

טיפול לתוך הווריד באימונוגלובולינים במינון גבוה למניעת נפרופתיה על ידי נגיף BK בילדים מושתלי כליה

תקציר

הקדמה: נפרופתיה על ידי נגיף ה-BK (BK virus nephropathy- BKVN) מאובחנת ב-5%-16% מכלל הילדים מושתלי כליה, ומקדימות לה הפרשת הנגיף בשתן (BK-viruria) ובדם (BK-viremia). אף על פי ש-BKVN עלולה לגרום לנזק בלתי הפיך לכליה המושתלת, חסרות הנחיות מבוססות ראיות למניעת המחלה בחולים עם BK viruria/viremia.

מטרות: בעבודה רטרוספקטיבית זו נבדקו הבטיחות והיעילות של טיפול לתוך הווריד באימונוגלובולינים במינון גבוה (high dose intravenous immunoglobulins-HD-IVIG) במניעת BK viruria/viremia.

שיטות: כל הילדים מושתלי הכליה במעקבנו נבדקו תקופתית לנוכחות נגיף ה-BK בדם ובשתן, בשיטת polymerase chain reaction (PCR). חולים עם BK-viruria עד 10^7 עותקים/מ"ל, ו/או BK-viremia עד 10^3 עותקים/מ"ל וללא עדות קלינית לנפרופתיה פעילה, טופלו בהפחתה של 50% במינון טיפול נוגד דחייה ב-MMF (mycophenolate mofetil). בהיעדר שיפור בעומס הנגיפי חודשיים מהפחתת מינון MMF, ניתן טיפול ב-HD-IVIG במינון 2 ג'ק"ג משקל גוף.

תוצאות: נכללו 62 חולים במהלך 6 שנות מעקב. 31 מתוכם (50%) הדגימו BK-viruria/viremia. שלושה-עשר מהם (42%) סבלו מעומס נגיפי גבוה שלא פחת עם הפחתת מינון MMF, וטופלו ב-HD-IVIG. 12 מתוך 13 מטופלי HD-IVIG (92%) הציגו ירידה ניכרת בעומס הנגיפי עד כדי היעלמות הנגיף תוך שישה חודשים מסיום הטיפול. בחולה אחת מן ה-13 (8%) נצפתה החמרה בעומס הנגיפי על אף הטיפול ב-HD-IVIG. בכל 13 החולים לא נצפו השפעות לוואי משמעותיות למתן HD-IVIG פרט לכאבי ראש חולפים, ואיש מהם לא פיתח BKVN לאורך שנות המעקב.

מסקנות: טיפול מניעתי ב-HD-IVIG בילדים מושתלי כליה עם BK-viruria/viremia שאינה מגיבה להפחתת מינון ב-MMF, הוא בטוח ויעיל במניעת התפתחות BKVN. דרושים מחקרים נוספים לביסוס המסקנות ממחקר זה.

שירלי פולק¹
 ישראל איזנשטיין¹
 רוזאן מוקטרן²
 דניאלה מגן¹
¹המכון לנפרולוגיה ילדים, בית חולים רות לילדים, הקריה הרפואית רמב"ם, הטכניון, מכון טכנולוגי לישראל, חיפה
²היחידה לנפרולוגיה ילדים, מרכז רפואי העמק, עפולה

מילות מפתח: השתלת כליה בילדים; נגיף הפוליומה; נגיף ה-BK; נפרופתיה על ידי נגיף ה-BK; טיפול לתוך הווריד באימונוגלובולינים במינון גבוה.

Keywords: Pediatric kidney transplantation; Polyomavirus; BK virus; BK virus nephropathy - BKVN; High dose intravenous immunoglobulin - HD-IVIG.

הקדמה

נגיף ה-BK (BKV) שייך לקבוצת נגיפי הפוליומה שהם חסרי מעטפת, מכילי סליל כפול של דנ"א, וגורמי מחלה במדוכאי חיסון. נגיף ה-BK בודד לראשונה בשנת 1971 משתן של מושתל כליה, ושמו נגזר מאותיות שמו הרישיות של החולה. BKV נוטה להימצא בצורה חבויה ברקמת הכליות ומערכת השתן. בעוד שמרבית מקרי ההדבקה בבריאים הם אי תסמיניים, מדוכאי חיסון ומושתלי כליה ולשד עצם עלולים לפתח מחלה תסמינית וקשה [1].

