

Univerzita Karlova Praha

Lékařská fakulta Plzeň

CYTOMEGALOVIROVÁ INFEKCE PO TRANSPLANTACI LEDVINY

Disertační práce v oboru vnitřní lékařství

Tomáš Reischig

Plzeň 2009

OBSAH

1.	ORIGINÁLNÍ STUDIE	3
2.	ÚVOD.....	5
3.	VÝCHODISKO	7
3.1.	Výskyt CMV infekce po transplantaci ledviny – rizika a možnosti prevence.....	7
3.2.	Akutní klinické syndromy CMV infekce.....	8
3.3.	Cytomegalovirus a rejekce štěpu	8
3.3.1.	Oboustranný vztah mezi CMV a akutní rejekcí.....	8
3.3.2.	Klinická evidence pro CMV indukovanou rejekci štěpu	9
3.3.3.	Mechanismy CMV indukované rejekce štěpu a arteriosklerózy	11
3.3.4.	Antivirová profylaxe jako součást prevence rejekce štěpu	12
3.3.5.	Souhrn	14
3.4.	Role ostatních virů	15
4.	CÍLE STUDIÍ.....	17
5.	HLAVNÍ METODICKÉ ASPEKTY	18
5.1.	Soubor pacientů.....	18
5.2.	Definice CMV infekce, CMV nemoci, akutní rejekce.....	19
5.3.	CMV prevence a monitorace.....	19
6.	SOUHRN VÝSLEDKŮ	21
6.1.	Vliv CMV nemoci a asymptomatické CMV infekce (CMV virémie) na akutní rejekci (I, IV, V).....	21
6.2.	Preemptivní léčba versus univerzální profylaxe valacyclovirem v prevenci CMV nemoci (II)	22
6.3.	Vliv CMV virémie na subklinickou akutní rejekci a rozvoj intersticiální fibrózy a atrofie tubulů (IFTA) (II, III, V).....	23
7.	DISKUZE	24
7.1.	CMV nemoc a asymptomatická infekce (CMV virémie) – riziko akutní rejekce? (I).....	24
7.2.	Profylaxe versus preemptivní léčba v prevenci CMV nemoci (II)	26
7.3.	CMV virémie, subklinická rejekce a intersticiální fibróza a atrofie tubulů (IFTA) (III)	29
8.	ZÁVĚRY STUDIÍ.....	33
9.	PODĚKOVÁNÍ	35
10.	GRANTY	37
11.	LITERATURA	38
12.	DODATEK I – PUBLIKAČNÍ A PŘEDNÁŠKOVÁ ČINNOST DOKTORANDA.....	47
13.	DODATEK II – ORIGINÁLNÍ PRÁCE	53

1. ORIGINÁLNÍ STUDIE

Disertační práce je založena na třech níže uvedených originálních studiích (I-III), které byly provedeny a publikovány tiskem v době doktorandského studia (2006-2009). Výzkum navazuje na předchozí vědeckou činnost doktoranda se stejnou tematikou. Proto jsou uvedeny i publikace dřívější, na které však bude v disertaci odkazováno jen okrajově. Pro reference je užito římské číslování, faktor impaktu časopisu je platný roku publikace studie.

- I. Reischig T, Jindra P, Švecová M, Kormunda S, Opatrný K Jr, Třeška V. The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infection on acute renal allograft rejection. **J Clin Virol 2006; 36: 146-151.** (Impact Factor = 2.62)
- II. Reischig T, Jindra P, Hes O, Švecová M, Klaboč J, Třeška V. Valacyclovir Prophylaxis vs. Preemptive Valganciclovir Therapy to Prevent Cytomegalovirus Disease after Renal Transplantation. **Am J Transplant 2008; 8: 69-77.** (Impact Factor = 6.42)
- III. Reischig T, Jindra P, Hes O, Bouda M, Kormunda S, Třeška V. Effect of cytomegalovirus viremia on subclinical rejection or interstitial fibrosis and tubular atrophy in protocol biopsy at 3 months in renal allograft recipients managed by preemptive therapy or antiviral prophylaxis. **Transplantation 2009; 87: 436-444.** (Impact Factor = 3.82)
- IV. Reischig T, Opatrný K Jr, Bouda M, Třeška V, Jindra P, Švecová M. A randomized prospective controlled trial of oral ganciclovir versus oral valacyclovir for prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) disease after renal transplantation. **Transpl Int 2002; 15: 615-622.** (Impact Factor = 2.52)

- V. Reischig T, Jindra P, Mareš J, Čechura M, Švecová M, Hes O, Opatrný K Jr, Třeška V. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. **Transplantation** 2005; **79**: 317-324. (Impact Factor = 3.58)
- VI. Reischig T, Opatrný K Jr, Třeška V, Mareš J, Jindra P, Švecová M. Prospective comparison of valacyclovir and oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients. **Kidney Blood Press Res** 2005; **28**: 218-225. (Impact Factor = 1.07)

2. ÚVOD

Transplantace solidních orgánů představují jeden z největších úspěchů medicíny 20. století. V současné době je tato život zachraňující léčebná metoda spojena s vynikajícími výsledky. Roční přežívání pacientů po transplantaci ledviny převyšuje 90%, 5 let přežívá okolo 80% nemocných (1). Úspěchy transplantologie vedou k tomu, že trvale přibývá nemocných žijících s funkčním štěpem. Jedná se o skupinu pacientů léčených chronicky imunosupresí, která je spojena s významně zvýšeným rizikem infekčních komplikací.

Při kontrole virových infekcí hraje dominantní roli buněčná (T-lymfocytární) imunita (2). Imunosuprese po transplantaci ledviny je zaměřená především proti T-lymfocytům. Kalcineurinové inhibitory (cyclosporin, tacrolimus), mykofenolát mofetil, mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitory (sirolimus, everolimus) nebo antilymfocytární protilátky jsou běžně užívaná imunosupresiva vykazující určitý stupeň specifity k T-lymfocytům (3). Virové infekce proto patří mezi běžné komplikace. Po transplantaci solidních orgánů jsou viry dokonce nejčastějším infekčním agens.

Specifickou skupinu mimořádného významu u nemocných po transplantaci tvoří herpesvirové infekce. Společnou charakteristikou těchto DNA virů je schopnost perzistovat v organismu ve stádiu latence s možností reaktivace za příhodných podmínek jako je například imunosupresivní léčba. Incidence latentní infekce je u většiny herpesvirů v naší populaci vysoká (okolo 80% - 90%). Nejzávažnější a nejčastější je cytomegalovirová (CMV) infekce. Do skupiny herpesvirů náleží dále Epstein-Barrové virus (EBV), herpes simplex viru (HSV), varicella zoster virus (VZV), humánní herpes viry 6 a 7 (HHV-6, HHV-7) a virus Kaposiho sarkomu (HHV-8). Význam těchto virů je dán především jejich nepřímými dlouhodobými dopady, které přesahují morbiditu spojenou s akutními virovými syndromy (4). Nepřímé dopady zahrnují zvýšení rizika akutní i chronické rejekce štěpu, po transplantačního diabetu a kardiovaskulárních komplikací.

Imunomodulační a onkogenní potenciál herpesvirů vede ke vzniku dalších oportunních infekcí a malignit.

Výše uvedená problematika byla východiskem našeho výzkumu se základním cílem detailně určit dopad různých forem CMV infekce na rejekci štěpu a nalézt optimální způsob prevence nejen z pohledu přímých a nepřímých dopadů CMV infekce, ale i v ekonomickém kontextu.

3. VÝCHODISKO

3.1. Výskyt CMV infekce po transplantaci ledviny – rizika a možnosti prevence

Cytomegalovirus je nejčastějším oportunním patogenem u pacientů po transplantaci solidního orgánu. Pokud pacienti nedostávají antivirovou profylaxi nebo preemptivní léčbu, dosahuje incidence aktivní CMV infekce (CMV virémie) až 90% a výskyt symptomatické CMV infekce (CMV nemoc) se pohybuje mezi 20 – 60% s typickým vznikem v období mezi 1. a 4. měsícem po transplantaci (4 – 12). Přestože profylaxe nebo preemptivní léčba signifikantně snižuje výskyt CMV nemoci, výsledky stále nejsou optimální (13 – 15). Klinické problémy činí především vznik pozdní CMV nemoci a resistance ke gancicloviru. Preemptivní léčba nebrání vzniku asymptomatické aktivní infekce, ale i při užití profylaxe je incidence aktivní infekce vysoká (14 – 49%) (7, 9, 10, 16, 17).

Riziko vzniku CMV nemoci je ovlivněno řadou faktorů (11, 12). Mimořádný význam má CMV sérologie u dárce (D) a příjemce (R) před transplantací. V nejvyšším riziku jsou pacienti v D+/R- skupině, kteří jsou ohroženi primární CMV infekcí. Séropozitivní příjemci (D+/R+ nebo D-/R+), u kterých dochází k reaktivaci viru hostitelského původu nebo k superinfekci virem dárcovského původu, tvoří skupinu se středním rizikem. Naopak u D-/R- pacientů je výskyt CMV infekce a nemoci velmi nízký. Riziko závisí také na typu transplantovaného orgánu. Nejvyšší je u transplantace plic, nejnižší naopak u transplantace ledviny (5). Role imunosuprese při vzniku CMV nemoci je nepochybná. Přestože je riziko určeno spíše celkovou úrovní imunosuprese než jednotlivými typy imunosupresivních léků, existují některé výjimky. Především se jedná o indukční nebo antirejekční podávání deplečních antilymfocytárních protilátek jako je antithymocytární globulin nebo OKT3, které je spojeno s několika násobným zvýšením rizika vzniku CMV nemoci (4, 11).

3.2. Akutní klinické syndromy CMV infekce

Klinický obraz CMV infekce po transplantaci je rozmanitý. Aktivní CMV infekce je definována kultivačním záchytem CMV v krvi, moči, bronchoalveolární laváži nebo ve tkáni získané biopsií (11). Virová kultivace je však málo sensitivní a pomalá. Proto se k detekci CMV v současné době s úspěchem používají moderní metody jako polymerázová řetězová reakce (PCR) CMV DNA, PCR CMV mRNA (NASBA) nebo CMV pp65 antigenémie, které navíc umožňují kvantitativní stanovení virové nálože (18, 19) Aktivní CMV infekce může probíhat asymptomaticky. CMV nemoc je definovaná jako symptomatická aktivní infekce. Symptomy mohou zahrnovat pouze chřipce či mononukleóze podobný syndrom spolu s hematologickými abnormalitami a elevací jaterních enzymů. Tato forma CMV nemoci se nazývá CMV syndrom. Běžná je však i klinicky mnohem závažnější tkáňově invazivní CMV nemoc s postižením řady orgánů (pneumonitis, gastrointestinální forma, hepatitis, retinitis a další) (11). Přes nepochybné zvýšení morbidity a enormní nárůst finančních nákladů je CMV nemoc díky zavedení gancicloviru v současné době léčitelná a akutní mortalita je velmi nízká. Logicky se pozornost výzkumu zaměřuje na nepřímé dopady CMV. Mezi ně patří i role v patogenezi akutní rejekce a chronické dysfunkce štěpu.

3.3. Cytomegalovirus a rejekce štěpu

3.3.1. Oboustranný vztah mezi CMV a akutní rejekcí

Přestože klinická i experimentální data ukazují na významnou roli CMV při vzniku akutní rejekce štěpu, je třeba zdůraznit, že vztah mezi CMV a rejekcí je komplikovanější. Akutní rejekce je totiž

silný rizikový faktor pro vznik CMV nemoci (20, 21). Důvodem je nejen posílení imunosuprese při antirejekční terapii, ale především uvolnění prozánětlivých cytokinů při rejekci (22). Inflamace představuje nejdůležitější způsob aktivace CMV ze stádia latence. Prozánětlivé cytokiny, především TNF- α (tumor necrosis factor alpha), aktivují transkripční faktory jako PKC (protein kinase C) nebo NF- κ B (nuclear factor kappa B), které kontrolují expresi CMV MIEP (major immediate early promoter/enhancer). Výsledkem je transkripce regulačních časných proteinů a virová replikace (22). Existují i další cesty aktivace CMV. Je to jednak katecholaminy zprostředkovaná cesta, při které dochází ke stimulaci CMV MIEP pomocí cAMP (cyclic adenosine monophosphate) (22). Posledním způsobem aktivace je oxidační stres s následnou tvorbou volných kyslíkových radikálů (ROS, reactive oxygen species) (23). ROS vedou přes aktivaci AP-1 (activator protein 1) k expresi CMV MEIP.

