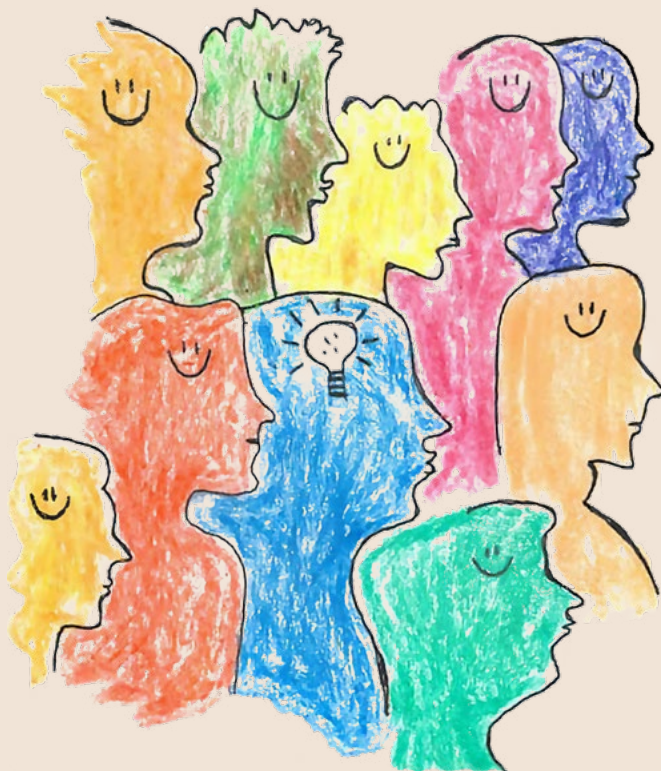


POSEBNOSTI OKUŽB BOLNIKOV Z IMUNSKO MOTNJO – VIRUSNE OKUŽBE: PREGLED IN NOVOSTI

Strokovno izobraževanje



Združenje za infektologijo pri SZD
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

Ljubljana, januar 2026

Posebnosti okužb bolnikov z imunsko motnjo – virusne okužbe: pregled in novosti

Digitalni zbornik predavanj

Organizatorja srečanja

Združenje za infektologijo pri SZD

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

Uredniki

Doc. dr. Tereza Rojko, dr. med.

As. dr. Rajko Saletinger, dr. med.

Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med.

Recenzenti

Doc. dr. Tereza Rojko, dr. med.

As. dr. Rajko Saletinger, dr. med.

Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med.

Lektor

Andrej Gogala, dipl. dram.

Leto: januar 2026

Kraj: Ljubljana

Naklada: 200 USB izvodov

Strokovno srečanje je potekalo v Ljubljani,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
dne 8. 1. 2026.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.9-097(082)

POSEBNOSTI okužb bolnikov z imunsko motnjo, virusne okužbe: pregled in novosti
(srečanje) (2026 ; Ljubljana)

Posebnosti okužb bolnikov z imunsko motnjo [Elektronski vir] : virusne okužbe: pregled
in novosti : strokovno izobraževanje : [digitalni zbornik predavanj] / [organizatorja srečanja]
Združenje za infektologijo pri SZD [in] Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC
Ljubljana ; [uredniki Tereza Rojko, Rajko Saletinger, Janez Tomažič]. - E-zbornik. - Ljubljana :
Združenje za infektologijo pri SZD, 2026

ISBN 978-961-96366-6-4
COBISS.SI-ID 262551811

Srečanje so podprli

(po abecednem redu)

Alkaloid - FARM

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

El Pharma

Krka

Lek

Lenis

Licentis

Merck Sharp & Dohme

Pfizer

Sobi

Takeda

KAZALO

Alojz Ihan, Mark Kačar, Janez Tomažič	6
<i>Virusne okužbe in imunski odziv</i>	
Janez Tomažič	15
<i>Virus citomegalije: nova priporočila pri presaditvi čvrstih organov</i>	
Daša Stupica, Milica Miljković	30
<i>Okužbe z virusom Epstein-Barr pri hemato-onkoloških bolnikih</i>	
Tereza Rojko	39
<i>Okužba z virusom Epstein-Barr pri bolnikih po presaditvi čvrstih organov</i>	
Barbara Stalowsky Poglajen	48
<i>Okužbe s herpesvirusi HSV-1 in HSV-2, VZV, HHV-6, HHV-7 in HHV-8</i>	
Matej Mavrič	61
<i>Interpretacija detekcije HSV, CMV in EBV iz bronhoalveolarnega izpirka in drugih telesnih tekočin pri bolnikih z imunsko motnjo in kritično bolnih</i>	
Kristina Nadrah	67
<i>Virus JC</i>	
Nina Grasselli Kmet, Polona Novak, Tina Uršič	72
<i>Okužba s parvovirusom B 19 pri osebah z imunsko motnjo</i>	
Maša Klešnik, Mojca Matičič	78
<i>Hepatitis B in hepatitis C pri bolnikih z imunsko motnjo</i>	
Jerneja Videčnik, Mojca Matičič	88
<i>Hepatitis A in E ter imunska motnja</i>	
Tadeja Kotar	98
<i>Virusni gastroenteritis pri bolnikih z imunsko motnjo</i>	
Mateja Logar	104
<i>Gripa, covid-19 in respiratorni sincicijski virus pri bolnikih z imunsko motnjo</i>	
Andreja Pikelj Pečnik, Rajko Saletinger	110
<i>Okužbe s humanim metapneumovirusom, virusi parainfluence in adenovirusi pri bolnikih z imunsko motnjo</i>	
Gregor Mlinšek, Željka Večerić Haler, Anja Ponikvar Ležaić, Neva Bezeljak, Miha Arnol, Mario Poljak, Maja M. Lunar, Špela Borštnar	121
<i>Uporaba testov za oceno celične imunosti pri bolnikih po presaditvi ledvice v klinični praksi</i>	
Barbara Kokošar Ulčar, Matevž Škerget	134
<i>Vloga monoklonskih protiteles in imunoglobulinov pri preprečevanju in zdravljenju virusnih okužb</i>	
Matjaž Sever, Simona Ivančan, Primož Poženel	145
<i>Zdravljenje virusnih okužb s specifičnimi T celicami - izkušnje in izzivi</i>	

UVODNIK

Spoštovane kolegice in kolegi,

napredek transplantacijske medicine, tarčnih zdravil in imunoterapije številnim bolnikom omogoča daljše preživetje in boljšo kakovost življenja. Hkrati pa vse večje število bolnikov z različnimi stopnjami imunske motnje prinaša nove izzive, med katerimi imajo virusne okužbe posebno mesto. Pogosto potekajo težje, z neznačilno klinično sliko, ter zahtevajo hitro diagnostiko in premišljene terapevtske pristope.

Letošnje strokovno srečanje je namenjeno pregledu in novostim na področju virusnih okužb pri bolnikih z imunsko motnjo – od humanih herpesvirusov, virusnih hepatitisov in respiratornih virusov do redkejših povzročiteljev, kot sta virus JC in parvovirus B19. Posebno pozornost smo namenili interpretaciji rezultatov preiskav pri kritično bolnih, oceni celične imunosti ter novim možnostim zdravljenja, vključno z monoklonskimi protitelesi, imunoglobulini in specifičnimi T celicami.

V zadnjem delu srečanja bodo predstavljeni klinični primeri, ki odražajo kompleksnost vsakodnevne prakse in pomen multidisciplinarnega sodelovanja.

Verjamemo, da bo srečanje prispevalo k še učinkovitejši in varni obravnavi bolnikov z imunsko motnjo ter postalo stalnica v našem strokovnem prostoru.

as. dr. Rajko Saletinger, dr. med.

doc. dr. Tereza Rojko, dr. med.

prof. dr. Janez Tomažič, dr. med.

VIRUSNE OKUŽBE IN IMUNSKI ODZIV

VIRAL INFECTIONS AND IMMUNE RESPONSE

Alojz Ihan¹, Mark Kačar², Janez Tomažič³

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

³ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Virusne okužbe predstavljajo eno največjih groženj zdravju, zlasti pri osebah z okvarjenim imunskim sistemom. Protivirusna imunost vključuje mehanizme prirojene (interferoni tipa I, receptorji TLR, celice NK) in pridobljene imunosti (limfociti T in B). Okvare teh mehanizmov, bodisi prirojene ali pridobljene, vodijo do hude dovzetnosti za okužbe z virusi, ki pri imunsko zdravih posameznikih sicer povzročajo le blage klinične slike.

V prispevku izpostavljamo ključne signalne poti, kot so poti interferonov tipa I in receptorjev TLR. Mutacije genov IRF7, STAT1 in IFNAR povzročajo dovzetnost za hude respiratorne okužbe (npr. gripo, covid-19) in zaplete po cepljenju z živimi cepivi, medtem ko so okvare poti TLR3 specifično povezane s herpetičnim encefalitisom.

Predstavljamo klinične vzorce okužb pri specifičnih imunskih pomanjkljivostih: *herpesvirusi* povzročajo diseminirane in recidivantne bolezni pri motnjah citotoksične imunosti (NK in T celice); *parvovirus B19* pri motnjah protitelesne imunosti vodi do perzistentne viremije in aplazije rdečih krvničk; *BK poliomavirus* pri iatrogeni supresiji T celične imunosti (npr. po presaditvi ledvic) povzroča nefropatijo; okužbe s *HPV*, ki povzročajo povečano pojavnost bradavic in malignomov, so značilne za pomanjkanje T celic in sindrom WHIM (mutacija CXCR4).

Prepoznavanje nenavadno hudih, dolgotrajnih ali ponavljajočih se virusnih okužb lahko pri kliniku vzbudi sum na prirojeno okvaro imunosti. Razumevanje, ali gre za okvaro prirojene imunosti (ki se kaže s fulminantnim potekom) ali pridobljene imunosti (ki vodi v kronične okužbe), omogoča usmerjeno diagnostiko in zdravljenje. Zgodnja diagnoza je bistvena za uvedbo ustreznih ukrepov, kot so protivirusna profilaksa, izogibanje živim cepivom in presaditev krvotvornih matičnih celic, kar lahko prepreči smrtne izide.

Ključne besede: virusne okužbe, imunski odziv, prirojene okvare imunosti, interferoni, citotoksična imunost

ABSTRACT

Viral infections are one of most important threats to health, especially for people with compromised immune systems. Antiviral immunity involves innate (type I interferons, TLR receptors, NK cells) and acquired (T and B lymphocytes) immune mechanisms. Defects in these mechanisms, whether innate or acquired, lead to severe susceptibility to viral infections that otherwise cause only mild clinical symptoms in immunocompetent individuals.

In this article, we highlight key signaling pathways, such as type I interferon and TLR pathways. Mutations in the IRF7, STAT1, and IFNAR genes cause susceptibility to severe respiratory infections (e.g., influenza, COVID-19) and complications after vaccination with live vaccines, while defects in the TLR3 pathway are specifically associated with herpes encephalitis.

We present clinical patterns of infections in specific immune deficiencies: herpesviruses cause disseminated and recurrent diseases in cytotoxic immunity disorders (NK and T cells); parvovirus B19 in antibody immunity disorders leads to persistent viremia and red blood cell aplasia; BK polyomavirus causes nephropathy in iatrogenic suppression of T-cell immunity (e.g., after kidney transplantation); HPV infections (increased incidence of warts and malignancies) are characteristic of T-cell deficiency and WHIM syndrome (CXCR4 mutation).

Recognizing unusually severe, prolonged, or recurrent viral infections may raise suspicion of a congenital immune deficiency in the clinic. Understanding whether the defect is in the innate immune system (manifested by a fulminant course) or the acquired immune system (leading to chronic infections) allows for targeted diagnosis and treatment. Early diagnosis is essential for the initiation of appropriate measures, such as antiviral prophylaxis, avoidance of live vaccines, and hematopoietic stem cell transplantation, which can prevent fatal outcomes.

Key words: viral infections, immune response, inborn errors of immunity, type I interferons, cytotoxic immunity

UVOD

Kot nas vsako leto opominjajo epidemije in pandemije, predstavljajo virusi najbrž eno največjih groženj dobrobiti posameznikov in družbe. Zaradi tega imamo sesalci razvit kompleksen sistem protivirusne imunosti, čigar najstarejši deli so milijone let ostali nespremenjeni in si jih delimo z najpreprostejšimi vretenčarji.

Okvare protivirusne imunosti so lahko prirojene – bodisi v sklopu obsežnega izpada imunске funkcije (npr. pri kombiniranih imunskih pomanjkljivostih) ali zaradi selektivne izgube ene same ključne molekule (npr. STAT1, TLR [angl. Toll-like receptor] 3), lahko pa so pridobljene kot posledica drugih bolezni ali njihovega zdravljenja (npr. levkemija, presaditev krvnotvornih matičnih celic [PKMC]) (1). V kontekstu tako motene protivirusne imunosti postanejo problematični virusi, kot so herpesvirusi, parvovirus B19 ter poliomavirus BK, ki so pri imunsko zdravih povezani z blago klinično sliko, njihova sposobnost izogibanja (rezidualnim) imunskim mehanizmom pa pri posameznikih z imunskimi motnjami privede do kronične, recidivantne ali hude bolezni.

V tem prispevku najprej predstavljamo celične in molekularne mehanizme, katerih okvare vodijo v dovzetnost za virusne okužbe, v drugi polovici pa predstavljamo klasične vzorce virusnih okužb pri posameznikih z okrnjenim delovanjem imunskega sistema.

PROTIVIRUSNA IMUNOST

Prirojena (naravna) imunost

Interferoni

Imunski odziv proti virusom se začne z mehanizmi prirojene imunosti. Ob okužbi virusi v okuženih celicah povzročijo nastanek interferonov tipa I, to je družina 20 proteinov, ki nastajajo ob virusni okužbi in jih zato imenujemo tudi virusni interferoni. Delimo jih na interferone alfa in interferone beta, ki se razlikujejo po zgradbi, a se vežejo z istim receptorjem in zato sprožijo enak biološki odziv. Virusni interferoni so del tkivne samoobrambe (naravne odpornosti) proti virusom, saj okužena celica s proizvodnjo interferonov pri sebi in pri sosednjih tkivnih celicah inducira nastajanje protivirusnih beljakovin (2). To so encimi, ki preprečujejo virusno replikacijo. Primer je 2',5'-oligoadenilatna sintetaza, ki ovira prepisovanje virusne RNK ali DNK. Protivirusno delovanje interferonov tipa I je predvsem

parakrino in zaščiti sosednje, še neokužene celice. Deloma lahko IFN tipa I delujejo tudi avtokrino na že okužene celice. IFN-alfa in IFN-beta povečata tudi izražanje molekul MHC (angl. major histocompatibility complex) I, s čimer citotoksičnim limfocitom T (CTL) omogočita prepoznavanje okuženih celic.

Tolični receptorji

Poleg nastanka virusnih interferonov se ob virusni okužbi aktivirajo tudi makrofagi, ki prepoznajo virusne delce z receptorji TLR, ki so jih prvič odkrili pri vinski mušici *Drosophila melanogaster*, pri kateri je pomemben za vzpostavitev dorzoventralne osi telesa med embriogenezo. Do danes so pri sesalcih odkrili 13 različnih homolognih beljakovin toličnega receptorja in jih poimenovali tollu podobni receptorji. TLR so membranski glikoproteini tipa I, ki imajo na zunajcelični strani številne levcinske ponovitve LRR (angl. leucine-rich repeat) in citoplazemsko regijo z domeno TIR (angl. Toll/IL-1R domain), ki je homologna receptorjem za interleukin-1 ter lahko aktivira signalno pot NF- κ B in poznejšo gensko transkripcijo (3).

Pri človeku poznamo vsaj enajst vrst TLR (4). Najbolj znan je TLR4, ki prepozna lipid A, tj. v evoluciji zelo ohranjen lipidni del lipopolisaharidnih (LPS) molekul, ki se nahaja na površini po Gramu negativnih bakterij. TLR 2, 4 in 6 se nahajajo na plazemski membrani imunskih celic ter prepoznavajo lipoproteine in lipoglikane na površini mikrobov. TLR2 deluje skupaj s TLR1 in TLR6. TLR5 se prav tako nahaja na plazemski membrani in je specifičen za flagelin, ki je monomerna beljakovina in sestavni del bakterijskih bičkov ter prepozna gibljive bakterije. TLR3 prepozna virusno dvovijačno RNK, TLR7 in TLR8 pa prepoznava enovijačno RNK. TLR9 se nahaja znotraj celic in prepozna mikrobno DNK. Ob okužbi TLR aktivirajo tkivne makrofage, ki nato tvorijo vnetne citokine TNE, IL-1 β in IL-6.

S pomočjo receptorjev TLR makrofagi najprej zaznajo virusno okužbo. To spodbudi fagocitozo virusnih delcev in zaradi virusov poškodovanih lastnih celic (5). Fagocitirani virusni delci se znotraj fagolizosomov razgradijo. Z razgradnjo virusnih proteinov nastale virusne peptide makrofagi vgradijo v molekule MHC II, nato migrirajo v področne bezgavke in tam virusne peptide predstavijo T celičnim receptorjem celic T pomagalk. Celice T pomagalk se s tem specifično aktivirajo in tvorijo citokine za spodbujanje specifičnih protivirusnih imunskih odzivov. Ker gre za znotrajcelično okužbo, nastajajo večinoma celice Th1, ki s svojimi citokini (interferonom γ) spodbujajo aktivacijo in dejavnost citotoksičnih limfocitov T in naravnih celic ubijalk (NK).

Pridobljena imunost

Celična imunost

CTL uničujejo celice lastnega organizma, okužene z virusi, tako da z virusom okužene celice prepoznajo s T celičnimi receptorji, ki prepoznavajo virusne peptide na molekulah MHC I, predstavljene s strani okuženih celic (6). Proces se začne v okuženi celi z razgradnjo virusnih proteinov (antigenov) v manjše fragmente preko proteasoma. S cepitvijo v proteasomu nastanejo peptidi, ki se nato aktivno transportirajo v endoplazemski retikulum (ER). Tam se vežejo na ustrezne molekule MHC I. Na koncu se molekule MHC I v kompleksu z antigenimi peptidi transportirajo preko Golgijevega aparata na površino celice. Tam lahko CTL antigen v kompleksu z molekuljo MHC I prepozna kot tujek (7).

Številni virusi so se prilagodili na obrambo s CTL tako, da ob okužbi celice zavrejo izražanje molekul MHC I. S tem preprečijo mehanizem predstavljanja virusnih antigenov na površini okuženih celic CTL – okužene celice postanejo "nevidne" zanje. V takem primeru pa postanejo učinkovite celice NK (8). Celice NK prepoznavajo z virusi okužene celice kot svoje tarče zato, ker imajo receptorje KIR (angl. killing-inhibiting receptors). V normalnih pogojih celice

NK prepoznajo zdrave celice gostitelja z receptorji KIR, ki vežejo MHC I; če jih najdejo na celici, receptorji KIR inhibirajo eksocitozo celic NK. Za inhibicijo napada s strani celic NK torej poskrbijo molekule MHC I ali njim strukturno podobne molekule, ki se izražajo v velikih koncentracijah na zdravih celicah. Na ta način molekule MHC I, ki so prisotne na vseh zdravih celicah, celicam NK preprečujejo, da bi napadle zdrave celice. Z virusi okužene ali maligno spremenjene celice ne zmorejo tvoriti normalnih količin molekul MHC I, kar vodi do aktivacije celic NK, pri čemer so udeleženi tudi aktivacijski receptorji celic NK. Med temi se aktivacijski receptor NKG2D veže na molekule, sorodne MHC I, ki se izražajo na površini z virusi okuženih in maligno transformiranih celic. Drugi tip aktivacijskih receptorjev na celicah NK imenujemo CD16 (FcγRIIIa) in so receptorji z nizko afiniteto za Fc-regijo protiteles IgG1 in IgG3. Ob aktivaciji celice NK neposredno uničijo (lizirajo) tarčne celice z eksocitozo perforina in grancimov ter liganda Fas ali proizvajajo citokin IFN-γ, ki aktivira makrofage.

CTL in celice NK (s skupnim imenom citotoksični limfociti) zaznajo z virusi okužene tarčne celice in jih uničijo s pomočjo dveh citotoksičnih mehanizmov – preko izločanja sekretornih granul (pot, odvisna od perforina) ali preko receptorjev smrti; slednji mehanizem je sprožen preko liganda Fas, TNF (angl. tumor-necrosis factor) ali liganda TRAIL (angl. TNF-related apoptosis-inducing ligand). Prevladuje mehanizem preko izločanja sekretornih granul v imunološko sinapso, ki se tvori med efektorsko celico (CTL ali celico NK) in tarčno celico. Pri CTL se granule sintetizirajo, ko celice prepoznajo specifičen antigen in se aktivirajo, medtem ko se pri celicah NK granule sintetizirajo že med zorenjem.

Protitelesna imunost

Proti virusom so lahko učinkovita tudi protitelesa v obdobju, ko so virusi ekstracelularno. S tem protitelesa preprečijo okužbo (če so prisotna že pred okužbo) ali vsaj širjenje okužbe na druge celice (če nastanejo po okužbi) (9). Protitelesa delujejo protivirusno na več načinov, ki so nevtralizacija virusa (z vezavo na virion preprečijo njegovo vezavo na celične receptorje in s tem okužbo celic), aglutinacija (zlepljenje več virusnih delcev v velik imunski kompleks, ki ne more okužiti celic), opsonizacija s protitelesi (vezava protiteles na virus spodbudi pritrdjevanje na fagocite preko Fc-receptorjev in fagocitozo virusa) in opsonizacija s komplementom (na virus vezana protitelesa aktivirajo komplement po klasični poti, odlomki komplementa pa se kot opsonini pritrdijo na virus in izzovejo fagocitozo). Komplement lahko z nastankom litičnega kompleksa (MAC) tudi poškoduje ovojnico, ki jo imajo nekateri virusi.

Mehanizmi dovzetnosti, povezani s specifičnimi virusnimi okužbami

Herpesvirusi

Herpesvirusi (herpes simplex virus [HSV]-1/2, varicella-zoster virus [VZV], citomegalovirus [CMV], Epstein-Barr virus [EBV]) uporabljajo širok spekter mehanizmov za izogibanje tako prirojenemu kot pridobljenemu imunskemu odzivu (10). Ti vključujejo zaviranje TLR in signalizacije interferonov, motnjo predstavitve antigenov preko MHC I/II, motenje delovanja celic NK, modulacijo apoptoze in avtofagije, ter uporabo virusnih nekodirajočih RNK in latentnih proteinov, ki zmanjšajo antigenost.

Herpesvirusi motijo signalne poti TLR in njihove ključne signalne molekule, da zmanjšajo indukcijo tipa I interferonov. Posledica je zmanjšana ekspresija z interferoni induciranih genov (ISG), kar olajša zgodnjo replikacijo. Poleg tega številni herpesvirusi zmanjšajo izražanje virusnih peptidov na MHC I in II prek različnih mehanizmov, kar zmanjša prepoznavo s strani CD8⁺ in CD4⁺ T celic. Ker zmanjšana ekspresija MHC I lahko aktivira celice NK, so herpesvirusi razvili kompenzacijske strategije, ki modulirajo interakcije z NK receptorji in zmanjšajo citotoksičnost. Herpesvirusni proteini zavirajo poti programirane celične smrti in

motijo avtofagijo, bodisi z zaviranjem avtofagosom-lizosomske fuzije, bodisi z degradacijo ključnih litičnih proteinov, kar zavira razgradnjo virusnih antigenov.

Latentni geni, kot so EBNA1 (EBV) in LANA1 (KSHV), vsebujejo sekvence, ki zmanjšujejo njihovo proteasomsko obdelavo in s tem tvorbo peptidov za MHC I, kar omogoči dolgoročno prisotnost virusa brez zaznavanja s strani CTL.

Nekateri herpesvirusi izločajo homologe protivnetnih citokinov (npr. v-IL-10); s tem zmanjšajo vnetni odziv, kar vodi do lokalne imunosupresije in olajša persistenco. Herpesvirusi posegajo tudi v komplementno kaskado z virusnimi proteini, ki vežejo komplementne komponente ali pospešujejo njihovo inaktivacijo, ter spreminjajo površinske antigene, da zmanjšajo vezavo nevtralizacijskih protiteles. Nekateri herpesvirusi uporabljajo tudi vezavo Fc-dela protiteles ali modulacijo Fc-sposobnosti za zmanjšanje eliminacije prek mehanizma od protiteles odvisne celične citotoksičnosti (angl. antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC).

Okužbe s herpesvirusi so posebno problematične pri posameznikih z okrnjeno citotoksično funkcijo (npr. prirojene okvare imunosti z NK- ali T celično disfunkcijo, HIV/AIDS, rekonstitucija T celične linije po PKMC). Pri teh posameznikih beležimo diseminirane (npr. diseminirani herpes zoster), oportunistične (npr. CMV retinitis) in/ali recidivantne okužbe (npr. HSV). Posledica nekontrolirane herpesvirusne replikacije so tudi z EBV sprožene posttransplantacijske limfoproliferativne motnje (angl. post-transplant lymphoproliferative disorders; PTLTD). Potrebno je omeniti tudi, da je disfunkcija citotoksične imunosti značilna tudi za normalno staranje. Zato pri starejših beležimo več reaktivacij VZV in podobne recidivantne virusne okužbe.

Parvovirus B19

Parvovirus B19 nima izredno močnega citopatskega učinka in posledično ne sproži burnega pridobljenega protivirusnega odziva. V zgodnjem odzivu proti parvovirusu B19 igra ključno vlogo receptor TLR9, ki predvsem upočasni zgodnjo virusno replikacijo (11). Za zamejitev okužbe je ključnega pomena pridobljena protitelesna imunost; B19 viremija praviloma izzveni šele po pojavu protiteles tipa IgM, nakar protitelesa tipa IgG zagotovijo dolgoročno imunost. Ključnega pomena je nevtralizirajoča aktivnost protiteles, ki prepreči okužbo novih eritroidnih prekursorjskih celic.

Posamezniki z moteno protitelesno imunostjo (npr. CVID [common variable immune deficiency; pogosta variabilna imunska pomanjkljivost], bolniki z aidsom in pridruženo B celično disfunkcijo, prejemniki imunosupresivne terapije) imajo zelo povečano tveganje za razvoj prolongirane B19 viremije (12). Persistentna okužba eritroidnih progenitorjev lahko privede do aplazije celic rdeče vrste, zato moramo pri imunokompromitiranih posameznikih vedno izključevati parvovirus B19 kot redkega povzročitelja ozdravljive anemije. Nadomeščanje imunoglobulinov lahko pri teh posameznikih privede do zmanjšanja viremije in ponovne vzpostavitve funkcionalne eritropoeze.

Poliomavirus BK

S poliomavirusom BK (BKPyV) se okuži večina ljudi v otroštvu in navadno povzroči asimptomatsko ali blago bolezen dihal. Po primarni okužbi virus BK ostane latentno prisoten v uroteliju in ledvicah. Pri zdravih posameznikih imunski sistem virus vse življenje drži pod nadzorom, zato so resne bolezni, ki jih povzroča BKPyV, redke (13). Virus postane klinično pomemben v kontekstu imunosupresije: pri prejemnikih ledvic se lahko BKPyV ponovno aktivira in povzroči nefropatijo, povezano z BK poliomavirusom (BKPyVAN),

kar lahko vodi do disfunkcije presadka, pri bolnikih po PKMC pa lahko povzroči hemoragični cistitis.

Ob ponovni aktivaciji BKPyV okužene celice verjetno sprožijo senzorje prirojenega imunskega sistema (npr. TLR9 ali cGAS, ki zaznavajo virusno DNK), kar vodi do proizvodnje interferona in rekrutiranja imunskih celic na mesta, kot so ledvice. Celična imunost, zlasti odziv T celic, je odločilni dejavnik pri nadzoru BKPyV. Obstajajo prepričljivi dokazi, da so virusno specifične T celice ključnega pomena za preprečevanje širjenja reaktivacije BKPyV: bolniki, ki razvijejo močne odzive CD8⁺ in CD4⁺ T celic proti BK virusnim antigenom, pogosto uspešno nadzorujejo okužbo in se izognejo nefropatiji. Protitelesa igrajo vlogo pri primarni okužbi z BKPyV, njihova vloga pri reinfekciji pa je zanemarljiva.

Najpomembnejši dejavnik tveganja za reaktivacijo patogenega BKPyV je iatrogena imunosupresija. Osebe po presaditvi ledvic potrebujejo imunosupresivna zdravila (kot so kalci-nevrinski inhibitorji, antiproliferativna sredstva, glukokortikoidi ali protitelesa, ki uničujejo limfocite), da se prepreči zavrnitev presadka. Ta sredstva, zlasti terapije, ki zavirajo T celično imunost, zmanjšujejo sposobnost gostitelja, da nadzira in uniči celice, okužene z virusom. Posledica tega je, da se lahko latentni BK v ledvicah začne razmnoževati. Sprva se to lahko kaže kot BK virurija, nato pa kot viremija, in če se ne prepreči, virus okuži presajeno ledvico v večjem obsegu in povzroči tubulointersticijski nefritis (BKPyVAN). Pri takih bolnikih biopsije pogosto pokažejo virusne vključke v ledvičnih celicah in vnetni odziv, ki lahko paradoksalno spominja na zavrnitev. Ker lahko BKPyVAN uniči presadek, sta zgodnje odkrivanje in znižanje stopnje imunosupresije ključnega pomena. Trenutno ni protivirusnih zdravil z dokazano učinkovitostjo proti BKPyV, zato je obnovev imunskega sistema glavni steber zdravljenja.

Humani papilomavirusi (HPV)

Celice, okužene s HPV, lahko oddajajo minimalne opozorilne signale – HPV običajno ne povzroča citopatskega učinka ali akutnega vnetja. Kljub temu se lahko prizadete celice v koži/sluznici odzovejo, če so opozorjene. Langerhansove celice (epidermalne dendritske celice) lahko zajamejo HPV antigene, keratinociti pa lahko delujejo kot imunski stražarji z izražanjem receptorjev za prepoznavanje vzorcev. Keratinociti imajo na primer TLR9, ki zazna nemetilirano CpG DNA, kot je HPV, in lahko sproži interferonski odziv.

Odziv na okužbo s HPV je v veliki meri posredovan z mehanizmi pridobljene imunosti. CTL prepoznajo virusne peptide, prisotne na MHC I okuženih celic, in jih uničijo, celice T pomagalk tipa 1 (Th1) pa proizvajajo citokine, kot sta IFN- γ in IL-2, ki so ključnega pomena za usklajevanje protivirusnega odziva. Pri posameznikih, ki uspešno premagajo okužbo s HPV, beležimo kazalce učinkovite T celične protivirusne imunosti; regresijo kožnih bradavic tipično spremlja infiltracija Th1 in CTL v okuženo lezijo.

Humoralna imunost prav tako igra vlogo pri odzivu na HPV, predvsem pri preprečevanju novih okužb. Okužba s HPV sčasoma vodi do protitelesnega odziva proti beljakovini L1 kapsida (osnova za HPV cepiva). Nevtralizirajoča protitelesa lahko preprečijo virusu, da vstopi v celice, zato so HPV cepiva (ki inducirajo visoke titre protiteles proti L1) tako učinkovita pri preprečevanju okužbe.

HPV imajo številne mehanizme izogibanja imunskemu nadzoru, zato ni presenetljivo, da imajo imunokompromitirani posamezniki veliko višjo stopnjo vztrajne okužbe s HPV in bolezni, povezanih s HPV (14). Ključni dejavniki gostitelja, ki predisponirajo posameznika za kronične ali hude okužbe s HPV, vključujejo znižane koncentracije CD8⁺ CTL, CD4⁺ T pomagalk (npr. pri HIV/AIDS), prejetje imunosupresije (npr. pri avtoimunskih boleznih,

po PKMC ali po presaditvi čvrstih organov) ter redke dedne okvare intraepitelne imunosti. Posamezniki s temi okvarami imunosti ne morejo razviti ustreznega lokalnega imunskega odziva za odstranitev HPV, kar vodi do »prevzema HPV« njihove kože. Drugi genetski dejavniki gostitelja, kot je tip HLA, lahko vplivajo na sposobnost predstavitve antigenov HPV in tako vplivajo na odstranitev. Nekateri aleli HLA so povezani z zaščito ali povečanim tveganjem za persistentno okužbo s HPV materničnega vratu in rakom materničnega vratu, čeprav so te povezave zapletene.

PRIMERI MOTENJ PROTIVIRUSNE IMUNOSTI

Motnje signalne poti interferonov tipa I - mutacije genov IRF7, STAT1 in IFNAR

Prirojenih okvar imunosti (angl. inborn errors of immunity; IEI), ki vplivajo na signalno pot interferonov tipa I, je več, vsaka pa povzroča dovzetnost za edinstven nabor virusnih bolezni. IRF [interferon regulatory factor] 7 je glavni transkripcijski faktor, ki med virusnimi okužbami poveča proizvodnjo IFN tipa I (zlasti v plazmocitoidnih dendritskih celicah). Pomanjkanje IRF7 (avtosomno recesivno) so prvič identificirali pri otroku, ki je skoraj umrl zaradi pljučnice, povzročene z virusom gripe (15). Bolnik s pomanjkanjem IRF7 ni pokazal skoraj nobenega odziva IFN- α/β ali IFN- λ na gripo, kar je privedlo do nenadzorovane virusne replikacije. Posamezniki s pomanjkanjem IRF7 so selektivno nagnjeni k hudim respiratornim virusnim okužbam – življenjsko nevarni gripi in covid-19 s težkim potekom – čeprav dobro obvladujejo običajne okužbe. Ta selektivni fenotip verjetno odraža obstoj alternativnih IRF (npr. IRF3), ki zadoščajo za obvladovanje ostalih okužb, pri okužbah z nekaterimi respiratornimi virusi pa je IRF7 nenadomestljiv.

STAT [angl. signal transducer and activator of transcription] 1 je ključna molekula v interferonskih signalnih poteh (tip I in III ter IFN- γ), zato imajo bolniki s popolnim pomanjkanjem STAT1 minimalno protivirusno citokinsko aktivnost, obenem pa imajo povečano dovzetnost za mikobakterije (16). V zgodnjem otroštvu trpijo zaradi razširjenih virusnih okužb – pogosto smrtnih –, vključno z okužbo s HSV, respiratornimi virusi in virusi cepilnih sevov. Obstajajo poročila o hudih kombiniranih virusnih in mikobakterijskih okužbah pri dojenčkih brez STAT1, kar je skladno z izgubo funkcije IFN- α/β in IFN- γ . Delne okvare STAT1 se lahko kažejo z blažjo ali bolj specifično dovzetnostjo.

Pomanjkanje podenot za interferonski receptor I (IFNAR1 ali IFNAR2) je povezano s hudimi zapleti po cepljenju z živimi cepivi (17). Avtosomno recesivno pomanjkanje IFNAR1/2 se običajno pokaže, ko dojenček razvije hudo okužbo zaradi živega oslabiljenega cepiva (kot je cepivo proti ošpicam ali rumeni mrzlici). Zaradi motenega interferonskega odziva se celice ne morejo odzvati na cepilni sev, ki se obnaša kot neovirana okužba divjega tipa. Značilno je, da ti bolniki nimajo povečanega števila okužb z običajnimi virusi, saj preostali protivirusni mehanizmi nudijo zadostno zaščito pred njimi. Bolniki z deficienco IFNAR1/2 so dovzetni tudi za herpetični zadostno zaščito pred njimi. Bolniki z deficienco IFNAR1/2 so dovzetni tudi za herpetični encefalitis in hudo pljučnico COVID-19. V kontekstu okužb s SARS-CoV-2 je signalizacija IFN tipa I ključna v zgodnji fazi okužbe; redke okvare IFNAR1/2 ali antiinterferonska avtoprotitelesa so bili povezani s smrtnimi izidi pri COVID-19 (18).

Zdravljenje deficiencie IFNAR1/2 je zahtevno – protivirusna profilaksa in izogibanje vsem živim cepivom sta ključnega pomena, pri nekaterih bolnikih pa je bila uspešna PKMC, ki je uspešno obnovila posameznikovo protivirusno imunost.

Herpesvirusni encefalitis (HSV) in signalna pot TLR3

HSV-1 encefalitis (HSE) pri novorojenčkih in imunsko oslabljenih gostiteljih lahko povzro-

či hudo potekajoče okužbe, pri imunokompetentnih pa praviloma ne. Nedavna študija je identificirala avtosomno recesivno pomanjkanje UNC93B1 in avtosomno dominantno pomanjkanje TLR3 kot možna vzroka za HSE pri drugače zdravih posameznikih (19,20). TLR3 je ključnega pomena za zaznavanje dvojnovičajne virusne RNK in UNC93B1 je potreben za prehajanje TLR3 iz endoplazemskega retikuluma. Okvara enega ali drugega vodi v moten interferonski odziv tipa I. Dovzetnost za HSE so kasneje odkrili tudi pri mutacijah genov, ki kodirajo druge komponente interferonske signalne poti, kot so TRIF (adaptorski protein TLR3), TRAF3, TBK1 in IRF3 (21,22).

Zanimivo je, da ti bolniki običajno nimajo recidivantnih virusnih okužb razen HSE; glede na to menijo, da je ta pot še posebej pomembna za imunost proti HSV v osrednjem živčevju. To odraža dejstvo, da je s TLR3 stimulirana sinteza IFN tipa I v nevronih in mikrogliji ključnega pomena za nadzor okužbe s HSV-1 v osrednjem živčevju.

Klinično ti izsledki pomenijo, da je treba sicer zdrave otroke s HSE pregledati za okvare genov poti TLR3, zlasti če se HSE ponovi. Hitro zdravljenje z aciklovirjem je življenjskega pomena, vendar poznavanje osnovne IEI lahko usmerja dodatna zdravljenja (npr. v nekaterih primerih okvar poti TLR3 so poskušali z dajanjem IFN- α).

Sindrom WHIM (mutacija CXCR4) – bradavice in HPV

Sindrom bradavic, hipogamaglobulinemije, okužb in mielokateksije (angl. warts, hypogammaglobulinaemia, infections, myelokathexis; WHIM) je avtosomno dominantna IEI zaradi mutacije v genu za kemokinski receptor CXCR4 (23). Ta vodi do motenega sproščanja levkocitov iz kostnega mozga (mielokateksija), kar se kaže z nevtropenijo in limfopenijo. Bolniki imajo v mnogih primerih hipogamaglobulinemijo in bakterijske okužbe, vendar je najbolj značilna povečana dovzetnost za HPV okužbe. Bolniki z WHIM razvijejo obsežne kožne bradavice, ki so lahko trdovratne in za starost neobičajne. Prav tako imajo tveganje za anogenitalne okužbe s HPV in displazijo. Pri posameznikih z WHIM beležimo disfunkcijo celic NK, ki je lahko vzrok za slabo odstranjevanje s HPV okuženih celic. Standardna zdravljenja bradavic pogosto ne uspejo; včasih so bili z delnim uspehom uporabljeni rekombinantni interferon- α ali topikalni TLR agonisti (imikvimod). Tarčno zdravlilo za WHIM je plerixafor, antagonist CXCR4, ki lahko mobilizira levkocite iz kostnega mozga – to je pri nekaterih bolnikih pripeljalo do izboljšanja bradavic in drugih okužb z delno razrešitvijo mielokateksije. Glede na klinično sliko sindroma WHIM lahko sklepamo, da je signalizacija kemokinskih receptorjev pomembna pri imunskem nadzoru onkogenih virusov, kot je HPV. Čeprav se bolniki z WHIM lahko spopadejo z mnogimi drugimi patogeni, njihov imunski sistem težko obvladuje HPV. Zaradi tveganja za razvoj malignomov, povezanih s HPV, jim koristi cepljenje proti HPV (za preprečevanje okužb z visoko rizičnimi sevi) in skrbno presejanje raka.

ZAKLJUČEK

Okvare interferonskega odziva ali disfunkcija celic NK se navadno kažejo kot fulminantne okužbe v zgodnji fazi izpostavljenosti virusu (npr. neonatalni herpetični encefalitis, huda bolezen zaradi cepiva). Nasprotno pa pomanjkljivosti v pridobljeni imunosti pogosto vodijo do nezmožnosti odstranjevanja virusov in kroničnih, tlečih okužb (npr. vztrajni enterovirusni meningoencefalitis pri agamaglobulinemiji, kronična nekontrolirana okužba s HPV pri sindromu WHIM).

Ključni mehanizmi protivirusne obrambe so TLR3 v možganskih celicah za HSV-1, IRF7 za gripo, Pol III za VZV in mnogi drugi. Za specialista infektologa in imunologa je prepoznavanje nenavadno hude ali kronične "običajne" virusne okužbe lahko prvi namig, da gre za IEI.

Zgodnja diagnoza IEI omogoča uvedbo ustreznih ukrepov (npr. izogibanje živim cepivom, profilaksa) in zgodnejšo odločitev o dokončnih oblikah zdravljenja (PKMC, genska terapija) za preprečevanje smrtnih izidov. Ti bolniki poudarjajo pomen človeške genetske raznolikosti pri infekcijskih boleznih – virus, ki pri eni osebi povzroča blago okužbo, je lahko za drugo osebo s prirojeno imunsko motnjo smrtno nevaren. Trenutno potekajo raziskave IEI, ki še naprej razkrivajo nove signalne poti protivirusne imunosti, kar daje upanje za prilagojena zdravljenja, ki lahko okrepijo obrambne mehanizme gostitelja v teh ranljivih populacijah.

Literatura

1. Dropulic LK, Cohen JI. Severe viral infections and primary immunodeficiencies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Nov;53(9):897–909.
2. McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol*. 2015 Feb;15(2):87–103.
3. Beutler BA. TLRs and innate immunity. *Blood*. 2009 Feb 12;113(7):1399–407.
4. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol*. 2005 Jan 1;17(1):1–14.
5. Arpaia N, Barton GM. Toll-like Receptors: Key Players in Antiviral Immunity. *Curr Opin Virol*. 2011 Dec;1(6):447–54.
6. Ihan A. Osnove medicinske imunologije. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Katedra za mikrobiologijo in imunologijo; 2020.
7. CD8 T-cell subsets: heterogeneity, functions, and therapeutic potential | *Experimental & Molecular Medicine* [Internet]. [cited 2025 Dec 18]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s12276-023-01105-x>
8. Prager I, Watzl C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity. *J Leukoc Biol*. 2019 June;105(6):1319–29.
9. Lam JH, Smith FL, Baumgarth N. B Cell Activation and Response Regulation During Viral Infections. *Viral Immunol*. 2020 May;33(4):294–306.
10. Jouanguy E, Béziat V, Mogensen TH, Casanova JL, Tangye SG, Zhang SY. Human inborn errors of immunity to herpes viruses. *Curr Opin Immunol*. 2020 Feb 1;62:106–22.
11. Luo Y, Qiu J. Human parvovirus B19: a mechanistic overview of infection and DNA replication. *Future Virol*. 2015;10(2):155–67.
12. Al-Hakim A, Kacar M, Savic S. The Scope and Impact of Viral Infections in Common Variable Immunodeficiency (CVID) and CVID-like Disorders: A Literature Review. *J Clin Med*. 2024 Mar 16;13(6):1717.
13. Dekeyser M, François H, Beaudreuil S, Durrbach A. Polyomavirus-Specific Cellular Immunity: From BK-Virus-Specific Cellular Immunity to BK-Virus-Associated Nephropathy? *Front Immunol*. 2015 June 16;6:307.
14. Béziat V, Casanova JL, Jouanguy E. Human genetic and immunological dissection of papillomavirus-driven diseases: New insights into their pathogenesis. *Curr Opin Virol*. 2021 Dec;51:9–15.
15. Ciancanelli MJ, Huang SXL, Luthra P, Garner H, Itan Y, Volpi S, et al. Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science*. 2015 Apr 24;348(6233):448–53.
16. Ott N, Faletti L, Heeg M, Andreani V, Grimbacher B. JAKs and STATs from a Clinical Perspective: Loss-of-Function Mutations, Gain-of-Function Mutations, and Their Multidimensional Consequences. *J Clin Immunol*. 2023 Aug;43(6):1326–59.
17. Hernandez N, Bucciol G, Moens L, Le Pen J, Shahrooei M, Goudouris E, et al. Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J Exp Med*. 2019 Sept 2;216(9):2057–70.
18. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585.
19. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, Smahi A, Elain G, Romero P, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*. 2007 Sept 14;317(5844):1522–7.
20. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, Puel A, Yang K, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science*. 2006 Oct 13;314(5797):308–12.
21. Pérez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, Puel A, Plancoulaine S, Picard C, et al. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity*. 2010 Sept 24;33(3):400–11.
22. Andersen LL, Mørk N, Reinert LS, Kofod-Olsen E, Narita R, Jørgensen SE, et al. Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. *J Exp Med*. 2015 Aug 24;212(9):1371–9.
23. Dotta L, Notarangelo LD, Moratto D, Kumar R, Porta F, Soresina A, et al. Long-Term Outcome of WHIM Syndrome in 18 Patients: High Risk of Lung Disease and HPV-Related Malignancies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1568–77.

VIRUS CITOMEGALIJE: NOVA PRIPOROČILA PRI PRESADITVI ČVRSTIH ORGANOV

CYTOMEGALOVIRUS: NEW GUIDELINES IN SOLID ORGAN TRANSPLANTATION

Janez Tomažič^{1,2}

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Smo sredi resnične posodobitve obravnave oseb po presaditvi čvrstih organov glede virusa citomegalije (CMV). Številni nedavni dosežki so rezultat številnih let bazičnih in translacijskih raziskav, ki so jim sledile intenzivne klinične raziskave »transplantacijske skupnosti«. CMV lahko pri prejemnikih čvrstih organov še vedno povzroči hude zaplete in vpliva na kratko- in dolgoročno delovanje presadka prek neposrednih in imunomodulatornih mehanizmov. Upravičeno nosi razvpit, a ustrezen naziv »troll of transplantation«. Četrto srečanje strokovnjakov je potekalo junija 2024 v Montrealu v Kanadi, kjer so posodobili priporočila o diagnostiki, imunologiji, preprečevanju, zdravljenju, odpornosti ter o pediatričnih vidikih CMV (slednji niso zajeti v tem pregledu). V novih priporočilih so številne zelo povedne tabele in slike, ki jih zaradi prostorske omejitve prispevka nisem mogel v celoti zajeti in si jih prosim oglejte v originalnem članku (¹Kotton CN, et al).

Ključne besede: CMV, presaditev čvrstih organov, klinična obravnava

ABSTRACT

We are in the midst of a true modernization of the management of cytomegalovirus (CMV) infection after solid organ transplantation. Numerous recent advances are the culmination of years of basic and translational research followed by rigorous clinical trials by the transplant community. CMV can lead to serious illness in transplant patients and also impact short- and long-term allograft function through direct and immunomodulatory downstream sequelae. It carries the infamous but befitting title as the "troll of transplantation". A fourth meeting of experts was convened in June 2024 in Montreal, Canada, to update these guidelines with most important topics that include diagnostics, immunology, prevention, treatment, resistance, and pediatrics (not included in this overview). The new guidelines include numerous highly informative tables and figures that I was not able to fully incorporate due to space limitations of this contribution, so please refer to the original article for the complete versions (¹Kotton CN, et al).

Keywords: CMV, solid organ transplantation, clinical management

UVOD

Virus citomegalije (CMV) ostaja ena najpogostejših oportunističnih okužb, ki prizadenejo prejemnike čvrstih organov (PČO). CMV lahko pri PČO povzroči hudo obolevnost, prav tako pa vpliva na kratkoročno in dolgoročno funkcijo presadka prek imunomodulatornih mehanizmov. Vse boljše razumevanje interakcij med gostiteljem in virusom je privedlo do četrte

posodobitve smernic »CMV pri PČO« (1), na temelju kakovostnih dokazov, z uporabo sistema GRADE (angl. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation), ki vključuje trdnost priporočil (visoka, zmerna, nizka, zelo nizka) in kakovost dokazov (močna, šibka) (glej <http://links.lww.com/TP/D243>).

TESTIRANJE NA CMV PRED PRESADITVIJO

Temelji na serostatusu darovalca (D) in prejemnika (P). Raven tveganja je velika (D+/P-), vmesna (D+/P+ ali D-/P+) in majhna (D-/P-) in to najbolj vpliva na odločitve glede protivirusne profilakse, presejanja in predbolezenskega (pre-emptive) zdravljenja (2).

Če je D že znano seronegativen, je treba CMV serologijo ponoviti tik pred presaditvijo, da se ne spregleda morebitna sprememba serostatusa. Na IgG-pozitivne rezultate lahko vplivajo nedavne transfuzije intravenskih imunoglobulinov (IVIG) in krvnih pripravkov (trombocitov, plazme, eritrocitov), zato je priporočljivo testirati predtransfuzijski vzorec, kadar je to mogoče. Pri seropozitivnih otrocih, mlajših od 12 mesecev, lahko transplacentarni prehod materinih protiteles povzroči lažno pozitivne rezultate. Do lažno negativnih rezultatov lahko pride po plazmaferezi ali ob izraziti hipogamaglobulinemiji (3).

Testi celično posredovane imunosti (cell-mediated immunity, CMI) lahko pomagajo določiti CMV status pri neprepričljivih, lažno negativnih ali lažno pozitivnih seroloških rezultatih. Ti testi lahko pojasnijo tudi izpostavljenost CMV pri otrocih, mlajših od 12 mesecev, ki imajo pasivno prenesena protitelesa, čeprav je treba negativne rezultate pri zelo majhnih otrocih razlagati previdno zaradi nezrelega imunskega odziva.

Predtransplantacijsko kvantitativno testiranje nukleinskih kislin za CMV (quantitative nucleic acid amplification testing, QNAT) ima omejeno vlogo, z izjemo kandidatov, ki prejemajo pomembno imunosupresijo, in dojenčkov, < 12 mesecev, pri katerih je serologija nezanesljiva. V teh primerih lahko CMV-QNAT urina ali oralnih brisov odkrije vztrajno izločanje CMV. Negativen CMV-QNAT ne izključuje pretekle izpostavljenosti (4). V tekstu bomo za CMV-QNAT občasno uporabljali tudi izraz virusno breme (VB), čeprav, gledano pragmatično, ni povsem adekvaten sinonim.

TESTIRANJE NA CMV PO PRESADITVI

Serijsko določanje CMV-DNA v plazmi (to uporabljamo pri nas) ali krvi s CMV-QNAT usmerja predbolezensko zdravljenje in omogoča spremljanje njegove učinkovitosti. Za verjetno refraktarno CMV okužbo se šteje, kadar CMV-DNA-emije ostajajo nespremenjene ali se povečajo po vsaj dveh tednih ustreznega zdravljenja (5). Rezultati naj bodo v logaritmični obliki ($\log_{10}$), da se prepreči vpliv biološko nerelevantnih sprememb v CMV-DNA-emiji. Najbolje je, da iz laboratorija sporočajo cela števila skupaj s podatki $\log_{10}$. Za pomembne spremembe CMV DNA-emije se štejejo le tiste, ki presegajo 0,5 $\log_{10}$ IU/mL (3-kratna razlika) ali 0,7 $\log_{10}$ IU/mL (5-kratna razlika), če so začetne vrednostih < 3 $\log_{10}$ IU/mL (1000 IU/mL) (6). Meja detekcije testa CMV-QNAT, ki ga uporabljajo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani (IMI), je že pri 1,5 $\log_{10}$ IU/mL (34,5 IU/mL). Ta visoko ločljivi test omogoča zgodnejše in daljše zaznavanje CMV DNA-emije, kar lahko vodi k zgodnejši uvedbi predbolezenskega zdravljenja in daljšemu skupnemu trajanju protivirusnega zdravljenja. Ta test poveča tudi pogostost »blipov« CMV-DNA – to so posamezni prehodni nizko pozitivni rezultati nad mejo zaznavnosti. Klinični pomen CMV-DNA »blipov« še ni povsem jasen. Glede »praga« (cut off) – ob kateri vrednosti CMV-DNA-emije je treba začeti predbolezensko zdravljenje, pa ni univerzalnega konsenza. V vsakem transplantacijskem centru ga (jih) morajo določiti sami glede na skupino tveganja, vrsto organa, imunosupresivni režim,

vrsto vzorca, lastnosti testiranja in virusno dinamiko. Večina strokovnjakov začne zdraviti D+/P- pri 2 do 3,2 log₁₀ IU/mL (100–1500 IU/mL), pri P+ bolnikih pa pri 2,7 do 3,6 log₁₀ IU/mL (500–4000 IU/mL) v plazmi (7). Mnogi tudi menijo, da je treba pri zelo tveganih prejemnikih zdraviti vsako merljivo pozitivno CMV-DNA-emijo. Priporočeno testiranje je enkrat tedensko, včasih še pogostejše. Testiranje CMV specifičnih protiteles nima vloge pri diagnostiki aktivne CMV replikacije in boleznih po transplantaciji. Treba je vedeti, da odsotnost serokonverzije ne dokazuje zanesljivo odsotnosti prenosa CMV od D, saj lahko imunosupresija zakasni ali prepreči humoralni imunski odziv. Prisotnost IgG serokonverzije pri D+/P- bolnikih ob koncu protivirusne profilakse prav tako ne napoveduje zanesljivo zaščite pred prihodnjo CMV boleznijo. To je še področje raziskav (8).

DIAGNOSTIKA TKIVNO-INVAZIVNE BOLEZNI

Definitivna diagnoza CMV organske patologije temelji na dokazu virusa v tkivu. Identifikacija citopatskih sprememb, značilnih za CMV, in detekcija CMV antigenov z imunohistokemijo sta merili za dokazano CMV organsko bolezen. Plazemski CMV-QNAT ima visoko občutljivost za diagnozo gastrointestinalne (GIT) boleznih pri D+/P- osebah, vendar se lahko občutljivost zmanjša pri P+ osebah, pri katerih je lahko CMV-DNA-emija nizka ali nezaznavna (9). Rezultati nekaterih raziskav so pokazali diagnostično vrednost CMV-QNAT iz krvi/seruma in tkiva pri diagnozi GIT boleznih v primerjavi z imunohistokemijo. Pri bolnikih z zaznavno CMV-DNA-emijo je lahko pozitiven CMV-QNAT v tkivu posledica krvi v vzorcu, kadar histopatologija ne pokaže dokazov virusne okužbe (9). Nizka ali nezaznavna CMV-DNA-emija je lahko prisotna tudi pri prejemnikih pljuč s CMV pljučnico. Pri teh bolnikih domnevajo, da detekcija CMV z QNAT v bronhoalveolarnem izpirku (BAL-u) odraža replikacijo CMV v pljučih. CMV-QNAT v BAL vzorcih lahko izboljša specifičnost diagnoze možne, verjetne in dokazane CMV pljučnice pri prejemnikih pljuč in drugih organov (10). Večje koncentracije DNA v BAL-u lahko bolje korelirajo s CMV boleznijo in pnevmonitisom. CMV bolezen osrednjega živčevja (OŽ) pri PČO je izjemno redka. Prisotnost CMV-DNA v likvorju verjetno pomeni CMV bolezen, ki zahteva zdravljenje, ob predpostavki, da likvor ni kontaminiran s krvjo. Klinična diagnoza CMV retinitisa temelji na oftalmološkem pregledu. CMV-DNA-emija redko zanesljivo napoveduje CMV retinitis, čeprav je lahko pozitivna pred diagnozo ali ob njej (1).

UNIVERZALNA PROFILAKSA

Univerzalna profilaksa pomeni dajanje protivirusnega zdravila vsem bolnikom s povečanim tveganjem. Zdravljenje se začne v 10 dneh po presaditvi. Profilaksa se daje določen čas, običajno 3 do 12 mesecev. Spremljanje CMV-DNA-emije je priporočeno pri sumu na zmanjšano absorpcijo, pri slabi adherenci, slabšem delovanju ledvic, okrepljeni imunosupresiji ter pri določenih pediatričnih bolnikih – nevarnost prebojne DNA-emije. Valganciklovir je najpogostejše uporabljeno zdravilo za profilakso. Letermovir deluje kot zaviralec virusnega terminaznega kompleksa z vezavo na protein UL56 in nima navzkrižne odpornosti z ganciklovirjem, na voljo pa je v peroralni in intravenski obliki. V multicentrični raziskavi preprečevanja CMV pri D+/P- prejemnikih ledvic je bilo 200-dnevno profilaktično zdravljenje z letermovirjem neinferiorno valganciklovirju. V kohortah prejemnikov ledvic, jeter in trebušne slinavke se je izkazal za učinkovitega kot primarna ali sekundarna profilaksa. Pri teh bolnikih je prehod z valganciklovirja na letermovir zmanjšal uporabo faktorja, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij (G-CSF), in zmanjšal potrebo po prilagajanju odmerkov mikofenolata. Pri prejemnikih srca in pljuč se pojavljajo podatki, da je letermovir lahko učinkovit kot primarna ali sekundarna profilaksa, vendar so ti dokazi omejeni na majhne serije primerov, tveganje za

prebojno okužbo in pozno nastalo CMV bolezen pa ostaja nejasno. Prebojna okužba je med primarno profilakso z letermovirjem redka, podobno kot pri valganciklovirju, zato rutinsko spremljanje DNA-emije ni potrebno. Ob sočasni uporabi ciklosporina je potrebno 50 % zmanjšanje odmerka letermovirja, letermovir pa lahko vpliva na plazemsko koncentracijo takrolimusa, zato je potrebno natančno terapevtsko spremljanje. Ker letermovir ni aktiven proti drugim herpesvirusom, je treba tam, kjer je indicirano, dodati aciklovir. Široko uporabo letermovirja lahko omejuje visoka cena (1, 11, 12).

Na splošno je pozno nastala CMV bolezen povezana z D+/P–, krajšim trajanjem profilakse, večjo stopnjo imunosupresije in zavrnitvijo presadka. Tveganje za CMV bolezen pri D+/P– je manjše pri tistih, ki so prejeli 200 dni profilakse (16,1 %), v primerjavi s tistimi, ki so prejeli 100 dni profilakse (36,8 %). Seropozitivni prejemniki (P+) navadno potrebujejo krajšo profilakso kot D+/P– bolniki. V članku je obsežna tabela za trajanje profilakse po presaditvi različnih organov. Daljša profilaksa je lahko upravičena pri D+/P– prejemnikih pljuč. Večina centrov pri teh bolnikih uporablja 12-mesečno profilakso, za daljšo profilakso pa ni dovolj podatkov (1, 13).

PREDBOLEZENSKO (PRE-EMPTIVE) ZDRAVLJENJE

Vključuje redno tedensko spremljanje CMV-DNA-emije za zgodnje odkrivanje CMV replikacije ter uvedbo protivirusnega zdravljenja pri vnaprej določenem pragu testa, da se prepreči razvoj CMV bolezni. Univerzalnega praga za začetek zdravljenja ni mogoče določiti, opredeliti ga morajo posamezni transplantacijski centri (v članku je tabela s predlaganimi »pragovi« s citirano literaturo – vredno ogleda). Obstaja močno soglasje, da je treba pri D+/P– osebah uporabiti nižji prag za uvedbo predbolezenskega zdravljenja kot pri P+ osebah. Prednosti predbolezenskega zdravljenja v primerjavi s profilakso so: manjša pojavnost pozne CMV bolezni, manjša uporaba zdravil, manj toksičnosti in manjši stroški zdravil. Tovrstna strategija pa je logistično zahtevnejša, saj vključuje tedensko testiranje, sprotno pregledovanje rezultatov, hitro uvedbo zdravljenja ob pozitivnem rezultatu in nadaljnje spremljanje in vodenje zdravljenja. Predbolezensko zdravljenje morda ne prepreči posrednih učinkov CMV okužbe, vključno z vplivi na preživetje presadka in bolnika; rezultati raziskav so si nasprotujoči. Bolniki, ki so vodeni s predbolezenskim pristopom, morajo prejemati aciklovir (ali primerljiv analog) za preprečevanje okužb z virusom herpesa simpleksa (HSV) in virusa varičele-zostra (VZV) (1, 14).

PRIMERJAVA OBEH STRATEGIJ

Predbolezensko zdravljenje in univerzalna profilaksa sta primerljivi metodi za preprečevanje CMV bolezni pri D+/P– in/ali P+ prejemnikih ledvic in jeter (Tabela 1). Predbolezenska strategija predpostavlja, da se bolniki držijo rednega tedenskega spremljanja 12 do 16 tednov in da so rezultati pravočasno dostopni in obravnavani s strani klinične ekipe.

Pomembno: pri bolnikih z velikim tveganjem so v okviru predbolezenskega pristopa pogosto potrebni ponavljajoči se cikli protivirusnega zdravljenja. Pri D+/P– prejemnikih srca in pljuč in za P+ prejemnike pljuč ima prednost profilaksa. Hibridni pristop, ki vključuje »nadzor po profilaksi« (8 do 12 tednov), se pogosto uporablja za zgodnje odkrivanje pozne CMV okužbe pri bolnikih z večjim tveganjem za poprofilaktično CMV bolezen, kot so: D+/P– prejemniki, P+ bolniki z indukcijsko terapijo, nedavna okrepitev imunosupresije, prejemniki pljuč in drugi zelo tvegani bolniki (15).

Tabela 1. Primerjava med profilakso z valganciklovirjem, letermovirjem in predbolezenskim zdravljenjem (1)

	Profilaksa z VGCV	Profilaksa z LET	Predbolezensko zdravljenje
Zgodnja CMV-DNA-emija	Redka	Redka	Pogosta
Preprečevanje CMV bolezni	Dobra učinkovitost	Dobra učinkovitost	Dobra učinkovitost
Pozna CMV (infekcija/bolezen)	Pogosta	Pogosta	Redka
Odpornost proti zdravlilu	Občasna	Redka	Občasna (ob tedenskem testiranju)
Enostavnost izvajanja	Razmeroma enostavno	Razmeroma enostavno	Težje
Preprečevanje drugih herpesvirusov	Preprečuje HSV in VZV	Ne preprečuje	Ne preprečuje
Druge oportunistične okužbe	Lahko prepreči	Neznano	Neznano
Stroški	Stroški zdravlila	Stroški zdravlila so pomembni	Stroški monitoringa
Varnost	Mielosupresija	Interakcije z zdravili	Manjša toksičnost zdravlila
Preprečevanje zavrnitve presadka	Lahko prepreči	Neznano	Neznano
Preživetje presadka	Lahko izboljša	Neznano	Lahko izboljša

CMV – virus citomegalije; HSV – virus herpesa simpleksa; LET – letermovir; VGCV – valganciklovir; VZV – virus varičele-zostra

STRATEGIJE PREPREČEVANJA CMV PRI D-/P-

Kadar sta D in P seronegativna za CMV, je tveganje za CMV okužbo minimalno, zato rutinsko preprečevanje CMV ni priporočeno, če se uporabljajo levko-filtrirani ali CMV seronegativni krvni pripravki. Priporočljiva pa je protivirusna profilaksa proti drugim herpesvirusnim okužbam (HSV, VZV) z aciklovirjem, famciklovirjem ali valaciclovirjem. Optimalno trajanje takšne profilakse ni določeno; nekateri uporabljajo enako trajanje kot pri valganciklovirju, drugi pa krajše intervale (1).

SEKUNDARNA PROFILAKSA IN PONAVLJAJOČA SE OKUŽBA

Ponavljajočase DNA-emija po zaključku zdravljenja in predbolezenskega zdravljenja je pogosta, zlasti pri bolnikih z velikim tveganjem, ni pa tako izrazita. Nekateri pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev spremljajo tedensko CMV-DNA-emijo, podobno kot pri nadzoru po profilaksi. Navadno spremljanje traja 8 do 12 tednov, odvisno od dejavnikov tveganja in pogosto vključuje test CMV specifičnega T-celičnega odziva – CMV-CMI (cell-mediated immunity, CMI). Čeprav številni zdravijo vse epizode ponovne CMV-DNA-emije, ne glede na prag, nekatere epizode (zlasti pri vrednostih $< 3 \log_{10}$ IU/mL [1000 IU/mL]) lahko spontano izzvenijo (16). Zdi se, da sekundarna profilaksa (ni kontroliranih raziskav) preprečuje CMV okužbo med protivirusnim zdravljenjem, vendar ne zmanjša skupne stopnje ponovitev po prekinitvi zdravljenja. Rutinsko ni priporočena, vendar jo večina strokovnjakov uporablja v izbranih primerih, kjer je tveganje za ponovitev CMV veliko. Najpogosteje so uporabili valganciklovir, obetaven pa je tudi letermovir. Strokovnjaki se strinjajo, da je smiselno razmišljati o sekundarni profilaksi pri: D+/P– prejemnikih presadka, presaditvi pljuč, velikem virusnem bremenu, nedavni uporabi proti-limfocitnih zdravil ali drugi hudi imunosupresiji, nizkem absolutnem številu limfocitov (AŠL), negativnih CMI testih in pri osebah s ponavljajočimi se epizodami CMV. Prehod na mTOR-zaviralce (glej spodaj) je pri izbranih seropozitivnih prejemnikih ledvice povezan z manjšo stopnjo ponovitve CMV (1, 17).

PREPREČEVANJE MED OKREPLJENO IMUNOSUPRESIJO

To so bolniki, ki so prejeli deplecijska protitelesa proti limfocitom, zaviralce drugega signalnega receptorja (npr. belatacept), bolniki s hudo imunosupresijo, vključno z desenzitizacijskimi ali ABO-nezdružljivimi protokoli (npr. rituksimab, bortezomib, ekulizumab, plazmafereza in drugi desenzitizacijski ukrepi). Pri tovrstnih bolnikih večina uporabi profilakso, trajanje je odvisno od trajanja tveganja.

Profilaksa z nižjim odmerkom valganciklovirja ni priporočena, odmerjanje mora biti prilagojeno ledvični funkciji (Tabela 2) (18).

Tabela 2. Priporočeni odmerki ganciklovirja in valganciklovirja za odrasle bolnike z okvaro ledvične funkcije (po formuli Cockcroft–Gault) (1)

CrCL	Odmerki pri zdravljenju	Profilaktični odmerki
i.v. ganciklovir		
≥ 70	5 mg/kg vsakih 12h	5 mg/kg na 24h
50 – 69	2,5 mg/kg vsakih 12h	2,5 mg/kg na 24h
25 – 49	2,5 mg/kg na 24h	1,25 mg/kg 24h
10 – 24	1,25 mg/kg na 24h	0,625/kg 24h
< 10	1,25/kg 3x/teden po HD	0,625 mg/kg 3x/teden po HD
Peroralni valganciklovir		
≥ 60	900 mg vsakih 12h	900 mg na 24h
40 – 59	450 mg vsakih 12h	450 mg na 24h
25 – 39	450 mg na 24h	450 mg na 48h
10 – 24	450 mg na 48h	450 mg 2x/teden
< 10	200 mg 3x/teden po HD	100 mg 3x/teden po HD

CrCL: klirens kreatinina, izračunan po Cockcroft–Gault formuli; HD: hemodializa; v tem primeru je treba uporabiti peroralno raztopino (na voljo v UKCL), saj tablet valganciklovirja ni mogoče lomiti.

VLOGA mTOR ZAVIRALCEV

Pojavnost CMV okužbe/bolezni je manjša pri bolnikih, ki prejemajo mTOR zaviralce (everolimus, sirolimus), tako pri prejemnikih ledvic kot pri prejemnikih srca. Protivirusni učinki mTOR zaviralcev so povezani z izboljšanjem funkcije/spomina celic-T in z inhibicijo določenih poti, ki sodelujejo pri CMV replikaciji (19).

IMUNOLOŠKO SPREMLJANJE, CELIČNA TERAPIJA IN CEPLJENJE

Imunski sistem je ključen dejavnik pri obvladovanju CMV po PČO, saj sta za nadzor CMV potrebna tako prirojena (nima še aplikativne vrednosti) kot adaptivna imunost.

Adaptivna humoralna imunost

Imunoglobulini na splošno niso priporočljivi (ni kontroliranih raziskav), razen v posebnih okoliščinah. Obstajata dve formulaciji CMVIG in IVIG. CMVIG dobijo iz plazme krvodajalcev z visokimi titri anti-CMV protiteles in kaže močno korelacijo med ELISA IgG in nevtralizacijskimi titri. CMVIG imajo 3 do 10-krat večjo koncentracijo CMV specifičnih protiteles in 4-krat večjo nevtralizacijsko aktivnost kot IVIG, kar pomeni večjo nevtralizacijsko sposobnost. Kombinacija CMVIG ali IVIG s protivirusnimi zdravili se včasih uporablja, vendar ni randomiziranih raziskav, ki bi dokazovale superiornost tega pristopa. Serije primerov nakazujejo morebitno vlogo dodatnega CMVIG pri težko obvladljivi ali odporni CMV bolezni pri torakalnih transplantacijah, in številni strokovnjaki jih uporabljajo v teh primerih (21). Pro-

tokoli za IVIG/CMVIG so heterogeni. Za profilakso: IVIG 200–400 mg/kg vsake 3 do 4 tedne; CMVIG 50–150 mg/kg (t.j. 100–300 IE/kg Megalotect®) vsake 1 do 4 tedne. Za zdravljenje uporabljajo večje odmerke in pogostejše aplikacije. Rezultati metaanalize so pokazali, da huda hipogamaglobulinemija (IgG < 4 g/L) znatno poveča tveganje CMV bolezni v prvem letu po transplantaciji. Razvijajo tudi monoklonska protitelesa proti CMV, vendar nobeno še ni odobreno za klinično uporabo. Hipogamaglobulinemija IgG je povezana s povečanim tveganjem za CMV bolezen po presaditvi. Merjenje serumskega IgG (g/L) se priporoča pri PČO, ki imajo veliko tveganje za IgG hipogamaglobulinemijo v prvem mesecu po presaditvi, ter ponovno testiranje v situacijah, kjer je CMV težko obvladljiv (npr. huda bolezen, rezistentna/refraktarna CMV, intoleranca na protivirusna zdravila). Ni kliničnih dokazov, ki bi priporočili določen pripravek imunoglobulinov kot boljšega. Nekateri strokovnjaki dajejo prednost CMVIG zaradi višjega titra CMV specifičnih protiteles (20–22).

Adaptivna celična imunost

Imunski monitoring je orodje, ki se je izkazalo kot uporabno pri prilagajanju strategij preprečevanja CMV pri PČO. Na primer: pozitiven rezultat CMV-CMI testa 15. dan po presaditvi pri P+ prejemnikih ledvičnega presadka, ki niso prejeli limfocitnih-deplecijskih protiteles, identificira bolnike z nizkim tveganjem za CMV okužbo. Potrebni so dodatni podatki, da bi potrdili, ali ti bolniki res ne potrebujejo nobene preventivne strategije. Ali pa: izvedba testa CMV-CMI pri P+ prejemnikih ledvice (enkratno testiranje en mesec po presaditvi ali enkrat mesečno med trajanjem profilakse) z ali brez limfocitnih deplecijskih protiteles ter ukinitve protivirusne profilakse v primeru pozitivnega testa. Po ukinitvi profilakse je predlagan pristop s spremljanjem. Ni pa priporočljiva rutinska uporaba testov CMV-CMI pri D+/R–prejemnikih kateregakoli organa. Imunsko spremljanje je v tej skupini manj napovedno, ker je pri večini bolnikov CMV-CMI nezaznaven. Test CMV-CMI se lahko uporablja tudi za usmerjanje potrebe po sekundarni profilaksi pri bolnikih po zaključenem zdravljenju CMV infekcije/bolezni, vključno s primeri refraktarne/rezistentne CMV infekcije, čeprav ni veliko tovrstnih raziskav. Na voljo je več testov CMV-CMI za napovedovanje CMV dogodkov pri PČO (21) z namenom individualizacije preventivnih strategij. Številni so že v klinični uporabi. Komericalno dostopni testi temeljijo na detekciji interferona-gama (IFN- γ), npr. QuantiFERON-CMV - Qiagen, Nemčija. Vsi testi poleg CMV specifičnih dražljajev vključujejo tudi poliklonski dražljaj kot pozitivno kontrolo, kar omogoča oceno splošne imunske odzivnosti. Neodzivnost na poliklonsko stimulacijo (t.j. odsotnost signala v pozitivni kontroli) je povezana z večjo incidenco CMV bolezni. Občutljivost testov je manjša pri limfopeničnih bolnikih, saj je za tvorbo IFN- γ potreben zadosten celični odziv, kar je posebej izrazito pri testih, temelječih na ELISA. CMV-CMI teste so uporabili v številnih opazovalnih raziskavah, na primer pri P+ kandidatih pred transplantacijo in zgodaj po transplantaciji, pred uvedbo preventivne strategije, zelo tveganih D+/P– in P+ bolnikih, ki prejemajo limfocitna deplecijska protitelesa med protivirusno profilakso, bolnikih z asimptomatsko CMV-DNA-emijo ter za oceno ob koncu protivirusnega zdravljenja. Večina rezultatov kaže, da imajo bolniki z dokazljivim CMV-CMI manjšo verjetnost CMV dogodkov. Prisotne pa so bile velike razlike pri pozitivnih in negativnih napovednih vrednostih, odvisno od CMV serostatusa, uporabljenega testa in ocenjenih izidov. CMI testi so pokazali najboljšo napovedno vrednost pri bolnikih s srednjim tveganjem, to je pri P+ prejemnikih ledvičnega presadka, ki niso prejeli terapije z limfocitnimi deplecijskimi protitelesi; slabše se obnesejo pri D+/P– osebah, saj le manjšina teh bolnikov do konca obdobja profilakse razvije zaznavno CMV specifično celično imunost (23). Od zadnje izdaje smernic so bile izvedene štiri randomizirane klinične raziskave. Dokazi so močnejši v scenarijih, ki so bili preučeni v teh študijah (glej članek, omejitve

dolžine prispevka ne dovoljujejo opisa teh študij). Priporočila so prilagojena glede na vrsto presadka, zato je pri posploševanju na druge skupine PČO potrebna previdnost. Potrebne so farmako-ekonomske študije, s katerimi bi ocenili stroškovno učinkovitost vključitve CMV-CMI testov v rutinsko klinično prakso (24).

Imunski biomarkerji

Razvijajo tudi različne (globalne) imunske biomarkerje, kot so QuantiFERON-Monitor (Qiagen, ZDA), s katerim merimo globalno imunsko funkcijo (na voljo tudi v Sloveniji); nizko absolutno število limfocitov (mejne vrednosti niso jasno opredeljene) ter celic CD4 in CD8; »ImmuKnow Cell Function Assay«, ki z merjenjem količine ATP meri splošno imunsko funkcijo; Torque Teno virus (TTV), ki je nepatogeni anelovirus s seroprevalenco ~ 90 % (na voljo so komercialni PCR-testi, pri katerih večje koncentracije TTV-DNA-emije odražajo večjo stopnjo imunosupresije) itd. Ti pristopi za zdaj nimajo široke klinične uporabe (25).