נפרופתיה על ידי BKV (BKVN) היא סיבוך חמור של זיהום ב-BKV במושתלי כליה, העלול לגרום לאובדן השתל. על אף ש-30%-40% ממושתלי כליה מבוגרים

יפתחו BK-viruria לאחר ההשתלה, וכ-10%-30% יסבלו מ-BK-viremia, BKVN תתרחש רק בכ-5%-8% מכלל המושתלים. עם זאת, שיעור גבוה (80%-90%) מן הסובלים מ-BKVN סובלים מנזק בלתי הפיך לשתל, עד כדי אובדנו תוך חמש שנים ממועד האבחנה [2,3]. מכאן שקיימת חשיבות רבה לניטור העומס הנגיפי של BKV במושתלי כליה, לצורך זיהוי וטיפול מוקדם בחולים בסיכון מוגבר להתפתחות BKVN.

מרבית מקרי ההדבקה הראשונית ב-BKV מתרחשים בגיל הילדות בעקבות חשיפה להפרשות מדרכי נשימה או שתן של נשאים. בנוכחות מערכת חיסונית תקינה ההדבקה היא לרוב אי תסמינית, או מתבטאת כזיהום קל בדרכי נשימה עליונות. הנגיף, המועבר מדרכי הנשימה בזרם הדם

ל-BKVN בסבירות גבוהה. עם זאת, ביופסיית כליה עודנה נחשבת בדיקת הבחירה לאבחון BKVN ומסייעת בקבלת החלטות טיפוליות [9]. בנוסף, בעוד שמעקב אחר עומס נגיפי של BKV בדם הוא מקובל ומבוצע באופן שגרתי במרבית המרכזים השותלים, הרי שנחיצות מעקב אחר עומס נגיפי של BKV בשתן שנויה במחלוקת, ואינה מבוצעת בשגרה על ידי כל המרכזים.

מאחר שהשכפול המואץ של BKV במושתלי כליה נובע מדיכוי חיסוני, הרי שהפחתה במינון תרופות נוגדות דחייה מהווה צעד מניעתי וטיפולי ראשון בחולים עם עומס נגיפי גבוה, או עם נפרופתיה מוכחת. על אף זאת, אין בנמצא המלצות אחידות לגבי אופן הפחתת טיפול מדכא חיסון במושתלי כליה עם עומס נגיפי גבוה או עם BKVN [5]. קיימים דיווחים סותרים לגבי יעילות פרוטוקולים שונים, ובכללם המרת טיפול מ-tacrolimus ל-cyclosporine, הפחתת מינון mycophenolate mofetil (MMF), המרת חוסמי קלצינאורין במעכבי mTOR, ועוד. הפחתת טיפול מדכא חיסון עלולה לגרום לדחיית שתל חדה (acute), ונדרש מעקב הדוק אחר תפקוד השתל במושתלים שבהם ננקטה גישה טיפולית זו [10]. טיפולים תומכים נוספים בעלי יעילות מוגבלת במושתלים עם עומס נגיפי גבוה של BKV כוללים leflunomide, שהוא תכשיר נוגד דלקת עם פעילות נוגדת-נגיפים ומדכאת חיסון [11], או קווינולונים [12]. בהיעדר תגובה לטיפולים נוספים אלו, קיימת המלצה לטיפול נוגד-נגיפים ב-cidofovir, שהוא אנלוג נוקלאוזידי כנגד cytomegalovirus (CMV), עם יעילות מוכחת לטיפול ב-BKVN. cidofovir היא תרופה בעלת רעילות לכליות, ויש לנקוט זהירות יתר במתן תרופה זו למושתלי כליה [13]. אימונוגלובולינים המופקים באופן מסחרי מדמם של תורמים רבים, מכילים תערובת נוגדנים מנטרלים כנגד זנים שונים של BKV [1]. עדויות מפרשות חולים, סדרות קטנות ומחקרים בלתי מבוקרים, מצביעות על יעילות של HD-IVIG בהפחתת עומס נגיפי של BKV בחולים בוגרים שלא הגיבו להורדת מינון טיפול מדכא חיסון [14-16]. לנוכח השכיחות הגבוהה של נאיביות סרולוגית ל-BKVN בטרם השתלת הכליה בגיל הילדות [4], יש מקום לבחון את יעילות הטיפול ב-HD-IVIG בהפחתת העומס הנגיפי של BKV גם בילדים מושתלי כליה.

