tract infection; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; HAP/VAP, hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia; MBL, metallo- β -lactamase; PK/PD, pharmacokinetic/pharmacodynamic; RCT, randomized clinical trial; SOT, solid organ transplantation.

Clostridium difficile

- **G+ beztlenowa pałeczka, egzotoksyna A, B**
 - 10-25% biegunek po antybiotykach
 - 75%- colitis związane z antybiotykoterapią
 - 90%- - rzekomo-błoniaste colitis
- **CDI pierwsze 3 m po Tx, antybiotyki, PPI**
 - Nerka-3,5-16%
 - Trzustka 1,5-7,8%
- **Obecność CD lub toksyn w stolcu u objawowego pacjenta**
- **Jeden przypadek nieuformowanego stolca, nie znajdujący uzasadnienia w żadnej innej przyczynie, występujący w tym samym czasie, co pozytywny wynik testu na toksynę CD.**
- **Biegunka, bóle brzucha, leukocytoza, gorączka, objawy ogólne**



*vancomycin and fidaxomicin achieve concentrations in stool well above the MIC of *C. difficile*. Persistent symptoms may reflect other causes of diarrhea or residual damage to the colonic epithelium that may take time to heal

**example of a vancomycin taper with pulse: 125mg QID x 10 days, BID x 7 days, QD x 7 days, then every 2-3 days for 2-4 weeks

Gruźlica u biorców przeszczepu

- Najczęściej reaktywacja, rzadko zakażenie pierwotne lub transmisja z narządem dawcy
- Częstość występowania 20-74 razy większa niż w populacji ogólnej
 - Biorcy nerki 0.35%-15%
- $\frac{3}{4}$ pacjentów po transplantacji ma ujemną próbę tuberkulinową
- W 57%- 90% tbc rozwija się w ciągu 12 miesięcy po transplantacji (średnio 9m)
- Lokalizacja płucna w 50%, pozapłucna w 20% (p.pokarmowy)
- W 30% postać rozsiana
- Leczenie postać latntna (test IGRA (*interferon γ release assay*) wskazany, test skórny przydatny u chorych nie szczepionych BCG)
 - isoniazyd 9 miesięcy przed KTx
 - W trakcie leczenia można wykonać transplantację
 - Monitorować czynność wątroby
- Postać aktywna
 - Terapia 4-lekowa

Toksoplazmoza

Reaktywacja u biorcy serca lub transmisja od seropozytywnego dawcy

Bez profilaktyki 50% seronegatywnych biorców serca rozwija objawowe zakażenie pierwotne, 20% biorców wątroby, <1% biorców nerki

Objawy kliniczne:

- Zapalenie mięśnia sercowego, osierdzia
- Zapalenie płuc
- Zapalenie opon m-r i mózgu
- Zapalenie błony naczyniowej oka
- **Czas wystąpienia infekcji:** w ciągu 2 miesięcy po transplantacji
- **Rozpoznanie:** hist-pat
- **Leczenie:**
 - Pyrimetamina+sulfadiazyna+ ac.folicum
 - Clindamycyna+pyrimetamina+ac.folicum
- **Profilaktyka:**
 - Biseptol 960
 - Pyrimetamina 25 mg

Ryzyko przeniesienia infekcji od dawcy do biorcy przeszczepu

- Ostre i utajone zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze, priony u dawcy mogą być przeniesione do biorcy z krwią lub tkankami i narządami zwiększając chorobowość i śmiertelność
- Istnieje niedobór narządów do transplantacji- liczba oczekujących wzrasta i czas oczekiwania wydłuża się
- Konieczne postępowanie mające na celu zwiększenie liczby pozyskiwanych narządów a jednocześnie minimalizujące ryzyko dla biorcy
- Należy przeprowadzić indywidualną ocenę zagrożeń i korzyści dla biorcy
 - Rzeczywiste ryzyko
 - Dobór odpowiedniego biorcy
 - Monitorowanie biorcy po transplantacji, profilaktyka, leczenie

Guide to the quality
and safety of
**ORGANS FOR
TRANSPLANTATION**

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)
Council of Europe



European Committee
on Organ Transplantation
(Partial Agreement)
(CD-P-TO)

EDQM
9th Edition
2025

Badanie dawcy

- Wywiad
- Badania laboratoryjne
- Posiewy bakteryjne i grzybicze
- Badania serologiczne (**konieczne 1-3 godziny przed pobraniem**)
 - **Anty-HIV 1/2**
 - **HBsAg i anty-HBc IgG i IgM**
 - **Anty-HCV**

Pozostałe badania serologiczne:

 - **Anty- Treponema pallidum**
 - **Anty-CMV**
 - **Anty-EBV**
 - **Anty-Toksoplazma**
- Badanie śródoperacyjne
- U dawców z grup ryzyka wskazane testy NAT
- Zachować próbki od dawcy (surowica 10 lat)

Przeciwwskazania do pobrania narządów

- HIV
- HBsAg, any-HBc IgM, infekcja HDV
- HTLV I/II
- Wirusowe zapalenia opon i mózgu
- Neuroinfekcja o nie znanej etiologii
- Aktywne zakażenie HSV, VZV, wiremia CMV lub pneumonia
- Ostre zakażenie EBV (mononukleozą)
- Zakażenie WNV
- Wścieklizna, SARS-CoV-2 ?
- Dawca nie powinien otrzymywać żywej szczepionki w ostatnich 4 tygodniach

Solid organ transplantation from COVID positive donors in the United States: Analysis of United Network for Organ Sharing database

Results: During the study period, 193 COVID+ donors led to the transplantation of 281-kidneys, 106-livers, and 36-hearts in 414 adult recipients. COVID+ patients donated a median of two organs. These donors were younger and had a lower median Kidney Donor Profile Index (0.37 vs. 0.50, $p < .001$), lower median serum creatinine (0.8 vs. 1.0 mg/dl, $p = .003$), similar median serum total bilirubin (0.6 mg/dl, $p = .46$), and similar left ventricular ejection fraction (60%, $p = .84$) when compared to COVID–donors. Short-term outcomes, including 30-day graft/patient survival, were similar in both groups.

Conclusions: Analysis of short-term outcomes from the UNOS database indicates that a positive COVID test in an otherwise medically suitable donor should not preclude consideration of non-lung solid organ transplantation.

- Transplantation of nonlung non bowel organs from donors with active SARS-CoV-2 infection is possible and well tolerated without evidence of SARS-CoV-2 transmission and with good short-term outcome.

Zakażenia bakteryjne

- **Przeniesienie zakażenia w około 20%**
- **Rutynowe posiewy dawcy, rutynowa profilaktyka przeciwbakteryjna dawcy i biorcy**
- **Zakażenie zlokalizowane (zum) nie jest przeciwwskazaniem do pobrania nerek, leczenie biorcy minimum 7 dni**
- **Bakteriemia nie jest przeciwwskazaniem do pobrania narządów jeśli patogen jest znany, dawca leczony minimum 48 h, szczep nie jest wielolekooporny, wskazane leczenie biorcy 10-14 dni**
- **Posocznica bakteryjna, zapalenie wsierdza, zapalenie szpiku kostnego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych są przeciwwskazaniem do pobrania narządów**
- **Kiła nie jest przeciwwskazaniem do pobrania narządów- leczenie biorcy**

Szczepienia

- Szczepienia zapobiegają chorobom zakaźnym, które powodują zwiększoną chorobowość i śmiertelność u biorców przeszczepów.
- Odpowiedź na szczepienia u biorców przeszczepów jest słabsza, przeciwciała mogą szybko zanikać.
- Szczepienia należy przeprowadzić przed transplantacją i uaktualniać podczas przewlekłej opieki potransplantacyjnej.
- Zalecane jest szczepienie przeciwko grypie raz w roku inaktywowaną szczepionką.
- Zalecane jest szczepienie przeciwko pneumokokom skoniugowaną szczepionką 13-walentną i po 8 tygodniach podanie polisacharydowej 23-walentnej szczepionki.
- **Żywe, atenuowane szczepionki są przeciwwskazane po transplantacji, można je podawać przed Tx, nie później niż 4 tygodnie przed Tx.**

RSV Vaccines

- 2023 FDA approved 2 RSV vaccines (recombinant based on prefusion F glycoprotein) to prevent RSV-associated LRTD

	RSVPreF3 OA (Arexvy®)	RSVPreF (Abrysvo®)
Type	AS01 _E -adjuvanted, monovalent (A)	Non-adjuvanted, bivalent
Approved in	Adults ≥ 60 y	Adults ≥ 60 y Pregnant individuals, 32-36wk GA
Inclusion of SOT or HCT	No	No
Vaccine efficacy (2 seasons)	74.5 [97.5% CI 60-84.5]	84.4 [95% CI 59.6-95.2]
against RSV LRTD*, S1	82.6 [96.95% CI 57.9-94.1]	88.9 [95% CI 53.6-98.7]
against RSV LRTD, S2	56.1 [95% CI 28.2-74.4]	78.6 [95% CI 23.2-96.1]
Safety: serious AE, RR [95%CI]	1.02 [0.91-1.15]	1.04 [0.94-1.15]
severe AE#, RR [95%CI]	4.10 [1.99-8.45]	1.43 [0.85-2.39]
Recommendations CDC, ACIP, ASTCT	Provide 1 dose to ≥ 65 y; ≥ 60 y at ↑est risk of RSV disease: 1 dose using shared decision making; provide prior to onset of RSV season	

*LRTD case definitions not aligned; #6 severe adverse inflammatory neurologic events (Guillain-Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis) among 38,247 participants (0.016%) within 42d.