Adoptivna T-celična terapija

Pri PČO imamo v primerih rezistentne/refraktarne CMV infekcije na voljo tudi adoptivno T-celično zdravljenje (CMV specifične celice-T). Tovrstne celice se lahko pridobijo od prejemnika presadka (avtologne), od D pri presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) ali od tretje osebe in se infundirajo po obogatitvi ali razmnožitvi z uporabo CMV peptidov ali virusnih lizatov. Pomembna omejitev je, da lahko proces generiranja zadostnega števila efektorskih celic traja več tednov in zato ni primeren za bolnike, ki potrebujejo urgentno zdravljenje. Komerzialna dostopnost CMV specifičnih T-celic tretjih oseb (»off-the-shelf« T cells) bo verjetno povečala njihovo uporabo pri rezistentni/refraktarni CMV infekciji pri PČO (26).

CMV cepiva

Primarni cilj cepiva proti CMV bi moral biti preprečevanje ali blaženje CMV infekcije/bolezni. Ciljne skupine lahko vključujejo CMV P- in P+ osebe. Več platform CMV cepiv je pokazalo preliminarne podatke o varnosti in različni stopnji imunogenosti in/ali učinkovitosti, vendar nobeno za zdaj ne zagotavlja zadostne zaščite in nima odobritve s strani regulatornih organov. Vrste cepiv vključujejo živa oslabljena cepiva, rekombinantne/kimerne virusne vektorje, rekombinantna cepiva iz virusnih podenot in genska cepiva (DNA, mRNA). Kot zanimivost: cepivo CMV mRNA (mRNA-1647), ki je v fazi 3 pri ženskah v rodni dobi za preprečevanje kongenitalne CMV okužbe, preučujejo tudi pri CMV seropozitivnih PKMC (27).

ZDRAVLJENJE CMV

Prva linija zdravlil

Peroralni valganciklovir in intravenski ganciklovir sta povezana s podobnimi dolgoročnimi izidi pri PČO s CMV sindromom in tkivno-invazivno CMV boleznijo, na podlagi študije VICTOR pri odraslih prejemnikih ledvice, jeter, srca in pljuč. Oba se lahko uporabljata pri življenje neogrožajoči CMV bolezni, vendar ima valganciklovir, kadar je mogoče, prednost zaradi peroralne oblike, ki lahko zmanjša ali prepreči potrebe po hospitalizaciji in tveganje za infekcijske in žilne zaplete, povezane z intravenskim zdravljenjem. Intravenski ganciklovir je prednostno začetno zdravljenje pri življenje ogrožajoči ali vid ogrožajoči CMV bolezni, kadar je ključna optimalna izpostavljenost zdravlilu. Poleg tega je malo farmakokinetičnih podatkov, ki bi potrjevali ustrezno biološko uporabnost valganciklovirja pri bolnikih s hudo GIT CMV boleznijo. Po kliničnem izboljšanju se lahko intravenski ganciklovir zamenja z valganciklovirjem. Pri odraslih z normalno ledvično funkcijo je odmerjanje peroralnega valgan-

ciklovirja 900 mg na 12 h, intravenskega ganciklovirja pa 5 mg/kg na 12 h. Pri bolnikih brez sočasne zavrnitve presadka se priporoča zmanjšanje imunosupresije pri hudi CMV bolezni, neustreznem kliničnem odzivu, zelo velikem VB in citopenijah. Zmanjšanje odmerkov protivirusnih zdravil je v fazi zdravljenja priporočeno samo zaradi poslabšanja ledvične funkcije, ker je suboptimalno odmerjanje povezano s povečanim tveganjem kliničnega neuspeha in/ali rezistence. Ob levkopeniji je treba poskusiti nadaljevati z uporabo valganciklovirja ali ganciklovirja. Možnosti vključujejo uporabo G-CSF in/ali prilagoditev drugih mielosupresivnih terapij. Odmerkov valganciklovirja ali ganciklovirja ne priporočamo zniževati zgolj na podlagi levkopenije. Pri bolnikih, ki ne prenašajo valganciklovirja ali ganciklovirja v fazi zdravljenja, sta maribavir ali foscarnet priporočeni zdravili druge linije. Izbira zdravila naj temelji na virusnem bremenu (maribavir ni primeren ob velikem VB, lahko se ga uvede po znižanju VB), tveganju za nefrotoksičnost (ob ledvični insuficienci je foscarnet manj primeren) in resnosti CMV bolezni. Rutinska uporaba sekundarne profilakse po zdravljenju CMV bolezni ali infekcije ni priporočena. Predlagajo jo pri bolnikih z velikim tveganjem, kot so huda imunosupresija, nizko AŠL, odsotnost/nizek CMV-CMI, ponavljajoče se epizode, nezmožnost rednega laboratorijskega spremljanja CMV-DNA-emije. Izbira zdravila in trajanje sekundarne profilakse naj bosta individualizirana, navadno traja 8 do 12 tednov (1).

Druga linija zdravljenja

Pri bolnikih, ki ne prenašajo valganciklovirja ali ganciklovirja, sta maribavir ali foscarnet priporočeni zdravili druge linije. Pri maribavirju je treba upoštevati strošek in regulatorno dostopnost za predpisovalce. Foscarnet je lahko prednosten pri klinično prizadetih bolnikih z visoko CMV-DNA-emijo, vendar je ob uvajanju foscarneta treba upoštevati tveganje za nefrotoksičnost in toleranco. Letermovir ni priporočljiv za zdravljenje zaradi nizkega praga za razvoj rezistence. CMVIG ali IVIG se včasih lahko uporabijo kot dopolnilna terapija pri zdravljenju CMV bolezni. Večina izkušenj z adoptivno celično imunoterapijo je pri PKMC, raziskave pri PČO so v teku (1).

VODENJE ZDRAVLJENJA

Ustrezno odmerjanje protivirusnih zdravil je ključno pri vodenju CMV zdravljenja. Suboptimalno odmerjanje lahko poveča tveganje za klinični neuspeh in razvoj rezistence, medtem ko lahko preveliki odmerki povečajo toksičnost. Treba je spremljati ledvično funkcijo in pojav ev. levkopenije. Namesto znižanja odmerka protivirusnih zdravil je, kadar je mogoče, treba najprej prekiniti ali zmanjšati druga mielosupresivna zdravila. Uporaba (G-CSF) se je izkazala za varno. Na izid zdravljenja vpliva tudi zmanjšanje imunosupresije (1).

TRAJANJE ZDRAVLJENJA

Neuspeh »eradicacije« CMV-DNA-emije ob koncu zdravljenja je glavni napovednik virološke ponovitve. Uporabljati je treba terapevtske odmerke valganciklovirja ali ganciklovirja, dokler CMV-DNA-emija ne pade pod institucionalno določen prag. Z uporabo sodobnih zelo občutljivih testov popolna eradicacija pogosto ne uspe, zato je lahko ustrezna ciljna vrednost pod mejo zaznavnosti – to je na primer pri enem od zelo občutljivih testov < 200 IU/mL ali pod mejo zaznavnosti v dveh zaporednih tedenskih vzorcih pri manj občutljivem testu. Po ukinitvi zdravljenja je pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovitev nadaljnje tedensko spremljanje CMV-DNA-emije smiselno še 1 do 3 mesece. CMV-DNA-emija ne odraža vedno natančno kliničnega stanja bolezni; pri določanju trajanja zdravljenja je treba upoštevati tudi klinične simptome in znake. Daljši poteki zdravljenja so lahko potrebni pri GIT bolezni, pri pnevmonitisu po presaditvi pljuč in pri boleznih OŽ ali mrežnice (28).

LEDVIČNA FUNKCIJA

Pri spremljanju ledvične funkcije med zdravljenjem z valganciklovirjem ali ganciklovirjem je treba določati očistek kreatinina po formuli Cockcroft–Gault (to so uporabljali v temeljnih raziskavah). Kliniki morajo biti pozorni na razlike med očistkom kreatinina (mL/min) in eGFR (mL/min/1,73 m²). Pragovi in razponi ledvične funkcije ter spremembe odmerkov pri ganciklovirju in valganciklovirju so precej »grobi«, saj lahko že majhna nihanja kreatinina (npr. zaradi dehidracije ali drugih dejavnikov) povzročijo velike spremembe v odmerjanju, ki niso nujno povezane z dejansko eliminacijo zdravila (Tabela 2) (18).

PROTIVIRUSNA REZISTENCA IN ZDRAVLJENJE REFRAKTARNE CMV

Odpornost proti zdravilom je opredeljena kot genetska sprememba virusa, ki zmanjša občutljivost na ≥ 1 protivirusno zdravilo, merjeno kot koncentracija zdravila, potrebna za 50 % zmanjšanje virusne rasti v celični kulturi (Effective Concentration, EC50). V kliničnih raziskavah so refraktarno CMV okužbo/bolezen opredelili kot vztrajanje ali porast CMV-DNA-emije v plazmi za $\geq 1 \log_{10}$ ali napredovanje oz. pomanjkanje izboljšanja simptomov in znakov po ≥ 2 tednih ustreznega odmerjenega protivirusnega zdravljenja. V raziskavi z maribavirjem so refraktarnost definirali (tudi) kot nezmožnost doseči $> 1\text{-}\log_{10}$ zmanjšanje CMV-DNA-emije po ≥ 14 dneh protivirusnega zdravljenja (29).

Dejavniki tveganja za rezistenco, pogostost in klinične posledice

Tveganje za odpornost proti zdravilom narašča pri dolgotrajni izpostavljenosti protivirusnim zdravilom in pri stalni aktivni replikaciji virusa, ki jo omogočata odsotnost predhodne gostiteljeve imunosti na CMV (D+/P–) ter tip in stopnja imunosupresije, pa tudi neustrezno odmerjanje in učinkovitost protivirusnega zdravila (30). Med profilakso je incidenca odpornosti majhna, če je virusna replikacija učinkovito zavrta. Pojavlja so v 0 do 3 % pri profilaksi z valganciklovirjem pri D+/P– prejemnikih ledvic (100–200 dni) ali pri profilaksi z letermovirjem pri PKMC ali po presaditvi ledvic. Pri PČO je v opazovalnih raziskavah zdravljenja z valganciklovirjem ali ganciklovirjem incidenca odpornosti znašala od 2 do 12 %. V obsežnih kliničnih raziskavah je bila incidenca odpornosti proti valganciklovirju ali ganciklovirju po 7 tednih 2,3 do 3,6 %, incidenca odpornosti proti maribavirju po 8 tednih pa 9 do 26 %, oziroma štirikrat več kot pri valganciklovirju (31). Ni podatkov o pojavnosti rezistence pri profilaksi z letermovirjem, na voljo so le posamezna poročila in nekontrolirane serije. Razvoj odpornosti na zdravila je povezan s povečano obolevnostjo in smrtnostjo zaradi CMV bolezni (30).

KDAJ TESTIRATI

Vztrajanje CMV-DNA-emije v prvih dveh tednih zdravljenja ali porast v prvem tednu ne napovedujeta odpornosti. Na odpornost je treba posumiti po vsaj dveh zaporednih tednih ustreznega odmerjenega protivirusnega zdravljenja. Ponovni porast CMV-DNA-emije med zdravljenjem je bil v kliničnih raziskavah zelo povezen za nastajajočo odpornost proti maribavirju. Brez hude imunske supresije in/ali visoke DNA-emije se odpornost proti ganciklovirju običajno razvije po > 6 tednih kumulativne izpostavljenosti; mediana je bila 5 mesecev v eni seriji. Odpornost proti maribavirju je bila zaznana pri mediani 8 tednov zdravljenja (32).

KAKO TESTIRATI

Odpornost CMV proti zdravilom se zazna z genotipskimi testi za značilne mutacije v virusnih DNA zaporedjih, neposredno pomnoženih iz kliničnih vzorcev. Navadno se uporabijo

isti vzorci krvi kot za kvantifikacijo virusne obremenitve. Večina dosedanjih genotipskih analiz je temeljila na tradicionalnem Sangerjevem sekvenciranju. Rezultati so zanesljivejši, če je CMV- DNA obremenitev v vzorcu $\geq 3 \log_{10}$ IU/mL (≥ 1000 IU/mL). Klinično dvomljivi izvidi lahko zahtevajo ponovno testiranje (33). »Sanger« je manj občutljiv za subpopulacije mutantov < 20 %. Napredne tehnologije globokega sekvenciranja lahko omogočajo zgodnejše zaznavanje manjših subpopulacij odpornih virusov, a zahtevajo skrbno validacijo posamezne platforme. Mutacije odpornosti se lahko nahajajo na mestu prizadetih organov (npr. oko, likvor, presadek), kar zahteva tkivno specifičen vzorec (1).

KATERE GENSKE REGIJE TESTIRATI

Pri bolnikih, prvotno zdravljenih z valganciklovirjem ali ganciklovirjem, se mutacije v virusnem genu UL97, ki kodira kinazo, pojavijo prve v ~ 90 % primerov, saj vplivajo na fosforilacijo zdravila, ki je potrebna za njegov protivirusni učinek. Mutacije v genu UL54, ki kodira DNA polimerazo, se običajno pojavijo kasneje, povečajo odpornost proti ganciklovirju in pogosto tudi križno odpornost proti cidofovirju in/ali foskarnetu, vendar so lahko redko tudi prve zaznane mutacije. Rutinsko naj genotipizacija vključuje UL97 (kodoni 335–665) in UL54 (kodoni 290–1000). Pri letermovirju je ključna regija UL56 (kodoni 229–369), čeprav so nekatere nizkointenzivne mutacije odpornosti opisane tudi v UL56 (C25F), UL51 in UL89. Pri izbranih primerih odpornosti proti maribavirju se lahko vključi tudi analiza UL27 (34).

INTERPRETACIJA GENOTIPSKIH PODATKOV

Na voljo je spletni vir za preverjanje fenotipov objavljenih mutacij, povezanih z odpornostjo proti zdravilom: https://www.unilim.fr/cnr-herpesvirus/outils/codexmv/database/all_references (35).

UL97 mutacije, ki povzročajo odpornost proti ganciklovirju, se združujejo pri kodonih 460, 520 ali 590–607 in ne vplivajo na občutljivost proti foskarnetu ali cidofovirju, medtem ko mutacije v UL54 pogosto povzročajo odpornost proti več zdravilom. Najpogostejše mutacije odpornosti proti maribavirju v kliničnih preskušanjih so bile UL97 T409M in H411Y ter C480F pri osebah s predhodno izpostavljenostjo ganciklovirju. UL97 C480F in F342Y povzročata križno odpornost med maribavirjem in ganciklovirjem, prav tako številne druge redkejšje mutacije. Mutacije UL27, ki povzročajo nizko intenzivno odpornost proti maribavirju, so večinoma opažene *in vitro*. Odpornost proti letermovirju pogosto vključuje mutacije UL56 pri kodonu 325. Stopnja odpornosti je izražena kot večkratnik spremembe EC50 glede na divji tip. V genu UL97 običajne mutacije odpornosti proti ganciklovirju povzročajo zmerno 5 do 15-kratno povečanje EC50, nekatere druge pa nizko intenzivno 2- do 5-kratno povečanje. Najpogostejša mutacija odpornosti proti maribavirju je UL97 T409M in povzroča 80-kratno povečanje EC50 (Tabela 3). Kombiniran učinek mutacij UL97 in UL54 lahko povzroči visoko stopnjo odpornosti proti ganciklovirju (20- do 30-kratno povečanje EC50). Mutacije, ki povzročajo odpornost proti foskarnetu, običajno povzročajo 2- do 5-kratno povečanje EC50 in pogosto oslabilen virusni fitnes. Mutacije v eksonukleazni domeni UL54 lahko povzročajo 10- do 20-kratno povečanje EC50 za cidofovir. Mutacije odpornosti proti letermovirju pri UL56 kodonu 325 povzročajo absolutno odpornost (> 3000-kratno povečanje EC50) (za poglobljeno znanje si pogledjte Slike 2–4 in Tabelo 10 v članku). Predvidena stopnja odpornosti lahko vpliva na izbiro protivirusnega zdravljenja. Okužbe s CMV z nizko stopnjo odpornosti, npr. UL97 C592G in C480F proti ganciklovirju, so bile uspešno zdravljene z ganciklovirjem. Nadaljnja uporaba ganciklovirja ob prisotnosti mutacij UL97, ki povzročajo 5 do 12-kratno povečanje EC50, je bila povezana z zmanjšanim deležem uspešnega zdravljenja (16–27 %). Ni dokumentiranih primerov uspešnega zdravljenja z maribavirjem ob prisotno-

sti UL97 T409M ali z letermovirjem ob prisotnosti mutacij UL56 C325, ki povzročajo visoko stopnjo odpornosti (36). Refraktarna okužba, kot je opredeljena v raziskavah z maribavirjem, ne pomeni nujno neuspeha zdravljenja, kot so dokazali npr. v raziskavi VICTOR; virusna eradikacija je bila dosežena pri 45 % bolnikov, zdravljenih z valganciklovirjem, po 21 dneh, po 49 dneh pa pri 67 %. V novejši randomizirani raziskavi so ugotovili 83 % odzivnost po 8 tednih tudi pri tistih, ki so bili po dveh tednih "refraktarni" proti valganciklovirju. Ti podatki odvrtačajo od prezgodnje opustitve zdravljenja prve linije pri bolnikih, ki dobro prenašajo valganciklovir ali ganciklovir (31).

Tabela 3. Najpogostejše mutacije v genu UL97, ki povzročajo odpornost proti ganciklovirju in maribavirju in kakšen »kratnik« koncentracije zdravila je pri določeni mutaciji potreben za 50 % zmanjšanje replikacije CMV (1)

Zdravilo	"kratno" $\uparrow EC_{50}$ < 2,0	"kratno" $\uparrow EC_{50}$ 2,0–4,9	"kratno" $\uparrow EC_{50}$ 5–15	"kratno" $\uparrow EC_{50}$ > 15
Ganciklovir	T409M, H411Y, K599E/R, L600I, T601M, D605E	K359E/Q, E362D, L405P, C480F, A591V, C592G, A594E/S, E596E, E596del, L600del, L600del2, I610T, A613V	F342Y, M460V/I, V466G, C518Y, H520Q, P521L, A594V/G/T, L595S/F/W/del, E596Y, K599T, C603W/R, C607Y, A591del4, L595del, N597del3, T601del3	–
Maribavir	E362D, M460V/I, H520Q, A594V, L595S, C603W	F342Y	V353A, H411N	H411Y, T409M, H411L, C480F

Opombe:

< 2,0: mutacija ne spremeni občutljivosti dovolj, da bi vplivala na uporabo omenjenih zdravil,

2,0–4,9: zdravljenje je lahko še vedno učinkovito, vendar je potrebno skrbno spremljanje zaradi možnega razvoja nadaljnjih mutacij, ki lahko dodatno zmanjšajo učinkovitost zdravila. Ob dobri toleranci se odmere ganciklovirja lahko poveča.

Pri mutaciji F342Y glede učinkovitosti zdravljenja za maribavir ni podatkov.

5,0–15: učinkovitost zdravljenja je zmanjšana za > polovico in treba je zelo razmišljati o zamenjavi zdravil,

> 15: ni pričakovati, da bo zdravljenje učinkovito. Opozorilo: pri maribavirju indikacije niso enake kot pri ganciklovirju. Npr. pri mutaciji T409M ($EC_{50} \approx 80\times$) maribavir ni učinkovit, ganciklovir pa deluje. Mutacija C480F izkazuje izrazito odpornost proti maribavirju ($EC_{50} > 200\times$), a je majhna križna odpornost proti ganciklovirju ($EC_{50} 2\text{--}3\times$),

del označuje delecijo mutacijo v okviru kodona, pri čemer indeks označuje število izbranih nukleotidov (npr. del3 = delecija 3 nukleotidov).

Najpogostejše opažene mutacije so v krepkem tisku.

CMV: virus citomegalije; EC_{50} : koncentracija, pri kateri zdravilo doseže 50 % maksimalnega učinka.

V kontrolirani raziskavi SOLSTICE pri PČO in PKMC z refraktarno CMV okužbo (z ali brez odpornosti) je bila skupna stopnja odziva na zdravljenje, ocenjena kot negativen izvid CMV-DNA v plazmi po 8 tednih, pri maribavirju 56 % in pri standardni terapiji 24 % ($p < 0,001$). Prednost maribavirja je bila izrazita pri primerih z dokazano začetno odpornostjo proti standardnemu zdravljenju (63 % proti 20 %, $p < 0,001$). Dejavniki, ki so prispevali k manjši učinkovitosti standardne terapije, so vključevali prezgodnjo opustitev zaradi neželenih učinkov, umike iz študije ter uporabo valganciklovirja ali ganciklovirja pri bolnikih z znanimi mutacijami odpornosti proti ganciklovirju. Izhodiščno VB je vplivalo na odziv na maribavir. Več kot polovica bolnikov (56 %) je imela izhodiščno vrednost VB < 3,7 $\log_{10}$ IU/mL (5000 IU/mL) in dosegla odzivnost 67 %, medtem ko je bila pri bolnikih z visokimi izhodiščnimi vrednostmi VB > 4,7 $\log_{10}$ IU/mL (50 000 IU/mL) odzivnost 30 %. Pri standardni terapiji je bila odzivnost 25 %, ne glede na začetno obremenitev. Odzivnost na foskarnet bi lahko dosegla skoraj 70 % (10/14), če bi bilo zdravljenje mogoče vzdrževati > 52 dni, vendar je bilo zdravljenje pri večini bolnikov prekinjeno. Začetna odpornost proti maribavirju je bila v kliničnih raziskavah redka. Predhodna izpostavljenost ganciklovirju lahko občasno izbere mutacije UL97, kot je F342Y, ki povzročajo navzkrižno odpornost proti maribavirju in od-

poved zdravljenja. Odpornost, ki nastane med zdravljenjem z maribavirjem, je pogostejša pri višjih izhodiščnih VB ali refraktarni okužbi po dveh tednih in je vodilni vzrok neuspeha terapije z maribavirjem (37).

Na podlagi zgornjih dokazov je predlagan algoritem obravnave domnevne odpornosti CMV proti zdravilom (glej originalni članek). Priporočila za obravnavo refraktarne okužbe vključujejo optimizacijo gostiteljskih dejavnikov z zmanjšanjem imunosupresije, kadar je to mogoče, ter zagotavljanje ustreznega odmerjanja in biološke uporabnosti protivirusnih zdravil. Genotipsko testiranje je ključno za potrditev odpornosti proti zdravilom in pomaga pri izbiri alternativnih terapij. Algoritem se najpogosteje uporabi pri sumu na odpornost proti ganciklovirju, pri čemer se zdravljenje izbere glede na izhodiščno virusno obremenitev, klinično stanje in genotipske podatke. Nadaljevanje zdravljenja z valganciklovirjem ali ganciklovirjem je lahko primerna možnost, če mutacij odpornosti ni, ob predpostavki dobre tolerance zdravljenja ter načrta nadzora VB in genotipizacije. Zaradi dobre peroralne biološke uporabnosti in ugodnega varnostnega profila je maribavir prednostna izbira pri nižjih izhodiščnih VB in mutacijah odpornosti proti ganciklovirju, zlasti pri UL97 M460I/V, ki povečata občutljivost na maribavir. Pri visokih izhodiščnih VB ($\geq 4,7 \log_{10}$ IU/mL v plazmi) je korist maribavirja manj prepričljiva in omejena z večjim tveganjem nastanka odpornosti. Pri klinično prizadetih bolnikih zaradi CMV bolezni, z velikim VB in sumom ali potrjeno odpornostjo proti ganciklovirju je foskarnet najprimernejše zdravilo; večja genetska pregrada odtehta večjo toksičnost. Maribavir je pomembna alternativa pri odpornosti ali intoleranci proti foskarnetu. Za razliko od standardnih inhibitorjev polimeraze maribavir nima aktivnosti proti HSV in VZV, zato je lahko potrebna dodatna profilaksa. V dosedanjih raziskavah so bili izključeni bolniki s CMV retinitisom ali okužbo OŽ, zato je njegova učinkovitost v teh okoliščinah neznana in se ga ne uporablja. Če reševalno zdravljenje po nekaj tednih ne deluje, so možnosti: prehod na drugo od odobrenih zdravil ali poskus empiričnih kombinacij, pri čemer je kombinacija maribavirja in ganciklovirja močno antagonistična in je kontraindicirana. Ni trdne baze dokazov, ki bi določila najboljšo metodo zdravljenja, saj je treba uravnotežiti virusno in klinično breme, toksičnost protivirusnih zdravil, njihovo učinkovitost, logistično zahtevnost, stroške in tveganje za odpornost. Foskarnet se lahko uporablja v kombinaciji z ganciklovirjem ali maribavirjem, ali pa se preide na maribavir po zmanjšanju VB (optimalno $< 3,7 \log_{10}$ IU/mL). Odpornost proti maribavirju je pomemben klinični problem, zlasti pri višjih izhodiščnih VB, razvoju refraktarne bolezni ali ponovnem porastu DNA-emije med zdravljenjem. V kliničnih raziskavah je bilo možno obvladati nastalo odpornost z vrnitvijo na standardno terapijo. Ponovna genotipizacija ob ponovnem zdravljenju je priporočljiva, ker mutacije odpornosti, izbrane pod »seleksijskim pritiskom« zdravila, lahko izginejo tedne ali mesece po prekinitvi zdravljenja. Preostale neodkrte manjše subpopulacije mutantnih virusov lahko omogočijo ponovni pojav odpornosti pri ponovnem zdravljenju z istim zdravilom.

Neregistrirane in eksperimentalne terapije so možne, vendar so dokazi šibki in temeljijo na anekdotskih poročilih. Za letermovir ni dokazov za uporabo pri zdravljenju aktivne, refraktarne ali odporne okužbe s CMV. Opazovalne raziskave nakazujejo možno korist pri nižjih začetnih CMV-DNA-emijah ali kot sekundarna profilaksa, vendar opozarjajo na pojav visoko izražene odpornosti. CMVIG in adoptivna infuzija CMV specifičnih T-celic lahko izboljšata protivirusno imunost. Več zdravil, ki se uporabljajo za druge namene [mTOR inhibitorji (everolimus in sirolimus), leflunomid, artesunat], ima anti-CMV učinke, vendar ni zadostnih dokazov za njihovo priporočilo pri odpornem CMV (1, 35-37).

ZAKLJUČKI

Nove mednarodne smernice za CMV bodo zanesljivo služile kot dragocen vir za izboljševanje obravnave CMV pri prejemnikih presadkov. V zaključku bi izpostavil nekaj poudarkov: potrebna je previdnost pri klinični interpretaciji majhnih sprememb VB; v poglavju o preprečevanju je letermovir nova dodatna možnost za primarno profilakso CMV pri D+/P– prejemnikih ledvice, pa tudi pri drugih bolnikih, ki ne prenašajo valganciklovirja; več je podatkov, ki podpirajo uporabo predbolezenskega zdravljenja pri D+/P– prejemnikih jeter, kot eno od možnosti preprečevanja; čeprav na podlagi obstoječih podatkov ni mogoče opredeliti natančnih pragov CMV-DNA-emije za uvedbo predbolezenskega zdravljenja, so za bolnike z večjim tveganjem priporočene nižje mejne vrednosti; pri bolnikih, ki prejemajo profilakso, mnogi strokovnjaki uporabljajo pristop nadzora po končani profilaksi, čeprav so potrebni boljši podatki; v poglavju o imunološkem monitoringu, cepivih in celičnih terapijah je testiranje CMV specifične celične imunosti (CMV-CMI) po transplantaciji zdaj priporočeno pri P+ prejemnikih ledvice (če je na voljo), da se lahko individualizira trajanje profilakse. Za druge skupine so potrebni dodatni podatki, trenutno ti testi niso priporočeni pri D+/P– osebah; v poglavju o zdravljenju ostajata valganciklovir in ganciklovir temeljni zdravili, pri čemer je valganciklovir prednostna izbira v večini primerov blage do zmerne CMV bolezni; natančnih pragov CMV DNA-emije za vodenje prekinitve zdravljenja iz obstoječih raziskav (še) ni mogoče zanesljivo opredeliti; v poglavju o refraktarni/rezistentni CMV je maribavir priporočena glavna alternativna terapija, razen pri klinično prizadetih bolnikih z velikim VB, pri katerih je prednosten foskarnet; za bolnike, ki jih je težko zdraviti, so potrebni novi podatki o kombiniranem zdravljenju in drugih strategijah.

Skupaj ta nova izdaja smernic ponuja celovit pregled najboljših praks pri obravnavi CMV PČO. Prihodnost obvladovanja CMV je videti zelo obetavna in smo na dobri poti k premagovanju »trola transplantacije«.

Literatura

1. Kotton CN, Kumar D, Manuel O, Chou S, Hayden RT, Danziger-Isakov L, et al. The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2025; 109(7): 1066–110.
2. Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients: clinical updates, challenges and future directions. *Curr Pharm Des.* 2020; 26: 3497–506.
3. Preiksaitis JK, Sandhu J, Strautman M. The risk of transfusion-acquired CMV infection in seronegative solid-organ transplant recipients receiving non-WBC-reduced blood components not screened for CMV antibody (1984 to 1996): experience at a single Canadian center. *Transfusion.* 2002; 42: 396–402.
4. Burton CE, Sester M, Robinson JL, Eurich DT, Preiksaitis JK, Urschel S. Assigning cytomegalovirus status in children awaiting organ transplant: viral shedding, CMV-specific T cells, and CD27-CD28-CD4+ T cells. *J Infect Dis.* 2018; 218: 1205–9.
5. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 87–91.
6. Beechar VB, Pouch SM, Phadke VK, Mehta AK, Karadkhele G, Larsen CP, et al. Impact of an ultrasensitive cytomegalovirus quantitative nucleic acid test on cytomegalovirus detection and therapy in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2024; 26: e14219.
7. Meesing A, Germer JJ, Yao JD, Gartner ML, Digmann BJ, Razonable RR. Differences in duration and degree of cytomegalovirus DNAemia observed with two standardized quantitative nucleic acid tests and implications for clinical care. *J Infect Dis.* 2020; 221: 251–5.
8. Dobrer S, Sherwood KR, Hirji I, Hirji I, Lan J, Gill J, et al. Viral load kinetics and the clinical consequences of cytomegalovirus in kidney transplantation. *Front Immunol.* 2023; 14: 1302627.
9. Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Castilla EA, et al. Correlation between viral loads of cytomegalovirus in blood and bronchoalveolar lavage specimens from lung transplant recipients determined by histology and immunohistochemistry. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 2168–72.
10. Alacam S, Karabulut N, Bakir A, Onel M, Buyuk M, Gulluoglu M, et al. Diagnostic significance of cytomegalovirus DNA quantitation in gastrointestinal biopsies: comparison with histopathological data and blood cytomegalovirus DNA. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 33: 40–5.
11. Gerna G, Lilleri D, Rognoni V, Agozzino M, Meloni F, Oggionni T, et al. Preemptive therapy for systemic and pulmonary human cytomegalovirus infection in lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9: 1142–50.
12. Lischka P, Michel D, Zimmermann H. Characterization of cytomegalovirus breakthrough events in a phase 2 prophylaxis trial of letermovir (AIC246, MK 8228). *J Infect Dis.* 2016; 213: 23–30.

13. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010; 10: 1228–37.
14. Herrera S, Khan B, Singer LG, Binnie M, Chaparro C, Chow CW, et al. Extending cytomegalovirus prophylaxis in high-risk (D+/R-) lung transplant recipients from 6 to 9 months reduces cytomegalovirus disease: a retrospective study. *Transpl Infect Dis*. 2020; 22: e13277.
15. Natori Y, Humar A, Husain S, Rotstein C, Renner E, Singer L, et al. Recurrence of CMV infection and the effect of prolonged antivirals in organ transplant recipients. *Transplantation*. 2017; 101: 1449–54.
16. Martín-Gandul C, Perez-Romero P, Blanco-Lobo P, Benmarzouk-Hidalgo OJ, Sánchez M, Gentil MA, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Viral load, CMV-specific T-cell immune response and cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients at higher risk for cytomegalovirus infection during preemptive therapy. *Transpl Int*. 2014; 27: 1060–8.
17. Kumar D, Mian M, Singer L, Humar A. An interventional study using cell-mediated immunity to personalize therapy for cytomegalovirus infection after transplantation. *Am J Transplant*. 2017; 17: 2468–73.
18. Akbari A, El Wadia H, Knoll GA, White CA, Sood MM, Massicotte-Azarniouch D, et al. Comparison of eGFR equations to guide dosing of medications for kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2024; 108: 2270–7.
19. Andrassy J, Hoffmann VS, Rentsch M, Stangl M, Habicht A, Meiser B, et al. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? A systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2012; 94: 1208–17.
20. Yamani MH, Avery R, Mawhorter SD, McNeill A, Cook D, Ratliff NB. The impact of CytoGam on cardiac transplant recipients with moderate hypogammaglobulinemia: a randomized single-center study. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1766–9.
21. Kotton CN, Torre-Cisneros J, Yakoub-Agha I. Slaying the “troll of transplantation”—new frontiers in cytomegalovirus management: a report from the CMV International Symposium 2023. *Transpl Infect Dis*. 2024; 26: e14183.
22. Florescu DE, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant*. 2013; 13: 2601–10.
23. Bestard O, Kaminski H, Couzi L, Fernández-Ruiz M, Manuel O. Cytomegalovirus cell-mediated immunity: ready for routine use? *Transpl Int*. 2023; 36: 11963.
24. Manuel O, Laager M, Hirzel C, Neofytos D, Walti LN, Hoenger G, et al; Swiss Transplant Cohort Study (STCS). Immune monitoring-guided versus fixed duration of antiviral prophylaxis against cytomegalovirus in solid-organ transplant recipients: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2024; 78: 312–23.
25. Mian M, Natori Y, Ferreira V, Selznert N, Husain S, Singer L, et al. Evaluation of a novel global immunity assay to predict infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2018; 66: 1392–7.
26. Gartner BC, Sester M. Virus-specific T cell efficacy after solid organ transplantation: more questions than answers. *Am J Transplant*. 2024; 24: 1532–3.
27. ClinicalTrials.gov. A study of CMV vaccine (HB-101) in kidney transplant patients. Available at <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03629080>.
28. Kotton CN, Kamar N. New insights on CMV management in solid organ transplant patients: prevention, treatment, and management of resistant/refractory disease. *Infect Dis Ther*. 2023; 12: 333–42.
29. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23: 689–712.
30. Acquier M, Taton B, Alain S, Garrigue I, Mary J, Pfirmann P, et al. Cytomegalovirus DNAemia requiring (val)ganciclovir treatment for more than 8 weeks is a key factor in the development of antiviral drug resistance. *Open Forum Infect Dis*. 2023; 10: ofad018.
31. Chou S, Winston DJ, Avery RK, Cordonnier C, Duarte RF, Haider S, et al. Comparative emergence of maribavir and ganciclovir resistance in a randomized phase 3 clinical trial for treatment of cytomegalovirus infection. *J Infect Dis*. 2025; 231: e470–e7.
32. Chou S, Alain S, Cervera C, Chemaly RF, Kotton CN, Lundgren J, et al. Drug resistance assessed in a phase 3 clinical trial of maribavir therapy for refractory or resistant cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Infect Dis*. 2024; 229: 413–21.
33. Kleiboecker SB. Prevalence of cytomegalovirus antiviral drug resistance in transplant recipients. *Antiviral Res*. 2023; 215: 105623.
34. Chou S, Watanabe J. Ganciclovir and maribavir cross-resistance revisited: relative drug susceptibilities of canonical cytomegalovirus mutants. *Antiviral Res*. 2024; 222: 105792.
35. Tilloy V, Diaz-Gonzalez D, Laplace L, Laplace L, Bisserier E, Chou S, et al. Comprehensive Herpesviruses Antiviral Drug Resistance Mutation Database (CHARMD). *Antiviral Res*. 2024; 231: 106016.
36. Piret J, Boivin G. Clinical development of letermovir and maribavir: overview of human cytomegalovirus drug resistance. *Antiviral Res*. 2019; 163: 91–105.
37. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al; SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2022; 75: 690–701.

OKUŽBE Z VIRUSOM EPSTEIN-BARR PRI HEMATO-ONKOLOŠKIH BOLNIKI *EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTIONS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC AND OTHER MALIGNANCIES*

Daša Stupica^{1,2}, Milica Miljković³

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³ Onkološki inštitut Ljubljana

E-naslova: dasa.stupica@kclj.si, mmiljkovic@onko-i.si

POVZETEK

Virus Epstein-Barr (EBV) je zelo razširjen med odraslimi po vsem svetu. Pri imunsko zdravem posamezniku virus po primarni okužbi ostane v latentni obliki prisoten v organizmu vseživljenjsko in ne povzroča kliničnih simptomov ali znakov, pri osebah z imunsko motnjo pa lahko reaktivacija latentne okužbe z EBV sproži razvoj motenj s hiperplastično proliferacijo in rakov, vključno z limfomi. Pri hemato-onkoloških bolnikih na konvencionalni kemoterapiji reaktivacija okužbe z EBV navadno ne povzroča posebnih težav, najpomembnejši zaplet okužbe z EBV pri hemato-onkoloških bolnikih predstavlja potransplantacijska limfoproliferativna motnja (PTLD), ki se pojavi zlasti po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) nesorodnega ali neskladnega darovalca. V prispevku navajamo nekaj značilnosti in priporočil za obravnavo PTLD pri odraslih bolnikih po PKMC.

Ključne besede: virus Epstein-Barr, krvni rak, malignom, PTLD

ABSTRACT

Epstein-Barr virus (EBV) is a highly prevalent virus among adults worldwide. In an immunocompetent individual, EBV infection generally results in lifelong latency of the virus without causing any symptoms or signs. However, in the setting of immune dysfunction, EBV can induce the development of hyperplastic proliferations and cancers, including lymphoma. EBV reactivations are usually of minor importance for patients with haematological malignancies undergoing conventional chemotherapy. The main complication, particularly in allogenic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with unrelated or mismatched donor, is post transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). This article provides certain characteristics and recommendations for the management of PTLD in adult patients with HSCT.

Key words: Epstein-Barr virus, hematologic cancer, malignancy, PTLD

UVOD

Virus Epstein-Barr (EBV) je virus z deoksiribonukleinsko kislino (DNK) iz družine herpes virusov in je najpogostejši povzročitelj infekcijske mononukleoze, ki jo redkeje povzročajo tudi virus citomegalije, humani herpes virus 6, virus herpesa simpleksa tipa 1 in humani virus imunske pomanjkljivosti (1). Približno 90 % odraslih je seropozitivnih za EBV (2). Virus se prenaša s slino. Večina okužb nastopi v otroštvu in adolescenci. Primarna okužba pogosto poteka asimptomatsko, simptomatska okužba pa se najpogosteje kaže s sliko

infekcijske mononukleoze, katere bolezenski simptomi in znaki se običajno pojavijo po štirih do sedmih tednih inkubacije in zajemajo vročino, limfadenopatijo, faringitis itd. Praviloma je bolezen samoomejujoča, redko se zaplete z zaporo dihal, hepatitisom ali rupturo vranice, še redkejši pojavni obliki primarne okužbe z EBV sta kronična (nekaj mesecev trajajoča) aktivna okužba z EBV in na kromosomu X vezan limfoproliferativni sindrom (specifična genska mutacija na kromosomu X in posledična nezmožnost imunskega sistema, da nadzoruje EBV okužene celice B) (3). Možni poznejši zapleti, ki nastanejo zaradi reaktivacije latentne okužbe z EBV in so pogostejši pri bolnikih z imunsko motnjo (IM), so oralna dlakasta levkoplakija, zaradi onkogenega potenciala EBV pa se lahko razvijejo limfoproliferativne bolezni in malignomi, kot so Burkittov limfom, Hodgkinov limfom, ektranodalni NK/T celični limfom (nazalni tip), periferni T celični limfom brez drugih oznak, angioimunoblastni T celični limfom, redko tudi EBV pozitivni mukokutani ulkus in difuzni velikocelični B limfom, nosno žrelni karcinomi, hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH), limfomatoidna granulomatoza in potransplantacijska limfoproliferativna motnja (angl. *post transplant lymphoproliferative disorder*, PTLTD) (4). V Tabeli 1 navajamo z EBV povezane bolezni, kot jih kategorizirata Svetovna zdravstvena organizacija in Mednarodno združenje za poročanje raka (5). Ocenjujejo, da je letno približno 200.000 primerov malignih bolezni na svetu povezanih z EBV (6). Pri hemato-onkoloških bolnikih reaktivacija okužbe z EBV, za razliko od ostalih herpes virusov, običajno ne prizadene organov in ne povzroča posebnih težav. Najpomembnejši zaplet okužbe z EBV pri hemato-onkoloških bolnikih predstavlja PTLTD, ki se pojavi zlasti po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) nesorodnega ali neskladnega darovalca (4).

Tabela 1. Z virusom Epstein-Barr povezane limfoproliferativne bolezni (5)

Z EBV povezana reaktivna limfoidna proliferacija
Z EBV povezana infekcijska mononukleoza
Z EBV povezana hemofagocitna limfohistiocitoza
EBV pozitivne limfoproliferativne motnje celic T in naravnih ubijalk v otroštvu
Kronična aktivna EBV bolezen
Huda alergija na komarjev pik
Hidroi vakciniforme podobna limfoproliferativna bolezen
Sistemiški EBV pozitivni T celični limfom v otroštvu
EBV pozitivne limfoproliferativne bolezni celic T in naravnih ubijalk
Ektranodalni NK/T celični limfom, nazalni tip
Z EBV povezan periferni T celični limfom, brez drugih opredelitev
Angioimunoblastni T celični limfom
Folikularni T celični limfom
Z EBV povezana agresivna NK celična levkemija
Intravaskularni NK/T celični limfomi
Z imunsko motnjo povezane limfoproliferativne motnje (PTLTD)
Ne-destruktivne PTLTD
Polimorfna PTLTD
Monomorfne PTLTD
PTLTD klasičnega Hodgkinovega limfoma

Limfoproliferativne bolezni celic B
EBV pozitivni mukokutani ulkus
EBV pozitivni Burkittov limfom
EBV pozitivna limfomatoidna granulomatoza
EBV pozitivni Hodgkinov limfom
EBV pozitivni difuzni velikocelični B limfom
Z EBV povezan difuzni velikocelični B limfom, povezan s kroničnim vnetjem
S fibrinom povezan difuzni velikocelični B limfom
EBV pozitivni plazmablastni limfom
Z EBV povezan mielom plazmatk

PATOGENEZA OKUŽBE Z VIRUSOM EPSTEIN-BARR

Pri okuženih posameznikih je lahko majhna količina EBV stalno prisotna v slini, največ virusa pa je prisotnega med akutno fazo okužbe (litična faza) (7). V fazi inkubacije EBV vstopi v epiteljske celice in celice B v žrelu, v katerih se razmnožuje in raznese po telesu (8). Okužba sproži celično posredovani imunski odziv citotoksičnih limfocitov (CTL) in naravnih celic ubijalk (NK), ki se klinično kaže s sindromom infekcijske mononukleoze (1). V okuženih limfocitih B je virus sposoben omejiti izražanje svojih genov, tako da tvori le devet (od približno 100) beljakovin, kar mu omogoči izogib prepoznavi s strani CTL in posledično latentno okužbo limfocitov B. Poznanih je več vzorcev izražanja t.i. latentnih beljakovin, ki so udeleženi pri različnih z EBV povezanih limfoproliferativnih sindromih, kot so Hodgkinov limfom, Burkittov limfom in PTLD. Pri bolnikih z IM se lahko EBV po primarni okužbi reaktivira (9), preide iz latentnega stanja v litično obliko virusa, ki lahko okuži nove celice. EBV med latentno okužbo izraža beljakovine jedrnega antigena (EBNA 1, 2, 3a, 3b, 3c in 4), beljakovine pozne membrane (LMP1 in LMP2) ter EBV kodirano ribonukleinsko kislino (RNK, EBER) (10). V celicah z latentnim EBV sta takojšnji zgodnji beljakovini BZLF1 (Zta) in BRLF1 (Rta) ključna posrednika transformacije virusa iz latentne v litično obliko. Sprožilci, ki aktivirajo celice B, lahko povzročijo izločanje takojšnjih zgodnjih beljakovin, čemur sledi izdelava zgodnjih litičnih beljakovin (BMRF1, BALF1, BHRF1, BSLF1 ipd.) ter replikacija virusne DNK (11). Zgodnje litične beljakovine in replikacija DNK sprožijo izražanje poznih litičnih beljakovin (VCA-p18, gp350/220, MCP, gH/gL itd.), kar vodi v tvorbo kužnih virusnih delcev, kot so BLLF1 in BFRF3 (11). Kaže, da lahko virusne latentne in litične beljakovine vzdržujejo razmnoževanje in preživetje EBV pozitivnih rakastih celic z vpletanjem v celične mehanizme, ki uravnavajo celični cikel, apoptozo in imunsko prepoznavo s strani gostiteljevih celic. Vse boljše poznavanje patogeneze okužbe z EBV omogoča, poleg kemoterapije za različne rakave bolezni, povezane z EBV, raziskovanje novih možnosti zdravljenja s protivirusnim učinkom, kot so imunoterapija, genska in epigenetska terapija (11).

POTRANSPLANTACIJSKA LIMFOPROLIFERATIVNA MOTNJA

PTLD zajema raznoliko skupino bolezni, ki nastanejo zaradi nenadzorovane neoplastične proliferacije limfatičnih celic ali plazmatk, pri bolnikih vseh starosti in po vseh vrstah presaditev. Med hemato-onkološkimi bolniki so zlasti ogroženi prejemniki alogenske PKMC (12, 13). Za razliko od PTLD po presaditvi čvrstih organov, je PTLD po PKMC skoraj vedno povezana z EBV. PTLD sodi med najhujše zaplete, povezane s presaditvijo, in je imela do leta 2000 veliko smrtnost po PKMC (do 84,6 %) (14). Z uvedbo spremljanja EBV s kvantitativno

verižno reakcijo s polimerazo (PCR) in rituksimaba za predbolezensko (angl. *pre-emptive*) in zgodnje zdravljenje je bilo doseženo pomembno izboljšanje izida bolezni, še vedno pa umre približno tretjina bolnikov s PTLD po PKMC (15, 16).

Definicije in diagnostična merila

Pri imunsko zdravih osebah dokažemo primarno okužbo z EBV, ki se kaže z infekcijsko mononukleozo, z monotestom (prisotna heterofilna protitelesa), v primeru negativnega monotesta pa z najdbo specifičnih protiteles v serumu (pozitivna IgM in IgG proti VCA, ob negativnem anti EBNA). Pri osebah z IM uporabimo tudi metodo PCR (kvantitativna EBV DNK-emija). Reaktivacijo EBV dokažemo z EBV DNK-emijo pri predhodno okuženi osebi (prisotna anti EBNA in IgG anti VCA). Z EBV povezane bolezni po presaditvi so lahko z EBV povezana PTLD (EBV-PTLD) ali druge z EBV povezane potransplantacijske bolezenske manifestacije, imenovane tudi EBV bolezni tarčnih organov (17). Verjetna EBV bolezen je definirana z najdbo pomembne limfadenopatije, hepatosplenomegalije ali drugih manifestacij prizadetosti tarčnih organov, za katere ne ugotovimo drugih jasnih vzrokov, ter najdbo pomembne koncentracije EBV-DNK v krvi, pri čemer tkivna biopsija ni opravljena. EBV bolezen je potrjena, ko v tkivnem vzorcu prizadetega organa dokažemo EBV-DNK ali EBV kodirane beljakovine. Za histološko potrditev EBV-PTLD je potrebna izpolnitev vsaj dveh od naslednjih histoloških meril: 1) porušena osnovna celična zgradba zaradi limfoproliferativnega procesa; 2) prisotnost monoklonskih ali poliklonskih celičnih populacij, označenih s celičnimi in/ali virusnimi označevalci in/ali 3) dokaz okužbe z EBV (prisotnost virusne DNK, RNK ali beljakovin) v številnih celicah. Zgolj zaznava EBV-DNK v krvi še ni zadosten dokaz za diagnozo EBV-PTLD. Za histološko analizo je priporočena metoda določanja EBV-RNK s hibridizacijo *in situ* (EBER-ISH). Ko pride do aktivacije EBV (limfoproliferacija), začne EBV proizvajati različne vrste molekul RNK (angl. *EBV-encoded small RNAs*, EBERs). EBER-ISH (hibridizacija *in situ* z EBV-RNK) je tehnika, ki omogoča identifikacijo EBERs, ki so izrazito specifični za EBV, kar omogoča dokazovanje aktivnega EBV v okuženih celicah.

Imunohistokemične reakcije za dokaz virusnih beljakovin imajo dobro specifičnost, vendar manjšo občutljivost, saj se beljakovine različno močno izražajo. Dokazovanje EBV-DNK s PCR v histoloških vzorcih ni primerna metoda za dokaz PTLD, ker ima visoko občutljivost, vendar nizko pozitivno napovedno vrednost (15, 16). Za razvrščanje PTLD se najpogosteje uporabljajo merila Svetovne zdravstvene organizacije, ki ločuje štiri morfološke tipe bolezni: poliklonska zgodnja okvara, polimorfna, monomorfna (B celična ali T/NK celična) in PTLD tipa Hodgkinovega limfoma (18).

Epidemiologija

Poročajo, da je pogostost EBV-DNK-emije po PKMC 30 % do 68 % pri otrocih in 19 % do 86 % pri odraslih in je odvisna od vrste presaditve, občutljivosti metode za njeno določanje, definicije, uporabe sistematičnega presejanja ter časovnice slednjega (19). V raziskavi bolnikov po alogenski PKMC je bila pogostost PTLD 3,2 %; 1,2 % pri prejemnikih skladnega sorodnega darovalca, 2,8 % pri prejemnikih neskladnega sorodnega darovalca, 4,0 % pri skladnem nesorodnem darovalcu in 11,2 % pri neskladnem nesorodnem darovalcu (18). Pri prejemnikih nesorodne popkovnične krvi je bila pogostost EBV-PTLD 2,6 do 3,3 % pri mieloablativnih presaditvah ter od 7 % do 12, 9 % pri nemieloablativnih presaditvah. Mediana časa do razvoja EBV-PTLD po PKMC je dva do štiri mesece in le 4 % primerov se pojavi več kot 12 mesecev po PKMC, primeri po več kot petih letih pa so izjema (18). PTLD se lahko pojavi tudi po avtologni PKMC, vendar zelo redko (20).

Dejavniki tveganja za PTLD, povezano z EBV (EBV-PTLD)

Tveganje za EBV-PTLD je najbolj odvisno od stopnje zmanjšanja koncentracije in/ali delovanja celic T. Režimi zdravljenja, ki odstranjujejo celice T iz presadka, povečajo tveganje za EBV-PTLD (21). Presaditev popkovnične krvi je ogrožajoča sama po sebi, saj so celice T v presadku naivne za EBV. Večje tveganje za EBV-PTLD imajo tudi prejemniki popkovnične krvi, ki so prejeli kondicioniranje zmanjšane intenzitete s protitimocitnim globulinom ali alemtuzumabom (anti CD52), kar je najverjetneje posledica zapoznelega okrevanja za EBV specifičnih CTL in vztrajanja prejemnikovih celic B (22). Tveganje za EBV-PTLD po PKMC je majhno (avtologna PKMC), srednje (alogenska PKMC skladnega sorodnega darovalca brez dodatnih dejavnikov tveganja, haploidentična PKMC s ciklofosfamidom) ali veliko (alogenska PKMC skladnega sorodnega darovalca z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja, alogenska PKMC skladnega nesorodnega darovalca, neskladnega nesorodnega darovalca ali popkovnične krvi) (17).

Priporočila za preprečevanje z EBV povezanih bolezni, tudi PTLD

Strokovnjaki Evropske konference za okužbe pri levkemiji (ECIL) priporočajo serološko testiranje za EBV pri vseh prejemnikih in darovalcih alogenske PKMC. Ker je neujemanje v serološkem statusu dejavnik tveganja za PTLD, je priporočena izbira EBV skladnega darovalca, če je to izvedljivo (23). Ker EBV-PTLD po PKMC običajno izvira iz darovalca in se EBV lahko prenese s presadkom, je tveganje EBV-PTLD večje, kadar je darovalec seropozitiven. Niti izbira CD34 pozitivnih celic *in vivo/ex vivo* niti pomanjkanje celic CD3/CD19 ne prepreči EBV-PTLD (15).

Diagnoza in spremljanje viremije EBV

Za prospektivno spremljanje EBV-DNK je priporočen kvantitativni PCR v polni krvi, plazmi ali serumu (24). Spremljanje pričnemo že prvi mesec po alogenski PKMC, čeprav je ocenjena pogostost EBV-PTLD v tem obdobju manj kot 0,2 % (16). Vsaj enkrat tedensko spremljanje EBV-DNK-emije (viremije, virusnega bremena) nadaljujemo še vsaj štiri mesece po presaditvi. Ker je izračunan čas podvojitve EBV lahko le 56 ur (25), je pri bolnikih z naraščajočo viremijo smiselno še pogostejše vzorčenje.

Diagnoza EBV bolezni/PTLD

Vročina in limfadenopatija sta najpogostejša klinična znaka EBV-PTLD, ki sta lahko, če bolezni ne zdravimo, povezana s hitro napredujočo večorgansko odpovedjo in smrtjo (26). Če je le možno, opravimo za postavitev diagnoze biopsijo povečanih bezgavk in drugih tkiv, za katere sumimo, da so prizadeta. Če to ni izvedljivo zaradi stanja bolnika, lahko določimo kvantitativno EBV-DNK-emijo in opravimo slikanje s PET-CT, ki sta neinvazivni diagnostični metodi (27). Diagnostični postopek ob sumu na EBV-PTLD zajema klinični pregled (telesna temperatura, znaki tonzilitisa, adenopatije in organomegalije), slikanje s PET-CT, endoskopske preiskave, če ima bolnik prebavne težave, biopsijo tkiva za histološko analizo, vključno z EBER-ISH in/ali imunohistokemijo za dokaz virusnih antigenov in/ali pretočno citometrijo, ter določanje virusnega bremena v periferni krvi s PCR. Klinično ločimo nodalno in ektranodalno EBV-PTLD ter omejeno (monofokalno) in napredovano (multifokalno) bolezen (16). Za klinično razvrščanje bolezni se lahko uporablja tudi Ann Arborjevo klasifikacijo za določanje stadija limfomov (16). Ker ima PTLD veliko avidnost za fluorodeoksiglukozo, lahko EBV-PTLD razvrščamo tudi po Luganovi klasifikaciji (27).

Preprečevanje (profilaksa) in zdravljenje

Za obravnavo EBV bolezni/PTLD po PKMC uporabljamo profilakso, predbolezensko zdravljenje in zdravljenje EBV bolezni/PTLD (17). Profilaksa zajema ukrepe, predpisane

asimptomatskemu EBV seropozitivnemu bolniku z namenom preprečiti EBV-DNK-emijo. Predbolezensko zdravljenje zajema ukrepe, predpisane osebi z zaznavno EBV-DNK-emijo (prag ni določen, ključni so dejavniki tveganja) z namenom preprečitve EBV bolezni/PTLD. Zdravljenje EBV bolezni zajema terapevtske ukrepe, predpisane bolniku z verjetno ali potrjeno EBV boleznijo. Za profilakso in zdravljenje EBV-PTLD se uporablja rituksimab (monoklonsko protitelo, anti CD20), zmanjšanje imunosupresije (zmanjšanje dnevnega odmerka imunosupresivnih zdravil za vsaj 20 %, z izjemo majhnih odmerkov kortikosteroidov), infuzija EBV-CTL, infuzija donorskih limfocitov (DLI) in kemoterapija (28, 17). Zdravljenje z rituksimabom je povezano z ugodnim izidom pri približno 90 % bolnikov, zdravljenih predbolezensko, in pri 65 % bolnikov z EBV-PTLD (14, 16). Če je ob rituksimabu izvedljivo zmanjšati imunosupresijo, se izid zdravljenja izboljša za več kot 80 %, samo zmanjšanje imunosupresije za predbolezensko zdravljenje pa je uspešno v 68 % (29). Uspešnost zdravljenja z EBV-CTL je več kot 90 %, če jih uporabljamo za predbolezensko zdravljenje, in 75 %, če jih uporabljamo za zdravljenje EBV-PTLD (29), ni pa raziskav, v katerih bi neposredno primerjali učinkovitost kombinacije rituksimaba z zmanjšanjem imunosupresije *versus* EBV-CTL, zato noben od terapevtskih ukrepov ni prednostno priporočen (17).

Priporočila za profilakso EBV-DNK-emije

Zmanjšanje koncentracije celic B s profilaktično rabo rituksimaba pred ali kmalu po alogenski PKMC lahko zmanjša tveganje za EBV-DNK-emijo in PTLD (30). Majhno tveganje za EBV-PTLD so ugotovili tudi po uporabi velikih odmerkov ciklofosfamida po presaditvi ali sirolimusa za profilakso bolezni presadka proti gostitelju (angl. *graft-versus-host disease*, GVHD) (31). Ker je zdravljenje z rituksimabom po alogenski PKMC povezano s povečanim tveganjem za življenjsko nevarne citopenije in bakterijske okužbe, je njegovo rabo smiselno omejiti le za bolnike z največjim tveganjem za EBV-PTLD ter spremljati morebitni pojav hipogamaglobulinemije, ki zahteva razmislek o uporabi imunoglobulinov ter drugih strategij za omejevanje infekcijskih zapletov (17). Velika učinkovitost profilakse z EBV-CTL, katerih uporabo omejuje njihova dostopnost zgolj v nekaterih centrih, se je izkazala za zelo učinkovito pri visoko tveganih bolnikih (32). Zdravljenje s protivirusnimi zdravili (aciklovir, ganciklovir, foskarnet in cidofovir), ki imajo nekaj aktivnosti *in vitro* proti EBV v litični fazi, ni učinkovito za zdravljenje latentne okužbe z EBV, saj latentno okužene celice B ne izražajo EBV timidin kinaze, ki je prijemališče navedenih protivirusnih zdravil (16, 17). Tudi učinkovitost protivirusne profilakse pri bolnikih s hematološkimi raki v odsotnosti alogenske PKMC ni dokazana.

Priporočila za predbolezensko zdravljenje

Indikacija za predbolezensko zdravljenje je pomembna viremija EBV brez klinične simptomatike pri bolnikih z velikim tveganjem za EBV-PTLD. Namen predbolezenskega zdravljenja je negativizacija EBV PCR ali zmanjšanje EBV-DNK-emije pod začetni nivo brez relapsa. Viremija EBV se večinoma pojavi pred pojavom klinične simptomatike (29), vendar ni jasno, pri kateri vrednosti EBV-DNK-emije (prag) se razvije EBV bolezen/PTLD, saj je verjetna/potrjena PTLD opisana tudi pri bolnikih z vrednostmi EBV-DNK pod pogosto uporabljanimi mejami za ukrepanje (33). Nekateri avtorji uporabljajo mejo za uvedbo predbolezenskega zdravljenja 1000 kopij EBV/mL polne krvi, 10.000 EBV kopij/mL plazme ali 40.000 EBV kopij/mL seruma ali 1.000 kopij/10⁵ mononuklearnih celic v periferni krvi (17). Najverjetneje je klinično pomembna tudi hitrost naraščanja EBV kopij (dinamika), saj je porast EBV-DNK-emije posledica ekspanzije z EBV okuženih spominskih celic B v periferni krvi. Posamezni centri si lahko na podlagi lokalnih izkušenj o korelaciji laboratorijskih in

kliničnih podatkov sami postavijo razmejitvene vrednosti za EBV-DNK-emijo. Rituksimab je temeljna učinkovina predbolezenskega zdravljenja (375 mg/m², enkrat tedensko do negativnega izvida EBV-DNK). Število aplikacij je odvisno od dinamike EBV-DNK-emije in bolnikovega imunskega statusa. Običajno zadostuje en do štiri odmerki. Rituksimab, če je le možno, kombiniramo z zmanjšanjem imunosupresije, razen pri bolnikih z neobvladano težko akutno ali kronično GVHD. Zelo učinkoviti so tudi EBV specifični CTL darovalca ali tretje osebe, vendar ta način zdravljenja v številnih centrih ni dostopen (16, 17). Protivirusna zdravila pri teh bolnikih niso učinkovita.

Priporočila za zdravljenje z EBV povezane PTLD

Zdravljenje verjetne ali potrjene EBV-PTLD je treba začeti čimprej, saj bolnika ogrožata hitro rastoč limfoidni tumor visokega gradusa ter večorganska odpoved. Najprimernejše zdravilo za EBV-PTLD je rituksimab v monoterapiji, s katerim dosežemo uspeh zdravljenja pri skoraj 70 % bolnikov. Običajno se rituksimab odmerja enkrat tedensko do štiri tedne in spremlja virusno breme. Dodatni odmerki rituksimaba lahko povzročijo zavrtje (angl. *down-regulation*) izražanja CD20 in posledično zmanjšanje njegove učinkovitosti. Izolirano zmanjšanje imunosupresije je le redko učinkovito za PTLD po PKMC (27) in lahko poveča tveganje za zavrnitev ali GVHD, zato se ta način zdravljenja praviloma kombinira z rituksimabom (16), ki lahko dodatno zmanjša pojavnost GVHD (34). Lokalizacija EBV-PTLD v osrednjem živčevju (OŽ) zahteva posebno pozornost zaradi zahtevnosti uspešne eradikacije z EBV okuženih celic. Terapevtske možnosti so kombinacija kemoterapije in rituksimaba, ki slabo prehaja preko krvno-možganske pregrade. Uporabljajo se protokoli za primarni limfom OŽ, ki vsebujejo visoke odmerke metotreksata in/ali citarabina ali hidrokisisečnino, monoterapija z rituksimabom sistemsko ali intratekalno, T celična terapija z EBV specifičnimi CTL in radioterapija (17). Cilj zdravljenja je doseči odstranitev vseh bolezenskih simptomov in znakov PTLD ter negativizacijo virusnega bremena. Zmanjšanje EBV-DNK-emije za vsaj en log₁₀ v prvem tednu zdravljenja z rituksimabom kaže na ugoden odziv. Boljši odziv na terapevtske kombinacije z rituksimabom imajo mlajši od 30 let, bolniki z nemaligno osnovno boleznijo, tisti brez akutne GVHD, z možnostjo zmanjšanja imunosupresije ob postavitvi diagnoze EBV-PTLD, in tisti z zmanjšanjem EBV-DNK-emije po uvedbi zdravljenja (16). Če na zdravljenje z rituksimabom ni odziva, obstaja možnost celične terapije (DLI ali CTL) ali kombinacije kemoterapije in rituksimaba. Infuzija limfocitov EBV pozitivnega darovalca se uporablja za ponovno vzpostavitev široke reaktivnosti celic T, vključno z EBV specifičnimi odzivi, vendar se lahko zaplete s težko GVHD (16). Predhodna GVHD običajno predstavlja kontraindikacijo za DLI. Strokovnjaki ECIL priporočajo prednostno rabo specifične celične terapije, vendar EBV specifični CTL niso dostopni v vseh centrih. Razvoj EBV-CTL tretjega darovalca je obetajoč način zdravljenja za prejemnike popkovnične krvi, tiste z EBV negativnimi darovalci ali tiste, katerih darovalci ne zmorejo zagotoviti donacij za celično terapijo (35). Podatkov o učinkovitosti DLI ali kemoterapije za EBV-PTLD je malo. Kemoterapija za EBV-PTLD po PKMC ni priporočena za prvo linijo zdravljenja, ker jo bolniki po PKMC slabo prenašajo in je povezana s tveganjem za nevtropenijo ter odpoved presadka. Kemoterapijo se za EBV-PTLD uporablja le za primere, ko ni odziva na zdravljenje (refraktarna bolezen) ali se bolezen ponovi (relaps) (17).

Priporočila za zdravljenje EBV negativne PTLD in T celične PTLD

Pozno (več kot pet let) po presaditvi se pojavljajo tudi primeri EBV negativne B celične PTLD. Ti primeri sodijo med maligne limfome in ne PTLD in zahtevajo zdravljenje z ustrezno kemoterapijo. Tudi T celični PTLD po PKMC so izredno redki in se jih obravnava kot maligne limfome (17).

Smeri prihodnjega razvoja

Prihodnje možnosti profilakse in zdravljenja EBV bolezni se obetajo na področju razvoja celične terapije, novih monoklonskih protiteles in novih protivirusnih zdravil. Cepljenje proti EBV še ni na voljo. EBV-CTL proizvedeni *ex vivo* so se izkazali za učinkovite za profilakso, predbolezensko zdravljenje in zdravljenje PTLTD po PKMC. EBV-CTL EBV seropozitivnega darovalca ali tretje osebe se lahko izolira in namnoži *ex vivo*. Nova monoklonska protitelesa proti CD20, kot je obinutuzumab, ter proti CD30, kamor sodi brentuksimab vedotin, so možni kandidati za obvladovanje EBV-PTLD v prihodnosti. Novejše protivirusno zdravilo brincidofovir ima dobro učinkovitost proti EBV *in vitro*, potrebne pa so nadaljnje raziskave za razjasnitev, če profilaksa s tem zdravilom zmanjša tveganje pomnoževanja EBV in napredovanja v EBV-PTLD (11, 17).

ZAKLJUČEK

Okužba z EBV lahko pri hemato-onkoloških bolnikih povzroči različne klinične oblike bolezni, vpliva na imunski sistem, tako da se vpleta v hematopoezo, zavira imunske odzive in spodbuja imunski pobeg, kar poveča tveganje za limfoproliferativne bolezni ter vznik rakavih bolezni, vpliva pa tudi na potek in izid temeljne hematološke bolezni. Imunski odziv na okužbo z EBV pri hemato-onkoloških bolnikih zajema celice T, protitelesa, citokine in imunske nadzorne točke. Poznavanje patogeneze okužbe z EBV je ključno za možnost razvoja usmerjenega zdravljenja in izboljšanje izida bolezni.

Literatura

1. Fugl A, Lykkegaard Andersen C. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract.* 2019; 20(1): 62.
2. Sarwari NM, Khoury JD, Hernandez CM. Chronic Epstein Barr virus infection leading to classical Hodgkin lymphoma. *BMC Hematol.* 2016; 16: 19.
3. Glynn FJ, Mackle T, Kinsella J. Upper airway obstruction in infectious mononucleosis. *Eur J Emerg Med.* 2007; 14(1): 41–2.
4. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43(10): 757–70.
5. Tralongo P, Bakacs A, Larocca LM. EBV related lymphoproliferative diseases: A review in light of new Classification. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2024; 16(1): e2024042.
6. Hjalgrim H, Asklung J, Rostgaard K, Hjalgrim H, Asklung J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2003; 349(14): 1324–32.
7. Lennon P, Crotty M, Fenton JE. Infectious mononucleosis. *BMJ* 2015; 350: 1825.
8. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015; 390: 211–40.
9. Toriihara A, Nakajima R, Arai A, Nakadate M, Abe K, Kubota K, et al. Pathogenesis and FDG-PET/CT findings of Epstein-Barr virus-related lymphoid neoplasms. *Ann Nucl Med.* 2017; 31(6): 425–36.
10. Hui KF, Yiu SPT, Tam KP, Chiang AKS. Viral-Targeted Strategies Against EBV-Associated Lymphoproliferative Diseases. *Front Oncol.* 2019; 9: 81.
11. Lv K, Yin T, Yu M, Chen Z, Zhou Y, Li F. Treatment Advances in EBV Related lymphoproliferative Diseases. *Front Oncol.* 2022; 12: 838817.
12. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socié G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood.* 1999; 94(7): 2208–16.
13. Patriarca F, Medeot M, Isola M, Battista ML, Sperotto A, Pipan C, et al. Prognostic factors and outcome of Epstein-Barr virus DNAemia in high-risk recipients of allogeneic stem cell transplantation treated with preemptive rituximab. *Transpl Infect Dis.* 2013; 15(3): 259–67.
14. van der Velden WJ, Mori T, Stevens WB, de Haan AFJ, Stelma FF, Blijlevens NMA, et al. Reduced PTLTD-related mortality in patients experiencing EBV infection following allo-SCT after the introduction of a protocol incorporating pre-emptive rituximab. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(11): 1465–71.
15. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(10): 757–68.
16. Styczynski J, Gil L, Tridello G, Ljungman P, Donnelly JP, van der Velden W, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(6): 794–802.
17. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines *Haematologica.* 2016; 101(7): 803–11.

-
18. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011; 117(19): 5019–32.
 19. Ratiu C, Dufresne SF, Thiant S, Roy J. Epstein–Barr Virus Monitoring after an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: Review of the Recent Data and Current Practices in Canada. *Curr Oncol*. 2024; 31:2780–95.
 20. Nash RA, Dansey R, Storek J, Georges GE, Bowen JD, Holmberg LA, et al. Epstein–Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder after high-dose immunosuppressive therapy and autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9(9): 583–91.
 21. Mautner J, Bornkamm GW. The role of virus-specific CD4+ T cells in the control of Epstein–Barr virus infection. *Eur J Cell Biol*. 2012; 91(1): 31–5.
 22. Brunstein CG, Weisdorf DJ, DeFor T, DeFor T, Barker JN, Tolar J, et al. Marked increased risk of Epstein–Barr virus related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood*. 2006; 108(8): 2874–80.
 23. Uhlin M, Wikell H, Sundin M, Blennow O, Maeurer M, Ringden O, et al. Risk factors for Epstein–Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2014; 99(2): 346–52.
 24. Hakim H, Gibson C, Pan J, Srivastava K, Gu Z, Bankowski MJ, et al. Comparison of various blood compartments and reporting units for the detection and quantification of Epstein–Barr virus in peripheral blood. *J Clin Microbiol*. 2007; 45(7): 2151–5.
 25. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, van Der Bij W, Harmsen MC, The TH, et al. Frequent monitoring of Epstein–Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in highrisk patients. *Blood*. 2001; 97(5): 1165–71.
 26. Xuan L, Jiang X, Sun J, Zhang Y, Huang F, Fan Z, et al. Spectrum of Epstein–Barr virus-associated diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2013; 96(6): 560–6.
 27. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3059–68.
 28. Cesaro S, Pegoraro A, Tridello G, Calore E, Pillon M, Varotto S, et al. A prospective study on modulation of immunosuppression for Epstein–Barr virus reactivation in pediatric patients who underwent unrelated hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2010; 89(12): 1533–40.
 29. Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein–Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis*. 2009; 11(5): 383–92.
 30. Dominietto A, Tedone E, Soracco M. In vivo B-cell depletion with rituximab for alternative donor hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(1): 101–6.
 31. Garcia-Cadenas I, Castillo N, Martino R. Impact of Epstein Barr virus-related complications after high-risk allo-SCT in the era of pre-emptive rituximab. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(4): 579–84.
 32. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, Hale GA, Rousseau A, Smith CA, et al. Longterm outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood*. 2010; 115(5): 925–35.
 33. Fox CP, Burns D, Parker AN, Peggs KS, Harvey CM, Natarajan S, et al. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder following in vivo T-cell-depleted allogeneic transplantation: clinical features, viral load correlates and prognostic factors in the rituximab era. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(2): 280–6.
 34. Ratanatharathorn V, Logan B, Wang D, Horowitz M, Uberti JP, Ringden O, et al. Prior rituximab correlates with less acute graft-versus-host disease and better survival in B-cell lymphoma patients who received allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2009; 145(6): 816–24.
 35. Vickers MA, Wilkie GM, Robinson N, Rivera N, Haque T, Crawford DH, et al. Establishment and operation of a Good Manufacturing Practice-compliant allogeneic Epstein–Barr virus (EBV)-specific cytotoxic cell bank for the treatment of EBV-associated lymphoproliferative disease. *Br J Haematol*. 2014; 167(3): 402–10.
-

OKUŽBA Z VIRUSOM EPSTEIN-BARR PRI BOLNIKI PO PRESADITVI ČVRSTIH ORGANOV

Tereza Rojko^{1, 2}

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

POVZETEK

Virus Epstein-Barr (EBV) je DNK herpesvirus s tropizmom za limfocite B, ki pri večini populacije povzroči asimptomatsko okužbo že v otroštvu. Virus po primarni okužbi celic B prehaja med latentnim in litičnim ciklom; v latentni fazi omogoča preživetje in proliferacijo okuženih celic B, nadzor nad njimi pa v normalnih razmerah vzdržujejo citotoksični limfociti T. Ob oslabiljenem celičnem imunskem odzivu pri prejemnikih čvrstih organov (PČO) lahko pride do nenadzorovane proliferacije celic B in razvoja posttransplantacijskih limfoproliferativnih motenj (angl. *post-transplant lymphoproliferative disorders*; PTLTD), ki predstavljajo enega najresnejših zapletov pri PČO. Z EBV so najtesneje povezane zgodnje PTLTD, ki se pojavijo v prvem letu po presaditvi. Najpomembnejši dejavnik tveganja je EBV seronegativnost prejemnika ob presaditvi ter stanje po presaditvi črevesja. Klinična slika PTLTD je zelo raznolika, z neznačilnimi sistemskimi simptomi in znaki, pogosto ektranodalno prizadetostjo, predvsem prebavil, presajenega organa in osrednjega živčevja. Zdravljenje PTLTD je odvisno od vrste in razširjenosti bolezni. Osnovni terapevtski ukrep ostaja zmanjšanje imunosupresije, ob nezadostnem odzivu ali napredovanju bolezni pa sledi zdravljenje z rituksimabom, kemoterapijo, lahko tudi kirurškim zdravljenjem in obsevanjem. Poleg PTLTD so v prispevku opisane tudi okužbe osrednjega živčevja in zelo redki z EBV povezani tumorji gladkih mišičnih vlaken.