מטרות

מטרות המחקר הן לבדוק את המאפיינים הדמוגרפיים והקליניים בילדים מושתלי כליה עם BK-viremia/viremia הנמצאים במעקב במרכז רפואי שלישוני בצפון מדינת ישראל, לזהות את גורמי הסיכון להתפתחות עומס נגיפי גבוה, ולבחון את יעילות ובטיחות הטיפול ב-HD-IVIG בהפחתת העומס הנגיפי ובמניעת התפתחות BKVN.

חולים ושיטות

במחקר רטרוספקטיבי זה נכללו כל הילדים מושתלי הכליה שגילם עד 20 שנים בעת ההשתלה, שטופלו במכון לנפרולוגיה ילדים במרכז הרפואי רמב"ם בין 1.2014

לשאר אברי הגוף, נותר על פי רוב במצב בלתי פעיל בתאי הכליות ומערכת השתן. בקרב 90% מהאוכלוסייה הבוגרת קיימת עדות סרולוגית להדבקה קודמת ב-BKV.

בעוד ש-BKVN במושתלי כליה בוגרים מתפתחת בעקבות שפעול מחודש של הנגיף הרדום במערכת השתן, ילדים מושתלי כליה עוברים לרוב הדבקה ראשונית בנגיף הנרכש מתורם הכליה בעת ההשתלה. שפעול מחדש של BKV במושתלי כליה מתרחש עם עלייה בשכפול הנגיף ברקמת השתל והפרשתו בשתן. BK-viruria קודמת להופעת BK-viremia, והתפתחות BKVN מתרחשת לאחר BK-viremia מקדימה. משך הזמן המדווח בין הופעת BK-viremia ל-BK-viruria נע בין 1-3 חודשים [2].

לנוכח העובדה שמרבית הילדים הצעירים מושתלי הכליה טרם נחשפו לנגיף ה-BK, והם עדיין חסרי חסינות טבעית, הרי שהם נמצאים בסיכון מוגבר לפתח זיהום ב-BKV מהדבקה ראשונית בעת ההשתלה עם שיעור BK-viremia/viruria סביב 50% בשנה הראשונה לאחר ההשתלה [4]. על אף זאת, קיים מיעוט מחקרים ברי השוואה לגבי האפידמיולוגיה והסיכון לפתח BKVN בילדים לעומת מבוגרים, ואין המלצות אחידות לאבחון, מניעה וטיפול בזיהום ב-BKV במושתלי כליה בגיל הילדות [4,5].

מרבית מקרי ההדבקה או ההפעלה של BKV רדום יתרחשו בחודשים הראשונים שלאחר ההשתלה, בהם מינון התרופות נוגדות הדחייה ומדכאות החיסון הניתן לחולים הינו הגבוה ביותר. השארת תומכן מסוג J stent בדרכי השתן מהווה אף היא גורם סיכון לשכפול מואץ של הנגיף ולהתפתחות BKVN [6]. גורמי סיכון נוספים להתפתחות BKVN במושתלי כליה כוללים מין זכר, גיל ילדות, השתלת כליה מן המת, מום מולד בדרכי השתן, איחור בתפקוד ראשוני של השתל, וטיפול נוגד דחייה ב-tacrolimus [4,7].