3.3.2. Klinická evidence pro CMV indukovanou rejekci štěpu

Existuje řada studií, které dokumentují, že CMV nemoc a v některých případech i asymptomatická aktivní CMV infekce jsou nezávislé rizikové faktory pro vznik akutní rejekce. Příkladem jsou prospektivní studie u nemocných po transplantaci ledviny (24, 25). Další autoři, rovněž s užitím prospektivních dat, však negativní dopad asymptomatické CMV infekce neprokázali (26, 27). Naopak efekt CMV nemoci je konzistentní (27). Nepřímým dokladem pro roli CMV v patogenezi akutní rejekce je pozorování vyššího výskytu rejekce u CMV séronegativních příjemců štěpu od pozitivního dárce (D+/R-), kteří mají nejvyšší riziko CMV aktivace po transplantaci (28). Obdobné vztahy byly popsány i u transplantací jiných orgánů (29, 30).

V současné době zůstává nevyřešena především otázka vlivu asymptomatické aktivní CMV infekce. Z klinického pohledu je to velmi důležitý údaj. Pokud by asymptomatická infekce vedla

k nárůstu akutní rejekce, znamenalo by to zásadní limitaci užití preemptivní léčby. Bylo zmíněno, že výsledky studií hodnotící vliv asymptomatické infekce jsou kontroverzní (24 – 27). Navíc řada studií podporujících negativní dopad CMV infekce kombinuje v analýze pacienty s asymptomatickou CMV infekcí a CMV nemocí (24, 25). Hypotéza, že vliv CMV nemoci a asymptomatické CMV infekce bude odlišný, má logický základ. Virová nálož u CMV nemoci je výrazně vyšší než u asymptomatické infekce (31). S virovou náloží korelují hladiny cytokinů a adhezivních molekul, které jsou významné v patogenezi rejekce (32).

Chronická rejekce nebo přesněji chronická dysfunkce štěpu má různé obrazy u transplantací jednotlivých orgánů. Po transplantaci ledviny je přítomen histologický nález intersticiální fibrózy a atrofie tubulů (IFTA). Ve všech případech je základem akcelerovaná arterioskleróza. Nejlépe dokumentovaný vliv CMV je v patogenezi vaskulopatie štěpu po transplantaci srdce (33), která je charakterizovaná difúzním progresivním zesílením arteriální intimy v hlavních i malých koronárních tepnách transplantátu. V tomto případě se pravděpodobně významně uplatňuje i role CMV při progresi nativní aterosklerózy (34). První zprávy jsou již z konce 80. let, kdy bylo pozorováno, že 28% CMV infikovaných pacientů vyvinulo těžké obstrukční koronární léze v porovnání s 10% u neinfekční skupiny (35). V prospektivní studii s využitím intravaskulárního ultrazvuku bylo prokázáno, že CMV infekce vyžadující léčbu negativně ovlivňuje remodelaci koronárních tepen v prvním roce po transplantaci srdce (36). Kromě toho bylo zjištěno, že CMV séropozitivita u příjemců je nezávislý prediktor progresu vaskulopatie (37).

Po transplantaci ledviny nejsou výsledky studií tak jednoznačné. Někteří sice prokazují asociaci mezi CMV nemocí a chronickou dysfunkcí štěpu (38), nicméně v řadě studií pouze současný výskyt akutní rejekce a CMV infekce nebo nemoci vedl k významnému zvýšení rizika IFTA (39, 40). Přesto je role CMV v patogenezi IFTA pravděpodobná. Nejen pro asociaci přítomnosti virové DNA v bioptických vzorcích se zvýšenou tíží IFTA (41), ale především pro zhoršené dlouhodobé přežívání štěpů u pacientů s předchozí CMV nemocí (42, 43). Pro úplnost existují doklady pro spojení CMV a syndromu mizejících žlučových cest po transplantaci jater a

bronchiolitis obliterans syndromu po transplantaci plic (29, 44). CMV se tedy uplatňuje v patogenezi chronické dysfunkce štěpu u většiny orgánů a představuje proto významný limitující faktor pro dlouhodobou úspěšnost transplantací.

3.3.3. Mechanismy CMV indukované rejekce štěpu a arteriosklerózy

Bylo popsáno několik mechanismů, kterými může CMV indukovat poškození štěpu (22, 45). Všechny souvisí s chronickou inflamací vyvolanou CMV na systémové úrovni nebo lokálně v tkáni a endotelu štěpu. Časné CMV proteiny mají silné transaktivační schopnosti a vedou ke zvýšené expresi adhezivních molekul a jejich ligand. V souvislosti s CMV infekcí byla prokázána zvýšená exprese VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), LFA-1, LFA-3 (leukocyte function antigen 1, 3) a VLA-4 (very late antigen 4) (32, 46 – 48). Podobně bylo dokumentováno zvýšení prozánětlivých cytokinů a chemokinů jako jsou interleukiny 2 a 8, MIP-1 α (macrophage inflammatory protein 1 alpha) nebo MCP-1 (monocyte chemotactic protein 1) (30, 32). Zvýšená exprese adhezivních molekul byla nalezena nejen na infikovaných buňkách, ale i na sousedních neinfikovaných buňkách, což bylo způsobeno parakrinní aktivitou interleukinu 1 beta(49). Velmi důležitým faktem je, že aplikace antivirotik při již vzniklé CMV infekci nesníží úroveň T-lymfocytární response na infikované buňky a nezabrání možnosti vzniku rejekce (46).

Molekuly hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) I. a II. třídy jsou nezbytné pro expresi aloantigenů následný vznik akutní rejekce (45). CMV infekce u kryš vedla k výraznému zvýšení exprese MHC II. třídy na endoteliálních a tubulárních buňkách v ledvině (50). Kromě toho časné CMV geny kódují protein, který je z velké části homologní s řetězcem HLA-DR β a vede k zkřížené imunologické reaktivitě (51). Jiný CMV kódovaný protein je homologem MHC I. třídy (52).

V patogenezi chronické rejekce a arteriosklerózy štěpu se CMV uplatňuje nepřímo ovlivněním výskytu akutní rejekce. Svou roli hraje také zvýšená exprese růstových faktorů jako je TGF- β (transforming growth factor beta), PDGF (platelet-derived growth factor) nebo CTGF (connective tissue growth factor) (53). Nicméně zdá se, že zásadní význam má přímá CMV infekce buněk hladkého svalstva cév a endotelu, která vede k proliferaci hladkého svalstva a poškození produkce syntázy oxidu dusnatého (NO) (30, 33). Při infekci hladkého svalstva dochází k expresi CMV kódovaného chemokinového receptoru US28, který indukuje celulární migraci, což bylo prokázáno jak v in vitro tak v in vivo studiích (54, 55). NO je potentní endogenní antiaterogenní působek. Deficit NO hraje významnou roli při vzniku vaskulopatie štěpu po transplantaci srdce (33). U CMV infikovaných endoteliálních buněk je přítomna těžká porucha endotelové NO syntázy vedoucí k deficitu NO (33).

3.3.4. Antivirová profylaxe jako součást prevence rejekce štěpu

Vzhledem k negativním dopadům CMV nemoci a dostupnosti účinných orálních antivirotik je v současné době univerzální profylaxe aplikovaná v mnoha transplantačních centrech. V profylaxi jsou nejčastěji užívány orální ganciclovir, valganciclovir, valacyclovir a acyclovir. U všech byla účinnost prokázána v randomizovaných kontrolovaných studiích (6, 7, 9, 10, 16, 56). Zatímco ganciclovir, valganciclovir a valacyclovir jsou v prevenci CMV nemoci či aktivní infekce srovnatelně účinné (10, 16, 17), účinnost vysoko dávkovaného acycloviru je v porovnání s ganciclovirem signifikantně nižší (56). Přestože profylaxe nedokáže zcela eliminovat CMV nemoc, je nutné ji obecně hodnotit jako úspěšnou léčbu s dobrou efektivitou, která vede k signifikantnímu snížení incidence CMV nemoci i aktivní CMV infekce u všech typů orgánových transplantací (13, 15).

Ve světle zmíněných účinků CMV na rejekci štěpu by bylo možné očekávat, že antivirová profylaxe bude mít příznivý efekt i na výskyt akutní a chronické rejekce. Skutečně ve zvířecím modelu vedla profylaxe ganciclovirem k vymizení vaskulopatie aortálního alograftu a transplantovaného srdce (57, 58). Bohužel výsledky humánních studií nejsou tak jednoznačné. V recentně publikované meta-analýze randomizovaných kontrolovaných studií hodnotících ganciclovir, valganciclovir, valacyclovir nebo acyclovir v porovnání s placebem či skupinou bez léčby nebyla profylaxe spojena s významnou redukcí akutní rejekce (relativní riziko = 0,90, 95% interval spolehlivosti = 0,78 – 1,05) (13). Meta-analýza zahrnovala 19 studií (celkem 1981 pacientů), které byly provedeny u pacientů po transplantaci ledviny, jater či srdce. Zařazení byli pacienti s různými D/R CMV sérologickými kombinacemi. Efekt profylaxe na akutní rejekce však může být mezi jednotlivými skupinami odlišný. Stejně tak mohou být rozdíly mezi užitými antiviroty. Například registry data ukazují, že u vysoce rizikové D+/R- skupiny pacientů po transplantaci ledviny je profylaxe spojená s nižší incidencí akutní rejekce a dokonce se zlepšeným přežíváním štěpu, což může nepřímo dokazovat příznivý vliv profylaxe na progresi IFTA (59). Studie je však limitovaná svým retrospektivním charakterem. Ve stejné době jako již citovaná meta-analýza (13) byla publikovaná jinými autory obdobná meta-analýza s primárním cílem hodnotit vliv profylaxe na tkáňově invazivní CMV nemoc (15). Díky přísnějším výběrovým kritériím bylo zahrnuto jen 11 studií (celkem 1582 pacientů). V této analýze byla profylaxe spojena se snížením rizika akutní rejekce (relativní riziko = 0,74, 95% interval spolehlivosti = 0,59 – 0,94) (15). Při podrobnějším zhodnocení je patrné, že po transplantaci jater byl příznivý trend zaznamenán ve většině studií. Naopak snížení akutních rejekcí po transplantaci ledviny bylo způsobeno výsledkem rozsáhlé placebem kontrolované studie s valacyclovirem. Tato studie zahrnovala 616 pacientů a významně ovlivnila celkové výsledky meta-analýzy (7, 15). Pacienti léčení valacyclovirem měli signifikantně nižší výskyt akutní rejekce (29% vs. 41%, relativní riziko = 0,57) především díky redukcí rejekce u D+/R- skupiny (26% vs. 52%) (7). O tom že příznivý efekt valacycloviru může být větší než u gancicloviru svědčí i naše studie (10). V této studii byli

pacienti randomizováni k profylaxi oral ganciclovirem, valacyclovirem nebo nedostávali žádnou profylaxi. Přestože účinnost gancicloviru a valacycloviru na prevenci CMV nemoci i CMV virémie byla srovnatelná, skupina léčená valacyclovirem měla signifikantně nižší incidenci biopticky verifikované akutní rejekce (12%) nejen v porovnání s pacienty bez profylaxe (58%, $P < 0,001$) ale i se skupinou léčenou ganciclovirem (34%, $P = 0,03$) (10). Jasně vysvětlení pro tyto rozdíly zatím nebylo podáno. Lze spekulovat, že díky nefrotoxicitě gancicloviru se zvyšuje výskyt opožděné funkce štěpu, která představuje riziko pro následný vznik rejekce (10). K určení, zda je valacyclovir alespoň po transplantaci ledviny skutečně výhodnější než ganciclovir, je třeba dalších studií.

Data o vlivu profylaxe na chronickou rejekci jsou limitovaná. Již bylo zmíněno, že nejlépe je role CMV určena v patogenezi chronické vaskulopatie po transplantaci srdce. V post-hoc analýze randomizované placebem kontrolované studie bylo zaznamenáno snížení vaskulopatie u pacientů, kteří dostávali ganciclovirovou profylaxi (32% vs. 62%, $P < 0,03$) (60).