Ključne besede: virus Epstein-Barr, presaditev čvrstih organov, PTLTD, okužbe osrednjega živčevja

ABSTRACT

Epstein-Barr virus (EBV) is a DNA herpesvirus with a tropism for B-lymphocytes, causing an asymptomatic infection in most of the population during childhood. After the primary infection of B-cells, the virus switches between latent and lytic cycles; in the latent phase, it enables the survival and proliferation of infected B-cells, which are normally regulated by cytotoxic T-lymphocytes. In cases of weakened cellular immune response, such as in solid organ transplant (SOT) recipients, uncontrolled proliferation of B-cells can occur, leading to posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLTD), one of the most serious complications in SOT. Early PTLTDs, which appear within the first-year post-transplant, are most closely associated with EBV. The most important risk factor is the recipient's EBV-seronegativity at transplantation, especially after intestine and lung transplants. The clinical presentation of PTLTD is highly variable, with nonspecific systemic symptoms and signs, often involving extranodal sites, primarily the gastrointestinal tract, transplanted organ, and central nervous system. Treatment of PTLTD depends on the type and extent of the disease. The primary therapeutic measure remains the reduction of immunosuppression, followed by treatment with rituximab, chemotherapy, and possibly surgery and radiation. Besides PTLTD, also central nervous system infections and very rare EBV associated post-transplant smooth muscle tumors are described.

Key words: Epstein-Barr virus, solid organ transplantation, PTLD, central nervous system infection

UVOD

Virus Epstein-Barr (EBV) je DNK virus, ki sodi v skupino herpes virusov in ima tropizem za limfocite B (1). Na podlagi seroprevalenčnih raziskav ocenjujejo, da se z EBV do odrasle dobe okuži 90 % prebivalstva (2). Življenjski krog virusa je sestavljen iz dveh ciklov: litičnega in latentnega. V litičnem ciklu se virus razmnožuje v ustnih epitelijskih celicah in limfocitih B, posledično pride do uničenja gostiteljskih celic in do širjenja okužbe na nove in nove limfocite B. V latentnem ciklu virus povzroči aktivacijo, proliferacijo in somatsko hipermutacijo okuženih limfocitov B. V tej fazi se izrazita virusna proteina EBER in LMP-1, ki se vežeta na CD40 receptor na B celicah, s čimer preprečita apoptozo celic. Tako nastale »nesmrtnne« celice predstavljajo virusno skrivališče. Nadzor nad latentno okuženimi limfociti B vzpostavijo citotoksični limfociti T (celice CD8). Če pride zaradi različnih bolezni in imunosupresivnih zdravil do oslabitve T celične imunosti, to privede do izgube nadzora nad latentno okuženimi nesmrtnimi B celicami, kar povzroči neoplastično proliferacijo in posttransplantacijske limfoproliferativne motnje (angl. *post-transplant lymphoproliferative disorders*; PTLD) (1).

Pri prejemnikih čvrstih organov (PČO) ima EBV pomembno vlogo pri razvoju PTLD, redko povzroča okužbo osrednjega živčevja (OŽ) in tumorje gladkih mišičnih vlaken. Poleg naštetega EBV pri PČO lahko povzroči tudi infekcijsko mononukleozo (primarna okužba), in okužbe drugih organov (jeter, pljuč in gastrointestinalnega trakta (GIT)), hematološke manifestacije kot levkopenijo, trombocitopenijo in anemijo, pa tudi hemofagocitno limfohistiocitozo, pri čemer je nekatere izmed teh manifestacij sprva težko razlikovati od PTLD (3). V prispevku sem se osredotočila predvsem na dejavnike tveganja, klinično sliko in obravnavo PTLD pri PČO; patogeneza PTLD in zdravljenje PTLD sta natančneje predstavljena v prispevku »Okužbe z virusom Epstein-Barr pri hemato-onkoloških bolnikih«. Poleg PTLD so na koncu prispevka opisane tudi druge manifestacije EBV okužbe pri PČO: okužbe OŽ in zelo redki z EBV povezani tumorji gladkih mišičnih vlaken.

PTLD PO PRESADITVI ČVRSTIH ORGANOV

PTLD so ene najtežjih zapletov pri PČO. EBV genom je prisoten pri večini (> 90 %) zgodnjih (< 1 leto po presaditvi) PTLD, medtem ko je prisotnost EBV pri kasnih PTLD (pojav več kot 1 leto po presaditvi) pri PČO manj pogosta (3).

Dejavniki tveganja in klinična slika PTLD

Najpomembnejši dejavnik tveganja za PTLD po PČO je EBV seronegativnost ob presaditvi, ki predstavlja 5- do 18-krat večje tveganje v primerjavi z EBV seropozitivnimi bolniki (2). Glede na to, da so otroci pogostejše EBV seronegativni kot odrasli, je PTLD pogostejša pri otrocih (3). Poleg seronegativnosti je pomemben dejavnik tveganja tudi vrsta presajenega organa: največje tveganje za PTLD imajo bolniki po presaditvi črevesja (do 32 %), medtem ko imajo prejemniki pljuč, srca in jeter nekoliko nižje tveganje (3–12 %), najnižje tveganje pa imajo prejemniki ledvic (1–2 %) (4). Povezave med PTLD in vrsto indukcijskega zdravljenja niso potrdili, menijo pa, da bi glede na rezultate raziskav pri prejemnikih ledvic na pojavnost PTLD lahko imela vpliv uporaba belatacepta, zaradi česar je kontraindiciran pri EBV seronegativnih PČO (3). Dejavniki tveganja za zgodnjo in kasno PTLD pri PČO so predstavljeni v Tabeli 1.

Tabela 1. Dejavniki tveganja za PTLD pri prejemnikih črvstih organov (3)

Zgodnje PTLD
1) Primarna EBV okužba
2) Poliklonalna protilimfocitna protitelesa
3) Mlajši bolniki (dojenčki, mlajši otroci)
Kasne PTLD
1) Trajanje imunosupresije
2) Vrsta presajenega organa
3) Starejši bolniki (velja za odrasle)

PTLD: postransplantacijske limfoproliferativne motnje

Klinična slika PTLD je heterogena in je odvisna od vrste PTLD in mesta bolezni. Pogosti so neznatni simptomi in znaki kot vročina, nočno potenje, utrujenost in izguba telesne teže. Prisotno je lahko povečanje bezgavk, hipertrofija nebnic, oslabele delovanje prizadetih organov in težave zaradi pritiska tumorske mase na okolišnje strukture (5). Več kot polovica primerov se pokaže z izvenlimfatično (ekstranodalno) prizadetostjo. V tem primeru je najpogostejša prizadetost GIT (20 – 30 %), presajenega organa (10 – 5 %) in OŽ (5 – 20 %) (3). Na PTLD moramo tako pomisliti tudi ob krvavitvi iz prebavil ali razjedah v prebavnem traktu, poslabšanju delovanja presadka v povezavi s pojavom tumorskih mas in fokalnih nevroloških izpadih (2, 3). Redko se lahko PTLD prezentira tudi kot hiperinflamatorno stanje z večorgansko odpovedjo (t.i. fulminantna PTLD) (6).

Tabela 2. Simptomi in znaki bolnikov s posttransplantacijskimi limfoproliferativnimi motnjami (3)

Simptomi	Znaki
– otečene bezgavke – hujšanje – vročina ali nočno potenje – bolečina v žrelu – utrujenost – kronično vnetje obnosnih votlin – slabost in bruhanje – bolečina v trebuhu – krvavitev iz prebavnega trakta – simptomi perforacije črevesja	– limfadenopatija – hepatosplenomegalija – podkožni vozliči – povečanje ali vnetje nebnic – znaki perforacije črevesja – fokalni nevrološki znaki – tumorske lezije

Diagnostični testi pri PTLD

Ne-EBV testi

V krvni sliki je lahko prisotna levkopenija in limfopenija, anemija (navadno normokromna normocitna, lahko hemolitična ali, zaradi krvavitve iz prebavnega trakta, mikrocitna) in/ali trombocitopenija. Glede na vrsto prizadetega organa so lahko prisotne elektrolitske spremembe, povečane vrednosti ledvičnih retentov in/ali spremenjenih testov za oceno delovanja jeter, serumske laktatne dehidrogenaze (LDH) in sečne kisline, kot del akutne faze vnetja so lahko povečane vrednosti serumskih imunoglobulinov. Ob sumu na PTLD se priporoča tudi odvzem krvi in tkiva za določanje morebitne sočasne okužbe s CMV. Od ostalih biomarkerjev so raziskovali še povednost IL-6, serumskih/plazemskih lahkih verig, sCD30, CXCL13 in genetskih dejavnikov bolnika – HLA tip in polimorfizem v citokinskih genih, kar pa je še področne nadaljnjih raziskav (3).

EBV testi

Serološki testi

Za oceno tveganja PTLD je potrebno pred presaditvijo določiti serološki status EBV pri darovalcu (D) in prejemniku (P). Zaradi prisotnih materinih protiteles je potrebna previdnost pri interpretaciji pozitivnih seroloških testov pri dojenčkih, prav tako pri interpretaciji pozitivnega izvida v primeru predhodne transfuzije krvnih produktov ali aplikacije intravenskih imunoglobulinov. Zaradi imunosupresije in posledično možnega zapoznelega ali odsotnega humoralnega odziva je lahko serologija na EBV za opredelitev primarne okužbe z EBV ali PTLD pri PČO nezanesljiva (3). Kar se tiče testov na posamezne EBV antigene, so v raziskavi pri otrocih ugotovili, da je v primeru primarne EBV okužbe z visokim virusnim bremenom (VB) EBV v krvi povečano tveganje za razvoj PTLD, povezano z odsotnostjo anti EA protiteles (7).

Določanje virusnega bremena EBV z verižno reakcijo s polimerazo

Glede na vlogo z EBV okuženih celic B pri razvoju PTLD domnevajo, da do povečanja EBV VB v krvi ali drugih telesnih tekočinah pride pred pojavom PTLD. Za določanje koncentracije EBV DNK (deoksiribonukleinska kislina; DNK) uporabljamo kvantitativni test PCR EBV, vendar pri testu in njegovi interpretaciji ostaja še veliko nejasnosti; od vprašanja optimalnega vzorca za določanje VB (polna kri, plazma, serum ali krvne celice), slabe medlaboratorijske primerljivosti, obdobja in pogostosti testiranja, do vprašanja diagnostičnega in kliničnega praga koncentracije EBV DNK v vzorcu (8).

Določanje VB v acelularnih vzorcih (plazma, serum) je v primerjavi z uporabo polne krvi ali limfocitov za zgodnjo detekcijo okužbe z EBV manj senzitivno, vendar za diagnozo PTLD bolj specifično (3). Za zmanjšanje medlaboratorijske variabilnosti je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) leta 2011 odobrila prvi mednarodni standard za kalibracijo velikega števila različnih komercialnih in nekomercialnih testov, ki bi omogočal laboratorijem, da ocenijo natančnost določanja EBV VB in umerijo različne komercialne teste, rezultate pa namesto v kopijah/mL poročajo v mednarodnih enotah (angl. *international units*, okr. IU/mL), kar pa se v klinični praksi zaenkrat redko uporablja. Tako je pomembnejša dinamika VB kot enkratno izmerjena vrednost (3).

Nekatere raziskave dodatno osvetljujejo problem določanja VB. EBV DNK-emija pri PČO je v raziskavah prisotna pri več kot 50 % preiskovancev (8), v eni izmed raziskav je bila prisotna celo pri več kot 70 % (9). Ugotavljali so, da je visoka, dalj časa trajajoča (t.i. kronična) DNK-emija (nad 5000 kopij/mL polne krvi) sicer povezana s primarno okužbo z EBV (D+/P-), ne pa s PTLD (10). V eni izmed raziskav, kjer so poleg DNK-emije merili tudi specifični T-celični EBV odziv, so zaključili, da predstavlja veliko EBV VB v kombinaciji z oslabeлим T-celičnim odzivom večje tveganje za razvoj PTLD (11).

Določanje prisotnosti EBV nukleinskih kislin ali proteinov v tkivu

Potrditve prisotnosti specifičnih EBV nukleinskih kislin v tkivu je ključna za postavitev diagnoze z EBV povezane PTLD. Najpogosteje se uporablja RNK (ribonukleinska kislina) *in situ* hibridizacija, usmerjena proti EBV kodirani nuklearni RNK (EBER), ki se izrazi v času latentne okužbe EBV. Z imunohistokemijo lahko prikažemo tudi prisotnost EBV latentih ali litičnih antigenov, kot so EBNA 1 in 2, LMP1 in BZLF1. Neposreden dokaz prisotnosti DNK v tkivu je manj poveden, saj mesto nahajanja EBV DNK v celicah ni razvidno in v primeru pozitivnega izvida ne moremo odločiti prisotnosti EBV DNK v slučajno prisotnih limfocitih (3).

Slikovna diagnostika PTLD

V večini centrov sprva opravijo računalniško tomografijo (CT) prsnega koša, abdominalna in medenice ter za opredelitev morebitne prizadetosti ustno-žrelnega predela tudi CT vratu. Za opredelitev sprememb v OŽ se zaradi možnosti natančnejše določitve lokacije sprememb priporoča uporaba magnetne resonance (MR). Za zmanjšanje obremenitve s sevanjem se pri otrocih lahko uporablja MR tudi za oceno ostalih predelov telesa z izjemo pljuč, kjer priporočajo CT z visoko ločljivostjo (angl. *high-resolution CT*, HRCT). Vedno pogosteje se za postavitev diagnoze, opredelitev stadija in oceno zdravljenja PTLD uporablja pozitronska emisijska tomografija v kombinaciji z računalniško tomografijo (PET CT), pri otrocih zaradi sevanja lahko tudi PET MR. Poleg naštetih preiskav so v primeru hujšanja ali prebavnih težav potrebne tudi endoskopske preiskave (3).

Histopatološki pregled tkiva in klasifikacija PTLD

Zlati standard za potrditev diagnoze PTLD predstavlja pregled tkiva s strani izkušenega patologa (3). Za histopatološko potrditev EBV-PTLD je potrebna izpolnitev vsaj dveh od naslednjih meril: 1) porušitev osnovne celične zgradbe z limfoproliferativnim procesom, 2) prisotnost oligoklonskih ali monoklonskih celičnih populacij, 3) dokaz okužbe z EBV v številnih celicah s pomočjo dokaza virusnih antigenov ali EBV kodirane RNK z *in situ* hibridizacijo (EBER-ISH). Samo dokaz EBV v krvi ne zadostuje za postavitev diagnoze EBV-PTLD (12).

Glede na zadnjo klasifikacijo SZO (13) se PTLD delijo v nedestruktivne oblike, polimorfne PTLD, monomorfne PTLD in PTLD klasičnega limfoma; nadalje jih delijo glede vrste IM, lahko dodatno v kombinaciji s povezanim virusom. Ponovitev PTLD je lahko prava ponovitev (ponovni tumor je morfološko in klonalno enak prvemu tumorju), PTLD v obliki bolj agresivnega tumorja, lahko pa gre tudi za pojav bolj agresivne vrste drugega sekundarnega tumorja (3).

Ostro omejene, boleče sluznično-kožne razjede, ki se lahko pojavijo v ustno-žrelnem področju, na koži ali v prebavnem traktu, so opisane pri starejših bolnikih (imunosenescenca) ali pri bolnikih na imunosupresivnem zdravljenju zaradi avtoimunskih bolezni, pa tudi pri PČO, in so dodane v 2017 klasifikacijo SZO (14). Prizadeti bolniki ponavadi ob tem nimajo prisotne tumorske mase, prizadetosti drugih mest, adenopatije ali zaznavne EBV DNK-emije. Histopatološki pregled prizadetega tkiva pokaže polimorfni infiltrat z atipičnimi B-celičnimi blasti s hkratnim izražanjem B-celičnih antigenov in CD30 in pogosto prisotnostjo celic, ki so morfološko podobne Hodgkin/Reed Sternberg celicam. Pri PČO se stanje izboljša ob zmanjšanju imunosupresije (IS) ali ob zdravljenju z rituksimabom (15).

Preprečevanje PTLD pri prejemnikih čvrstih organov

Za zmanjšanje zapletov, povezanih s primarno okužbo z EBV, se pri EBV seronegativnih kandidatih za presaditev čvrstih organov svetuje uporaba presadkov EBV -seronegativnega darovalca ter izogibanje indukcije z zdravili, ki povzročajo deplecijo limfocitov T. Pri PČO zaenkrat ni drugih priporočil za profilakso PTLD, so pa v analizah podatkov iz registrov in manjših raziskav ugotavljali manjšo pojavnost PTLD v primeru profilaktičnega zdravljenja CMV z protivirusnimi zdravili (ganciklovir ali valganciklovir) in/ali nespecifičnimi ali specifičnimi CMV imunoglobulini (8). Prav tako so v nedavno objavljeni metaanalizi z vključenimi 22 raziskavami in 13.498 bolniki ugotovili, da je protivirusna profilaksa povezana s pomembnim upadom EBV DNK-emije in upadom incidence PTLD pri PČO (16), še posebej pri otrocih, prejemnikih ledvice in srca in pri bolnikih z intenzivnim imunosupresivnim

zdravljenjem. Rezultati sicer niso skladni z rezultati metaanalize starejšega datuma (17) in rezultati nekaterih drugih raziskav (18, 19). Protivirusna zdravila so, glede na mehanizem delovanja, učinkovita le v primeru litične in ne latentne okužbe z EBV, smiselnost uporabe pri tej skupini bolnikov pa naj bi bila v zmanjšanju števila »na novo« okuženih celic B z limfoproliferativnim potencialom (8).

Cepivo

Cepivo za preprečevanje EBV okužbe in/ali krepitev imunosti proti EBV z namenom preprečevanja EBV bolezni z aktivno imunizacijo bi bilo zelo koristno (20). Doslej so se prizadevanja za razvoj EBV cepiva osredotočala na EBV gp350, ki vsebuje glavne nevtralizirajoče epitope. Klinično preskušanje faze II je zmanjšalo pojavnost infekcijske mononukleoze. Preskušanje faze I, v katerem so cepivo EBV gp350 prejeli EBV seronegativni otroci z ledvično odpovedjo, ki so čakali na presaditev, je pokazalo suboptimalne imunske odzive s hitrim upadom protiteles; vendar odmerki cepiva in adjuvansi verjetno nista bila optimalna (21). Potekajo raziskave z modificiranimi formulacijami cepiva gp350 (3).

Predbolezensko zdravljenje PTLD

Glede koristi spremljanja EBV DNK-emije je pri PČO največ podatkov pri bolnikih z velikim tveganjem za PTLD, kot so EBV seronegativni PČO, ki so prejeli organ seropozitivnega darovalca in vsi prejemniki presadka črevesja. Smernic za sledenje EBV DNK-emije ni na voljo, verjetno je pri tej skupini bolnikov smiselno spremljanje v največjem obdobju tveganja za EBV + PTLD, t.j. v prvem letu. Nekateri v tem obdobju priporočajo enkrat tedensko ali dvakrat mesečno spremljanje, v primeru večje imunosupresije zaradi zavrinitvenih epizod pa se priporoča spremljanje DNK-emije še po prvem letu po presaditvi. Pri D-/P- PČO, kjer do primarne okužbe privede izpostavitve okolju, je dovolj spremljanje EBV DNK-emije enkrat mesečno. Zaenkrat ni na voljo dovolj podatkov, da bi opredelili, kakšna je »pomembna« višina DNK-emija (t.i. prag DNK-emije) ob kateri je potrebno ukrepanje. Nekateri menijo, da je pri D+/P- potreben razmislek o zmanjšanju imunosupresije pri katerikoli vrednosti EBV DNK-emije, v kolikor je to možno. Poleg višine DNK-emije je pomembna tudi kinetika porasta (3).

Ukrepanje pri PČO z vztrajajočo DNK-emijo ali porastom DNK-emije ni določeno in je odvisno od več dejavnikov. Prvo ukrepanje naj bo zmanjšanje imunosupresije (IS). Zaenkrat ni dovolj podatkov za določitev protokola zmanjšanja IS ali podlage za priporočilo glede morebitne menjave kalcinevrinskih zaviralcev v mTOR zaviralce. Prav tako ni dovolj podatkov za priporočila glede uvedbe rituksimaba, ki se pri bolnikih po PČO za predbolezensko zdravljenje EBV PTLD uporablja redkeje kot pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC). Uvedba protivirusnega zdravljenja, kot edinega predbolezenskega zdravljenja, se ne priporoča (3).

Zdravljenje PTLD

Način zdravljenja PTLD je odvisen od vrste in razširjenosti PTLD. Zmanjšanje IS ostaja prvi ukrep zdravljenja PTLD. Razpon odziva na zmanjšanje IS je pri PČO glede na rezultate raziskav zelo širok (0 – 73 %), kar je verjetno odraz nestandardiziranega zmanjšanja IS in heterogenosti vključenih preiskovancev (3). V manjši raziskavi 67 odraslih PČO so ugotavljali pozitiven odziv na zmanjšanje IS pri 45 % PČO s 17 % stopnjo relapsa, ob čemer so beležili zavrnitev pri kar 32 % preiskovancev. S slabšim odzivom je bila povezana obsežnejša prizadetost z napredovano boleznijo in višja starost (22). Z dokazi podprtega protokola za zmanjšanje IS nimamo na voljo. V multicentrični raziskavi so najpogostejše v sklopu zmanj-

šanja IS za 30 do 50 % znižali odmerek kalcinevinskih zaviralcev in ukinili antiprolifera- tivna zdravila (azatioprin in mikofenolat mofetil). Poleg zmanjšanja IS v nekaterih centrih tako za zdravljenje aktivne bolezni, kot za vzdrževalno zdravljenje, menjajo kalcinevinske zaviralce v mTOR zaviralce, vendar za uporabo te strategije ni dovolj podatkov (23). Čeprav pri večini bolnikov zmanjšanje IS privede do kliničnega izboljšanja znotraj 2 do 4 tednov, pri stabilnih bolnikih za oceno uspešnosti zdravljenja z zmanjšanjem IS lahko počakamo 6 tednov (22).

V preteklosti so za zdravljenje zgodnje PTLD uporabljali protivirusna zdravila z ali brez IVIG. Glede na 10-krat večjo učinkovitost ganciklovirja v primerjavi z aciklovirjem in vi- tro, v primeru uporabe protivirusnega zdravljenja, svetujejo zdravljenje z ganciklovirjem. Čeprav gre v primeru PTLD večinoma za latentno okužbo, pri kateri protivirusna zdravila glede na mehanizem delovanja niso učinkovita, nekateri menijo, da je pri delu PČO s PTLD, predvsem v primeru prisotnosti IgM+ fenotipa protiteles, pomembna tudi litična okužba. Doprinos zdravljenja PTLD s protivirusnimi zdravili je vsekakor zelo vprašljiv in se sploh kot edini ukrep (brez zmanjšanja IS ali zdravljenja z rituksimabom) odsvetuje (3). Razisku- jejo učinkovitost kombinacije induktorjev litičnega cikla EBV, kot sta arginin butirat (24) ali inhibitor proteasoma bortezomib (25) z ganciklovirjem.

V primeru, da se stanje po zmanjšanju IS ne izboljša in v primeru napredovalih oblik PTLD, se priporoča zdravljenje CD20+ PTLD z rituksimabom, lahko v kombinaciji s kemoterapijo. Tovrstno zdravljenje je v domeni onkologov, natančneje je opisano v prispevku »Okužbe z Epstein-Barr virusom pri hemato-onkoloških bolnikih«. V primeru zamejene PTLD se pri- poroča tudi popolna ali delna kirurška odstranitev tumorja, lahko v kombinaciji z lokalnim ali sistemskim obsevanjem. Kar se tiče zdravljenja z EBV specifičnimi citotoksičnimi T celi- cami je pri PČO manj izkušenj kot pri bolnikih po alogeni PKMC. V raziskavi 33 bolnikov (2 po PKMC in 31 po PČO), ki se niso odzvali na zmanjšanje IS, rituksimab, kemoterapijo in/ ali obsevanje, so po zdravljenju z EBV specifičnimi citotoksičnimi celicami tretjega daroval- ca po 6 mesecih ugotavljali odziv pri 52 % preiskovancih (26). Rutinskega merjenja EBV VB za oceno zdravljenja PTLD ne priporočajo (nizka stopnja dokazov) (3).

Z EBV POVEZANI TUMORJI GLADKIH MIŠIČNIH VLAKEN

Z EBV povezani tumorji gladkih mišičnih vlaken so redke neoplazme pri bolnikih z IM. Kli- nična slika je neznčilna in povezana z mestom neoplazme. Pojavijo se lahko na nenavadnih mestih, tudi v predelu presajenega organa. V primeru prizadetosti več mest gre navadno za multifokalno prizadetost in ne za metastatsko bolezen. Ob pregledu tkiva je potrebno tudi barvanje na EBER. Diferencialna diagnoza vključuje Kaposijev sarkom in mikobakterijski psevdotumor vretenastih celic (3).

EBV IN OSREDNJE ŽIVČEVJE

Pri PČO lahko EBV povzroči tudi encefalitis, mielitis in encefalomyelitis, ki so, za razliko od PTLD, posledica razmnoževanja EBV v litičnem ciklu. Menijo, da je poškodba živčevja verjetneje odraz infiltracije okuženih limfocitov B v OŽ in posledičnega imunskega odziva v tkivu (imunopatogenetski mehanizem), kot pa posledica neposredne okužbe živčnih celic. Klinična prezentacija EBV encefalitisa, mielitisa in encefalomyelitisa je podobna drugim virusnim okužbam OŽ; EBV okužba OŽ lahko povzroči tudi akutni diseminirani encefalo- myelitis ali vaskulitis. V likvorju je prisotna limfocitna pleocitoza s povišanimi proteini in normalno glukozo. Diagnozo potrdimo s pozitivnim PCR na EBV iz likvorja, v pomoč nam je lahko tudi serologija na EBV v krvi (1). Pri interpretaciji izvida PCR na EBV v likvorju se moramo zavedati, da je pozitiven PCR na EBV v nekaterih primerih lahko le odraz reakti-

vacije EBV virusa (27), redko pa je lahko tudi lažno negativen (28). Kar se tiče slikovne diagnostike, je MR s kontrastom lahko popolnoma normalen, lahko pa so prisotne multifokalne hiperintenzivne spremembe na T2 sekvencah, difuzna restrikcija difuzije in obarvanje mening ali možganskih živcev s kontrastom. EBV encefalitis se lahko na MR glave pri PČO prezentira tudi kot tumorju podobna lezija. Pri sumu na EBV mielitisa je preiskava izbora MR celotne hrbtenjače s kontrastom, kjer so lahko vidne obsežne longitudinalne lezije z ali brez obarvanja s kontrastom (1). V primeru infiltrativnih ali tumorskih sprememb na slikovni diagnostiki OŽ je za razlikovanje od PTLTD potrebna dodatna diagnostika. V sklopu zdravljenja je najpomembnejše zmanjšanje IS in ponovna vzpostavitev T celične imunosti. Čeprav ni dobrih dokazov o učinkovitosti, se uporaba protivirusnih zdravil (ganciclovir ali valganciclovir) priporoča. Pri PČO je bilo uspešno zdravljenje s kombinacijo ganciklovirja, lahko v kombinaciji z intravenskimi imunoglobulini, večinoma ob hkratnem znižanju IS (29). Trajanje zdravljenja ni določeno. Za zdravljenje z glukokortikoidi ni priporočil, odločitev naj bo individualna (1).

ZAKLJUČEK

Kljub napredku v razumevanju patogeneze EBV okužb pri PČO ostajajo številna odprta vprašanja, zlasti glede optimalnega spremljanja EBV DNK-emije, pragov za ukrepanje in preventivnih strategij. Nadaljnje raziskave, vključno z razvojem učinkovitega cepiva proti EBV, bi lahko pomembno prispevale k zmanjšanju bremena teh zapletov in izboljšanju dolgoročnega izida bolnikov po presaditvi čvrstih organov.

Literatura

1. Ridha M, Jones DG, Lerner DP, Vytopil M, Voetsch B, Burns JD, et al. The spectrum of Epstein-Barr virus infections of the central nervous system after organ transplantation. *Virol J.* 2021; 18: 162.
2. Atamna A, Yahav D, Hirzel C. Prevention of Oncogenic Gammaherpesvirinae (EBV and HHV8) Associated Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Transpl Int.* 2023; 36: 11856.
3. Allen UD, Preiksaitis JK, on behalf of the AST Infectious Diseases. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33(9): e13652.
4. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004; 4: 222-230
5. Rubinstein J, Toner K, Gross T, Wistinghausen B. Diagnosis and management of post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ transplantation in children, adolescents, and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2023; 36(1): 101446.
6. Gouya G, Hartmann G, Faè P, Tauber M, Holzmüller H, Benzer W, et al. A case of fulminant post-transplant lymphoproliferative disorder and septicemia. *Clin Transplant.* 2006; 20(2): 261-4.
7. Carpentier L, Tapiero B, Alvarez F, Viau C, Alfieri C. Epstein-Barr virus (EBV) early-antigen serologic testing in conjunction with peripheral blood EBV DNA load as a marker for risk of posttransplantation lymphoproliferative disease. *J Infect Dis.* 2003; 188: 1853-64.
8. San-Juan R, Comoli P, Caillard S, Moulin B, Hirsch HH, Meylan P; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (7): 109-18.
9. San-Juan R, Manuel O, Hirsch HH, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Comoli P, et al. Current preventive strategies and management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplantation in Europe. Results of the ESGICH Questionnaire-based Cross-sectional Survey. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21 (6): 604.
10. Gotoh K, Ito Y, Ohta R, Iwata S, Nishiyama Y, Nakamura T, et al. Immunologic and virologic analyses in pediatric liver transplant recipients with chronic high Epstein-Barr virus loads. *J Infect Dis.* 2010; 15: 461-9.
11. Smets F, Latinne D, Bazin H, Reding R, Otte JB, Buts JP, et al. Ratio between Epstein-Barr viral load and anti-Epstein-Barr virus specific T-cell response as a predictive marker of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation.* 2002; 73: 1603-10.
12. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica.* 2016; 101: 803-11.
13. Swerdlow SH, Webber SA, Ferry JA- Post-transplant Lymphoproliferative disorders. In: S Swerdlow, E Campo, NL Harris, ES Jaffe, SA Pileri, H Stein, J Thiele, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised)*. 4th ed. Lyon: AACR; 2017: 453-64.

-
14. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–87.
 15. Hart M, Thakral B, Yohe S, Balfour HH, Singh C, Spears M, et al. EBV-positive mucocutaneous ulcer in organ transplant recipients: a localized indolent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38: 1522–9.
 16. Moghadamnia M, Delroba K, Heidari S, Rezaie Z, Dashti-Khavidaki S. *Virology Journal*. 2025; 22: 11.
 17. Al Dabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, Humar A, Rotstein S, Husain S. The role of antiviral prophylaxis for the prevention of Epstein-Barr Virus-associated posttransplant lymphoproliferative disease in solid organ transplant recipients: a systematic review. *Am J Transplant*. 2017; 17: 770–81.
 18. Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Fickenscher H, Döhler B. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2007; 8: 212–8.
 19. Green M, Kaufmann M, Wilson J, Reyes J. Comparison of intravenous ganciclovir followed by oral acyclovir with intravenous ganciclovir alone for prevention of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus disease after liver transplantation in children. *Clin Infect Dis*. 1997; 25: 1344–9.
 20. Allen UD. Epstein-Barr virus vaccination of transplant candidates: light at the end of the tunnel? *Transplantation*. 2009; 88(8): 976–7.
 21. Cohen J. Vaccine development of Epstein-Barr virus. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1045: 477–93.
 22. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiladis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2011; 11: 336–47.
 23. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or R-CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial. *Jour Clin Oncol*. 2017; 35(5): 536–43.
 24. Perrine SP, Hermine O, Small T, Suarez F, O'Reilly R, Boulad F, et al. A phase 1/2 trial of arginine butyrate and ganciclovir in patients with Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancies. *Blood*. 2007; 109: 2571–8.
 25. Reid E. Bortezomib-induced Epstein-Barr virus and Kaposi sarcoma herpesvirus lytic gene expression: oncolytic strategies. *Curr Opin Oncol*. 2011; 23: 482–7.
 26. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, Higgins CD, Urquhart G, Wingate P, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood*. 2007; 110: 1123–31.
 27. Weinberg A, Bloch KC, Li S, Tang YW, Palmer M, Tyler KL. Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus. *J Infect Dis*. 2005; 191(2): 234–7.
 28. Caldas C, Bernicker E, Nogare AD, Luby JP. Case report: transverse myelitis associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Med Sci*. 1994; 307(1): 45–8.
 29. Lau JSY, Low ZM, Abbott I, Shochet L, Kanelis J, Kitching AR, et al. Epstein-Barr virus encephalitis in solid organ transplantation. *New Microbiol*. 2017;40(3): 212–7.

OKUŽBE S HERPESVIRUSI HSV-1 IN HSV-2, VZV, HHV-6, HHV-7 IN HHV-8

Barbara Stalowsky Poglajen¹

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

POVZETEK

Herpesvirusi so razširjeni povzročitelji okužb, za katere je značilna sposobnost doživljenjske latence in ponovne reaktivacije. Pri imunsko zdravih osebah okužbe z njimi večinoma potekajo blago. Pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom pa lahko potekajo težje, s prizadetostjo osrednjega živčevja in drugih organov. Nekateri herpesvirusi so tudi onkogeni. V prispevku so predstavljene okužbe, ki jih povzročajo herpesvirusi HSV-1, HSV-2, VZV, HHV-6, HHV-7 in HHV-8 in posebnosti okužb s temi virusi pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom.

Ključne besede: herpesvirusi, imunsko oslabei bolniki

ABSTRACT

Herpesviruses are widespread infectious agents characterized by their ability to establish lifelong latency and undergo reactivation. In immunocompetent individuals, infections are usually mild, whereas in persons with weakened immune systems they may present with more severe disease, including involvement of the central nervous system and other organs. Some herpesviruses are also oncogenic. This article presents infections caused by herpesviruses HSV-1, HSV-2, VZV, HHV-6, HHV-7, and HHV-8, as well as the specific features of these infections in immunocompromised individuals.

Key words: herpeviruses, immunocompromised

UVOD

V družino herpesvirusov uvrščamo osem virusov, ki povzročajo okužbe pri ljudeh. Po primarni okužbi ostanejo v človeku doživljenjsko, večinoma v latentni obliki, lahko pa se ponovno reaktivirajo, posebno pri osebah z imunsko motnjo (IM). V nadaljevanju prispevka so predstavljene okužbe, ki jih pri odraslih bolnikih povzročajo virus herpesa simpleksa 1 (HSV-1), herpesa simpleksa 2 (HSV-2), virus varičele-zostra (VZV) in humani herpesvirusi 6, 7 in 8 (HHV-6, HHV-7 in HHV-8). Okužbe z virusom Epstein-Barr in virusom citomegalije so predstavljene v ločenih prispevkih.

OKUŽBE S HSV-1 IN HSV-2

Virusa HSV-1 IN HSV-2 uvrščamo v poddružino alfa herpesvirusov. Po primarni okužbi ostaneta v gostitelju doživljenjsko v ganglijih senzoričnih živcev. HSV-1 povzroča predvsem okužbe v orofaringealnem predelu, HSV-2 pa v anogenitalnem predelu (1). Pri Svetovni zdravstveni organizaciji ocenjujejo, da naj bi bilo leta 2020 na svetu s HSV-1 okuženih približno 3,8 milijarde ljudi, starih do 49 let, s HSV-2 pa 520 milijonov ljudi, starih 15 do 49 let (2). Virus se prenaša preko kužnih izločkov. HSV-1 se največkrat prenaša s slino, z njim se večina okuži že v otroštvu. HSV-2 se prenaša spolno. Po podatkih iz ZDA in Evrope pa je HSV-1 čedalje pogostejši povzročitelj tudi anogenitalnega herpesa, kar raziskovalci pripisu-

jejo nižji prekuženosti s HSV-1 v otroštvu in različnim spolnim navadam. Tudi HSV-2 lahko povzroča okužbo orofaringealnega področja, vendar so ti primeri redkejši (1).

Ob primarni okužbi tako HSV-1 kot HSV-2 najprej na mestu okužbe vstopata v celice epidermisa in dermisa, v katerih se razmnožujeta. Po razpadu okuženih celic virusi vstopajo v sosednje celice in v končiče senzoričnih in avtonomnih živcev, po katerih potujejo retrogradno do ganglijev, kjer okužba vztraja vseživljenjsko. HSV-1 največkrat ostane v latentni obliki v trigeminalnem gangliju, HSV-2 pa v ganglijih zadnjih korenin hrbtenjače v sakralnem predelu (3).

Klinična slika

Primarna okužba s HSV-1 lahko poteka kot gingivostomatitis ali faringitis s pridruženimi splošnimi simptomi in znaki, kot so vročina, slabo počutje, neješčnost in povečane regionalne bezgavke. Pogosto pa poteka blago ali povsem asimptomatsko. Reaktivacija virusa se klinično največkrat kaže kot labialni herpes, pri katerem se pojavijo značilne vezikularne spremembe na ustnicah, praviloma na kožno-sluzničnem stiku. Značilne herpetične vezikule se lahko razvijejo tudi drugje v ustih, po koži obraza ali na nosni sluznici (1, 3).

Genitalni herpes ob primarni okužbi praviloma poteka simptomatsko z nastankom vezikul v anogenitalnem predelu ali po zgornjem delu stegen. Izpuščaj pogosto spremljajo vročina, slabo počutje, glavobol, bolečine v mišicah, dizurične težave in povečane ingvinalne bezgavke. Tudi pri genitalnem herpesu reaktivacije potekajo v blažji obliki, pogostejše so pri okužbi z virusom HSV-2 kot s HSV-1 (1).

Reaktivacija in izločanje virusa preko kože ali sluznic lahko pri okužbi s HSV-1 in HSV-2 poteka tudi povsem asimptomatsko, kar prispeva k prenosu in širjenju okužbe (1).

Okužba osrednjega živčevja

Okužba osrednjega živčevja (OŽ) z virusoma HSV se lahko razvije v sklopu primarne okužbe, pri odraslih pa je pogosto posledica reaktivacije virusa. Ob tem bolniki največkrat nimajo značilnega izpuščaja na obrazu ali anogenitalno (1).

Herpetični encefalitis, povzročen s HSV-1, tudi pri imunsko zdravih osebah pogosto poteka v hudi obliki in z veliko smrtnostjo, kljub ustreznemu protivirusnemu zdravljenju. Pri nezdravljenih bolnikih pa smrtnost dosega 70 % do 75 % (1, 4). Pri prebolevalnikih okužba pogosto pušča trajne nevrološke posledice. Bolniki zbolijo akutno z vročino, motnjo zavesti in žariščnimi nevrološkimi simptomi in znaki. Praviloma je prizadet temporalni možganski režanj, kar lahko pokažejo tudi slikovne preiskave (CT, MR). Za ugoden izid bolezni je ključno čimprejšnje protivirusno zdravljenje (4).

HSV-2 lahko povzroča meningitis, ki se kaže z glavobolom, slabostjo, bruhanjem in vročino. Praviloma poteka v blažji obliki, brez nevroloških posledic pri prebolevalnikih, se pa lahko pri nekaterih bolnikih ponavlja (Mollaretov meningitis) (1, 3).

Okužba oči

Okužba je največkrat posledica neposrednega prenosa virusa na očesno veznico z rokami. Herpetični keratitis najpogostejše povzroča HSV-1. Kaže se z bolečino, fotofobijo, solzenjem in motnjami vida. Okužba se pogosto ponavlja in lahko povzroči brazgotinjenje roženice s posledično izgubo vida (1).

Okužba s HSV-1 in HSV-2 pri bolnikih z imunsko motnjo

Pri bolnikih z IM so reaktivacije HSV pogostejše, pogostejše potekajo težje, z obsežnejšo prizadetostjo kože in sluznic. Redko, predvsem pri bolnikih s hudo IM, se lahko razvije tudi

okužba posameznih organov (ezofagitis, pnevmonitis, hepatitis) ali diseminirana okužba z viremijo in prizadetostjo več organov hkrati (3, 5).

Herpetični ezofagitis se lahko razvije z napredovanjem orofaringealne okužbe, lahko pa je prizadet le požiralnik ob reaktivaciji in širjenju virusa po vagusnem živcu. V takšnih primerih je najpogostejše prizadet distalni del požiralnika, pri hudo imunsko oslabilih bolnikih pa je lahko prizadet tudi celoten požiralnik. Klinično se herpetični ezofagitis kaže z disfagijo, odinofagijo, bolečinami za prsnico in izgubo telesne teže. Endoskopsko so navadno vidne razjede, ki so lahko pokrite z belkastimi psevdomembranami. Sam videz razjed ni dovolj značilen za postavitev diagnoze, saj lahko podobne razjede vidimo tudi pri okužbi s kandidami in pri razjedah, nastalih zaradi fizikalnih vzrokov (npr. po obsevanju) (3).

Herpetični pnevmonitis se lahko razvije z napredovanjem okužbe iz zgornjih dihal v pljuča ali s hematogenim razsojem. Klinični simptomi in znaki niso specifični (težka sapa, suh kašelj, vročina) prav tako ne izvidi slikovnih preiskav (žariščni ali difuzni infiltrati). Okužba lahko napreduje v dihalno odpoved s sliko ARDS. Smrtnost herpetičnega pnevmonitisa je ocenjena na okoli 20 %, ključno je čimprejše protivirusno zdravljenje. Poleg oseb s hudo IM lahko prizadene tudi kritično bolne, ki potrebujejo mehansko ventilacijo (3).

Hepatitis, povzročen s HSV, je zelo redek. Razvije se lahko pri osebah s hudo oslabljenim imunskim sistemom in nosečnicah v tretjem trimestru nosečnosti. Poteka z vročino, povišanimi jetrnimi encimi, predvsem povišanimi transaminazami, levkopenijo, trombocitopenijo in motnjami hemostaze. Ker je herpetični hepatitis zelo redek, je pogosto diagnosticiran pozno in ima visoko smrtnost (nezdravljen do 90 %) (3).

Herpetični encefalitis prizadene tako osebe z IM kot imunsko zdrave osebe. Večje tveganje zanj so opažali pri onkoloških bolnikih, ki so potrebovali obsevanje možganov (3). V primerjavi z imunsko zdravimi bolniki pa so pri bolnikih z IM opažali več atipičnih potekov herpetičnega encefalitisa z odsotnostjo prodromalnih znakov (glavobol, slabo počutje) in manj žariščnih nevroloških simptomov in znakov. V klinični sliki so bili pogosti krči, motnje zavesti (kvalitativne in kvantitativne) in vročina. Slikovne preiskave (CT, MR) so pogostejše pokazale prizadetost tudi drugih predelov možganov poleg temporalnih lobusov. V likvorju so pogostejše opažali normalno koncentracijo levkocitov, kljub temu da so nato z mikrobiološko preiskavo potrdili okužbo s HSV-1 (4).

Diagnoza

Diagnozo labialnega in genitalnega herpesa lahko postavimo klinično. V primeru nejasne klinične slike odvezamo bris vezikule ali razjede, v katerem nato z molekularno metodo (PCR) dokažemo prisotnost virusne DNA. S PCR lahko ločimo okužbo s HSV-1 in HSV-2. Tudi pri sumu na okužbo drugih organov okužbo potrdimo z dokazom virusne DNA s PCR metodo v ustrezni kužnini (npr. v likvorju, brisu veznice roženice ali v vzorcu prekatne vodke in v krvi pri sumu na diseminirano okužbo). Pri sumu na herpetični ezofagitis ali herpetični pnevmonitis pa moramo virus dokazati v vzorcih tkiva z imunohistokemičnimi metodami. Zgolj dokaz virusne DNA v aspiratu traheje ali vzorcu bronhoalveolarnega izpirka (BAL) ni dovolj zaradi možne kontaminacije vzorca med odvzemom (glej tudi prispevek "Interpretacija izvida HSV, CMV in EBV iz BAL in drugih telesnih tekočin pri bolnikih z imunsko motnjo/kritično bolnih") (3).

Zdravljenje

Aciklovir ostaja najprimernejše zdravilo za zdravljenje okužb, povzročenih s HSV. Je nukleozidni analog gvanina, ki je v uporabi že od leta 1982. Po vstopu v okuženo celico ga najprej

fosforilira virusni encim timidinska kinaza, nato pa še celične kinaze. Aktivna oblika zdravila (trifosfat) nato vstopa v jedro celice, kjer se veže na encim DNA polimerazo in prekine sintezo virusne DNA. Aciklovir tako deluje le v celicah, okuženih z virusom HSV (6). Okužbe kože in sluznic lahko zdravimo peroralno (1,3,5). Poleg aciklovirja za peroralno zdravljenje pogosto uporabljamo valaciklovir, predzdravilo aciklovirja, ki se v telesu pretvori v aciklovir in valin. Ima boljše biološko razpoložljivost in daljši razpolovni čas, kar omogoča lažje odmerjanje zdravila (6). Težje okužbe s HSV, okužbe OŽ in drugih organov ter okužbe pri hudo imunsko oslabilih pa zdravimo z aciklovirjem intravenozno. Odrasle bolnike zdravimo z odmerkom 10 mg/kg telesne teže/8 ur i.v. Pri bolnikih z okrnjenim ledvičnim delovanjem moramo odmerek zdravila prilagoditi (1, 3, 5). Znani so tudi primeri odpornosti HSV proti aciklovirju. Ti so pojavljajo predvsem pri osebah z IM, pri imusko zdravih osebah so opisani le redko. Predpostavljajo, da ima pri razvoju odpornosti vlogo zmanjšana supresija razmnoževanja virusa pri osebah z IM (3,5). Odpornost proti aciklovirju je največkrat posledica mutacije v genu UL23, ki nosi zapis za timidinsko kinazo, kar prepreči začetno fosforilacijo aciklovirja. Redkejši so primeri mutacije v genu UL30, ki nosi zapis za DNA polimerazo. Ob kliničnem sumu na okužbo z odpornim sevom lahko prisotnost omenjenih mutacij potrdimo z molekularnimi metodami (sekvenčna analiza virusne DNA) (5,7).

Za zdravljenje proti aciklovirju odpornih okužb uporabljamo foskarnet. Je pirofosfatni analog, ki ne potrebuje fosforilacije in se veže direktno na DNA polimerazo (6). Zdravilo je le v intravenozni obliki in je nefrotoksično. Med njegovo uporabo je bolnike potrebno hidrirati, spremljati ledvično delovanje in elektrolite. Opisani so tudi primeri odpornosti proti foskarnetu zaradi mutacij v genu za DNA polimerazo (UL30) (5).

Na HSV učinkuje tudi cidofovir, nukleotidni analog, ki deluje podobno kot aciklovir, le da ne potrebuje začetne fosforilacije z virusno timidinsko kinazo in ostaja učinkovit tudi ob mutacijah v genu UL23. Zaradi nefrotoksičnosti se njegova uporaba svetuje le v primeru odpovedi tako aciklovirja kot foskarneta (5,6).

Primeri mutacij v genu UL30 so pri HSV zaenkrat redki, vendar lahko ti sevi postanejo odporni tudi proti foskarnetu. Za takšne primere razvijajo novejša zdravila, ki delujejo preko inhibicije encimskega kompleksa helikaza primaza, ki sodeluje pri virusnem razmnoževanju. Prvo zdravilo iz te skupine je amenamevir, ki je trenutno dostopen na Japonskem, kjer so njegovo uporabo odobrili za zdravljenje herpesa zostra in ponovitev okužb s HSV. Drugo zdravilo je pritelivir, s katerim so ravno zaključili tretjo fazo kliničnih raziskav. Rezultati naj bi bili vzpodbudni, točnih podatkov pa še nimamo na voljo. Zdravilo naj bi bilo sicer namenjeno zdravljenju okužb, povzročenih z odpornimi sevi HSV pri osebah z imunsko motnjo. Več zdravil, ki delujejo preko inhibicije kompleksa helikaza primaza, je trenutno še v različnih fazah testiranja, njihove rezultate še pričakujemo (1).

Preprečevanje

Preprečevanje primarne okužbe je zaradi načina prenosa virusa in razširjenosti okužbe v populaciji težavno. Cepiva proti HSV nimamo na voljo. Pri bolnikih s pogostimi ponovitvami in pri osebah z IM, pri katerih pričakujemo pogostejše reaktivacije, se lahko odločimo za zaščito s protivirusnimi zdravili. V ta namen uporabljamo aciklovir v odmerku 400 do 800 mg/12 ur ali valaciklovir v odmerku 500 mg/12 ur *per os*. Zaščita z aciklovirjem ali valaciklovirjem se priporoča bolnikom z znano okužbo s HSV (t.j. seropozitivne osebe):

- z akutno levkemijo v obdobju indukcijskega zdravljenja in
- po alogenski presaditvi krvotvorni matičnih celic (PKMC) do enega leta. V primeru bolezni presadka proti gostitelju (GVHD) in potrebe po dolgotrajnejšem imunosupresornem zdravljenju se priporoča podaljšanje protivirusne zaščite (8, 9, 10).

Pri bolnikih po presaditvi čvrstih organov (PČO) so ugotavljali največje tveganje za reaktivacijo HSV v prvem mesecu po presaditvi in v primeru povišane imunosupresije zaradi zavrnitve presajenega organa. Zaščita z aciklovirjem ali valaciclovirjem se priporoča tistim bolnikom po PČO, ki ne prejemajo zaščite proti CMV z ganciklovirjem ali valganciklovirjem, ki prav tako učinkujeta proti HSV. Bolniki, ki so vodeni s predbolezenskim pristopom ali za zaščito pred reaktivacijo CMV prejemajo letermovir, niso ustrezno zaščiteni proti reaktivaciji HSV in potrebujejo dodatno zaščito z aciklovirjem ali valaciclovirjem. Zaščito naj bi prejemali vsaj mesec dni (5), nekateri svetujejo daljšo zaščito, in sicer 3 do 6 mesecev po PČO (10). Svetujejo tudi razmislek o ponovni uvedbi zaščite v primeru zavrnitvene reakcije in potrebe po večji imunosupresiji (5).

Pri osebah z IM, ki so zaradi pogostih ponovitev HSV večkrat potrebovale protivirusno zdravljenje z aciklovirjem ali valaciclovirjem, so pogosteje ugotavljali razvoj odpornih sevov HSV. V takšnih primerih se tudi priporoča uvedba aciklovirja ali valaciclovirja v zaščitnem odmerku. Pri bolnikih na zaščiti namreč razvoja odpornih sevov niso opazili (5).

OKUŽUBA Z VZV

Virus VZV uvrščamo v poddružino alfa herpesvirusov, skupaj z virusoma HSV-1 in HSV-2. Prenaša se aerogeno, kapljično in z neposrednim stikom s kužnimi izločki, z izločki zgornjih dihal in ob stiku s prizadeto kožo. Ob primarni okužbi virus vstopi v sluznico zgornjih dihal, kjer se prične razmnoževati. Od tam se razširi v področne bezgavke, kjer se razmnožuje dalje in nato povzroči viremijo, v sklopu katere se razširi v kožo vsega telesa in sluznico ust in zgornjih dihal in tudi drugih sluznic. Tam povzroči nastanek značilnih vezikul, sočasno pa vstopa tudi v živčne končiče senzornih živcev, po katerih potuje retrogradno do ganglijev, podobno kot virusa HSV (11). Po preboleli okužbi ostane virus VZV v latentni obliki v senzoričnih ganglijih zadnjih korenin hrbtenjače in možganskih živcev (3, 11).

Klinična slika

Virus VZV ob primarni okužbi povzroča norice. Inkubacijska doba navadno traja 10 do 21 dni, pri osebah z IM lahko tudi dlje. Sprva se razvije vročina, ki ji po dnevu ali dveh sledi značilen izpuščaj. Na koži trupa se pojavijo sprva rdečkaste makule in papule, ki se hitro razvijejo v vezikule. Te počijo, plitve razjedice pokrijejo kruste, ki se praviloma zacelijo brez brazgotin. Izpuščaj se s trupa razširi po vsem telesu, tudi na lasišče, lahko tudi na sluznice. Traja približno 7 dni in poteka v zagonih, tako da lahko na koži obolele osebe vidimo eflorescence v različnih fazah razvoja (od makul oz. papul do krust) – polimorfni izpuščaj (3, 11).

Norice večinoma prebolimo že v otroštvu. Potekajo lahko tudi povsem blago, z le nekaj izpuščaji, ki jih starši včasih tudi ne opazijo. Pri odraslih pa lahko potekajo težje, še posebno pri osebah z IM. Poleg obsežne prizadetosti kože in sluznic so lahko prizadeti tudi drugi organi, predvsem OŽ, pljuča in jetra (3).

Reaktivacija VZV poteka kot herpes zoster (HZ). Pogosto prizadene starejše in osebe z IM. Tveganje za razvoj HZ pomembno naraste pri osebah, starejših od 50 let in se z leti veča. Med osebami z IM so največje tveganje za HZ ugotavljali pri osebah po PČO, predvsem s presajenim srcem ali pljuči, in pri osebah po PKMC (12, 13).

Ob reaktivaciji se virus VZV razmnožuje v ganglijskih celicah in se nato po pripadajočem senzoričnem živcu razširi v kožo, ki jo le-ta oživčuje (dermatom). Ob tem povzroči vnetje živca (akutni nevritis). V klinični sliki se tako najprej razvije bolečina v področju dermatoma, dva do tri dni kasneje na prizadeti koži nastane vezikularen izpuščaj kot pri noricah. Bolečina v prizadetem dermatomu traja 2 do 4 tedne, lahko tudi dlje. Kadar bolečina vztraja dlje

kot 3 mesece po prebolelem HZ, govorimo o postherpetični nevralgiji (PNH) (11). PHN je najpogostejši zaplet HZ in po različnih raziskavah prizadene od 25 % do 50 % prebolevnikov, starejših od 50 let (3).

HZ se najpogosteje pojavi na trupu, redkeje se virus VZV reaktivira iz ganglijev možganskih živcev. Ob reaktivaciji v poteku prve veje trigeminalnega živca se razvije herpes zoster oftalmicus. Tipičen izpuščaj se pojavi na polovici čela in na vekah, prizadeto pa je lahko tudi oko (konjunktivitis, keratitis, anteriorni uveitis itd.). Vsi bolniki z oftalmičnim HZ potrebujejo obravnavo tudi s strani oftalmologa! Pri prizadetosti druge veje trigeminalnega živca lahko nastanejo značilne lezije samo v ustih na sluznici in na ustnem nebu. Pri reaktivaciji VZV iz genikulatnega ganglija in prizadetosti obraznega živca pa se razvije sindrom Ramsay Hunt. Zanj je značilna okvara obraznega živca (prizadetost mišic čela, očesa in ustnega kota na isti strani: bolnik ne more nagubati čela, zapreti očesa, se nasmehniti), otalgija in pojav vezikul na uhlju in v sluhovodu. Ob sočasni prizadetosti vestibulokohlearnega živca se pojavijo še vrtoglavica, tinitus in motnje sluha. HZ lahko spremlja tudi prizadetost OŽ (meningitis, encefalitis, transversni mielitis itd.) (3). Zaradi vaskulitisa cerebralnih arterij imajo bolniki po prebolelem HZ, predvsem HZ v področju glave in vratu, večje tveganje za cerebrovaskularni insult (11).

Osebe z IM imajo večje tveganje za reaktivacijo VZV in razvoj HZ. Pri njih HZ praviloma traja dlje, eflorescence lahko postanejo hemoragične, večje je tveganje za razvoj razširjene oz. diseminirane oblike HZ. O diseminiranem HZ govorimo, kadar najdemo več kot 20 eflorescenc zunaj primarno prizadetega dermatoma oz. so prizadeti vsaj trije dermatomi, lahko pa so spremembe prisotne po vsem telesu, podobno kot pri noricah. Prizadeti so lahko tudi drugi organi, predvsem OŽ (encefalitis, meningoencefalitis, mielitis) pljuča (pnevmonitis) in jetra (hepatitis) (3, 11, 14).

Diagnoza

Kadar norice ali HZ potekajo z značilno klinično sliko, le-ta zadostuje za postavitev diagnoze. Pri neznatni klinični sliki okužbo potrdimo z dokazom virusne DNA z molekularno preiskavo (PCR). Za preiskavo odvezamemo bris vsebine vezikule ali bris razjede na sluznici. Z metodo PCR si pomagamo tudi pri dokazovanju okužbe drugih organov. Glede na klinično sliko odvezamemo ustrezno kužnino (npr.: likvor, aspirat traheje, BAL, bris očesne veznice, bris roženice, vzorec prekatne vodke...) (3).

Na voljo imamo tudi serološke metode, ki pa jih uporabljamo predvsem za testiranje pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja, npr. pred PČO. Po nekaterih raziskavah približno 2 % do 3 % odraslih kandidatov za (PČO) nima protiteles proti VZV. Te osebe so kandidati za cepljenje proti VZV pred transplantacijo, v kolikor je to časovno izvedljivo (14).

Zdravljenje

Norice in HZ zdravimo s protivirusnimi zdravili pri bolnikih s tveganjem za težji potek bolezni in zaplete.

Norice lahko tudi pri imunsko zdravih odraslih potekajo težje, zato protivirusno zdravljenje uvedemo vsem, ki so stari 12 let ali več. Norice pri osebah z IM zdravimo vedno, ne glede na starost.

HZ zdravimo pri bolnikih, ki:

- so stari 50 let ali več,
- imajo zmerno do hudo bolečino v predelu prizadetega dermatoma,
- prebolevajo herpes zoster oftalmicus ali sindrom Ramsay Hunt,

- bolnike z IM,
- imajo diseminiran HZ ali prizadeto OŽ in/ali druge organe (15).

Najprimernejše protivirusno zdravilo je aciklovir. Za peroralno zdravljenje pogosto uporabljamo tudi valaciclovir zaradi boljše biološke razpoložljivosti in daljšega razpolovnega časa. Norice pri imunsko zdravih odraslih zdravimo z aciklovirjem v odmerku 800 mg 5 x dnevno p.o. skupno 7 dni ali valaciclovirjem v odmerku 1000 mg/8 ur p.o. prav tako 7 dni. Norice, ki potekajo težje, s prizadetostjo pljuč ali OŽ, in norice pri osebah z IM zdravimo intravenozno z aciklovirjem v odmerku 10 mg/kg telesne teže/8 ur i.v. Z zdravljenjem moramo pričeti čim prej, že ob sumu na norice, da preprečimo razsoj in prizadetost notranjih organov (10, 14).

HZ s prizadetostjo enega dermatoma na trupu ali okončinah zdravimo z aciklovirjem ali valaciclovirjem *per os*, tudi pri osebah z IM (10, 14). Predpišemo aciklovir v odmerku 800 mg 5 x dnevno za 7 dni ali valaciclovir v odmerku 1000 mg/8 ur prav tako za 7 dni. Pri osebah z IM lahko v primeru počasnejšega celjenja zdravljenje podaljšamo na 10 dni. Osebe z IM je potrebno med peroralnim zdravljenjem spremljati. V primeru širjenja eflorescenc kljub zdravljenju, moramo preiti na intravenozno zdravljenje z aciklovirjem. Intravenozno zdravimo tudi bolnike z diseminiranim HZ, herpes zoster oftalmicus, sindromom Ramsay Hunt ter okužbami OŽ in drugih organov. Predpišemo aciklovir v odmerku 10 mg/kg telesne teže/8 ur i.v. Zdravimo vsaj 7 dni, v primeru diseminiranega HZ, prizadetosti OŽ ali drugih organov in pri osebah s hudo IM pa je potrebno daljše zdravljenje, praviloma 14 dni, lahko tudi do 21 dni (9, 10). Nekatera priporočila dopuščajo možnost prehoda na peroralno zdravljenje v primeru izboljšanja bolnikovega stanja (14). Pri bolnikih z okrnjenim ledvičnim delovanjem je potrebno odmerke aciklovirja in valaciclovirja prilagoditi (9, 10, 14).

Opisani so primeri okužb s sevi VZV, odpornimi proti aciklovirju. Zaenkrat so te okužbe redke. Pojavljajo se pri osebah z IM, podobno kot okužbe z odpornimi sevi HSV. Zdravimo jih s foskarnetom. Delovanje aciklovirja, valaciclovirja in foskarneta je natančneje opisano v poglavju o zdravljenju okužb s HSV-1 in HSV-2 (11, 14).

HZ pri imunsko zdravih osebah lahko zdravimo tudi z brivudinom. Je timidinski analog, ki deluje na encim DNA polimerazo in zavira razmnoževanje VZV. V primerjavi z aciklovirjem se je izkazal za bolj učinkovitega. Pri bolnikih, ki so prejeli brivudin, so ugotavljali tudi pomembno manj PHN kot pri tistih, ki so prejeli aciklovir. Brivudin pa deluje inhibitorno tudi na encim dihidropirimidin dehidrogenazo (DPD), preko katere delujejo kemoterapevtiki iz skupine fluoropirimidinov (npr. fluoracil). Ob sočasni uporabi so ugotavljali do 15-kratno povečano koncentracijo fluoropirimidinov s posledično toksičnostjo. Brivudin je tako zaenkrat registriran za zdravljenje HZ le pri imunsko zdravih osebah (16).

Na Japonskem je za zdravljenje HZ pri imunsko zdravih osebah registrirano zdravilo amenamevir, ki inhibira virusni encimski kompleks helikaza primaza. Več inhibitorjev omenjenega virusnega kompleksa je še v različnih faza testiranja, podatke o njihovi učinkovitosti še pričakujemo (3, 11).

Preprečevanje

Za preprečevanje primarne okužbe z VZV imamo na voljo živo oslajljeno cepivo. Pri odraslih bolnikih, pri katerih je predvideno imunosupresivno zdravljenje in noric še niso preboleli, kar potrdimo s serološko preiskavo, se priporoča cepljenje z dvema odmerkoma cepiva v razmiku 4 do 8 tednov, v kolikor je to časovno izvedljivo. Cepljenje po uvedbi imunosupresivnega zdravljenja in cepljenje oseb, pri katerih je imunski sistem oslajljen zaradi temeljne bolezni, je kontraindicirano (14, 17). V primeru stika s kužno osebo lahko seronegativne osebe z IM pasivno zaščitimo z VZV specifičnimi imunoglobulini (VZIG). Prejeti jih morajo čim prej

oziroma najkasneje v 96 urah po stiku (12). Nekatera priporočila dopuščajo prejem VZIG tudi do 10 dni po stiku s kužno osebo (14). Kljub prejemu VZIG so o razvoju noric poročali pri 25 % do 45 % prejemnikov (12). Pri osebah s hudo IM (npr. osebe po PKMC in po PČO) zato priporočajo uvedbo protivirusnega zdravljenja z aciklovirjem ali valaciclovirjem, in sicer od 3. do 21. dneva po stiku s kužno osebo. V primeru prejema VZIG pa zaradi podaljšane inkubacijske dobe zdravljenje podaljšamo od 3 do 28 dni od stika s kužno osebo (17).

Za preprečevanje HZ imamo na voljo dve cepivi, in sicer živo oslajljeno cepivo, ki je pri osebah z IM kontraindicirano, in neživo rekombinantno cepivo proti HZ (RHZ), ki se je izkazalo za bolj učinkovito kot živo oslajljeno cepivo pri preprečevanju HZ. Cepimo z dvema odmerkoma v razmiku 1 do 2 mesecev. V registracijskih študijah so poročali o 97 % učinkovitosti RHZ cepiva pri imunsko zdravih osebah, starejših od petdeset let (18). V skupini oseb, starejših od sedemdeset let, pa o 89,8 % učinkovitosti (19). Zaščita po cepljenju je dolgotrajna, po trenutnih podatkih cepivo nudi zaščito vsaj 10 let, verjetno tudi dlje. Cepljenje z RHZ se priporoča vsem osebam z večjim tveganjem za HZ. To so osebe, stare 50 let in več, in osebe, stare 18 let in več, pri katerih je predvidena uvedba imunosupresivnega zdravljenja. RHZ cepivo lahko varno uporabljamo tudi pri osebah z IM, le da je učinkovitost slabša (20). Pri bolnikih po PKMC so tako ugotavljali 68 % učinkovitost cepiva, pri osebah s hemato-onkološkimi boleznimi pa 87 % učinkovitost (21). Pri osebah po PČO so nekateri svetovali previdnost pri uporabi RHZ cepiva zaradi adjuvanta, ki ga cepivo vsebuje in možnega tveganja za razvoj zavrnitve organa (14). Do sedaj opravljene raziskave tega niso pokazale. V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji, v katero so vključili 264 oseb po presaditvi ledvice, so ugotavljali dober humoralni (80, 2 %) in celični (71,4 %) imunski odziv mesec dni po prejemu drugega odmerka RHZ cepiva. Hujših neželenih učinkov ali zavrnitvenih reakcij v času spremljanja bolnikov niso opažali (22).

Pri preprečevanju HZ je učinkovita tudi medikamentozna zaščita s protivirusnimi zdravili. Uporabimo lahko aciklovir v odmerku 400 mg do 800 mg/12 ur *per os* ali valaciclovir v odmerku 500 mg/12 ur *per os*. Medikamentozno zaščito s protivirusnimi zdravili uporabljamo predvsem pri bolnikih z malignimi hematološkimi obolenji. Zaščita se priporoča seropozitivnim bolnikom:

- po PKMC v obdobju do 12 mesecev, v primeru GVHD ali podaljšanega imunosupresivnega zdravljenja lahko tudi dlje,
- ki prejemajo zaviralce proteasoma v času zdravljenja in še mesec dni po zaključku,
- ki jih zdravimo s CAR-T limfociti med limfodeplekcijo in še 6 mesecev po prejemu CAR-T limfocitov (9, 10, 12).

Razmislek o zaščiti s protivirusnimi zdravili svetujejo tudi pri:

- bolnikih, ki prejemajo inhibitorje JAK kinaz,
- bolnikih, ki prejemajo monoklonska protitelesa proti CD20 ali drugo limfotoksično kemoterapijo (analogi purina, alkilizirajočimi kemoterapevtiki),
- bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke glukokortikoidov vsaj 14 dni ali dlje, predvsem v kombinaciji z drugo imunosupresorno terapijo (9, 23).

Večje tveganje za razvoj HZ so ugotavljali pri starejših bolnikih z malignimi hematološkimi obolenji in tistih, ki so že kdaj preboleli HZ. Pri teh bolnikih svetujejo individualno presojo glede ev. uvedbe zaščite s protivirusnimi zdravili v času imunosupresivnega zdravljenja (9).

Bolniki po PČO pogosto prejemajo protivirusna zdravila za zaščito pred reaktivacijo CMV, ki ščitijo tudi proti VZV (ganciklovir, valganciklovir). Bolniki, ki so vodeni s predbolezenskim pristopom ali prejemajo za zaščito letermovir, potrebujejo dodatno zaščito z aciklovirjem ali valaciclovirjem v prvih mesecih po presaditvi (10, 14).

OKUŽBA S HHV-6

HHV-6 uvrščamo v poddružino beta herpesvirusov, skupaj z virusom HHV-7 in CMV. Virusa HHV-6 in HHV-7 povzročata šesto otroško bolezen, poznano tudi kot *rozeola infantum* ali *eksantema subitum*. HHV-6 se prenaša s slino in večina ljudi se okuži v prvih dveh do treh letih svojega življenja (21). Po preboleli primarni okužbi ostane HHV-6 v latentni obliki v različnih celicah in organih (predvsem v CD4⁺ limfocitih, pa tudi monocitih, makrofagih, fibroblastih, endotelijskih in epitelijskih celicah). Ocenjujejo, da je več kot 90 % odraslih okuženih s HHV-6 (25).

Ločimo dva različna virusa HHV-6, in sicer HHV-6A in HHV-6B. Večino okužb pri imunsko oslabilih povzroča HHV-6B, okužbe s HHV-6A so redke (25).

Posebnost virusa HHV-6 je njegova sposobnost integracije virusne DNA v jedrno DNA okuženih celic, tudi zarodnih. Posledično se lahko osebe rodijo s HHV-6 DNA v dednem zapisu vsake svoje celice. Govorimo o kromosomsko integrirani HHV-6 (angl. inherited chromosomally integrated HHV-6 oz. ciHHV-6). Za te osebe je značilna konstantno izredno visoka viremija HHV-6, ob tem pa so povsem asimptomatski. Ocenjujejo, da ima 0,8 % do 2,9 % ljudi v populaciji ciHHV-6 (26).

Klinična slika

Šesta otroška bolezen (*rozeola infantum*, *eksantema subitum*) poteka z visoko vročino, ki spontano upade po 3 do 5 dneh. V tem obdobju se lahko razvijejo vročinski krči. Ko vročina upade, se na trupu pojavi rožnat makulopapulozen izpuščaj, ki se širi na ude in vrat. Tudi izpuščaj spontano zbledi po 2 do 4 dneh (24). Kasnejše reaktivacije HHV-6 so opisane predvsem pri osebah z IM, in sicer pri bolnikih po PKMC in pri prejemnikih čvrstih organov. Opisani so tudi primeri okužb po zdravljenju s CAR-T limfociti. Večina reaktivacij HHV-6 tudi pri osebah z IM poteka asimptomatsko (27).

Pri bolnikih po PKMC HHV-6 najpogosteje povzroča okužbe OŽ. Redkeje poteka okužba kot virusno obolenje z vročino, izpuščajem in levkopenijo, opisani pa so tudi primeri prizadetosti gastrointestinalnega trakta, pljuč, srca in diseminirana okužba s prizadetostjo več organov. Med okužbami OŽ HHV-6 najpogosteje povzroča encefalitis, tudi limbični encefalitis (ang. post-transplant acute limbic encephalitis, PALE), redkeje encefalomyelitis, mielitis ali sindrom Guillain-Barré. Okužba se najpogosteje razvije drugi do četrty teden po PKMC. Pri bolnikih z encefalitisom so v klinični sliki opažali predvsem zmedenost, dezorientacijo, motnje spomina, krče, halucinacije in motnje zavesti. Glavobol in vročino so opažali redkeje. Pri prebolevalnikih so pogosto opažali trajne nevrološke posledice (27). CT slikanje glave na začetku bolezni pogosto ni pokazalo posebnosti. Tudi izvid lumbalne punkcije je lahko na začetku še normalen. MR slikanje pa je pri več kot 70 % bolnikov pokazalo lezije, predvsem v hipokampusu in temporalnih režnjih (25).

Pri bolnikih po PČO o okužbah s HHV-6 poročajo predvsem pri prejemnikih jeter in ledvic, redkeje pri prejemnikih drugih organov. Tudi v tej skupini bolnikov se okužba največkrat razvije med drugim in četrty tedom po transplantaciji (25). Lahko poteka s prizadetostjo OŽ, kot vročina nejasnega izvora, ki jo lahko spremlja makulopapulozen izpuščaj, ali kot diseminirana okužba s prizadetostjo več organov. Zaradi zavore kostnega mozga se lahko razvije levkopenija (28, 29). Poročajo tudi o hepatitisu, ki lahko pri prejemnikih jeter vodi v akutno zavrnitev presadka. Redkejši so s HHV-6 povzročeni gastroduodenitis, kolitis in pnevmonitis (28). Opažali so tudi sočasno reaktivacijo virusov HHV-6 in CMV, pri čemer vloga HHV-6 ni pojasnjena. V klinični sliki so bili v ospredju simptomi in znaki okužbe s CMV, ki ni potekala težje kot pri bolnikih brez sočasne HHV-6 viremije (28). V nekaterih

raziskavah so pri bolnikih s presajenimi čvrstimi organi in reaktivacijo HHV-6 ugotavljali tudi več oportunističnih okužb z drugimi herpesvirusi, glivami in mikobakterijami (28, 29). Tudi pri osebah s ciHHV-6 se virus lahko reaktivira. Opisanih je več primerov simptomatske HHV-6 okužbe pri osebah s ciHHV-6 in oslajenim imunskim sistemom. Po PČO ali PKMC so pri osebah s ciHHV-6 ugotavljali večje tveganje za zavrnitev presadka oz. akutno GVHD (26).

Diagnoza

Okužbo s HHV-6 dokažemo z molekularnimi metodami (PCR), s katerimi dokažemo virusno DNA v kužninah. Viremijo določamo v serumu ali plazmi, vendar je ta pogosto asimptomatska. PO drugi strani pa so pri bolnikih s presajenimi jetri in okužbo presadka ugotavljali sočasno viremijo le v 28%. Prisotnost HHV-6 moramo tako dokazati tudi v prizadetem organu (testiramo še likvor, aspirat traheje, BAL, biopt jeter, perikardialno tekočino...) (28, 29).

Pri vztrajno zelo visoki viremiji moramo pomisliti tudi na možnost ciHHV-6, kar lahko dokažemo s testiranjem vzorcev, ki ne vsebujejo limfocitov. Največkrat so to dlačni mešički ali nohti. Zadnji podatki kažejo, da že izredno visoka viremija v vzorcu polne krvi (več kot 5,5 log₁₀ kopij/mL) zadošča za potrditev ciHHV-6. Pri teh osebah bo izvid PCR testiranj vedno pozitiven. Pomembna je klinična slika in izključitev drugih možnih povzročiteljev okužbe (26).

Zdravljenje

Okužbe s HHV-6 zdravimo z ganciklovirjem ali foskarnetom. Zdravili imata primerljivo učinkovitost. Proti HHV-6 je učinkovit tudi cidofovir (27, 28, 29).

Ganciklovir je sintetični nukleozidni analog gvanina, soroden aciklovirju. V celicah se fosforilira v aktivno, trifosfatno obliko, ki inhibira virusno DNA polimerazo. Ganciklovir uporabljamo primarno za zdravljenje okužb, povzročenih s CMV (6). *In vitro* podatki in podatki objavljenih kliničnih primerov in kohort kažejo, da je učinkovit tudi pri zdravljenju okužb s HHV-6. Poročali pa so tudi že o sevih HHV-6, odpornih proti ganciklovirju, največkrat zaradi mutacij v genu, ki nosi zapis za DNA polimerazo (UL38) ali fosfotransferazo (UL69) (28). Delovanje foskarneta in cidofovirja je opisano v poglavju o HSV.

Preprečevanje

Profilaktičnega prejetanja ganciklovirja ali valganciklovirja za zaščito pred HHV-6 ne priporočajo, saj večina reaktivacij HHV-6 tudi pri osebah z IM poteka asimptomatsko, zdravili pa imata lahko več neželenih učinkov. Tudi spremljanje viremije v odsotnosti kliničnih simptomov ali znakov ni smiselno (29).

OKUŽBA S HHV-7

Virus HHV-7 je sicer redkejši povzročitelj šeste otroške bolezni (t.j. *rozeola infantum* ali *eksantema subitum*) kot HHV-6, klinično pa primarna okužba poteka podobno. Tudi HHV-7 se prenaša s slino in večina ljudi se okuži že v otroštvu. Kot ostali herpesvirusi tudi HHV-7 ostane pri prebolewnikih v latentni obliki vseživljenjsko. Podobno kot pri HHV-6 ocenjujejo, da je več kot 90 % odraslih okuženih tudi s HHV-7 (24). Reaktivacije HHV-7 so z mikrobiološkimi preiskavami dokazali pri osebah z IM, njihov klinični pomen pa ni povsem jasen. Večinoma so potekale asimptomatsko (29). Opisani so redki primeri meningitisa in encefalitisa, povzročenega s HHV-7, tako pri imunsko zdravih osebah kot pri imunsko oslajenih (30). Diagnozo potrdimo z dokazom virusne DNA z metodo PCR. Za zdravljenje se priporočata foskarnet ali cidofovir. *In vitro* študije namreč kažejo, da je HHV-7 odporen proti ganciklovirju (29).