האבחנה הקלינית של BKVN עלולה להיות מאתגרת, שכן היא מתבטאת לרוב בהחמרה אתסמינית בתפקודי הכליה, ועל כן דרושה ביופסיית כליה לביסוסה [8]. התמונה ההיסטולוגית האופיינית ל-BKVN נובעת מנוק לאבובית הכליה, ומסתמנת כ-tubulointerstitial nephritis המתבטאת בתסנין דלקתי לימפוציטי העלול להתפרש בשוגג כסמן לדחיית שתל חדה, ובדלדול (אטרופיה) אבוביתי ולייפת בין-תאית (interstitial fibrosis). מאפיינים היסטולוגיים סגולים ל-BKVN כוללים הימצאות גופיפי הסגר תוך גרעיניים של BKV, וצביעה אימונוהיסטוכימית חיובית ל-Simian virus 40 large T-antigen (SV-40). קיים מתאם חיובי בין דרגת התהליך הדלקתי והלייפת הבין-תאית לבין חומרת המחלה והסיכון לאבדן השתל [3].

לנוכח השפעת העומס הנגיפי של BKV על הסיכון להתפתחות BKVN, קיימת חשיבות לניטור רמת הנגיף, המבוצעת בשיטת real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). מקובל להתייחס לעומס נגיפי בשתן מעל 10^7 עותקים/מ"ל, או לעומס נגיפי בדם מעל 10^3 עותקים/מ"ל, למשך פרק זמן העולה על שלושה שבועות, כסמן מעבדתי

טבלה 1: מאפיינים דמוגרפיים וקליניים של ילדים מושתלי כליה עם וללא PCR חיובי ל-BKV

| | חיוביים ל-BKV | שליליים ל-BKV | כל המושתלים (מספר %) | |
|-------------------------------|---------------|---------------|----------------------|---------|
| מספר חולים (גיל חציון (שנים)) | 31 (50%) | 31 (50%) | 62 | |
| מין נקבי | 14 (45%) | 11 (35%) | 25 (40%) | p=0.435 |
| מומים מולדים בדרכי השתן | 18 (58%) | 11 (35%) | 29 (47%) | p=0.076 |
| השתלה מן המת | 20 (62%) | 17 (52%) | 37 (59%) | p=0.435 |
| טיפול נוגד דחייה מוגבר | 8 (26%) | 3 (10%) | 11 (18%) | P=0.097 |

כמתואר לעיל. שתי חולות הצריכו מחזור טיפולי נוסף ב-HD-IVIG תוך חודשיים מן המנה הראשונה, עקב תגובה בלתי מספקת. ב-12 מחולים אילו (92%) נצפתה היעלמות מוחלטת של BKV תוך 5-1 חודשים ממתן HD-IVIG, ואף לא אחד מהם פיתח הישנות של BKV-viremia/viruria או BKVN תוך 2-5 שנות מעקב ממועד הטיפול. בחולה אחת מן ה-13 (8%) לא הושגה כל הפחתה בעומס הנגיפי של BKV על אף שני מחזורי טיפול ב-HD-IVIG, והיא נזקקה לטיפול ב-cidofovir. כל החולים שטופלו ב-HD-IVIG הפגינו סבילות מצויינת לטיפול, ותופעת הלוואי היחידה כללה כאבי ראש שחלפו עם paracetamol פומי תוך יממה. כאמור, בשתי חולות מתוך 13 החולים שטופלו ב-HD-IVIG לא הושגה ירידה מספקת בעומס הנגיפי לאחר מחזור טיפול אחד, והן סבלו מ-BK-viremia עיקשת ומתמשכת. שתיהן עברו ביופסיות כליה אבחנתיות שלא הדגימו ממצאים אופייניים ל-BKVN, עם צביעה אימונוהיסטוכימית שלילית ל-SV-40. לשתי חולות אילו ניתן מחזור טיפולי נוסף של HD-IVIG, שהביא, באחת מהן למיגור מוחלט של הנגיף מן הדם והשתן תוך מספר שבועות. לחולה זו תפקוד תקין של השתל תוך חמש שנות מעקב. החולה השנייה סבלה מ-BK-viremia מעל 10^4 עותקים/מ"ל גם לאחר מחזור הטיפול השני ב-HD-IVIG. לנוכח הסיכון המוגבר להתפתחות BKVN בחולה זו, היא טופלה ב-cidofovir, שהוביל להפחתה ניכרת בעומס הנגיפי בשתן לכייל שבין 10^4 - 10^5 עותקים/מ"ל, ולמיגור ה-viremia. על אף BK-viruria מתמשכת בחולה זו, תפקוד השתל ממשיך להיות תקין במהלך שלוש שנות מעקב, ללא עדות לנפרופתיה.