3.3.5. Souhrn

V současné době je k dispozici množství klinických i experimentálních dat, které dokladují účast virů (především CMV) v patogenezi rejekce štěpu. CMV způsobuje aktivaci T-lymfocytů ve štěpu několika mechanismy. Mezi ně patří zvýšená exprese adhezivních molekul a jejich ligand, uvolnění prozánětlivých cytokinů a chemokinů a zvýšená exprese MHC molekul II. třídy. Cytomegalovirus navíc kóduje proteiny, které jsou homology MHC molekul. Výsledkem je zvýšená schopnost imunitního systému hostitele rozpoznat antigenní struktury štěpu. Přímá CMV infekce hladkého svalstva cév s indukci jejich migrace a proliferace a endotelu s poškozením NO syntázy se uplatňuje při vzniku aterosklerózy štěpu. Příznivý efekt antivirové profylaxe na snížení výskytu akute rejekce či dokonce chronické rejekce byl prokázán pouze

v několika studiích. Nicméně výsledky dobře designovaných studií s valacyclovirem po transplantaci ledviny a s ganciclovirem po transplantaci srdce jsou povzbuzující.

Některé otázky zůstávají nezodpovězené. Je třeba jasně definovat, zda i asymptomatická CMV infekce a nikoliv pouze CMV nemoc má klinicky relevantní význam pro vznik rejekce. Odlišnosti mohou být mezi transplantacemi různých orgánů a také mezi různými imunosupresivními režimy. Další studie by měly vyjasnit roli anti-CMV profylaxe a volbu optimálního agens s cílem ovlivnit nejen výskyt CMV infekce a nemoci, ale i rejekce.

3.4. Role ostatních virů

V porovnání s CMV existuje mnohem méně studií, které by definovaly roli ostatních virů v patogenezi rejekce. Nicméně i ostatní virové infekce indukují imunologické mechanismy a některá data podporují jejich účast na patogenezi rejekce. Humánní herpesviry 6 a 7 patří stejně jako CMV do β -herpesviróvé skupiny. Jejich aktivace po transplantaci je úzce spojena s CMV a zdá se, že hlavní dopad HHV-6 a HHV-7 infekce je ve zvýšení rizika vzniku CMV infekce a nemoci (61, 62). Díky interakcím mezi β -herpesviry není jednoduché určit samostatný vliv HHV-6 a HHV-7. U pacientů po renal transplantation, kteří měli epizodu akutní rejekce, znamenala HHV-7 infekce signifikantní riziko další rejekční epizody (63).

Studie o vlivu non-herpetických virů na vznik rejekce jsou sporadické. Nejvíce údajů je k dispozici o viru influenzy, který díky aktivaci imunologických mechanismů ve štěpu má schopnost vyprovokovat akutní celulární rejekci, jak bylo dokumentováno po transplantaci ledviny, jater a plic (64). Podle očekávání je dopad influenzy největší po transplantaci plic. Pneumonie způsobená chřipkou je u těchto nemocných významným rizikem pro vznik syndromu bronchiolitis obliterans (64). U dětí po transplantaci srdce byla přítomnost adenoviru v endomyokardiálních biopsiích spojena s vyšším výskytem vaskulopatie (65). Naopak v rozsáhlé

epidemiologické studii u dospělých pacientů neměla adenovirová infekce vážnější klinický dopad a nezvyšovala riziko rejekce (66). Obecně je možné konstatovat, že vliv non-herpesvirových infekcí je v porovnání s herpesviry mnohem menší. Vysvětlení je ve schopnosti herpesvirů přetrvávat ve stádiu latence. Díky imunosupresivní léčbě dochází k jejich opakované, často asymptomatické aktivaci, která navíc může být jen na úrovni štěpu. Výsledkem je persistentní T-lymfocytární aktivace a poškození štěpu (22).

4. CÍLE STUDIÍ

- I. V prospektivní studii zjistit, zda CMV nemoc a asymptomatická infekce (virémie) představují nezávislé rizikové faktory pro vznik biopticky verifikované akutní rejekce štěpu u pacientů po transplantaci ledviny v éře moderní imunosuprese a CMV profylaxe.
- II. V randomizované studii porovnat účinnost univerzální profylaxe valacyclovirem s preemptivní léčbou valganciclovirem v prevenci CMV nemoci po transplantaci ledviny. Dále byly zkoumány ekonomické aspekty obou preventivních postupů a testována hypotéza, že univerzální profylaxe má příznivý efekt také na nepřímé dopady CMV infekce, především na výskyt akutní rejekce.
- III. V prospektivní studii zkoumat efekt CMV virémie na výskyt subklinické akutní rejekce a časných známek intersticiální fibrózy a atrofie tubulů (IFTA) v protokolární biopsii štěpu 3 měsíce po transplantaci u nemocných, kde byly uplatněny moderní preventivní postupy k omezení výskytu CMV nemoci.

5. HLAVNÍ METODICKÉ ASPEKTY

Všechny klinické studie byly provedeny v rámci transplantačního centra FN v Plzni na I. interní klinice a chirurgické klinice. Všichni pacienti podepsali před transplantací informovaný souhlas se zařazením do konkrétní studie. Studie byly schváleny lokální etickou komisí a byly prováděny v souladu s Helsinskou deklarací. Detailní metodika prezentovaných studií je popsána v příložených originálních publikacích. V této části jsou proto shrnuty pouze nejdůležitější metodické aspekty.

5.1. Soubor pacientů

V případě studií I a III se jednalo o prospektivní observační studie. Studie III byla designována jako randomizovaná studie se dvěma rameny. Ve všech studiích byli zahrnuti dospělí příjemci transplantované ledviny. Základní kritérium k zařazení byla přítomnost vysokého nebo středního rizika CMV nemoci (tj. CMV sérologické kombinace D+/R-, D+/R+, D-/R+). Vyřazeni byli nízké rizikové pacienti (D-/R-). V ostatních aspektech se jednalo o neselektované nemocné po transplantaci včetně pacientů s vysokým imunologickým rizikem a příjemců štěpů od marginálních dárců.

Do studie I bylo zahrnuto 108 po sobě jdoucích pacientů, kteří byli sledováni po dobu 1 roku. Část pacientů byla součástí dřívějších randomizovaných studií v našem centru (IV, V). Ve studii II bylo celkem 70 nemocných randomizováno v poměru 1:1 s užitím randomizační tabulky k preemptivní léčbě valganciclovirem nebo k profylaxi valacyclovirem. Do studie III bylo zařazeno 107 pacientů, kteří podstoupili protokolární biopsii štěpu ve 3. měsíci.

5.2. Definice CMV infekce, CMV nemoci, akutní rejekce

CMV infekce byla definovaná detekcí CMV DNAemie. CMV nemoc byla definovaná jako symptomatická CMV infekce a zahrnovala CMV syndrom nebo tkáňově invazivní nemoc (11). Podezření na akutní rejekci bylo vždy před léčbou potvrzeno biopsií. Indikací k biopsii byl jinak nevysvětlitelný vzestup kreatininu nad 20% a opožděná funkce štěpu. Biopsie byla rovněž provedena v situaci suboptimálního rozvoje funkce štěpu (kreatinin >160 $\mu\text{mol/L}$). Biopsie byly hodnoceny podle Banffské klasifikace z roku 1997 (I, II) nebo z roku 2005 (III) (67, 68). Biopsicky verifikovaná akutní rejekce byla definována jako grade $\geq\text{IA}$ a/nebo přítomnost humorální rejekce. Subklinické rejekce byly hodnoceny v protokolární biopsii ve 3. měsíci po transplantaci.

5.3. CMV prevence a monitorace

U iniciálně zařazených pacientů (I) byla užívána 3 měsíční profylaxe orálním ganciclovirem (Cymevene; Hoffman-La Roche, Basel, Švýcarsko) v dávce 3g/den nebo valacyclovirem (Valtrex; Glaxo Wellcome, Velká Británie) v dávce 8g/den s úpravou podle renální funkce. Část pacientů nedostávala profylaxi a byla léčená pouze při vzniku CMV nemoci. V pozdějším období byli všichni pacienti léčení profylaxí ganciclovirem nebo valacyclovirem. Způsob profylaxe byl v celém období určen randomizací. V randomizované studii (II) dostávali pacienti v preemptivní skupině valganciclovir (Valcyte; Hoffman-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Německo) při virové náloži ≥ 2000 kopií/mL v plné krvi detekované kvantitativní real-time PCR v dávce 900 mg 2x denně až do dosažení negativního testu PCR CMV DNA. Ve skupině s profylaxí byl užit valacyclovir po dobu 3 měsíců. V poslední studii (III) byli pacienti v různých časových obdobích léčení profylaxí (orální ganciclovir nebo valacyclovir) nebo preemptivní léčbou.

Ve všech studiích byla CMV virémie detekována pomocí PCR z plné krve. Ve studii I bylo využíváno kvalitativní nested PCR, v dalších studiích (II, III) kvantitativní real-time PCR. Real-time PCR bylo prováděno s užitím komerčního kitu (RealArt™ CMV RG PCR Kit, Artus; Německo) dle instrukcí výrobce na přístroji Rotor-Gene™ 2000/3000 (Corbett Research; Austrálie). DNA byla izolována z 200 µL plné krve pomocí komerčního kitu (NucleoSpin®Blood, Macherey-Nagel; Německo). Sensitivita vyšetření byla 50 kopií/mL plné krve.

6. SOUHRN VÝSLEDKŮ

6.1. Vliv CMV nemoci a asymptomatické CMV infekce (CMV virémie) na akutní rejekci (I, IV, V)

Byl zkoumán dopad CMV nemoci a asymptomatické infekce na vznik biopticky verifikované akutní rejekce štěpu v prospektivní studii u 106 po sobě jdoucích pacientů po transplantaci ledviny. Nemocní byli sledováni po dobu 12 měsíců. K detekci CMV v krvi bylo užito nested PCR z plné krve. U většiny nemocných byla podána 3-měsíční profylaxe valacyclovirem nebo ganciclovirem, malá část pacientů profylaxi nedostala. U této skupiny byla uplatňována strategie odložené léčby. Část souboru tvořili pacienti z předchozích randomizovaných studií (IV, V). Ke zjištění vlivu CMV nemoci, asymptomatické infekce a dalších proměnných na riziko vzniku akutní rejekce byly provedeny univariantní a multivariantní analýzy (Kaplan-Meier, Cox proportional hazard model).

Asymptomatická CMV infekce vznikla u 23% pacientů, dalších 10% mělo CMV nemoc.. Incidence biopticky verifikované akutní rejekce byla 29%. Bylo zjištěno, že CMV nemoc je nezávislý rizikový faktor pro vznik akutní rejekce (HR = 3,0, P = 0,014). Negativní dopad asymptomatické CMV infekce nebyl prokázán (P = 0,987). Kromě CMV nemoci byly identifikovány další nezávislé rizikové faktory, které predikovaly vznik rejekce: marginální dárce a vysoký věk dárce. Naopak profylaxe valacyclovirem byla spojena se snížením rizika vzniku akutní rejekce v porovnání s pacienty bez profylaxe (HR = 0,18, P = 0.044). Podobný trend byl i u gancicloviru, nicméně v multivariantní analýze nebyl potvrzen. Z této studie vyplývá, že asymptomatická CMV infekce u pacientů s předchozí CMV profylaxí není na rozdíl od CMV nemoci spojena s vyšším rizikem akutní rejekce štěpu.

6.2. Preemptivní léčba versus univerzální profylaxe valacyclovirem v prevenci CMV nemoci (II)

V randomizované studii byly porovnány dvě hlavní strategie, které jsou v současnosti užívány ke snížení výskytu CMV nemoci. Pacienti v riziku vzniku CMV nemoci (D+/R-, D+/R+, D-/R+) byli před transplantací randomizováni k profylaxi valacyclovirem (2g 4x denně, n = 34) nebo k preemptivní léčbě valganciclovirem (900mg 2x denně po dobu minimálně 14 dnů, n = 36) při výskytu signifikantní CMV DNAemie (≥ 2000 kopií/mL detekováno kvantitativním real-time PCR z plné krve). PCR CMV DNA bylo prováděno 1x týdně první 4 měsíce po transplantaci a následně v 5., 6., 9. a 12. měsíci. 12ti měsíční incidence CMV DNAemie byla vyšší v preemptivní skupině (92% vs. 59%, $P < 0,001$). Výskyt CMV nemoci byl však srovnatelný (6% vs. 9%, $P = 0,567$). Vznik CMV DNAemie byl u profylaxe oddálen až na období, kdy byla profylaxe ukončena (37 ± 22 vs. 187 ± 110 dní, $P < 0,001$). U pacientů v preemptivní skupině byl zaznamenán signifikantně vyšší výskyt biopticky verifikované akutní rejekce v prvním roce po transplantaci (36% vs. 15%, $P = 0,034$). Přežívání pacientů a štěpu bylo v obou skupinách srovnatelné. Bezpečnostní profil byl příznivý u obou metod prevence CMV s nesignifikantně zvýšeným výskytem halucinací a zmatenosti v časném období po transplantaci u valacycloviru. Ekonomická analýza, která hodnotila pouze náklady přímo spojené s prevencí, monitorací a léčbou CMV, ukázala, že profylaxe valacyclovirem je v našich podmínkách levnější metoda. Průměrné náklady na pacienta dosáhly 63 452 Kč, zatímco v preemptivní skupině 140 329 Kč ($P < 0,001$). V souhrnu studie dokumentovala srovnatelnou účinnost profylaxe a preemptivní léčby v prevenci CMV nemoci. Nicméně zvýšený výskyt rejekcí podporuje hypotézu, že preemptivní léčba může selhávat při prevenci nepřímých dopadů CMV infekce.