OKUŽBA S HHV-8

HHV-8 uvrščamo v poddružino gama herpesvirusov skupaj z virusom EBV. Zanju je značilno, da imata onkogene lastnosti. Pojavnost HHV-8 po svetu se močno razlikuje. V ZDA so med krvodajalci ugotavljali prisotnost HHV-8 pri 3 % do 7 % testiranih oseb. Podobno nizko seroprevalenco so ugotavljali tudi v državah severne Evrope, v jugovzhodni Aziji in na Karibih. Višjo seroprevalenco so beležili na Bližnjem vzhodu in v sredozemskih državah (5 %-20 %), najvišjo pa v podsaharski Afriki (nad 50 %) (29).

HHV-8 se prenaša s slino, opisani pa so tudi primeri prenosa spolno, z materinim mlekom, s transfuzijo krvi in s transplantacijo HHV-8 pozitivnega organa (31). Primarna okužba pri imunsko zdravih največkrat poteka blago z vročino in izpuščajem. Po primarni okužbi ostane virus v latentni obliki v B limfocitih, pa tudi makrofagih, endotelijskih in epitelijskih celicah doživiljsko (29).

Pri osebah z IM lahko okužba s HHV-8 poteka težje z visoko vročino, povečanimi bezgavkami, vranico, jetri in pancitopenijo. Opisani so tudi primeri hepatitisa, hude supresije kostnega mozga in hemofagocitnega sindroma (29). HHV-8 so povezali z nastankom malignih obolenj pri bolnikih z aidsom in osebah s PČO (29, 31). Najprej so dokazali povezavo med HHV-8 in nastankom Kaposijevega sarkoma pri bolnikih z aidsom. HHV-8 povzroča tudi Kaposijev sarkom pri bolnikih po PČO (posttransplantacijski Kaposijev sarkom, PT-KS). Praviloma nastane na koži in sluznicah, redkeje prizadene notranje organe (29, 31).

HHV-8 povzroča tudi limfoproliferativna obolenja, in sicer multicentrično obliko Castelmanove bolezni, primarni efuzijski limfom, HHV-8 pozitivni difuzni celikocelični B limom in germinotropno limfoproliferativno bolezen (angl. germinotropic lymphoproliferative disorder, GLPD) (32, 33).

Diagnoza

Virus HHV-8 lahko dokažemo v krvi z molekularnimi metodami (PCR). Ob sumu na maligno obolenje (Kaposijev sarkom, multicentrično Castelmanovo bolezen ali primarni efuzijski limfom) je potrebna biopsija tkiva za patohistološko preiskavo z dodatnimi imunohistokemičnimi preiskavami (29).

Zdravljenje

Podatkov o zdravljenju HHV-8 s protivirusnimi zdravili je malo. *In vitro* so ugotavljali učinkovitost ganciklovirja, foscarneta in cidofovira. Poročajo tudi o primerih učinkovite uporabe omenjenih protivirusnih zdravil *in vivo*. Najpomembnejši ukrep pri zdravljenju HHV-8, tudi malignih obolenj, pa je zmanjšanje imunosupresivnega zdravljenja. Osebam s PČO se priporoča tudi zamenjava kalcinevrinskih inhibitorjev z mTOR inhibitorji. Ob teh ukrepih so ugotavljali tudi regres malignih sprememb, kot je PT-KS. Za zdravljenje multicentrične Castelmanove bolezni se uporablja tudi rituksimab, monoklonsko protitelo proti CD20 molekuli. Maligna obolenja (Kaposijev sarkom, multicentrična oblika Castelmanove bolezni in primarni efuzijski limfom) sicer pogosto potrebujejo dodatno onkološko zdravljenje (kemoterapija, obsevanje) (29, 31-33).

ZAKLJUČEK

Okužbe s herpesvirusi pri imunsko zdravih osebah pogosto potekajo blago, s prizadetostjo kože in sluznic ter splošnimi simptomi in znaki, ki praviloma minejo spontano. Po primarni okužbi ostanejo v osebi vseživljenjsko, največkrat v latentni obliki. Pri osebah z IM se pogosteje reaktivirajo in povzročajo ponovne okužbe, ki lahko potekajo tudi težje s prizadetostjo

OŽ in notranjih organov. HHV-8 lahko povzroči tudi nastanek malignih obolenj. Pri obravnavi tovrstnih bolnikov je ključna pravočasna diagnoza in uvedba zdravljenja. Reaktivacijo nekaterih herpesvirusov lahko preprečimo z zaščitnim prejemanjem protivirusnih zdravil, za preprečevanje VZV/HZ pa imamo na voljo tudi cepivo.

Literatura

1. Birkmann A, Saunders R. Overview on the management of herpes simplex virus infections: Current therapies and future directions. *Antiviral Res.* 2025 May; 237: 106152.
2. World Health Organisation (WHO). Herpes simplex infection. 2025. [internet] [citirano 2025 Dec 7] Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
3. Tayyar R, Ho D. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. *Viruses.* 2023; 15(2): 439.
4. Tan IL, McArthur JC, Venkatesan A, et al. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. *Neurology.* 2012. PMID: 23136265.
5. Lee DH, Zuckerman RA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep; 33(9): e13526.
6. Sadowski LA, Upadhyay R, Greeley ZW, Margulies BJ. Current Drugs to Treat Infections with Herpes Simplex Viruses-1 and -2. *Viruses.* 2021 Jun; 13(7): 1228.
7. Dähne T, Jaki L, Gosert R, Fuchs J, Krumbholz A, Nägele K, et al. Herpes simplex virus and drug resistance-comprehensive update on resistance mutations and implications for clinical management: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2025 Sep; 31(9): 1484-90.
8. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update Summary. *Journal of Oncol Practice.* 2018 Nov; 14(11): 692-6.
9. Henze L, Buhl C, Sandherr M, Cornely OA, Heinz WJ, Khodamoradi Y, et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol.* 2022 Mar; 101(3): 491-511.
10. AWMF. Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie: S2k-Leitlinie. AWMF Registernummer 093-002. [internet] [citirano 2025 Dec 20] Dosegljivo na: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/093-002.html>.
11. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: a review of clinical manifestations and management. *Viruses.* 2002 Jan; 14,192.
12. Martino EA, Vigna E, Bruzzese A, Amodio N, Lucia E, Olivito V, et al. Herpes Zoster in Hematological Disorders: Pathogenesis, Risk Stratification, and Emerging Strategies for Prevention and Immunization. *Eur J Haematol.* 2026 Jan; 116(1): 14-22.
13. Kwon DE, Lee HS, Lee KH, La Y, Han SH, Song YG. Incidence of herpes zoster in adult solid organ transplant recipients: A meta-analysis and comprehensive review. *Transpl Infect Dis.* 2021 Aug; 23(4): e13674.
14. Pergam SA, Limaye AP; AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella zoster virus in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep; 33(9): e13622.
15. Gross GE, Eisert L, Doerr HW, Fickenscher H, Knuf M, Maier P, et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020 Jan; 18(1): 55-78.
16. Keam SJ, Chapman TM, Figgitt DP. Brivudin (bromovinyl deoxyuridine). *Drugs.* 2004; 64(18): 2091-7.
17. Weinstock DM, Boeckh M, Boulad F, Eagan JA, Fraser VJ, Henderson DK, et al. Postexposure prophylaxis against varicella-zoster virus infection among recipients of hematopoietic stem cell transplant: unresolved issues. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Jul; 25(7): 603-8.
18. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015 May; 372(22): 2087-96.
19. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016 Sep; 375(11): 1019-32.
20. Mwakingwe-Omari A, Lecrenier N, Naficy A, Curran D, Posiuniene I. Recombinant zoster vaccine in immunocompetent and immunocompromised adults: A review of clinical studies. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Dec; 19(3): 2278362.
21. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jul; 322(2): 123-133.
22. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2020 Jan; 70(2): 181-90.
23. Clarke B, Yates M, Adas M, Bechman K, Galloway J. The safety of JAK-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford).* 2021 May; 60(Suppl 2)
24. Stone RC, Micali GA, Schwartz RA. Roseola infantum and its causal human herpesviruses. *Int J Dermatol.* 2014 Apr; 53(4): 397-403.
25. Lautenschlager I, Razonable RR. Human herpesvirus-6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation: review. *Transpl Int.* 2012 May; 25(5): 493-502.
26. Miura H, Yoshikawa T. Inherited Chromosomally Integrated HHV-6: Diagnosis and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2025 Jun; 44(9): e322-e328.
27. Abad CLR, Razonable RR. A systematic review of HHV-6 infections in recipients of organ and tissue transplantation and chimeric antigen receptor T-cell infusions. *Front Virol.* 5: 1641157.

-
28. Phan TL, Lautenschlager I, Razonable RR, Munoz FM. HHV-6 in liver transplantation: A literature review. *Liver Int.* 2018 Feb; 38(2): 210-23.
 29. Pellett Madan R, Hand J; AST Infectious Diseases Community of Practice. Human herpesvirus 6, 7, and 8 in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep; 33(9): e13518.
 30. Yarmohammadi H, Razavi A, Shahrabi Farahani M, Soltanipur M, Amini M. Characteristics of HHV-7 meningitis: a systematic review. *J Neurol.* 2023 Dec; 270(12): 5711-18.
 31. Kates OS, McDade H, Tinney FJ Jr, Weeks-Groh SR, Lurain K. HHV-8-associated diseases in transplantation: A case report and narrative review focused on diagnosis and prevention. *Transpl Infect Dis.* 2024 Nov; 26 Suppl 1: e14334.
 32. Oksenhendler E, Meignin V. HHV-8 associated lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2022 Sep; 34(5): 432-8.
 33. Wen KW, Wang L, Menke JR, Damania B. Cancers associated with human gammaherpesviruses. *FEBS J.* 2022 Dec; 289(24): 7631-69.

INTERPRETACIJA DETEKCIJE HSV, CMV IN EBV IZ BRONHOALVEOLARNEGA IZPIRKA IN DRUGIH TELESNIH TEKOČIN PRI BOLNIKI Z IMUNSKO MOTNJO IN KRITIČNO BOLNIH

INTERPRETATION OF HSV, CMV, AND EBV DETECTED FROM BRONCHOALVEOLAR LAVAGE AND OTHER SITES IN IMMUNOCOMPROMISED AND/OR CRITICALLY ILL PATIENTS

Matej Mavrič¹

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Oddelek za intenzivno terapijo,
UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Dokaz herpesvirusov v bronhoalveolarnem izpirku (BAL) je pogosta najdba tako pri bolnikih z imunsko motnjo (IM), kot tudi pri kritično bolnih, zlasti ob dolgotrajnem mehanskem predihavanju. Reaktivacija teh virusov je pogosto odraz imunske disregulacije ob hudi bolezni, zato njihova detekcija ne pomeni nujno invazivne okužbe oziroma bolezni. Klinična slika okužb dihal, povzročenih s herpesvirusi, je nespecifična in se prekriva z bakterijsko pljučnico in/ali sindromom akutne dihalne stiske (ARDS). Čeprav ostaja zlati standard za potrditev diagnoze histopatološki dokaz okužbe, pa so v praksi bolj uporabne molekularne metode (verižna reakcija s polimerazo, PCR), pri čemer interpretacijo lahko olajša določitev virusnega bremena in sočasna prisotnost viremije v krvi/plazmi. Čeprav podatki opazovalnih raziskav kažejo, da bi bila lahko reaktivacija herpesvirusov povezana z večjo obolevnostjo in smrtnostjo, rezultati randomiziranih raziskav zaenkrat niso pokazali nedvoumnih koristi predbolezenskega (pre-emptive) zdravljenja ali profilakse s protivirusnimi zdravili. Pri odločitvah o uvedbi zdravljenja se tako odločamo individualno glede na stopnjo in vrsto IM, prisotnost kliničnih simptomov in znakov in izvide mikrobioloških preiskav.

Ključne besede: herpesvirus, bronho-alveolarni izpirek, kritično bolni, zdravljenje

ABSTRACT

The detection of herpesviruses in bronchoalveolar lavage (BAL) is a common finding both in immunocompromised patients and in critically ill individuals, particularly during prolonged mechanical ventilation. Reactivation of these viruses often reflects immune dysregulation in severe illness, and their isolation does not necessarily indicate invasive infection. The clinical presentation of herpesvirus-associated respiratory infections is nonspecific and overlaps with bacterial pneumonia or acute respiratory distress syndrome (ARDS). Although histopathological confirmation remains the golden standard for diagnosis, molecular methods (polymerase chain reaction, PCR) are more practical in routine clinical work, with interpretation supported by assessment of viral load and concurrent viremia in blood/plasma. While observational studies suggest that herpesvirus reactivation may be associated with increased morbidity and mortality, randomized trials have not yet demonstrated clear benefit of pre-emptive therapy or antiviral prophylaxis. Decisions regarding antiviral treatment

should therefore be individualized, based on the degree of immunosuppression, the presence of clinical symptoms and signs, and microbiological findings.

Key words: herpesvirus, broncho-alveolar lavage, critical illness, treatment

UVOD

Pri bolnikih s hudo imunsko motnjo (IM) je veliko tveganje za okužbe, ki pogosto prizadejejo dihalo. Tovrstne okužbe pa so povezane z veliko obolevnostjo in smrtnostjo pri prejemnikih presadkov čvrstih organov (PČO), krvotvornih matičnih celic (PKMC) in bolnikih s hematološkimi malignomi. V zadnjih letih z naraščajočim številom presaditev, uvedbo novih zdravil, ki povzročajo globoko in dolgotrajno zavoro imunskega sistema ter napredkom na področju protivirusnega zdravljenja, postajajo (herpes)virusi vse pogostejši povzročitelji okužb dihal. Prepoznavanje povzročitelja in uvedba učinkovitega zdravljenja sta v takih primerih še posebej pomembna, saj lahko specifična terapija pomembno vpliva na klinični izid. Ena od občutljivih metod za zgodnjo diagnostiko okužb dihal je bronhoskopija z odvzemom bronhoalveolarnega izpirka (BAL), ki ima v populaciji bolnikov z IM velik diagnostični izplen (50–80 %) (1). V zadnjih letih je vedno več opisov detekcije herpesvirusov v izločkih dihal pri bolnikih brez IM, vendar njihov pomen še ni povsem pojasnjen (2).

EPIDEMIOLOGIJA IN PATOGENEZA

Herpesvirusi so pogosti povzročitelji simptomatskih okužb pri bolnikih s hudo IM, njihova vloga v patogenezi okužb dihal pri bolnikih, zdravljenih na enotah za intenzivno zdravljenje (EIZ), pa ni povsem pojasnjena (3). Tako so po podatkih različnih opazovalnih raziskav zaznali prisotnost dednega materiala herpesvirusov (virus herpesa simpleksa, HSV, virus citomegalije, CMV in virus Epstein-Barr, EBV) v BAL-u pri 15 do 60 % bolnikov (2, 3), odvisno od proučevane populacije in uporabljene diagnostične metode. Kljub temu se okužbe spodnjih dihal (bronhopneumonitis, BP) povzročene s HSV ali CMV, pojavijo redko (2). Poleg tega pojavnost virusov pogosto narašča sorazmerno s trajanjem mehanske ventilacije; tako so npr. HSV zaznali v 64 % vzorcev iz spodnjih dihal po petih dneh mehanske ventilacije (4). V raziskavi slovenskih avtorjev so v kohorti 229 bolnikov s potrjeno okužbo s SARS-CoV-2, zdravljenih na EIZ, zaznali prisotnost herpesvirusov kar v 89,1 %; najpogostejše so bili izolirani EBV (74,7 %), HSV-1 (58,1 %) in CMV (38,0 %). Pri tem sta imela BAL in aspirat traheje (AT) primerljivo učinkovitost pri odkrivanju herpesvirusov (5). Poleg tega so pokazali, da so bili virusi v povprečju zaznani 11 do 20 dni po prvi potrditvi SARS-CoV-2, pri čemer pri večini bolnikov (CMV 80,5 %, HSV-1 72,9 % in EBV 50,3 %) v začetnih vzorcih spodnjih dihalnih poti virus ni bil prisoten, kar dodatno nakazuje domnevno aktivno replikacijo oziroma reaktivacijo teh herpesvirusov. Podobno so Ravanini in sod. ugotovili pogostejše reaktivacije herpesvirusov v kohorti bolnikov s potrjeno SARS-CoV-2 v primerjavi z SARS-CoV-2 negativnimi bolniki (83 % proti 61 %), pri čemer so dokazali skoraj zvezno povečanje pojavnosti reaktivacije herpesvirusov pri naraščanju teže kovidne bolezni (6).

Patogeneza herpesvirusnih okužb spodnjih dihal še ni povsem pojasnjena. Reaktivacija HSV naj bi se sprva pojavila v zgornjih dihalih (kot posledica lokalnih poškodb zaradi endotrahealne intubacije, nazo/orogastrične cevke in pogostih aspiracij ustne votline), ki ji sledi kolonizacija in okužba bronhialnega vejevja in pljuč (2, 7, 8). Glavni dejavniki tveganja so zavora celične imunosti, trajanje mehanske ventilacije, višja starost in anamneza kajenja (3, 8). Nasprotno pa CMV po primarni okužbi povzroči latentno okužbo CD8+ citotoksičnih limfocitov, ki vstopajo v pljuča, kjer lahko pride do reaktivacije virusa ob IM, ki se običajno pojavi kasneje kot pri HSV (po dveh do treh tednih). Dejavniki tveganja so po podatkih različnih raziskav hujši potek temeljne bolezni, trajanje zdravljenja na EIZ, sepsa in septični šok ter trajanje mehanske ventilacije (2, 9).

Po podatkih retrospektivnih raziskav naj bi bil dokaz HSV in CMV v BAL povezan s povečano obolevnostjo in smrtnostjo bolnikov (2, 3), pri čemer se je potrebno zavedati, da detekcija virusa v BAL-u ne pomeni nujno, da je virus tudi povzročitelj bolezni (10). Izsledki dveh metaanaliz so pokazali večjo smrtnost bolnikov na EIZ, ki med zdravljenjem razvijejo CMV okužbo (11, 12), pri čemer so Li in sod. ugotavljali tudi pomembno daljši čas zdravljenja na EIZ in trajanja mehanske ventilacije. Podobno kažejo izsledki več retrospektivnih raziskav kritično bolnih mehansko ventiliranih bolnikov z dokazanim HSV v BAL-u (2) – podaljšan čas mehanske ventilacije in zdravljenja na EIZ, večja pojavnost bolnišničnih okužb in celo večja smrtnost. V dveh nedavnih raziskavah kitajskih avtorjev, kjer so preučevali reaktivacijo herpesvirusov v dihalih pri bolnikih s hudo pljučnico z metagenomiko, so prišli do nasprotnojuočih si izsledkov. Liu in sod. niso ugotavljali povečane smrtnosti bolnikov z dokazano reaktivacijo herpesvirusov v primerjavi z ostalimi bolniki (razen v primeru sočasne izolacije HSV-1 in CMV v BAL-u), kar so potrdili tudi v prospektivni kohorti bolnikov (13). Na drugi strani so Huang in sod. ugotovili, da je bila virusna reaktivacija povezana s kar 2052-krat večjo 28-dnevno smrtnostjo (14).

Nasprotno od novih spoznanj pri HSV in CMV pomen zaznave drugih herpesvirusov v izločkih dihal še ni povsem jassen. EBV je pogost povzročitelj okužb, ki so v večini brezsimptomne, le redko pa povzročajo okvaro organov. Znano je, da virus ostane v latentni obliki v limfocitih B in se lahko periodično reaktivira (litična faza), ko ga zaznamo v krvi in drugih telesnih tekočinah. EBV lahko pogosto zaznamo v BAL-u in krvi bolnikov brez IM, ki so zdravljeni na EIZ. Pri tem ni jasno, ali je prisotnost EBV odraz kontaminacije zaradi izločanja virusa v zgornjih dihalih oz. pomnoževanja v krvi, ali gre za odraz IM, povezane s kritično boleznijo. Po izsledkih nekaterih raziskav naj bi bila reaktivacija EBV povezana z večjo obolevnostjo in smrtnostjo bolnikov (2). Tako so pri bolnikih, zdravljenih na EIZ več od 5 dni, dokazali prisotnost EBV DNK v krvi v 70 %; ti bolniki so imeli pomembno večjo smrtnost, čas zdravljenja na EIZ in trajanje mehanske ventilacije. Pomembne povezave med virusnim bremenom in izidom bolezni niso odkrili (kot mejo praga za reaktivacijo so uporabili vrednost >250 kopij/mL), izkazalo pa se je, da se je pri umrlih bolnikih virusno breme v krvi povečalo skladno s slabšanjem klinične slike (15). V retrospektivni raziskavi pojavnosti herpesvirusov v BAL-u pri bolnikih, zdravljenih na EIZ, so najpogostejše zaznali prisotnost EBV (35,6 %); sočasno so avtorji zaznali pomembno višje vrednosti IL-6 pri bolnikih z reaktivacijo EBV v primerjavi z EBV negativnimi bolniki (162 pg/ml proti 126 pg/ml, $p=0,01$) (16). Na drugi strani so Costa in sod. EBV DNK zaznali v BAL-u pri 23,9 % bolnikov po PČO, pri čemer niso ugotovili pomembnih razlik glede na vrsto presajenega organa in višino virusnega bremena. Prav tako ni bilo razlik v smrtnosti med EBV pozitivnimi in negativnimi bolniki (17).

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIČNI PRISTOP

Simptomi in znaki okužbe s herpesvirusi so pogosto nespecifični (vročina, hipoksemija, gnojni izločki iz dihal), zato je potrebno nanjo pomisliti v primeru z mehansko ventilacijo povezane pljučnice, kjer ne dokažemo bakterijskega povzročitelja oz. se klinično stanje ne izboljša po izkustvenem antibiotiku (2). Zlati standard dokaza bronhopneumonitisa (BP), povzročenega s HSV ali CMV, je še vedno dokaz značilnih sprememb v histopatološkem pregledu vzorca pljuč (2, 3), vendar je tak pristop lahko tvegan pri kritično bolnih in bolnikih s hudo IM. Molekularni dokaz s PCR je zaradi visoke občutljivosti in specifičnosti (ki dosegata skoraj 100 %) praktično nadomestil virusno kulturo (8), medtem ko serološke metode niso primerne, saj ne razlikujejo med primarno, preteklo ali ponavljajočo se okužbo. Dodatne prednosti molekularnih metod so dostopnost, hiter čas do izvida in možnost hkratnega testiranja za več različnih povzročiteljev (t. i. multiplex PCR). V raziskavi Jouneauja in sod.

so lahko diagnostični izplen v BAL z uporabo PCR v primerjavi s klasičnimi metodami (imunohistokemija, virusna kultura) izboljšali za 50 % (10).

V razlikovanju med kolonizacijo in dejansko okužbo spodnjih dihal (BP) si lahko pomagamo z oceno virusnega bremena – višje virusno breme je povezano z večjo verjetnostjo okužbe spodnjih dihal (2). Medtem ko je dokaz več kot 10^5 kopij HSV v mL BAL-a povezan z večjo verjetnostjo invazivne okužbe (4), pa trenutno ni specifičnega praga za diagnozo CMV BP z določanjem virusnega bremena v krvi ali respiratornih vzorcih. Rezultati določenih retrospektivnih raziskav kažejo korelacijo med virusnim bremenom v plazmi in BAL-om pri bolnikih z IM; tako so npr. tajski avtorji pokazali, da ima vrednost 831 IE/mL v plazmi oz. 24.565 IE/mL v BAL-u odlično napovedno vrednost za diagnozo CMV pnevmonitisa (AUC 0,999 za plazmo in 0,997 za BAL; mediana vrednost CMV DNK v BAL-u 379.652 IE/mL) (18). Izsledki retrospektivne raziskave so pokazali, da pri bolnikih po PKMC virusno breme nad 500 IE/mL v BAL-u dobro razlikuje med CMV BP in nebolezenskim izločanjem v pljuči (9). Na drugi strani izsledki prospektivne raziskave pri bolnikih z IM kažejo sočasno pozitivnost vzorcev iz BAL-a, določenih s PCR in kulturo, le pri 34 % bolnikov; pri tem je bila verjetnost izolacije CMV v kulturi 4,3 % pri virusnem bremenu < 200 IE/mL in 100 % pri bremenu > 900 IE/mL (19). V vsakem primeru so bolj kot enkratne vrednosti uporabni trendi v virusnem bremenu tako v plazmi oz. BAL (razen v primeru zelo visokega virusnega bremena, npr. > 10.000 IE/mL) (9).

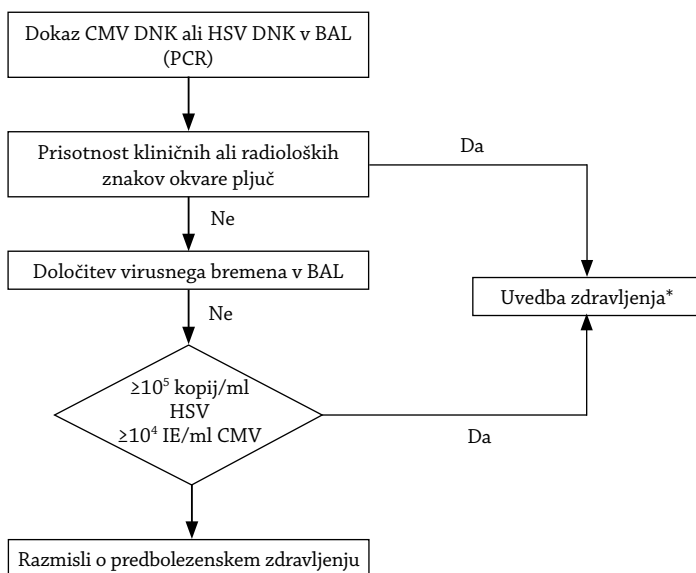
ZDRAVLJENJE

Zaenkrat ni smernic za uvedbo protimikrobnega zdravljenja pri bolnikih, kjer dokažemo prisotnost herpesvirusov v izločkih dihal, zato je odločitev o tem, kdaj uvesti terapijo, težavna. Pri odločitvi o uvedbi zdravljenja moramo vedno upoštevati klinične simptome in znake, spremembe na slikovni diagnostiki in izvide opravljenih mikrobioloških preiskav (2, 3, 8). Pri bolnikih z IM je potreben nižji prag za uvedbo zdravljenja ob dokazu virusa v BAL-u (3), še posebno, če dokažemo sočasno prisotnost virusa v krvi/plazmi. Čeprav imamo podatke opazovalnih raziskav o koristih zdravljenja pri različnih populacijah bolnikov, pa se rutinska uvedba profilakse ali predbolezenskega zdravljenja v randomiziranih raziskavah ni izkazala za učinkovito. Predbolezensko zdravljenje z aciklovirjem ni vplivalo na čas mehanske ventilacije ali smrtnost pri bolnikih z orofaringealno reaktivacijo HSV ($p=0,059$, HR 0,61) (20). V retrospektivni raziskavi kohorte bolnikov z mehansko ventilacijo povezano pljučnico brez odziva na antibiotike, je imelo zdravljenje z aciklovirjem večji učinek v skupini bolnikov z visokim (> 10^5 kopij/mL) v primerjavi z nizkim (10^3 – 10^5 kopij/mL) virusnim bremenom HSV v BAL-u: izboljšanje preživetja na EIZ, zmanjšanje potrebe po noradrenalinu in porast PaO₂/FO₂ razmerja (4). V meta-analizi, objavljeni leta 2020, pa je bilo protivirusno zdravljenje pri bolnikih na mehanski ventilaciji na EIZ z dokazanim HSV v dihalih povezano z nižjo smrtnostjo (40,6 % vs. 52,7 %; RR 0,74) (21). Podobno velja tudi za CMV; pri CMV-seropozitivnih mehansko ventiliranih bolnikih je bilo v primerjavi s kontrolno skupino manj reaktivacij CMV v skupinah, ki sta prejeli profilakso z valciklovirjem ali valganciklovirjem, vendar brez razlik v smrtnosti med skupinami (zaradi sprva povečane smrtnosti v skupini, ki je prejela valciklovir, je bilo vključevanje v to skupino celo predčasno zaključeno) (22). Podobno pri CMV-seropozitivnih bolnikih na EIZ pred-bolezensko zdravljenje z ganciklovirjem (ali valganciklovirjem) v primerjavi s placebom ni povzročilo pomembne razlike v znižanju ravni vrednosti IL-6 na dan 14 (zmanjšanje vnetja, povzročenega z reaktivacijo CMV). Bolniki, ki so prejeli protivirusno zdravlilo, so imeli manj reaktivacij CMV v primerjavi s kontrolno skupino (12 % proti 39 %), medtem ko med skupinama ni bilo razlik v pojavnosti sekundarnih okužb in v dolžini bivanja na EIZ (23). Tudi v raziskavi Papaziana in sod.

pri mehansko ventiliranih bolnikih z dokazano CMV viremijo ni bilo pomembnih razlik v trajanju mehanske ventilacije in 60-dnevni smrtnosti med skupino, ki je prejela ganciklovir in kontrolno skupino; raziskava je bila zaradi neučinkovitosti predčasno prekinjena (24).

Trenutno večina avtorjev priporoča uvedbo protivirusnega zdravljenja pri bolnikih z IM in kritično bolnih, kjer je reaktivacija povezana s klinično izraženo boleznijo (BP) – torej se zanj ne odločamo le na podlagi zaznane replikacije virusa (v krvi ali BAL-u). Pri tem si lahko pomagamo s virusnim bremenom (glej sliko 1). Poleg tega je potrebno pri vsakem bolniku presoditi o potencialnih koristih in neželenih učinkih zdravljenja ter upoštevati morebitne neželene učinke zdravil (25).

Slika 1: Algoritem za uvedbo zdravljenja pri bolnikih z dokazom herpes simpleks virusa (HSV) in/ali citomegalovirusa (CMV) v izločkih spodnjih dihal.



BAL - bronhoalveolarni izpirek, DNK - deoksiribonukleinska kislina.

*aciclovir 10 mg/kg vsakih 8 ur i. v. za HSV ali ganciklovir 5mg/kg vsakih 12 ur i. v. za CMV (potrebna prilagoditev odmerka ob zmanjšani glomerulni filtraciji).

ZAKLJUČEK

Dokaz herpesvirusov v izločkih dihal je pogost tako pri bolnikih z IM, kot pri kritično bolnih na EIZ. Pomen detekcije herpesvirusov v BAL-u pri tovrstnih bolnikih, kljub številnim raziskavam, še ni povsem poznan. Ostaja odprto vprašanje, ali (oz. v kolikšni meri) reaktivacija teh virusov pri bolnikih z IM, zdravljenih v EIZ, poslabša temeljno(e) bolezen(i), ali je povzročila BP, ali je le »marker« IM, ali pa gre le za zaznavo dednega materiala virusa, brez patogenetskega pomena. Dokler nimamo jasnih priporočil oz. smernic za obravnavo bolnikov, kjer zaznamo prisotnost herpesvirusov v BAL-u (in drugih telesnih tekočinah), se moramo pri obravnavi teh bolnikov zanašati na težo klinične slike in izvide vseh opravljenih preiskav (tako slikovne diagnostike kot mikrobioloških preiskav) in se o zdravljenju odločati individualno, predvsem upoštevajoč dejavnike tveganja (starost, komorbidnosti, narava in stopnja IM) pri posameznem bolniku. Poleg znanja so zelo pomembne tudi lastne izkušnje.

Literatura

1. Morton C, Puchalski J. The utility of bronchoscopy in immunocompromised patients: a review. *J Thorac Dis.* 2019; 11(12): 5603-5612.
2. Hraiech S, Azoulay E, Papazian L. Herpesviruses in Critically Ill Patients With ARDS. *Encyclopedia of Respiratory Medicine.* 2022: 373–85.
3. Forel JM, Martin-Loeches I, Luyt CE. Treating HSV and CMV reactivations in critically ill patients who are not immunocompromised: pro. *Intensive Care Med.* 2014; 40(12): 1945–9.
4. Schuierer L, Gebhard M, Ruf HG, Jaschinski U, Berghaus TM, Wittmann M, et al. Impact of acyclovir use on survival of patients with ventilator-associated pneumonia and high load herpes simplex virus replication. *Crit Care.* 2020; 24(1): 12.
5. Grubelnik G, Korva M, Kogoj R, Polanc T, Mavrič M, Jevšnik Virant M, et al. Herpesviridae and Atypical Bacteria Co-Detections in Lower Respiratory Tract Samples of SARS-CoV-2-Positive Patients Admitted to an Intensive Care Unit. *Microorganisms.* 2024; 12(4): 714.
6. Ravanini P, Crobu MG, Martello C, Faolotto G, Castello LM, Palumbo A, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Full Spectrum of COVID-19 Severity and Concomitant Herpesvirus Reactivation. *Microorganisms.* 2025; 13(6): 1221.
7. Jellinge ME, Hansen F, Coia JE, Song Z. Herpes Simplex Virus Type 1 Pneumonia-A Review. *J Intensive Care Med.* 2021; 36(12): 1398 – 1402.
8. Pata R, Datar P. The Diagnosis and Management of Herpes Simplex Pneumonia in the Critical Care Setting: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2023; 15(8): e43224.
9. Bhide M, Singh O, Nasa P, Juneja D. Cytomegalovirus infection in non-immunocompromised critically ill patients: A management perspective. *World J Virol.* 2024; 13(1): 89135.
10. Jouneau S, Poineuf JS, Minjolle S, Tattevin P, Uhel F, Kerjouan M, et al. Which patients should be tested for viruses on bronchoalveolar lavage fluid? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32(5): 671–7.
11. Kalil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009; 37(8): 2350–8.
12. Li X, Huang Y, Xu Z, Zhang R, Liu X, Li Y, et al. Cytomegalovirus infection and outcome in immunocompetent patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2018; 18(1): 289.
13. Liu F, Zhuang Y, Huang X, Papazian L, Cai H, Shao H, et al. The Landscape of lower respiratory tract herpesviruses in severe pneumonia patients: a multicenter, retrospective study with prospective validation. *Crit Care.* 2025; 29(1): 254.
14. Huang L, Zhang X, Pang L, Sheng P, Wang Y, Yang F, et al. Viral reactivation in the lungs of patients with severe pneumonia is associated with increased mortality, a multicenter, retrospective study. *J Med Virol.* 2023; 95(1): e28337.
15. Libert N, Bigaillon C, Chargari C, Bensalah M, Muller V, Merat S, et al. Epstein-Barr virus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *Biomed J.* 2015; 38(1): 70–6.
16. Friedrichs I, Bingold T, Keppler OT, Pullmann B, Reinheimer C, Berger A. Detection of herpesvirus EBV DNA in the lower respiratory tract of ICU patients: a marker of infection of the lower respiratory tract? *Med Microbiol Immunol.* 2013; 202(6): 431–6.
17. Costa C, Elia M, Astegiano S, Sidoti F, Terlizzi ME, Solidoro P, et al. Quantitative detection of Epstein-Barr virus in bronchoalveolar lavage from transplant and nontransplant patients. *Transplantation.* 2008; 86(10): 1389–94.
18. Saksirisampan G, Kawamatawong T, Promsombat K, Sukkasem W, Liamsombut S, Pasomsub E, et al. A Prospective Study of Plasma and Bronchoalveolar Lavage Fluid CMV DNA Load Quantification for the Diagnosis and Outcome of CMV Pneumonitis in Immunocompromised Hosts. *J Clin Virol.* 2022; 155: 105243.
19. Berengua C, Miró E, Gutiérrez C, Sánchez M, Mulero A, Ramos P, et al. Detection of cytomegalovirus in bronchoalveolar lavage fluid from immunocompromised patients with pneumonitis by viral culture and DNA quantification. *J Virol Methods.* 2023; 317: 114743.
20. Luyt CE, Forel JM, Hajage D, Jaber S, Cayot-Constantin S, Rimmelé T, et al. Preemptive Treatment for Herpesviridae Study Group, Réseau Européen de recherche en Ventilation Artificielle Network. Acyclovir for Mechanically Ventilated Patients With Herpes Simplex Virus Oropharyngeal Reactivation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(2): 263–72.
21. Hagel S, Scherag A, Schuierer L, Hoffmann R, Luyt CE, Pletz MW, et al. Effect of antiviral therapy on the outcomes of mechanically ventilated patients with herpes simplex virus detected in the respiratory tract: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020; 24(1): 584.
22. Cowley NJ, Owen A, Shiels SC, Millar J, Woolley R, Ives N, et al. Safety and Efficacy of Antiviral Therapy for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(6): 774–83.
23. Limaye AP, Stapleton RD, Peng L, Gunn SR, Kimball LE, Hyzy R, et al. Effect of Ganciclovir on IL-6 Levels Among Cytomegalovirus-Seropositive Adults With Critical Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(8): 731–40.
24. Papazian L, Jaber S, Hraiech S, Baumstarck K, Cayot-Constantin S, Aissaoui N, et al. Preemptive ganciclovir for mechanically ventilated patients with cytomegalovirus reactivation. *Ann Intensive Care.* 2021; 11(1): 33.
25. Chanques G, Jaber S. Treating HSV and CMV reactivations in critically ill patients who are not immunocompromised: con. *Intensive Care Med.* 2014; 40(12): 1950–3.

VIRUS JC

JC VIRUS

Kristina Nadrah¹

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

POVZETEK

JC virus povzroča pogoste asimptomatske okužbe pri zdravih ljudeh. Pri bolnikih z imunsko motnjo pa lahko vodi v progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) s slabo prognozo. Največje tveganje imajo bolniki s HIV, predvsem nezdravljeni, pa tudi bolniki s hematološkimi raki. V zadnjem času se je z napredkom medicine povečalo število bolnikov, ki prejemajo imunosupresivno terapijo, s tem pa tudi pojavljanje PML, predvsem pri bolnikih, ki prejemajo natalizumab. Zdravljenje PML je simptomatsko in z zmanjšanjem imunosupresije, saj ni zdravil, ki bi imela dokazan učinek proti virusu JC. Bolniki, pri katerih se lahko zmanjša imunosupresija, imajo boljšo prognozo od tistih, kjer zaradi narave bolezni to ni mogoče.

Ključne besede: JC virus, PML, natalizumab

ABSTRACT

JC virus is a frequent cause of asymptomatic infections in healthy individuals. In immunocompromised patients, it can lead to progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with a poor prognosis. Patients with HIV, especially untreated patients, and patients with haematological cancers are at the highest risk. Recently, with the progress of medicine, the number of patients receiving immunosuppressive therapy has increased, and with it the incidence of PML, especially in patients receiving natalizumab. Treatment of PML is symptomatic and with lowering of immunosuppression, since there are no drugs with proven efficacy yet. Patients in whom immunosuppression can be reduced have a better prognosis than those in whom this is not possible due to the nature of the disease.

Keywords: JC virus, PML, natalizumab

UVOD

Humani poliomavirus 2 (JC poliomavirus, JCV) je virus, ki pri velikem odstotku ljudi povzroči asimptomatsko okužbo. Pri bolnikih z imunsko motnjo pa lahko povzroči progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), ki vodi v hude nevrološke okvare in ima visoko smrtnost (1,2). V prispevku bodo na kratko opisane značilnosti okužb, ki jih povzroča, ter njihova diagnostika in zdravljenje.

VIROLOGIJA IN PATOGENEZA

JCV je majhen virus brez ovojnice, ki vsebuje krožno dvojnovijačno deoksiribonukleinsko kislino (DNK). Prvič so ga dokazali v sedemdesetih letih pri limfomskem bolniku J.C., ki je umrl zaradi PML in po katerem je virus poimenovan. Večina poliomavirusov pri zdravih ljudeh povzroča asimptomatske okužbe, bolezen pa nastopi pri hudi imunski motnji (1,2).

JCV vstopa v celice tako, da se pritrdi na sialično kislino, čemur sledi klatrinska endocitoza. V glialne celice lahko vstopa preko serotoninskega receptorja 5-HT_{2A}. V celici nato uporabi celične mehanizme za replikacijo, sintezo beljakovin in sestavljanje virusnih delčkov (1).

Genom virusa je sestavljen iz zgodnje in pozne kodirajoče ter nekodirajoče kontrolne regije. Virus se nahaja v dveh oblikah. Prva je arhetipska, pri kateri je genom virusa ohranjen z le skromnimi preureditvami nekodirajoče kontrolne regije, druga pa prototipična, ki vsebuje številne zelo variabilne preureditve nekodirajoče kontrolne regije, ki so značilne za bolnika. Prototipična oblika najverjetneje nastane v sklopu reaktivacije virusa, kjer preureditve nastajajo zaradi stopenjskih homolognih rekombinacij ob razmnoževanju virusa. Preureditve so zapletene z izgubo negativnih transkripcijskih kontrol in podvojevanjem pozitivnih transkripcijskih kontrol. Virus lahko na tak način pridobi tropizem za druga tkiva, patogeni potencial in sposobnost razmnoževanja v celicah glije. Arhetipična oblika se nahaja v urinu zdravih ljudi in odpadnih vodah ter se zelo slabo razmnožuje v celicah glije. Zelo redko ga dokažemo pri posameznikih s PML. Prototipična oblika pa je običajno prisotna v krvi, možganovini in likvorju bolnikov s PML (1,3).

Seroprevalenca narašča s starostjo. V odrasli dobi ima 50 – 90 % populacije prisotna protitelesa proti JCV. Večina ljudi se okuži v otroštvu s horizontalnim prenosom, možen pa je tudi vertikalni prenos. Prenos med ljudmi je verjetno kapljičen, kontakten preko kontaminiranih površin in preko hrane ter vode. Virus najverjetneje vstopi skozi orofarinks. Pri 39 % zdravih ljudi so ga dokazali tudi v tonzilah. Našli so ga tudi v limfatičnem tkivu črevesja. Temu sledi hematogeni razsoj v ledvice, kostni mozeg, limfatično tkivo in možgane. Virus se pojavlja le pri ljudeh, tropizem pa ima predvsem za celice glije, ledvične tubulne epitelne celice in B limfocite. JCV so dokazali tudi v prekurzorjih B limfocitov, hematopoetičnih matičnih celicah in stromalnih celicah tonzil. Prisoten je lahko v možganih zdravih ljudi kot tudi bolnikov s PML. Po primarni okužbi, ki je asimptomatska, lahko virus preide v fazo latence ali asimptomatske okužbe. V ledvičnih tubulnih epitelnih celicah je prisotna vztrajna asimptomatska okužba, pri kateri se virus razmnožuje in izloča v urin, kjer ga lahko dokažemo pri tretjini zdravih posameznikov. JCV so našli tudi v odpadnih vodah, ki verjetno predstavljajo okoljski rezervoar (1,4–6).

V primeru pojava imunske motnje virus povzroči litično okužbo oligodendrocitov in astrocitov. Ob imunski motnji virus preide v fazo reaktivacije, v kateri se razmnožuje, vdre v kri in skozi krvno-možgansko pregrado v osrednje živčevje. Virus se nato razmnožuje v oligodendrocitih, kjer se začnejo nabirati virusni delci, jedro celice se poveča, sproži se apoptoza nevronov, kar privede do multifokalne demielinizacije (1,4–7).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA PML

PML se pojavi običajno pri dolgotrajni motnji celične imunosti. Najpogostejša je pri posameznikih z znižanim številom CD4⁺ T limfocitov, kjer koncentracija CD4⁺ tudi korelira s prognozo PML. Poleg okvare celične imunosti so verjetno potrebni tudi drugi dejavniki tveganja, npr. genetska nagnjenost (1,3,8).

Pred pojavom okužb z virusom HIV je bila bolezen najpogostejša pri bolnikih z raki krvotvornih organov, nato pa pri bolnikih s HIV. PML je bolezen, značilna za AIDS. Pred odkritjem protiretrovirusnih zdravil (ART) je bil največji delež bolnikov s PML tudi okužen s HIV, zdaj pa se pojavnost pri teh bolnikih postopno znižuje. V nedavni retrospektivni raziskavi so v skoraj štiridesetletnem obdobju beležili upad deleža s HIV okuženih bolnikov med bolniki s PML iz 99 % (pred obdobjem ART) na 43 % (9).

PML se lahko pojavlja tudi pri bolnikih s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi (1,8,9).

S staranjem prebivalstva in napredkom medicine se pojavnost PML povečuje predvsem v skupinah bolnikov, ki prejemajo imunosupresivno terapijo. Pomemben dejavnik tveganja je uporaba natalizumaba, ki zavira alfa4 podenoto integrinskih receptorjev (4,9).

V nedavni metaanalizi pojavljanja PML pri uporabi imunosupresivnih zdravil je bila pojavnost PML najvišja pri natalizumabu (običajno odmerjanje vsake 4 tedne, 0,33 - 0,4 primerov/100 oseb, podaljšani interval odmerjanja 0,08/100 oseb), precej manj pa pri rituksimabu in fingolimodu (0,01/100 oseb) (4).

Tveganje za nastanek PML ob uporabi natalizumaba je odvisno od predhodne rabe imunosupresivov, indeksa protiteles proti JCV (najvišje tveganje pri indeksu nad 1,5), trajanja zdravljenja z natalizumabom (tveganje poraste po 2 letih zdravljenja) in odmerne sheme. Indeks protiteles proti JCV je razmerje med nivojem protiteles v bolnikovem serumu in kontrolnem serumu. Glede na vrednost JCV indeksa lahko razdelimo tveganje v štiri skupine: vrednost pod 0,4 je negativna, med 0,4 in 0,9 nizko tveganje, 0,9 do 1,5 zmerno tveganje in nad 1,5 visoko tveganje. Pri podaljšani shemi odmerjanja, kjer je vmesni interval med aplikacijami 6 tednov, je tveganje manjše. Zaradi velikega tveganja pojava PML pri natalizumabu je pred predpisovanjem potrebno bolnike poučiti o tveganjih. Zdravljenje lahko poteka le pod nadzorom izkušenega specialista, ki ima na voljo možnost pravočasne izvedbe MRI preiskave. Potrebno je tudi slikovno sledenje. Bolnik prejme tudi opozorilno kartico. Po dveh letih zdravljenja je potrebno ponovno pretehtati koristi in tveganja (2,4,10–12).

KLINIČNI POTEK IN OBLIKE

PML je najpogostejša oblika simptomatske okužbe z JCV. Zanj je značilna multifokalna demielinizacija, astrogliozna in infiltracija s fagocitnimi makrofagi. Kaže se s pojavom nevroloških simptomov, ki so odvisni od lokacije lezije v osrednjem živčevju. Lahko se kaže kot ataksija, motnje koordinacije, kognitivne motnje, pareze udov in spremembe vida. Vidni živec in hrbtenjača običajno nista prizadeta. Pojavljajo se lahko epileptični napadi. Vnetje je lahko prisotno pri bolnikih z manjšo stopnjo imunske motnje in bolj pogosto pri pojavu sindroma imunske rekonstitucije (IRIS). IRIS je lahko prisoten subklinično le na slikovni diagnostiki, lahko pa gre za hudo poslabšanje nevrološke simptomatike ob uvedbi ART ali odtegnitvi imunosupresiva. Značilno je, da gre za kontrastno ojačanje na MRI, okvaro krvno-možganske pregrade, vazogeni edem in efekt mase, ki lahko vodi v herniacijo. Opisali so ga pri HIV bolnikih po uvedbi ART, pojavil pa se je po nekaj tednih do nekaj letih. Prav tako so ga opisali pri bolnikih z natalizumabom po prekinitvi zdravljenja ali plazmaferezi (1–3,6,9,13).

Druga redkejša oblika je JCV nevronopatija zrnatih celic, kjer gre za cerebelarno atrofijo in demielinizacijo brez za PML značilnih sprememb na MRI. Ta sindrom je lahko prisoten tudi pri PML bolnikih s supratentorialnimi in infratentorialnimi demielinizirajočimi lezijami. To redko obliko so opisali tako pri bolnikih z AIDS, pa tudi z vnetnimi boleznimi in po zdravljenju z imunosupresivi, npr. natalizumabom. Kaže se predvsem z napredujočo motnjo koordinacije, ravnotežja in ataksijo (1,2).

JCV encefalopatija je izjemno redka oblika okužbe, kjer gre za bolezen sivine brez sprememb v beli možganovini. Gre za produktivno okužbo piramidnih kortikalnih nevronov in hipokampusa. Kaže se predvsem s spremembo zavesti (spremembo mentalnega statusa) in kognitivnimi simptomi (1,2).

JCV meningitis je bil opisan pri več revmatoloških bolnikih. Gre za meningitis s prisotnostjo klasičnih meningitisnih znakov in prisotnostjo JCV v likvorju, v odsotnosti drugih povzročiteljev (1,2).

DIAGNOZA

Diagnozo običajno postavimo na podlagi kliničnih, mikrobioloških in slikovnih kriterijev, včasih tudi na podlagi histopatološkega izvida.

Zlati standard diagnostike je biopsija možganov, kjer lahko dokazujemo virusni protein ali virusno DNK in značilne histopatološke spremembe (triada PML: demielinizacija, povečana jedra oligodendroglije in bizarni astrociti). Področja demielinizacije infiltrirajo tudi penasti makrofagi. Ker je preiskava zelo invazivna in ima lahko hude zaplete, diagnozo običajno postavimo na podlagi kliničnih, radioloških in mikrobioloških kriterijev (13).

Diagnoza je lahko potrjena (skladna klinična slika, radiološke spremembe in dokaz JCV DNK v likvorju), verjetna (dokaz JCV DNK v likvorju in radiološke spremembe ali skladna klinična slika) ali možna (skladna klinična slika in radiološke spremembe ter negativna preiskava na JCV DNK v likvorju ali le dokaz JCV DNK v likvorju ob odsotnosti kliničnih in radioloških kriterijev) (6,14,15).

Največjo občutljivost pri diagnozi PML ima MRI, kjer so vidna področja demielinizacije v beli možganovini. Včasih je težko ločiti zagon MS od PML. Spremembe se pogosto pojavljajo v subkortikalni beli možganovini, cerebelarnih pedunklih, pa tudi v bazalnih ganglijah in talamusu, kjer so prisotna mielinizirana vlakna. Pri klasičnih PML lezijah ne vidimo kontrastne ojačitve, edema ali efekta mase (1,15,16).

Uvedba ART pri okužbi s HIV, ukinitvev imunosupresivnih zdravil ali njihovo odstranjevanje s plazmaferezo lahko sproži IRIS. To se običajno kaže s poslabšanjem nevrološkega stanja. Na MRI se kaže kot kontrastno ojačanje (porušenje krvno-možganske pregrade), vazogeni edem, učinek mase ali celo premiki/herniacije. Kontrastno ojačanje je povezano z boljšim preživetjem, medtem ko je vazogeni edem ali efekt mase povezan s slabšo prognozo (9,11,12).

V retrospektivni raziskavi, v katero so vključili 456 primerov s potrjeno ali verjetno PML v skoraj štiridesetletnem obdobju, so poročali, da je bila višja viremija v likvorju in plazmi povezana s slabšim preživetjem. Najvišje enoletno preživetje so imeli bolniki, ki so prejeli natalizumab (93,8 %), najnižje pa nezdravljeni bolniki s HIV (11,9 %). Beležili pa so postopno izboljšanje preživetja s časom, kar so pripisali zgodnejši prepoznavi bolezni, ki vodi k zgodnejšim ukrepom za zmanjšanje imunosupresije ter napredku medicine pri zdravljenju hematoloških rakov (9).

ZDRAVLJENJE

Specifičnega zdravljenja ni.

Če je vzrok okužba s HIV, običajno uvedemo ART. V primeru, da je vzrok imunosupresivna terapija, je potrebno imunosupresijo zmanjšati. V primeru primarnih ali drugih pridobljenih oblik imunske motnje (npr. hematološki raki), kjer stopnje imunske motnje ni možno zmanjšati, pa je prognoza slaba (17).

Večina terapij je eksperimentalnih z zelo različnimi rezultati. Nekatera protivirusna zdravila, ki so aktivna in vitro, so bila in vivo povsem neučinkovita (npr. cidofovir). Mirtazapin (Mirzaten®) so preizkušali, ker se tako kot virus JC veže na serotoninski receptor 5-HT_{2A}, vendar ni pokazal aktivnosti. Tudi zaviralci imunskih kontrolnih točk niso pokazali učinka, PML pa so opisali tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci imunskih kontrolnih točk zaradi rakave bolezni (15,17,18).

Ker je PML pogosto povezana z okvaro celične imunosti, so poskušali tudi z infuzijo virusno specifičnih limfocitov T ali z dajanjem interleukina 7 (IL-7). V majhni seriji bolnikov s PML iz dveh italijanskih centrov je od 23 bolnikov eno leto po zdravljenju z virusno specifičnimi limfociti T preživel 6 bolnikov. Večinoma je šlo za bolnike s hematološkimi raki, revmatološkimi boleznimi in hudimi primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi. Nekateri bolniki so prejeli v preteklosti imunosupresive (npr. anti CD20 terapijo) ali imeli opravljeno presaditev krvotvornih matičnih celic. Izključili pa so bolnike s HIV in tiste, ki so prejeli

natalizumab. Po zdravljenju je pri enem bolniku prišlo do nevrološkega IRIS; zaradi česar je bil zdravljen z glukokortikoidi (19).

Uporaba eksperimentalnih terapij pa je tvegana, saj lahko poslabša avtoimuno bolezen, demaskira latentno avtoimuno bolezen ali celo povzroči avtoimune neželene učinke.

ZAKLJUČEK

JC virus pri bolnikih z imunsko motnjo lahko povzroča PML s slabo prognozo. Zaradi omejenih možnosti zdravljenja je pomembno, da zgodaj posumimo na PML, še posebej pri bolnikih, ki prejemajo katero od zdravil z večjim tveganjem za PML.

Literatura

1. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(1):37–51.
2. Elbaz M, Yahav D, Mina Y, Atamna A. JC Polyomavirus Infection: A Narrative Review. *Infect Dis Ther.* 2025;14(9):2007–28.
3. Bellizzi A, Anzivino E, Rodio DM, Palamara AT, Nencioni L, Pietropaolo V. New Insights on Human Polyomavirus JC and Pathogenesis of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Clinical and Developmental Immunology.* 2013;2013:1–17.
4. Rindi LV, Zaçe D, Braccialarghe N, Massa B, Barchi V, Iannazzo R, et al. Drug-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2024;47(4):333–54.
5. White MK, Khalili K. Pathogenesis of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy—Revisited. *The Journal of Infectious Diseases.* 2011;203(5):578–86.
6. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *The Lancet Neurology.* 2010;9(4):425–37.
7. Khalili A, Craigie M, Donadoni M, Sariyer IK. Host-Immune Interactions in JC Virus Reactivation and Development of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). *J Neuroimmune Pharmacol.* 2019;14(4):649–60.
8. Eis PS, Smith EB, Jalilzadeh S, Hatchwell E. Genetics of progressive multifocal leukoencephalopathy: update on case reports with an inborn error of immunity and risk variants found in drug-linked cases. *Front Neurol.* 2025;16:1629581.
9. Mainardi I, Gerevini S, Tarantino A, Vercesi R, Catalano G, Garcia Martarena MDC, et al. Changing Clinical and Laboratory Characteristics of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Retrospective National Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2025;ciaf501.
10. Tysabri 300 mg concentrate for solution for infusion. Product information. [Internet]. EMA; 2025 [citirano 14. december 2025]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_en.pdf
11. Klotz L, Berger T, Brownlee WJ, Chan A, Lycke J, Oreja-Guevara C, et al. Twenty years of natalizumab in multiple sclerosis: lessons learned and future outlook. *Ther Adv Neurol Disord.* 2025;18:1–22.
12. Glenn T, Berger JR, McEntire CRS. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Front Neurol.* 2025;16:1575653.
13. Takahashi K, Sato Y, Hasegawa H, Katano H, Suzuki T. Histomorphological variations in progressive multifocal leukoencephalopathy correlated with JCV replication in brain lesions: insights from 91 patients. *acta neuropathol commun.* 2025;13(1):106.
14. Zhou R, Sangam K, Cabrera A, AlMutawa F, Sivo A, Roy F, et al. Diagnosing progressive multifocal leukoencephalopathy: Positive predictive value of CSF JC virus quantitative PCR and importance of recognizing suggestive neuroimaging findings. *Journal of the Neurological Sciences.* 2025;469:123379.
15. Schweitzer F, Laurent S, Cortese I, Fink GR, Silling S, Skripuletz T, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Pathogenesis, Diagnostic Tools, and Potential Biomarkers of Response to Therapy. *Neurology.* 2023;101(16):700–13.
16. Mori K, Kurokawa M, Harada M, Nakamichi K, Arai H, Takao M, idr. Overview of MRI findings in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Jpn J Radiol.* 2025;43(12):1908–25.
17. Bernard-Valnet R, Koralnik IJ, Du Pasquier R. Advances in Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Annals of Neurology.* 2021;90(6):865–73.
18. Focosi D, Tuccori M, Maggi F. Checkpoint inhibitors and progressive multifocal leukoencephalopathy: friends of foes? *Ann Transl Med.* 2019;7(S8):S298–S298.
19. Pocora MM, Bini P, Berzero G, Vegezzi E, Diamanti L, Gastaldi M, et al. Adoptive JC Virus-Specific T Lymphocytes for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Experience from Two Italian Centers. *Viruses.* 2025;17(7):934.

OKUŽBA S PARVOVIRUSOM B 19 PRI OSEBAH Z IMUNSKO MOTNJO

PARVOVIRUS B19 INFECTION IN IMMUNOCOMPROMISED PERSONS

Nina Grasselli Kmet^{1,2}, Polona Novak³, Tina Uršič⁴

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

² Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

³ Klinični oddelek za hematologijo, Interne klinika, UKC Ljubljana

⁴ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Večina okužb s parvovirusom B19 se pojavi v otroštvu in je blagih, običajno v obliki erythema infectiosum (5. otroška bolezen). Bolezen v odrasli dobi se najpogosteje kaže z izpuščajem z ali brez prehodne poliartropatije, ki lahko traja tudi več mesecev ali let. Okužba običajno izzveni sama od sebe brez dolgoročnih posledic. Okužba lahko močno ogroža nosečnice, osebe z imunsko motnjo ter osebe z boleznimi krvi. V tem prispevku se posvečamo opisu klinične slike, diagnostike in zdravljenja okužbe s parvovirusom B19 pri osebah z imunsko motnjo, predstavljene pa so tudi značilnosti ob okužbi s parvovirusom B19 slovenske kohorte bolnikov, ki so bili v zadnjih 10-ih letih zdravljeni na Kliničnem oddelku za hematologijo UKCL.

Ključne besede: parvovirus B19, osebe z imunsko motnjo, klinična slika, zdravljenje

ABSTRACT

Most parvovirus B19 infections occur in childhood and are mild, usually in the form of erythema infectiosum (the fifth disease). The disease in adulthood most often manifests as a rash with or without transient polyarthropathy, which can last for several months or years. The infection usually resolves on its own without long-term sequelae. On the other hand, infection represents serious threat to pregnant women, persons with immune disorders and persons with blood diseases. This article describes the clinical manifestations, diagnostics, and management of parvovirus B19 infection in immunocompromised individuals, as well as the characteristics of a Slovenian cohort of patients treated at Hematology department of University Medical Center Ljubljana in the past 10 years.

Key words: parvovirus B19, immunocompromised persons, clinical manifestations, treatment

UVOD

Parvovirus B19 je majhen virus brez ovojnice in z enoverižno DNK, ki spada v družino Parvoviridae. Ta obsega dve poddružini, in sicer parvoviruse, ki okužijo sesalce in ptice, ter denzoviruse, ki okužijo členonožce. Poddružina parvovirusov je razdeljena na osem rodov, od katerih je pet patogenih za človeka: Erythroparvovirus (B19), Dependoparvovirus, Protoparvovirus, Bocaparvovirus in Tetraparvovirus. Najpomembnejši je rod Erythroparvovirus, kamor spada parvovirus B19, pri katerem ločimo tri genotipe. Genotip 1 je prevladujoči patogen pri ljudeh. Genotipa 1 in 2 se nahajata v zahodnih državah (npr. Združenih državah

Amerike in Evropi), genotip 3 pa kroži predvsem v Afriki in Južni Ameriki. Genotip 2 je pogostejši pri starejših odraslih, genotipa 2 in 3 pa se pojavljata tudi pri osebah z imunsko motnjo (IM) (1). Tropizem virusa do prekursorjev rdečih krvničk je odgovoren za različne klinične manifestacije okužbe, ki se kažejo od blage benigno potekajoče bolezni pa do hujših zapletov. Klinična slika je odvisna od imunskega in hematološkega stanja posameznika. Najpogostejše klinične manifestacije okužbe s parvovirusom B19 pri človeku so predstavljene v Tabeli 1 (2).

Tabela 1: Klinične manifestacije okužbe s parvovirusom B19 (2).

	Dejavniki tveganja		Imunsko kompetentne osebe
	Osebe z IM	Nosečnice	
Klinična slika	– Aplastična kriza – Kronična anemija – Miokarditis, encefalitis, hepatitis, vaskulitis	– Hidrops fetalis – Splav – Intrauterina smrt ploda	– Erythema infectiosum (v otroštvu, metuljast izpuščaj na licih, vročina, retikularen izpuščaj) – Artralgije in artritis – Utrujenost, driska, konjunktivitis

IM – imunska motnja

Parvovirus B19 pri otrocih povzroča blago okužbo, ki se običajno kaže v obliki erythema infectiosum (5. otroška bolezen). Bolezen v odrasli dobi se najpogostejše kaže z izpuščajem z ali brez prehodne poliartropatije, ki lahko traja tudi več mesecev ali let. Okužba običajno izzveni sama od sebe brez dolgoročnih posledic. Po drugi strani pa okužba močno ogroža nosečnice, osebe z IM ter osebe z boleznimi krvi. Okužba v nosečnosti lahko povzroči spontani splav, intrauterino smrt ploda ali fetalni hidrops (3).

Pri osebah z IM lahko okužba povzroči aplastično anemijo, virus pa lahko vztraja v različnih neeritroidnih tkivih in je povezan z razvojem akutne in kronične vnetne kardiomiopatije, revmatoidnega artritisa, vaskulitisa, meningoencefalitisa, hepatitisa in prizadetostjo ledvic (2, 4).

EPIDEMIOLOGIJA

Okužba s parvovirusom B19 se pojavlja po vsem svetu, bodisi sporadično bodisi v obliki izbruhov, ki se pojavljajo na 4 do 10 let, okužbe pa so najpogostejše med pozno zimo in zgodnjim poletjem (5). Leta 2024 so poročali o porastu okužb tako v Evropi kot v Združenih državah Amerike (6-8). Točnih podatkov o pojavnosti okužbe s parvovirus B19 nimamo, saj ne spada med prijavljive nalezljive bolezni. Odstotek ljudi z merljivimi ravnmi IgG protiteles proti parvovirusu B19 se povečuje s starostjo, večina posameznikov pa se okuži v šolskih letih. Ocenjujejo, da seroprevalenca znaša med 50 in 80 %. Med izbruhi v šolah se lahko okuži od 25 do 50 % šolarjev in 20 % dovzetnega osebja. Za okužbo je dovzetnih tudi 25–45 % žensk v rodni dobi (9-11).

Okužba se prenaša s kužnimi kapljicami, hematogeno ali vertikalno, z matere na plod. Čeprav okužba s parvovirusom B19 ni primarno povezana z respiratornimi simptomi, je najpogostejši način prenosa kapljičen, glavni vir okužb pa so majhni otroci. Do prenosa največkrat pride v istem gospodinjstvu. Ocenjeno je, da ob okužbi zbolijo do polovica dovzetnih članov istega gospodinjstva. Pogost je tudi prenos v vrtcih. Med zaposlenimi v vrtcih, ki delajo z otroki, so stopnje serokonverzije parvovirusa B19 višje kot v splošni populaciji (12).

Če pride do okužbe s parvovirusom B19 med nosečnostjo, lahko virus preide iz matere na plod. Tveganje za slab izid za plod je največje, če do okužbe pride v prvih 20 tednih nosečnosti. Ocenjena pojavnost sveže okužbe s parvovirusom B19 v nosečnosti je 1–2 % v endemičnem obdobju, le-ta pa se poveča na več kot 10 % v času epidemije (10, 13).

Parvovirus B19 se prenaša tudi s krvjo ali krvnimi pripravki, ki vsebujejo virus (14, 15). Okuženi krvodajalci so lahko asimptomatski, vendar imajo zelo visoke ravni virusa v krvi. Za okužbo so najbolj ogroženi posamezniki, ki potrebujejo redne infuzije krvnih pripravkov, izdelanih iz velikih količin plazme, pridobljene od večjega števila darovalcev (16). Zaradi majhnosti in odsotnosti lipidne ovojnice je parvovirus B19 izjemno težko inaktivirati in odstraniti iz krvnih pripravkov. Saldhana s sod. je dokazal, da je 87 % krvnih pripravkov in plazme, pridobljene od večjega števila darovalcev, kljub različnim postopkom čiščenja in inaktivacije, pozitivnih na DNK parvovirusa B19 (17). Eden od načinov odstranjevanja virusnih delcev je tudi nanofiltracija (18). V Sloveniji krvni pripravki niso testirani na parvovirus B 19.

V literaturi so opisani tudi bolnišnični prenos parvovirusa B19 z bolnika na bolnika, z bolnika na osebje, z osebja na bolnika in z osebja na osebje. Podatki kažejo, da se od okuženega bolnika okuži 36 do 42 % dovzetnih oseb, ki so bile v stiku (19).

KLINIČNA SLIKA PRI OSEBAH Z IMUNSKO MOTNJO

Pri osebah z IM, ki imajo zmanjšano možnost tvorbe nevtralizirajočih protiteles in/ali nezmožnost tvorbe eritroidnih prekurzorjev, lahko okužba s parvovirusom B19 povzroči kronično anemijo oz. poslabšanje le-te. Takšna klinična slika je bila opisana pri bolnikih z levkemijami, mielodisplastičnimi sindromi (MDS), limfoblastnim limfomom, okužbo z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV), pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) in presaditvi čvrstih organov (PČO), prejemnikih kemoterapije zaradi rakavih obolenj in bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo zaradi avtoimunskih bolezni. Bolniki z IM imajo nizke nivoje specifičnih protiteles in perzistentno viremijo. Klinično se bolezen kaže s simptomi anemije, medtem ko artralgie in izpuščaj niso prisotni (20).

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, imajo zaradi okužbe ali reaktivacije parvovirusa B19 pogosto čisto aplazijo rdeče vrste. Opisane so tudi sočasne okužbe s parvovirusom B19 in drugimi virusi, npr. virusoma hepatitisa B in C, citomegalovirusom (CMV), HIV in BK polioima virusom (21).

Trajna (perzistentna) aktivna okužba, ki se kaže s čisto aplazijo rdeče vrste ter posledično kronično anemijo z retikulocitopenijo lahko vodi tudi v druge znake prizadetosti kostnega mozga, kot so nevtropenija, agranulocitoza, pancitopenija, trombocitopenija in hemofagocitoza. Punkcija kostnega mozga pokaže velike proeritroblaste z vključki v jedru ter zavrto eritropoezo. Nespecifični simptomi, kot so vročina, bolečine v mišicah ali utrujenost, so sicer lahko prisotni, medtem ko imunsko pogojeni simptomi, kot so artralgie, erythema infectiosum, ki so posledica protiteles, navadno niso prisotni. Možni pa so atipični izpuščaji zaradi prizadetosti endotelnih celic, miokarditis, glomerulopatija in vaskulitis osrednjega živčnega sistema (22).

O številnih primerih čiste aplazije rdeče vrste zaradi okužbe s parvovirusom B19 poročajo po presaditvi ledvic, bolezen se lahko pojavi tedne do leta po presaditvi. Okužba vodi v glomerulonefritis in zavrnitev presadka (23).

Drugače je pri okužbi oz. reaktivaciji parvovirusa B19 po alogeni PKMC. Lahko sicer pride do primarne odpovedi presadka ali čiste aplazije rdeče vrste, vendar pa je navadno to virus, ki se reaktivira ob zagonu akutne reakcije presadka proti gostitelju (GVDH) in nam pozitiven PCR lahko služi tudi kot marker aloreaktivnosti in disregulacije imunskega sistema (podobno kot HHV6) (24). Okužba je možna preko dihal, kot endogena reaktivacija ali preko transfuzije. Bolniki z IM so lahko zelo kužni za druge, saj imajo visoko virusno breme, poročajo pa tudi o epidemijah v transplantacijskih centrih (25).

DIAGNOSTIKA

V klinični praksi se najpogosteje poslužujemo serološke in molekularne diagnostike (26).

Serološko testiranje v večini laboratorijev vključuje hkratni dokaz specifičnih protiteles IgM in IgG iz enega samega vzorca krvi. Protitelesa IgG se običajno pojavijo in začnejo naraščati približno dva tedna po okužbi ter nato vztrajajo vse življenje. Zaznavne ravni protiteles IgM, specifičnih za parvovirus B19, je mogoče zaznati od 7 do 10 dni po izpostavljenosti virusu, merljive pa ostanejo dva do tri mesece, redko do 6 mesecev. Prisotnost protiteles IgM v nizkih titrih je sugestivno za nedavno okužbo. Določena stanja s pozitivnim revma faktorjem lahko povzročajo lažno pozitivne rezultate IgM protiteles. Zaradi kratkega časovnega zamika med razvojem protiteles IgM in IgG je težko najti vzorec seruma, pozitiven na protitelesa IgM, ki ni hkrati pozitiven tudi na protitelesa IgG. Specifičnost komercialnih seroloških testov je 76 do 100 %, občutljivost pa 70 do 100 %. Osebe z IM pogosto ne razvijejo zaznavnih ravni protiteles, zato imajo serološke metode v tej populaciji majhno diagnostično vrednost (27).

Osrednjo vlogo pri diagnostiki okužb s parvovirusom B 19 ima danes **molekularna diagnostika** z uporabo rt-PCR. Ustrezni klinični vzorci vključujejo serum, plazmo, kostni mozeg, amnijsko tekočino ter tkiva posteljice in ploda. Tudi pri uporabi molekularne diagnostike lahko prihaja do lažno negativnih ali lažno pozitivnih rezultatov. Lažno negativni rezultati se lahko pojavijo:

- če je okužba posledica genotipov 2 ali 3, v laboratorijih, kjer ne določajo vseh genotipov (op.p. v Laboratoriju za diagnostiko virusnih okužb Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani uporabljajo metodo, ki zazna vse tri genotipe).
- kadar vzorci vsebujejo inhibitorje.

Lažno pozitivni rezultati se lahko pojavijo:

- Pri nekaterih osebah z IM lahko DNK parvovirusa B19 v plazmi, kostnem mozgu ali sinovijski tekočini zaznamo še mesece ali celo leta po okužbi. Zato dokaz DNK parvovirusa B19, zlasti pri zelo nizkih ravneh, ne kaže nujno na akutno ali nedavno okužbo.
- Kontaminacija med obdelavo vzorca. Tveganje za kontaminacijo je mogoče znatno zmanjšati, če uporabimo testiranje s PCR v realnem času. Pri tem pristopu se pomnoževanje in detekcija izvajata v zaprtih tubicah, ki se med analizo ali po njej ne odpirajo (28).

Prednost metode rt-PCR je tudi možnost kvantitativnega določanja virusnega bremena, ki ima lahko tako napovedno kot diagnostično vrednost (29).

ZDRAVLJENJE

Specifičnega protivirusnega zdravljenja okužbe s parvovirusom B19 ni. Če se imunski sistem lahko ponovno vzpostavi (npr. po zaključku kemoterapije, ob visoko aktivni protiretrovirusni terapiji (*angl.* highly active antiretroviral therapy - HAART), je možna spontana ozdravitev okužbe. Prehodno so lahko potrebne transfuzije koncentriranih eritrocitov. Če ni pričakovati imunske rekonstitucije, lahko intravenski imunoglobulini (IVIG) nevtralizirajo virus. Po izzvenetju učinka IVIG se lahko čista aplazija rdeče vrste ponovi. Ker je PCR na virus lahko pozitiven mesece ali celo leta v nizkem bremenu ob odsotnosti bolezenskih znakov tudi po terapiji z IVIG, negativizacija PCR ni cilj zdravljenja. Pomembno povišanje virusnega bremena skupaj z zmanjšanjem retikulocitov kaže na potrebo po ponovitvi zdravljenja. Odmerek IVIG in trajanje v poročilih variirajo, večinoma se uporablja režim 0,4 g/kg/dan 5-10 dni. Pri simptomatski okužbi je virusno breme običajno zelo visoko (10^6 - 10^{12} IU/mL,) po zdravljenju z IVIG pa pogosto opazimo izrazit padec, pogosto za 6 log. Bolniki, pri katerih po zaključeni terapiji pride do zagona okužbe, lahko prejmejo drugi krog terapije z IVIG (25).

NAŠE IZKUŠNJE Z OKUŽBO S PARVOVIRUSOM B 19 PRI OSEBAH Z IMUNSKO MOTNJO

V Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH), smo v obdobju od leta 2016 do leta 2025 zdravili 20 bolnikov s potrjeno okužbo s parvovirusom B19. 12 bolnikov je bilo moških, 8 pa žensk. Povprečna starost je bila 48 let (19-72 let). Šest bolnikov je bilo napotenih v našo ambulantno zaradi citopenij - dva zaradi trombocitopenije, dva zaradi hude nevtropenije in dva zaradi pancitopenije. Dve bolnici sta imeli znano revmatološko obolenje; pri bolnici s sistemskim lupusom smo poleg parvovirusa B19 potrdili tudi okužbo z Epstein Barr virusom (EBV). En bolnik z znano dedno sferocitozo je imel dokazano aplastično krizo ter hkratno okužbo z EBV.

Okužbo s parvovirusom B19 smo potrdili tudi pri dveh bolnikih po avtologni PKMC in slabo regeneracijo kostnega mozga. Pri obeh se je krvna slika po aplikaciji IVIG popravila. Pozitivno verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (rt-PCR) na parvovirus B19 smo dokazali tudi pri dveh bolnikih s kronično limfocitno levkemijo (KLL), ki sta imela anamnestičen stik z otroki, obolelimi za peto otroško boleznijo.