מניתוח המאפיינים הדמוגרפיים והקליניים של החולים בעבודה זו (טבלה 1), עולה כי ילדים מושתלי כליה שהפכו חיוביים ל-BKV לאחר ההשתלה התאפיינו בגיל חציון צעיר יותר במועד ההשתלה (10 שנים, לעומת 14 שנים בשליליים ל-BKV). שיעור הבנות בקבוצת החיוביים ל-BKV (45%) היה מעט גבוה משיעורן בכלל המושתלים (40%), ומשיעורן בקבוצת השליליים ל-BKV (35%). על אף הבדלים קטנים ובלתי מובהקים אילו, בלט שיעור גבוה יותר של בנות בקרב קבוצת המושתלים עם עומס נגיפי גבוה שנזקקו לטיפול ב-HD-IVIG (8/13 - 62%). שיעור המושתלים שסבלו ממומים מולדים בדרכי השתן

ל-2019. בכל המושתלים הושאר תומכן מסוג double J בשופכן המושתל למשך 3-6 שבועות מן הניתוח. כל החולים קיבלו טיפול השרייה בסטרואידים במינון גבוה, ב-basiliximab או ב-thymoglobulin, וטיפול אחזקה בסטרואידים, MMF ו-tacrolimus. בדיקות PCR חוזרות למדידת העומס הנגיפי של BKV בדם ובשתן בוצעו מיד עם ההשתלה, אחת לשבועיים במהלך שלושת החודשים הראשונים לאחר ההשתלה, ואחת ל-1-3 חודשים בהמשך המעקב, בהתאם לשיקול קליני. BK-viruria עד 10^7 עותקים/מ"ל, ללא עדות ל-BK-viremia טופלה במעקב בלבד, ללא התערבות. BK-viruria עד 10^7 עותקים/מ"ל שלוותה ב-BK-viremia עד 10^3 עותקים/מ"ל טופלה בהפחתה של 50% במינון MMF, בתוספת קווינולונים. בחרנו להפחית מינון MMF לנוכח הסיכון המוגבר לדחיית שתל בהפחתת מינון tacrolimus [17]. בנוכחות החמרה בעומס הנגיפי, או בהיעדר ירידה ב-BK-viruria בשני סדרי גודל לפחות ו/או אי היעלמות BK-viremia תוך חודשיים מהפחתת מינון MMF ותוספת קווינולונים, ניתן טיפול ב-HD-IVIG במינון כולל של 2 ג'ק"ג משקל גוף, שחולק ל-2-5 מנות שוות בימים עוקבים. ניתוח ססטיסטי של התוצאות בוצע בשיטת Wilcoxon rank sum test, וב-Z-test.