Papi et al, NEJM, 2023; Walsh et al, NEJM, 2023; Melgar et al, MMWR, 2023; Fleming-Dutra, MMWR, 2023; Ison et al, CID, 2024

Szczepionki przeciwko RSV

- Szczepionka **Arexvy** zawiera przygotowaną metodą rekombinacji DNA, glikoproteinę F syncytialnego wirusa oddechowego stabilizowaną w konformacji przedfuzyjnej (RSVPreF3). Białko to jest głównym celem przeciwciał generowanych do zwalczania infekcji. Szczepionka zawiera również adiuwant, substancję wzmacniającą odpowiedź odpornościową po szczepieniu. Zastosowano adiuwant AS01E, który zawiera ekstrakt roślinny Quillaja saponaria oraz monofosforylolipid A (MPL) uzyskiwany z *Salmonella minnesota*. Kiedy osoba dorosła otrzymuje szczepionkę, jej układ odpornościowy wytwarza specyficzne przeciwciała i limfocyty T, które pomagają zapobiegać zakażeniu RSV.
- Szczepionka **Abrysvo** to 2-walentna szczepionka przeciw RSV, w której skład wchodzi 2 rekombinowane białka F (w konformacji przedfuzyjnej) wirusa podgrupy A i B. Białka te są niezbędne do zakażenia organizmu przez RSV, a także są głównym celem przeciwciał wytwarzanych po szczepieniu.

Szczepionka przeciw	Schemat szczepienia	pacjenci z zaburzeniami odporności* (z wyłączeniem pacjentów zakażonych HIV)
Grypie (IIV)	1 dawka co roku, w czasie sezonu infekcyjnego (najlepiej na początku sezonu)*	
COVID-19	Liczba dawek zależna od historii szczepień i aktualnych zaleceń	
Błonicy, tężcowi, krztuścowi (Tdap)	1 dawka co 10 lat (osoba zaszczepiona w przeszłości w schemacie podstawowym)	
Pneumokokom (PCV, PPSV)	1 dawka PCV-13 + 1 dawka PPSV-23 (w odstępie ≥ 8 tygodni) lub 1 dawka PCV-20	
Inwazyjnej Chorobie Meningokokowej (MenB, MenACWY)	<p>MenB 2 dawki w odstępie 1 miesiąca (Bexsero) 2 dawki w odstępie 6 miesięcy lub 3 dawki w schemacie 0, 1, 4 miesiące (Trumenba); dawka przypominająca po roku oraz kolejne co 2-3 lata</p>	<p>MenACWY 2 dawki; co 5 lat dawka przypominająca</p>
HPV	3 dawki w schemacie 0, 1, 6 (HPV-2); 0, 2, 6 miesięcy (HPV-9)	
Wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV)	3 dawki w schemacie 0, 1, 6 miesięcy, dodatkowo oznaczanie przeciwciał	
Wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (HAV)	2 dawki w odstępie 6-12 miesięcy	
Półpaścowi (RZV)	2 dawki w odstępie 2-6 miesięcy	
Syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV)	1 dawka (u osób w wieku ≥ 60 lat)	

*zalecenia dotyczą pacjentów z umiarkowanym i ciężkim pierwotnym i wtórnym niedoborem odporności

IIV - szczepionka przeciw grypie, inaktywowana; Tdap - szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi; PCV - skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom; PPSV - polisacharydowa szczepionka przeciw pneumokokom; MenB - szczepionka przeciw meningokokom serogrupy B; MenACWY - szczepionka przeciw meningokokom serogrupy A, C, W135, Y; HPV-2 - szczepionka przeciw ludzkiemu wirusowi brodawczaka 2-walentna; HPV-9 - szczepionka przeciw ludzkiemu wirusowi brodawczaka 9-walentna; MMR - szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce; RZV - szczepionka przeciw półpaścowi; RSV - szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu.

*dla osób w wieku ≥ 60 lat szczepionką zalecaną jest szczepionka o zwiększonej zawartości antygenów, w przypadku jej niedostępności lub braku akceptacji przez pacjenta - szczepionka standardowa.