Okužbo s parvovirusom B19 smo dokazali tudi pri devetih bolnikih po alogenski PKMC. Sedem od teh je imelo hkrati bolezen presadka proti gostitelju (angl. *graft versus host disease*; okr. GVHD), pri dveh pa smo klinično ugotavljali slabo regeneracijo. Eden od njiju je sočasno preboleval sepso, povzročeno s *Stenotrophomonas maltophilia*, ki bi prav tako lahko vplivala na regeneracijo presadka. Bolnica po drugi alogenski PKMC, pri kateri je bil kot vir uporabljen kostni mozeg, pa je bila ponovno hospitalizirana zaradi več dni trajajočega vročinskega stanja. Med hospitalizacijo smo izključili druge povzročitelje in možne vzroke za vročino. Po prejetju IVIG je vročina izzvenela, hemogram pa se je postopoma normaliziral.

Sedem bolnikov po alogenski PKMC je imelo hkratno okužbo s parvovirusom B19 in GVHD. Pri dveh se je okužba kazala z več dni trajajočo visoko vročino, ki je po aplikaciji IVIG izzvenela. Pri enem izmed bolnikov je v času hospitalizacije prišlo do zagona akutnega GVHD III. stopnje, sočasno pa je prišlo tudi do hemoragičnega cistitisa, povzročenega z BK virusom, pri enem bolniku pa so se razvili znaki atipičnega GVHD z endotelno disfunkcijo in trombotično mikroangiopatijo. Dva bolnika sta bila zdravljena z deksametazonom zaradi sindroma vgnezenja. Zaradi pancitopenije smo ju testirali na parvovirus B19, rezultat je bil pozitiven. Od teh dveh je imel eden sočasno še reaktivacijo CMV okužbe, eden pa BK okužbo z akutno ledvično odpovedjo. En bolnik je po drugi alogenski PKMC zgodaj razvil aGVHD III. stopnje. Zaradi vztrajajoče anemije in epidemiološke anamneze smo opravili testiranje na parvovirus B19, ki je bilo pozitivno. Podobno je imel bolnik s kroničnim GVHD stik z bolnim otrokom, PCR na parvovirus B19 je bil pozitiven. Prejel je IVIG, nato pa je prišlo v naslednjih dveh mesecih do izrazitega poslabšanja kroničnega GVHD v obliki skleroderme. En bolnik z relapsom akutne mieloblastne levkemije (AML) po alogenski PKMC je prejel donorske limfocite in dosegel remisijo. Kasneje je bil hospitaliziran zaradi vročinskega stanja. Ugotavljali smo znake hemofagocitne limfohistiocitoze in pozitiven parvovirus B19. Po zdravljenju z IVIG in imunosupresivi je simptomatika izzvenela.

SKLEPI

Večina okužb s parvovirusom B19 se pojavi v otroštvu in je blagih, običajno v obliki erythema infectiosum (5. otroška bolezen). Bolezen v odrasli dobi se najpogosteje kaže z izpuščajem z ali brez prehodne poliartropatije. Pri osebah z IM lahko okužba poteka s težjo klinično sliko, pogosto v obliki aplastične krize, kronične anemije ali s prizadetostjo srca, možganov, jeter in žil. Na KOH smo v zadnjih 10 letih obravnavali 20 bolnikov z okužbo s parvovirusom B19.

Zdravljenje teh bolnikov je kompleksno, saj nemalokrat okužba poteka sočasno z drugimi okužbami in GVHD ob hudi imunosupresiji. Zdravljenje je individualno glede na imunski status bolnika, najpogosteje pa vključuje uporabo IVIG.

Literatura

1. Mietzsch M, Pénez JJ, Agbandje-McKenna M. Twenty-Five Years of Structural Parvirology. *Viruses*. 2019. doi: 10.3390/v11040362.
2. Mende M, Sockel K. Parvovirus B19 Infection. *N Engl J Med*. 2018. doi: 10.1056/NEJMmicr1807156.
3. Bascietto F, Liberati M, Murgano D, Buca D, Iacovelli A, Flacco ME, et al. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52: 569-67.
4. Eid AJ, Ardura MI, AST Infectious Diseases Community of Practice. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13535.
5. Arnež M. Erythema infectiosum ali peta otroška bolezen. In: Tomažič J, Strle F eds. Infekcijske bolezni. 2. dopolnjena izd. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017. p146-7.
6. ECDC. Risks posed by reported increased circulation of human parvovirus B19 in the EU/EEA. June 2024. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risks-posed-reported-increased-circulation-human-parvovirus-b19-eueea> Dostopano Nov 21, 2025.
7. United States Center for Disease Control and Prevention. Emergency Preparedness and Response. Increase in Human Parvovirus B19 Activity in the United States. August 2024. Dostopno na: <https://www.cdc.gov/han/2024/han00514.html>. Dostopano Nov 21, 2025.
8. Oeller M, Kartal O, Trifonova I, Held N, Hoeggerl AD, Neureiter H, et al. Diagnostics 2025. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15182313>.
9. Röhrer C, Gärtner B, Sauerbrei A, Bohm S, Hottenträger B, Raab U, Thierfelder W, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1564-75.
10. Osvald Avguštin N, Šajina-Stritar B, Mujezinović F, Premru-Sršen T. Slovenia recommendations for parvovirus B19 infection in pregnancy. *Zdrav Vest*. 2018; 87: 91-101.
11. Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol*. 1988. doi: 10.1099/00222615-25-2-151.
12. Romero Starke K, Kofahl M, Freiberg A, Schubert M, Gross ML, Schmauder S, et al. Are Daycare Workers at a Higher Risk of Parvovirus B19 Infection? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019. doi: 10.3390/ijerph16081392.
13. Gigi CE, Anumba DO. Parvovirus b19 infection in pregnancy – a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021; 264: 358-62.
14. Candura F, Pati I, De Fulvio L, Massari MS, Piccinini V, Pupella S, et al. Comprehensive analysis of parvovirus B19 infection in blood donors: Epidemiological trend and implications for transfusion safety and management strategies in Italy. *Blood Transfus*. 2025; 23, 168–75.
15. AABB Special Issue: Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Human Parvovirus B19. Transfusion*. 2024; 64: S103-S107.
16. Saleh RM. Parvovirus B19 and blood transfusion. *Hematol Transfus Int*. 2023; 11: 41-3.
17. Saldanha J, Minor P. Detection of human parvovirus B19 DNA in plasma pools and blood products derived from these pools: implications for efficiency and consistency of removal of B19 DNA during manufacture. *Br J Haematol*. 1996; 93: 714-9.
18. Menconi MC, Maggi F, Zakrzewska K, Salotti V, Giovacchini P, Farina C, et al. Effectiveness of nanofiltration in removing small non-enveloped viruses from three different plasma-derived products. *Transfus Med*. 2009; 19: 213-7.
19. Bell LM, Naides SJ, Stoffman P, Hodinka RL, Plotkin SA. Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. *N Engl J Med*. 1989; 321: 485-91.
20. Rocha Alves AD, Almeida Amado L. A retrospective analysis of clinical and epidemiological aspects of parvovirus B19 in Brazil: a hidden and neglected virus among immunocompetent and immunocompromised individuals. *Viruses*. 2025. <https://doi.org/10.3390/v17030303>.
21. Akhtar M, Hashmi HA, Manzoor S. The synergistic tapestry: unraveling the interplay of parvovirus B19 with other viruses. *Int J Inf Dis*. 2025. doi: 10.1016/j.ijid.2025.107865.
22. Bilge I, Sadikoğlu B, Emre S, Sirin A, Aydın K, Tatlı B. Central nervous system vasculitis secondary to parvovirus B19 infection in a pediatric renal transplant patient. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 529-33.
23. Berti GM, Manaresi E, Vischini G, Provenzano M, Corradetti V, Giannella M, et al. Exploring parvovirus B19 pathogenesis and therapy among kidney transplant recipients: case report and review of literature. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025; 25: e360–e368.
24. Stathis CJ, Zhu H, Carlin K, Phan TL, Toomey D, Hill JA, et al. A systematic review and meta-analysis of HHV-6 and mortality after hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2024; 59: 1683–93.
25. Landry ML. ParvoB19. *Microbiol Spectr*. 2016. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0008-2015.
26. Reno M, Cox CR, Powell EA. Parvovirus B19: A Clinical and Diagnostic Review. *Clin. Microbiol Newsl*. 2022; 44: 107-14.
27. Peterlana D, Puccetti A, Corrochar R, Lunardi C. Serologic and molecular detection of human Parvovirus B19 infection. *Clin Chim Acta*. 2006; 372: 14-23.
28. Up to date. Clinical manifestations and diagnosis of parvovirus B19 infection. Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-parvovirus-b19-infection?search=parvo%20B%2019%20virus&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Dostopano: Nov 21, 2025.
29. Ishikawa A, Yoto Y, Tsugawa T, Tsutsumi H. Quantitation of human parvovirus B19 DNA in erythema infectiosum and aplastic crisis. *J Med Virol* 2014; 86: 2102-6.

HEPATITIS B IN HEPATITIS C PRI BOLNIKIH Z IMUNSKO MOTNJO

Maša Klešnik¹, Mojca Matičič^{1,2}

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Korespondenca: Maša Klešnik, dr. med.

E-naslov: masa.klesnik@kclj.si

IZVLEČEK

Pri osebah z imunsko motnjo obstaja večja nevarnost za okužbo z različnimi virusi, za njihovo reaktivacijo ali težji potek okužbe, kar lahko povzroča huda, celo življenje ogrožajoča bolezenska stanja. Med virusi, ki pri imunsko oslabelem gostitelju lahko povzročijo huje potekajočo okužbo, sta tudi virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV). Zato je pred uvedbo kakršnegakoli imunosupresivnega zdravljenja pri vsakem tovrstnem bolniku potrebno opraviti presejalno testiranje na okužbi s HBV in HCV ter glede na rezultate testiranja ustrezno ukrepati z uvedbo zdravljenja ali kemoprofilakse, v kolikor je to potrebno. V prispevku so predstavljene smernice preprečevanja reaktivacije HBV in posebnosti obravnave HCV ob oslabelem imunskem odzivu zaradi imunosupresivnega zdravljenja.

Ključne besede: virus hepatitisa B, virus hepatitisa C, imunska oslabelost, kemoprofilaksa

ABSTRACT

Immunocompromised hosts are at increased risk for acquiring viral infections, their reactivation or more severe course of viral infection, which can cause serious, even life threatening diseases. Among the viruses that can cause more severe infections in an immunocompromised hosts are hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV). Therefore, it is of crucial importance to perform screening for HBV and HCV infections in every patient before the introduction of any immunosuppressive therapy and based on the test result, appropriate action should be taken by introducing treatment or chemoprophylaxis, in case needed. The paper presents the guidelines for prevention of HBV and the specific considerations regarding managing HCV in patient with immune deficiency due to immunosuppressive treatment.

Key words: hepatitis B virus, hepatitis C virus, immune deficiency, chemoprophylaxis

UVOD

Danes je v svetu z virusoma hepatitisov B in C okuženih nad 300 milijonov ljudi. Večina jih za okužbo ne ve, saj tako akutna kot kronična okužba v večini primerov potekata brezsimptomno. Okvara jeter pa kljub odsotnosti simptomov napreduje in je pri imunsko oslabelelih bolnikih hujša, s hitrejšim napredovanjem v cirozo. Zato je v tej skupini bolnikov odkrivanje okuženih in ustrezno zdravljenje in spremljanje vitalnega pomena.

HEPATITIS B

Ocenjujejo, da je v svetu 257 milijonov ljudi kronično okuženih s HBV, več kot 2 milijardi ljudi pa sta mu bili v življenju izpostavljeni (1, 2). Obstajajo pa velike razlike v pogostosti pojavljanja kronično okuženih med različnimi geografskimi področji. V Sloveniji je prevalenca

kronično okuženih s HBV v splošni populaciji ocenjena na manj kot 1 % (3). Večina kronično okuženih za svojo okužbo ne ve, saj akutna okužba le pri 30-50 % okuženih v odrasli dobi poteka klinično izraženo.

Naravni potek okužbe z virusom hepatitisa B in njeno obvladovanje

Akutna okužba s HBV poteka simptomatsko le pri 30-50 % odraslih in zelo majhnem deležu okuženih otrok, pri ostalih je njen potek subkliničen ali brezsimptomen. Po akutni okužbi bolnik virus ali odstrani iz organizma in postane imun na ponovno okužbo (prisotna protitelesa anti-HBc in nevtralizacijska protitelesa anti-HBs) ali pa ostane kronično okužen s HBV, če je virus v telesu zaznaven več kot šest mesecev (prisoten HBsAg in anti-HBc). Kronična okužba s HBV se pojavi pri 5-10 % okuženih odraslih, 25-50 % okuženih otrok in 90 % okuženih novorojencih (1).

V procesu pomnoževanja HBV se virusna deoksiribonukleinska kislina (DNK) integrira v genom gostitelja (4). Hkrati pa v jedru hepatocita okuženih oseb nastaja kovalentno zaprta krožna DNK (*angl.* covalently closed circular DNA, *okr.* cccDNA), ki tam ostane vseživljenjsko v majhnih koncentracijah pri vseh, ki so se kadarkoli okužili s HBV, tudi v primeru prisotnih nevtralizirajočih protiteles (anti-HBs) (5). Le-ta se pod določenimi pogoji lahko ponovno aktivira in povzroči reaktivacijo hepatitisa B (rHBV) (6).

Pri kronično okuženih bolnikih (HBsAg pozitivni, HBV DNK pozitivni) se za uvedbo protivirusnih zdravil odločimo na podlagi več meril. Zdravimo bolnike z viremijo HBV DNK nad 2.000 IU/ml, ki imajo patološke vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) in/ali znake napredovale fibroze jeter. Ne glede na vrednost viremije in ALT zdravimo bolnike s stopnjo fibroze jeter F3, bolnike s cirozo jeter, bolnike z zunajjetrnimi manifestacijami okužbe s HBV, bolnike s povečanim tveganjem za razvoj jetrnoceličnega raka (*angl.* hepatocellular carcinoma, *okr.* HCC) in osebe z imunsko motnjo (7).

Za zdravljenje imamo na voljo nukleozidni analog entekavir (ETV) ter nukleotidni analog tenofovir. Obe zdravili sta zelo močna zaviralca pomnoževanja HBV in imata zelo veliko genetsko pregrado za odpornost (7). Tenofovir imamo na voljo v obliki tenofovir disoproksil fumarata (TDF) in tenofovir alafenamida (TAF), katerega odmerka ni potrebno prilagajati pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Izbira zdravila je odvisna od pridruženih bolezni (ledvična insuficienca, zmanjšana kostna gostota), okoliščin glede načrtovanja družine (nosečnost) in morebitnega predhodnega zdravljenja (7).

Okužbo z virusom hepatitisa B lahko uspešno in varno preprečimo s cepljenjem. Na voljo imamo več rekombinantnih cepiv. Izbira cepiva in shema cepljenja sta odvisni od lokalnih priporočil, starosti cepljene osebe in pridruženih bolezni (7).

Okužba z virusom hepatitisa B pri bolnikih z imunsko motnjo

Naravni potek okužbe s HBV je odvisen od medsebojnega delovanja virusnega pomnoževanja in imunskega odziva gostitelja. Intenzivnost virusnega pomnoževanja je pri bolnikih z imunsko motnjo večja, verjetnost spontanega okrevanja v primeru akutne okužbe pa manjša. Bolniki z imunsko motnjo imajo zato večjo verjetnost prehoda v kronično okužbo z vztrajanjem HBsAg v krvi. Imunska motnja vodi v hitrejše napredovanje fibroze jeter s povečanim tveganjem za razvoj ciroze in pojava HCC, ki prispevata k večji obolevnosti in umrljivosti te ranljive populacije (8). Zato so posamezniki z anamnezo okužbe s HBV v primeru imunosupresivnega zdravljenja (ISZ) izpostavljeni tveganju za rHBV in/ali poslabšanju stanja kronične okužbe s HBV (9).

Reaktivacija virusa hepatitisa B pri bolnikih z imunsko motnjo

Do rHBV lahko pride pri vsakomur, ki je bil kadarkoli v življenju okužen s HBV in ima zaradi ISZ ali določene temeljne bolezni imunsko motnjo. Tudi pri osebah, ki so prebolele okužbo s HBV in razvile nevtralizirajoča protitelesa anti-HBs, v jedru hepatocita vztraja cccDNK, ki se ob določenih pogojih lahko reaktivira in povzroči ponovni zagon hepatitisa B (10). rHBV smernice opredeljujejo različno. Smernice Evropskega združenja za preučevanje jeter (*angl.* European Association for the Study of the Liver, *okr.* EASL) rHBV opredeljujejo kot ponoven pojav HBV DNK (>100 IU/ml) ali HBsAg (HBsAg seroreverzija) v krvi bolnikov s predhodno nezaznavnimi vrednostmi oziroma vsaj desetkratni porast plazemske koncentracije HBV DNK v krvi viremičnih bolnikov glede na izhodiščno raven pred uvedbo ISZ (7). Smernice Ameriškega združenja za preučevanje bolezni jeter (*angl.* American Association for the Study of Liver Diseases, *okr.* AASLD) rHBV pri HBsAg pozitivnih bolnikih opredeljujejo kot pojav enega od naslednjih kriterijev: (i) stokratni porast vrednosti HBV DNK v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, (ii) HBV DNK >1.000 IU/ml pri bolniku s predhodno nezaznavno vrednostjo, ali (iii) HBV DNK >10.000 IU/ml pri bolniku, pri katerem nimamo na voljo izhodiščne vrednosti pred uvedbo ISZ. Pri HBsAg negativnih/anti-HBc pozitivnih bolnikih pa je rHBV opredeljena kot ponoven pojav HBV DNK ali HBsAg (11). O zagonu hepatitisa B govorimo, ko pride do trikratnega porasta ALT nad zgornjo normalno ravno (11, 12).

V začetnem obdobju rHBV ob oslabilosti imunskega odziva pride najprej do povečanega pomnoževanja virusne DNK. To obdobje se lahko začne že nekaj tednov po pričetku ISZ in je običajno brezsimptomno (6, 13, 14). Ko neposredni učinek ISZ oz. oslabiljenega imunskega odziva izzveni, nastopi obnove gostiteljevega imunskega odziva in intenzivna vnetna imunska reakcija ter nekroza hepatocitov. Tedaj zaznamo porast ALT, lahko tudi simptome in znake jetrne okvare s zvečanimi ravni serumskega bilirubina, motnjami strjevanja krvi in zvečano ravno amonijaka v krvi (14). Večina bolnikov tudi v tem obdobju ostane brezsimptomnih, pri nekaterih pa ob hujšem zagonu hepatitisa pride do pojava splošno slabega počutja, občutljivosti/bolečine v desnem zgornjem kvadrantu trebuha in zlatenice. V nadaljevanju pri bolnikih pride do spontanega upada povišanih vrednosti transaminaz, kar najpogosteje sovпада z zaključkom ISZ, ali pa je rHBV prepoznana in uvedeno ustrezno protivirusno zdravljenje. Pri majhnem deležu bolnikov pa v primeru neprepoznane rHBV, pri nekaterih pa navkljub ustreznemu protivirusnemu zdravljenju pride do razvoja fulminantnega hepatitisa z odpovedjo delovanja jeter in visoko umrljivostjo (15). Opisani so tudi primeri pozne reaktivacije, ki se lahko pojavi več kot 12 mesecev po zaključku ISZ zaradi zapoznele obnove imunskega odziva (16).

Dejavniki tveganja za reaktivacijo virusa hepatitisa B

Tveganje za rHBV je odvisno od različnih dejavnikov. Tveganje je 5- do 8-krat večje pri kronično okuženih bolnikih (HBsAg pozitivni) v primerjavi z bolniki po preboleli okužbi (HBsAg-negativni, anti-HBc-pozitivni). Večje tveganje za rHBV imajo bolniki z zaznavno HBV DNK v krvi, predvsem če gre za višjo raven viremije, ter tisti s prisotnim e antigenom (HBeAg-pozitivni). Tveganje za rHBV predstavlja tudi starost nad 65 let, moški spol in napredovala fibroza jeter. Na rHBV pa vplivata tudi temeljna bolezen in vrsta ter trajanje ISZ, predvsem v povezavi z značilnostmi stanja okužbe s HBV oz. prisotnosti seroloških označevalcev okužbe (6, 12, 13, 17). Glede na vrsto in trajanje ISZ ter stanje okužbe s HBV je tveganje za rHBV lahko majhno (<1 %), zmerno (1-10 %) ali veliko (> 10%) (Tabela 1) (7, 17, 18).

Tabela 1: Tveganje za reaktivacijo virusa hepatitisa B pri različnih skupinah imunosupresivnih zdravil, upoštevajoč prisotnost seroloških označevalcev okužbe (7, 18, 19).

Stopnja tveganja za rHBV	HBsAg-pozitivni ali HBsAg-negativni/anti-HBc-pozitivni/HBV DNK-pozitivni	HBsAg-negativni/anti-HBc-pozitivni (HBV DNK-negativni)
Veliko tveganje (> 10 %)	– imunosupresija v sklopu PKMC – zdravila, usmerjena proti B celicam – terapija s CAR T celicami – zdravljenje HCC (TACE, radioterapija, resekcija, ablacija, sistemska terapija) – antraciklini – anti-TNF – ciklofosfamid – JAK inhibitorji – antagonisti receptorja za IL-6 – zaviralci IL-17 – zaviralci tirozinske kinaze	– imunosupresija v sklopu PKMC – zdravila, usmerjena proti B celicam – zdravljenje HCC (TACE) – antraciklini – zdravilo, usmerjeno proti T celicam belatacept – 17 % v primeru transplantacije
Zmerno tveganje (1-10 %)	– zaviralci IL-12/23 – zdravila, usmerjena proti T celicam (abatacept, belatacept) – zaviralci mTOR	– zdravila, usmerjena proti T celicam (abatacept) – terapija s CAR T celicami – antraciklini – anti-TNF – zaviralci IL-12/23 – zaviralci IL-17 – JAK inhibitorji – zaviralci tirozinske kinaze – ciklofosfamid – antagonist receptorja za IL-6
Majhno tveganje (< 1%)	– azatioprin – metotreksat – mikofenolat mofetil – zaviralci imunskih kontrolnih točk	– azatioprin – metotreksat – mikofenolat mofetil – zaviralci mTOR

rHBV – reaktivacija virusa hepatitisa B, HBsAg – plašni antigen virusa hepatitisa B, anti-HBc – protitelesa proti jedrnemu antigenu virusa hepatitisa B, HBV DNK – DNK virusa hepatitisa B, PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic, CAR T - *angl.* chimeric antigen receptor T cells (*slo.* limfociti T, gensko spremenjenimi s himernimi antigenskimi receptorji), HCC – *angl.* hepatocellular carcinoma (*slo.* jetrnocelični karcinom), TACE – *angl.* transarterial chemoembolization (*slo.* transarterijska kemoembolizacija), TNF – tumorje nekrotizirajoči faktor, JAK – *angl.* Janus-associated kinases (*slo.* Janusova kinaza), IL - interleukin, mTOR – *angl.* mammalian target of rapamycin (*slo.* tarča rapamicina pri sesalcih)

Tabela 2: Tveganje za reaktivacijo virusa hepatitisa B glede na odmerke in trajanje zdravljenja z glukokortikoidi, upoštevajoč prisotnost seroloških označevalcev okužbe (18).

Stopnja tveganja za rHBV	HBsAg pozitivni	HBsAg negativni/anti-HBc pozitivni
Veliko tveganje (> 10 %)	Visoki (>20 mg/dan) ali srednji (10–20 mg/dan) odmerki prednizona* ≥ 4 tedne	
Zmerno tveganje (1–10 %)	Nizki (<10 mg/dan) odmerki prednizona* ≥ 4 tedne	Visoki (>20 mg/dan) ali srednji (10–20 mg/dan) odmerki prednizona* ≥ 4 tedne
Majhno tveganje (<1 %)	Visoki (>20 mg/dan), srednji (10–20 mg/dan) ali nizki (<10 mg/dan) odmerki prednizona* ≤ 1 teden	Visoki (>20 mg/dan), srednji (10–20 mg/dan) ali nizki (<10 mg/dan) odmerki prednizona* ≤ 1 teden

* enakovredni odmerki: prednizon 40 mg, deksametazon 6 mg, metilprednizolon 32 mg, hidrokortizon 160 mg (20).

Reaktivacija virusa hepatitisa B zaradi zdravljenja z glukokortikoidi

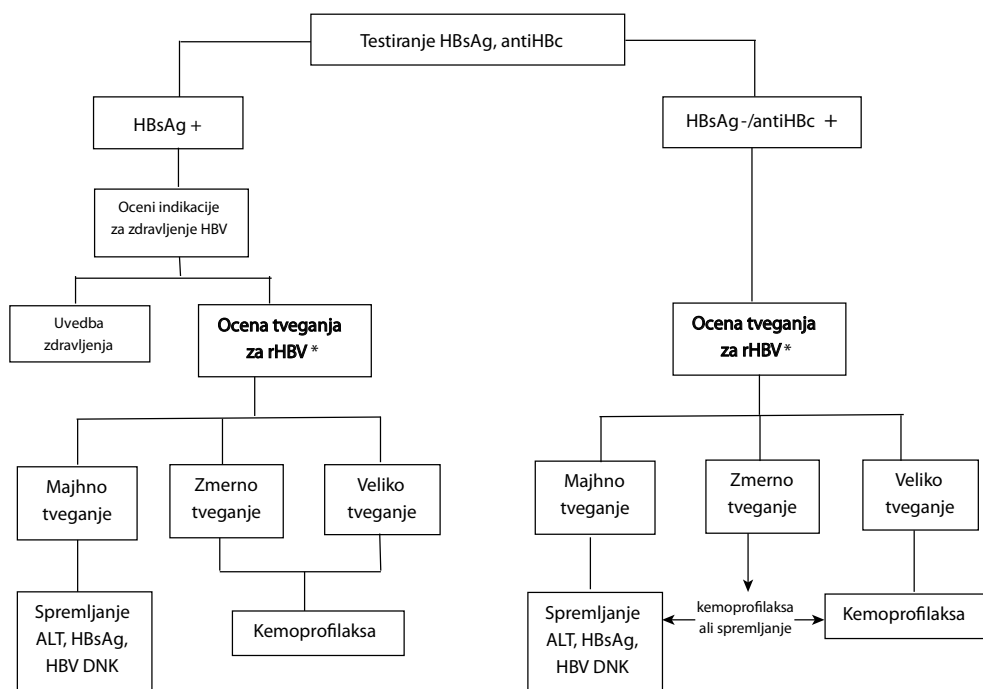
Glukokortikoidi so samostojen dejavnik tveganja za rHBV, tako v monoterapiji kot v kombinaciji z drugimi ISZ. Zavirajo citotoksičen učinek limfocitov T in s tem zmanjšujejo imunski nadzor gostitelja nad virusom, poleg tega pa tudi neposredno spodbujajo pomnoževanje HBV DNK v hepatocitu (12). Tveganje za rHBV je odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja z glukokortikoidi (Tabela 2) (18).

Preprečevanje reaktivacije virusa hepatitisa B pri bolnikih na imunosupresivnem zdravljenju

1. Presejalno testiranje

VSAKEGA bolnika je PRED uvedbo ISZ potrebno presejalno testirati na prisotnost seroloških označevalcev okužbe s HBV (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) (7). Bolnikom brez prisotnih seroloških označevalcev okužbe s HBV svetujemo cepljenje proti hepatitisu B, ki ga po možnosti opravimo še pred uvedbo ISZ, če pa to ni možno, se cepljenje priporoča upoštevajoč temeljno bolezen in ISZ (14). Prisotnost zgolj anti-HBs potrjuje uspešno predhodno cepljenje proti hepatitisu B. Na temelju prisotnosti HBsAg in anti-HBc ter tudi HBV DNK se odločimo za ustrezno ukrepanje pri preprečevanju rHBV (Slika 1) (6, 7).

Slika 1. Algoritem ukrepanja za preprečitev reaktivacije virusa hepatitisa B (6).



HBsAg – plaščni antigen virusa hepatitisa B, HBV DNK – deoksiribonukleinska kislina virusa hepatitisa B, anti-HBc – protitelo proti jedrnemu antigenu virusa hepatitisa B, rHBV – reaktivacija hepatitisa B, * stopnja tveganja za reaktivacijo virusa hepatitisa B je ocenjena v Tabeli 1 in Tabeli 2.

2. Uvedba zdravil proti hepatitisu B: kemoprofilaksa, predbolezensko zdravljenje, zdravljenje

Protivirusne učinkovine uvedemo glede na algoritem, prikazan na sliki 1.

- Pri vseh bolnikih s kroničnim hepatitisom B, ki izpolnjujejo merila za zdravljenje hepatitisa B, se odločimo za **zdravljenje** po uveljavljenih priporočilih, ki ga bolniki prejemajo naprej tudi neodvisno od ISZ.
- Pri bolnikih s kronično okužbo s HBV (HBsAg-pozitivni) se odločimo za uvedbo **kemoprofilakse**, razen v primeru ISZ z majhnim tveganjem za rHBV. V tem primeru moramo bolnike klinično in laboratorijsko nadzorovati na en do tri mesece (ALT, HBsAg, HBV DNK) in v primeru pojava označevalca prisotnosti virusa uvesti **predbolezensko** zdravljenje.
- Pri bolnikih, ki so HBsAg-negativni/anti-HBc-pozitivni, je v primeru prisotne plazemske HBV DNK ukrepanje enako, kot pri HBsAg-pozitivnih bolnikih. Ob odsotnosti HBV DNK pa je ukrepanje odvisno od temeljne bolezni in vrste predvidenega ISZ: pri bolnikih, ki bodo potrebovali ISZ iz skupine z velikim tveganjem za rHBV, ali tistih, ki bodo potrebovali PKMC, se odločimo za uvedbo **kemoprofilakse**; pri bolnikih, ki bodo prejeli ISZ iz skupine z majhnim tveganjem za rHBV, pa se odločimo za redno klinično in laboratorijsko spremljanje in **predbolezensko** zdravljenje v primeru ponovnega pojava HBsAg ali HBV DNK v krvi. Pri bolnikih, ki bodo prejeli ISZ iz skupine z zmernim tveganjem pa se lahko odločimo ali za uvedbo kemoprofilakse ali za spremljanje in po potrebi predbolezensko zdravljenje.

Kemoprofilakso uvedemo vsaj en teden pred ISZ. Bolniki jo prejemajo ves čas ISZ in nato še vsaj 12 mesecev po njegovem zaključku, v primeru zdravljenja z rituksimabom pa še vsaj 18 mesecev po zaključku ISZ. Bolnike ves čas prejetja kemoprofilakse redno (na tri mesece, po potrebi tudi pogostejše) spremljamo tako klinično, kot tudi laboratorijsko (ALT, HBV DNK); spremljanje bolnikov nadaljujemo še vsaj 12 mesecev po zaključku kemoprofilakse (6, 7, 14).

Bolnike, pri katerih smo se odločili za **predbolezensko zdravljenje**, prav tako redno (na en do tri mesece) klinično in laboratorijsko spremljamo ves čas ISZ glede morebitnega ponovnega aktiviranja HBV (ALT, HBsAg, HBV DNK). V primeru ponovnega pojava HBsAg in/ali zaznavne HBV DNK takoj uvedemo predbolezensko zdravljenje (6). V primeru, da ni mogoče zagotoviti rednega kliničnega in laboratorijskega spremljanja, tudi tem bolnikom uvedemo kemoprofilakso (7).

Cepljenje bolnikov z imunsko motnjo proti hepatitisu B

Cepljenje je pomemben način preprečevanja okužbe s HBV in omogoča zaščito ranljivih skupin, med katerimi so tudi bolniki z imunsko motnjo. Pri vseh bolnikih, ki so serološko povsem negativni za označevalce okužbe s HBV, se pred uvedbo ISZ svetuje cepljenje. V kolikor tega ni mogoče storiti pred uvedbo ISZ, se cepljenje priporoča upoštevajoč temeljno bolezen in ISZ. Mesec dni po opravljenem cepljenju je potrebno preveriti prisotnost protiteles. Imunski odziv na cepivo je pri osebah z oslabljenim imunskim odzivom slabši. Slabši je odziv tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kronično ledvično boleznijo in kronično jetrno boleznijo (7). Pri imunsko zdravih osebah se šteje, da so ustrezno zaščitene pred okužbo s HBV pri vrednosti anti-HBsAg ≥ 10 IU/ml. Pri skupinah z večjim tveganjem za okužbo in težji potek bolezni, kot so osebe z imunsko motnjo, pa je za ustrezno zaščito potreben višji mejni titer anti-HBs, in sicer ≥ 100 IU/ml (7). V primeru, da 1 do 2 meseca po cepljenju v krvi bolnikov ne ugotovljamo zadostnega titra zaščitnih protiteles proti HBV, bolnike ponovno

cepimo s tremi odmerki (kot bazično cepljenje). Priporočila glede odmerkov in shem cepljenja in ponovnega cepljenja se za različne skupine bolnikov z imunsko motnjo med seboj razlikujejo. Bolnike lahko cepimo s standardnimi rekombinantnimi cepivi (HBVAXPRO®), različni strokovnjaki priporočajo različne sheme in odmerke cepiva (v nekaterih primerkih dvojne odmerke standardnega rekombinantnega cepiva, cepljenje s štirimi odmerki cepiva). Za bolnike z napredovano ledvično boleznijo je na voljo adjuvantno cepivo (Fendrix®) (7, 14). Cepimo lahko tudi z bolj imunogenim cepivom Heplisav-B®, ki poleg rekombinantnega HBsAg vsebuje CpG 1018, adjuvant, ki aktivira tolični receptor 9 (TLR9) in s tem pripomore k močnejšemu imunskemu odzivu na cepljenje. Popolna shema cepljenja s Heplisav-B® vključuje le dva odmerka cepiva (7, 21).

HEPATITIS C

Po podatkih SZO iz leta 2024 je v svetu 50 milijonov ljudi okuženih s HCV. Kljub poznavanju preventivnih ukrepov, dostopnosti diagnostičnih postopkov in odličnim terapevtskim možnostim, se je v svetu leta 2022 na novo okužilo milijon ljudi, od tega v Evropi 126.000. Le pri približno tretjini vseh okuženih je okužba prepoznana (22). Po zadnjih ocenah Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (*angl.* European Centre for Disease Prevention and Control, *okr.* ECDC) imamo v Sloveniji drugo najnižjo prevalenco okužbe s HCV v državah EU (0,07 %) (23).

Naravni potek okužbe z virusom hepatitisa C in zdravljenje

Akutna okužba s HCV je večinoma brezsimptomna in pri treh četrtinah preide v kronično okužbo, ki je običajno desetletja brez značilnih bolezenskih znakov jetrnega obolenja in se pri 20–40 % okuženih konča s cirozo ali s HCC (1–5 % letno) (24). V primeru bolnika z imunsko motnjo je okvara jeter hujša, s hitrejšim napredovanjem v cirozo (25). Zato je izrednega pomena, da okužbo pravočasno odkrijemo in pozdravimo, še preden nastopijo življenjske ogrožajoče posledice. Ker okužbe s HCV ne moremo preprečiti s cepljenjem, je zgodnje odkrivanje okuženih in takojšnje zdravljenje edini medicinski ukrep, ki ga imamo na voljo.

Od leta 2013 imamo za zdravljenje hepatitisa C na voljo na virus neposredno delujoča zdravila (*angl.* direct acting antivirals, *okr.* DAA), z uporabo katerih je hepatitis C postal prva ozdravljiva kronična virusna okužba. Za zdravljenje imamo na voljo 2 pangenotipski zdravili, kombinacijo zaviralca proteaze in zaviralca NS5A (*angl.* non-structural protein 5A, *okr.* NS5A) – glekaprevir/pibrentasvir - ter kombinacijo zaviralca polimeraze NS5B (*angl.* non-structural protein 5B, *okr.* NS5B) in zaviralca NS5A – sofosbuvir/velpatasvir. Trajanje zdravljenja je odvisno od izbire zdravila in stopnje jetrne okvare in traja od 8 tednov do 24 tednov. V primeru neuspeha zdravljenja imamo na voljo reševalno zdravljenje s trojno kombinacijo zdravil zaviralca NS5A, zaviralca polimeraze NS5B in zaviralca proteaze – sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (7). Zdravila so učinkovita, v več kot 90 % celo pri bolnikih, ki so včasih veljali za bolnike, ki jih je težko zdraviti, varna in bolniku prijazna (26, 27). Težava, s katero se lahko ob zdravljenju z DAA srečamo, je njihovo neugodno součinkovanje z drugimi zdravili, ki jih bolnik prejema, zato je pred vsakim pričetkom zdravljenja potreben pregled interakcij in ustrezna prilagoditev terapije (7).

Okužba z virusom hepatitisa C pri bolnikih z imunsko motnjo

Pri bolnikih z imunsko motnjo je delež tistih, ki okužbo spontano prebolijo in izločijo virus, manjši kot pri imunsko zdravih bolnikih. Imunosupresivno zdravljenje lahko pri bolniku s kronično HCV okužbo povzroči reaktivacijo s porastom koncentracije ribonukleinske kisline (RNK) HCV, ki ji lahko sledi zagon hepatitisa s porastom vrednosti ALT. Jasnih razmejitev

kriterijev za definicijo reaktivacije hepatitisa C (rHCV) mednarodne smernice ne navajajo. Avtorji posameznih člankov kot merilo rHCV predlagajo vsaj desetkraten porast plazemske koncentracije HCV RNK v krvi viremičnih bolnikov glede na izhodiščno raven pred uvedbo ISZ, o zagonu hepatitisa C pa govorimo, ko pride poleg tega še do trikratnega porasta ALT nad zgornjo normalno ravno (28).

Kronična okužba s HCV pri bolnikih z imunsko motnjo hitreje privede do napredovale fibroze jeter, ciroze in HCC (29,30). Kljub temu, da je s HCV povezana poškodba hepatocitov (nekroinflamacija) običajno povezana z imunskim odzivom na okužene hepatocite, je jetrna bolezen hujša in hitreje potekajoča pri bolnikih z imunsko motnjo. Okvara jeter je najbolj izražena v času zavrtega imunskega odziva, in ne v obdobju obnovitve imunskega odziva (29). Če primerjamo čas, ki je potreben od okužbe do razvoja končne odpovedi jeter, je ta pri bolnikih z imunsko motnjo bistveno krajši (Tabela 3) (29).

Tabela 3. Čas od okužbe z virusom hepatitisa C do ciroze pri imunsko zdravih in bolnikih z imunsko motnjo.

Bolnikova temeljna bolezen (referenca)	Povprečen čas/interval do razvoja ciroze (leta)
Imunsko zdravi (31, 32)	30/13-42
Hipogamaglobulinemija (33, 34)	8,8/4,5-15
Sokužba s HIV (35, 36)	10/6-30
PKMC (37, 38)	10,1/1,2-24,9
Presaditev jeter (39, 40)	2/1-4

HIV – virus imunske pomanjkljivosti, PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic

Vzroki za različno hitro napredovanje okvare jeter pri različnih imunskih motnjah niso povsem jasni. Medsebojni odnos med okužbo s HCV in imunskim odzivom pri bolnikih z oslabljenim delovanjem le-tega je zapleten in slabo pojasnjen. Kompleksnost področja dodatno otežuje dejstvo, da ima okužba s HCV sama po sebi nagnjenost k povzročanju motenj v delovanju imunskega sistema (29). Pri bolnikih s hudo imunsko motnjo je rezultat presejalnega testiranja na HCV (prisotnost protiteles proti HCV, *okr.* anti-HCV) lahko lažno negativen, zato moramo pri teh bolnikih za dokončno potrditev ali izključitev okužbe s HCV opraviti test verižne reakcije s polimerazo (*angl.* polymerase chain reaction, *okr.* PCR) na prisotnost virusne RNK (41).

Zdravljenje hepatitisa C pri bolnikih z imunsko motnjo

Vsi s HCV okuženi bolniki z imunsko motnjo potrebujejo zdravljenje z DAA takoj, ko je to mogoče, razen če za to obstajajo kontraindikacije. Zgodnje zdravljenje je priporočljivo, ker okvara jeter pri bolnikih z imunsko motnjo napreduje hitreje.

Sočasna uporaba zdravil za zdravljenje HCV pri bolnikih, ki prejemajo ISZ, predstavlja klinični izziv zaradi možnosti medsebojnih učinkovanj zdravil. Največje tveganje za interakcije med DAA in imunosupresivnimi zdravili se pojavlja pri zaviralcih kalcinevrina in zaviralcih mTOR, še posebej, kadar se ta uporabljajo v kombinaciji z zaviralci proteaze (npr. grazoprevir) (42).

Večina podatkov o učinkovitosti DAA pri bolnikih z imunsko motnjo se nanaša na prejemnike jetrnih in ledvičnih presadkov. Pri teh bolnikih se je zdravljenje z DAA izkazalo za varno in učinkovito (43, 44). Visoke stopnje trajnega virološkega odziva (*angl.* sustained virological response, *okr.* SVR) so povezane z boljšim preživetjem presadka in zmanjšano umrljivostjo bolnikov po presaditvi (45). Med zdravili, uporabljenimi pri bolnikih po presaditvi čvrstih

organov, je glede součinkovanj z DAA največ podatkov o takrolimusu. Njegove najnižje koncentracije v krvi med zdravljenjem z DAA in tudi še po njem lahko precej nihajo, zato je v tem obdobju potrebno pogostejše spremljanje, da bi preprečili njegovo poddoziranje kot tudi toksičnost (46). Podatki, pridobljeni pri zdravljenju prejemnikov jetrnih in ledvičnih presadkov kažejo, da je z DAA varno zdraviti tudi prejemnike drugih čvrstih organov s pričakovanim visokim SVR. Smernice EASL za bolnike na čakalni listi za presaditev jeter svetujejo zdravljenje HCV pred presaditvijo za bolnike, ki zberejo manj kot 18-20 točk po MELD (*angl.* Model of End-Stage Liver Disease), za tiste, ki zberejo več ali enako točk kot 18-20 po MELD, pa svetujejo zdravljenje HCV po presaditvi. Za prejemnike ostalih čvrstih organov pa svetujejo zdravljenje z DAA, v kolikor je mogoče, pred transplantacijo, sicer pa po samem posegu ob rednem nadzoru nivoja imunosupresivnih zdravil. Učinkovita zdravila in številnejše izkušnje z zdravljenjem HCV po presaditvi čvrstih organov omogočajo presaditve organov HCV pozitivnih darovalcev HCV negativnim prejemnikom (47). Manj je podatkov o uporabi DAA pri bolnikih, ki so imunsko oslabei zaradi zdravljenja s tarčnimi zdravili. Tu nimamo jasnih priporočil glede časovnice uvedbe zdravljenja okužbe s HCV, kot tudi ne podatkov o morebitnem sočasnem zdravljenju s tarčnimi zdravili in DAA. Splošni konsenz je, da je zdravljenje smiselno uvesti čimprej, v kolikor okoliščine to dopuščajo (45, 48).

ZAKLJUČEK

Pred uvedbo kateregakoli ISZ je pri vseh bolnikih bistvenega pomena izhodiščno presejalno testiranje na okužbi s HBV in HCV. Le na tak način bomo lahko pravočasno in ustrezno ukrepali, bodisi z uvedbo zdravljenja ali kemoprofilakse in s tem preprečili bolezn, ki so lahko življenje ogrožajoče. Vsak zdravnik, ki obravnava bolnike z imunsko motnjo, se mora zavdati tovrstnega tveganja, ki ga s seboj prinašajo ISZ, in o njem ustrezno poučiti tudi bolnika.

Literatura

1. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384:2053–63.
2. Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Pan C, Jia J, Berg T, Gray R, et al. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:879–907.
3. Bivege S, McNaughton AL, Trickey A, Thornton Z, Scanlan B, Lim AG, et al. Estimates of hepatitis B virus prevalence among general population and key risk groups in EU/EEA/UK countries: a systematic review. *Euro Surveill*. 2023;28:2200738.
4. Georgi C, D'Souza S, Osiowy C, Coffin CS, Cooper CL. Chronic hepatitis B virus persistence: Mechanisms, consequences and implications for achieving cure. *Ann Hepatol*. 2025;30:101938.
5. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology*. 2004;126:1750–8.
6. Vutien P, Nguyen MH. HBV Reactivation in Immunosuppressed Patients: Screening, Prevention, and Management Including Solid Organ Transplant Recipients. *Viruses*. 2025;17:388.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2025;83:502–83.
8. Pol S. Management of HBV in immunocompromised patients. *Liver Int*. 2013;33 Suppl 1:182–7.
9. Lok ASF, Bonis PAL. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy - UpToDate [Internet]. [citirano 8. december 2025]. Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppressive-therapy?csi=6f764c49-07d3-471b-9b4c-972fa0a3c6eb&source=contentShare#H1>
10. Myint A, Tong MJ, Beaven SW. Reactivation of Hepatitis B Virus: A Review of Clinical Guidelines. *Clin Liver Dis*. 2020;15:162–7.
11. Terrault N, Lok A, McMahon B, Chang K, Hwang J, Jonas M, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*. 2018;67:1560–99.
12. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148:221–44.
13. Choi J, Lim YS. Characteristics, Prevention, and Management of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBV-Infected Patients Who Require Immunosuppressive Therapy. *J Infect Dis*. 2017;216 Suppl 8:778–84.
14. Pawłowska M, Flisiak R, Gil L, Horban A, Hus I, Jaroszewicz J, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation – recommendations of the Working Group for prevention of HBV reactivation. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5:195–202.
15. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions. *Gastroenterology*. 2017;152:1297–309.
16. Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol*. 2010;89:255–62.
17. Lau G, Yu ML, Wong G, Thompson A, Ghazianian H, Hou JL, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int*. 2021;15:1031–48.

18. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, Huang DQ, Wilder J, Piscosa A, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-Risk Individuals. *Gastroenterology*. 2025;168:267–84.
19. Papatheodoridis GV, Lekakis V, Voulgaris T, Lampertico P, Berg T, Chan HLY, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: A systematic review, meta-analysis, and expert opinion. *J Hepatol*. 2022;77:1670–89.
20. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:61–98.
21. A Two-Dose Hepatitis B Vaccine for Adults (Heplisav-B). *JAMA*. 2018;319:822–3.
22. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries [Internet]. [citirano 7. december 2025]. Dostopno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>
23. Thomadakis C, Gountas I, Duffel E, Gountas K, Bluemel B, Seyler T, et al. Prevalence of chronic HCV infection in EU/EEA countries in 2019 using multiparameter evidence synthesis. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;36:100792.
24. Maticiĉ M. Virusni hepatitisi. In: Tomažič J, Strle F et al. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017. p. 350-69.
25. Einav S, Koziel MJ. Immunopathogenesis of hepatitis C virus in the immunosuppressed host. *Transpl Infect Dis*. 2002;4:85–92.
26. Asselah T, Marcellin P, Schinazi RF. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? *Liver Int*. 2018;38 Suppl 1:7–13.
27. Néant N, Solas C. Drug-Drug Interactions Potential of Direct-Acting Antivirals for the treatment of Chronic Hepatitis C Virus infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:105571.
28. Li YR, Hu TH, Chen WC, Hsu PI, Chen HC. Screening and prevention of hepatitis C virus reactivation during chemotherapy. *World J Gastroenterol*. 2021;27:5181–8.
29. Zignego AL, Giannini C, Gagnani L, Piluso A, Fognani E. Hepatitis C virus infection in the immunocompromised host: a complex scenario with variable clinical impact. *J Transl Med*. 2012;10:158.
30. Amarapurkar D. Natural history of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15 Suppl:105-10.
31. Cheney CP, Chopra S, Graham C. Hepatitis C. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14:633–67.
32. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349:825–32.
33. Ermiş F, Akçüz F, Demir K, Beşisik F, Boztaş G, Mungan Z. Rapidly progressive HCV cirrhosis in a hypogammaglobulinemic patient. *Intern Med*. 2008;47:415–7.
34. Bjørø K, Skaug K, Haaland T, Frøland SS. Long-term outcome of chronic hepatitis C virus infection in primary hypogammaglobulinaemia. *QJM*. 1999;92:433–41.
35. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfectd patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30:1054–8.
36. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol*. 1997;26:1–5.
37. Strand S, Hofmann WJ, Hug H, Müller M, Otto G, Strand D, et al. Lymphocyte apoptosis induced by CD95 (APO-1/Fas) ligand-expressing tumor cells—a mechanism of immune evasion? *Nat Med*. 1996;2:1361–6.
38. Ivantes C a. P, Amarante H, Ioshii SO, Pasquini R. Hepatitis C virus in long-term bone marrow transplant survivors. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:1181–5.
39. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med*. 1996;334:815–20.
40. Andres A, Gerstel E, Combescurc C, Asthana S, Merani S, Majno P, et al. A score predicting survival after liver retransplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Transplantation*. 2012;93:717–22.
41. Hadlich E, Álvares-Da-Silva MR, Molin RKD, Zenker R, Goldani LZ. Hepatitis C virus (HCV) viremia in HIV-infected patients without HCV antibodies detectable by third-generation enzyme immunoassay. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1506–9.
42. Burgess S, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgará VM, Hussaini T. Drug Interactions With Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C: Implications for HIV and Transplant Patients. *Ann Pharmacother*. 2015;49: 674-87.
43. Pacheco LS, Ventura PE, Kist R, Garcia VD, Meinerz G, Tovo CV, et al. Real-world effectiveness and safety of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus in kidney and liver transplant recipients: experience of a large transplant center in Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2023;65:e59.
44. Mansour M, Hill L, Kerr J. Safety and effectiveness of direct acting antivirals for treatment of hepatitis C virus in patients with solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2018;20:e12972.
45. AlKaabi H, AlSinani S, El-Kassas M, Alswat KA, AlNaamani KM. Hepatitis C Direct-Acting Antivirals in the Immunosuppressed Host: Mechanisms, Interactions, and Clinical Outcomes. *Viruses*. 2025;17:1422.
46. Bixby AL, Fitzgerald L, Leek R, Mellinger J, Sharma P, Tischer S. Impact of direct-acting antivirals for hepatitis C virus therapy on tacrolimus dosing in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2019;21:e13078.
47. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series[☆]. *J Hepatol*. 2020;73:1170–218.
48. Ooka K, Lim JK. Treatment of Hepatitis C in Patients Undergoing Immunosuppressive Drug Therapy. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4:206–27.

HEPATITISA A IN E TER IMUNSKA MOTNJA

HEPATITIS A AND E AND IMMUNE DEFICIENCY

Jerneja Videčnik¹, Mojca Matičič^{1, 2}

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

POVZETEK

Virusa hepatitisa A in E povzročata vnetje jeter in sta v svetu najpogostejša povzročitelja virusnih hepatitisov. Virus hepatitisa A ne poteka v kronični obliki. Navadno pri osebah z imunsko motnjo nima težjega poteka. Cepivo proti hepatitisu A pa je pri teh osebah manj učinkovito. Virus hepatitisa E genotipa 3 se v Evropi širi kot zoonoza, težja in kronična oblika pa se značilno pojavlja ravno pri osebah z imunsko motnjo, pri katerih je potrebno zdravljenje. Osebe z imunsko motnjo morajo dosledno upoštevati priporočila za preprečevanje okužbe: osnovne higienske ukrepe in uživanje le zadostno toplotno obdelanega mesa in mesnih izdelkov.

Ključne besede: hepatitis A, hepatitis E, klinična slika, diagnoza, zdravljenje, preprečevanje

ABSTRACT

Hepatitis A and E viruses are the cause of vast majority of viral hepatitis cases worldwide. Hepatitis A virus does not progress to chronic hepatitis. No specific disease manifestations in immunocompromised hosts have been described. Vaccine in those patients is less effective. Hepatitis E virus genotype 3 is a zoonosis occurring in Europe and can progress to chronic disease in immunocompromised patients. Immunocompromised hosts are strongly advised to follow measures to avoid infection: strict hygiene and avoidance of undercooked meat and meat products.

Key words: hepatitis A, hepatitis E, clinical course, diagnosis, prevention, treatment

UVOD

Virus hepatitisa A (*angl.* hepatitis A virus, HAV) in virus hepatitisa E (*angl.* hepatitis E virus, HEV) sta dva izmed petih hepatotropnih virusov, ki primarno prizadenejo jetra. Nekoč je bila to bolezen popotnikov v nerazvite endemične kraje, v zadnjem desetletju pa se z vse večjim številom obolelih z avtohtono pridobljeno okužbo srečujemo tudi v Sloveniji. Epidemiologija hepatitisa A v Sloveniji se je nekoliko spremenila, saj se okužbe v obliki manjših izbruhov pojavljajo znotraj določenih skupin oseb, npr. moških, ki imajo odnose z moškimi (*okr.* MSM). Hepatitis A pri osebah z imunsko motnjo (*okr.* IM) navadno nima težjega poteka, z izjemo oseb s predhodno napredovalo kronično boleznijo jeter. Bolezen lahko učinkovito preprečimo s cepljenjem, ki je v Sloveniji priporočljivo določenim skupinam prebivalstva (1). Cepljenje je pri osebah z IM slabše učinkovito. Hepatitis E je najpogostejši vzrok virusnemu hepatitisu tudi v Evropi, kjer je avtohton genotip 3, ki je za razliko od endemičnega, zoonoza. Pri osebah z IM okužba z genotipom 3 virusa hepatitisa E lahko povzroča kronično obliko vnetja jeter; dokazovanje okužbe je bolj zahtevno, pri večini bolnikov je potrebno zdravljenje (2).

HEPATITIS A

Etiologija in patogeneza

Virus hepatitisa A je majhen virus brez ovojnice z enovijačno ribonukleinsko kislino (*okr.* RNK), ki ga uvrščamo v družino *Picornaviridae* (3, 4). Virus se širi fekalno-oralno: z zaužitjem onesnažene hrane ali vode, s tesnimi stiki z obolelim, manj pogosto s spolnim stikom (ob oralno-analnih spolnih odnosih). Možen je tudi prenos s souporabo pribora za intravensko vbrizgavanje drog ali s transfuzijo krvi, presaditvijo organa ali tkiva, a je izredno redek, saj je viremija pri bolniku kratkotrajna. Virus je v okolju zelo odporen. Preživi v sladki in slani vodi, uničimo ga šele z zadostnim kloriranjem. Na onesnaženih rokah se obdrži več ur, v hrani več dni. Na zamrznjeni hrani, površinah in v blatu preživi celo več mesecev. V hrani ga uničimo šele s segrevanjem na več kot 85 °C za več kot minuto (1, 3–6).

Epidemiologija

Po grobih ocenah naj bi se vsako leto s HAV okužilo 1,5 milijona ljudi, vendar je število verjetno podcenjeno, saj okužba v otroštvu praviloma poteka brezsimptomno in ti primeri niso zabeleženi (1, 3). Svetovna zdravstvena organizacija poroča, da je v letu 2016 v svetu 7134 oseb umrlo zaradi hepatitisa A, kar pa je le 0,5 % vseh smrti zaradi virusnih hepatitisoov na leto (7). V visoko endemskih območjih, kot je podsaharska Afrika, so pri 90 % oseb do 10. leta starosti dokazali prisotnost protiteles anti-HAV IgG (8). V razvitih deželah, kjer so higienski pogoji in sanitacija dobri, je pojavnost hepatitisa A nizka. Iz Združenih držav Amerike in držav Evropske unije poročajo o porastu primerov v obliki manjših izbruhov v skupinah oseb, ki si injicirajo droge (*okr.* OID), brezdomnih ali MSM. V Evropi je bolezen obvezno prijavljiva. O incidenti okužb lahko sklepamo le na temelju prijavljenih primerov bolnikov s klinično izraženo boleznijo. Prijavljeni so samo simptomatski primeri, podatkov o prekuženosti s HAV pa med prebivalci v Evropi ni na voljo. Večina evropskih držav se uvršča med dežele z majhno pojavnostjo bolezni in posledično rastjo števila oseb, dovzetnih za okužbo. Te navadno zbolijo v odrasli dobi, ko ima bolezen lahko težji potek. Septembra leta 2022 je Evropski center za preprečevanje in nadzor bolezni (*angl.* European Centre for Disease Prevention and Control, *okr.* ECDC) poročal o izbruhih hepatitisa A, povzročenega z istim ali zelo podobnim sevom HAV (2707092_HUN_P1) v sedmih evropskih državah, med katerimi je bila tudi Slovenija; zelo velik delež okuženih je sodil v skupino MSM (9). Od januarja do oktobra 2025 so iz Avstrije, Češke, Madžarske in Slovaške poročali o kar 6000 primerih obolelih, 39 bolnikov je umrlo. Največ bolnikov je bilo iz ranljivih skupin: brezdomne osebe, OID, pripadniki romskih skupnosti, živeči v slabih bivanjskih pogojih (10). V Evropi občasno poročajo o manjših izbruhih okužb povezanih z uživanjem hrane, dostopne na prodajnih policah, predvsem zamrznjenega jagodičevja iz vzhodnih evropskih držav (Poljske, Bolgarije, Romunije) (11).

Klinična slika

Inkubacija traja v povprečju 28 dni (15–50 dni). Bolezen se klinično izrazi pri približno 70 % okuženih odraslih, pri predšolskih otrocih največkrat poteka brezsimptomno. Pri večini (85 %) bolezen klinično in laboratorijsko izzveni v dveh do treh mesecih. Oboleni popolnoma ozdravi, kronične oblike bolezni ni. Prebolela okužba zapušča doživljenjsko imunost (3, 12, 13). Redko se v poteku bolezni pojavijo težje oblike oziroma zapleti. Najbolj značilna zapleta v poteku hepatitisa A sta holestatska oblika bolezni ali ponoven zagon bolezni, redko se pojavijo zunajjetrne manifestacije (artralgijske, artritis, mononevritis multipleks, transversni mielitis, levkocitoklastični vaskulitis kože, pankreatitis, glomerulonefritis, trombocitopenija

in hemolitična anemija) (3, 13). Dejavniki tveganja za težji potek ali zaplete so starost nad 55 let, napredovalo kronično obolenje jeter, sladkorna bolezen in kardiovaskularna obolenja (14).

Potek hepatitisa A pri osebah z imunsko motnjo

Pri bolnikih z IM ne poročajo o težjih ali posebnih oblikah bolezni. Za težji potek bolezni, celo fulminantno jetrno odpoved, so posebej ogroženi bolniki z napredovalo kronično okvaro jeter ali cirozo kateregakoli vzroka (ob sočasni kronični okužbi s HBV ali HCV, alkoholno okvaro jeter, bolniki z presnovno maščobno jetrno boleznijo (angl. metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, okr. MASLD), avtoimunim hepatitisom) (14, 15).

Pri osebah, okuženih z virusom človeške pomanjkljivosti (angl. HIV) akutna okužba s HAV ne poteka v težji obliki, so pa opazili da viremija pri teh bolnikih traja dlje, prav tako izločanje virusa v blatu, kar je pomembno za širjenje virusa (16).

Akutni hepatitis A v nosečnosti praviloma nima težjega poteka, okužbo v nosečnosti pa povezujejo s prezgodnjim porodom ali zapleti v nosečnosti (17).

Diagnostika

Akutni hepatitis A se po klinični sliki in izvidih temeljnih biokemičnih preiskav krvi ne razlikuje od akutnih vnetij jeter, povzročenih z drugimi hepatotropnimi virusi. V pomoč so nam lahko epidemiološki podatki. Okužbo dokažemo s prisotnostjo specifičnih protiteles anti-HAV IgM v serumu bolnika, ki so praviloma prisotna že pet do deset dni pred izbruhom bolezni in vztrajajo tri do šest mesecev, lahko pa celo do enega leta. V krvi in blatu obolelega lahko že pred serološkim odzivom ter v času serokonverzije z metodo verižne reakcije s polimerazo (angl. polymerase chain reaction, okr. PCR) dokažemo prisotnost virusne RNK. Prisotnost osamljenih anti-HAV IgG protiteles, ki se sicer pojavijo kmalu po nastopu protiteles anti-HAV IgM, pomeni stanje po preboleli okužbi v preteklosti ali stanje po cepljenju in vztraja vse življenje (1).

Zdravljenje

Zdravljenje je podporno, vzročnega zdravila zoper HAV nimamo (3). Akutna odpoved delovanja jeter je na srečo izredno redka, v kolikor pa do nje pride, je potrebna obravnava v enoti intenzivnega zdravljenja in, glede na potek, lahko tudi presaditev organa.

Preprečevanje

Pri preprečevanju bolezni ima pomembno vlogo ustrezen higienski režim in sanitacija. Dosledno si umivamo roke pred jedjo ali pripravljanju hrane, na potovanjih v endemične kraje pijemo le ustekleničeno vodo. Neimunim bolnikom s kronično boleznijo jeter strogo odsvetujemo uživanje toplotno nezadostno obdelanih školjk, zamrznjenega jagodičevja, tudi listnate zelenjave.

Bolezen lahko uspešno preprečimo s cepljenjem. V Sloveniji je na voljo monovalentno cepivo z inaktiviranim virusom, predizpostavitveno cepljenje lahko izvedemo tudi s kombiniranim cepivom, ki vključuje rekombinantno cepivo proti hepatitisu B (če oseba še ni bila uspešno cepljena proti hepatitisu B ali še ni bila okužena s HBV). Cepivo se vbrizga v mišico. Za dolgotrajno zaščito sta potrebna dva odmerka monovalentnega cepiva v razmiku šest do 12 mesecev. Priporočena shema cepljenja s kombiniranim cepivom vključuje tri odmerke: drugi odmerek je potreben po šestih, tretji po 12 mesecih od prvega odmerka. (18). Monovalentno cepivo proti HAV je varno in izredno učinkovito. Pri skoraj 98 % cepljenih mlajših odraslih so opazovali pojav zaščitnih protiteles v zadostnem titru, ki so vztrajala tudi več kot 20 let po cepljenju pri več kot 95 % cepljenih (19).

Preprečevanje hepatitisa A pri osebah z imunsko motnjo

Predizpostavitvena zaščita

Po priporočilih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (okr. NIJZ) je v Sloveniji cepivo priporočljivo kot predizpostavitvena zaščita tudi za osebe, ki so bolj ogrožene za težji potek bolezni: za osebe s kroničnim jetrnim obolenjem vključno s hepatitisoma B in C, osebe pred presaditvijo jeter in osebe okužene s HIV. Cepljenje v teh primerih priporoči zdravnik ustrezne specialnosti in ga krije obvezno zdravstveno zavarovanje (18).

Testiranja na prisotnost protiteles anti-HAV IgG pred cepljenjem in po njem NIJZ rutinsko ne priporoča (18). Dokazali so, da je pri osebah z IM in pri osebah z napredovalo boleznijo jeter (ciroza stopnje B in C po Child-Pugh klasifikaciji) učinkovitost cepiva slabša in je po enem odmerku cepiva nezadostna (20). Pri osebah, okuženih s HIV je bilo pojav zaščitnih protiteles zaslediti pri značilno večjem odstotku prejemnikov dveh odmerkov v primerjavi s prejemniki enega odmerka cepiva (97 % proti 56 %) (21). Pomembno je, da te osebe cepimo z dvema odmerkoma cepiva, torej je v primeru potovanja v endemične kraje s cepljenjem potrebno pričeti pravočasno (vsaj en mesec pred potovanjem). V Združenih državah Amerike (ZDA) svetujejo testiranje na prisotnost zadostnega števila zaščitnih anti-HAV IgG protiteles po zaključenem cepljenju osebam s HIV in osebam z IM (npr. osebe po presaditvi krvotvornih matičnih celic, čvrstih organov, prejemniki kemoterapije). V primeru, da zaščita ni zadostna, ni priporočil za ponovno shemo cepljenja, temveč se svetujejo splošni preventivni ukrepi za preprečevanje okužbe (22).

Poizpostavitvena zaščita

Monovalentno cepivo uporabimo tudi za preprečevanje bolezni pri osebah, ki so bile znotraj 14 dni v stiku z obolelim. Po priporočilih NIJZ se osebam, starejšim od enega leta, ki so bile izpostavljene okužbi s HAV in pred tem niso bile cepljene oz. bolezni niso prebolele, priporoča cepljenje z enim odmerkom cepiva čimprej oz. znotraj dveh tednov po izpostavitvi (23).

Za kratkotrajno pred- in poizpostavitveno zaščito se lahko uporabijo tudi humani standardni imunoglobulinski pripravki, vendar ima cepivo (v kolikor zanj ni absolutne kontraindikacij) vedno prednost, saj lahko nudi doživljenjsko imunost. Sočasna uporaba imunoglobulinov in cepiva je posebej priporočljiva pri osebah z IM ali kroničnim obolenjem jeter, kjer je na cepivo pričakovati slabši odziv. V ZDA se humani imunoglobulini za predizpostavitveno zaščito (GammaSTAN®, ki jih v Sloveniji ni na voljo) svetujejo v odmerku 0,01 ml/kg telesne teže (za trajanje zaščite do enega meseca) in v odmerku 0,02 ml/kg telesne teže (za trajanje zaščite do dva meseca) intramuskularno. Za zaščito po izpostavitvi uporabljajo nižji odmerek. V zadnjih letih je v zbrani plazmi, iz katere pripravljajo pripravke IVIG, zaradi zelo nizke prekuženosti prebivalstva s HAV opaziti nižje koncentracije anti-HAV IgG, zato je učinkovitost zaščite z IVIG nespecifičnimi imunoglobulini že vprašljiva. Zaradi navedenega kratkega trajanja pridobljene zaščite, predvsem pa zaradi možnosti aktivne zaščite z učinkovitim in varnim cepivom, se imunoglobulini zelo redko uporabljajo. V kolikor ni kontraindikacije, se cepivo in humani imunoglobulini injicirajo hkrati na različni anatomske mest (22).

HEPATITIS E

Etiologija in patogeneza

Virus hepatitisa E je majhen virus brez ovojnice z enovijačno RNK iz družine *Herpeviridae*. Razlikujemo številne genotipe, ki se razlikujejo po geografski razširjenosti, načinu prenosa in klinični sliki. Bolezen pri ljudeh večinoma povzročajo štirje genotipi: HEV-1, HEV-2, HEV-3 in HEV-4. Edini gostitelj genotipov 1 in 2 je človek, virus se prenaša fekalno oralno in povzro-

ča izbruhe bolezni v deželah v razvoju, kjer je sanitacija, predvsem preskrba z neoporečno vodo, slaba. Za to obliko obolevajo tudi popotniki iz razvitih zahodnih dežel. Genotipa 3 in 4 sta zoonozi, prisotni v zahodnih razvitih deželah. V Evropi, tudi v Sloveniji, se sporadično pojavljajo avtohtone okužbe, povzročene z genotipom 3. Rezervoar so predvsem prašiči, divje svinje, pa tudi srnjad in nekatere druge domače živali. Okužba se med živalmi zelo hitro širi, klinično pa ne zbolijo. Ljudje se okužijo bodisi s tesnim rokovanjem z okuženimi živalmi, predvsem pa z uživanjem toplotno neobdelanega ali slabo obdelanega mesa. Možen je tudi prenos virusa preko okužene krvi (24, 25). V raziskavi, opravljeni v Angliji, so HEV RNK zasledili pri 79 od 225.000 krvodajalcev. Pri 42 % prejemnikov okužene krvi se je bolezen klinično izrazila, trije so potrebovali zdravljenje (26). Virus je v okolju precej odporen. Na površinah, v blatu ali vodi lahko na sobni temperaturi preživi tudi do 28 dni, uničimo ga šele s segrevanjem na 80 °C za vsaj minuto (24).

Epidemiologija

Virus hepatitisa E je najpogostejši vzrok virusnega hepatitisa v svetu. Ocenjujejo da je v letu 2021 za hepatitisom E v svetu zbolelo več kot 19 milijonov ljudi, 3450 jih je umrlo (27). Večinoma gre za primere bolezni v endemičnih področjih, povzročene z genotipoma 1 in 2, ki sta posledica izbruhov v deželah v razvoju: Aziji, Afriki, Bližnjem vzhodu in Srednji Ameriki. V Evropi se sporadično pojavljajo primeri avtohtonih okužb, povzročenih večinoma z genotipom 3. Po podatkih ECDC so v Evropi med letoma 2005–2015 beležili izrazit linearni porast in skupaj potrdili 21.018 okužb s HEV. Iz nekaterih evropskih držav (Francija, Nemčija in Nizozemska) poročajo o višji pojavnosti kot drugje po Evropi (28). V Sloveniji je bolezen prijavljiva. V letu 2019 je NIJZ prejel 10 prijav okužb s hepatitisom E (29). V raziskavi opravljeni leta 2019 na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, so na prisotnost protiteles IgG anti-HEV testirali kri 1264 krvodajalcev in jih dokazali pri 96 osebah (7,6 %) (30); raziskavo so ponovili leta 2024 ter zabeležili IgG anti-HEV pri 7,3% (Rahne U., še neobjavljeni podatki). Gotovo pa je pojavnost podcenjena, saj bolezen najpogosteje poteka subklinično ali pa se tudi ob simptomih in znakih zunajjetrnih bolezni, ki jih lahko povzroča, nanjo ne pomisli. V tabeli 1 izpostavljamo nekatere značilnosti posameznih genotipov HEV.

Tabela 1. Nekatere značilnosti in razlike med genotipi 1–4 virusa hepatitisa E.

	HEV-1	HEV-2	HEV-3	HEV-4
Geografsko področje pojavljanja	Afrika in Azija, Bližnji vzhod	Srednja Amerika, zahodna Afrika	Razvite zahodne države	Kitajska, Tajvan, Japonska
Način prenosa	Fekalno-oralno	Fekalno-oralno	S hrano (mesnine)	S hrano
Skupine z visokim tveganjem za obolenost	Mladi odrasli	Mladi odrasli	Starejši odrasli, osebe z imunsko motnjo	Mladi odrasli
Kronična okužba možna	Ne	Ne	Da	Da
Pogostnost izbruhov	Pogosto	Manjši izbruhi	Redko	Redko

Klinična slika

Inkubacija traja 15–60 dni. Okužbe z virusom hepatitisa E so v večini primerov blage ali celo brezsimptomne. V primeru izražene bolezni bolniki zbolijo nenadno s slabim počutjem, slabostjo, izgubo apetita, bolečino pod desnim rebrnim lokom, lahko nizko vročino. Kasneje v poteku bolezni se pojavi zlatenica. V laboratorijskih izvidih so prisotni znaki jetrne okvare: zvišane vrednosti serumskih transaminaz, bilirubina, lahko blaga trombocitopenija (24).

Poleg načina prenosa se genotipi med seboj razlikujejo tudi po poteku bolezni.

Za okužbo s HEV-1 in HEV-2 večinoma zbolevalo mlajši odrasli, bolezen pa se klinično izrazi le pri 20 % okuženih. Akutna odpoved jeter je redka, posebej ogrožene pa so nosečnice, kjer je smrtnost izredno visoka, ocenjena na 15–25 %. Okužba v nosečnosti lahko povzroči prezgodnji porod, krvavitev, preeklampsijo (24). Ogroženi so tudi bolniki z napredovalim kroničnim obolenjem jeter, pri katerih okužba lahko povzroči jetrno dekompenzacijo (31). Okužba nima kronične oblike in ne zapušča trajne imunosti. Možne so ponovne okužbe, ki pa praviloma potekajo v blažji obliki (24).

Okužba s HEV-3 še pogostejše poteka bresimptomno, značilni znaki akutnega hepatitisa se razvijejo pri le približno 5 % okuženih. Pogostejše obolevajo starejši moški s povprečno starostjo okoli 60 let. Akutna odpoved jeter se razvije izjemoma, bolj ogroženi so bolniki z napredovalo kronično boleznijo jeter. Pri osebah z zadostno imunostjo bolezen mine spon-tano, trajna zaščitna imunost pa se ne razvije, možne so ponovne okužbe, ki pa praviloma potekajo v blažji obliki (24).

V poteku akutne okužbe s HEV-3 (manj pogosto HEV-4 in še redkeje HEV-1) se lahko pojavijo zunajjetrne manifestacije, ko bolezen ni omejena samo na jetra, ampak tudi na druge organe, katerih okvara je lahko edini klinični pokazatelj okužbe. Zunajjetrne manifestacije se pravi-loma pojavijo pri bolnikih z normalnim imunskim odzivom (24). Patogenetski mehanizem nastanka okvar ni jassen. Od zunajjetrnih manifestacij so najpogostejše nevrološke, redkeje okvara ledvic, krioglobulinemija, pankreatitis, hematološki zapleti. Od nevroloških mani-festacij okužbe s HEV opisujejo nastanek nevralgicne amiotrofije, sindroma Guillain-Barré, manj pogosto encefalitisa, mielitisa in okvare obraznega živca. Vrednosti testov za oceno delovanja jeter so pri nekaterih bolnikih le minimalno zvišane ali celo v normalnem območju. Virus so dokazali tudi v možganski tekočini. Nevrološka simptomatika izzveni oziroma se izboljša po izginotju viremije. V raziskavi v Franciji so ugotovili, da je kar 16,5 % bolnikov z akutno okužbo s HEV poročalo o nevroloških motnjah (32). Okvara ledvic, najpogostejše gre za membranoproliferativni glomerulonefritis s krioglobulinemijo ali brez nje, je pogostejše opisana pri bolnikih po presaditvi čvrstega organa z akutno okužbo s HEV-3. Po odstranitvi virusa iz telesa se je izboljšalo tudi delovanje ledvic (24). O akutnem pankreatitisu v po-vezavi z akutno okužbo s HEV poročajo predvsem iz Azije, ob okužbi z genotipom 1 (33). Trombocitopenija je bila pri bolnikih, okuženih s HEV-1 in HEV-3, najbolj pogosto opisana, v posameznih primerih poročajo o aplastični in hemolitični anemiji (2).

Potek hepatitisa E pri osebah z imunsko motnjo

Pri osebah z IM lahko akutna okužba s HEV-3 in HEV-4 vodi v kronično obliko bolezni, ki jo opredelimo kot prisotnost virusa v krvi ali blatu dlje kot tri mesece (24). Najbolj ogroženi so bolniki po presaditvi organov, kronična oblika bolezni pa se lahko razvije tudi pri osebah, okuženih s HIV s številom CD4 celic pod 200/mm³, bolnikih s hematološkimi obolenji ali bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki pomembno oslabijo imunski odziv. Od dejavnikov tveganja za nastanek kronične oblike bolezni se najbolj poudarja uporaba takrolimusa, znižano število limfocitov T, presaditev jeter (34, 35). Ena od raziskav je pokazala, da je kar 65,9 % preje-mnikov čvrstega organa po izpostavljenosti HEV razvilo kronično obliko bolezni. Kronična oblika bolezni praviloma poteka klinično nemo, vrednosti aminotrasferaz so občasno lahko celo v normalnem območju, kronično vnetje pa vodi v hiter razvoj fibroze in ciroze jeter (34).