תוצאות

בעבודה זו נכללו 62 ילדים מושתלי כליה שנמצאו במעקב במשך שש שנים. גיל החולים במועד ההשתלה נע בין 2-20 שנים (חציון 13 שנים). 37 מהילדים הושתלו מתורם מת, ו-25 הושתלו מן החי. 31 חולים (50%) הציגו PCR שלילי ל-BKV לאורך כל תקופת המחקר, לעומת 31 הנותרים (50%) שפיתחו PCR חיובי ל-BKV בשתן לאחר ההשתלה. כל החולים עם BKV הפכו חיוביים לנגיף במהלך השנה הראשונה להשתלה, תוך זמן חציון של 5 חודשים. שישה חולים מקבוצת החיוביים ל-BKV (10%) סבלו מ-BK-viruria בעומס נגיפי עד 10^7 עותקים/מ"ל, שפחתה או חלפה עצמונית ללא התערבות תוך שלושה חודשים מהאבחנה, ואיש מהם לא פיתח BK-viremia. סך הכול 25 מקבוצת החולים החיוביים ל-BKV (81%) סבלו מהחמרה בעומס הנגיפי בשתן בטווח שבין 1.5×10^6 - 1.8×10^7 עותקים/מ"ל, ושבעה מתוכם פיתחו BK-viremia בעומס נגיפי בין 7.8×10^4 - 10^4 עותקים/מ"ל. כל 25 החולים הללו טופלו בהפחתת מינון MMF. שנים-עשר מהם (48%) הגיבו בהעלמות מוחלטת של הנגיף מהדם והפחתה ניכרת בעומס הנגיפי בשתן, ללא טיפול נוסף. חולה אחת מתוכם (4%) פיתחה דחיית שתל תאית חדה שאובחנה בביופסיית כליה, אשר הגיבה היטב לטיפול נוגד דחייה מותאם. תפקוד השתל בחולה זו נותר שמור, ולא נצפתה הישנות BKV.

בקרוב 13 (52%) מתוך 25 החולים החיוביים ל-BKV שטופלו בהפחתת מינון MMF חלה החמרה בעומס הנגיפי בשתן עד 10^9 עותקים/מ"ל, שלוותה בכלום בהופעת BK-viremia עד 10^5 עותקים/מ"ל, אך ללא החמרה בתפקוד הכליה המושתלת. כל 13 חולים אילו טופלו ב-HD-IVIG

בהמשך גם BK-viremia [4], ייתכן שקיים חלון הזדמנויות קצר לתגובה טיפולית הולמת המאפשרת נסיגה מהירה בעומס הנגיפי בשתן ובדם, ומניעת נזק בלתי הפיך לכליה המושתלת.

בעוד שאין עוררין על יעילות הורדת מינון טיפול נוגד דחייה כאמצעי יעיל להפחתת עומס נגיפי של BKV ולמניעת התפתחות BKVN במושתלי כליה מבוגרים וילדים, הרי שהוא טומן בחובו סכנה לדחיית שתל חדה, בשיעור מדווח של 10% במבוגרים [4] ושל 15% בילדים [19]. בקרב המטופלים במחקר זה נצפתה דחייה חדה בחולה אחת בלבד (3%) מכלל הילדים החיוביים ל-BKV, שהופיעה לאחר הפחתת מינון MMF. ייתכן שהשיעור הנמוך יותר של דחיית שתל חדה בחולים במעקבנו קשור למספר החולים הקטן, למעקב ההדוק, או למתן HD-IVIG. מכיוון ש-HD-IVIG הוא טיפול שגור כנגד דחיית כליה הומוראלית, אין לשלול את האפשרות שטיפול זה עשוי למנוע היארעות דחיית כליה בחולים עם עומס נגיפי גבוה של BKV.

יעילות טיפול ב-IVIG במושתלי כליה עם עומס נגיפי גבוה של BKV נבדקה במחקרים קודמים, ועל אף שמרביתם מצביעים על ירידה בעומס הנגיפי בתגובה לטיפול זה, קשה להסיק מהם מסקנות ברורות, לאור השונות הגדולה במאפייני החולים, מטרות הטיפול (מניעת לעומת טיפולי), גודל המדגם, מתודולוגית המחקר, והשילובים התרופתיים השונים שניתנו [14,20]. בנוסף, פרט לתיאורים בודדים בגיל הילדות [15,16], לא בוצעו מחקרים בנושא זה בילדים מושתלי כליה. למיטב ידיעתנו, עבודה זו היא הראשונה מסוגה הבוחנת יעילות טיפול מניעתית ב-HD-IVIG בקבוצת ילדים מושתלי כליה עם עומס נגיפי גבוה, וללא BKVN. חסרונותיה של העבודה נובעים ממספרם הקטן יחסית של החולים, משיטת המחקר הרטרוספקטיבית ומהעדד קבוצת ביקורת, כך שלא ניתן לדעת מה אחוז החולים עם עומס נגיפי גבוה שלא היו מפתחים BKVN, או לחלופין, היו מפתחים דחיית כליה, אילולא טופלו ב-HD-IVIG. עם זאת, לאור השיעור הגבוה של מיגור BKV בחולים שטופלו ב-HD-IVIG בעבודה זו, ולנוכח הבטיחות הגבוהה שבמתן הטיפול, אנו סבורים שמתן HD-IVIG הוא יעיל ובטוח במניעת נזק בלתי הפיך לכליות בילדים מושתלי כליה עם עומס נגיפי גבוה. דרושים מחקרים נוספים, פרוספקטיביים, מבוקרים ומרובי משתתפים, על מנת לבסס את תוצאות מחקר ראשוני זה.