6.3. Vliv CMV virémie na subklinickou akutní rejekci a rozvoj intersticiální fibrózy a atrofie tubulů (IFTA) (II, III, V)

V prospektivní studii byl zkoumán vliv CMV virémie na incidenci subklinické rejekce a časných známek IFTA v protokolární biopsii 3 měsíce po transplantaci. Do studie bylo zahrnuto 118 po sobě jdoucích pacientů od zahájení programu protokolárních biopsií v našem transplantačním centru. Soubor pacientů zahrnoval z větší části populace z randomizovaných studií (II, V). Protokolární biopsii s dostatečným množstvím materiálu se podařilo získat u 102 pacientů. K monitoraci CMV aktivity bylo užito kvantitativní real-time PCR z plné krve. Celkem 60 pacientů dostávalo 3-měsíční profylaxi valacycloviem nebo ganciclovirem, zbylých 42 nemocných bylo vedeno metodou preemptivní léčby. K určení vlivu CMV virémie a dalších relevantních proměnných na výskyt subklinické rejekce a IFTA multivariantní logistická regrese.

CMV virémie byla detekována u 41% pacientů. S výjimkou 3 pacientů, u kterých se rozvinul CMV syndrom, byly všechny epizody virémie asymptomatické. Incidence subklinické rejekce (včetně hraničních změn) a IFTA byla 29% a 28%. CMV virémie nezvyšovala riziko vzniku subklinické rejekce (OR = 0,77, P = 0,551), nicméně virémie s virovou náloží ≥ 2000 kopií/mL byla nezávislým rizikovým faktorem pro přítomnost histologického obrazu IFTA (OR = 3,83, P = 0,023). Multivariantní analýza dále identifikovala biopticky verifikovanou akutní rejekci (OR = 3,34, P = 0,009) a imunosupresi založenou na sirolimu (OR = 6,13, P = 0,008) jako faktory predikující subklinickou rejekci. Opožděná funkce štěpu (OR = 6,02, P = 0,001) a věk dárce (OR = 1,53 pro vzestup o 10 let, P = 0,009) byly spojeny s nálezem IFTA. Studie dokladuje, že CMV virémie není spojena s vyšší incidencí subklinické rejekce v protokolární biopsii ve 3. měsíci po transplantaci. Virémie se středně vysokou nebo vysokou virovou náloží je však nezávislým rizikem pro vznik IFTA.

7. DISKUZE

7.1. CMV nemoc a asymptomatická infekce (CMV virémie) – riziko akutní rejekce? (I)

Výsledky naší studie ukazují, že u pacientů po transplantaci ledviny léčených moderní imunosupresí a z velké většiny i CMV profylaxí nemá asymptomatická CMV infekce vliv na vznik biopticky verifikované akutní rejekce. Na druhou stranu, CMV nemoc byla spojena se zvýšenou incidencí rejekce a predikovala vznik následné rejekce. Podobně jako v naší studii, řada ostatních autorů prokázala, že CMV nemoc zvyšuje riziko akutní rejekce u pacientů po transplantaci ledviny (25, 27). Rovněž CMV sérologický status D+/R-, který je nejrizikovější z hlediska vzniku CMV nemoci, je spojen s vyšším výskytem rejekce (28). Kromě toho bylo dokumentováno, že CMV nemoc negativně ovlivňuje přežívání štěpů a pacientů (42, 43, 69).

Data týkající se asymptomatické CMV infekce jsou však nekonzistentní (24-27). Rozdílný vliv asymptomatické CMV infekce a CMV nemoci na akutní rejekci může být vysvětlen tím, že u asymptomatické infekce je nižší virová nálož (31, 70, 71). To bylo dokumentováno i v našem souboru. Zvýšené plasmatické hodnoty řady cytokinů a adhezivních molekul pozitivně korelují s intezitou virémie (32). Další odlišností je, že během asymptomatické CMV infekce není standardně redukována imunosupresivní léčba. Přesto v prospektivní, dobře designované studii bylo prokázáno, že i asymptomatická CMV infekce zvyšuje riziko akutní rejekce (25). Naše a citovaná studie se však odlišují v řadě významných bodů. V norské studii nebyla podávána CMV profylaxe ani preemptivní léčba, autoři hodnotili vliv časných CMV infekcí. Naproti tomu v našem souboru byl díky profylaxi oddálen vznik asymptomatické CMV infekce až na konec 4. měsíce po transplantaci, kdy je riziko vzniku rejekce nízké. Rozdíly byly také v diagnostice rejekce. Zatímco v naší studii byly akutní rejekce důsledně verifikovány biopsií před zahájením léčby, v předchozí studii nebyla v řadě případů biopsie provedena a u poloviny bioptovaných se

biopsie uskutečnila až po zahájení léčby. V neposlední řadě pak imunosupresivní léčba zahrnovala cyclosporin v kombinaci s azathioprine s velmi vysokou incidencí akutní rejekce (25). To kontrastuje s naší studií, kde byl užíván mycophenolate mofetil.

Naše studie má limitace, které musí být zmíněny. Omezený počet zařazených pacientů mohl ovlivnit především některé negativní nálezy. Na druhé straně prospektivní charakter studie, monitorace CMV aktivity sensitivní metodou i u asymptomatických pacientů a důsledná bioptická diagnostika rejekce dávají k dispozici data vysoké kvality. Incidence biopticky verifikované akutní rejekce byla u pacientů s asymptomatickou CMV infekcí prakticky identická jako u skupiny bez CMV. Navíc žádná epizoda rejekce nevznikla po asymptomatické CMV infekci. Je proto nepravděpodobné, že negativní nálezy byly dány pouze nedostatečně rozsáhlým souborem. Na druhé straně vliv CMV nemoci byl natolik silný, že jsme ho byli schopni prokázat na vysoké hladině statistické významnosti i při poměrně nízké incidenci CMV nemoci v našem souboru. Přestože indikace biopsie zahrnovala nejen zhoršení funkce štěpu, ale i případy opožděné funkce štěpu a suboptimální rozvoj funkce štěpu, nebyly prováděny protokolární biopsie u stabilních pacientů. Tato studie proto nedává odpověď na možný vliv CMV nemoci či asymptomatické infekce na subklinickou rejekci (studováno v III).

Vliv CMV profylaxe na výskyt akutní rejekce není vyřešen. Některé retrospektivní analýzy prokázaly nižší incidenci rejekce u pacientů v riziku primární CMV infekce, kteří dostávali profylaxi (59). V metaanalýze randomizovaných kontrolovaných studií však nebyl patrný žádný benefit u profylaxe acyclovirem nebo ganciclovirem (13). Profylaxe valganciclovirem a ganciclovirem se ve výskytu akutní rejekce neliší, což bylo prokázáno v multicentrické randomizované studii (16). U valacycloviru jsou data konzistentnější. Snížení akutní rejekce bylo patrné v porovnání s placebem či odloženou léčbou, ale i v přímém srovnání s ganciclovirem (7, 10). V naší studii byla profylaxe valacyclovirem spojena se signifikantním snížením rizika akutní rejekce. Nicméně v univariační analýze byl obdobný nález zaznamenán i u gancicloviru, byť na

hranici statistické významnosti. Je nutné připustit, že neschopnost prokázat signifikantní vliv gancicloviru mohla být ovlivněna velikostí souboru.

Prezentovaná studie přináší nové poznatky o asymptomatické CMV infekci vzniklé u pacientů s CMV profylaxí. Skutečnost, že asymptomatická CMV infekce u této skupiny pacientů nemá negativní důsledky na akutní rejekci, je klinicky významná. Akutní rejekce je jedním z hlavních faktorů negativně ovlivňujících dlouhodobé přežívání štěpů (69, 72). V současnosti široce používané CMV profylaktické režimy s ganciclovirem, valganciclovirem nebo valacyclovirem jsou vysoce účinné v prevenci CMV nemoci, ale asymptomatická replikace CMV se po ukončení profylaxe vyskytuje poměrně často s incidencí mezi 14 až 68% (6, 7, 10, 16). Podle našich nálezů však minimálně v pohledu na výskyt akutní rejekce nehraje asymptomatická replikace významnou roli. Naše výsledky nepřímo podporují strategii preemptivní léčby, která brání vzniku CMV nemoci, ale nikoliv asymptomatické CMV infekce. Je ale nutné zdůraznit, že v naší studii se ve většině případů jednalo o asymptomatické CMV infekce vzniklé v pozdějším potransplantačním období než je tomu u preemptivní léčby.

7.2. Profylaxe versus preemptivní léčba v prevenci CMV nemoci (II)

Naše studie ukazuje, že u neselektované populace po transplantaci ledviny je preemptivní léčba účinná strategie prevence CMV nemoci. Incidence CMV nemoci byla nízká a nelišila se proti univerzální profylaxi valacyclovirem. Nicméně vyšší ekonomické náklady spojené s preemptivní léčbou a především více než dvojnásobně zvýšené riziko biopticky verifikované akutní rejekce jsou znepokojující nálezy.

Optimální způsob prevence CMV infekce po transplantaci je předmětem řady debat se zastánci preemptivní léčby i profylaxe (73, 74). Pokrok v diagnostice CMV a zavedení valgancicloviru zlepšuje možnost úspěšně aplikovat preemptivní léčbu (19, 74). Výhodou preemptivní léčby je

snížení počtu pacientů exponovaných antivirovým lékům, což vede k omezení toxicity (74). V naší studii zaznamenali pacienti léčení profylaxí zvýšený výskyt halucinací a zmatenosti, leukopenie a neutropenie. Jde o nežádoucí účinky charakteristické pro vysoko dávkovaný valacyclovir (7, 10). Zatímco změny dávky valgancicloviru pro nežádoucí účinky nebyly nutné, u valacycloviru vyžadovala jedna třetina pacientů redukci dávky nebo přerušování podávání. Rozdíly v naší studii lze vysvětlit omezenou dobou podávání valgancicloviru (22 dní na jednu preemptivní léčbu) v porovnání s valacyclovirovou profylaxí (91 dní). Nicméně doba vysazení valacycloviru potřebná k resoluci nežádoucích účinků byla krátká s následnou dobrou tolerancí. Kontrolovaná virémie s nízkou virovou náloží při preemptivní léčbě facilituje rekonstituci CMV specifické imunity. Díky tomu je velmi nízké riziko vzniku pozdní CMV nemoci (74). Naopak incidence pozdní CMV nemoci. po ukončení profylaxe se pohybuje v širokém rozmezí 3 – 30% v závislosti na D/R CMV sérologii, zvolené profylaxi a dalších rizikových faktorech jako je předchozí akutní (6, 7, 10, 16, 21, 76). Pozdní CMV nemoc představuje nezávislý rizikový faktor pro mortalitu a selhání štěpu (75). Její prevence není vyřešena. V naší studii se pozdní CMV nemoc vyskytla u 3 (9%) pacientů. Ve 2 případech předcházela léčba rejekce antilymfocytárními protilátkami po ukončení profylaxe. Podobnou zkušenost přinesla i naše dřívější studie (10). Opětovné nasazení profylaxe po dobu několika týdnů u pacientů s pozdní akutní rejekcí by proto mohlo vést ke zlepšení výsledků.

Nevýhody preemptivní léčby a naopak výhody spojené s profylaxí jsou neméně významné. Preemptivní léčba je dependentní na spolupráci pacientů a monitoringu CMV aktivity. Vyšetřování v týdenních intervalech po dobu 3 - 4 měsíců nemusí být pro všechna centra akceptovatelné. V našem souboru s dodržěním protokolu u drtivé většiny pacientů bylo podobně jako ve studii Khoury a spol. dosaženo redukce CMV nemoci na úrovni profylaxe (76). Selhání monitoringu ať už z důvodu nespolupráce pacienta či logistiky v centru naopak vede k vysokému výskytu CMV nemoci (77).