Diagnostika

Pri akutni okužbi se virusna RNK v krvi in blatu okuženih pojavi približno tri tedne po okuž-bi, tik pred nastopom znakov in simptomov bolezni. Pri imunsko zdravih osebah viremija vztraja približno tri do šest tednov. Ob pojavu zvišanih vrednosti transaminaz se pojavijo

specifična protitelesa anti HEV-IgM, malo kasneje še anti HEV-IgG. Protitelesa IgM so prisotna tri do štiri mesece, IgG pa so prisotna dolgotrajno, njihova avidnost s časom raste. Razpoložljivi testi za dokazovanje anti-HEV protiteles imajo lahko precej nizko specifičnost in občutljivost, pogosto so reaktivni ob akutni okužbi z virusom Epstein-Barr (2). Pri obravnavi imunsko zdravega bolnika z akutnim hepatitisom priporočamo določitev anti HEV-IgM in IgG v serumu, v primeru pozitivnega testa dokazujemo HEV RNK v serumu (2).

Diagnostika okužbe s HEV pri osebah z moteno imunostjo

V primeru akutnega virusnega hepatitisa pri bolnikih z IM (ali ob negativni serologiji pri imunsko zdravih, kjer obstaja utemeljen sum na hepatitis E) primarno iščemo HEV RNK v serumu. V primeru suma na kronični virusni hepatitis E vedno dokazujemo HEV RNK v serumu. Pri bolnikih s kronično obliko bolezni so serološki testi pogosto lahko negativni in kronični hepatitis dokažemo le z dokazom HEV RNK v krvi in/ali blatu obolelega (2).

Prisotnost serumskih označevalcev akutne, kronične ali pretekle okužbe s HEV prikazujemo v preglednici 2 (2).

Tabela 2: Prisotnost serumskih označevalcev akutne, kronične ali pretekle okužbe s HEV (prirejeno po 2).

Status okužbe	Pozitivni označevalec
Akutna okužba	HEV RNK HEV RNK + anti-HEV IgM HEV RNK + anti HEV-IgG HEV RNK + anti HEV-IgM + anti HEV-IgG anti HEV-IgM + anti HEV-IgG (naraščajoče vrednosti titrov)
Kronična okužba	HEV RNK ± anti HEV ≥ 3mesece
Pretekla okužba	anti HEV-IgG

HEV: virus hepatitisa E, RNK: ribonukleinska kislina

Zdravljenje

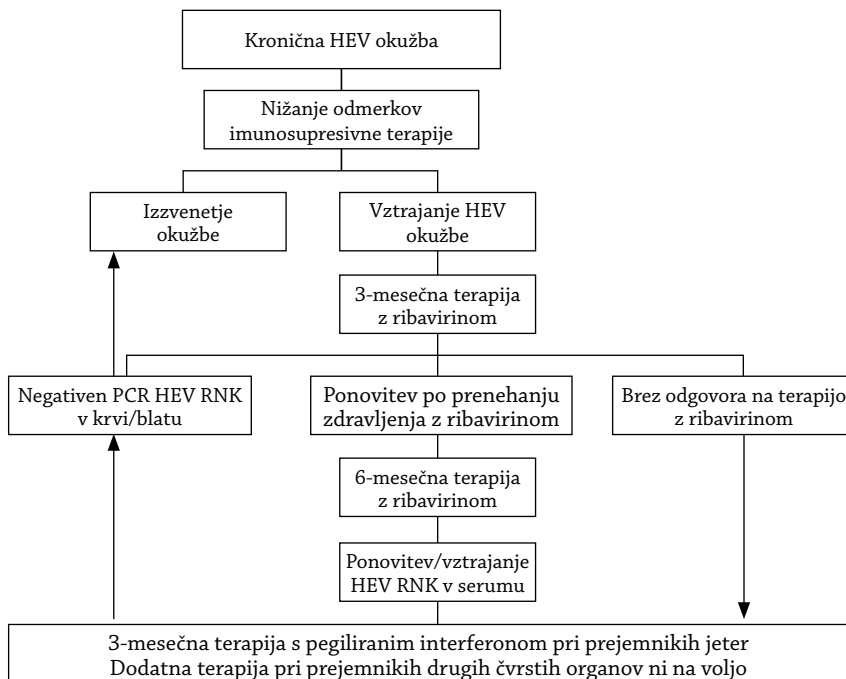
Zdravljenje akutnega hepatitisa E je praviloma podporno. Imunsko zadostne bolnike s huje potekajočim akutnim hepatitisom, ki pa je zelo redek, in tiste s huje potekajočimi zunajjetrnimi manifestacijami zdravimo z ribavirinom (2). Redki primeri fulminantne jetrne odpovedi potrebujejo zdravljenje v intenzivni enoti bolnišnice, ki izvaja presaditev jeter.

Zdravljenje hepatitisa E pri osebah z imunsko motnjo

Bolniki z IM s kroničnim hepatitisom E, pa tudi v primeru huje potekajočega akutnega hepatitisa E ali ob huje potekajočih zunajjetrnih manifestacijah, praviloma potrebujejo zdravljenje. V prvi vrsti je potrebno kar se da zmanjšati odmerke imunosupresivnih zdravil, posebej takrolimus. Približno 30 % bolnikov je ozdravitev doseglo s tem ukrepom. V nasprotnem primeru uvedemo zdravljenje. Končni cilj zdravljenja je doseči trajni virološki odziv, to je odsotnost virusne RNK v serumu bolnika 12 tednov po prenehanju zdravljenja. Za zdravljenje uporabimo ribavirin (analog gvanozina) v odmerku 800 ali 1000 mg dnevno oralno, razdeljeno na dva odmerka, v trajanju 12 tednov. Zaradi možnih neželenih učinkov zdravljenja (najpogosteje se pojavlja hemolitična anemija), je potrebno skrbno spremljanje krvne slike vsaj štiri, osem in 12 tednov po uvedbi zdravljenja, po potrebi pa pogosteje in ob pomembnih odstopanjih odmerke zdravila prilagoditi. Uspešnost zdravljenja ocenjujemo z določanjem virusne RNK v krvi in blatu obolelih. V primeru, da je po 12 tednih zdravljenja viremija še zaznavna, zdravljenje podaljšamo za obdobje dodatnih 12 tednov. Zdravljenje z ribavirinom je uspešno pri veliki večini zdravljenih (95 %). Redke primere, pri katerih z ribavirinom nismo uspešni, je potrebno skrbno spremljati zaradi morebitnega nastanka

kronične jetrne okvare. Zdravljenje s pegiliranim interferonom alfa ali sofosbuvirov se ni izkazalo za najbolj uspešno in v veljavnih smernicah ni priporočeno (2). Algoritem zdravljenja kronične okužbe z virusom hepatitisa E prikazujemo na sliki 1.

Slika 1: Algoritem zdravljenja kronične oblike hepatitisa E (prirejeno po 2).



Preprečevanje

Glede na način prenosa za preprečevanje okužb s HEV-1 in HEV-2 svetujemo dosledno upoštevanje splošnih navodil na potovanjih v dežele s slabšim higienskim standardom: uporaba ustekleničene vode, uživanje toplotno zadostno obdelane hrane, razkuževanje rok in dosledna osebna higiena.

Okužbi s HEV-3 in HEV-4 se najlažje izognemo z uživanjem ustrezno toplotno obdelanih mesnin.

Rekombinantno cepivo proti hepatitisu E (HEV 239, Hecolin®) od leta 2011 proizvajajo in uporabljajo na Kitajskem. Cepivo po treh odmerkih (drugi in tretji odmerek po enem in šestih mesecih) v 95,5 % prepreči okužbo s HEV-1, dokazali so tudi navzkrižno zaščito proti HEV-4. Cepivo je varno, z redkimi in blagimi neželenimi učinki. Zaščitna protitelesa so bila pri 87 % cepljenih oseb prisotna še po štirih letih in pol od zadnjega odmerka (36). Cepivo so leta 2022 s posredovanjem organizacije Zdravniki brez meja uporabili pri več kot 24000 ljudeh v južnem Sudanu, da bi zamejili obsežen izbruh HEV (27). Sicer kitajsko cepivo do sedaj ni registrirano za uporabo v nobeni drugi državi.

Preprečevanje hepatitisa E pri osebah z imunsko motnjo

Ker cepiva proti hepatitisu E v Evropi ni na voljo, je predvsem za osebe z IM (še posebej za tiste po presaditvi organa) nujno, da za preprečevanje okužbe s HEV dosledno upoštevajo naslednje ukrepe (2, 24):

- Na potovanjih v kraje, endemične za HEV-1 in HEV-2: uporaba le ustekleničene oziroma preverjeno neoporečne vode, umivanje in razkuževanje rok, uživanje toplotno ustrezno obdelane hrane.
- V Evropi in doma: strogo izogibanje uživanja toplotno neobdelanega mesa in mesnin (suhe salame, pršut, paštete, itd.).

ZAKLJUČEK

Hepatitis A in hepatitis E sta hepatotropna virusa, ki povzročata vnetje jeter. Možnost okužbe ni omejena samo na popotnike, temveč se lahko z njima okužimo tudi v Sloveniji. Hepatitis A pri bolnikih z IM nima težjega poteka. Bolezen lahko uspešno preprečimo s cepljenjem, ki pa je pri teh osebah manj učinkovito. Hepatitis E pri osebah z IM lahko povzroča kronično vnetje jeter, zato je zelo pomembno, da ga prepoznamo, saj je razpoložljivo zdravljenje sorazmerno dobro učinkovito. Za osebe z IM je poleg cepljenja proti hepatitisu A za preprečevanje bolezni pomembno dosledno upoštevanje osnovnih higienskih ukrepov pri uživanju hrane in vode ter izogibanje določenim vrstam toplotno nezadostno obdelanih hranil.

Literatura

1. Matičič M. Virusni hepatitis. In: Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo 2017; p. 350–69.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018; 68: 1256–71.
3. Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol.* 2017; 68: 167–84.
4. Sfetcu O, Irvine N, Ngui SL, Emerson C, McCaughey C, Donaghy P. Hepatitis outbreak predominantly affecting men who have sex with men in Northern Ireland., october 2008 to july 2009. *Eur Surveill* 2011; 16: pii: 19808.
5. Fiore AE. Hepatitis A transmitted by food. *Clin Infect Dis.* 2004; 53: 705–15.
6. Pinto R, Perez-Rodriguez FJ, Costafreda MI, Chavarria-Miro G, Guay S, Ribes E, et al. Pathogenicity and virulence of hepatitis A virus. *Virulence.* 2021; 12: 1174–85.
7. World Health Organisation (WHO). Hepatitis A. Dostopno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>. Dostopano: 8.12.2025.
8. Jacobsen KH. Hepatitis A virus in West Africa: Is an epidemiological transition beginning? *Niger Med J.* 2014; 55: 279–84.
9. European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC). Spread of hepatitis A virus strains of genotype IB in several EU countries and the United Kingdom. Stockholm: ECDC, 29 September 2022. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/spread-hepatitis-virus-strains-genotype-ib-several-eu-countries-and-united-kingdom>. Dostopano: 2. december 2025.
10. European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC). Hepatitis A-multy country 2024-2025. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-week-48-2025.pdf>. Dostopano: 2. december 2025.
11. Enkirsch T, Eriksson R, Persson S, Schmid D, Aberle SW, Löf E, et al. Hepatitis A outbreak linked to imported frozen strawberries by sequencing, Sweden and Austria, June to September 2018. *Euro Surveill.* 2018; 23:1800528.
12. Abutaleb A, Kottitil S. Hepatitis A: Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020; 49: 191–9.
13. Shin EC, Jeong SH. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8:a031708.
14. Hofmeister MG, Xing J, Foster MA, et al. Factors Associated With Hepatitis A Mortality During Person-to-Person Outbreaks: A Matched Case Control Study United States, 2016–2019. *Hepatology* 2021;74: 28–40.
15. Kanda T, Sasaki R, Masuzaki R, Takahashi H, Mizutani T, Matsumoto N, et al. Co-Occurrence of Hepatitis A Infection and Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 6384.
16. Lin KY, Chen GJ, Lee YL, Huang YC, Cheng A, Sun HY, et al. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 3589–606.
17. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1129–34.
18. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Cepljenje: Hepatitis A. Dostopno na: <https://www.cepljenje.info/bolezni-in-cepivaznanje/hepatitis-a>. Dostopano: 2. december 2025.
19. Hens N, Ghebretinsae AH, Hardt K, Van Damme P, Van Herck K. Model based estimates of long-term persistence of inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies in adults. *Vaccine.* 2014; 14: 1507–13.
20. Garcia Garrido HM, Wieten RW, Grobusch MP, Goorhui A. Response to hepatitis A vaccination in immunocompromised travelers. *J Infect Dis.* 2015: 212.
21. Hsuan Tsai P, Mao-Song T, Ying-Hsuan C, Chung-Yu S, Chia-Ying L, Yu-Chung C, Chia-Jui Y. Effectiveness of hepatitis A vaccination among people living with HIV in Taiwan: Is one dose enough? *J Microbiol Immunol Infect.* 2022; 55: 18–25.

-
22. Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, Moore KL, Doshani M, Kamili S, et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020; 69: 1–38.
 23. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Priporočila za poekspozicijsko cepeljenje proti hepatitisu A. Dostopno na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/pep_proti_hepatitisu_a_2017.pdf. Dostopano: 2. december 2025.
 24. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet.* 2012; 379: 2477–88.
 25. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, Ciccaglione AR, Couturier E, de Sousa R, et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol.* 2016; 82: 9–16.
 26. Hewit PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E in blood components: a prevalence and transmission study in SE England. *Lancet.* 2014; 384: 1766–73.
 27. World health organisation (WHO). Hepatitis E. Dostopno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>. Dostopano: 2. december 2025
 28. European Center for Disease and Control (ECDC). Hepatitis E in the EU/EEA, 2005-2015 Surveillance report. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-e-eueea-2005-2015>. Dostopano: 2. december 2025.
 29. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v sloveniji v letu 2019 in 2020. Dostopno na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/07/epidemiolosko_spremljanje_nalezljivih_bolezni_v_sloveniji_v_letu_2019_in_2020_0-8.pdf. Dostopano: 1. december 2025.
 30. Štrukelj M, Toplak I, Lainšček P, Kirbiš A, Levičnik Stezinar S, Matičič M, et al. Hepatitis E v Sloveniji. In *ONE Health 2019. Zbornik. Zdovc I, Grilc E, eds. Veterinarska fakulteta Univerze v Ljubljani in Nacionalni inštitut za javno zdravje. Ljubljana: UL VF 2019; 23–30.*
 31. Hamid SS, Atiq M, Shehzad F, Yasmeen A, Nissa T, Salam A, et al. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatology.* 2002; 36:474–8.
 32. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, Cintas P, Prudhomme L, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17: 173–9.
 33. Deniel C, Cotton T, Brardjanian S, Guisset M, Nicand E, Simon F. Acute pancreatitis: a rare complication of acute hepatitis E, *J Clin Virol.* 2011; 51: 202–4.
 34. Kamar N, Abravanel F, Selves J, Garrouste C, Esposito L, Lavayssiere L, et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis E virus infection after organ transplantation. *Transplantation.* 2010; 89: 353–60.
 35. Kupke P, Kupke M, Borgmann S, Kandulski A, Hitzgenbichler F, Menzel J, et al. Hepatitis E virus infection in immunosuppressed patients and its clinical manifestations. *Dig Liver Dis.* 2025 57: 378–84.
 36. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Wu, Hu YM, Wang ZZ, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010; 376: 895–902.

VIRUSNI GASTROENTERITIS PRI BOLNIKIH Z IMUNSKO MOTNJO

VIRAL GASTROENTERITIS IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

Tadeja Kotar^{1,2}

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

E-naslov: tadeja.kotar@kclj.si

POVZETEK

Virusni gastroenteritis pri bolnikih z imunsko motnjo predstavlja pomemben klinični izziv zaradi neznailne klinične slike in možnosti kroničnega poteka. Najpogostejši povzročitelji so norovirus, rotavirus, sapovirus, adenovirus in astrovirus. Diagnostika temelji na molekularnih metodah, zdravljenje pa je večinoma podporno, z izjemo specifičnih primerov. Razlike v povzročiteljih so odvisne od vrste imunske motnje. V prispevku predstavljamo posebnosti virusnih gastroenteritisov pri bolnikih z imunsko motnjo. Okužbe z virusom citomegalije so predstavljene v ločenem prispevku.

Ključne besede: virusni gastroenteritis, imunska motnja, norovirus, rotavirus, sapovirus, adenovirus, astrovirus

ABSTRACT

Viral gastroenterocolitis in immunocompromised patients is a significant clinical challenge due to atypical presentations, and potential for chronic disease. The most common causative agents are norovirus, rotavirus, sapovirus, adenovirus, and astrovirus. Diagnosis relies on molecular methods, while treatment is mainly supportive except in specific cases. Differences in causative viruses depend on the type of immunodeficiency. This article provides an overview of viral gastroenterocolitis in immunocompromised patients. Citomegalovirus is dealt with in separate contribution in this publication.

Key words: viral gastroenteritis, immunocompromised, norovirus, rotavirus, sapovirus, adenovirus, astrovirus

UVOD

Virusni gastroenteritis je pri bolnikih z imunsko motnjo (predvsem prejemniki presadkov, bolniki z malignimi hematološkimi boleznimi, okuženi z virusom HIV (*angl. Human Immunodeficiency Virus*), bolniki na imunosupresivni terapiji ter osebe s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi) pogosto težje potekajoča bolezen, ki lahko vodi v kronično drisko, dehidracijo in sistemske zaplete (1–4).

Okužbe so pogoste skozi vse leto, z večjo pojavnostjo v zimskem času.

Pojavnost virusnega gastroenteritisa je pri bolnikih z imunsko motnjo višja kot v splošni populaciji, z večjo verjetnostjo za težji potek in kronično okužbo, zlasti pri norovirusu in rotavirusu (1,2).

Norovirus je najpogostejši povzročitelj akutnega gastroenteritisa pri odraslih, rotavirus pa pri otrocih, čeprav se po uvedbi cepljenja otrok delež rotavirusa v državah z visoko precepljenostjo zmanjšuje (1,2,5).

Bolniki z imunsko motnjo imajo lahko okrnjeno humoralno in/ali celično imunost, kar vodi v daljše izločanje virusov, večjo verjetnost za kronično okužbo in večje tveganje za sistemske zaplete (2,4). Norovirus lahko povzroči dolgotrajno drisko in izgubo telesne mase, rotavirus pa hudo dehidracijo (2,4).

ETIOLOGIJA

Glavni povzročitelji so norovirus, rotavirus, adenovirus (serotipi 40/41), sapovirus, in astrovirus. Pri bolnikih z imunsko motnjo se pojavljajo tudi redkejši virusi, kot so kobuvirus, torovirus in salivirus (1). Okužbe z virusom citomegalije so predstavljene v ločenem prispevku.

Pri bolnikih s primarno humoralno imunsko pomanjkljivostjo (npr. agamaglobulinemija) so pogostejši kronični norovirus, sapovirus in kobuvirus (1). Pri bolnikih po presaditvi z malignimi boleznimi je norovirus najpogostejši, pri otrocih s primarno imunsko pomanjkljivostjo pa rotavirus in adenovirus (1, 2, 5).

Norovirus je najpogostejši zlasti pri prejemnikih presadkov, bolnikih z malignimi hematološkimi boleznimi in HIV-pozitivnih bolnikih.

Rotavirus je pogostejši pri otrocih in pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo, vendar se pojavnost rotavirusnih okužb po uvedbi cepljenja zmanjšuje, zlasti v državah, kjer je precepljenost otrok visoka.

Adenovirus, sapovirus in astrovirus so manj pogosti, a pomembni povzročitelji, zlasti pri pediatričnih bolnikih in bolnikih s hušjo imunsko motnjo (1,6,7).

Redkeje se pojavljajo tudi **drugi enterični virusi**, kot so kobuvirus, salivirus, parehovirus in enterovirus, vendar je njihova vloga v patogenezi gastroenteritisa pri bolnikih z imunsko motnjo še predmet raziskav in so bistveno manj pogosti (8).

KLINIČNA SLIKA

Simptomi vključujejo vodeno drisko, bruhanje, bolečine v trebuhu, vročino in dehidracijo. Pri bolnikih z imunsko motnjo je pogosta kronična driska (>4 tedne), izguba telesne mase in sekundarne okužbe. Klinična slika je lahko tudi neznačilna, z manj izraženimi sistemskimi znaki in izvenčrevesnimi zapleti (1,2,4).

Najpogostejši **izvenčrevesni zapleti** virusnega gastroenteritisa pri bolnikih z imunsko motnjo vključujejo:

- **Hepatitis:** Adenovirus, zlasti tip 41, je povezan z akutnim virusnim hepatitisom, ki se lahko pojavi pri bolnikih z imunsko motnjo (1).
- **Pankreatitis:** Pri bolnikih po presaditvah in pri HIV + z nizkimi CD4 so opisani primeri virusno induciranega pankreatitisa, predvsem v povezavi z adenovirusom (1).
- **Hemoragični kolitis:** Adenovirus lahko povzroči hemoragični kolitis, ki se lahko klinično manifestira z rektalno krvavitvijo in anemijo (1).
- **Intestinalna invaginacija (intususcepcija):** Adenovirus je znan povzročitelj invaginacije, zlasti pri otrocih, kar lahko vodi v akutni abdomen (1).
- **Benigne konvulzije pri dojenčkih:** Norovirus je povezan z benignimi konvulzijami, ki se pojavijo v sklopu gastroenteritisa, pogosto brez povišane telesne temperature (1).
- **Huda podhranjenost in kaheksija:** Kronična norovirusna okužba pri bolnikih s primarno ali sekundarno imunsko motnjo vodi v izrazito izgubo telesne mase, kaheksijo in poslabšanje osnovne bolezni (1).

-
- **Postinfekcijski iritabilni kolon:** Po norovirusni okužbi se lahko razvije postinfekcijski iritabilni kolon, ki povzroča dolgotrajne abdominalne težave (1).
 - **»Graft-versus-host podobni pojavi«, izguba presadka in zavrnitev:** Pri prejemnikih čvrstih organov (PČO) je kronična norovirusna okužba povezana z večjim tveganjem za izgubo presadka in zavrnitev, medtem ko so pri presadkih črevesa opisani tudi redki pojavi, podobni bolezni presadka proti gostitelju (angl. graft-versus host disease; okr. GVHD) (1,2).

Ti zapleti so klinično pomembni, saj lahko bistveno poslabšajo prognozo bolnikov z imunsko motnjo in zahtevajo multidisciplinaren pristop k obravnavi (1,2).

Zavrnitve presadka pri bolnikih z imunsko motnjo z virusnim gastroenteritisom so klinično pomemben zaplet, zlasti pri PČO in po presaditvi črevesa. Kronična okužba z norovirusom je povezana z večjim tveganjem za izgubo presadka in zavrnitev v primerjavi z drugimi povzročitelji driske; pojavnost norovirusne okužbe pri PČO lahko doseže do 13,5 % letno, pri čemer je dolgotrajna driska pogosto povezana z slabšim izidom presadka (1).

Trenutno ni podatkov, da bi okužbe z drugimi enteričnimi virusi (rotavirus, sapovirus, astrovirus, adenovirus) imele enako močno povezavo z zavrnitvijo presadka kot norovirus, vendar lahko povzročijo podobne diagnostične dileme in zahtevajo enako natančen pristop (1).

DIAGNOSTIKA

Priporočena je uporaba molekularnih metod – **verižne reakcija s polimerazo (PCR)** (multiplex PCR paneli) na svežih vzorcih blata, ki omogočajo hitro identifikacijo povzročitelja (1). Pozitivni izvidi PCR lahko vztrajajo tedne po okužbi, zato je interpretacija rezultatov zahtevna (1).

PCR omogoča zanesljivo identifikacijo virusne etiologije driske in je bistvena za razlikovanje med okužbo in zavrnitvijo presadka, saj je pristop k zdravljenju diametralno nasproten (zmanjšanje imunosupresije pri okužbi, povečanje pri zavrnitvi) (2, 9,10).

Pri sumu na invazivno okužbo je potrebna dodatna diagnostika (npr. biopsija) (1).

Histopatologija sama po sebi ni dovolj zanesljiva za razlikovanje med norovirusno okužbo in zavrnitvijo presadka, saj obe stanji lahko povzročita kronične vnetne spremembe, apoptotske celice in zamegljene resice.

Patološke spremembe norovirusne okužbe pri osebah po presaditvi črevesja pogosto posnemajo tiste pri zavrnitvi presadka, kar lahko vodi v napačno interpretacijo in neustrezno povečanje imunosupresije, kar poslabša potek okužbe in poveča tveganje za sekundarne zaplete (2).

Zanesljivost in natančnost diagnostičnih metod za razlikovanje med virusno okužbo (kronična norovirusna okužba) in dejansko zavrnitvijo presadka pri bolnikih po PČO ali črevesja je omejena zaradi prekrivanja histopatoloških sprememb.

Imunohistokemija omogoča detekcijo virusnih antigenov v tkivu, kar potrjuje aktivno okužbo in lokalizacijo virusa v enterocitih, makrofagih, T celicah in dendritičnih celicah. Imunohistokemija je uporabna kot dopolnilna metoda, vendar je njena razpoložljivost omejena in interpretacija zahteva izkušnje transplantacijskega patologa (11,12).

Za najvišjo diagnostično natančnost je nujna kombinacija klinične slike, histopatologije, PCR in po možnosti imunohistokemije, ob tesnem multidisciplinarnem sodelovanju. PCR je najbolj zanesljiva metoda za dokazovanje norovirusne okužbe, medtem ko histopatologija in imunohistokemija služita kot dopolnilo, vendar sami ne zadostujeta za izključitev ali potrditve zavrnitve presadka (2,9,10,11,12).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je večinoma podporno: rehidracija (oralna ali intravenska), korekcija elektrolitskih motenj in prehranska podpora (1,2).

Specifična terapija ni rutinsko priporočena, razen v izjemnih primerih (npr. eksperimentalna uporaba nitazoksanida pri kronični okužbi z norovirusom pri PČO in bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC), čeprav ni močnih dokazov za učinkovitost) (1).

Imunomodulacija (zmanjšanje imunosupresije) je lahko koristna, če je izvedljiva (1,3).

Zmanjšanje imunosupresivne terapije ima ključno vlogo pri zdravljenju virusnega gastroenteritisa pri bolnikih z imunsko motnjo, zlasti pri PČO in PKMC. Zmanjšanje ali začasna ukinitvev antimetabolitov, kot je mikofenolat, je povezano z izboljšanjem simptomov, krajšim trajanjem izločanja virusa in manjšim tveganjem za ponovitev okužbe, predvsem pri norovirusu (1,2). Ta pristop temelji na opazovalnih raziskavah in kliničnih izkušnjah, saj randomizirane raziskave za optimalno strategijo ne obstajajo; zdravljenje ostaja predvsem podporno (1–3). Potrebne so dodatne raziskave za določitev optimalnega režima in varnosti tega pristopa.

Pri vsakem bolniku je treba individualno oceniti tveganje za zavrnitev presadka ali poslabšanje osnovne bolezni ob zmanjšanju imunosupresije, saj ni univerzalnih priporočil glede odmerjanja ali trajanja tega ukrepa (1,2).

Največjo korist od zmanjšanja imunosupresivne terapije imajo bolniki s kroničnim ali hudim norovirusnim gastroenteritisom, zlasti PČO in bolniki po presaditvi krvotvornih matičnih celic, kjer je dokazano, da zmanjšanje imunosupresije (predvsem antimetabolitov, kot je mikofenolat) omogoča boljše klinično okrevanje in hitrejšo eliminacijo virusa (2).

Pri drugih virusnih povzročiteljih (adenovirus, rotavirus, astrovirus, sapovirus) se zmanjšanje imunosupresije lahko upošteva pri trdovratni ali hudi bolezni, vendar so dokazi o učinkovitosti manj prepričljivi in zdravljenje ostaja predvsem podporno, lahko se kombinira z drugimi ukrepi, kot je uporaba imunoglobulinov, zlasti pri bolnikih s primarno ali sekundarno imunsko pomanjkljivostjo (1,18).

Pristop mora biti individualiziran, z uravnoteženjem tveganja za zavrnitev presadka in nadzorom okužbe, saj optimalni protokoli niso jasno opredeljeni (1,2,18).

Glavne razlike povzročiteljev virusnega gastroenteritisa pri bolnikih z imunsko motnjo so predstavljene v tabeli 1.

PREPREČEVANJE

Ključne so higiena rok, nadzor okužb v bolnišnicah, izločanje okuženih oseb iz kolektiva in cepljenje proti rotavirusu pri otrocih (če ni kontraindikacij) (1,3).

Cepljenje proti rotavirusu je zmanjšalo pojavnost hudih okužb pri otrocih (1).

Pri PČO in bolnikih po PKMC je pomemben nadzor nad virom okužbe in izobraževanje bolnikov (3).

ZAKLJUČEK

Virusni gastroenteritisi pri bolnikih z imunsko motnjo predstavljajo pomemben klinični izziv zaradi večje obolevnosti, atipične klinične slike in možnosti kroničnega poteka.

Pri teh bolnikih je nujna zgodnja molekularna diagnostika, saj je klinična slika pogosto neznačilna, izločanje virusov pa dolgotrajno.

Zdravljenje je večinoma podporno, zmanjšanje imunosupresije (predvsem antimetabolitov)

Tabela 1. Razlike v povzročiteljih virusnega gastroenteritisa pri bolnikih z imunsko motnjo (povzeto po virih 1–18).

	Klinične značilnosti	Potek bolezni pri bolnikih z IM	Možnosti zdravljenja
Norovirus	– akutna vodena driska – bruhanje – bolečine v trebuhu – včasih vročina	– pogosta kronična driska – izguba telesne teže – dolgotrajno izločanje virusa	– podporno zdravljenje (rehidracija, korekcija elektrolitov) – priporočljivo zmanjšanje imunosupresije, zlasti mikofenolata – nitazoksanid se uporablja eksperimentalno, vendar ni rutinsko priporočljiv – imunoglobulini predvsem pri PČO, še zlasti če ima bolnik hipogamaglobulinemijo
Rotavirus	– huda driska, – bruhanje – vročina – dehidracija – zlasti pri otrocih in bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo	– potek je lahko dolgotrajen in zapleten z akutno ledvično okvaro	– zdravljenje je podporno – nitazoksanid in imunoglobulini se uporabljajo eksperimentalno, vendar ni jasnih dokazov o učinkovitosti
Adenovirus (serotipa 40/41)	– driska – občasno hemoragični kolitis – hepatitis ali pankreatitis	– možna reaktivacija latentne okužbe	– zdravljenje je podporno – pri invazivni okužbi se lahko uporabita cidofovir ali brincidofovir, zlasti pri bolnikih po PKMC
Sapovirus	– blaga do zmerna driska – bruhanje – redkeje vročina	– možna kronična okužba	– zdravljenje je podporno – zmanjšanje imunosupresije lahko izboljša potek – nitazoksanid je bil uporabljen v posameznih primerih
Astrovirus	– blaga vodena driska – pogosto brez bruhanja – včasih glavobol	– možna dolgotrajna okužba – redko sistemski zapleti (encefalitis)	– zdravljenje je podporno – nitazoksanid je v laboratorijskih raziskavah pokazal zaviranje replikacije, vendar ni klinično potrjen

IM: imunska motnja, PKMC: presaditev krvotvornih matičnih celic, PČO: presaditev čvrstih organov

pa je dokazano koristno pri kroničnem norovirusnem gastroenteritisu, ob skrbni oceni tveganja za zavrnitev presadka. Specifična protivirusna zdravila so omejena na posamezne povzročitelje (npr. cidofovir pri adenovirusu), medtem ko je nitazoksanid eksperimentalna možnost brez jasnih dokazov o učinkovitosti.

Preprečevanje temelji na strogih higienskih ukrepih, nadzoru okužb v bolnišnicah in cepljenju proti rotavirusu pri otrocih, kjer je to mogoče.

Za optimalno obravnavo je ključen multidisciplinaren pristop, ki vključuje zgodnjo diagnostiko, individualizirano prilagajanje imunosupresije in preventivne ukrepe. Razvoj novih protivirusnih zdravil in strategij cepljenja ostaja nujen zaradi raznolikosti povzročiteljev in kompleksnosti imunskega odziva pri tej populaciji.

Literatura

1. Flynn TG, Olortegui MP, Kosek MN. Viral Gastroenteritis. Lancet. 2024;403:862-76. doi:10.1016/S0140-6736(23)02037-8.
2. Bok K, Green KY. Norovirus Gastroenteritis in Immunocompromised Patients. N Engl J Med. 2012;367(22):2126-32. doi:10.1056/NEJMra1207742.
3. Thom K, Forrest G. Gastrointestinal Infections in Immunocompromised Hosts. Curr Opin Gastroenterol. 2006;22(1):18-23. doi:10.1097/01.mog.0000196149.29077.0d.
4. Agrati C, Bartolini B, Bordoni V, Locatelli F, Capiobianchi MR., Di Caro A et al. Emerging Viral Infections in Immunocompromised Patients: A Great Challenge to Better Define the Role of Immune Response. Front Immunol. 2023;14:1147871. doi:10.3389/fimmu.2023.1147871.

-
5. Lehrnbecher T, Groll AH. Infectious Complications in the Paediatric Immunocompromised Host: A Narrative Review. *Clin Microbiol Infect.* 2025;31(1):37-42. doi:10.1016/j.cmi.2024.06.002.
 6. Daniel-Wayman S, Fahle G, Palmore T, Green KY, Prevots DR. Norovirus, Astrovirus, and Sapovirus Among Immunocompromised Patients at a Tertiary Care Research Hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;92(2):143-46. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2018.05.017.
 7. Meier JL. Viral Acute Gastroenteritis in Special Populations. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(2):305-22. doi:10.1016/j.gtc.2021.02.003.
 8. Amoroso MG, Pucciarelli A, Serra F, Ianiro G, Iafusco M, Fiorito F et al. Ten Different Viral Agents Infecting and Co-Infecting Children With Acute Gastroenteritis in Southern Italy: Role of Known Pathogens and Emerging Viruses During and After COVID-19 Pandemic. *J Med Virol.* 2024;96(5):e29679. doi:10.1002/jmv.29679.
 9. Sidafong S, Tanpowpong P, Boonsathorn S, Anurathapan U, Chantarogh S, Treepongkaruna.. PCR-based Versus Conventional Stool Tests in Children With Diarrhea Who Underwent Solid Organ Transplantation or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Medicine.* 2023;102(38):e35206. doi:10.1097/MD.00000000000035206.
 10. Roddie C, Paul JP, Benjamin R, Gallimore CI, Xerry J, Gray JJ, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Norovirus Gastroenteritis: A Previously Unrecognized Cause of Morbidity. *Clin Infect Dis.* 2009;49(7):1061-8. doi:10.1086/605557.
 11. Karandikar UC, Crawford SE, Ajami NJ, Murakami K, Kou B, Ettayebi K et al. Detection of Human Norovirus in Intestinal Biopsies From Immunocompromised Transplant Patients. *J General Virol.* 2016;97(9):2291-300. doi:10.1099/jgv.0.000545.
 12. Troxell ML, Lanciault C. Practical Applications in Immunohistochemistry: Evaluation of Rejection and Infection in Organ Transplantation. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(9):910-25. doi:10.5858/arpa.2015-0275-CP.
 13. Flerlage T, Hayden R, Cross SJ, Dallas R, Srinivasan A, Tang L et al. Rotavirus Infection in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Clinical Course and Experience Using Nitazoxanide and Enterally Administered Immunoglobulins. *The Ped Inf Dis J.* 2018;37(2):176-81. doi:10.1097/INF.0000000000001740.
 14. Lion T. Adenovirus Persistence, Reactivation, and Clinical Management. *FEBS Letters.* 2019;593(24):3571-82. doi:10.1002/1873-3468.13576.
 15. Rubio-Mora E, Carrascoso GR, Rodríguez JG. Sapovirus Infection as Another Cause of Persistent Viral Diarrhea: Case Series and Review of the Literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2024;43(1):55-9. doi:10.1007/s10096-023-04695-6.
 16. Hargest V, Sharp B, Livingston B, Cortez V, Schultz-Cherry S. Astrovirus Replication Is Inhibited by Nitazoxanide and . *J Virol.* 2020;94(5):e01706-19. doi:10.1128/JVI.01706-19.
 17. Shu J, Wang H, Misra A, Rhoads DD, Nowacki AS, Dalton JE et al. Comparative Epidemiology of Diarrhoeal Organisms in High-Risk Adults Using Multiplex PCR Gastrointestinal Panel Testing: A Multicentre Observational Study. *Clin Microbiol Infect.* 2025;;S1198-743X(25)00402-1. doi:10.1016/j.cmi.2025.08.008.
 18. Alexander E, Hommeida S, Stephens MC, Manini ML, Absah I. The Role of Oral Administration of Immunoglobulin in Managing Diarrheal Illness in Immunocompromised Children. *Paediatr Drugs.* 2020;22(3):331-4. doi:10.1007/s40272-020-00389-0.

GRIPA, COVID-19 IN RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS PRI BOLNIKIH Z IMUNSKO MOTNJO

INFLUENZA, COVID-19 AND RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

Mateja Logar

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana
Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, UKC Ljubljana
Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Bolniki z imunsko motnjo predstavljajo posebej ranljivo skupino, pri kateri so virusne okužbe dihal pogostejše, potekajo huje in imajo večjo smrtnost kot pri imunokompetentnih osebah. Med najpomembnejše povzročitelje hudih okužb spodnjih dihal sodijo virusi influence, SARS-CoV-2 in respiratorni sincicijski virus (RSV). Pri bolnikih z različnimi vrstami imunskih motenj – primarnimi in sekundarnimi – so klinične slike pogosto neznčilne, virusna replikacija je dolgotrajna, vnetni odziv oslavljen, tveganje za zaplete pa veliko. Pri teh skupinah bolnikov je izločanje virusov podaljšano, večje je tudi tveganje za napredovanje okužbe v pljučnico. Posebno pozornost pri osebah z imunskimi motnjami moramo nameniti zgodnji prepoznavi, zdravljenju in cepljenju.

Ključne besede: imunske pomanjkljivosti virusne okužbe dihal, gripa, covid-19, respiratorni sincicijski virus

ABSTRACT

Patients with immune disorders represent a particularly vulnerable group, in whom viral respiratory infections are more frequent, more severe and have a higher mortality rate than in immunocompetent person. The most important causes of severe lower respiratory tract infections are influenza viruses, SARS-CoV-2 and respiratory syncytial virus (RSV). In patients with different types of immune disorders – primary, and secondary – the clinical picture is often atypical, viral replication is prolonged, the inflammatory response is impaired, and the risk of complications is high. In these groups of patients, the excretion of viruses is prolonged, and the risk of progression of infection to pneumonia is also higher. Special attention should be paid to early identification, treatment and vaccination in people with immune disorders.

Key words: immunodeficiency, respiratory viral infections, influenza, COVID-19, respiratory syncytial virus

UVOD

Okužbe dihal so pomemben vzrok obolenosti in smrtnosti pri bolnikih z imunskimi motnjami (IM). Tako kot ostale okužbe tudi virusne okužbe dihal potekajo pri osebah z IM pogosto atipično, z manj izrazitimi sistemskimi znaki, pogosteje napredujejo v okužbo spodnjih dihal, virusno pljučnico ali akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS), smrtnost pa je večja kot pri imunsko zdravih osebah (1–3). Pri hematoloških bolnikih, po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) ali pri bolnikih med imunosupresivno terapijo, se lahko smrtnost

zaradi virusnih okužb dihal, med njimi gripe, covid-19 ali RSV, poveča tudi na 20 do 40 % (2–4). Razlogi vključujejo okrnjeno delovanje prirojene in pridobljene imunosti, zmanjšano tvorbo protiteles, učinek imunosupresivnih zdravil, pogoste koinfekcije ter podaljšano virusno izločanje (opisano tudi več mesecev pri covid-19) (4).

DEFINICIJE IMUNSKIH MOTENJ

Imunske motnje delimo v dve glavni kategoriji:

- Primarne imunske motnje (PIM): splošna variabilna imunska pomanjkljivost, hude kombinirane imunske pomanjkljivosti, fagocitne motnje in druge dedne motnje. Tveganje za virusne okužbe je povečano, odziv na cepljenje pa pogosto oslavljen (1).
- Sekundarne imunske motnje: predvsem pri bolnikih s hematološkimi rakavimi boleznimi (6), HIV/aidsom, s sladkorno boleznijo in drugimi temeljnimi boleznimi, starostniki, kjer se pojavlja imunska staranje (imunosenescenca) itd. (1). Sekundarne imunske motnje so lahko pogojene tudi z zdravili, najpogostejši vzroki so kemoterapija, glukokortikoidi, biološka zdravila (zlasti B-celične deplecijske terapije), PKMC in presaditve čvrstih organov (PČO) itd. (7, 8).

Posledice IM na virusne okužbe dihal so lahko zelo specifične, nekaj pa je skupnih. Med skupne posledice sodijo večje tveganje za virusno pljučnico, velika smrtnost (20–40 %) pri najtežjih oblikah IM (2–4), podaljšano izločanje virusov (8–9), pogostejše bakterijske superinfekcije ter slabši odziv na cepljenje (10–12).

GRIPA PRI BOLNIKIH Z IMUNSKIMI MOTNjami

Epidemiologija in klinični potek

Pri imunsko zdravih osebah gripa poteka samoomejujoče, pri bolnikih z IM pa pogosto napreduje v pljučnico ali ARDS (2, 3). Pri bolnikih po PKMC ali z rakavimi hematološkimi boleznimi je tveganje za napredovanje v okužbo spodnjih dihal 20 do 30 %, smrtnost pa 15 do 20 % (2, 13, 14). Značilni so atipičen potek brez vročine, podaljšano izločanje virusa (tudi 2–4 tedne, včasih celo nekaj mesecev) ter večje tveganje za bakterijske superinfekcije kot pri osebah brez IM (2,13). Memoli in sodelavci so primerjali klinični potek gripe pri bolnikih z IM z imunsko zdravimi osebami. Ugotovili so, da je bil v skupini z IM manj pogosto prisoten suh kašelj, mrazjenje, potenje, prav tako so ti bolniki manj pogosto navajali bolečine v mišicah in dispnejo, pogosteje pa so opažali slabši apetit in pogosteje so imeli patološki izvid avskultacije pljuč. Vseh 32 bolnikov z IM in gripo je potrebovalo bolnišnično zdravljenje in šest jih je potrebovalo zdravljenje v enoti za intenzivno zdravljenje (EIZ) zaradi potrebe po mehanskem predihovanju. V skupini imunsko zdravih bolnikov je potrebovalo bolnišnično zdravljenje 29,6 % bolnikov z gripo ($p = 0,0019$). Izločanje virusa je bilo pri osebah z IM dolgotrajnejše (mediana 19 dni) v primerjavi s sicer zdravimi (mediana 6,4 dni). Prizadetost pljuč je bila prav tako pogosteje prisotna pri osebah z IM (57,1 % vs. 23,3 %; $p = 0,015$). Opisali so samo en smrtni primer v skupini z IM in nobenega v drugi skupini (15).

Diagnostika

Temeljna metoda je verižna reakcija s polimerazo (angl. *real time polymerase chain reaction* – RT-PCR) iz brisa zgornjih dihal. Hitri antigeni testi so pri bolnikih z IM premalo občutljivi (13). Pri hudih oblikah je priporočeno testiranje vzorcev spodnjih dihal (npr. bronhoalveolarni izpirek), poleg testiranja na gripo opravimo tudi razširjeno mikrobiološko diagnostiko zaradi pogostih sekundarnih bakterijskih okužb in pridruženih okužb z drugimi respiratornimi virusi (16).

Zdravljenje

Protivirusno zdravljenje vključuje oseltamivir (pri bolnikih z IM pogosto 7–10 dni), zanamivir pri intoleranci na oseltamivir ter baloksavir pri občutljivih sevih (14). EUCAST poroča, da je odpornost proti oseltamivirju pri sezonskih sevih redka (10). Podporno zdravljenje vključuje zdravljenje s kisikom, tekočine in zdravljenje bakterijskih superinfekcij (13).

Cepljenje

Sezonsko cepljenje z inaktiviranim tetravalentnim cepivom je temelj zaščite. Po PKMC je cepljenje priporočeno pri 3 do 4 mesecih (11, 13). Pri bolnikih, pri katerih pričnemo z uvajanjem imunosupresivnih zdravil ali s terapijo rakavih bolezni, je smiselno cepljenje vsaj 14 dni pred začetkom zdravljenja, kadar je to mogoče. Pomembno je tudi cepljenje bližnjih kontaktov (družinski člani itd.) in zdravstvenega osebja (6).

V retrospektivni analizi 21 raziskav, v katerih so primerjali učinkovitost in varnost cepljenja s standardnim odmerkom v primerjavi z dvojnim odmerkom so, potrdili, da je bil po cepljenju z večjim odmerkom dosežen večji srednji geometrični titer inhibicije hemaglutinacije in večja stopnja serokonverzije proti vsem sevom virusov influence. V pojavnosti neželenih učinkov ni bilo pomembnih razlik, razen v lokalni bolečini na mestu cepljenja, ki je bila pogostejša po dvojnem odmerku (17).

COVID-19 PRI BOLNIKI Z IMUNSKIMI MOTNJI

Epidemiologija in klinični potek

Pri bolnikih z IM covid-19 poteka pogostejše huje kot pri imunsko zdravih osebah. Največje tveganje za hudo obliko bolezni imajo bolniki z rakavimi hematološkimi boleznimi (6), po PKMC ali po PČO oziroma z napredovanim aidsom (7, 8), bolniki na terapiji z rituksimabom in drugimi zdravili, ki povzročajo deplecijo celic B (5), bolniki na aktivni ali nedavni kemoterapiji rakavih bolezni ali z velikimi odmerki glukokortikoidov (8). Bolniki s hudimi IM imajo 1,4 do 1,7-krat večje tveganje za zdravljenje v EIZ in 1,3 od 2,1-krat večje tveganje za smrt kot imunsko zdravi bolniki s covid-19. Prav tako sta daljši celotna hospitalizacija in trajanje zdravljenja v EIZ. Klinični simptomi in znaki covid-19 so pri osebah z IM enaki kot pri imunsko zdravih. Vendar je hudost bolezni večja pri bolnikih z IM, prav tako je večja tudi smrtnost (18).

Diagnostika

Osnovna metoda je RT-PCR iz brisa zgornjih dihal. Tudi pri tej diagnostiki je občutljivost hitrih antigenih testov premajhna za skupino bolnikov z IM. Slikovna diagnostika (RTG, računalniška tomografija (CT)) je nujna pri sumu na pljučnico, CRP, D-dimer in feritin pa pomagajo pri oceni tveganja za možne zaplete (7).

Zdravljenje

Za zdravljenje covid-19 lahko uporabimo nirmatrelvir/ritonavir in remdesivir (3, 4); monoklonskih protiteles za zdravljenje in zaščito od pojava različice omikron ni več na voljo (11). Imunomodulatorna terapija (glukokortikoidi, tocilizumab, JAK-inhibitorji) je rezervirana za bolnike s hipoksijo ali hiperinflamatornim odzivom. Pri bolnikih z IM je potreben individualiziran pristop in pogosto podaljšano zdravljenje, včasih tudi kombinirano zdravljenje (3, 11).

Cepljenje

Cepljenje ostaja najpomembnejši preventivni ukrep. Cepimo z enim odmerkom mRNA ali rekombinantnega cepiva (12). Kadar je možno, cepimo bolnike, preden pričnemo z zdravlje-

njem z zdravili, ki zmanjšujejo imunski odziv, oziroma cepimo pred prejemom naslednjega odmerka zdravila. Cepljenje dokazano zmanjša tveganje za hospitalizacijo in smrt (8, 11).

RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS (RSV) PRI BOLNIKI Z IMUNSKIMI MOTNJIAMI

Epidemiologija in klinični potek

RSV povzroča 6 do 11 % okužb dihal v ambulantnem okolju pri starejših od 60 let in je v 4 do 11 % povzročitelj okužb dihal pri odraslih, ki potrebujejo bolnišnično zdravljenje; od teh jih je 6 do 15 % sprejetih na EIZ. 1 do 12 % vseh odraslih z RSV okužbo umre (19). Pri odraslih z IM RSV povzroča hude okužbe spodnjih dihal. Največje tveganje imajo bolniki po PKMC (13), prejemniki pljuč in drugih organov (20), bolniki z rakavimi hematološkimi boleznimi (13), odrasli s temeljnimi boleznimi, kot so kronična obstruktivna pljučna bolezen, zastojna srčna odpoved ali kronično ledvično odpovedovanje, ter starejši odrasli (19, 21). Bolezen pogosto napreduje iz zgornjih v spodnja dihal, izid pa je odvisen od stopnje imunosupresije. Tveganje za pljučnico pri odraslih je manjše od 10 %, pri bolnikih z rakavimi hematološkimi boleznimi 30 do 50 %, pri bolnikih po PKMC pa 40 do 70 % (13). Napredovanje iz okužbe zgornjih v spodnja dihal je pri imunsko zdravih bolnikih redko, pri hematoloških bolnikih 30 do 60 %, pri PKMC pa do 80 % (13). Smrtnost pri RSV pljučnici je pri imunsko zdravih pod 5 %, pri hematoloških bolnikih 10 do 20 %, po PKMC 20 do 40 % in do 30 % pri prejemnikih pljuč (20). Izločanje virusa traja pri imunsko zdravih 5 do 7 dni, pri bolnikih z IM pa tudi več tednov ali celo mesecev (23). Pogosti zapleti pri bolnikih z IM so še poslabšanje srčnega popuščanja, motnje srčnega ritma in akutni koronarni sindrom. Pogostejše so tudi bakterijske superinfekcije (19).

Diagnostika

RT-PCR je najzanesljivejša metoda za dokaz RSV (13). Antigenski testi so pri odraslih, še posebej bolnikih z IM, premalo občutljivi.

Zdravljenje

Zdravljenje RSV je večinoma podporno (kisik, tekočine, bronhodilatatorji, mehansko pre-dihovanje). Pri bolnikih z velikim tveganjem za hud potek oziroma napredovanje okužbe v spodnja dihal ponekod svetujejo uporabo ribavirina. Ribavirin se že desetletja uporablja izven odobrenih indikacij za zdravljenje RSV okužb pri bolnikih z IM, večinoma na podlagi opazovalnih podatkov. Aerosolizirani ribavirin, ki je bil nekoč standard zdravljenja, je bil zaradi enostavnosti uporabe, primerljive učinkovitosti in stroškov nadomeščen s peroralnim ribavirinom. Rezultati novejših metaanaliz kažejo, da lahko uporaba ribavirina zmanjša smrtnost pri hematoloških rakavih obolenjih in po PKMC, podatki za bolnike po presaditvi pljuč so manj prepričljivi. Kombinacija ribavirina in intravenskih imunoglobulinov se pogosto uporablja za preprečevanje napredovanja okužbe zgornjih dihal v okužbe spodnjih dihal. Zanesljivih podatkov iz randomiziranih preskušanj še vedno primanjkuje (13, 22). EUCAST poroča, da klinično pomembna odpornost RSV proti ribavirinu ni dokazana (8).

Cepljenje

EMA je odobrila cepivi Arexvy (GSK) in Abrysvo (Pfizer) za odrasle, starejše od 60 let (25, 26). Cepivi sta še posebej priporočljivi za bolnike z IM in temeljnimi boleznimi, po trenutnih priporočilih je potrebno vsakoletno, sezonsko cepljenje. V primerjavi z imunsko zdravimi je učinkovitost cepljenja pri bolnikih z IM nekoliko slabša in znaša po podatkih iz literature med 30 in 73 %, v tej skupini je tudi trajanje zaščite krajše (27, 28).

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih z IM predstavlja cepljenje proti gripi, covid-19 in RSV ključen del strategije zmanjševanja bremena bolezni. Cepljenje je treba načrtovati v stabilni fazi temeljne bolezni in, če je mogoče, v obdobju pred imunosupresijo oz. v obdobju najmanjše imunosupresije. Preventivni ukrepi vključujejo zgodnje testiranje simptomatskih bolnikov, dosledno higieno rok in higieno kašlja, cepljenje zdravstvenega osebja in svojcev, v bolnišničnem okolju izolacijo v času okužbe in podaljšano izolacijo pri dolgotrajnem izločanju virusov ter ustrezno prezračevanje prostorov. Pri preventivi gripe je pomembna tudi kemoprofilaksa. Bolniki z IM predstavljajo veliko tvegano populacijo za hud potek gripe, covid-19 in okužb z RSV. Zaradi oslabljenega imunskega odziva, pogostih koinfekcij in podaljšanega izločanja virusov potrebujejo individualiziran terapevtski pristop. Cepljenje, kemoprofilaksa, zgodnja diagnostika in pravočasna uvedba protivirusnega zdravljenja so ključni ukrepi za zmanjšanje smrtnosti. Multidisciplinarni pristop ostaja temelj uspešne obravnave tovrstnih bolnikov.

Literatura

1. Kunisaki KM, Janoff EN, Thomas PG, McCullers JA, Beigel JH, Webster RG, et al. Influenza in immunosuppressed populations: infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(8): 493–504.
2. Collins JP, Campbell AP, Openo K, Farley MM, Cummings CN, Hill M, et al. Outcomes of Immunocompromised Adults Hospitalized With Laboratory-confirmed Influenza in the United States, 2011–2015. *Clin Infect Dis.* 2020 M; 70(10): 2121–30.
3. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *J Infect.* 2021; 82(3): 329–38.
4. Ison MG. Respiratory viral infections in the immunocompromised. *Curr Opin Pulm Med.* 2022; 28(3):205–10.
5. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med.* 2020; 383(23):2291–3.
6. Salmanton-García J, Marchesi F, Navrátil M, Piukovics K, Del Principe MI, et al. Respiratory Viruses in Patients With Hematological Malignancy in Boreal Autumn/Winter 2023–2024: EPICOVIDEHA-EPIFLUEHA Report. *Am J Hematol.* 2025; 100(3):358–74.
7. Solera JT, Árbol BG, Mittal A, Hall V, Marinelli T, Bahinskaya I, et al. Longitudinal outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients from 2020 to 2023. *Am J Transplant.* 2024; 24(7):1303–16.
8. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584(7821):430–6.
9. Shafat T, De-la-Rosa-Martinez D, Khawaja F, Jiang Y, Spallone A, Batista MV, et al. Outcomes and Risk Factors for Influenza and Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections and Mortality in Patients With Lymphoma or Multiple Myeloma: A 7-Year Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2025 ; 12(4):ofaf127.
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Influenza antiviral susceptibility data 2024. Dosegljivo na: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/antivirals. Datum dostopa: 12. 11. 2025.
11. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). COVID-19 vaccination guidelines for HCT recipients: 2024 update. Dosegljivo na: <https://www.ebmt.org/ebmt/recommendations/covid-19>. Datum dostopa: 12. 11. 2025.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Prevention and control of RSV infection in Europe: 2024 update. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/respiratory-syncytial-virus>. Datum dostopa: 12. 11. 2025.
13. Matsui T, Ogimi C. Risk factors for severity in seasonal respiratory viral infections and how they guide management in hematopoietic cell transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2023; 36(6):529–36.
14. Shahani L, Ariza-Heredia EJ, Chemaly RE. Antiviral therapy for respiratory viral infections in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15(4):401–15.
15. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(2):214–24.
16. Hamdi WS, Fadul A, Culurgioni F, Gameil A, Yaghmour M, Coyle PV, et al. Clinical characteristics and outcomes of viral respiratory infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-centre experience. *J Med Microbiol.* 2025; 74(9).
17. Rivera-Izquierdo M, Verdejo-Iáñez A, Morales-Portillo A, González-Alcaide M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, Martínez-Ruiz V, et al. High-dose versus standard-dose influenza vaccine for immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *J Infect.* 2025; 91(2):106538.
18. Guggilla V, Pacheco JA, Carvalho AM, Whitmer GR, Pawlowski AE, Johnson JL, et al. Immunosuppression variably impacts outcomes for patients hospitalized with COVID-19: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2025; 20(8):e0330110.
19. Leacy EJ, Teh JW, O'Rourke AM, Brady G, Gargan S, Conlon N, et al; RITA Ireland Vasculitis Biobank. Effect of Immunosuppression on the Immune Response to SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(10):5239.
20. Wildenbeest JG, Lowe DM, Standing JF, Butler CC. Respiratory syncytial virus infections in adults: a narrative review. *Lancet Respir Med.* 2024; 12(10):822–36. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00255-8. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39265602.
21. Avetisyan G, Dennis JJ, Hohmann C, Norman J, Chambers DC, Vos R, et al. Outcomes of RSV infection in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2023; 25:e14110.
22. Tobin EH, Nguyen AD. Respiratory Syncytial Virus in Adults. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK616084/>. Datum dostopa: 15. 12. 2025.

-
23. Abbas A, Scherger S, Marcelin JR, Zimmer AJ. The Role of Ribavirin for Treatment of Respiratory Syncytial Virus in Immuno-compromised Patients. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2025; 17: 9.
 24. Pochon C, Voigt S. Respiratory Virus Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol*. 2019; 9:3294.
 25. European Medicines Agency (EMA). Arexvy (RSV vaccine) assessment report. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy> Datum dostopa: 12. 11. 2025.
 26. European Medicines Agency (EMA). Abrysvo (RSV vaccine) assessment report. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo> Datum dostopa: 12. 11. 2025.
 27. Payne AB, Watts JA, Mitchell PK, Dascomb K, Irving SA, Klein NP, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine effectiveness against RSV-associated hospitalisations and emergency department encounters among adults aged 60 years and older in the USA, October, 2023, to March, 2024: a test-negative design analysis. *Lancet*. 2024; 404(10462):1547–59.
 28. Fry SE, Terebuh P, Kaelber DC, Xu R, Davis PB. Effectiveness and Safety of Respiratory Syncytial Virus Vaccine for US Adults Aged 60 Years or Older. *JAMA Netw Open*. 2025; 8(5): e258322.

OKUŽBE S HUMANIM METAPNEUMOVIRUSOM, VIRUSI PARAINFLUENCE IN ADENOVIRUSI PRI BOLNIKI Z IMUNSKO MOTNJO

INFECTIONS WITH HUMAN METAPNEUMOVIRUS, PARAINFLUENZA VIRUSES, AND ADENOVIRUSES IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

Andreja Pikelj Pečnik¹, Rajko Saletinger^{1,2}

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

² Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Respiratorni virusi, kot so humani metapneumovirus, virusi parainfluence in adenovirusi, so pomemben vzrok obolevnosti pri bolnikih z imunsko motnjo, zlasti pri prejemnikih krvotvornih matičnih celic in čvrstih organov. Okužbe pri teh bolnikih potekajo težje, pogostejše prizadenejo spodnja dihalna in so povezane z visoko stopnjo zapletov. Pri humanem metapneumovirusu in virusih parainfluence tveganje za pljučnico povečujeta limfopenija ter zdravljenje z glukokortikoidi. Pljučnica je pogostejša tudi pri okužbah s podtipom 3 virusa parainfluence. Pri humanem metapneumovirusu so opisani tudi hudi poteki bolezni s potrebo po zdravljenju v enotah intenzivnega zdravljenja in visoko smrtnostjo pri kritično bolnih z imunsko motnjo. Pri prejemnikih čvrstih organov se okužbe z virusi parainfluence najpogostejše pojavljajo pri prejemnikih pljuč, pri katerih lahko vodijo v bronhiolitis obliterans in okvaro presadka. Pri adenovirusih lahko pride do reaktivacije latentne okužbe in do diseminirane okužbe. Pri otrocih predstavljajo prebavila glavni rezervoar latence adenovirusov, hiter porast virusnega bremena v blatu pa napoveduje zgodnjo DNK-emijo. Najpomembnejši napovedni dejavnik za diseminirano adenovirusno okužbo je huda limfopenija. Klinični spekter obsega lokalizirane okužbe in diseminirano okužbo, ki je povezana z visoko smrtnostjo, zlasti pri otrocih in prejemnikih pljuč. Diagnostika temelji na kvantitativnem PCR, pri čemer je trend virusnega bremena ključen za oceno napredovanja bolezni. Epidemiologija, klinični potek in nevarnostni dejavniki za težji potek bolezni se pomembno razlikujejo med bolniki po presaditvi krvotvornih matičnih celic in čvrstih organov, kar zahteva prilagojen diagnostični in terapevtski pristop. Zdravljenje vključuje zmanjšanje imunosupresije ter uporabo cidofovirja ali brincidofovirja; pri trdovratnih okužbah je mogoča tudi uporaba adenovirus-specifičnih T-limfocitov. Ker so specifične terapevtske možnosti omejene, sta pomembni dosledna preventiva in izobraževanje bolnikov ter zdravstvenega osebja. Zgodnje prepoznavanje in individualiziran pristop sta ključna za zmanjševanje smrtnosti v tej ranljivi populaciji.

Ključne besede: humani metapneumovirus, virusi parainfluence, adenovirusi, bolniki z imunsko motnjo

ABSTRACT

Respiratory viruses such as human metapneumovirus, parainfluenza viruses, and adenoviruses represent an important cause of morbidity in immunocompromised patients,

particularly in hematopoietic stem cell and solid organ transplants recipients. In these patients, infections often follow a more severe course, more frequently involve the lower respiratory tract, and are associated with high rate of complications. For human metapneumovirus and parainfluenza virus infections, lymphopenia and treatment with glucocorticoids increase the risk of pneumonia. Pneumonia is also more common in infections caused by parainfluenza virus subtype 3. Severe disease requiring intensive care management and high mortality rates have been reported in critically ill immunocompromised patients with human metapneumovirus infection. Among solid organ transplant recipients, parainfluenza virus infections occur most frequently in lung transplant recipients, in whom they may lead to bronchiolitis obliterans and graft dysfunction. Adenovirus infections may result from reactivation of latent virus or may progress to disseminated disease. In children, the gastrointestinal tract is the principal reservoir of adenoviral latency, and a rapid increase in viral load in stool is highly accurate predictor of early DNA-emia. Severe lymphopenia is the strongest predictor of disseminated disease. The clinical spectrum ranges from localised infections to disseminated adenovirus disease, which carries high mortality, particularly in paediatric patients and lung transplant recipients. Diagnosis relies on quantitative PCR, with viral load dynamics being essential for assessing disease progression. Epidemiology, clinical course, and risk factors for severe disease differ substantially between hematopoietic stem cell transplant recipients and solid organ transplant recipients, necessitating an individualized diagnostic and therapeutic approach. Management includes reduction of immunosuppression and treatment with cidofovir or brincidofovir. In refractory cases, adoptive transfer of adenovirus-specific T lymphocytes may be considered. Given the limited availability of effective antiviral therapies, strict preventive measures, and education of patients and health care workers are crucial. Early recognition and individualized management remain key to reducing mortality in this vulnerable population.

Key words: human metapneumovirus, parainfluenza viruses, adenoviruses, immunocompromised patients

HUMANI METAPNEUMOVIRUS

Humani metapneumovirus (hMPV), za katerega je znano, da povzroča cel spekter okužb zgornjega in spodnjega respiratornega trakta, so nizozemski znanstveniki odkrili leta 2001 (1). Vzrok razmeroma poznega odkritja je verjetno slabo in počasno razmnoževanje hMPV na celičnih kulturah, uporabljenih za diagnostiko drugih respiratornih virusov in podobnost z respiratornim sincicijskim virusom (RSV).

Od leta 2016 taksonomsko novonastalo družino *Pneumoviridae*, virusov z negativno usmerjeno enoverižno ribonukleinsko kislino (RNK), razdelimo v dva reda: *Orthopneumovirus*, kamor se uvršča RSV, ter *Metapneumovirus*, katerega predstavnik je hMPV. Slednji ima filogenetsko A in B podskupino, vsaka od njiju pa dva podtipa A1 in A2 ter B1 in B2 (2). Podtipi se v svoji virulenci ne razlikujejo (3). Razširjen je po vsem svetu in je skupaj z virusom influence, RSV ter SARS-CoV-2 najpogostejši povzročitelj okužb dihal.

V zmernem klimatskem pasu se izbruhi okužb, povzročenih s hMPV, najpogosteje pojavljajo med februarjem in aprilom. Na širjenje bolezni poleg zadrževanja v zaprtih prostorih vplivajo še nižje temperature in nizek odstotek vlažnosti v okolju (4). Okužimo se neposredno ob stiku s kontaminiranimi izločki obolele osebe; kapljično in z večjimi aerosolnimi delci ali posredno ob stiku s kontaminiranimi površinami (5). Virus lahko ob ugodnih razmerah v okolici preživi od 24 do 48 ur, kar poleg njegovega podaljšane izločanja, še posebno pri otrocih (do 14 dni) in pri bolnikih z imunsko motnjo (IM) (do 182 dni) pomembno vpliva na prenos okužbe, tako v domačem kot tudi bolnišničnem okolju.

Inkubacijska doba bolezni ni povsem znana, v večini primerov znaša med 5 in 9 dni (6).

V stik z virusom pridemo že zelo zgodaj v mladosti, večinoma do petega leta starosti.

Pri otrocih okužba s hMPV običajno poteka kot blaga samoomejujoča okužba zgornjih dihal, kot rinofaringitis in laringitis. Težji potek bolezni se klinično odrazi kot bronhiolitis, krup, hripavost, poslabšanje astme, pljučnica in celo akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Odrasli bolniki imajo praviloma težji klinični potek bolezni. Neodvisni dejavniki, ki jih povezujejo s težjim potekom bolezni, so ženski spol, nedonošenost, visoka starost, okužba z genotipom B in IM (7). Pojavnost bolezni pri bolnikih z IM je primerljiva z ostalo populacijo, vendar je klinični potek težji in podaljšan zaradi zmanjšane sposobnosti eliminacije virusa. V eni večjih raziskav pri bolnikih po alogeni presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) so z multivariantno analizo ugotovili, da sta limfopenija in zdravljenje z glukokortikoidi v odmerku več kot 24 mg metilprednizolona dnevno neodvisna dejavnika tveganja za progres okužbe na spodnja dihal (8). Bolniki po presaditvi pljuč so bolj dovzetni za progres bolezni in s tem razvoj kronične odpovedi presadka.

Največja monocentrična retrospektivna raziskava je pokazala, da je bilo v enoto intenzivnega zdravljenja sprejetih 6,5 % vseh bolnikov z okužbo s hMPV, večinoma zaradi akutne respiratorne odpovedi. Kar 92 % jih je imelo IM. Dobra polovica je imela sočasno bakterijsko okužbo dihal, celokupna smrtnost je znašala nekaj več kot 30 % (9).

Povzročitelja bolezni dokazujemo s testom verižne reakcije s polimerazo z reverzno transkriptazo (RT-PCR) iz izločkov zgornjih in spodnjih dihal. Gre za najbolj občutljiv in obnem najpogosteje uporabljen test. Redko in zgolj v referenčnih laboratorijih lahko okužbo s hMPV dokazujemo s testom direktne imunofluorescence, še redkeje pa z gojenjem virusa na celični kulturi, ki v polovici primerov ni uspešna. Serološko testiranje ni smiselno zaradi visoke seroprevalence že od zgodnjega otroštva.

Ker aktivna in pasivna imunizacija še ne obstajata in specifičnega zdravljenja ni, bolnike zdravimo simptomatsko. Bolnikom po alogeni PKMC in sočasni hipogamaglobulinemiji (< 4,5g/L) lahko nadomeščamo intravenske imunoglobuline (IVIG) v odmerku 0,5g/kg telesne teže vsaj trikrat zapored na 1 do 2 tedna. Pri teh bolnikih, ne glede na starost, svetujemo razmislek o znižanju odmerka glukokortikoidov. Zaradi podobnosti z RSV so nekateri strokovnjaki preizkusili zdravljenje z ribavirinom, čeprav o njegovi vlogi pri zdravljenju ni enotnega mnenja (10).

VIRUSI PARAINFLUENCE

Virusi parainfluence (PIV) sodijo med najpogostejše povzročitelje okužb dihal. Okužbe s PIV se pojavljajo sezonsko, najpogosteje konec spomladi in zgodaj poleti.

Viruse parainfluence (PIV) uvrščamo v družino *Paramyxoviridae*. Njegov genom tvori enovijačna, negativno usmerjena RNK, ki kodira različne virusne strukturne beljakovine, vključno z hemaglutinin-nevraminidaznim (HN) glikoproteinom, s katerim se virus pritrdi na površino epitelnih celic nosu in nosno-žrelnega prostora gostitelja. Glikoproteini HN so pri PIV, za razliko od virusa gripe, genetsko veliko bolj stabilni (11). Razlikujemo 4 podtipa PIV1-4, od katerih več kot polovico bolezni povzroča podtip PIV-3, najmanj pa podtip PIV-4 (12). Resnost okužbe je odvisna od mesta razmnoževanja virusa v dihalih in od podtipa PIV. PIV-1 in PIV-2 se v glavnem razmnožujeta v zgornjih dihalih in največkrat povzročata rinitis in laringotraheitis, medtem ko se PIV-3 najpogosteje razmnožuje v spodnjih dihalih in povzroča bronhiolitis ali celo pljučnico (13).

Okužba se prenaša kapljično s stikom z obolelo osebo in preko kontaminiranih površin. Inkubacijska doba bolezni traja od 2 do 6 dni. Bolezen se klinično manifestira podobno kot okužba s hMPV.

Večina primarnih okužb poteka v zgodnji otroški dobi (do 2. leta starosti). Več kot 90 % mladih odraslih ima specifična PIV protitelesa v serumu, ki pa nudijo le delno zaščito pred morebitno ponovno okužbo (14). Dejavniki tveganja za težji potek bolezni so poleg starosti, pridruženih pljučnih in srčno-žilnih bolezni, še okužba s PIV-3 ter oslabljen imunski status obolelih.

Pojavnost okužb s PIV pri bolnikih po PKMC znaša približno 7 %, od tega je 78 % okužb pridobljenih v domačem okolju.

Z multivariantno analizo podatkov kohorte bolnikov po PKMC v obdobju desetih let so ugotovili, da je bil edini nevarnostni dejavnik za težji potek okužbe – pljučnico, povzročeno s PIV, odmerek glukokortikoidov ≥ 1 mg/kg/dan v času okužbe, ne glede na vrsto PKMC. Še zlasti okužba s PIV-3 je pri teh bolnikih povezana z večjo smrtnostjo. Sekundarne okužbe spodnjih dihal (bakterijske in glivne) se pri teh bolnikih pojavljajo v več kot polovici primerov (15).

V prvih 6 mesecih po presaditvi se okužba s PIV pojavlja pri 16 % PČO. Najbolj prizadene bolnike po presaditvi pljuč. Zapleti, povezani z okužbo s PIV, so visoka vročina, obliterativni bronhiolitis, pljučnica, izjemoma akutna in kronična zavrnitev presadka ter celo smrt (16).

Diagnozo okužbe s PIV postavljamo z enakimi diagnostičnimi metodami kot pri drugih virusnih povzročiteljih okužb dihal. K zdravljenju bolnikov pristopimo podobno kot pri bolnikih s hMPV (10).

ADENOVIRUSI

Adenovirusi (AdV) so virusi brez ovojnice, katerih genom sestavlja dvojnovijačna deoksiribonukleinska kislina (DNK). Razdeljeni so v sedem vrst (A–G) in več kot 100 genotipov, ki se razlikujejo po hemaglutininu, homologiji DNK, tropizmu za posamezna tkiva in klinični sliki bolezni (17). AdV vrst B, C in E povzročajo predvsem okužbe dihal, skupaj z vrsto D tudi okužbe oči, medtem ko vrsti A in F povzročata zlasti okužbe prebavil (18). Pri bolnikih z IM, zlasti po presaditvah, prevladujejo okužbe z AdV vrste C. Zaporedne ali sočasne okužbe z različnimi genotipi AdV so pogoste in lahko vodijo do rekombinacije, kar prispeva k nastanku novih genetskih variant (19).

Okužbe z AdV nimajo izrazite sezonske pojavnosti, pogostejše pa so v okoljih s slabšo sanitarno infrastrukturo. Do 5. leta starosti se z vsaj enim AdV okuži od 70 % do 80 % otrok (20). Glavni rezervoar AdV je človek, pri čemer k širjenju pomembno prispevajo tako asimptomatski kot brezsimptomni izločevalci. Pri bolnikih z IM je izločanje virusa pogosto dolgotrajno in s tem predstavlja pomemben vir prenosa. Do okužbe lahko pride z vdihavanjem okuženih aerosolov, z neposrednim stikom z okuženimi izločki (tudi preko veznice), fekalno-oralnim prenosom, izpostavitvijo kontaminirani pitni ali površinski vodi, stikom z okuženimi površinami ter s prenosom preko okuženih tkiv ali krvi (17, 19). AdV so zelo obstojni in so odporni proti kislemu okolju želodca, žolčnim kislinam in proti številnim razkužilom. Učinkovito jih inaktivirata le 85 do 95 % alkohol ter natrijev hipoklorit (19).

Inkubacijska doba je odvisna od genotipa in načina prenosa ter znaša 2 dni do 2 tedna (17, 19). Pri osebah z ohranjeno imunostjo AdV povzročajo večinoma blage okužbe dihal, prebavil in veznic, medtem ko so najhujši klinični poteki opisani pri bolnikih po PKMC in PČO (17).

Po primarni okužbi lahko AdV vzpostavijo doživljenjsko latentno okužbo v limfoepitelnih tkivih (tonzile, adenoidi), vključno s črevesnimi limfociti T, pa tudi v ledvičnem in pljučnem parenhimu ter celo v osrednjem živčevju (20). Pri bolnikih z IM lahko pride do reaktivacije latentne okužbe, kar predstavlja najpogostejši vir adenovirusnih okužb pri odraslih po presaditvi, medtem ko so pri otrocih pogostejše primarne (*de novo*) okužbe (17, 18, 21).

Okužbe z adenovirusi pri PKMC

Adenovirusne okužbe predstavljajo pomemben klinični zaplet pri bolnikih po PKMC, njihova pojavnost pa se med raziskavami precej razlikuje zaradi heterogenosti populacij in pristopov k virološkemu spremljanju. Pojavnost adenovirusnih okužb se v različnih kohortah giblje med 3 % in 47 %, najpogostejše pa se pojavijo v prvih 100 dneh po presaditvi, kar je povezano z izrazito limfopenijo in pogostejšim virološkim spremljanjem v tem obdobju (17, 18).