היה גבוה יותר בקבוצת המושתלים החיוביים ל-BKV (58%) לעומת 47% בכלל המושתלים, ו-35% במושתלים שליליים ל-BKV. 62% מכלל החולים החיוביים ל-BKV עברו השתלת כליה מן המת, לעומת 52% מן המושתלים השליליים ל-BKV. בקרב קבוצת החיוביים ל-BKV, רק חולה אחד מתוך השישה שהציגו מיגור עצמוני של הנגיף עבר השתלת כליה מן המת (17%). לעומתו, 19 חולים מתוך 25 (76%), שסבלו מעומס נגיפי גבוה שדרש התערבות טיפולית עברו השתלה מן המת. אחד-עשר מכלל 62 המושתלים (18%) נזקקו לטיפול נוגד דחייה מוגבר כטיפול השרייה חליפי עקב ריגוש חיסוני גבוה או בשל דחיית שתל חריפה. בעוד רק שלושה מתוכם (10%) היו בקבוצת השליליים ל-BKV, כל שמונת הנותרים (26%) סבלו מעומס נגיפי גבוה של BKV שהצריך טיפול ב-HD-IVIG.

דיון וסיכום

עבודה זו היא הראשונה מסוגה הבוחנת את המאפיינים הקליניים והאפידמיולוגיים של הדבקה ב-BKV בקרב עוקבת (cohort) ילדים מושתלי כליה במדינת ישראל. שיעור BK-viremia/BK-viruria שנצפה בקבוצת החולים במעקבנו היה 50%, ו-20% מכלל החולים הציגו עומס נגיפי גבוה במיוחד. שיעורים אילו דומים למדווח בספרות (4). גורמי הסיכון לזיהום ב-BKV בקבוצת החולים במחקר זה כללו גיל צעיר בעת ההשתלה, מומים מולדים בדרכי שתן, השתלת כליה מן המת, וטיפול נוגד דחייה מוגבר, בדומה לדיווחים קודמים [4,5,18]. אף על פי שלא נמצא הבדל מובהק בין המינים בין קבוצת המושתלים החיוביים והשליליים ל-BKV, מין נקי נמצא שכיח יותר בקרב חולים עם עומס נגיפי גבוה במיוחד, והדבקה עיקשת.