Hlavním problémem preemptivní léčby je nejistá účinnost v prevenci nepřímých dopadů CMV infekce (13-15, 73). Naše studie jako první prokázala, že při přímém srovnání je profylaxe valacycloviřem spojena s nižším výskytem akutní rejekce. Valacyclovir nemá prokázané imunosupresivní účinky ani neovlivňuje účinnost imunosupresivních léků (78). Lze předpokládat, že příznivý vliv na výskyt rejekce byl dán redukcí CMV DNAemia (tj. virémie) a jejího vlivu na celulární imunitu (45). Prezentovaná studie rozšiřuje předchozí nálezy, kdy profylaxe valacycloviřem vedla k nižší incidenci rejekce v porovnání s placebem nebo orálním ganciclovirem (7, 10).

U pacientů po transplantaci ledviny byla recentně publikovaná studie Khoury a spol., která porovnávala preemptivní léčbu s profylaxí valganciclovirem (76). Naše studie přináší první výsledky při užití valacycloviru. Obě studie měly srovnatelné zastoupení pacientů podle D/R CMV sérologie, shodný způsob monitorace CMV aktivity a stejnou hodnotu virémie (≥ 2000 kopií/mL) pro zahájení preemptivní léčby. Obě potvrdily srovnatelnou incidenci CMV nemoci a signifikantně vyšší incidenci CMV DNAemia v preemptivní léčbě. Na rozdíl od nás však Khoury a spol. neprokázali snížení akutní rejekce ve skupině s profylaxí (76). Vysvětlení je možné hledat v několika skutečnostech. Hlavní rozdíl je ve výrazně intenzivnější imunosupresi a lepší kvalitě dárců v americké studii, což se odrazilo v celkově nižší incidenci rejekce (5% vs. 25%). Je pravděpodobné, že při takto nízkém výskytu akutní rejekce již příznivý vliv profylaxe není prokazatelný. Přestože jde o provokativní hypotézu, není možné vyloučit rozdíly mezi (val)ganciclovirem a valacycloviřem. Zatímco redukce akutní rejekce byla prokázána v několika randomizovaných studiích s užitím valacycloviru (7, 10), studie s ganciclovirem stejný efekt nepopsaly (6, 16).

Profylaxe valacycloviřem vedla v porovnání s preemptive therapy ke zhruba 50% snížení nákladů přímo asociovaných s CMV managementem. Vzhledem ke snížení výskytu akutní rejekce je ekonomická výhodnost u valacycloviru ještě větší. Naše studie podporuje předchozí ekonomické

kalkulace (79). Je třeba zdůraznit, že cena preemptivní léčby závisí především na ceně monitorace CMV aktivity a snížení ceny PCR CMV výrazně omezí náklady.

Naše studie má limitace. Jednalo se o studii monocentrickou. Při jiné imunosupresivní léčbě nebo významných odlišnostech dárců nemusí být výsledky stejné. Léčba v naší studii nebyla zaslepená. Použití zaslepený design u preemptivní léčby, která je dependentní na monitoraci CMV aktivity, však není jednoduché. Hodnocení výsledků real-time PCR CMV a histologie z biopsií štěpů probíhalo bez znalosti studijní skupiny pacienta. Na druhou stranu důsledná bioptická diagnostika akutní rejekce, aplikace protokolární biopsie, výborná adherence s protokolem a detailní prospektivní sledování pacientů přináší kvalitní data. Počty D+/R- pacientů jsou v naší populaci relativně nízké (~15%) a neumožňují vyvodit adekvátní závěry. Valacyclovir v porovnání s placebem je účinný v prevenci CMV nemoci i u D+/R- pacientů (7). Ve světle povzbuzujících výsledků naší i předchozích studií by bylo užitečné provést multicentrickou studii s dostatečným počtem D+/R- pacientů k definitivnímu porovnání valacycloviru a preemptivní léčby.

7.3. CMV virémie, subklinická rejekce a intersticiální fibróza a atrofie tubulů (IFTA) (III)

Studie jako první přinesla informace o vlivu CMV infekce na subklinickou rejekci a IFTA v souboru pacientů systematicky monitorovaných k detekci CMV virémie sensitivní metodou, kde navíc byla u všech nemocných podávána CMV profylaxe nebo užitá strategie preemptivní léčby. Léčba odpovídala současné klinické praxi (11). Hlavním zjištěním je fakt, že CMV virémie není rizikový faktor pro subklinickou rejekci v protokolární biopsii ve 3. měsíci po transplantaci. Na druhou stranu virémie s vyšší virovou náloží přes efektivní supresi preemptivní léčbou zvyšuje více než 3-násobně riziko vzniku IFTA.

Data zkoumající vztah CMV k subklinické rejeckci nebo IFTA detekované protokolární biopsií jsou velmi limitovaná (40). Přítomnost CMV v biopsii štěpu byla asociována s následnou vaskulopatií v protokolární biopsii v 6. měsíci (40). Tento nálezn však platil pouze u pacientů s předchozí epizodou akutní rejeckce. CMV pp65 antigenémie, přestože byla ve většině případů symptomatická a dokladovala CMV nemoc, nebyla spojena se zvýšeným rizikem akutních či chronických histopatologických změn. Výskyt IFTA nebyl ovlivněn detekcí CMV ve štěpu. Naše studie se lišila v řadě zásadních bodů. Biopsie byly prováděny ve 3. měsíci, kdy je incidence subklinické rejeckce vysoká a rovněž IFTA je dokumentována ve 20 – 40%. Naopak v 6. měsíci je možné relevantně analyzovat pouze chronické změny, neboť výskyt subklinické rejeckce dramaticky klesá (80, 81). CMV pp65 antigenémie byla vyšetřována pouze v situaci klinické supekce na CMV nemoc, nebyla podávána CMV profylaxe ani preemptivní léčba (40). U našich pacientů bylo možné díky pravidelnému vyšetřování PCR CMV detekovat i asymptomatickou CMV virémií. Naše data naznačují, že dopad CMV nemoci a asymptomatické virémie na akutní rejeckci je odlišný (I).

CMV nemoc i asymptomatická CMV infekce v prvních 3 měsících po transplantaci jsou nezávislými rizikovými faktory pro vznik následné akutní rejeckce (25, 75). Nicméně vztahy mezi CMV a rejeckci mohou být modifikované užitím profylaxe nebo preemptivní léčby. Preemptivní léčba bývá kritizována pro umožnění časně CMV virémie s potenciálním rizikem nepřímých dopadů. Na druhou stranu její příznivci upozorňují, že kontrolovaná virémie facilituje obnovu adekvátní CMV specifické celulární imunity s minimalizací rizika pozdní CMV nemoci (74). Detekovatelné CMV specifické CD4 T-lymfocyty v prvním měsíci měly protektivní efekt na vývoj akutní rejeckce a vaskulopatie štěpu po transplantaci srdce (82). Preemptivní léčba proto nemusí být spojena s rizikem akutní rejeckce. Randomizované studie srovnávající profylaxi s preemptivní léčbou přinesly konfliktní výsledky. Zatímco ve dvou studiích s užitím (val)gancicloviru v profylaxi byl výskyt akutní rejeckce srovnatelný (76, 83), naše studie s profylaxí valacycloviem prokázala nižší výskyt rejeckce u profylaxe (II). Za pozornost stojí, že navzdory

stejně incidenci akutní rejekce byla profylaxe spojena se zlepšeným přežíváním štěpů (83). Nepříznivý dopad CMV proto nemusí být zprostředkován pouze zvýšením incidence akutní rejekce v časném období.

V našem souboru měli pacienti s CMV virémií výrazně vyšší výskyt biopsicky verifikované akutní rejekce (45% vs. 13%), přesto v incidenci ani tíži subklinické rejekce odlišnosti nebyly. Významným faktorem může být doba, kdy je protokolární biopsie prováděna. CMV virémie se objevila zhruba v 5. týdnu po transplantaci a byla efektivně potlačena preemptivní léčbou. V době protokolární biopsie byla virémie přítomna pouze u 15% pacientů. Efekt v biopsii na konci 3. měsíce proto může být zanedbatelný při hodnocení celé skupiny s CMV virémií.

Přítomnost IFTA byla v našem souboru asociována s opožděnou funkcí štěpu a vyšším věkem dárce. Jedná se o proměnné reflektující horší kvalitu štěpu v době transplantace s větší vnímavostí k ischemicko-reperfúznímu poškození (85). Při vysokém zastoupení marginálních dárců bylo možné předvídat, že dárcovské faktory budou dominantní. IFTA sice nebyla ovlivněná CMV virémií s nízkou virovou náloží, ale předcházející epizoda virémie s vyšší náloží již riziko významně zvyšovala. Tento náález je v souladu s výsledky studie, kdy preemptivní léčba vedla ke srovnatelnému výskytu akutní rejekce jako profylaxe a přesto byla profylaxe spojena se zlepšeným přežíváním štěpů (83). Stejně tak asociace časně CMV infekce a nemoci se selháním štěpu dokladuje etiologickou úlohu CMV při rozvoji chronické dysfunkce štěpu (43). Nerozpoznaná transientní inflamace ve štěpu mediovaná CMV virémií může být vysvětlením pro rozvoj IFTA. (22).

Výhodou naší studie je prospektivní sledování a monitorace CMV aktivity u všech pacientů. Je však třeba upozornit na limitace našich dat. Zastoupení CMV D+/R- pacientů bylo stejně jako v evropské populaci poměrně nízké a relevantní zhodnocení by vyžadovalo větší soubor. Studie také nehodnotila CMV virémii, která se objevuje až po ukončení profylaxe. Přestože pozdní asymptomatická virémie nezvyšovala riziko akutní rejekce, její význam v progresi IFTA zkoumán nebyl (1).

Naše nálezy jsou důležité z klinického pohledu. Subklinická rejekce, IFTA a především kombinace obou je spojena se zhoršenou renální funkcí štěpu a redukováným přežíváním (80, 81). Naše studie nastoluje otázku optimální hodnoty virové nálože pro zahájení intervence preemptivní léčbou. Hodnota 2000 kopií/mL plné krve užitá u našich nemocných byla sice postačující k zabránění vzniku CMV nemoci, ale nikoliv nepřímých dopadů CMV jako je IFTA.

8. ZÁVĚRY STUDIÍ

Z výše uvedených klinických studií zkoumající význam CMV infekce a možnosti její prevence po transplantaci ledviny vyvozujeme následující závěry:

- CMV nemoc je nezávislý rizikový faktor pro vznik biopticky verifikované akutní rejekce i v éře moderní imunosuprese. Naopak asymptomatická CMV infekce (virémie) negativní dopad v tomto ohledu nemá.
- Profylaxe CMV nemoci valacyclovirem v porovnání s nemocnými bez profylaxe vede k nižší incidenci biopticky verifikované akutní rejekce. Podobný efekt není prokazatelný u gancicloviru.
- Preemptivní léčba valganciclovirem založená na monitoraci CMV aktivity pomocí kvantitativního real-time PCR je stejně efektivní v prevenci CMV nemoci jako 3-měsíční profylaxe valacyclovirem. Preemptivní léčba je však spojena s vyšším výskytem akutní rejekce.
- V našich ekonomických podmínkách je profylaxe valacyclovirem levnější léčebnou metodou než preemptivní léčba. Redukce nákladů představuje zhruba 50%.
- CMV virémie u pacientů léčených CMV profylaxí nebo preemptivní léčbou nepředstavuje riziko pro vznik subklinické rejekce v protokolární biopsii 3 měsíce po transplantaci.

- CMV virémie s virovou náloží ≥ 2000 kopií/mL je spojena se 4-násobně vyšším výskytem IFTA v protokolární biopsii..

9. PODĚKOVÁNÍ

Klinické studie byly prováděny v transplantačním centru FN v Plzni na I. interní klinice a chirurgické klinice. Moje poděkování patří spoluautorům studií, lékařskému a sesterskému personálu podílejícímu se na péči o pacienty po transplantaci a všem dalším, kteří byli nápomocni při vzniku studií a disertaci. Zvláštní díky patří:

Prof. MUDr. Vladislav Treška, DrSc., přednosta chirurgické kliniky a transplantačního centra FN v Plzni, můj hlavní školitel, za to, že mi umožnil doktorandské studium a podporoval mne v jeho průběhu.