Brezsimptomna DNK-emija je najpogostejša zgodnja manifestacija adenovirusne okužbe po PKMC in je pogostejša pri alogenskih (8,5 %–30 %) kot pri avtolognih presaditvah (2–12 %) ter pri otrocih (20–47 %) v primerjavi z odraslimi (6–13 %) (17).

V obsežni kohortni analizi Evropskega združenja za presaditev krvi in kostnega mozga (angl. *European society for blood and marrow transplantation*; okr. EBMT), ki je zajela 2529 bolnikov, so adenovirusno DNK-emijo potrdili pri 62,6 %, okužbo prebavil pri 17,9 %, cistitis ali pljučnico pa pri 3 do 5 % bolnikov. Smrtnost v prvih 100 dneh po pojavu adenovirusne okužbe je bila odvisna predvsem od klinične slike in je bila najvišja pri adenovirusni pljučnici. Pri odraslih sta bili z večjo 100-dnevno smrtnostjo povezani še ponovna PKMC in zgodnji pojav okužbe (< 30 dni po PKMC) (22). Pri otrocih pa so na smrtnost v prvih 100 dneh po presaditvi vplivali zlasti predtransplantacijski dejavniki, kot sta CMV seropozitivnost in funkcionalni status bolnika (22).

Pri otrocih je pojavnost adenovirusnih okužb višja, kar je deloma posledica pogostejših primarnih okužb ter dejstva, da prebavila – predvsem terminalni ileum – pogosto predstavljajo rezervoar vztrajanja virusa (23, 24). Pri približno 14 % otrok lahko AdV v blatu dokažemo že pred PKMC, po presaditvi pa hitro naraščanje virusnega bremena pogosto napoveduje razvoj DNK-emije (20).

Napredovanje adenovirusne DNK-emije v diseminirano bolezen se pri odraslih bolnikih po alogenski PKMC pojavi v približno 10 do 20 % primerov, pri avtolognih presaditvah je to redko (18). Tveganje je povečano pri bolnikih (17, 18):

- s T-celično deplekcijo presadka (*in vivo* ali *ex vivo*),
- po presaditvi popkovnične krvi,
- z akutno boleznijo presadka proti gostitelju (angl. *graft versus host disease*; okr. GVHD),
- s presadki darovalcev, neskladnih glede humanih levkocitnih antigenov (HLA),
- zdravljenih z alemtuzumabom (anti-CD52) ali antitimocitnim globulinom.

Najpomembnejši napovedni dejavnik diseminirane adenovirusne bolezni je huda limfopenija (< 300 CD3+ celic/ μ L), ki je hkrati povezana tudi s slabšim odzivom na zdravljenje (20).

Adenovirusna okužba je lahko pri bolnikih po PKMC dalj časa brezsimptomna. Ob pojavu simptomov so najpogostejši klinični znaki vročina, driska, povišana serumska koncentracija jetrnih encimov ter citopenije (18). AdV sicer pri bolnikih po PKMC najpogostejše povzroča hemoragični cistitis (25). Poleg tega lahko povzročajo okužbe zgornjih in spodnjih dihal, hepatitis, nefritis, meningoencefalitis ter diseminirano okužbo (17–19). Redkejša manifestacija je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH), možne so tudi kožne spremembe (17). Pri otrocih je najpogostejše prizadet GIT (17, 23).

Okužba z AdV je lahko povezana z odpovedjo presadka ali z upočasnjem pričetkom njegovega delovanja. Pogoste so sočasne okužbe z virusom citomegalije, *Aspergillus* spp. in bakterijami, ki dodatno poslabšajo izid bolezni (17). Smrtnost zaradi adenovirusnih okužb je pri odraslih po alogenski PKMC sicer nizka (< 1 %) (18). Kljub temu je smrtnost simptomatske, nezdravljene okužbe pri bolnikih po PKMC okrog 26 % (17, 18), pri prejemnikih nesorodnih

presadkov ali tistih, zdravljenih z alemtuzumabom, pa naraste na 32 % do 49 % (18). Pri adenovirusni pljučnici smrtnost doseže približno 50 %, pri diseminirani okužbi pa do 80 % (17, 18). Pri otrocih so tveganja in smrtnost bistveno višji kot pri odraslih bolnikih (19, 20).

Okužbe z adenovirusi pri PČO

Okužbe z AdV so pri PČO redkejšje kot pri PKMC, vendar lahko prav tako vodijo v hude oblike bolezni, zlasti v prvem letu po presaditvi, ko je stopnja imunosupresije najvišja (17, 21, 26). Dokazane so bile pri prejemnikih vseh organov, najpogostejše pa so pri prejemnikih pljuč, črevesa in ledvic. Adenovirusna DNK-emija je pri PČO razmeroma pogosta, vendar praviloma ne napreduje v simptomatsko bolezen (17). Pojavlja se pri približno 6,5 % prejemnikov ledvic, 6,7 % prejemnikov srca, 8,3 % prejemnikov jeter in 22,5 % prejemnikov pljuč; pri največ 10 % teh bolnikov se razvije diseminirana bolezen (17). Težji potek bolezni je povezan z dokazom adenovirusne okužbe v prvem mesecu po presaditvi, z vztrajnim dokazom virusa v istem kliničnem vzorcu in njegovo prisotnostjo na več anatomskih mestih ter z visokim in dolgotrajno povišanim virusnim bremenom (17, 21).

Tveganje za napredovanje adenovirusne okužbe v diseminirano okužbo je pri PČO povečano pri (21):

- otrocih (zlasti mlajših od 5 let),
- prejemnikih organov, bogatih z limfoidnim tkivom (npr. črevo),
- bolnikih z intenzivno ali okrepljeno imunosupresijo (npr. timoglobulin, alemtuzumab, nedavno intenzivno zdravljenje zavrntitve organa),
- serološko neskladnih bolnikih glede prebolele okužbe z AdV (D+/P-).

Smrtnost je najvišja pri prejemnikih pljuč, pri katerih lahko bolezen hitro napreduje. Pri njih je okužba z AdV povezana tudi z večjo poznejšo smrtnostjo in odpovedjo presadka, predvsem zaradi bronhiolitis obliterans in kronične zavrntitvene reakcije (18).

Klinična slika adenovirusnih okužb pri PČO je odvisna predvsem od vrste presajenega organa in mesta okužbe (21). Pri večini bolnikov je primarno prizadet presajen organ, kar pogosto otežuje razlikovanje med okužbo, motenim delovanjem presadka in njegovo zavrntitvijo. Izjema so bolniki po presaditvi ledvice, pri katerih je najpogostejši hemoragični cistitis. Večina okužb izven sečil lahko napreduje v klinično pomembno bolezen, ki je lahko tudi smrtne (17).

Bolniki po presaditvi jeter

AdV lahko povzroči prizadetost prebavil, sečil in dihal, najpogostejše pa hepatitis, ki je pogostejši pri otrocih. Klinična slika lahko obsega vročino, povišane serumske koncentracije jetrnih encimov, stomatitis, enteritis ali pljučnico (17, 18, 21).

Bolniki po presaditvi ledvic

Okužba z AdV se pri prejemnikih ledvic najpogostejše kaže kot hemoragični cistitis, za katerega so značilni vročina, dizurija, pogoste mikcije in hematurija. Ker je klinična slika podobna bakterijski okužbi sečil, je ob negativni urinokulturi treba razmišljati o adenovirusni etiologiji (17). V redkih primerih lahko bolezen napreduje v nekrotizirajoči granulomatozni nefritis, ki klinično in histološko posnema zavrntitev presadka. Možni so tudi enteritis, hepatitis, pnevmonitis, orhitis ter redkeje diseminirana okužba z visoko smrtnostjo (18, 17, 21).

Bolniki po presaditvi pljuč

Prejemniki pljuč so najbolj ogroženi za hud potek okužbe z AdV. Bolezen lahko poteka kot akutna, gripi podobna bolezen ali adenovirusni pnevmonitis, ki lahko napreduje v nekro-

tizirajočo pljučnico. Dolgoročno se lahko razvijejo bronhiolitis obliterans, intersticijska fibroza ali bronhiektazije (21). Adenovirusna DNK-emija je bila dokazana pri 22,5 % prejemnikov pljuč, z medianim časom odkritja 134 dni po presaditvi, pri čemer je šlo v večini primerov za brezsimptomno DNK-emijo brez kliničnih znakov bolezni (17).

Bolniki po presaditvi srca

Klinični pomen adenovirusnih okužb pri prejemnikih srca še ni povsem jasen. Nekatere raziskave poročajo o povezanosti z zavrnitvijo presadka, koronarno vaskulopatijo, motenim delovanjem prekatov ter izgubo presadka (21). Možna je tudi prizadetost drugih organov (17, 21).

Bolniki po presaditvi črevesa

Pri prejemnikih črevesa so adenovirusne okužbe pogostejše pri otrocih in se najpogosteje pojavijo v prvem letu po presaditvi (18). Najpogostejši je enteritis, ki prizadene zlasti distalni ileum, ki je bogat z limfatičnim tkivom. Bolezen lahko napreduje v odpoved presadka, pri približno 35 % bolnikov pa pride do diseminirane okužbe (21).

Smrtnost adenovirusnih okužb pri PČO je nizka, z izjemo prejemnikov pljuč, pri katerih je potek pogosto težji, bolezen pa lahko hitro napreduje.

Diagnostika

Diagnostika AdV okužb pri bolnikih po PKMC in PČO temelji na kombinaciji klinične ocene, molekularnih in histopatoloških preiskav. Zaradi sposobnosti AdV, da vztrajajo v latentni obliki v limfoepitelni tkivih in se reaktivirajo ob imunosupresiji, dokaz AdV DNK sam po sebi ni zadosten dokaz bolezni (19, 27).

Osrednja diagnostična metoda je kvantitativni PCR, ki omogoča določitev virusnega bremena in spremljanje odziva na zdravljenje. Preiskavo lahko izvajamo na vzorcih krvi ali plazme, blata, urina, izločkov dihal ter vzorcih tkiv pri sumu na prizadetost posameznega organa (17). Pri interpretaciji rezultatov je trend sprememb virusnega bremena pomembnejši od posameznih absolutnih vrednosti; hitro naraščanje DNK-emije je pri bolnikih po presaditvi povezano z večjo verjetnostjo težjega poteka bolezni (24).

Histopatološka potrditev bolezni ima pomembno vlogo pri bolnikih s prizadetostjo posameznega organa. Vzorec tkiva praviloma pokaže značilne znotrajedrne vključke, diagnozo pa dopolnita imunohistokemija in hibridizacija *in situ*. Biopsija je pogosto nujna za razlikovanje AdV okužbe od zavrnitve presadka (17).

Pri bolnikih po PKMC, zlasti pri otrocih, imajo prebavila pomembno vlogo kot rezervoar pomnoževanja AdV. Pri otrocih se AdV pogosto najprej razmnožujejo v GIT, nato pa pride do razsoja. Zato je pri otrocih po PKMC presejalno testiranje blata posebej pomemben zgodnji označevalec okužbe. EkspONENTEN dvig virusnega bremena v blatu je najzgodnejši laboratorijski znak razvijajoče se sistemske okužbe, pri čemer vrednosti AdV-DNK nad 10^6 kopij/g zanesljivo napovedujejo pojav AdV-DNK-emije. Mediani čas od dosega kritične količine virusa v blatu do pojava AdV-DNK-emije je približno 11 dni, lahko pa se pri posameznih bolnikih pojavi že v nekaj dneh (20, 23, 24).

Pri otrocih po PKMC je zato priporočeno tedensko presejalno testiranje blata in/ali krvi na AdV-DNK, ki ga običajno pričnemo teden do dva pred presaditvijo in nadaljujemo do 100 dni po PKMC oziroma do ponovne vzpostavitve celične imunosti ($CD3+ > 300$ celic/ μ L) (17, 20). Ob nizki DNK-emiji (< 1000 kopij/mL) in odsotnosti kliničnih znakov okužbe je priporočeno pogostejše spremljanje (praviloma dvakrat tedensko). Pri bolnikih, ki prejema-jo protivirusno zdravljenje, izvajamo PCR polne krvi ali plazme 1 do 2x tedensko za oceno odziva na zdravljenje (20).

Pri odraslih bolnikih po PKMC presejalno testiranje blata nima enake napovedne vrednosti kot pri otrocih, saj prebavila praviloma niso glavni vir reaktivacije AdV. Zato ostaja temelj diagnostičnega spremljanja enkrat tedensko določanje AdV-DNK-emije do imunske rekonstitucije (20).

Pri PČO rutinsko presejalno testiranje krvi na AdV-DNK ni priporočeno, saj se prehodne, klinično nepomembne DNK-emije (t.i. »blips«) pojavljajo razmeroma pogosto. Diagnostika je zato usmerjena in temelji na kliničnih spremembah, zlasti nepojasnjenih motnjah v delovanju presadka ali simptomih in znakih, ki kažejo na prizadetost posameznega organa (21, 26). Testiranje je indicirano tudi pri bolnikih z nepojasnjeno vročino, zlasti v obdobju intenzivne imunosupresije ali po zdravljenju zavrnitve presadka (21).

Izbira kliničnega vzorca je odvisna od mesta prizadetosti. Pri tej populaciji ima histopatološka diagnostika še posebej pomembno vlogo, saj AdV pogosto povzročajo klinične slike, ki se prekrivajo z zavrnitvijo presadka, drugimi okužbami ali toksičnimi učinki zdravil (21).

Pri bolnikih po presaditvah je interpretacija rezultatov tesno povezana z oceno imunskega statusa bolnika, kliničnega poteka in mesta prizadetosti. Dokaz AdV-DNK v krvi ali drugih vzorcih še ne pomeni nujno invazivne bolezni, vendar naraščanje virusnega bremena, zlasti pri bolnikih z limfopenijo, pomembno poveča tveganje za klinično slabši potek.

Zdravljenje

Osnovni pristop k zdravljenju okužbe, povzročene z AdV, je zmanjšanje imunosupresije, kadar je to klinično varno in izvedljivo. Pri lokaliziranih oblikah bolezni, kot sta hemoragični cistitis ali nefritis, ta ukrep pogosto zadošča za klinično izboljšanje (21). Pri otrocih po PKMC je zmanjšanje imunosupresije pogosto ključno za vzpostavitev učinkovite T-celične imunosti, ki je osrednjega pomena za sanacijo okužbe (19, 20). Čeprav enotnih priporočil ni, se v praksi najprej zmanjša odmerek ali ukine antimetabolite (npr. mikofenolat mofetil ali azatioprin), saj ti najizraziteje zavirajo proliferacijo limfocitov T. Odločitev o spremembi imunosupresivnega zdravljenja mora biti multidisciplinarna, z vključitvijo transplantacijske ekipe, infektologa in po potrebi imunologa. Imunosupresijo zmanjšujemo do stabilnega upada ali izginotja DNK-emije oziroma jasnega kliničnega izboljšanja. Hiwarkar s sod. poudarja, da je zmanjšanje imunosupresije osrednji terapevtski ukrep pri otrocih z zgodnjim hitrim naraščanjem DNK-emije ali ob porastu virusnega bremena v blatu nad kritično vrednost ($> 10^6$ kopij/g), zlasti ob sočasni hudi limfopeniji. Ukrep je treba izvesti čimbolj zgodaj (20). V veliki EBMT kohorti je bilo zmanjšanje imunosupresije eden izmed ključnih dejavnikov preživetja, saj so imeli bolniki, ki jim ni uspelo vzpostaviti T-celične imunosti zgodaj po okužbi, znatno slabši izid zdravljenja (22).

Ob napredovanju bolezni ali življenje ogrožajočih stanjih je treba začeti protivirusno zdravljenje. Pri bolnikih po PKMC se za uvedbo zdravljenja odločamo že v predbolezenski fazi, ko DNK-emija hitro narašča, medtem ko pri PČO praviloma zdravimo le simptomatsko bolezen (21).

Zdravljenje traja do kliničnega izboljšanja in dveh zaporednih negativnih rezultatov PCR v razmiku vsaj enega tedna. V smernicah Evropske konference o okužbah pri levkemijah (ECIL) predlagajo razmislek o uvedbi intravenskega cidofovirja pri simptomatskih bolnikih z visokim tveganjem, ko raven AdV-DNK v krvi preseže 1000 kopij/mL. Vloga IVIG ostaja nejasna; njihova uporaba je utemeljena predvsem pri hudi hipogamaglobulinemiji ($< 4,5\text{g/L}$) (10).

Hiwarkar s sod. priporoča dvakrat tedensko spremljanje virusnega bremena v krvi po uvedbi zdravljenja, saj je zgodnji trend upadanja DNK-emije ključen za oceno odziva. Pri večini

bolnikov, ki uspešno vzpostavijo T-celično imunost, pride do izrazitega padca DNK-emije v dveh tednih (28). Če po 1 do 2 tednih ni jasnega izboljšanja, je treba ponovno ovrednotiti pristop k zdravljenju, vključno z možnostjo dodatnega zmanjšanja imunosupresije ali spremembe protivirusnega zdravljenja (17). Novejši terapevtski pristopi, kot so brincidofovir, adoptivna T-celična terapija in drugi pristopi, so namenjeni bolnikom, ki se ne odzovejo na standardno zdravljenje (28).

Cidofovir

Cidofovir je najpogostejše uporabljeno in najbolj raziskano zdravilo za zdravljenje hudih adenovirusnih okužb. Uporablja se predvsem pri diseminiranih in hitro napredujočih oblikah bolezni. Odmerjanje običajno poteka po dveh primerljivo učinkovitih shemah: 5 mg/kg na 1 do 2 tedna ali 1 mg/kg trikrat tedensko. Neželeni učinki cidofovirja so nefrotoksičnost, mielosupresija in uveitis. Tveganje za ledvično okvaro lahko zmanjšamo z ustrezno hidracijo (vsaj 500 ml fiziološke raztopine pred in po infuziji zdravila) ter sočasno uporabo probenecida (2 g tri ure pred infuzijo, 1 g po dveh urah in osmih urah). Ob pojavu nefrotoksičnosti je nadaljevanje zdravljenja odvisno od ocenjenega razmerja koristi in tveganja. Trajanje zdravljenja je odvisno od kliničnega odziva in dinamike viremije. Pomnoževanje virusa običajno ne izzveni brez vzpostavitve zadostne T-celične imunosti (20).

Brincidofovir

Brincidofovir je lipidno predzdravilo cidofovirja, razvito za zmanjšanje nefrotoksičnosti in izboljšanje peroralne biološke uporabnosti. V primerjavi s cidofovirjem ima večjo *in vitro* učinkovitost proti AdV in ugodnejši varnostni profil. Omogoča peroralno zdravljenje (1–2x tedensko). Najpogostejši neželeni učinek je driska, ki je odvisna od odmerka in lahko klinično ter histološko posnema GIT GVHD. Nefrotoksičnosti ob uporabi brincidofovirja niso opazili (20). Čeprav se razvoj zdravila v zadnjih letih ni nadaljeval, predstavlja tam, kjer je na voljo, najprimernejšo protivirusno možnost zaradi ugodnega varnostnega profila.

Druga zdravila

Ribavirin nima klinično pomembne aktivnosti proti AdV, zato njegova uporaba ni priporočljiva. Nitazoksanid deloma zavira sintezo virusnih beljakovin; podatki o klinični učinkovitosti so omejeni, vendar *in vitro* podatki nakazujejo možen učinek pri enteritisu in blažjih oblikah bolezni (17).

Imunoterapija s T-celicami

Celična imunost je osrednjega pomena pri nadzoru AdV, zato je adoptivni prenos AdV specifičnih celic-T izredno obetaven način zdravljenja, zlasti pri bolnikih po PKMC s hudo ali na zdravljenje odporno okužbo. Prenos limfocitov T privede do kliničnega izboljšanja ali delnega odziva pri 74 % bolnikov, pojav novo nastalega GVHD pa je redek (19, 28). Zdravljenje je možno tudi pri haploidentičnih in nesorodnih darovalcih, kar močno poveča njegovo uporabnost. Kljub obetavnim rezultatom raziskav v fazi 2 ECIL smernice zaenkrat priporočajo ta način zdravljenja samo v okviru kliničnih raziskav (10). Izkušnje z uporabo AdV specifičnih T-celic so pri PČO omejene (17).

ZAKLJUČEK

Respiratorni virusi, kot so hMPV, PIV in adenovirusi, predstavljajo pomemben vzrok obolevnosti pri bolnikih z IM, zlasti pri bolnikih po PKMC ter PČO. Okužbe pri tej populaciji pogosto potekajo težje z izrazitim tveganjem za napredovanje v okužbo spodnjih dihal, diseminirano okužbo ali okvaro presadka. Adenovirusi so še posebej nevarni zaradi možnosti reaktivacije in razvoja diseminirane okužbe, pri čemer huda limfopenija ostaja naj-

pomembnejši napovedni dejavnik neugodnega poteka. Pri otrocih ima pomembno vlogo zgodnje presejanje blata na prisotnost adenovirusne DNK, saj omogoča pravočasno preprečevanje diseminirane bolezni, medtem ko trend virusnega bremena v krvi pomembno usmerja nadaljnje diagnostične in terapevtske odločitve.

Zdravljenje virusnih okužb dihal pri bolnikih z IM temelji predvsem na zmanjšanju imunosupresije, uporabi protivirusnih zdravil ter po potrebi AdV specifičnih limfocitov T. Ker so možnosti specifičnega zdravljenja, zlasti pri okužbah s hMPV ter PIV omejene, ima ključni pomen ustrezna preventiva: prepoznavanje zgodnjih simptomov in znakov bolezni, dosledno izvajanje higiene kašlja, pravilna uporaba zaščitnih mask, redno umivanje in razkuževanje rok ter izobraževanje bolnikov in zdravstvenega osebja o načinih prenosa respiratornih virusov.

Zgodnje prepoznavanje okužbe, ocena nevarnostnih dejavnikov in multidisciplinarni pristop ostajajo ključni za zmanjšanje smrtnosti in izboljšanje izidov zdravljenja v tej ranljivi populaciji.

Literatura

1. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719.
2. Boivin G, Mackay I, Sloots TP, Madhi S, Freymuth F, et al. Global genetic diversity of human metapneumovirus fusion gene. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1154.
3. Lim YK, Kweon OJ, Kim HR, Kim TH, Lee MK. Clinical Features, Epidemiology, and Climatic Impact of Genotype-specific Human Metapneumovirus Infections: Long-term Surveillance of Hospitalized Patients in South Korea. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 2683.
4. Wang Y, Chen Z, Yan YD, Guo H, Chu, et al. Seasonal distribution and epidemiological characteristics of human metapneumovirus infections in pediatric inpatients in Southeast China. *Arch Virol* 2013; 158: 417-24.
5. Mohammadi K, Faramarzi S, Yarbash S, Valizadeh Z, Rajabi E, et al. Human metapneumovirus (hMPV) in 2025: emerging trends and insights from community and hospital-based respiratory panel analyses-a comprehensive review. *Virol J* 2025; 22: 1-21.
6. Bell C, He C, Norton D, Goss M, Chen G, et al. Household transmission of human metapneumovirus and seasonal coronavirus. *Epidemiol Infect* 2024; 152:e90.
7. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 443.
8. Piñana JL, Tridello G, Xhaard A, Wendel L, Montoro J, et al. Upper and/or Lower Respiratory Tract Infection Caused by Human Metapneumovirus After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Infect Dis* 2024; 229: 83.
9. Kapandji N, Darmon M, Valade S, Salmons M, Legoff J, et al. Clinical significance of human metapneumovirus detection in critically ill adults with lower respiratory tract infections. *Ann Intensive Care* 2023; 13: 21.
10. von Lilienfeld-Toal M, Khawaja F, Compagno F, Robin C, Piñana JL, et al. Community-acquired respiratory virus infections in patients with haematological malignancies or undergoing haematopoietic cell transplantation: updated recommendations from 10th European Conference on Infections in Leukemia. *Lancet Infect Dis* 2025; 27: S1473-3099(25)00365-2.
11. Huberman K, Peluso RW, Moscona A. Hemagglutinin-neuraminidase of human parainfluenza 3: role of the neuraminidase in the viral life cycle. *Virology* 1995; 214: 294.
12. Fry AM, Curns AT, Harbour K, Hutwagner L, Holman RC, et al. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1016.
13. Schaap-Nutt A, Liesman R, Bartlett EJ, Scull MA, Collins PL, et al. Human parainfluenza virus serotypes differ in their kinetics of replication and cytokine secretion in human tracheobronchial airway epithelium. *Virology* 2012; 433: 320.
14. Russell E, Yang A, Tardrew S, Ison MG. Parainfluenza Virus in Hospitalized Adults: A 7-Year Retrospective Study. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 298.
15. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant outcome. *Blood* 2001; 98: 573.
16. Kumar D, Husain S, Chen MH, Moussa G, Himsworth D, et al. A prospective molecular surveillance study evaluating the clinical impact of community-acquired respiratory viruses in lung transplant recipients. *Transplantation* 2010; 89: 1028.
17. Al-Heiti OM, Cathro HP, Ison MG. Adenovirus infection and transplantation. *Transplantation* 2022; 106: 920-7.
18. Malinis M, Azar MM. Transplant adenovirus infection: Clinical syndromes, diagnosis and management. In: Morris MI, Nelson Kotton C, Wolfe CR. Eds. *Emerging transplant infections; clinical challenges and implications*. Springer Nature; 2021: 781-805.
19. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 441-62.
20. Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, Mikulska M, Styczynski J, et al. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: State-of-the-art and real-life current approach: A position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Rev Med Virol* 2018; 28: e1980.
21. Florescu DF, Schaenman JM; AST Infectious Diseases Community of Practice. Adenovirus in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33(9):e13527.

-
22. Styczynski J, Tridello G, Knelange N, Wendel L, Ljungman P, et al. Adenovirus infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2024; 59: 1402-12.
 23. Kosulin K, Geiger E, Vécsei A, Huber WD, Rauch M, et al. Persistence and reactivation of human adenoviruses in the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 381.e1-381.e8.
 24. Kosulin K, Pichler H, Lawitschka A, Geyeregger R, Lion T. Diagnostic parameters of adenoviremia in pediatric stem cell transplant recipients. *Front Microbiol* 2019; 10: 414.
 25. Stephenson KE, Rhee EG, Barouch DH. Adenoviruses. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2020: 1908-14.
 26. Grarup KR, Schwartz Sørensen S, Perch M, Schultz N, Gustafsson F, et al. Adenovirus infections and disease in solid organ transplant recipients: incidence and outcomes. *Open Forum Infect Dis* 2025; 12: ofaf032.
 27. Lion T. Adenovirus persistence, reactivation, and clinical management. *FEBS Lett* 2019; 593: 3571-82.
 28. Narsana N, Ha D, Ho DY. Treating adenovirus infection in transplant populations: therapeutic options beyond cidofovir? *Viruses* 2025; 17: 599.

UPORABA TESTOV ZA OCENO CELIČNE IMUNOSTI PRI BOLNIKIH PO PRESADITVI LEDVICE V KLINIČNI PRAKSI

Gregor Mlinšek^{1,2}, Željka Večerić Haler^{1,2}, Anja Ponikvar Ležaić¹,
Neva Bezelj¹, Miha Arnol^{1,2}, Mario Poljak³, Maja M. Lunar³, Špela Borštnar^{1,2}

¹ Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

POVZETEK

Uvod: Bolniki po presaditvi čvrstih organov potrebujejo ustrezno imunosupresijo, s čimer učinkovito preprečimo zavrnitev presadka. Dva testa, QuantiFERON Monitor (QFM) in virusno breme virusa Torque teno (Torque teno viral load - TTVL), omogočata spremljanje jakosti imunosupresije. Čeprav obstoječe raziskave nakazujejo obetavno povezavo med TTVL in stopnjo imunosupresije, test za zdaj še ne velja za uradno sprejeto ali v celoti validirano metodo za oceno imunske obremenitve.

Material in metode: Pri bolnikih po presaditvi ledvice smo sočasno določali TTVL in QFM. Klinične, mikrobiološke in histopatološke izvide smo pridobili iz zdravstvene dokumentacije bolnikov.

Rezultati: Določili smo 128 vrednosti TTVL in QFM pri 107 bolnikih. Pri 69 bolnikih (54 %) so se v zadnjih šestih mesecih ponavljale okužbe, 19 (15 %) jih je imelo malignome, 47 (37 %) jih je imelo nedavno opravljeno biopsijo presadka, med katerimi je bila pri 17 bolnikih (36 %) histološko potrjena zavrnitev presadka. Rezultati so pokazali, da med testoma TTVL in QFM ni bilo statistično pomembne korelacije ($p = -0,169$; $p = 0,061$). Pri bolnikih s histološko potrjeno zavrnitvijo presadka je bil TTVL statistično značilno nižji kot pri bolnikih brez zavrnitve ($3,64 \pm 2,45$ proti $5,02 \pm 1,67 \log_{10}$ kopij/mL; $p = 0,026$), medtem ko med skupinama ni bilo razlik v QFM ($1,63 \pm 0,67$ proti $1,55 \pm 0,80 \log_{10}$ IU/mL; $p = 0,735$). Bolniki z malignomom so imeli nižji TTVL kot tisti brez malignoma ($p = 0,041$). Med bolniki z ali brez pogostih okužb ni bilo statistično pomembnih razlik v TTVL ($p = 0,278$). QFM se prav tako ni razlikoval med bolniki z ali brez okužb ter z ali brez malignomov.

Zaključek: TTVL je kot imunski marker povezan predvsem z zavrnitvijo presadka, povezava z malignomi je najverjetneje posledica nižanja imunosupresije. Klinično pomembnih povezav med TTVL in okužbami ter med QFM in zavrnitvijo, okužbami in malignomi nismo ugotovili. Za potrditev rezultatov so potrebne nadaljnje prospektivne raziskave.

Ključne besede: Torque teno virus, QuantiFERON Monitor, jakost imunosupresije, presajena ledvica

UVOD

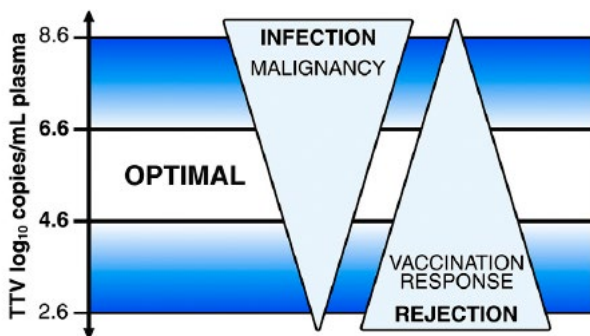
Presaditev ledvice je varna in učinkovita metoda zdravljenja končne ledvične odpovedi, pri čemer ima imunosupresija ključno vlogo pri zagotavljanju preživetja bolnika in presadka. Glavni izziv pri pooperativni oskrbi po presaditvi je uravnavanje imunosupresivne terapije. Nezadostna imunosupresija poveča tveganje za zavrnitev presadka, medtem ko prekomerna imunosupresija bolnike izpostavi okužbam in malignomom (Slika 1) (1)(2).

Kljub intenzivnemu razvoju imunološkega spremljanja pri prejemnikih ledvičnih presadkov trenutno ni na voljo biomarkerja, ki bi bil dovolj zanesljiv, klinično potrjen in standardiziran za rutinsko uporabo v vsakodnevni medicinski praksi. Čeprav so številni testi obetavni, je njihova učinkovitost v kliničnih okoljih še vedno nezadostno dokazana. Standardizacije laboratorijskih metod primanjkuje, prav tako pa ni dovolj visokokakovostnih intervencijskih raziskav, ki bi potrdile njihovo korist pri izboljšanju kliničnih izidov, zlasti pri zmanjševanju tveganja za zavrnitev presadka ali izgubo njegove funkcije.

Test QuantiFERON Monitor (QFM) je *in vitro* diagnostični test, zasnovan za oceno funkcionalne aktivnosti imunskega sistema. Meri sproščanje interferona gama (IFN- γ) v celotni krvi po stimulaciji z imunskimi agonisti, ki aktivirajo tako prirojeno kot adaptivno imunost. Čeprav je malo prospektivnih raziskav, ki bi ocenjevale QFM pri bolnikih po presaditvi ledvice (3), se ga uporablja kot marker izraženosti imunosupresije.

Virus Torque teno (TTV) je majhen enoverižni DNA virus iz družine *Anelloviridae*, kamor sodi najmanj 22 znanih vrst virusov. Kljub svoji nepatogenosti in razširjenosti TTV v kar 80 do 90 % zdrave populacije povzroča persistentno klinično nemo okužbo in modulira imunski sistem gostitelja. Njegova replikacija je navadno višja pri imunokompromitiranih osebah, zato je virusno breme (TTV »load«, TTVL) obetaven funkcionalni biomarker imunskega statusa pri prejemnikih čvrstih organov (PČO) (4, 5).

Slika 1: Shematski prikaz uporabe virusnega bremena Torque Teno virusa (TTVL) v plazmi gostitelja za imunološko razvrščanje tveganja pri bolnikih s presajeno ledvico. Visoka TTVL vrednost nakazuje tveganje za okužbe in malignome, nizka pa tveganje za zavrnitev presadka in boljši odziv na cepljenje. Predlagano optimalno TTVL breme v plazmi je 4,6 do 6,6 log₁₀ kopij/mL, pridobljeno z metodo TTV R-GENE® (6).



V številnih raziskavah so preučevali povezavo med TTVL in zapleti pri bolnikih po presaditvi ledvice, ki so posledica nezadostne ali prekomerne imunosupresije, vendar so rezultati med študijami neenotni. Na TTVL vplivajo dejavniki, kot so čas po presaditvi in imunosupresivni režim, medtem ko sočasna protivirusna profilaksa pri PČO na TTVL ne vpliva (2)(3).

TTVL se najpogosteje meri v plazmi, vendar ga je mogoče meriti tudi v drugih telesnih tekočinah (serum, polna kri, nosno-žrelni brisi, bronhoalveolarna lavaža). Primerjave med različnimi vrstami vzorcev so pokazale dobro, a ne popolno medsebojno korelacijo. Na primer v klinični študiji na 56 transplantiranih bolnikih so bile vrednosti TTVL v polni krvi približno 0,4 log₁₀ kopij/mL višje kot v plazmi, pri čemer je bila korelacija med obema tekočinama visoka (7)(8). Zaenkrat se priporoča, da se TTVL kvantificira v plazmi, saj je večina predlaganih mejnih vrednosti osnovana na tem materialu.

Največja ovira pri vpeljavi TTVL testiranja je velika metodološka variabilnost med posameznimi PCR pristopi. Različni laboratoriji uporabljajo različne protokole, standarde, začetnike (primers) in sonde (probes), kar povzroča pomembne razlike v rezultatih. Razlike med komercialnimi in in-house metodami lahko znašajo tudi več kot $1 \log_{10}$, kar bistveno omejuje primerljivost med centri (6).

Najpogosteje opisani sistemi za določanje količine TTV temeljijo na qPCR in uporabljajo bodisi objavljene začetnike in sonde, ki so jih razvili Maggi in sodelavci (7), bodisi komercialno dostopen test z oznako IVDR (In Vitro Medical Devices Regulation) - TTV R-GENE®, bioMérieux, Francija (9). V veliki multicentrični študiji, v kateri so primerjali ti dve PCR metodi v 342 vzorcih, odvzetih 314 bolnikom, so ugotovili razliko $1,38 \log_{10}$ kopij/mL med obema platformama. Testi so izkazovali visoko in skoraj linearno korelacijo, kar omogoča ekstrapolacijo ene metode na drugo.

Kot najbolj obetavna smer se izpostavlja razvoj novega standardiziranega PCR protokola in referenčnih materialov, ki bi lahko omogočili zanesljivejšo primerjavo med centri, vzpostavitev globalnih mejnih (cut-off) vrednosti, rutinsko klinično uporabo, večjo ponovljivost in manjšo variabilnost. Skupni izziv, ki ga avtorji poudarijo, je potreba po harmonizaciji, validaciji in standardizaciji kvantifikacije TTV, preden ga je mogoče široko uporabljati v natančni, individualizirani transplantacijski medicini.

PREDLAGANE MEJNE VREDNOSTI TTV ZA USMERJANJE IMUNOSUPRESIJE

Količina virusa TTV oziroma virusno breme (TTVL) služi kot merilo za prilagajanje intenzivnosti imunosupresije pri bolnikih po presaditvi ledvice, od koder prihaja večina podatkov. Že rezultati prvih retrospektivnih analiz so pokazali, da je TTV močno povezana z imunsko aktivnostjo. Te ugotovitve so kasneje potrdile tudi prospektivne neintervencijske študije.

Raziskave dosledno kažejo, da obstajajo povezave med vrednostmi TTV in vsemi tipi zavrnitve presadka, vključno s T celično posredovano zavrnitvijo in protitelesno posredovano zavrnitvijo, subklinično zavrnitvijo ter okužbami (6). Linearne regresijske analize so pokazale, da TTV dobro napoveduje tveganje za okužbe in zavrnitev: višje vrednosti pomenijo večje tveganje za okužbe, nižje pa večje tveganje za zavrnitev presadka. TTV odraža splošno imunsko stanje – viša se pri prekomerni imunosupresiji in znižuje ob krepitvi imunskega odziva (slika 1).

Na tej podlagi je bilo predlagano, da bi TTVL lahko postalo orodje za razvrščanje bolnikov glede tveganja nezadostne ali prekomerne imunosupresije. Raziskave so zato začele določati klinično relevantne TTVL mejne vrednosti. Predlagane vrednosti se gibljejo med 4,6 in $6,6 \log_{10}$ kopij/mL in predstavljajo kompromis med tveganjem za zavrnitev in tveganjem za okužbe. Študije kažejo, da je to optimalno območje za večino bolnikov v času med 1 in 4 meseci po presaditvi (6). Več avtorjev je poročalo podobne razpore optimalnih vrednosti. Chauvelot in sodelavci so za bolnike, ki so bili 1 do 4 leta po presaditvi, predlagali območje 3.8 do $5.1 \log_{10}$ kopij/mL, kar so potrdili v prospektivni raziskavi (10).

Za klinično uporabo je ključna validacija mejnih vrednosti v randomiziranih kliničnih preskušanjih. Dve večji multicentrični randomizirani kontrolirani raziskavi – TTVguideIT in TAOIST – preučujeta, ali TTVL vodena imunosupresija lahko izboljša izide po presaditvi. TTVguideIT vključuje 300 bolnikov z nizkim imunološkim tveganjem in bo vrednotila odmerjanje imunosupresije vsake 3 mesece glede na TTVL, pri čemer je primarni cilj kombinacija okužb, zavrnitev presadka in izgube presadka. V obeh preskušanjih bo ključno določiti, ali so predlagane mejne vrednosti TTVL dejansko uporabne za rutinsko klinično prakso (6).

Avtorji tudi poudarjajo, da demografski dejavniki, kot so starost, spol ali BMI, ne vplivajo pomembno na TTVL vrednosti, kar pomeni, da splošne meje ni treba prilagajati tem značilnostim. Po drugi strani pa bolniki z visokim imunološkim tveganjem (npr. z obstoječimi donor specifičnimi protitelesi (DSA), ponovitvami zavrnitve ali komorbidnostmi) lahko zahtevajo drugačne, višje ali nižje ciljne vrednosti.

ČASOVNI VIDIKI SPREMLJANJA IMUNOSTI NA OSNOVI TTVL

Dinamika TTVL se v prvih mesecih po transplantaciji pomembno spreminja. V zgodnjem obdobju po presaditvi (do približno 3–4 mesece) TTVL vrednosti niso stabilne. Imunski sistem se intenzivno spreminja. Po uvedbi imunosupresije se koncentracija TTVL dviguje, postopno se razvija novo ravnovesje. Zato je v tem času težko določiti klinično relevantne mejne vrednosti. Po dosedanjih ugotovitvah več študij TTVL običajno doseže vrh okoli 3 do 4 mesece po presaditvi, nato pa preide v bolj stabilno fazo. Zato se priporoča, da se TTV vodena imunosupresija uporablja šele od približno 4. meseca dalje. V stabilni fazi imunske prilagoditve (od 4. meseca dalje) je najbolj ustrezno merjenje vsakih 2 do 4 mesece. To omogoča zaznavanje sprememb imunskega statusa, ne da bi bili rezultati izkrivljeni zaradi prehitrih in fizioloških nihanj. Za oceno učinka spremembe imunosupresivnih zdravil je treba upoštevati, da se TTVL ne odziva takoj. Dinamika TTVL povzroči, da so prve zanesljive spremembe zaznavne šele cca 2 meseca po prilagoditvi terapije. Zato je prezgodnja ponovna meritev (npr. nekaj tednov po spremembi zdravljenja) neinformativna. V posameznih manjših študijah so opazili, da spremembe zaviralcev kalcinevrina (CNI) potrebujejo več tednov za zaznaven učinek na TTVL. Trendi rasti TTVL nastopijo šele pri dovolj izrazitih in trajnih spremembah odmerkov (6).

TTVL PRI BELATACEPTU IN mTOR INHIBITORJU

Postavlja se vprašanje, ali so mejne vrednosti TTVL razvite za bolnike na standardni imunosupresiji, ki temelji na kalcinevrinskem inhibitorju (CNI), uporabne tudi pri bolnikih, ki prejemajo alternativne sheme zdravljenja, kot sta belatacept in mTOR inhibitorji.

Ko so v manjši raziskavi (n = 23) opazili višje vrednosti TTVL pri tistih, ki so prejeli belatacept, v primerjavi s tistimi na CNI osnovani imunosupresiji (11), so domnevali, da blokada kostimulacije celic T povzroči močnejšo imunosupresijo ali nezadostno tvorbo TTV specifičnih T celic kot odraz neposrednega vpliva na nadzor virusa. Kasnejše raziskave so pokazale, da prehod s CNI na belatacept ne povzroči dviga TTVL, čeprav so bile okužbe in zavrnitve pogostejše pri bolnikih z belataceptom. To nakazuje na možnost uporabe mejnih vrednosti TTVL, določenih pri CNI temelječih režimih, tudi za stratifikacijo tveganja pri bolnikih na imunosupresiji z belataceptom (12).

Raziskave o TTVL pri mTOR inhibitorjih (npr. sirolimus, everolimus) so bolj omejene kot pri belataceptu. Študija, ki je preučevala prehod 30 bolnikov z CNI na terapijo, ki temelji na mTOR inhibitorju, ni pokazala statistično značilnih sprememb TTVL vrednosti. Trend je sicer kazal rahlo nižji TTVL pri mTOR inhibitorjih, kar bi lahko nakazovalo nižjo stopnjo imunosupresije, vendar to ni bilo statistično potrjeno. Podobno kot pri belataceptu je bila dinamika okužb in zavrnitev za TTVL pomembnejša kot sama izbira imunosupresivnega režima. Zaenkrat ni dokazov, da bi morali vrednosti obravnavati drugače kot v režimih, ki temeljijo na CNI (11).

TTVL MONITORING PRI PEDIATRIČNIH PREJEMNIKIH LEDVIČNEGA PRESADKA

V zadnjih letih se je raziskovanje TTVL razširilo tudi na otroke po presaditvi ledvice. Podatki kažejo, da bi TTVL lahko postal koristen biomarker za vodenje imunosupresije tudi v pediatrični populaciji. Pri otrocih so po presaditvi ledvice opazili nižje TTVL vrednosti kot pri odraslih, kar lahko odraža drugačno zorenje ali delovanje imunskega sistema. Študije so pokazale povezavo med TTVL in okužbami s CMV ter virusom BK. Pri otrocih z višjo vrednostjo TTVL so pogostejše poročali o okužbah, pri nižjem TTVL pa o višjem tveganju za odmikanje imunske tolerance in s tem možnost zavrnitve. Raziskave TTV-POET so potrdile, da TTVL odraža imunske aktivnosti tudi pri otrocih in bi lahko omogočil prilagojeno odmerjanje imunosupresije. TTVL je obetaven kazalnik tudi pri otrocih, vendar se vrednosti in dinamika lahko razlikujejo od odraslih, zato so potrebni ločeni, pediatrični referenčni standardi (6).

TTVL PRI MALIGNOMIH

Intenzivna imunosupresija pri transplantiranih bolnikih ne povečuje le tveganja za okužbe, temveč tudi za razvoj malignomov. Nedavne raziskave kažejo, da imajo prejemniki ledvičnih presadkov, pri katerih se kasneje razvije posttransplantacijsko maligno obolenje, pogosto višje TTVL vrednosti, kar odraža močnejšo funkcionalno imunosupresijo. V prospektivni študiji TTV-POET (428 bolnikov) je bil kumulativni TTVL odmerek v 4 do 12 mesecih po transplantaciji napovedni dejavnik za razvoj malignoma v naslednjih štirih letih. Bolniki s $TTVL > 8 \log_{10}$ kopij/mL so imeli bistveno višje tveganje za raka v primerjavi s tistimi, ki so imeli nižje vrednosti. Ti rezultati nakazujejo, da bi lahko optimalni razpon TTVL, prvotno opredeljen za zmanjšanje tveganja okužb, hkrati zmanjšal tudi tveganje za nastanek malignomov (6).

TTVL IN CEPLJENJE

Drug klinično pomemben neželen učinek imunosupresije je oslavljen odziv na cepljenje. Retrospektivna analiza 100 prejemnikov ledvičnih presadkov v okviru nemške multicentrične randomizirane klinične raziskave je pokazala, da so bile TTVL vrednosti nižje pri bolnikih, ki so se serološko ustrezno odzvali na dva odmerka mRNA cepiva proti SARS-CoV-2. Bolniki s $TTVL > 10^6$ kopij/mL niso imeli celičnega imunskega odziva, serološki odziv pa je bil prisoten le pri 12 %. Te ugotovitve potrjuje tudi velika monocentrična retrospektivna analiza 459 prejemnikov ledvičnih presadkov, ki so prejeli drugi in nato polovica še tretji odmerek mRNA cepiva. Med pandemijo covid-19 je bilo ugotovljeno, da začasno zmanjšanje antimetabolita izboljša odziv na cepivo v nekaterih, a ne vseh randomiziranih kliničnih raziskavah. Zato bi lahko TTVL vodeno individualiziranje imunosupresije (časovno omejevanje odmerkov imunosupresivov) lahko predstavljalo obetaven koncept pred cepljenjem (6).

PROSPEKTIVNA OPAZOVALNA RAZISKAVA NA KLINIČNEM ODDELKU ZA NEFROLOGIJO UKCL (13)

Cilj naše prospektivne opazovalne raziskave je bil analizirati povezavo med TTVL in QFM ter zavrnitvijo, okužbami in malignomi v kohorti naših bolnikov po presaditvi ledvice.

Materiali in metode

Naša presečna klinična raziskava je potekala na Kliničnem oddelku za nefrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, kjer test QFM rutinsko uporabljamo za oceno celično

posredovanega imunskega odziva kot markerja jakosti imunosupresije pri bolnikih po presaditvi ledvice. Junija 2024 je bilo dostopno tudi določanje TTVL, kar je omogočilo primerjalno vrednotenje obeh biomarkerjev za oceno stopnje imunosupresije.

V raziskavo smo vključili 107 bolnikov po presaditvi ledvice, pri katerih smo med julijem 2024 in februarjem 2025 prospektivno zbrali 128 meritev TTVL in QFM. Odločitev o določitvi TTVL in QFM je sprejel lečeči nefrolog na podlagi kliničnih razlogov, ki so nakazovali potrebo po oceni stopnje imunosupresije.

Klinične podatke, biokemične parametre, mikrobiološke rezultate in histopatološke izvide smo pridobili iz zdravstvene dokumentacije bolnikov. Pogosto ponavljajoče se okužbe smo opredelili kot tri ali več okužb v šestih mesecih pred odvzemom krvi. Maligna bolezen je bila opredeljena kot malignom, zdravljen v zadnjem letu, ali kot aktivna maligna bolezen. Zgodovina zavrnitve presadka (mejna, T celično posredovana ali s protitelesi posredovana zavrnitev) je bila zabeležena, če je do nje prišlo v dveh mesecih pred ali po odvzemu krvi.

Za primerjavo z osebami brez imunosupresije smo opravili tudi podanalizo pri 22 zdravih posameznikih, ki niso prejeli imunosupresivne terapije.

Test QFM je bil izveden skladno z navodili proizvajalca (Qiagen, Hilden, Nemčija). Približno 1 ml bolnikove krvi smo odvzeli v za to namenjeno epruveto in jo inkubirali s celičnimi stimulansi Toll-like in T celičnih receptorjev. Po inkubaciji smo koncentracijo IFN- γ izmerili z encimsko imunološko metodo, rezultati so bili izraženi v IU/mL. Glede na referenčne vrednosti proizvajalca je bil imunski status razvrščen v naslednje kategorije: šibka celična imunost: QFM < 15 IU/mL, zmerna celična imunost: QFM 15–1.000 IU/mL in močna celična imunost: QFM > 1.000 IU/mL.

Za določanje TTVL smo najprej iz 200 μ l plazme izvedli ekstrakcijo DNA z uporabo kompleta EZ1&2 Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen). TTVL smo določili z interno validirano metodo PCR v realnem času, ki uporablja primerje in sonde, opisane v predhodni literaturi (7) ter ojača visoko ohranjeno 63-bazno regijo 5' UTR. Mejna vrednost detekcije metode je bila 223 kopij/mL, spodnja meja kvantifikacije (LLOQ) pa 3.000 kopij/mL (3,48 log₁₀ kopij/mL). V vzorcih, kjer je bila izmerjena vrednost < 3.000 kopij/mL, smo za statistično analizo uporabili vrednost 3.000 kopij/mL (3,58 log₁₀ kopij/mL).

Statistična analiza je bila izvedena v programu GraphPad Prism različica 10.4.1. Zvezne spremenljivke (vključno s TTVL in QFM) smo preverili glede na porazdelitev in jih po potrebi logaritmčno transformirali (log₁₀), da smo dosegli ustreznejšo normalizacijo podatkov.

Rezultate smo prikazali kot srednjo vrednost $\pm$ standardni odklon (SD) za normalno porazdeljene spremenljivke ali kot mediano in interkvartilni razpon (IQR) za nenormalno porazdeljene podatke.

Korelacije med zveznimi spremenljivkami (npr. TTVL, QFM, starost, čas po presaditvi) smo ocenjevali s Spearmanovim koeficientom korelacije. Razlike v TTVL in QFM med neodvisnimi skupinami (npr. moški proti ženskam, bolniki z ali brez zavrnitve, okužb ali malignomov) smo analizirali z dvosmernim t-testom za neodvisne vzorce za normalno porazdeljene spremenljivke ter z Mann-Whitneyjevim U-testom za nenormalno porazdeljene spremenljivke. Za prikaz razlik med skupinami smo uporabili ocenjevalne grafe (estimation plots), ki prikazujejo povprečne razlike med skupinami s 95-odstotnimi intervali zaupanja (CI). Pri primerjavah s kategorialnimi imunološkimi spremenljivkami (npr. kategorije imunskega statusa QFM) smo trendne odnose ocenili s korelacijsko analizo.

Analiza ROC krivulje je bila uporabljena za oceno diagnostične natančnosti TTVL pri napovedovanju z biopsijo potrjene zavrnitve presadka. Rezultati so predstavljeni kot površina

pod krivuljo (AUC) s 95-odstotnimi intervali zaupanja, optimalnimi mejami, senzitivnostjo, specifičnostjo in pozitivnimi verjetnostnimi količniki (LR+). Optimalna mejna vrednost za napoved zavrnitve je bila določena z Youdnovim indeksom, ki predstavlja točko na krivulji ROC, kjer je vsota senzitivnosti in specifičnosti največja ($J = \text{senzitivnost} + \text{specifičnost} - 1$).

Zaradi analitičnih omejitev metode določanja TTVL so bile vrednosti pod LLOQ 3.000 kopij/mL obravnavane kot levo cenzurirane. Za statistične namene smo te vrednosti nadomestili z vrednostjo 3.000 kopij/mL ($3,48 \log_{10}$ kopij/mL). Ta pristop je omogočil vključitev vseh razpoložljivih vzorcev, vendar je lahko vplival na interpretacijo median in interkvartilnih razponov, zlasti v skupinah z velikim deležem vrednosti pod LLOQ (npr. pri zdravih kontrolah). V teh primerih ni bilo mogoče natančno oceniti spodnjega kvartila (Q1), zato prikazana interkvartilna razmerja odražajo le količinsko določljiv del podatkov. P-vrednost $< 0,05$ je bila obravnavana kot statistično značilna za vse analize.

REZULTATI

Klinični in demografski podatki

Kontrolno skupino je sestavljalo 22 zdravih posameznikov brez kroničnih bolezni, malignomov ali imunosupresivne terapije. Skupina je vključevala 5 moških in 17 žensk, s povprečno starostjo 38 ± 12 let (razpon 20–61 let). Dva udeleženca sta poročala o pogostih respiratornih okužbah v zadnjih 6 mesecih. Skupina bolnikov po presaditvi ledvice je obsegala 107 oseb, pri katerih smo zbrali skupno 128 sočasnih meritev TTVL in QFM.

Imunološki podatki pri zdravih posameznikih in bolnikih po presaditvi ledvice

V skupini 22 zdravih posameznikov je bila mediana QFM 371,0 IU/mL (IQR 95,73–567,0), z vrednostmi med 4,5 in > 1.000 IU/mL. Večina udeležencev (81 %) je imela srednjo celično imunost, 5 % nizko in 5 % visoko celično imunost (za 2 osebi podatki niso bili na voljo).

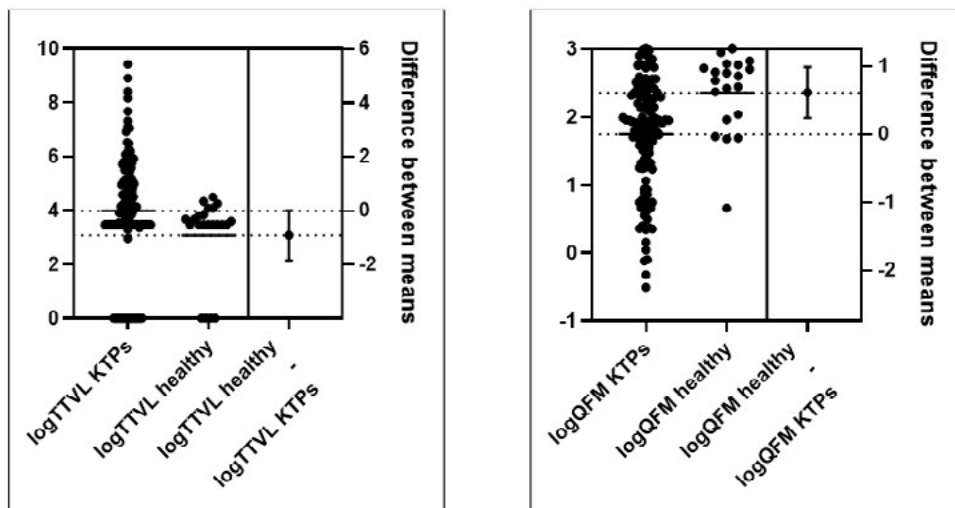
TTVL se je gibal od nezaznavnih vrednosti (< 223 kopij/mL) do 31.300 kopij/mL ($2,35\text{--}4,49 \log_{10}$ kopij/mL). Pri 4 udeležencih (18 %) TTV ni bil zaznaven. Ker je bila spodnja meja kvantifikacije (LLOQ) 3.000 kopij/mL, je bilo 50 % rezultatov enakih ali nižjih od te vrednosti. Tako je bila mediana TTVL 3.000 kopij/mL ($3,48 \log_{10}$ kopij/mL), medtem ko so vrednosti nad mejo kvantifikacije segale do 31.300 kopij/mL, pri čemer je bil zgornji kvartil (Q3) 8.105 kopij/mL ($3,90 \log_{10}$ kopij/mL). Ker natančne vrednosti pod mejo LLOQ niso bile znane, ni bilo mogoče natančno določiti spodnjega kvartila (Q1).

Pri bolnikih po presaditvi ledvice so vrednosti QFM segale od 0,8 do > 1.000 IU/mL, z mediano 81,1 IU/mL (IQR 18,4–214,0). Med njimi je imelo 74,4 % srednjo celično imunost, 20 % nizko in 5,6 % visoko celično imunost.

TTVL pri bolnikih po presaditvi ledvice je segal od nezaznavnih vrednosti (< 223 kopij/mL) do $2,63 \times 10^9$ kopij/mL ($2,35\text{--}9,42 \log_{10}$ kopij/mL), z mediano 10.300 kopij/mL ($4,04 \log_{10}$ kopij/mL) ter interkvartilnim razponom 3.000–137.750 kopij/mL ($3,48\text{--}5,15 \log_{10}$ kopij/mL). TTVL je bil nezaznaven (< 223 kopij/mL) pri 21 bolnikih (16 %), vključno pri nekaterih, ki so prejeli trojno imunosupresivno terapijo.

Skupina zdravih posameznikov je bila v primerjavi z bolniki po presaditvi ledvice mlajša ($p < 0,001$), imela je značilno višje vrednosti QFM ($p = 0,001$) in nižje TTVL, pri čemer je bila razlika na meji statistične značilnosti ($p = 0,052$) (Slika 2).

Slika 2. Primerjava virusne obremenitve Torque teno virusa (TTVL) in testa QuantiFERON Monitor (QFM) pri zdravih kontrolah in bolnikih po presaditvi ledvice (KTP), pri čemer so bili podatki normalizirani z $\log_{10}$ transformacijo. Log-transformirane vrednosti TTVL se med zdravimi posamezniki in bolniki s presajeno ledvico niso statistično značilno razlikovale (neparni dvorepi t-test, $t = 1,958$, $df = 146$, $p = 0,052$). Log-transformirane vrednosti QFM so bile pri bolnikih s presajeno ledvico statistično značilno nižje v primerjavi z zdravimi posamezniki (neparni dvorepi t-test, $t = 3,254$, $df = 142$, $p = 0,001$) (13).



Primerjava TTVL in QFM z glavnimi kliničnimi parametri pri bolnikih po presaditvi ledvice

Pri bolnikih po presaditvi ledvice ni bilo statistično pomembne korelacije med TTVL in QFM ($\rho = -0,169$; $p = 0,061$) niti med TTVL in imunskim statusom (šibek, zmeren, močan; $\rho = -0,100$; $p = 0,270$).

Ugotovili smo statistično značilno razliko v TTVL med spoloma: moški so imeli višje vrednosti kot ženske (log TTVL: moški $4,52 \pm 2,04$ proti ženskam $3,33 \pm 1,96$; $p = 0,001$). Opažena je bila tudi statistično značilna negativna korelacija med časom po presaditvi in TTVL ($\rho = -0,310$; $p = 0,002$), kar kaže, da se virusna obremenitev s časom po presaditvi zmanjšuje. Med starostjo in TTVL ni bilo statistično značilne korelacije ($\rho = -0,140$; $p = 0,100$).

Podobno QFM ni pokazal statistično značilnih korelacij s starostjo ($p = 0,046$; $p = 0,614$) ali časom po presaditvi ($\rho = -0,072$; $p = 0,428$), prav tako ni bilo razlik med spoloma (log QFM: moški $2,53 \pm 0,36$ proti ženskam $2,44 \pm 0,43$; $p = 0,194$).

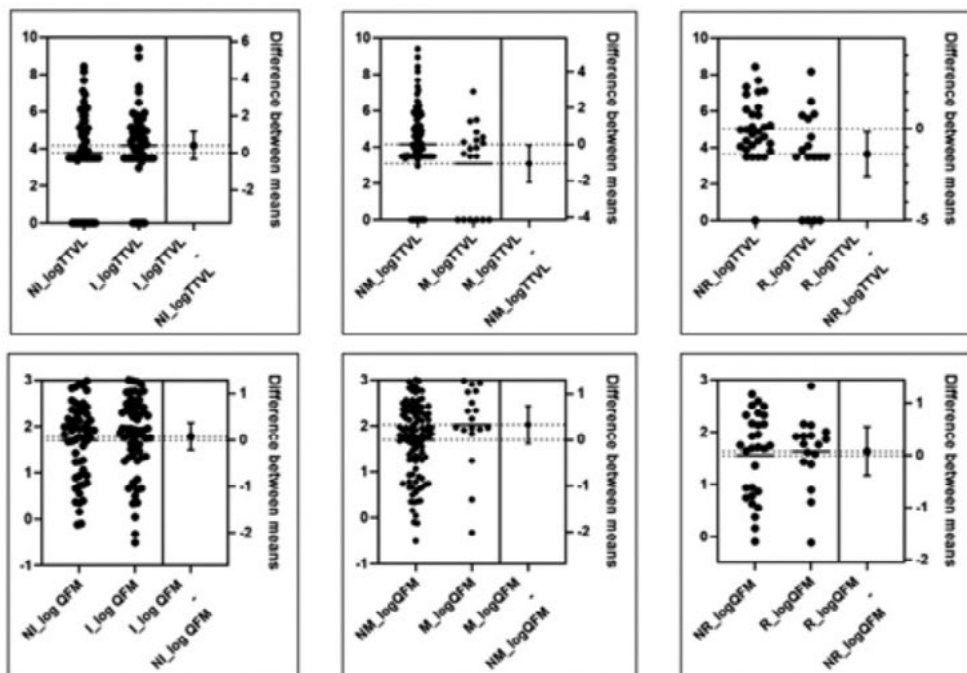
Primerjava TTVL in QFM pri bolnikih z in brez pogostih okužb, malignomov ter zavrnitve

Opravili smo primerjalno analizo med bolniki z in brez pogostih okužb, malignih bolezni ter histološko potrjene zavrnitve presadka z uporabo neodvisnega t-testa (Slika 3). Razlike med skupinami, skupaj s 95-odstotnimi intervali zaupanja (CI), so prikazane z ocenjevalnimi grafi. Med bolniki z ali brez pogostih okužb ni bilo razlik v TTVL ali QFM. Glede malignomov pa

je bila ugotovljena statistično značilna razlika v TTVL, ne pa v QFM. Bolniki z malignomom so imeli statistično značilno nižji TTVL kot bolniki brez malignoma. Povprečna razlika med skupinama je bila $-1,06 \log_{10}$ kopij/mL (95 % CI: $-2,08$ do $-0,05$; $p = 0,041$), kar pomeni, da so imeli bolniki z malignomom v povprečju več kot desetkrat nižjo virusno obremenitev (Slika 3).

Statistično značilna razlika v TTVL je bila prav tako opažena med bolniki z histološko potrjeno zavrnitvijo in tistimi brez zavrnitve, medtem ko v QFM med skupinama ni bilo razlik (Slika 3). TTVL je bil statistično značilno nižji pri bolnikih z zavrnitvijo presadka. Povprečna razlika med skupinama je bila $-1,39 \log_{10}$ kopij/mL (95 % CI: $-2,60$ do $-0,18$; $p = 0,026$), kar kaže, da je zavrnitev presadka povezana z izrazito nižjo vrednostjo TTVL. Večina primerov zavrnitve (82,3 %) je bila opredeljena kot humoralno posredovana zavrnitev. Mediana časa med biopsijo presadka in določitvijo TTVL ter QFM je bila 0 dni (IQR -22 do 14 dni: kar pomeni od 22 dni pred biopsijo do 14 dni po biopsiji). Razlika med skupinama in njen interval zaupanja (CI) sta prikazana v ocenjevalnem grafu (Slika 3).

Slika 3. Ocenjevalni prikaz (estimation plot) virusne obremenitve Torque teno virusa (TTVL) in testa QuantiFERON Monitor (QFM) pri bolnikih z in brez pogostih okužb, malignih bolezni in histološko potrjene zavrnitve, pri čemer so bili podatki normalizirani z $\log_{10}$ transformacijo. Levi panel prikazuje posamezne vrednosti $\log_{10}$ TTVL in $\log_{10}$ QFM za vsakega bolnika v obeh skupinah, pri čemer vodoravne črte predstavljajo skupinska povprečja. Vsaka pika predstavlja posameznega bolnika. Desni panel prikazuje razliko med skupinskimi povprečji, pri čemer navpična črta označuje oceno točke (point estimate), vodoravna črta pa 95-odstotni interval zaupanja. NI = skupina brez pogostih okužb, I = skupina s pogostimi okužbami, NM = skupina brez malignih bolezni, M = skupina z maligno boleznijo, NR = skupina brez zavrnitve, R = skupina z zavrnitvijo.



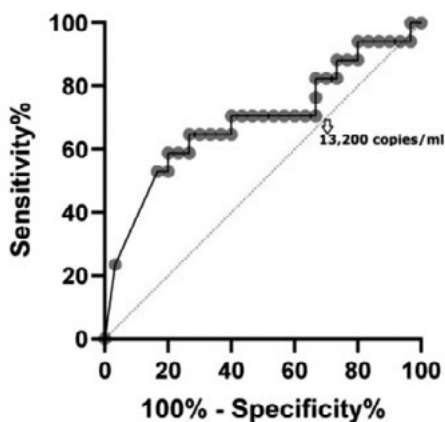
ROC analiza TTVL za napoved zavrnitve po presaditvi ledvice

Za oceno diagnostičnega potenciala TTVL pri prepoznavanju zavrnitve po presaditvi ledvice smo izvedli analizo ROC (Slika 4). Analizo je spodbudilo opažanje, da se TTVL najmočneje razlikuje med bolniki s histološko potrjeno zavrnitvijo in tistimi brez zavrnitve. TTVL je bil statistično značilno povezan z zavrnitvijo, z AUC 0,690 (95 % CI: 0,521–0,860; $p = 0,032$), kar kaže na zmerno diskriminatorno sposobnost. Pri optimalni mejni vrednosti < 13.200 kopij/mL je bila senzitivnost 64,7 % in specifičnost 73,3 %. To nakazuje, da lahko nizke vrednosti TTVL služijo kot uporaben dopolnilni marker za prepoznavanje bolnikov s povečanim tveganjem za zavrnitev presadka.

Pomembno je, da so zelo nizke vrednosti TTVL (< 1.500 kopij/mL) imele senzitivnost 23,5 % in specifičnost 96,7 %, kar je povzročilo pozitiven verjetnostni količnik (LR+) 7,06 (95 % CI: 2,84–16,17). Kljub nizki senzitivnosti visoka specifičnost podpira klinično uporabnost tega markerja v primerih z visokim kliničnim sumom, kjer je potrditev zavrnitve ključnega pomena.

Nasprotno pa so vrednosti TTVL pod 13.200 kopij/mL imele senzitivnost 64,7 % in specifičnost 73,3 %, kar ustreza LR+ 2,43 (95 % CI: 1,86–2,91), kar pomeni približno 2,4-krat večjo verjetnost zavrnitve na tem pragu.

Slika 4. ROC-krivulja, ki ocenjuje diagnostično učinkovitost virusne obremenitve Torque teno virusa pri napovedovanju z biopsijo potrjene zavrnitve po presaditvi ledvice. Površina pod krivuljo je znašala 0,690 (95 % IZ: 0,521–0,860; $p = 0,032$), kar kaže na zmerno diskriminatorno sposobnost. Na krivulji je označen prag < 13.200 kopij/mL, ki ustreza senzitivnosti 64,7 % in specifičnosti 73,3 %.



RAZPRAVA

V našem centru za presaditev ledvic sta spremljanje koncentracije imunosupresivnih zdravil in ocena celične imunosti s testom QFM dva pomembna načina za oceno jakosti imunosupresije po presaditvi. V tej raziskavi smo preučevali TTVL kot nov biomarker za jakost imunosupresije pri bolnikih po presaditvi ledvice ter ga primerjali s kontrolno skupino zdravih posameznikov. Naši rezultati nakazujejo, da je TTVL boljši pokazatelj jakosti imunosupresije in je bil bolje povezan z zavrnitvijo v primerjavi s QFM, medtem ko noben od markerjev ni bil povezan s pogostimi okužbami.

Kot pričakovano so imeli bolniki po presaditvi ledvice nižje vrednosti QFM in višje vrednosti TTVL v primerjavi z zdravimi posamezniki, kar odraža njihovo imunokompromitirano stanje. Vendar je bil pomemben delež bolnikov po presaditvi ledvice presenetljivo z zelo nizkimi ali nezaznavnimi vrednostmi TTVL, tudi pri tistih, ki so prejeli trojno imunosupresivno terapijo. To je v nasprotju z objavljenimi podatki, ki opisujejo, da je prisotnost TTV pri imunokompromitiranih bolnikih skoraj univerzalna (1), in verjetno prispeva k mejno statistični razliki v TTVL med zdravimi prostovoljci in bolniki po presaditvi ledvice. To neskladje je lahko posledica medosebnih razlik v replikaciji TTV ali dejavnikov, kot sta imunosupresivni režim ali metabolizem imunosupresivnih zdravil. Presenetljivo velik delež zdravih posameznikov z nezaznavnimi vrednostmi TTVL je bil skladen z ugotovitvami predhodnih raziskav (5).

Po našem vedenju je to prva raziskava, ki preučuje povezavo med TTVL in QFM pri odraslih bolnikih po presaditvi ledvice. Oba markerja sta namenjena ocenjevanju imunske kompetentnosti, pri čemer je QFM razmeroma uveljavljena metoda, čeprav redko uporabljena pri bolnikih po presaditvi ledvice in še vedno nezadostno validirana. V zadnjem času je pozornost vse bolj usmerjena v TTVL kot obetaven biomarker za imunske spremljanje (3)(5)(14). Kljub temu, da oba markerja odražata imunske funkcije, nismo ugotovili statistično značilne korelacije med TTVL in QFM. Ta odsotnost povezave bi lahko bila posledica njihovih temeljnih razlik. TTVL najverjetneje odraža širšo sliko imunskega statusa, ki vključuje tako humoralni kot celični del (15)(16), medtem ko je QFM primarno pokazatelj celične imunosti (17).

V naši kohorti je bil TTVL statistično značilno povezan s spolom, pri čemer so imeli moški višje vrednosti, kar je bilo opaženo tudi v predhodnih raziskavah. Ta pojav je lahko pripisan imunomodulatornim učinkom spolnih hormonov, zlasti estrogenov, ki pri ženskah okrepijo imunski odziv (18)(19). TTVL se je zniževal s časom po presaditvi, kar je v skladu z drugimi raziskavami, ki poročajo o upadu TTVL 2 do 3 leta po presaditvi (5). V naši kohorti je bil povprečen čas po presaditvi 7 let, dodatni dejavnik pa je lahko tudi praksa našega centra, kjer v stabilnih primerih postopno zmanjšujemo imunosupresivno terapijo. Presenetljivo nismo ugotovili pomembne korelacije med TTVL in starostjo, kar je v nasprotju s pričakovanim, saj se staranje običajno povezuje z imunosenescentco in višjimi virusnimi obremenitvami. Tudi nekateri drugi avtorji so poročali o nasprotujočih si rezultatih (5)(14).

Za razliko od predhodnih raziskav, ki so pokazale močno povezavo med TTVL in tveganjem za okužbe (5), v naši študiji nismo našli statistično pomembne povezave med pogostimi okužbami ter TTVL ali QFM. So pa naši rezultati skladni z nekaterimi drugimi avtorji, ki te povezave niso potrdili (3)(2). Ena od možnih razlag je raziskava Margete in sod. (3), ki je ugotovila povezavo med QFM in bakterijskimi okužbami, medtem ko smo v naši študiji upoštevali tako bakterijske kot virusne okužbe, kar je lahko zakrilo morebitno povezavo. Odsotnost povezave med TTVL in okužbami je tudi sicer težje pojasniti. Ker smo v raziskavi upoštevali pogoste okužbe v času 6 mesecev pred vključitvijo oz. odvzemom krvi, je mogoče, da so bili pri nekaterih bolnikih odmerki imunosupresivnih zdravil predvsem mikofenolata že zmanjšani zaradi predhodnih okužb. Ta uveljavljena klinična praksa v našem centru je lahko vplivala na rezultate in zakrila pomembno povezavo med TTVL in okužbami.

Nasprotno pa smo opazili pomembno negativno povezavo med TTVL in malignomi, pri čemer so imeli bolniki z malignomi nižji TTVL, kar je najverjetneje posledica namernega zmanjšanja imunosupresije po postavitvi diagnoze malignoma. Vsi malignomi v naši kohorti so bili diagnosticirani najmanj 3 mesece pred odvzemom krvi, kar pomeni, da so bile prilagoditve imunosupresije že izvedene. Žal nimamo podatkov, s katerimi bi lahko to hipotezo dodatno potrdili (20)(21). QFM ni bil povezan z malignomi, kar so poročale tudi predhodne raziskave (22), kar dodatno potrjuje odsotnost povezave med TTVL in QFM.

Pomembna povezava je bila ugotovljena med nižjimi vrednostmi TTVL in zavrtnitvijo presadka, medtem ko takšne povezave nismo opazili za QFM. Bolniki s histološko potrjeno zavrtnitvijo so imeli statistično značilno nižji TTVL kot bolniki brez zavrtnitve. Analiza ROC dodatno potrjuje to opažanje, saj je AUC znašala 0,69, kar nakazuje zmerno diagnostično vrednost. Prag < 13.200 kopij/mL je imel senzitivnost 64,7 % in specifičnost 73,3 %, kar ustreza pozitivnemu verjetnostnemu količniku 2,4. Ti rezultati podpirajo potencial TTVL kot neinvazivnega označevalca za oceno tveganja nezadostne imunosupresije in s tem povečanega tveganja za zavrtnitev. Pomembno je, da so ti rezultati skladni z rezultati predhodnih raziskav (2)(5), ki so prav tako pokazale, da imajo bolniki z nižjim TTVL večjo verjetnost za akutno zavrtnitev. Čeprav TTVL sam po sebi morda ne zadostuje kot samostojno diagnostično orodje, lahko predstavlja pomembno dopolnilo pri imunološkem spremljanju, zlasti pri prepoznavanju tistih bolnikov, ki imajo večje tveganje za zavrtnitev presadka.

Nasprotno pa QFM ni razlikoval med bolniki z in brez zavrtnitve, kar kaže na to, da QFM verjetno ne odraža imunskih sprememb, ki vodijo v zavrtnitev. To je verjetno posledica dejstva, da je bilo 82 % zavrtnitev v naši kohorti protitelesno posredovanih, medtem ko QFM primarno meri celično imunost. Poleg tega TTVL odraža širšo imunsko supresijo, ki vključuje tako prirojene kot adaptivne imunске odzive (16)(15)(17). Pomembno je, da je bila večina odvzemov krvi opravljena pred biopsijo ali kmalu po njej, kar je zagotovilo, da so meritve imunске funkcije natančno odražale stanje zavrtnitve. Nihče od bolnikov ni imel opravljene biopsije presadka več kot 2 meseca pred oceno TTVL, prav tako v tem obdobju ni prišlo do večjih sprememb v imunosupresivnem zdravljenju. Ker TTVL običajno doseže novo stabilno stanje šele najmanj dva meseca po prilagoditvah imunosupresivne terapije (23)(24)(25), je malo verjetno, da bi na naše rezultate vplivala kratkotrajna nihanja v odmerjanju imunosupresivnih zdravil.