Prof. MUDr. Karel Opatrný Jr., DrSc., bývalý přednosta I. interní kliniky FN v Plzni, za možnost naučit se precizní metodiku vědecké práce a publikační činnosti. Jako hlavní řešitel výzkumných záměrů umožnil financování první části studií prezentovaných v disertaci.

Prof. MUDr. Martin Matějovič, PhD., přednosta I. interní kliniky FN v Plzni a hlavní řešitel současného výzkumného záměru, za stimulaci a podporu výzkumné činnosti a konzultace při interpretaci výsledků. Prof. Matějovič garantoval finanční zajištění recentních studií v disertaci.

MUDr. Mirko Bouda, nefrolog I. interní kliniky FN v Plzni, vynikající klinik, který mi v mých počátcích ochotně a trpělivě předával klinické dovednosti pro mne tolik významné pro budoucí výzkum.

Z mých spoluautorů bych rád vyzdvihl Prof. MUDr. Ondřeje Hese, PhD. ze Šiklova patologicko-anatomického ústavu a MUDr. Pavla Jindru z hemato-onkologické laboratoře, jejichž špičková diagnostická činnost byla základním kamenem pro úspěšné dokončení studií.

Za to, že vznikla tato disertace, vděčím svým rodičům, kteří mne vždy podporovali, především pak v osobně těžkých dobách. Disertaci věnuji svému otci Doc. RNDr. Josefu Reischigovi, CSc. (†10.8.2008), člověku mimořádného rozsahu, který mi vždy bude vzorem.

10. GRANTY

Studie byly podpořeny hlavními výzkumnými záměry Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR „Náhrada funkce ledvin“ MSM206032 (111400002) a “Náhrada a podpora některých vitálních orgánů“ MSM0021620819.

11. LITERATURA

1. Port FK, Merion RM, Goodrich NP, Wolfe RA. Recent trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2005. *Am J Transplant* 2006; 6: 1095-1100.
2. Radha R, Jordan S, Paliyanda D, et al. Cellular immune responses to cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 110-117.
3. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-2729.
4. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-2614.
5. Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 83-121.
6. Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, et al. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 1843-1846.
7. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1462-1470.
8. Brennan DC, Garlock KA, Lippmann BJ, et al. Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 8: 118-125.
9. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJC, et al. Randomised trial of efficacy of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet* 1997; 350: 1729-1733.
10. Reischig T, Jindra P, Mares J, et al. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2005; 79: 317-324.

11. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant* 2005; 5: 216-227.
12. Lautenschlager I. Cytomegalovirus and solid organ transplantation: an update. *Curr Opin Organ Transplant* 2003; 8: 269-275.
13. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al. Antiviral medication to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systemic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005; 365: 2105-2115.
14. Stripolli GFM, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 139-145.
15. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005; 143: 870-880.
16. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611-620.
17. Pavlopoulou ID, Syriopoulou VP, Chelioti H, et al. A comparative randomised study of valganciclovir vs. oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 736-743.
18. Garrigue I, Boucher S, Couzi L, et al. Whole blood real-time PCR for cytomegalovirus infection follow-up in transplant recipients. *J Clin Virol* 2006; 36: 72-75.
19. Li H, Dummer S, Estes WR, Meng S, Wright PF, Tang YW. Measurement of human cytomegalovirus loads by quantitative real-time PCR for monitoring clinical intervention in transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 187-191.

20. von Müller L, Schliep C, Storck M, et al. Severe graft rejection, increased immunosuppression, and active CMV infection in renal transplantation. *J Med Virol* 2006; 78: 394-399.
21. Razonable RR, Rivero A, Rodriguez A, et al. Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral ganciclovir. *J Infect Dis* 2001; 184: 1461-1464.
22. Reinke P, Prosch S, Kern F, Volk HD. Mechanisms of human cytomegalovirus (HCMV) (re)activation and its impact on organ transplant patients. *Transplant Infect Dis* 1999; 1: 157-164.
23. Kim SJ, Varghese TK, Zhang Z, et al. Renal ischemia/reperfusion injury activates the enhancer domain of the human cytomegalovirus major immediate early promoter. *Am J Transplant* 2005; 5: 1606-1613.
24. Pouteil-Noble C, Ecochard R, Landrison G, et al. Cytomegalovirus infection – an etiological factor for rejection? *Transplantation* 1993; 55: 851-857.
25. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 850-856.
26. Dickenmann MJ, Cathomas G, Steiger J, et al. Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 764-767.
27. Toupance O, Bouedjoro-Camus MC, Carquin J, et al. Cytomegalovirus-related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transplant Int* 2000; 13: 413-419.
28. McLaughlin K, Wu K, Fick G, Muirhead N, Hollomby D, Jevnikar A. Cytomegalovirus seromismatching increases the risk of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2002; 74: 813-816.
29. Zamora MR. Cytomegalovirus and lung transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1219-1226.
30. Koskinen PK, Tikkanen JM, Pulkkinen VP, Häyry PJ, Lemström KB. Cytomegalovirus-induced allograft vascular disease. *Curr Opin Organ Transplant* 2000; 5: 192-196.

31. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* 2000; 355: 2032-2036.
32. Nordøy I, Müller F, Nordall KP, Rollag H, Aukrust P, Frøland SS. Chemokines and soluble adhesion molecules in renal transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 333-337.
33. Valantine HA. The role of viruses in cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant* 2003; 4: 169-177.
34. Smieja M, Gnarpe J, Lonn E, et al. Multiple infections and subsequent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003; 107: 251-257.
35. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261: 3561-3566.
36. Potena L, Grigioni F, Ortolani P, et al. Relevance of cytomegalovirus infection and coronary-artery remodeling in the first year after heart transplantation: a prospective three-dimensional intravascular ultrasound study. *Transplantation* 2003; 75: 839-843.
37. Fateh-Moghamad S, Bocksch W, Wessely R, Jager G, Hetzer R, Gawaz M. Cytomegalovirus infection status predicts progression of heart-transplant vasculopathy. *Transplantation* 2003; 76: 1470-1474.
38. Tong CYW, Bakran A, Peiris JSM, Muir P, Herrington CS. The association of viral infection and chronic allograft nephropathy with graft dysfunction after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 576-578.
39. Humar A, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DER, Matas AJ. Association between cytomegalovirus disease and chronic rejection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1879-1883.
40. Helenterä I, Koskinen P, Törnroth T, Loginov R, Grönhagen-Riska C, Lautenschlager IT. The impact of cytomegalovirus infection and acute rejection episodes on the development of

vascular changes in 6-month protocol biopsy specimens of cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation* 2003; 75: 1858-1864.

41. Sebekova K, Feber J, Carpenter B, et al. Tissue viral DNA is associated with chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 598-603.

42. Schnitzler MA, Lowell JA, Hmiel SP, et al. Cytomegalovirus disease after prophylaxis with oral ganciclovir in renal transplantation: the importance of HLA-DR matching. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 780-785.

43. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004; 66: 329-337.

44. Evans PC, Soin A, Wreghitt TG, Taylor CJ, Wight DGD, Alexander GJM. An association between cytomegalovirus infection and chronic rejection after liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 30-35.

45. Borchers AT, Perez R, Kaysen G, Ansari AA, Gershwin ME. Role of cytomegalovirus infection in allograft rejection: a review of possible mechanisms. *Transplant Immunol* 1999; 7: 75-82.

46. Waldman WJ, LeClaire JD, Knight D. T-cell activation response to allogeneic CMV-infected endothelial cells is not prevented by ganciclovir or foscarnet: implications for transplant vascular sclerosis. *Transplantation* 2002; 73: 314-318.

47. Kloover JS, Soots AP, Krogerus LA, et al. Rat cytomegalovirus infection in kidney allograft recipients is associated with increased expression of intracellular adhesion molecule-1, and their ligands leukocyte function antigen-1 and very late antigen-4 in the graft. *Transplantation* 2000; 69: 2641-2647.

48. Grundy JE, Downes KL. Up-regulation of LFA-3 and ICAM-1 on the surface of fibroblasts infected with cytomegalovirus. *Immunology* 1993; 78: 405-412.

49. Dengler TJ, Raftery MJ, Werle M, Zimmermann R, Schönrich G. Cytomegalovirus infection of vascular cells induces expression of pro-inflammatory adhesion molecules by paracrine action of secreted interleukin-1 β . *Transplantation* 2000; 69: 1160-1168.
50. Ustinov J, Bruggeman CA, Häyry PJ, Lautenschlager IT. Cytomegalovirus-induced MHC class II expression in rat kidney. *Transplant Proc* 1994; 26: 1729.
51. Fujinami RS, Nelson JA, Walker L, Oldstone MB. Sequence homology and immunologic cross-reactivity of human cytomegalovirus with HLA-DR beta chain: a means for graft rejection and immunosuppression. *J Virol* 1988; 62: 100-105.
52. Beck S, Barrell BG. Human cytomegalovirus encodes a glycoprotein homologous to MHC class-I antigens. *Nature* 1988; 331: 269-272.
53. Inkinen K, Soots A, Krogerus L, Loginov R, Bruggeman C, Lautenschlager I. Cytomegalovirus enhance expression of growth factors during the development of chronic allograft nephropathy in rats. *Transplant Int* 2005; 18: 743-749.
54. Streblow DN, Soderberg-Nauclear C, Vieira J, et al. The human cytomegalovirus chemokine receptor US28 mediates vascular smooth muscle cell migration. *Cell* 1999; 99: 511-520.
55. Streblow DN, Kreklywich CN, Smith P, et al. Rat cytomegalovirus-accelerated transplant vascular sclerosis is reduced with mutation of chemokine-receptor R33. *Am J Transplant* 2005; 5: 436-442.
56. Flechner SM, Avery RK, Fisher R, et al. A randomized prospective controlled trial of oral acyclovir versus oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66: 1682-1688.
57. Lemström KB, Bruning JH, Bruggeman CA, et al. Cytomegalovirus infection-enhanced allograft arteriosclerosis is prevented by DHPG prophylaxis in the rat. *Circulation* 1994; 90: 1969-1978.

58. Lemström KB, Sihvola R, Bruggeman CA, Häyri PJ, Koskinen PK. Cytomegalovirus infection-enhanced cardiac allograft vasculopathy is abolished by DHPG prophylaxis in the rat. *Circulation* 1997; 95: 2614-2616.
59. Opelz G, Döhler B, Ruhenstroth A. Cytomegalovirus prophylaxis and graft outcome in solid organ transplantation: a Collaborative Transplant Study report. *Am J Transplant* 2004; 4: 928-936.
60. Valantine HA, Gao SZ, Menon SG, et al. Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis. *Circulation* 1999; 100: 61-66.
61. Mendez JC, Dockrell DH, Espy MJ, et al. Human β -herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2001; 183: 179-184.
62. Dockrell DH, Paya CV. Human herpesvirus-6 and -7 in transplantation. *Rev Med Virol* 2001; 11: 23-36.
63. Kidd IM, Clarc DA, Sabin CA, et al. Prospective study of human betaherpesviruses after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 2400-2404.
64. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. The pathogenesis and management of influenza virus infection in organ transplant recipients. *Transplant Inf Dis* 2002; 4: 177-182.
65. Shirali GSNJ, Chinnock RE, Johnston JK, et al. Association of viral genome with graft loss in children after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2001; 334: 1498-1503.
66. Humar A, Kumar D, Mazzulli T, et al. A surveillance study of adenovirus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2555-2559.
67. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-723.
68. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7: 518-526.

69. Nett PC, Heisey DM, Fernandez LA, Sollinger HW, Pirsch JD. Association of cytomegalovirus disease and acute rejection with graft loss in kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1036-1041.
70. Seehofer D, Meisel H, Rayes N, et al. Prospective evaluation of the clinical utility of different methods for the detection of human cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1331-1337.
71. Piiparinen H, Hockerstedt K, Gronhagen-Riska C, Lautenschlager I. Comparison of two quantitative CMV PCR tests, Cobas Amplicor CMV Monitor and TaqMan assay, and pp65-antigenemia assay in the determination of viral loads from peripheral blood of organ transplant patients. *J Clin Virol* 2004; 30: 258-266.
72. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-383.
73. Fishman JA, Emery V, Freeman R, et al. Cytomegalovirus in transplantation – challenging the status quo. *Clin Transplant* 2007; 21: 149-158.
74. Singh N. Antiviral drugs for cytomegalovirus in transplant recipients: advantages of preemptive therapy. *Rev Med Virol* 2006; 16: 281-287.
75. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 840-846.
76. Khoury JA, Storch GA, Bohl DL, et al. Prophylactic versus preemptive oral valganciclovir for the management of cytomegalovirus infection in adult renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 2134-2143.
77. Künzle N, Petignat C, Francioli, et al. Preemptive treatment approach to cytomegalovirus (CMV) infection in solid organ transplant patients: relationship between compliance with the guidelines and prevention of CMV morbidity. *Transplant Infect Dis* 2000; 2: 118-126.

78. Gimenez F, Foeillet E, Bourdon O, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions after oral administration of mycophenolate mofetil and valaciclovir or aciclovir to healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 685-692.
79. Legendre CM, Norman DJ, Keating MR, Maclaine GDH, Grant DM. Valaciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in renal transplantation: an economic evaluation. *Transplantation* 2000; 70: 1463-1468.
80. Nankivell BJ, Chapman JR. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2006; 6: 2006-2012.
81. Moreso F, Ibernón M, Goma M, et al. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant* 2006; 6: 747-752.
82. Tu W, Potena L, Stepick-Biek P, et al. T-cell immunity to subclinical cytomegalovirus infection reduces cardiac allograft disease. *Circulation* 2006; 114: 1608-1615.
83. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Rademacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008; 8: 975-983.
84. Nankivell BJ, Borrows RJ, Chir B, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-2333.

12. DODATEK I – PUBLIKAČNÍ A PŘEDNÁŠKOVÁ ČINNOST DOKTORANDA

Souhrnné údaje (k 28.9.2009, bez abstraktů) podle databáze ISI Web of Knowledge

Originální práce v časopisech s impact faktorem (IF) = 14

První autor = 7

Spoluautor = 7

Počet citací = 73 (55 bez autocitací)

Hirsch index = 6

Kumulativní IF = 29,47

Průměrný IF na publikaci = 2,11

Publikace v recenzovaných časopisech bez IF = 12

První autor = 6

Spoluautor = 6

Kapitoly v monografiích = 6

Zahraniční = 1

České = 5

Ocenění

2006 – Cena Jana Broda (za nejlepší publikaci v oboru nefrologie v roce 2005) – za soubor publikací: Reischig T., et al. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. **Transplantation 2005, 79: 317-324**, Reischig T., et al. Prospective comparison of valacyclovir and oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients. **Kidney Blood Press Res 2005, 28: 218-225**.

2006 – Cena České transplantační společnosti (za nejlepší publikaci v oboru transplantologie v roce 2005) – za publikaci: Reischig T., et al. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. **Transplantation 2005, 79: 317-324**.

2009 – Cena České nefrologické společnosti (za nejlepší publikaci v oboru nefrologie v roce 2008) – za publikaci: Reischig T., et al. Valacyclovir Prophylaxis vs. Preemptive Valganciclovir Therapy to Prevent Cytomegalovirus Disease after Renal Transplantation. **Am J Transplant 2008, 8: 69-77**.

Publikace

1. celé články – časopisy s IF (uveden platný k roku publikace)

A) První autor

Reischig T., Bouda M., Opatrný K. Jr., Těšínský P., Čepelák M., Duras P., Třeška V. Management of Acute Necrotizing Pancreatitis After Renal Transplantation. **Transplant Proc** 2001, **33(1-2): 2020-2023.** //IF = 0.68//

Reischig T., Opatrný K. Jr., Bouda M., Třeška V., Jindra P., Svecova M. A randomized prospective controlled trial of oral ganciclovir versus oral valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) disease after renal transplantation. **Transpl Int** 2002, **15: 615-622.** //IF = 2.52//

Reischig T., Jindra P., Mares J., Cechura M., Svecova M., Hes O., Opatrný K. Jr., Třeška V. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection. **Transplantation** 2005, **79: 317-324.** //IF = 3.58//

Reischig T., Opatrný K. Jr., Třeška V., Mares J., Jindra P., Svecova M. Prospective comparison of valganciclovir and oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients. **Kidney Blood Press Res** 2005, **28: 218-225.** //IF = 1.07//

Reischig T., Jindra P., Svecova M., Kormunda S., Opatrný K. Jr., Třeška V. The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infection on acute renal allograft rejection. **J Clin Virol** 2006, **36: 146-151.** //IF = 2.62//

Reischig T., Jindra P., Hes O., Švecová M., Klaboch J., Třeška V. Valacyclovir Prophylaxis vs. Preemptive Valganciclovir Therapy to Prevent Cytomegalovirus Disease after Renal Transplantation. **Am J Transplant** 2008, **8: 69-77.** //IF = 6.42//

Reischig T., Jindra P., Hes O., Bouda M., Kormunda S., Třeška V. Effect of cytomegalovirus viremia on subclinical rejection or interstitial fibrosis and tubular atrophy in protocol biopsy at 3 months in renal allograft recipients managed by preemptive therapy or antiviral prophylaxis. **Transplantation** 2009, **87(3): 436-444.** //IF = 3.82//

B) Spoluautor

Opatrný K. Jr., Reischig T., Vienken J., Eiselt J., Vít L., Opatrná S., Šefrna F., Racek J., Brown GS. Does treatment modality have an impact on anemia in patients with chronic renal failure? Effect of low- and high-flux biocompatible dialysis. **Artif Organs** 2002, **26: 181-188.** //IF = 1.28//

Třeška V., Racek J., Kuntscher V., Hasman D., Kobl J., Molacek J., Trefil O., Hes O., Reischig T. Plasma and Tissue Levels of Free Oxygen Radicals in Recipients of Kidneys From Non-Heart-Beating Donors: Does Recipient Pretreatment With Antioxidant Drugs Make Sense? An Experimental Study in Pigs. **Transplant Proc** 2002, **34: 3060-3064.** //IF = 0.48//

Hora M., Reischig T., Hes O., Ferda J., Klečka J. Urological complications of congenital nephrogenic diabetes insipidus – long-term follow-up of one patient. **Int Urol Nephrol** 2006, **38(3-4): 531-532.** //IF = 0.53//

Ferda J., Hora M., Hes O., Reischig T., Kreuzberg B., Mirka H., Ferdova E., Ohlidalova K., Baxa J., Urge T. Computed tomography of renal cell carcinoma in patients with terminal renal impairment. **Eur J Radiol** 2007, **63: 295-301.** //IF = 1.88//

Hes O., Šíma R., Němcová J., Hora M., Bulimbasic S., Kazakov DV, Urge T, Reischig T, Dvořák M, Michal M. End-stage kidney disease: gains of chromosomes 7 and 17 and loss of Y chromosome in non-neoplastic tissue. **Virchows Arch** 2008; **453(4): 313-9.** //IF = 2.03//

Hora M., Hes O., Reischig T., Urge T., Klečka J., Ferda J., Michal M., Eret V. Tumours in end-stage kidney, **Transplant Proc** 2008; **40: 3354-8.** //IF = 1.02//

Kacerovska D., Vrtel R., Michal M., Vanecek T., Vodicka R., Kreuzberg B., Ricarova R., Pizinger K., Danis D., Reischig T., Kazakov D.V. TSC2/PKD1 Contiguous gene syndrome: A report of 2 cases with emphasis on dermatopathologic findings. **Am J Dermatopathol** 2009, **31: 532-541.** //IF = 1.48//

2. celé články – časopisy bez IF

A) První autor

Reischig T., Mareš J. Nephrology Summer School, Cracow, 29.-30.8. 1997. **Aktuality v nefrologii 1997, 3 (4): 35-37.**

Reischig J., Slavíková J., Reischig T., Kočová J., Němečková A., Vožeh F., Kufner P., Vohradská P. Konfokální mikroskopie v biomedicínském výzkumu. **Plzeň. lék. Sborn., Suppl. 1999, 72: 143-153.**

Reischig T., Zemanová P., Opatrný K. Jr., Třeška V., Bouda M. Vývoj ročního přežívání renálních štěpů v letech 1991 – 2001, zkušenost jednoho centra. **Aktuality v nefrologii 2002, 8 (4): 140-145.**

Reischig T. Transplantace ledviny bez předchozí dialýzy? **Prakt Léč 2006, 86: 203-205.**

Reischig T. Virové infekce u pacientů po transplantaci a s poruchou imunity. **Prakt Léč, 2007, 87: 250-252.**

Reischig T. Virové infekce po transplantaci a jejich vliv na patogenezi rejekce štěpu. **Pokroky v oboru Nefrologie 2007, 1: 5-10.**

B) Spoluautor

Třeška V., Hasman D., Reischig T., Čertík B., Čechura M., Racek J., Trefil L., Hes O. First kidney transplantation from a non-heart-beating donor in the Czech Republic. **Annals of Transplantation 2002, 7: 45-49.**

Třeška V., Hasman D., Čechura M., Reischig T., Racek J., Trefil L., Hes O., Hadravská Š., Mukenšnábl P. Naše první zkušenosti s transplantací ledvin odebraných z nebijícího dárce (NHBD). **Rozhl Chir 2003, 81(11): 582-586.**

Hes O, Vaněček T, Hora M, Boudová L, Mares J, Reischig T, Michal M. Mnohočetné nádory nativní nefunkční ledviny u pacienta s transplantovanou ledvinou (Multiple tumours of the native non-functional kidney in patient with transplant kidney), **Čes Urol, 2003, 7: 43-46.**

Michalský R., Volfová I., Dědochová J., Samlík J., Vítko Š., Pokorná E., Fixa P., Navrátil P., Reischig T., Třeška V., Zadražil J., Bachleda P., Studeník P., Černý J. Výsledky transplantací ledvin od malých dětských kadaverózních dárců dospělým příjemcům v České republice v letech 1994-2001. **Sborn lék 2003; 104: 333-343.**

Hora M, Hes O, Reischig T, Kreuzberg B, Vaněček T, Boudová L, Ferda J, Klečka J, Michal M. Mnohočetné renální karcinomy při terminálním selhání ledvin. **Urológia, 2004, 3: 7-11.**

Třeška V., Kobr J., Hasman D., Racek J., Trefil L., Reischig T., Hes O., Kuntscher V., Moláček J., Třešková I. Ischemicko-reperfuční poškození ledvin transplantovaných z nebijícího dárce (NHBD) – mají antioxidanty nebo proti zánětlivé léky význam v jeho prevenci? **Rozhl Chir 2009, 88(2): 65-68.**

3. Monografie zahraniční

Reischig T. The role of viruses in allograft rejection. In: **Transplantation Immunology Research Trends, Ed. Ulricker O.N., pp. 219-231, Nova Science Publishers, Inc. New York, USA, 2007.**

4. Monografie české

Reischig T. Současný stav transplantací ledvin v České republice. In: **Transplantace ledvin od nebijících dárců, Eds. Třeška V., Hasman D., Reischig T., Hes O., pp. 33-35. Maxdorf, Praha, 2008.**

Reischig T. Imunosupresivní léčba. In: **Transplantace ledvin od nebijících dárců, Eds. Třeška V., Hasman D., Reischig T., Hes O., pp. 55-56. Maxdorf, Praha, 2008.**

Reischig T. Pooperační péče po transplantaci ledviny od NHBD. In: **Transplantace ledvin od nebijících dárců, Eds. Třeška V., Hasman D., Reischig T., Hes O., pp. 61-64. Maxdorf, Praha, 2008.**

Reischig T. Komplikace po transplantaci ledviny od NHBD. In: **Transplantace ledvin od nebijících dárců, Eds. Třeška V., Hasman D., Reischig T., Hes O., pp. 67-76. Maxdorf, Praha, 2008.**

Reischig T. Výsledky transplantací ledvin od NHBD. In: **Transplantace ledvin od nebijících dárců, Eds. Třeška V., Hasman D., Reischig T., Hes O., pp. 80-82. Maxdorf, Praha, 2008.**

Prezentace (pouze 1. autor)

1. zahraniční kongresy - peer review

Reischig T., Bouda M., Opatrný K. Jr., Těšínský P., Čepelák M., Třeška V. Management of acute necrotizing pancreatitis after renal transplantation. **XVIII International Congress of The Transplantation Society, Rome, August 27 – September 1, 2000. Poster Session - New Ventures in Transplantation.**

Reischig T., Opatrný K. Jr., Bouda M., Treska V., Jindra P., Svecova M. A randomized prospective controlled trial of oral ganciclovir versus oral valacyclovir for prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) disease after renal transplantation. **10th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Lisboa, October 6 – 11, 2001. Poster.**