ZAKLJUČEK

Naši rezultati kažejo, da je TTVL zanesljivejši marker kot QFM za oceno jakosti imunosupresije pri bolnikih po presaditvi ledvice in je predvsem povezan z biopsijsko potrjeno zavrtnitvijo presadka. Povezava med nizkimi vrednostmi TTVL in zavrtnitvijo presadka podpira njegovo klinično uporabnost pri usmerjanju odločitev o prilagajanju imunosupresivne terapije.

Literatura

1. Reyes NS, Laham G, Boccia N, García J, Jara R, Hermida E, Ricarte C, Diaz C, Soler Pujol G, Poletta FA, Echavarria M. Prospective cohort study of Torque Teno Virus (TTV) viral load kinetics and the association with graft rejection in renal transplant patients. *J Clin Virol.* 2023;165(April):105501.
2. van Rijn AL, Wunderink HF, Sidorov IA, de Brouwer CS, Kroes AC, Putter H, de Vries APJ, Rotmans JI, Feltkamp MCW. Torque teno virus loads after kidney transplantation predict allograft rejection but not viral infection. *J Clin Virol.* 2021;140(May):104871.
3. Margeta I, Marekovic I, Pe A, Zelenika M, Dorotic M, Mrnjec I, Knotek M. Evaluation of cell-mediated immune response by QuantiFERON Monitor Assay in kidney transplant recipients presenting with infective complications. *Medicine.* 2020; 99(27):1-5.
4. Reyes NS, Spezia PG, Jara R, Filippini F, Boccia N, Garcia G, Hermida E, Poletta FA, Pistello M, Laham G. Torque Teno Virus (TTV) in Renal Transplant Recipients: Species Diversity and Variability. *Viruses.* 2024;16(432):1-14.
5. Kuczaj A, Przybyłowski P, Hrapkowicz T. Torque Teno Virus (TTV) - A Potential Marker of Immunocompetence in Solid Organ Recipients. *Viruses* 2024;16(17):1-12.
6. Doberer K, Kapps S, Hauptenthal F, Bond G, Bond G. Immune Monitoring Goes Viral -Torque Teno Virus for Immunologic Risk Stratification After Kidney Transplantation. 2025;38(November):1-10.
7. Maggi F, Pifferi M, Fornai C, Andreoli E, Tempestini E, Vatteroni M, Presciuttini S, Marchi S, Pietrobelli A, Boner A, Pistello M, Bendinelli M. TT Virus in the Nasal Secretions of Children with Acute Respiratory Diseases: Relations to Viremia and Disease Severity. *Journal of virology.* 2003; 77(4):2418-25.
8. Mian M, Natori Y, Ferreira V, Selzner N, Husain S, Singer L, Kim SJ, Humara A, Kumara D. Evaluation of a Novel Global Immunity Assay to Predict Infection in Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases.* 2018;(January):1-6. *Clinical Infectious Diseases.* 2018. 66(9):1392-1397.
9. Macera L, Re M Del, Antonelli G, Spezia PG, Focosi D, Rofi E, Del Re M, Focosi D, Mazzetti P, Navarro D, Antonelli G, Danesi R, Pistello M, Maggi F. Comparative evaluation of molecular methods for the quantitative measure of torquetenovirus viremia, the new surrogate marker of immune competence. *J Med Virol.* 2022;94(2):491-498.

10. Chauvelot L, Kulifaj D, Barba T, Saison C, Siska E, Bakker SJL, Koenig A, Rabeyrin M, Buron F, Picard C, Djoud F, Manière L, Lina B, Morelon E, Dubois V, Thauinat O. Longitudinal monitoring of Torque Teno virus DNAemia in kidney transplant recipients correlates with long - term complications of inadequate immunosuppression. *J Med Virol.* 2024; 96(7):e29806.
11. Schiemann M, Puchhammer-stöckl E, Eskandary F, Kohlbeck P, Rasoul-rockenschau S, Heilos A, Kozakowski N, Görzer I, Kikić Ž, Herkner H, Böhmig GA, Bond G. Europe PMC Funders Group Torque Teno Virus Load – Inverse Association with Antibody- Mediated Rejection after Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2017; 101(2): 360–367.
12. Cabezas L, Truffot A, Germi R, Bugnazet M, Malvezzi P, Gnesotto M, Rostaing L, Jouve T, Noble J. Evaluation of Torque Teno Virus DNA Load from Calcineurin Inhibitors to Belatacept. *Kidney International Reports.* 2024; 9(6): 1718–1729.
13. Borštnar Š, Večerić-Haler Ž, Ležaić AP, Bezeljak N, Arnol M, Poljak M, Lunar MM, Mlinšek G. Comparison of Torque teno virus viral load and QuantiFERON Monitor assay and their association with the degree of immunosuppression in kidney transplant patients. *Clinical Nephrology.* 2025; Suppl.1;104:S10-S19.
14. Görzer I, Jaksch P, Kundi M, Seitz T, Klepetko W, Puchhammer-Stöckl E. Pre-Transplant Plasma Torque Teno Virus Load and Increase Dynamics after Lung Transplantation. *PLoS ONE* 10(4): e0122975.
15. Querido S, Adragão T, Pinto I, Ormonde C, Papoila AL, Pessanha MA, Gomes P, Figueira JM, Cardoso C, Weigert A. Torqueteno-virus viral load is associated with anti-spike antibody response in SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 vaccinated kidney transplant patients. *Clin Transplant.* 2022;36(12):e14825.
16. Roberto P, Cinti L, Napoli A, Paesani D, Riveros RJ, Fabrizio C, Garofalo M, Pretagostini R, Centofanti A, Carillo C, Venuta F, Gaeta A, Antonelli G. Torque teno virus (TTV): A gentle spy virus of immune status , predictive marker of seroconversion to COVID - 19 vaccine in kidney and lung transplant recipients. *J Med Virol.* 2023; 95(2):e28512.
17. Graninger A, Stumpf J, Bond G, Görzer I, Springer DN, Kessel F, Kröger H, Frank K, Tonn T, Hugo C, Puchhammer-Stöckl E. Prediction of humoral and cellular immune response to COVID-19 mRNA vaccination by TTV load in kidney transplant recipients and hemodialysis patients. *Journal of Clinical Virology.* 2023; 162:105428.
18. Haloschan M, Bettesch R, Görzer I, Weseslindtner L, Kundi M, Puchhammer-stöckl E. TTV DNA plasma load and its association with age , gender , and HCMV IgG serostatus in healthy adults. *Age.* 2014;36(5):9716.
19. Brassard J, Gagné M, Leblanc D, Poitras É, Houde A, Boras VF, Inglis GD. Association of age and gender with Torque teno virus detection in stools from diarrheic and non-diarrheic people. *J Clin Virol.* 2015;72:55–59.
20. Tang JY, Chen TB, Kouznetsova VL, Tsigelny IF. Anelloviruses and Cancer. *J Infect Dis.* 2025;231(2):298–306.
21. Lasagna A, Piralla A, Borgetto S, Quaccini M. Teno virus and cancers: Current knowledge. *Futur Virol.* 2023;18:119-128.
22. Fernández-Ruiz M, Ruiz-Merlo T, Rodríguez-Goncer I, Caso JM, López-Medrano F, Parra P, San Juan R, Polanco N, González E, Andrés A, Aguado JM, Redondo N. Performance of a Global Functional Assay Based on Interferon- γ Release to Predict Infectious Complications and Cancer After Kidney Transplantation. *Transpl. Int.* 2024; 37:13551.
23. Kapps S, Hauptenthal F, Bond G. Torque Teno Virus – guided monitoring of immunosuppressive therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39:1942–1944.
24. Regele F, Görzer I, Hauptenthal F, Doberer K, Kapps S, Strassl R, Bond G. The kinetics of Torque Teno virus plasma load following calcineurin inhibitor dose change in kidney transplant recipients. *J Med Virol.* 2024; 96(3):e29554.
25. Hauptenthal F, Bond G. Torque Teno Viral Plasma Load for Immunologic Monitoring in Solid Organ Transplantation : One Step Further. *Transplantation.* 2023; 107(12):e326-e327.

VLOGA MONOKLONSKIH PROTITELES IN IMUNOGLOBULINOV PRI PREPREČEVANJU IN ZDRAVLJENJU VIRUSNIH OKUŽB

THE ROLE OF MONOCLONAL ANTIBODIES AND IMMUNOGLOBULINS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF VIRAL INFECTIONS

Barbara Kokošar Ulčar¹, Matevž Škerget²

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

² Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Imunoglobulini in monoklonska protitelesa predstavljajo pomembni dopolnilni strategiji pri preprečevanju in zdravljenju virusnih okužb, zlasti pri imunsko oslabeledih bolnikih, pri katerih cepljenje pogosto ne zagotovi zadostne zaščite. Izbira med poliklonskimi, hiperimunimi in monoklonskimi protitelesi je odvisna od klinične situacije, razpoložljivosti, specifičnosti patogena, imunskega statusa bolnika in epidemioloških razmer. Poliklonski pripravki nudijo široko zaščito, hiperimuni pripravki ciljno zaščito, monoklonska protitelesa pa visoko specifično in pogosto dolgotrajnejšo zaščito pred izbranimi patogeni. Uporabo pasivne imunizacije spremljajo izzivi, kot so visoki stroški, do neke mere omejena dostopnost in slabša učinkovitost pri virusnih mutacijah. Napredek v razvoju monoklonskih protiteles odpira možnosti za hitro in ciljno usmerjeno zaščito pred novimi virusnimi izbruhi.

Ključne besede: monoklonska protitelesa, imunoglobulini, virusi, hipogamaglobulinemija

ABSTRACT

Immunoglobulins and monoclonal antibodies represent key complementary strategies for the prevention and treatment of viral infections, particularly in immunocompromised patients for whom vaccination often does not provide sufficient protection. The choice between polyclonal, hyperimmune, and monoclonal antibodies depends on the clinical situation, availability, pathogen specificity, the patient's immune status, and epidemiological context. Polyclonal preparations offer broad protection, hyperimmune preparations provide targeted protection, and monoclonal antibodies confer highly specific and often longer-lasting protection against selected pathogens. The use of passive immunization faces challenges such as high costs, limited accessibility, and susceptibility to viral mutations. Advances in monoclonal antibody development open the possibility for rapid and targeted protection against emerging viral outbreaks.

Keywords: monoclonal antibodies, immunoglobulins, viruses, hypogammaglobulinemia

UVOD

Ideja o uporabi seruma prebolevalnikov za zdravljenje nalezljivih bolezni sega že v obdobje von Behringa in Kitasataka konec 19. stoletja. Sprva se je prebolevalniški serum uporabljal za nevtralizacijo davičnega in tetanusnega toksina, kasneje pa tudi za zmanjšanje smrtnosti

drugih bakterijskih in virusnih okužb. Prebolewniški serum imuniziranih živali je spodrinila prebolewniška plazma človeškega izvora, ki je vsebovala poliklonska protitelesa. V štiridesetih letih dvajsetega stoletja je Cohn s sodelavci razvil metodo frakcioniranja plazemskih beljakovin, ki je iz plazme omogočila izolacijo imunoglobulinov, kasneje prečiščenih s kromatografijo in drugimi metodami. Cohnova metoda je bila ključna za prehod od uporabe neprečiščenih serumov, ki so pogosto vodili do preobčutljivostnih reakcij, k varnim, standardiziranim imunoglobulinskim pripravkom. Prvi pripravki imunoglobulinov so se uporabljali predvsem za preprečevanje in zdravljenje poliomielitisa, ošpic, rdečk, mumpsa, oslovskega kašlja in hepatitisa A, z razvojem učinkovitih cepiv pa se je njihova uporaba usmerila predvsem v pred- in po-izpostavitveno zaščito pri tetanusu, steklini, hepatitisu B in noricah. V zgodnjih petdesetih letih dvajsetega stoletja so imunoglobuline pričeli uporabljati tudi kot nadomestno zdravljenje pri bolnikih s primarnimi imunskimi motnjami (PIM) z agamaglobulinemijo ali hipogamaglobulinemijo. Sprva so bili pripravki zaradi agregacije imunoglobulinov in tveganja za anafilaktične reakcije aplicirani intramuskularno, v sedemdesetih letih dvajsetega stoletja pa so intramuskularno aplikacijo nadomestili varni intravenski pripravki imunoglobulinov (IVIG). V začetku osemdesetih let dvajsetega stoletja so z IVIG ob dokazu imunomodulatornega učinka začeli zdraviti tudi številne avtoimunske in akutne vnetne bolezni, kot so Kawasakijska bolezen, sindrom Guillain-Barré, kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija, dermatomiozitis in druge (1).

Razvoj monoklonskih protiteles (angl. *monoclonal antibodies*, mAb) se je začel leta 1975 z odkritjem hibridomske tehnologije, ki sta jo razvila Köhler in Milstein. S tem postopkom je bilo prvič mogoče proizvajati protitelesa z natančno določeno specifičnostjo v praktično neomejenih količinah. Prvotno so bila mAb mišjega izvora, zato je bila njihova uporaba zaradi imunogenosti omejena. Z razvojem himernih, humaniziranih in popolnoma človeških protiteles so mAb postala ključna biološka zdravila za zdravljenje raka in imunopatogenetskih bolezni, pri zdravljenju in preprečevanju infekcijskih bolezni pa je nabor možnosti ostal majhen. Pandemija covid-19 je razvoj nevtralizirajočih mAb močno pospešila. V času pandemije je bilo na voljo več vrst protiteles, ki so v ranljivih skupinah, predvsem pri imunsko oslabilih bolnikih, pred izpostavitvijo ali v zgodnjem poteku bolezni preprečevala razvoj hudega poteka okužbe (2).

Imunoglobuline in mAb danes pri preprečevanju in zdravljenju virusnih okužb uporabljamo predvsem v primerih, ko cepiva niso na voljo ali pa pri določeni skupini bolnikov niso dovolj učinkovita oz. varna in ni na voljo učinkovitih protivirusnih zdravil.

VRSTE HUMANIH IMUNOGLOBULINOV IN MEHANIZMI DELOVANJA

Imunoglobuline proizvajajo limfociti B oz. plazmatske celice kot del humoralnega imunskega odziva, ki se aktivira ob stiku telesa z antigeni. Po prvem stiku z antigenom se v zgodnji fazi okužbe najprej tvorijo protitelesa IgM, ki jim nato sledijo protitelesa IgA in IgG. Pri obrambi proti virusom ter njihovem odstranjevanju iz telesa imajo osrednjo vlogo protitelesa IgG, saj viruse v krvnem obtoku nevtralizirajo, aktivirajo komplement in prek vezave na Fc γ -receptorje sprožijo fagocitozo (3).

Imunoglobulinski pripravki za klinično uporabo so večinoma **poliklonski**, pridobljeni iz plazme tisočih zdravih darovalcev. Njihova glavna sestavina so protitelesa IgG, ki vključujejo vse štiri podrazrede (IgG1–IgG4) v naravnem razmerju. Glede na način aplikacije jih ločimo na intravenske imunoglobuline (IVIG), subkutane imunoglobuline (SCIG) in intramuskularne imunoglobuline (IMIG). Zagotavljajo širok spekter protiteles proti številnim virusom, med drugim adenovirusu, virusu varičele-zostra (VZV), virusu citomegalije (CMV), virusu Epstein-Barr (EBV), virusu herpesa simpleksa (HSV), virusu hepatitisa A (HAV), virusu

ošpic, mumpsa in rdečk, parvovirusu B19, poliomavirusu BK, respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV), virusu influence in parainfluence ter SARS-CoV-2, pri čemer njihova sestava odraža seroprevalenco med darovalci (4). Mehanizem delovanja imunoglobulinskih pripravkov temelji na pasivnem prenosu protiteles, ki preprečujejo vstop virusov v celice in aktivirajo prirojeni imunski sistem ter komplement. Uporabljajo se kot nadomestna terapija pri primarnih in sekundarnih imunskih motnjah ter pri zaščiti in zdravljenju določenih virusnih okužb. IVIG imajo razpolovno dobo 21 do 28 dni, zato jih je potrebno pri bolnikih s PIM aplicirati vsake 3 do 4 tedne, običajni odmerek je 400 do 600 mg/kg/mesec. V primeru subkutane infuzije se imunoglobulini absorbirajo počasneje, zato jih bolnik pri rednem zdravljenju aplicira enkrat tedensko v odmerku 100 do 200 mg/kg. Zaradi imunomodulatornega učinka se IVIG v višjih odmerkih uporabljajo tudi pri zdravljenju nekaterih avtoimunskih in akutnih vnetnih bolezni (5).

Hiperimuni imunoglobulini (HIG) vsebujejo visoke titre specifičnih protiteles proti določenim patogenom in se pridobivajo iz plazme darovalcev, ki so preboleli okužbo ali bili cepljeni proti ciljnemu mikroorganizmu. Plazma se zbira po nadzorovanih postopkih, darovalce izberejo glede na visoke koncentracije specifičnih protiteles. Nato jo frakcionirajo in čistijo, da izolirajo IgG ter odstranijo druge plazemske proteine in potencialno nevarne snovi. Končni produkt je prečiščen IgG z visoko specifično aktivnostjo proti izbranemu patogenu, ki nudi pasivno imunizacijo ali takojšnjo zaščito pred okužbo (6).

Monoklonska protitelesa so laboratorijsko proizvedene molekule, ki specifično prepoznajo in nevtralizirajo določen epitop virusnega antigena. Večina terapevtskih mAb, ki so v klinični uporabi ali razvoju za zdravljenje infekcijskih bolezni, pripada izotipu humanega IgG1(7). Odlikujejo jih visoka specifičnost, stabilnost, nizka imunogenost in možnost podaljšanja razpolovnega časa ter prilagajanja efektorskih funkcij. Specifičnost in afiniteto mAb določajo komplementarno določilne regije (angl. *complementarity-determining regions*, CDR) v Fab-fragmentu, ki prepoznavajo točno določen epitop. Ta selektivnost omogoča zelo natančno delovanje z minimalnim učinkom na druge celice in sisteme. Fc-fragment, ki vsebuje konstantne domene protitelesa, lahko aktivira imunski sistem proti tarčnemu antigenu s pomočjo interakcij s Fc-receptorji na različnih imunskih celicah ter preko komplementnega sistema. Sprožene efektorske kaskade vodijo do nadaljnega imunskega odziva proti celicam, ki izražajo tarčni antigen. Monoklonska protitelesa zato delujejo prek več mehanizmov: neposredne celične toksičnosti, imunske posredovanega uničenja celic (vključno s komplementno odvisno citotoksičnostjo – CDC, protitelesno odvisno celično fagocitozo – ADCP, in protitelesno odvisno celično citotoksičnostjo – ADCC), žilne destrukcije ter imunomodulatornih učinkov. Njihova učinkovitost je odvisna od izbrane virusne tarče in mutacij v antigenih: protitelesa proti konzervativnim regijam ostajajo učinkovita, medtem ko tista proti variabilnim regijam hitro izgubijo nevtralizacijsko sposobnost ob pojavu novih različic (7,8).

SEKUNDARNE IMUNSKÉ MOTNJE IN TVEGANJE ZA VIRUSNE OKUŽBE

Imunsko oslabei bolniki so raznolika skupina z različnimi stopnjami in tipi okvare imunskega sistema, kar neposredno vpliva na dovzetnost za specifične virusne okužbe in njihovo klinično prezentacijo. Pri nekaterih virusih, kot so herpesvirusi (npr. HSV, VZV, CMV), je za nadzor latentne okužbe in preprečevanje reaktivacije ključna celično posredovana imunost, medtem ko imajo pri respiratornih virusih, kot sta npr. influenza in SARS-CoV-2, kot tudi pri enterovirusih in norovirusih, osrednjo zaščitno vlogo protitelesa. Oslabel imunski sistem omogoča dolgotrajno virusno razmnoževanje in nastanek novih različic (9).

Temeljna strategija preprečevanja virusnih okužb pri osebah z imunskimi motnjami ostaja cepljenje z neživimi cepivi, vendar je njihova učinkovitost pri imunsko oslabilih bolnikih, zlasti ob **okvarjeni humoralni imunosti**, pogosto zmanjšana. Najizraziteje je to prisotno pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) ali presaditvi čvrstih organov (PČO), pri bolnikih s hematološkimi rakavimi obolenji (npr. kronično limfocitno levkemijo – KLL, ne-Hodgkinovimi limfomi – NHL ali diseminiranim plazmocitomom – DP), pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, usmerjena proti celicam B, kot so anti-CD 20 protitelesa, ter pri bolnikih z različnimi oblikami primarne ali sekundarne hipogamaglobulinemije (10,11). Najprimernejši čas za cepljenje je pred imunosupresijo, če je to mogoče, oz. v obdobju najmanjše imunosupresije; priporočljivi so tudi večji odmerki cepiva, dodatni pozitivitveni odmerki ter preverjanje razvoja protiteles, kadar je to klinično utemeljeno (12).

Pri bolnikih z izrazitejšo okvaro humoralne imunosti so lahko koristni dodatni načini preprečevanja okužb, kot sta pasivna zaščita z mAb ali nadomeščanje protiteles z imunoglobulini (10, 11). Pri okvari celično posredovane imunosti je njihova učinkovitost bistveno manjša (13).

KLINIČNA UPORABA IMUNOGLOBULINOV IN MONOKLONSKIH PROTITELES PRI PREPREČEVANJU IN ZDRAVLJENJU VIRUSNIH OKUŽB

Poliklonski imunoglobulini (intravenski, subkutani in intramuskularni)

Bolniki s hipogamaglobulinemijo in agamaglobulinemijo

Pri bolnikih s primarno ali sekundarno okvaro protitelesnega odziva za preprečevanje bakterijskih in virusnih okužb uporabljamo nadomestno in podporno zdravljenje z IVIG in SCIG. Sekundarne okvare protitelesnega odziva so približno tridesetkrat pogostejše od primarnih. Nastanejo zaradi temeljne bolezni ali njenega zdravljenja, njihova pojavnost pa narašča predvsem zaradi širše uporabe zdravljenj, ki delujejo na celice B in plazmatke (11). Najpogostejše so povezane s krvnimi raki, kot so KLL, DP in NHL, lahko pa se pojavijo tudi pri bolnikih z avtoimunskimi in kroničnimi vnetnimi boleznimi.

Podporno zdravljenje z IVIG/SCIG je koristno zlasti pri posameznih bolnikih z DP ali KLL. Cohranova metaanaliza iz leta 2008 je pokazala, da je podporno zdravljenje z IVIG pri teh bolnikih povezano z izrazitim zmanjšanjem pogostnosti okužb brez vpliva na preživetje, medtem ko pri bolnikih po PKMC zdravljenje ni vplivalo ne na preživetje ne na druge ključne izide (14). Smernice Evropskega društva za medicinsko onkologijo (angl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) in Evropske mreže za difuzni plazmocitom (angl. *European Myeloma Network*, EMN) priporočajo nadomestno zdravljenje pri bolnikih s KLL in DP v primeru, če imajo IgG < 4 g/L in kljub ustrezni profilaksi ter cepljenju razvijejo hude ali ponavljajoče se okužbe (15,16). Pri bolnikih z DP, ki prejemajo zdravljenje z bispecifičnimi protitelesi, pa se IVIG v primarni profilaksi zaradi velikega tveganja okužbe uporabljajo tudi v odsotnosti okužb ob IgG < 4 g/L (17). Zaradi omejene razpoložljivosti so bili IVIG sprva odobreni le za bolnike z DP ali KLL s pogostimi okužbami, leta 2018 pa je Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency* - EMA) indikacijo v primeru hudih/ponavljajočih okužb razširila tudi na druge sekundarne imunske pomanjkljivosti z dokazano okvaro protitelesnega odziva ali IgG < 4 g/L (18). V tabeli 1 so podane indikacije za zdravljenje z IVIG, kot jih navaja EMA. Tudi Evropski strokovni konsenz iz leta 2021 priporoča nadomestno zdravljenje pri bolnikih s hudo, ponavljajočo se ali vztrajajočo okužbo ter nizko serumsko ravnjo IgG, ob predhodni oceni odziva na cepiva in izključitvi drugih vzrokov hipogamaglobulinemije.

Hudo okužbo so opredelili kot okužbo, ki zahteva intravensko zdravljenje ali hospitalizacijo; ponavljajoče okužbe se pojavijo vsaj trikrat v letu; vztrajajoča pa je okužba, ki se kljub ustrezni terapiji ne izboljša. Cilj zdravljenja je zmanjšanje pogostosti in resnosti okužb ter normalizacija ravni IgG protiteles, pri čemer je potrebno redno spremljanje učinkovitosti ter možnost prekinitve zdravljenja ob odsotnosti okužb (19).

Tabela 1. Terapevtske indikacije za nadomestno zdravljenje z intravenski imunoglobulini (IVIG), kot jih navaja Evropska agencija za zdravila (EMA). Izvzete so indikacije za imunomodulatorno zdravljenje, ki ni tema tega prispevka (18).

Indikacija	Pogoji uporabe	Priporočeni odmerki	Pogostost infuzij
Primarne imunske motnje (PIM)	Sindromi s prizadeto tvorbo protiteles.	Začetni odmerek: 0,4–0,8 g/kg Vzdrževalni odmerek: 0,2–0,8 g/kg	Vsake 3–4 tedne
Sekundarne imunske motnje (SIM)	Hude/ponavljajoče se okužbe, neučinkovito protimikrobno zdravljenje in: – dokazana PSAF* ali – koncentracija IgG < 4 g/L	0,2–0,4 g/kg	Vsake 3–4 tedne
Ošpice – pred- ali po-ekspozicijska profilaksa	Za dovzetne osebe (otroke in odrasle), pri katerih je aktivno cepljenje kontraindicirano	0,4 g/kg	Do 6 dni po izpostavitvi; po potrebi ponoviti odmerek po 2 tednih za vzdrževanje IgG > 240 mIE/mL

*PSAF (angl. »proven specific antibody failure«) – nezmožnost doseči vsaj 2-kratni porast protiteles IgG po cepljenju s pnevmokoknimi polisaharidnimi in polipeptidnimi antigeni.

Uporaba pri virusnih okužbah

Poliklonski imunoglobulini delujejo protivirusno predvsem zaradi širokega spektra nevtralizirajočih protiteles, ki odražajo izpostavljenost virusom v populaciji darovalcev.

Intravenske imunoglobuline uporabljamo za **postekspozicijsko profilakso (PEP) ošpic** pri necepljenih ali nepopolno cepljenih osebah, pri katerih je cepljenje kontraindicirano. To vključuje bolnike z imunsko motnjo, nosečnice, dojenčke, mlajše od 6 mesecev, ter dojenčke, stare od 6 do 12 mesecev, pri katerih cepljenje ni izvedljivo (npr. zaradi akutne vročinske bolezni) ali je bilo zamujeno 72-urno okno za postekspozicijsko cepljenje. IVIG je treba aplicirati čim prej po izpostavitvi virusu, optimalno med 72 in 144 urami (3–6 dni). Glede na imunski status posameznika, stopnjo izpostavitve in tveganje za težji potek bolezni pa se lahko po presoji epidemiologa IVIG uporabi tudi do 10 dni po izpostavitvi. Po smernicah Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) se IVIG aplicirajo v enkratnem odmerku 0,15 g/kg telesne mase (20). Nedavna metaanaliza je pokazala, da učinkovitost PEP z IVIG znaša 76 do 100 %, medtem ko se učinkovitost postekspozicijskega cepljenja giba med 83 in 100 % (21).

Pri imunsko oslabeledih bolnikih lahko IVIG uporabimo tudi za zdravljenje hudih ali na terapijo odpornih virusnih okužb, zlasti kadar specifična protivirusna zdravila niso na voljo ali se izkažejo za klinično neučinkovita. Posebno indikacijo predstavlja **dolgotrajna, kronična okužba s parvovirusom B19**, ki povzroča aplazijo eritrocitov, zlasti pri bolnikih z okvaro humoralne imunosti, ki ne morejo razviti lastnega nevtralizirajočega protitelesnega odziva. Za vzdrževanje remisije je pogosto potrebno ponavljajoče zdravljenje (22). Posamezne retrospektivne preiskave so pokazale, da IVIG v postpandemičnem času vsebuje visoke titre nevtralizirajočih protiteles **proti SARS-CoV-2**, zato njegova uporaba pri imunsko oslabeledih bolnikih s prolongirano okužbo s SARS-CoV-2 vodi do kliničnega izboljšanja in hitrejše virusne eliminacije (23,24). Vloga IVIG pri zdravljenju **drugih respiratornih virusnih okužb** je doslej slabo raziskana. Nedavna dvocentrična retrospektivna kohortna analiza je pokazala,

da je uporaba IVIG povezana s krajšim trajanjem hospitalizacije in krajšim bivanjem v enoti intenzivnega zdravljenja, še posebej če je bila terapija uvedena v prvih 48 urah po sprejemu. Med 270 bolniki, ki so prejeli IVIG, jih je bilo največ po PČO in po PKMC (73 %), od virusov pa je bil največkrat dokazan rinovirus (50,7 %), sledili so RSV, parainfluenca in metapneumovirus (25). Pri zdravljenju **virusnega encefalitisa** je uporaba IVIG še predmet raziskav, saj so podatki o učinkovitosti heterogeni, čeprav je varnost sprejemljiva (26). Najnovejše randomizirane kontrolirane študije rutinske uporabe IVIG za zdravljenje RSV in preprečevanje CMV ne podpirajo, razen v izjemno specifičnih primerih ali v okviru individualizirane terapije (27,28).

Poliklonske imunoglobuline lahko apliciramo tudi intramuskularno (IMIG). Po priporočilih EMA lahko intramuskularni pripravek uporabimo za **pre- ali postekspozicijsko profilakso** pri posameznikih, ki so bili ali bodo **izpostavljeni virusu hepatitisa A**, in pri katerih je cepivo kontraindicirano ali neučinkovito (npr. pri dojenčkih, mlajših od 12 mesecev, pri osebah z alergijo na sestavine cepiva, pri imunsko oslabilih osebah in osebah s kronično jetrno boleznijo). IMIG je treba aplicirati čim prej, idealno v 14 dneh po izpostavitvi, ko je učinkovitost največja (> 85 %) (29,30).

Hiperimuni globulini

Hiperimuni imunoglobulini (HIG) se uporabljajo za PEP in zdravljenje pri specifičnih virusnih okužbah, ko cepivo ni na voljo, ni učinkovito ali pa je bolnik imunsko oslabil. Indikacije vključujejo hepatitis B, steklino, norice in okužbo s CMV. Za covid-19 so bili HIG razviti in preizkušeni v kliničnih študijah, vendar njihova uporaba ni rutinska in ni del standardnih protokolov v Evropi (31). V Tabeli 2 so podani razpoložljivi pripravki HIG in njihove indikacije za uporabo pri virusnih okužbah.

CMV-IVIg (Cytotect® CP)

Najnovejše klinične smernice in randomizirane študije kažejo, da HIG proti CMV (CMV-IVIg) niso priporočljivi kot rutinska profilaksa ali zdravljenje okužbe s CMV po PČO ali po PKMC. Osnova preventivnega in terapevtskega zdravljenja ostajajo protivirusna zdravila (38–40). Razpoložljivi podatki manjših, enocentričnih in pogosto retrospektivnih raziskav o uporabi CMV-IVIg pri prejemnikih torakalnih presadkov nakazujejo, da lahko CMV-IVIg v kombinaciji s protivirusnim zdravljenjem zagotovijo dodatno zaščito pred CMV boleznijo in kroničnimi oblikami zavrnitve, zlasti pri visokorizičnih CMV D+/P– osebah. Samostojna uporaba CMV-IVIg ni priporočljiva, saj ni dokazov, da bi bila učinkovita kot monoterapija. Zaradi dobrega varnostnega profila jih lahko uporabimo kot reševalno ali dodatno zdravljenje pri levkopeniji, slabemu prenašanju ali odpornosti protivirusnih zdravil in pri bolnikih, ki prejemajo intenzivirano imunosupresivno zdravljenje (41). CMV-IVIg ne priporočajo za rutinsko preprečevanje vertikalnega prenosa CMV z nosečnice na plod, saj velike randomizirane študije niso pokazale zaščitnega učinka pred kongenitalno okužbo. Poleg tega je nosečnica ob uporabi tega zdravila izpostavljena tveganju zapletov, kot so preeklampsija, prezgodnji porod in zastoj rasti ploda (42).

Monoklonska protitelesa

Monoklonska protitelesa so laboratorijsko proizvedena protitelesa, ki ciljajo na specifične virusne epitope. Uporabljajo se za profilakso in zdravljenje okužbe z RSV (palivizumab, nirsevimab), virusom humane imunske pomanjkljivosti – HIV (ibalizumab), virusom ebola (niso odobreni v EU; atoltivimab, maftivimab, odesivimab-ebgn, ansuvimab-zykl), virusu stekline (tri vrste mAb, odobreni v Indiji in na Kitajskem), bili so pomembni tudi pri SARS-CoV-2

Tabela 2. Humani imunoglobulinski pripravki (HIG) in njihove indikacije pri virusnih okužbah (18,32–38)

Virusna okužba	Ime pripravka	Indikacija (virusna okužba)	Način uporabe	Odmerki	Učinkovitost
Hepatitis B (HBV)	HB-IVIg (Hepatect CP®, Zutectra®)	Postekspozicijska profilaksa (IM) (24–72h po izpostavitvi ^{1,2}): – stik z okuženo krvjo ali telesnimi tekočinami (neimunizirani/ imunsko oslabljeni bolniki); – preprečevanje vertikalnega prenosa z matere na novorojenčka Preprečevanje reinfekcije po presaditvi jeter ³ (IV)	IM/IV	IM: – tvegani stik: najmanj 500 IE (odvisno od jakosti izpostavitve); (hemodializni bolniki: 8–12 IE/kg vsaka 2 meseca, do serokonverzije po cepljenju); – novorojenček: 30–100 IE/kg v 12 urah po rojstvu ¹ , IV: 10.000 IE na dan presaditve, nato 7 dni 2000–10000 IE/dan in kasneje po potrebi ⁴	85–95% pri preprečevanju vertikalnega prenosa; 75–95 % po stiku z okuženo krvjo/telesnimi tekočinami
Steklina (virus stekline)	R-IMIg (Berirab®P)	Postekspozicijska profilaksa (znotraj 7 dni od izpostavitve ¹): – necepljen/nepopolno cepljen posameznik – oseba s hudo imunsko motnjo (ne glede na cepilni status)	v rano/ IM	20 IE/kg; infiltracija v rano, preostanek IM	100 % (če pravočasno in praviilen protokol)
Norice (VZV)	VZ-IVIg (Varitect®C, Varizig®*)	Postekspozicijska profilaksa (idealno v 96 urah; lahko do 10 dni po izpostavitvi) – nosečnice – osebe s hudo imunsko motnjo – novorojenčki mater, ki so zbolele za noricami ≤ 5 dni pred porodom ali ≤ 2 dni po porodu – nedonošenčki, izpostavljeni v neonatalnem obdobju, če matere niso prebolele noric ali če so rojeni z gestacijsko starostjo < 28 tednov ali telesno težo < 1000 g	IM*/IV	IV (Varitect®CP): 1 ml/kg (25 IE/kg) IM (Varizig®)*: 125 IE/10 kg telesne teže	bistveno zmanjša težo bolezni in tveganje za zaplete; ne prepreči okužbe ploda/ kongenitalnega varičela sindroma pri nosečnicah po izpostavitvi VZV
CMV	CMV-IVIg (Cytotect®CP)	Preprečevanje okužbe po presaditvi (le v kombinaciji s protivirusnimi zdravili)	IV	50–150 mg/kg na dan presaditve, nato ponoviti odmerek vsakih 2–3 tedne (vsaj 6 odmerkov)	Premalo dokazov; možna učinkovitost pri visokorizičnih CMV D+/ P– prejemnikih torakalnih organov

IM – intramuskularno, IV – intravensko, HBV – virus hepatitisa B, VZV – virus varičele zostra, CMV – citomegalovirus, IE – internacionalna enota; ¹skupaj s prvim odmerkom cepiva (aplikacija cepiva na drugo mesto), ² najpozneje 7. dan po vbođu z iglo oz. 14. dan po nezaščitenem spolnem odnosu; ³ v kombinaciji s protivirusnimi zdravili, ⁴ za vzdrževanje ravni protiteles nad 100 – 150 i.e./l pri HBV-DNA negativnih bolnikih in nad 500 i.e./l pri HBV-DNA pozitivnih bolnikih; * – dostopno v ZDA

(casirivimab/imdevimab, sotrovimab, regdanvimab, tixsagevimab/cilgavimab). Klinična uporaba je najuspešnejša v zgodnji fazi okužbe ali kot profilaksa pri bolnikih z visokim tveganjem za težek potek bolezni oz. pri tistih, kjer cepiva niso na voljo ali niso učinkovita.

Covid-19

Monoklonska protitelesa, usmerjena proti beljakovinski konici SARS-CoV-2, so bila v začetnih fazah pandemije indicirana za zgodnje zdravljenje blagih do zmernih okužb pri visokorizičnih bolnikih. Zgodnja uporaba zdravil, kot so kasirivimab/imdevimab, sotrovimab in regdanvimab, je zmanjšala tveganje hospitalizacije in smrti, medtem ko je bila njihova učinkovitost pri hospitaliziranih bolnikih omejena. Za profilakso pri imunsko oslabilih

bolnikih smo uporabljali kombinacijo protiteles tixagevimab/cilgavimab, ki je imela zaradi spremembe v Fc domeni daljši razpolovni čas, zato je pred okužbo ščitila do 12 mesecev po enem samem odmerku. Pojav različice omikron in njenih podrazličic je zaradi številnih mutacij v beljakovinski konici povzročil izrazit padec nevtralizacijske aktivnosti večine obstoječih mAbs. Posledično jih v smernicah ne priporočajo več za rutinsko zdravljenje ali profilakso; zamenjala so jih učinkovita protivirusna zdravila, kot sta nirmatrelvir/ritonavir in remdesivir (43).

Respiratorni sincicijski virus

V devetdesetih letih so pri otrocih, mlajših od 24 mesecev, z visokim tveganjem za težji potek okužbe z RSV uporabljali RSV-IVIg, ki pa so jih zaradi številnih sopojevov kmalu opustili. Leta 1998 je Ameriška agencija za zdravila (*Food and Drug Administration*, FDA) odobrila **palivizumab**, rekombinantno humanizirano IgG1 protitelo s petdesetkrat večjo učinkovitostjo kot RSV-IVIg (44). V Sloveniji se od leta 2000 uporablja za zaščito dojenčkov in majhnih otrok z visokim tveganjem za hudo okužbo z RSV, kot so nedonošenčki, otroci z bronhopulmonalno displazijo ali pomembno prirojeno srčno napako; aplicira se intramuskularno enkrat mesečno in je združljiv z drugimi cepljenji (45). Za odrasle, vključno z imunsko oslabljenimi bolniki, ni kliničnih dokazov niti odobrenih indikacij za profilaktično ali terapevtsko uporabo palivizumaba. Njegova uporaba v kombinaciji z ribavirinom pri odraslih bolnikih po PKMC temelji le na posameznih primerih in majhnih retrospektivnih serijah in ne na podatkih iz randomiziranih kontroliranih študij, zato ostaja eksperimentalna (46,47). Od leta 2022 je v Evropski uniji odobreno prvo dolgodelujoče mAb **nirsevimab** za preprečevanje RSV pri širši populaciji dojenčkov, ne glede na gestacijsko starost ali prisotnost dodatnih tveganj (48). V Sloveniji še ni na voljo. V ZDA pa je bil s strani FDA junija 2025 za isto indikacijo odobren tudi dolgodelujoči mAb **clesrovimab** (49).

Virus humane imunske pomanjkljivosti in virus ebola

Ibalizumab je humanizirano IgG4 mAb, ki se veže na domeno 2 CD4 receptorja na T-limfocitih in s tem prepreči konformacijske spremembe, potrebne za vstop HIV-1 v celico. V Evropski uniji ga je EMA leta 2019 odobrila za zdravljenje odpornih različic virusa HIV-1, kjer so izčrpane druge možnosti antiretrovirusne terapije (49). Pri zdravljenju ebola se uporabljajo protitelesa **mAb114 (ansuvimab)** in **REGN-EB3** (koktejl treh protiteles: **atoltivimab**, **maftivimab**, **odesivimab**), ki sta v študiji PALM v DR Kongo zmanjšala smrtnost na približno 33 do 35 % v primerjavi s 50 % v kontrolni skupini. Obe zdravili sta odobreni s strani FDA in ju Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) priporoča tudi za novorojenčke, rojene okuženim materam (50).

IZZIVI IN MOŽNI ZAPLETI PRI ZDRAVLJENJU VIRUSNIH OKUŽB Z IMUNOGLOBULINI IN MONOKLONSKIMI PROTITELESI

Pri zdravljenju virusnih okužb z mAb in imunoglobulini se soočamo z več omejitvami. Pripravki so najbolj učinkoviti ob zgodnji uporabi ali kot preventivni ukrep, medtem ko je pri napredovani okužbi njihov klinični učinek omejen. Pri imunoglobulinih so glavni izzivi odvisnost od velikega števila darovalcev, serijska variabilnost titra protiteles in zagotavljanje minimalnega tveganja prenosa okužb, medtem ko so mAb za proizvodnjo zahtevnejša in dražja. Dodaten logistični izziv predstavlja tudi omejena dobavljivost imunoglobulinov, zlasti med izbruhi in pandemijami (8).

Stranski učinki poliklonskih imunoglobulinov so pogosti, a večinoma blagi, kot so glavobol, vročina in utrujenost. Resni zapleti, ki vključujejo ledvično okvaro, trombotične dogodke, aseptični meningitis, hemolitično anemijo in s transfuzijo povezano akutno poškodbo pljuč

(ang. *Transfusion-Related Acute Lung Injury*, TRALI), se pojavijo redkeje. Tveganje je odvisno od priprave in posameznega bolnika, zato se priporočajo počasna infuzija, eventualno predzdravljenje z antihistaminiki, glukokortikoidi in antipiretiki, in po potrebi prehod na subkutano aplikacijo. Monoklonska protitelesa imajo običajno boljši varnostni profil, vendar lahko povzročijo infuzijske reakcije, preobčutljivost, sproščanje citokinov in imunogenost, zlasti če niso popolnoma humanizirana (51).

Ob pasivnem prenosu protiteles se lahko pojavi **s protitelesi spodbujen pojav** (angl. *antibody-dependent enhancement*, ADE), pri katerem protitelesa z nezadostno afiniteto ali koncentracijo ne morejo nevtralizirati virusa, lahko pa olajšajo vstop virusno-protitelesnega kompleksa v celice z receptorji FcγR, kot so monociti, dendritične celice ali makrofagi. To vodi do povečane virusne replikacije, pojačane imunske aktivacije in hujšega poteka bolezni. Pri razvoju in uporabi imunoglobulinov ter mAb je nujna skrbna izbira visoko specifičnih in nevtralizirajočih protiteles ter natančno spremljanje varnosti v kliničnih študijah (8). Klinično je tveganje za ADE pri zdravljenju z imunoglobulini ali mAb največje pri virusu denge, pri drugih virusih pa je bodisi teoretično bodisi omejeno na eksperimentalne pogoje. Klinično relevantnih primerov pri zdravljenju z odobrenimi mAb proti SARS CoV-2 ni bilo potrjenih (52).

Hiperimuni globulini se pri PEP pogosto **kombinirajo z neživimi cepivi**. Namen HIG je preprečiti širjenje virusa, dokler se pri gostitelju ne razvije učinkovit imunski odziv, zato so najbolj učinkoviti, če se jih uporabi zgodaj po izpostavitvi v obdobju nizkega virusnega bremena. Kadar se mrtvo cepivo in HIG dajeta istočasno, morata biti aplicirana na različnih mestih. Pri **cepljenju z živimi cepivi** je potrebna previdnost, saj lahko pasivna protitelesa nevtralizirajo virusne antigene, še preden pride do razvoja aktivne imunosti. Cepljenje z živimi cepivi je zato treba odložiti vsaj za 3 do 6 mesecev. Pri mAb je učinek na živa cepiva zaradi ožjega spektra delovanja manj izrazit (8).

ZAKLJUČEK

Imunoglobulini in mAb imajo ključno vlogo pri zaščiti bolnikov, ki ne zmorejo razviti zadostnega imunskega odziva. Poliklonski pripravki zagotavljajo hitro in široko zaščito pred številnimi virusi, mAb pa omogočajo natančno ciljanje posameznih virusnih tarč ter učinkovito preprečevanje hudih potekov bolezni. Kljub izzivom, kot so dostopnost, stroški in občutljivost na virusne mutacije, ostajata obe vrsti zdravljenja nepogrešljiv del sodobne oskrbe imunsko oslabilih bolnikov in bosta verjetno tudi v prihodnje pomembno dopolnjevali cepljenje ter varovali najranljivejše skupine. Prednost monoklonskih protiteles je predvsem možnost hitre množične proizvodnje, kar omogoča hiter odziv v epidemijah, kjer je čas ključnega pomena.

Literatura

1. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28(4): 737–64.
2. Monoclonal antibodies: their place in applied medicine and their role in the newest infectious disease – history, present, and future. Literature review. *PHARMACIA*. 2025; 72: 1–18.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology: functions and disorders of the immune system. Fifth Edition. St. Louis: Elsevier; 2016.
4. Perricone C, Triggianese P, Bursi R, Cafaro G, Bartoloni E, Chimenti MS, et al. Intravenous Immunoglobulins at the Crossroad of Autoimmunity and Viral Infections. *Microorganisms* 2021; 9(1): 121.
5. Wilson BE, Freeman CM. Immunoglobulin therapy for immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2024; 45(5): 364–70.
6. Pati I, Cruciani M, Candura F, Massari MS, Piccinini V, Masiello F, et al. Hyperimmune Globulins for the Management of Infectious Diseases. *Viruses* 2023; 15(7): 1543.
7. Atanasov PY, Moneva-Sakelarieva MG, Kobakova YA, Ivanova SA, Becheva MV, Kirkova-Bogdanova AG, et al. Monoclonal antibodies: their place in applied medicine and their role in the newest infectious disease – history, present, and future. Literature review. *Pharmacia* 2025; 72: 1–18.
8. Struble EB, Rawson JMO, Stantchev T, Scott D, Shapiro MA. Uses and Challenges of Antiviral Polyclonal and Monoclonal Antibody Therapies. *Pharmaceutics* 2023; 15(5): 1538.

9. Raglow Z, Lauring AS. Virus evolution in prolonged infections of immunocompromised individuals. *Clin Chem*. 2025; 71(1): 109–18.
10. Hill JA, Pergam SA, Halasa NB, Kumar D, Baden LR, Boeckh MJ. A Network for Advancing Prevention and Treatment of Infections Among Immunocompromised Individuals. *JAMA Netw Open* 2025; 8(8): e2528383.
11. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2025 Dec 5]; Dosegljivo na: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00033/full>
12. See KC. Vaccination for the Prevention of Infection among Immunocompromised Patients: A Concise Review of Recent Systematic Reviews. *Vaccines* 2022; 10(5): 800.
13. Heldman MR, Aagaard KM, Hill JA. Assessing and restoring adaptive immunity to HSV, VZV, and HHV-6 in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2022; 28(10): 1345–50.
14. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(4): CD006501.
15. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021 Jan 1; 32(1): 23–33.
16. Raju NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol* 2022; 9(2): e143–61.
17. Raju N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J* 2023; 13(1): 116.
18. European Medical Agency (EMA). Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). [internet]. 2021. [citirano 2025 Dec 1]. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-scientific-guideline>
19. Jolles S, Michallet M, Agostini C, Albert MH, Edgar D, Ria R, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol* 2021; 106(4): 439–49.
20. Vitek MG. Ošpice - algoritem ukrepanja. NIJZ. [internet]. 2021. [citirano 2025 Dec 1]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2025/03/Ospice_algoritem-ukrepanja_06_05_2025.pdf
21. Montroy J, Yan C, Khan F, Forbes N, Krishnan R, Tunis M, et al. Post-exposure prophylaxis for the prevention of measles: A systematic review. *Vaccine* 2025 Feb 15;47:126706.
22. Landry ML. Parvovirus B19. *Microbiol Spectr* 2016; 4(3).
23. Gröning R, Walde J, Ahlm C, Forsell MNE, Normark J, Rasmuson J. Intravenous immunoglobulin therapy for COVID-19 in immunocompromised patients: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2024; 144: 107046.
24. Billi B, Cholley P, Grobost V, Clément M, Rieu V, Le Guenno G, et al. Intravenous immunoglobulins for the treatment of prolonged COVID-19 in immunocompromised patients: a brief report. *Front Immunol* 2024; 15: 1399180.
25. Moughames E, Sakayan S, Prichett L, Runken MC, Borst D, Tversky J, et al. Outcomes of intravenous immunoglobulin treatment of immunocompromised patients with viral respiratory infections. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2025; 134(1): 85–90.e1.
26. Wagner JN, Leibetseder A, Troeschler A, Panholzer J, von Oertzen TJ. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins for the treatment of viral encephalitis: a systematic literature review. *J Neurol* 2022; 269(2): 712–24.
27. Hodson EM, Jones CA, Strippoli GFM, Webster AC, Craig JC. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005129.
28. Sanders SL, Agwan S, Hassan M, Bont LJ, Venekamp RP. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 10(10): CD009417.
29. European Medical Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMiG) rev 2. [Internet]. 2021. [cited 2025 Dec 7]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-subcutaneous-or-intramuscular-administration-sciG-imig-revision-2_en.pdf
30. Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med*. 2004; 350(5): 476–81.
31. Kimber C, Valk SJ, Chai KL, Piechotta V, Iannizzi C, Monsef I, et al. Hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 1(1): CD015167.
32. Poland GA, Jacobson RM. Clinical practice: prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med*. 2004; 351(27): 2832–8.
33. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021; 70(4): 1–187.
34. Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Preprečevanje stekline pri ljudeh (nacionalne smernice). [Internet]. 2017. [cited 2025 Dec 7]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2017/05/Algoritem_Preprecevanje-stekline-pri-ljudeh_v11.pdf
35. Haradhanalli RS, Fotedar N, Kumari N, Narayana DHA. Safety and clinical efficacy of human rabies immunoglobulin in post exposure prophylaxis for category III animal exposures. *Hum Vaccines Immunother* 2022;18(5): 2081024.
36. Varitect. Summary of Product Characteristics. [Internet]. [cited 2025 Dec 7]. Dosegljivo na: https://assets.hpra.ie/products/Human/19185/LicenseSPC_PA0592-003-001_30012008022923.pdf
37. Updated Recommendations for Use of VarizIG — United States. [Internet]. 2013. [cited 2025 Dec 7]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6228a4.htm>
38. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33(9): e13512.
39. Ljungman P, Alain S, Chemaly RF, Einsele H, Galaverna F, Hirsch HH, et al. Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia for the management of cytomegalovirus in patients after allogeneic haematopoietic cell transplantation and other T-cell-engaging therapies. *Lancet Infect Dis* 2025; 25(8): e451–62.

-
40. Stewart AG, Kotton CN. What's New: Updates on Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2024; 108(4): 884–97.
 41. Rea F, Potena L, Yonan N, Wagner F, Calabrese F. Cytomegalovirus Hyper Immunoglobulin for CMV Prophylaxis in Thoracic Transplantation. *Transplantation* 2016; 100 Suppl 3(Suppl 3): S19-26.
 42. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(6): e177–88.
 43. Moirangthem R, Bar-On Y. Passive Immunization in the Prevention and Treatment of Viral Infections. *Eur J Immunol* 2025; 55(5): e202451606.
 44. Wu H, Pfarr DS, Losonsky GA, Kiener PA. Immunoprophylaxis of RSV infection: advancing from RSV-IGIV to palivizumab and motavizumab. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 317: 103–23.
 45. Uradni list RS. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2025. [Internet]. 2025. [cited 2025 Dec 8]. Dosegljivo na: https://nizj.si/wp-content/uploads/2025/03/Uradni-list-RS-Program-2025_rotated.pdf
 46. Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011 ;117(10): 2755–63.
 47. Wildenbeest JG, Lowe DM, Standing JF, Butler CC. Respiratory syncytial virus infections in adults: a narrative review. *Lancet Respir Med* 2024 Oct; 12(10): 822–36.
 48. European Medicines Agency (EMA). Beyfortus. [Internet]. 2022. [cited 2025 Dec 8]. Dosegljivo na : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
 49. Blair HA. Ibalizumab: A Review in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *Drugs* 2020 Feb; 80(2): 189–96.
 50. Rojek A, Fieggen J, Apiyo P, Caluwaerts S, Fowler RA, Kaleebu P, et al. Ebola disease: bridging scientific discoveries and clinical application. *Lancet Infect Dis* 2025 Mar; 25(3): e165–76.
 51. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol* 2018; 9: 1299.
 52. Morvan C, Nekoua MP, Debuysschere C, Alidjinou EK, Hober D. Enhancement of viral infection by antibodies and consequences. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. 2025; e0024025.

ZDRAVLJENJE VIRUSNIH OKUŽB S SPECIFIČNIMI T CELICAMI – IZKUŠNJE IN IZZIVI

MANAGEMENT OF VIRUS INFECTIONS WITH VIRUS-SPECIFIC T LYMPHOCYTES – OUR EXPERIENCE AND CHALLENGES

Matjaž Sever¹, Simona Ivančan², Primož Požnel³

¹ Klinični oddelek za hematologijo, Klinika za interno medicino, UKC Ljubljana

² Klinični oddelek za hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

³ Zavod RS za transfuzijsko medicino, Ljubljana

POVZETEK

Virusne reaktivacije po presaditvah krvotvornih matičnih celic ali čvrstih organov so pomemben vzrok obolevnosti pri bolnikih z imunsko oslabelelostjo, najpogosteje zaradi CMV, EBV, adenovirusa, BKV in HHV-6. Standardna protivirusna zdravila pogosto ne zadostujejo, njihovo učinkovitost pa dodatno omejuje limfopenija, toksičnost in razvoj odpornosti. Zato se uveljavlja uporaba virusno specifičnih limfocitov T (VSL), ki omogočajo ciljan imunski nadzor pri bolnikih brez lastne T celične imunosti. VSL so učinkoviti pri okužbah s CMV, EBV, adenovirusi, BKV ter pri izbranih primerih SARS-CoV-2, obetavni pa so tudi prvi poskusi zdravljenja PML. Napredna molekularna diagnostika, predvsem kvantitativni PCR, omogoča zgodnje odkrivanje viremij in spremljanje imunskega okrevanja, kar je ključno za pravočasno uvedbo terapije. Mednarodne smernice priporočajo VSL pri klinično pomembnih reaktivacijah, neodzivnosti na zdravljenje, pri PTLD ter pri BK virusni nefropatiji. Priprava VSL poteka z aferezo PBMC darovalca, stimulacijo s specifičnimi peptidi in izolacijo IFN- γ pozitivnih T celic, pri čemer so zahteve HLA skladnosti nižje kot pri transplantaciji. Zaradi zmanjšane aloreaktivnosti je tveganje za GVHD majhno. V nekaterih centrih že delujejo banke vnaprej pripravljenih VSL, ki skrajšajo čas do zdravljenja. Na lastnih primerih predstavimo izkušnje in izzive tovrstnega zdravljenja.

Ključne besede: presaditev krvotvornih organov, presaditev čvrstih organov, virusna reaktivacija, virusno specifični limfociti T

ABSTRACT

Viral reactivations after hematopoietic stem cell transplantation or solid organ transplantation are an important cause of morbidity in immunocompromised patients, most commonly due to CMV, EBV, adenovirus, BKV, and HHV6. Standard antiviral drugs are often insufficient, and their effectiveness is further limited by lymphopenia, toxicity, and the development of resistance. Consequently, the use of virus-specific T lymphocytes (VSTs) is becoming established, as they provide targeted immune control in patients unable to reconstitute their own T cell immunity. VSTs are effective in infections with CMV, EBV, adenoviruses, BKV, and in selected cases of SARS-CoV2, and early attempts to treat PML have also shown promise. Advanced molecular diagnostics, particularly quantitative PCR, enable early detection of viremia and monitoring of immune recovery, which is crucial for timely initiation of therapy. International guidelines recommend VSTs for clinically significant reactivations, refractory infections, PTLD, and BK virus nephropathy. VST preparation involves

donor PBMC apheresis, stimulation with specific peptides, and isolation of IFN γ -positive T cells, with lower HLA matching requirements than for transplantation. Due to reduced alloreactivity, the risk of GVHD is low. Some centers have already established banks of pre-prepared VSTs, shortening the time to treatment. We present our own cases to illustrate the experiences and challenges of this therapeutic approach.

Keywords: hematopoietic stem cell transplant, solid organ transplant, virus reactivation, virus-specific T lymphocytes

1. UVOD

Virusne reaktivacije po presaditvah krvotvornih matičnih celic (PKMC) ali čvrstih organov (PČO) ostajajo eden ključnih vzrokov za obolevnost in umrljivost pri osebah z imunskimi motnjami (IM). Najpogosteje pride do reaktivacije z virusom citomegalije (CMV), virusom Epstein Barr (EBV), adenovirusom, virusom Brain-Kidney (BKV) in humanim virusom herpesa tipa 6 (HHV-6), zlasti v obdobju nepopolne imunske rekonstitucije, ko je bolnik še imunsko oslabil (1), (2). Standardna protivirusna zdravila, kot so ganciklovir, foscarnet in cidofovir, pri 40 do 60 % ne dosežejo zadostnega kliničnega odziva. Pri bolnikih z izrazito limfopenijo njihovo delovanje dodatno omejuje toksičnost zdravil ter pojav virusne odpornosti (3).

Virusno specifični limfociti T (VSL) predstavljajo sodoben in ciljan pristop za ponovno vzpostavitev imunskega nadzora nad virusi pri bolnikih, ki ne morejo vzpostaviti lastne Tcelične imunosti. Uporaba VSL je danes uveljavljena pri CMV, EBV, adenovirusnih in BK virusnih okužbah ter pri izbranih primerih okužb s SARS-CoV-2, kjer je imunska obnovitev kritična za klinični izid (4), (5), (6).

2. SODOBNA DIAGNOSTIKA IN OBRAVNAVA VIRUSNIH OKUŽB

2.1 Diagnostični postopki

Napredek molekularne diagnostike, predvsem kvantitativne verižne reakcije s polimerazo (PCR), omogoča zgodnje zaznavanje virusnega bremena ter natančnejšo oceno tveganja (1). Zato pri PKMC opravljamo celotno virološko in imunološko spremljanje bolnikov. To vključuje redno tedensko ali dvakrat tedensko spremljanje viremij s kvantitativnim PCR (CMV, EBV, AdV, BKV), sočasno s tedenskim in kasneje mesečnim spremljanjem limfocitnih subpopulacij (CD4, CD8, celic NK) ter v zadnjih petih letih tudi z določanjem HLA skladnih potencialnih darovalcev virusno specifičnih limfocitov T (VSL).

2.2 Zdravljenje z virusno specifičnimi limfociti T

Po priporočilih sodobnih mednarodnih smernic (EBMT 2023, ASTCT 2024) pričnemo zdravljenje z VSL pri klinično pomembni reaktivaciji CMV, z neustreznim odzivom na zdravljenje, pri reaktivaciji EBV z razvojem popresaditvene limfoproliferativne motnje (PTLD), pri adenovirusnih okužbah ob hudi IM s sočasno ledvično ali jetrno okvaro, ter pri BKvirusni nefropatiji po presaditvi ledvice ali po alogenski PKMC. Uporaba je smiselna tudi pri bolnikih s covid-19, kadar imajo globoko limfopenijo in nezadosten humoralni odziv (4) (5).

V zadnjih letih poskušajo z VSL zdraviti tudi progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), hudo demielinizirajočo bolezen, ki jo povzroča virus JC in je posledica hude okvare celične imunosti. Prvi rezultati so obetavni (7).

3. VIRUSNO SPECIFIČNI T LIMFOCITI: MEHANIZEM, PRIPRAVA IN UPORABA

3.1 Mehanizem delovanja

Virusno specifični limfociti (VSL) prepoznajo virusne peptide, vezane na HLA molekule na površini okuženih celic, kar sproži citotoksični odziv, ki je natančno usmerjen v uničenje okuženih tarčnih celic (2). Na ta način neposredno zmanjšajo virusno breme in hkrati ponovno vzpostavijo učinkovit imunski nadzor. Terapija ima več ključnih prednosti: cilja izključno okužene celice, vzpostavi trajen imunski spomin, ne povzroča toksičnosti kot protivirusna zdravila ter ohranja klinično učinkovitost tudi v primeru virusne odpornosti.

3.2 Priprava virusno specifičnih limfocitov

Priprava VSL na Zavodu za transfuzijsko medicino poteka v več zaporednih, standardiziranih korakih. Najprej z afereznim postopkom odvzamemo periferne mononuklearne celice (PBMC) darovalca. Sledi stimulacija celic *in vitro* v zaprtem sistemu s peptidnimi antigeni virusov (CMV, EBV, AdV, BKV, SARS-CoV-2). Darovalec mora biti prebolevnik virusne okužbe, proti kateri pripravljamo VSL. Prebolevnost dokazujemo z dokazovanjem specifičnih IgG v krvi darovalca.

Darovalec je lahko isti kot za krvotvorne matične celice, polskladen (haplo) sorodnik ali delno skladna oseba iz registra (t.i. third party). Zagotoviti je potrebno skladnost v vsaj dveh alelih HLA (8). To pomeni, da so zahteve skladnosti bistveno nižje kot pri transplantaciji KMC.

Periferne mononuklearne celice darovalca v posebnem aparatu (Prodigy, metoda CCS) izpostavimo virusnim peptidom. Spominske celice T sprostijo IFN- γ , ki ga ujamemo na površini celic s protitelesi. Metoda zato izolira samo IFN- γ pozitivne T limfocite, ki predstavljajo virusno specifično frakcijo. Sledi preverjanje efektorskih celičnih subpopulacij (IFN- γ +, IFN- γ - celice T), sterilnosti in viabilnosti, preden so celice pripravljene za klinično aplikacijo bolniku [4,6]. Ker s postopkom pomembno znižamo aloreaktivne celice T, je tudi v primeru večje neskladnosti v HLA tveganje za GVHD majhno (9).

V razvitih državah so v velikih centrih ponekod že vzpostavili banke zamrznjenih vnaprej pripravljenih virusno specifičnih limfocitov T z namenom bistveno skrajšati čas do zagotovitve celičnega pripravka za zdravljenje (<https://www.allocell.org/service/t-cell-donor-registry/>).

4. KLINIČNI PRIMERI

4.1 Primer 1: Zdravljenje mladoletne bolnice z AML po alogenski PKMC

Bolnica, stara 17 let, je bila zdravljena zaradi akutne mieloične levkemije z visokim tveganjem in kompleksnimi citogenetskimi spremembami. Po indukcijskem zdravljenju z ugodnim odzivom smo opravili alogensko PKMC HLA skladnega nesorodnega darovalca. Kondicioniranje je potekalo po intenzivni shemi z busulfanom, ciklofosfamidom in melfalanom, *in vivo* T celično deplekcijo smo opravili z alemtuzumabom.

V zgodnjem obdobju po PKMC je bolnica razvila težko respiratorno insuficienco z difuznimi pljučnimi infiltrati. Kmalu po vgnežditvi nevtrofilcev se je klinično stanje dodatno zapletlo s svežo okužbo s SARS-CoV-2, ki je vodila v akuti respiratorni distress sindrom in nadaljevanje zdravljenja v enoti intenzivnega zdravljenja (EIZ). Sočasno smo ugotavljali reaktivacijo

s CMV, adenovirusom in virusom BK, kar je ob izraziti limfopeniji povzročilo izrazito naglo klinično poslabšanje.

Bolnica je bila zdravljena z remdesivirjem, ganciklovirjem, intravenskimi imunoglobulini, prejela več linij zdravljenja, vključno z mezenhimijskimi stromalnimi celicami ter dva odmerka virusno specifičnih limfocitov (anti-SARS-CoV-2 in kasneje kombinacijo anti-CMV/anti-AdV) (10), (11), (12), (13). Aplikacija VSL je potekala brez težav, vendar je bolnica zaradi oportunističnih okužb, hude endotelne okvare in sindroma kapilarnega prepuščanja umrla 19 dni po zadnjem zdravljenju z VSL.

4.2 Primer 2: Zdravljenje bolnika z Wiscott Aldrich sindromu podobno imunsko pomanjkljivostjo (WAS like)

Bolnik, star 26 let, z »WAS-like« obliko kombinirane imunske pomanjkljivosti je imel že pred pojavom z EBV povezanega PTLD izrazito okvaro T in B celične limfocitne funkcije s ponavljajočimi se in težje potekajočimi okužbami. V tednih pred kliničnim poslabšanjem je virusno breme EBV hitro naraščalo: iz nizkih vrednosti je prešlo v visokorizično območje, sočasno s postopnim napredovanjem generalizirane limfadenopatije, hepatosplenomegalije in sistemskih znakov (vročina, utrujenost, izguba telesne teže). Ob tem je bila prisotna globoka limfopenija, ki je onemogočala vzpostavitev učinkovite eliminacije EBV. Kljub zgodnji uvedbi rituksimaba, podpornega zdravljenja in protivirusnih zdravil je bolezen napredovala v sliko EBV povezane PTLD. Ker je bil bolnik glede na temeljni imunski status zelo tvegan za hiter potek bolezni, smo pričeli zdravljenje z EBV specifičnimi VSL. Po aplikaciji je virusno breme začelo hitro upadati, klinični simptomi in znaki limfoproliferacije so se zmanjšali, bezgavke so se postopoma zmanjšale, sistemske težave pa so izzvenele. Laboratorijski parametri, vključno z LDH, vnetnimi markerji in jetrnimi testi so se normalizirali. Klinično okrevanje je bilo stabilno in brez zapletov prvih 120 dni, nato pa je prišlo do ponovne reaktivacije EBV in PTLD ter do multiorganske okvare, ki je tudi pri tem bolniku vodila do smrtnega izida bolezni.

Izid prvega zdravljenja z EBV specifičnimi VSL je povsem skladen z mednarodnimi izkušnjami, ki potrjujejo 70 do 90 % klinično učinkovitost EBV-VSL pri zdravljenju PTLD, še posebej pri bolnikih z izrazito moteno T celično imunostjo, kjer je odziv na monoklonska protitelesa pogosto omejen (14). Naj poudarimo, da je bil to prvi bolnik v državi, ki je bil zdravljen z VSL v letih 2020 in 2021, ko je bil tudi čas do izdelave VSL daljši in posledično kasneje pričeto zdravljenje.

4.3 Primer 3: BK virusna nefropatija po presaditvi ledvice

Bolnik, star 10 let, je po presaditvi ledvice prejemal standardno imunosupresivno zdravljenje s takrolimusom in mikofenolat mofetilom. V zgodnjem obdobju po presaditvi je imel stabilno delovanje presadka, nato pa se je začelo pojavljati postopno zviševanje kreatinina s sočasnim naraščanjem BK virusnega bremena v plazmi in urinu, kar je ustrezalo BK virusni nefropatiji.

Znižanje imunosupresije, prilagoditev protokola in podporna terapija niso privedli do izboljšanja. Virusno breme je doseglo visoke vrednosti, spremljale pa so ga začetne histološke spremembe, značilne za BK nefropatijo. Zaradi napredovanja bolezni in nevarnosti izgube presadka smo se odločili za zdravljenje z BK specifičnimi limfociti. Po aplikaciji BK-VSL je virusno breme začelo postopno, vendar izrazito padati, krivulja kreatinina pa se je stabilizirala. V naslednjih tednih se je urinski BK PCR znižal za več logaritmov, funkcija presadka pa je ostala ohranjena. Bolnik ni imel neželenih učinkov po infuziji in je zdravljenje dobro

prenašal. Kasneje, po 8 tednih po prvi infuziji BK specifičnih VSL, smo ponovno ugotavljali porast kopij BK virusa in dvig serumske vrednosti kreatinina, zato smo se odločili za ponovno zdravljenje z BK specifičnimi VSL; vrednosti kreatinina so ostale enake, virusno breme je zaenkrat ostalo nespremenjeno.

Potek zdravljenja pri tem bolniku sovпада z mednarodnimi poročili, ki navajajo 50 do 70 % uspešnost BK-VSL pri bolnikih z dokazano BK nefropatijo, zlasti v primerih, ko so možnosti zmanjšanja imunosupresivnega zdravljenja omejene, tveganje za izgubo presadka pa veliko (6).

4.4 Primer 4: Hud hemoragični BK cistitis

Pri 26 letni bolnici smo ugotovili sekundarno AML z MDS sorodnimi citogenetskimi preureditvami kromosoma 9; t(9;11) s fuzijskim genom KMT2A/MLLT3. Zaradi predhodne izpostavljenosti visokim odmerkom antraciklinov je prejela indukcijsko zdravljenje po shemi FLAG, dva kroga. Nato je bila opravljena skladna nesorodna alogenska PKMC. Ob odpustu se je razvila hematurija ob BK cistitisu, ki je po enem mesecu izzvenela. Pol leta po presaditvi se je v krvni sliki pojavila pancitopenija, opravljena je bila punkcija kostnega mozga, ki je pokazala relaps AML. Predstavljene so ji bile možnosti zdravljenja, v dogovoru z nami se je odločila za azacitidin ob dodatku DLI. Ob tem je prišlo do blagega GVHD kože, ki je po lokalni glukokortikoidni terapiji izzvenel. Zdravljenje se je zapletlo z *Escherichia coli* sepsa, septično kardiomiopatijo, angioinvazivno aspergilozo in hematurijo ob kroničnem BK cistitisu. Ker se pristop zdravljenja ponovitve AML z AZA+DLI ni obnesel, je prejela kemo-terapijo po shemi CLARA in nadaljevala s kondicioniranjem po shemi TBF/ATG. Sledila je haploidentična PKMC z običajnim potekom vsaditve in vzpostavitev hemopoeze šestnajst dni po presaditvi. V obdobju po presaditvi smo opažali predvsem zaplete v smislu hudega hemoragičnega BK cistitisa z bolečinami, sinkopami, s potrebo po številnih transfuzijah. Ker se stanje kljub vzpostavljeni funkciji kostnega mozga ni izboljševalo, smo pričeli s terapijo s cidofovirjem, ob katerem pa je prišlo do poslabšanja ledvične funkcije. Kot drugi red terapije je prejela BK specifične T limfocite darovalca, ki so bili uspešni. Postopno se je klinično stanje izboljšalo, potreba po transfuzijah se je pomembno zmanjšala in bolnico smo lahko odpustili v domačo oskrbo.

5. ZAKLJUČEK

Virusno specifični limfociti predstavljajo pomembno terapevtsko možnost pri bolnikih, pri katerih standardna protivirusna zdravila niso učinkovita. Menimo, da primeri iz naše klinične prakse potrjujejo njihovo vlogo pri različnih virusnih povzročiteljih, zlasti pri EBV povezanih limfoproliferacijah in BK virusni nefropatiji (14), (15). Učinkovitost tovrstnega zdravljenja pa je (žal) omejena pri izjemno kompleksnih stanjih, kot so sočasne okužbe z več različnimi virusnimi povzročitelji, huda imunska oslabelost gostitelja, prizadetost endotela in respiratorna odpoved po presaditvi (16),(17).

Izid in uspešnost zdravljenja z VSL sta tesno povezana s pravočasno uvedbo, razpoložljivostjo ustreznega darovalca in hitrostjo laboratorijske priprave. Kljub dobri učinkovitosti tovrstnega zdravljenja pa je pri najtežjih bolnikih po PKCM izid zdravljenja odvisen od temeljne bolezni in vseh spremljajočih težav in zapletov, ne le od protivirusnega zdravljenja.

Literatura

1. Doubrovina E, Ofiaz-Sozmen B, Prockop S, et al. Adoptive immunotherapy with virus-specific T cells. *Blood*. 2016; 127: 2476–90.
2. Houghtelin A, Bollard CM. Virus-specific T cells in immunocompromised patients. *Immunol Cell Biol*. 2017; 95: 364–374.
3. Ljungman P, et al. Management of CMV in HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55: 2071–2079.

-
4. Papadopoulou A, et al. Multivirus-specific T cells for resistant infections after transplantation. *Sci Transl Med*. 2014; 6: 242–83.
 5. Prockop S, et al. Virus-specific T-cell therapy for CMV and AdV. *Semin Hematol*. 2023; 60: 58–67.
 6. Lee YH et al. BK virus-specific T-cell therapy after kidney transplantation. *Transplantation*. 2022; 106: 237–245.
 7. Muftuoglu M, et al. Allogeneic BK Virus-Specific T Cells for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N. Engl J Med*. 2018; 15: 1443–1451.
 8. Neller MA, et al. Compassionate access to virus-specific T cells for adoptive immunotherapy over 15 years. *Nat Commun*. 2024;15: 10339.
 9. Simmons ZH, et al. Effects of Virus-Specific T-Cell Therapy: An Integrative Review. *J Adv Pract Oncol*. 2019; 2: 120–131.
 10. Hill JA et al. COVID-19 in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2022; 75: 165–174.
 11. Qasim W, et al. Third-party virus-specific T cells for severe viral infections. *Lancet*. 2017; 390: 2732–2745.
 12. Gerdemann U, et al. Rapidly generated multivirus-specific T cells for adoptive immunotherapy. *Mol Ther*. 2012; 20: 1622–1632.
 13. Allen U, et al. Adenovirus infections in transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2021; 25: e14030.
 14. Heslop HE, et al., Long-term outcomes of EBV-specific T-cell therapy. *Blood*. 2010; 115: 925–935.
 15. Neofytos D, et al. Epidemiology and outcomes of BK virus in HSCT recipients. *Clin Infect Dis*. 2019; 68: 613–620.
 16. Cantoni N, et al. Evidence for adoptive T-cell therapy in viral infections post-HSCT. *Front Immunol*. 2020; 11: 681.
 17. La Rosa AM, et al. Clinical impact of viral infections after HSCT. *J Infect Dis*. 2001; 183: 1605–1613.