Reischig T., Bouda M., Opatrný K. Jr., Treska V., Jindra P., Svecova M. Oral ganciclovir versus valacyclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. **XIX International Congress of The Transplantation Society, Miami, August 25-30, 2002. Přednáška.**

Reischig T., Opatrný K. Jr., Treska V., Mares J., Jindra P., Svecova M. Oral ganciclovir versus valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk renal transplant recipients. **11th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Venice, September 20-24, 2003. Přednáška.**

Reischig T., Jindra P., Mares J., Opatrný K. Jr., Treska V., Cechura M., Svecova M. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection: a randomized comparison with oral ganciclovir and deferred therapy. **American Transplant Congress, Boston, May 15-19, 2004. Poster.**

Reischig T., Jindra P., Mares J., Cechura M., Svecova M., Opatrný K. Jr., Treska V. Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection: a randomized comparison with oral ganciclovir and deferred therapy. **XX International Congress of The Transplantation Society, Vienna, September 5-10, 2004. Poster.**

Reischig T., Jindra P., Svecova M., Opatrný K. Jr., Treska V. The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infection on acute renal allograft rejection. **American Transplant Congress, Seattle, May 21-25, 2005, Přednáška.**

Reischig T., Jindra P., Svecova M., Opatrný K. Jr., Treska V. The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infection on acute renal allograft rejection. **12th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Geneva, October 15-19, 2005, Poster.**

Reischig T., Opatrný K. Jr., Jindra P., Svecova M., Treska V. The economic impact of ganciclovir and valacyclovir prophylaxis of cytomegalovirus disease in renal transplantation. **World Transplant Congress, Boston, July 22-27, 2006, Přednáška.**

Reischig T., Jindra P., Klaboch J., Svecova M., Treska V. Randomized trial of preemptive valganciclovir therapy versus valacyclovir prophylaxis for the management of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. **American Transplant Congress, San Francisco, May 5-9, 2007, Poster.**

Reischig T., Jindra P., Klaboch J., Svecova M., Hes O., Treska V. Valacyclovir prophylaxis for cytomegalovirus is associated with reduced risk of acute renal allograft rejection compared to preemptive valganciclovir therapy. **13th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Prague, 29 September – 3 October, 2007, Poster.**

Reischig T., Jindra P., Hes O., Bouda M., Kormunda S., Treska V. Active cytomegalovirus infection is not a risk factor for subclinical acute rejection and early interstitial fibrosis and tubular atrophy after renal transplantation. **American Transplant Congress, Toronto, May 31 – June 4, 2008, Poster.**

Reischig T., Němcová J., Vaněček T., Jindra P., Hes O., Bouda M., Třeška V. Preemptive valganciclovir therapy is not associated with increase in cytomegalovirus (CMV) DNA in renal allograft biopsy specimens compared with valacyclovir prophylaxis. **XXI International Congress of The Transplantation Society, Sydney, August 10-14, 2008. Přednáška.**

Reischig T., Němcová J., Vaněček T., Jindra P., Hes O., Bouda M., Třeška V. Cytomegalovirus DNA in renal allograft biopsy specimens in transplant recipients managed by preemptive valganciclovir therapy or valacyclovir prophylaxis. **World Congress of Nephrology, Milano, May 22-26, 2009. Poster.**

Reischig T., Kielberger L., Jindra P., Třeška V. The economic impact of different regimens to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. **14th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Paris, 30 August – 2 September, 2009, Poster.**

2. národní kongresy - peer review

Reischig T., Bouda M., Opatrný K. Jr., Těšínský P., Čepelák M., Duras P., Třeška V. Léčba akutní nekrotizující pankreatitidy po transplantaci ledviny. **28. Český nefrologický kongres s mezinárodní účastí, 3.-5. září 2000, Plzeň. Poster.**

Reischig T., Bouda M., Opatrný K. Jr., Těšínský P., Čepelák M., Duras P., Třeška V. Možnosti konzervativní léčby akutní pankreatitidy po transplantaci ledviny. **IV. Konference transplantace orgánů a tkání, Lázně Jeseník, 13.-15. 12. 2000. Poster.**

Reischig T., Bouda M., Opatrný K. Jr., Třeška V., Jindra P., Švecová M. Randomizovaná prospektivní kontrolovaná studie srovnávající orální ganciclovir a valacyclovir v profylaxi cytomegalovirové nemoci po transplantaci ledviny. **29. český nefrologický kongres s mezinárodní účastí, Liberec 20.-23. 6. 2002. Přednáška.**

Reischig T., Zemanová P., Opatrný K. Jr., Třeška V., Bouda M. Vývoj ročního přežívání renálních štěpů v posledních deseti letech – zkušenost jednoho centra. **V. konference transplantace orgánů a tkání, 14.-15. 11. 2002, Brno. Přednáška.**

Reischig T., Bouda M., Opatrný K. Jr., Třeška V., Jindra P., Švecová M. Orální ganciclovir versus valacyclovir v profylaxi cytomegalovirové nemoci po transplantaci ledviny. **V. konference transplantace orgánů a tkání, 14.-15. 11. 2002, Brno. Přednáška.**

Reischig T., Opatrný K. Jr., Třeška V., Mareš J., Jindra P., Švecová M. Profylaxe cytomegalovirové (CMV) nemoci u vysoce rizikových pacientů po transplantaci ledviny – randomizované srovnání valacycloviru s orálním ganciclovirem. **30. kongres České nefrologické společnosti, Luhačovice 17.-19.6. 2004. Přednáška.**

Reischig T., Jindra P., Mareš J., Čechura M., Švecová M., Hes O., Opatrný K. Jr., Třeška V. Valacyclovir v profylaxi cytomegalovirové nemoci vede ke snížení rizika akutní rejekce renálního štěpu – randomizovaná, kontrolovaná studie. **6. kongres České transplantální společnosti, Praha 14.-16.10. 2004. Přednáška.**

Reischig T., Opatrný K. Jr., Jindra P., Švecová M., Třeška V. Ekonomická analýza profylaxe cytomegalovirové nemoci po transplantaci ledviny ganciclovirem a valacyclovirem. **31. kongres České nefrologické společnosti, Hradec Králové , 22.-24.6. 2006, Přednáška.**

Reischig T., Jindra P., Švecová M., Opatrný K. Jr., Třeška V. Vliv cytomegalovirové nemoci a asymptomatické infekce na výskyt akutní rejekce po transplantaci ledviny. **I. československý transplantální kongres, Brno, 16.-18.11. 2006, Přednáška.**

Reischig T., Jindra P., Klaboň J., Švecová M., Hes O., Třeška V. Valacyclovir v profylaxi cytomegalovirové nemoci je spojen se sníženým rizikem akutní rejekce štěpu ve srovnání s preemptivní léčbou valganciclovirem. **32. kongres České nefrologické společnosti, Olomouc, 19.-21.6. 2008, Přednáška.**

Reischig T., Jindra P., Hes O., Bouda M., Kormunda S., Třeška V. Vztah cytomegalovirové (CMV) virémie k subklinické rejkci (SCR) a intersticiální fibróze a atrofii tubulů (IF/TA) po transplantaci ledviny. **2. Československý transplantální kongres, Starý Smokovec, 10.-12.9. 2008, Přednáška.**

3. mezinárodní kongresy/sympózia – vyžádaná přednáška

Reischig T., Bouda M., Opatrný K. Jr., Třeška V., Jindra P., Švecová M. Oral ganciclovir versus valacyclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. **IX. Central European Nephrological Symposium, 10.-12. 4. 2003, Liberec.**

Reischig T. The Taming of the beast – CMV in renal transplant recipients. **1st IVAX Transplantation Academy – Focus on Early Posttransplant Period, 16.-17.5. 2003, Prague.**

Reischig T., Jindra P., Mareš J., Švecová M, Opatrný K. Jr., Třeška. Valacyclovir prophylaxis for cytomegalovirus in kidney transplant recipients – results of randomized trials. **4th International Faculty for Artificial Organs (INFA) Course, Plzeň, April 23, 2004.**

Reischig T. Role of cytomegalovirus infection in renal allograft rejection. **1st Czech-Hungarian symposium on nephrology and renal transplantation, Čejkovice, November 26-27, 2005.**

Reischig T. Prevention and treatment of CMV infection in the immunocompromised host. **The III. Transplant Academy, Praha, October 5, 2006.**

Reischig T. Strategies for minimizing the impact of CMV. **Transplant Infectious Disease and Its Impact on Long-Term Outcome, Plzeň, 27.11. 2008.**

4. národní kongresy/sympózia – vyžádaná přednáška

Reischig T., Bouda M., Opatrný K. Jr., Třeška V. Záchraná léčba tacrolimem u pacientů po transplantaci ledviny s refrakterní akutní rejekcí. **1. klinický workshop, 22. 3. 2002, Praha.**

Reischig T. Imunosuprese prostá nefrotoxicity v časném období po transplantaci ledviny od marginálních dárců a dárců s nebíjícím srdcem. **Sympóziu firmy Wyeth Whitehall Czech, 25.-26. 10. 2002, Senohrady.**

Reischig T. Cytomegaloviroza po transplantaci ledviny – dopad a léčba. **Virové infekce po transplantaci ledviny, 30.9. 2003, Praha.**

Reischig T. Imunosuprese bez kalcineurinových inhibitorů u pacientů po transplantaci ledviny od dárců s nebíjícím srdcem a vysoce marginálních dárců. **Sympóziu firmy Wyeth Whitehall Czech, 8.5. 2004, Štířín.**

Reischig T. Koho a kdy zařadit do čekací listiny, absolutní kontraindikace. **Sympóziu ČTS: Zařazování pacientů do čekací listiny k transplantaci ledviny, 26.10. 2005, Praha.**

Reischig T. Indirect Effects of CMV (acute rejection, diabetes mellitus, PTLID, atherosclerosis). **I. československý transplantační kongres, Brno, 16.-18.11. 2006.**

Reischig T. Přehled komplikací po transplantaci. **Pracovní den České transplantační a České nefrologické společnosti – „Co by měl nefrolog vědět o transplantaci ledviny“, Praha, 16.2.2007.**

Reischig T. Infekční komplikace. **Pracovní den České transplantační a České nefrologické společnosti – „Co by měl nefrolog vědět o transplantaci ledviny“, Praha, 16.2.2007.**

Reischig T. Podávání Advagrafu po transplantaci ledviny. **Advagraf – další krok v imunosupresi, Brno, 30.11.2007.**

Reischig T. Epidemiologie, klasifikace a dopady chronického onemocnění ledvin. **105. seminář Městské nemocnice Plzeň pro lékaře v praxi, Plzeň, 13. 3. 2008.**

Reischig T. Infekce způsobené indukční imunosupresí a jejich profylaxe. **Indukce 2008, Praha, 25. 4. 2008.**

Reischig T. CMV & polyoma: aktuální pohled. **2. Československý transplantační kongres, Starý Smokovec, 10.-12.9. 2008.**

13. DODATEK II – ORIGINÁLNÍ PRÁCE

I.

Reischig T, Jindra P, Švecová M, Kormunda S, Opatrný K Jr, Třeška V. The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infection on acute renal allograft rejection. **J Clin**

Virology 2006; 36: 146-151.

II.

Reischig T, Jindra P, Hes O, Švecová M, Klaboč J, Třeška V. Valacyclovir Prophylaxis vs. Preemptive Valganciclovir Therapy to Prevent Cytomegalovirus Disease after Renal Transplantation. **Am J Transplant** 2008; 8: 69-77.

III.

Reischig T, Jindra P, Hes O, Bouda M, Kormunda S, Třeška V. Effect of cytomegalovirus viremia on subclinical rejection or interstitial fibrosis and tubular atrophy in protocol biopsy at 3 months in renal allograft recipients managed by preemptive therapy or antiviral prophylaxis.

Transplantation 2009; 87: 436-444.

IV.

Reischig T, Opatrný K Jr, Bouda M, Třeška V, Jindra P, Švecová M. A randomized prospective controlled trial of oral ganciclovir versus oral valacyclovir for prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) disease after renal transplantation. **Transpl Int 2002; 15: 615-622.**

V.

Reischig T, Jindra P, Mareš J, Čechura M, Švecová M, Hes O, Opatrný K Jr, Třeška V.

Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal allograft rejection.

Transplantation 2005; 79: 317-324.

VI.

Reischig T, Opatrný K Jr, Třeška V, Mareš J, Jindra P, Švecová M. Prospective comparison of valacyclovir and oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients. **Kidney Blood Press Res 2005; 28: 218-225.**