בניגוד לשכיחות המדווחת של BKVN ב-5%-8% מילדים מושתלי כליה, בקבוצת המושתלים במעקבנו לא אובחן אף מקרה היסטולוגי של BKVN, אף לא בחולה עם BK-viremia מעל 10^4 עותקים/מ"ל העונה להגדרה של probable or presumptive BKVN [5]. הבדלים אלו עשויים לנבוע ממספר החולים הקטן יחסית בעבודה זו, או מתוצאה שלילית כוזבת בביופסיית הכליה. עם זאת, אין לשלול היעדר BKVN בקבוצת המחקר הודות למעקב הדוק אחר העומס הנגיפי של BKV בדם ובשתן, והודות לטיפול מניעתית מהיר בהפחתת מינון MMF ובמתן HD-IVIG. פרוטוקול המעקב אחר עומס נגיפי של BKV במחקר זה הוא מחמיר לעומת ההנחיות המקובלות, הכוללות המלצה לבדיקת עומס נגיפי בתדירות נמוכה יותר בחודשים הראשונים לאחר ההשתלה, וללא המלצה גורפת למעקב אחר כיל נגיפי בשתן [5]. נחיצות מעקב שגרתי אחר עומס נגיפי של BKV בשתן שנויה במחלוקת, לנוכח רגישות גבוהה של הבדיקה וסגוליות נמוכה לאבחון נפרופתיה משנית ל-BKV, וכי עומס נגיפי גבוה בשתן אינו מהווה הוריה לשינוי בפרוטוקול טיפולי, על פי ההנחיות המקובלות. יחד עם זאת, לנוכח פרק הזמן הקצר בין מועד ההשתלה לבין הפיכת מרבית החולים לחיוביים ל-BKV, ולנוכח העובדה שכ-50% מחולים עם BK-viruria יפתחו

מחברת מכותבת: שירלי פולק

המכון לנפרולוגיה ילדים, בית חולים רות לילדים, הקריה הרפואית רמב"ם

ת.ד. 9602, חיפה 31096

דוא"ל: s_pollack@rambam.health.gov.il

ביבליוגרפיה

1. *Sharma R, Tzetzso S, Patel S & al.* BK Virus in Kidney Transplant: Current Concepts, Recent Advances, and Future Directions. *Exp Clin Transplant.* 2016 Aug;14(4):377-84.
2. *Bechert CJ, Schnadig VJ, Payne DA & al.* Monitoring of BK viral load in renal allograft recipients by real-time PCR assays. *Am J Clin Pathol.* 2010 Feb;133(2):242-50.
3. *Sawinski D, Goral S.* BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Feb;30(2):209-17.
4. *Höcker B, Schneble L, Murer L & al.* Epidemiology of and Risk Factors for BK Polyomavirus Replication and Nephropathy in Pediatric Renal Transplant Recipients: An International CERTAIN Registry Study. *Transplantation.* 2019 Jun;103(6):1224-1233
5. *Hirsch HH, Randhawa P.* BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13528.
6. *Hirsch HH, Randhawa P.* BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Mar;13 Suppl 4:179-88.
7. *Demey B, Tinez C, François C & al.* Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review. *J Clin Virol.* 2018 Dec;109:6-12.
8. *Wiseman AC.* Polyomavirus nephropathy: a current perspective and clinical considerations. *Am J Kidney Dis.* 2009 Jul;54(1):131-42.
9. *David-Neto E, Agena F, Silva Ribeiro David D & al.* Effect of polyoma viremia on 3-year allograft kidney function. *Transpl Infect Dis.* 2019 Apr;21(2):e13056.
10. *Saad ER, Bresnahan BA, Cohen EP & al.* Successful treatment of BK viremia using reduction in immunosuppression without antiviral therapy. *Transplantation.* 2008 Mar 27;85(6):850-4.
11. *Williams JW, Javaid B, Kadambi PV & al.* Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med.* 2005 Mar 17;352(11):1157-8.
12. *Wojciechowski D, Chanda R, Chandran S & al.* Ciprofloxacin prophylaxis in kidney transplant recipients reduces BK virus infection at 3 months but not at 1 year. *Transplantation.* 2012 Dec 15;94(11):1117-23.
13. *Kadambi PV, Josephson MA, Williams J & al.* Treatment of refractory BK virus-associated nephropathy with cidofovir. *Am J Transplant.* 2003 Feb;3(2):186-91.
14. *Vu D, Shah T, Ansari J & al.* Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of persistent BK viremia and BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2015 Mar;47(2):394-8.
15. *Sharma AP, Moussa M, Casier S & al.* Intravenous immunoglobulin as rescue therapy for BK virus nephropathy. *Pediatr Transplant.* 2009 Feb;13(1):123-9.
16. *Anyaegbu EI, Almond PS, Milligan T & al.* Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of BK viremia and nephropathy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2012 Feb;16(1):E19-24.
17. *Baek CH, Kim H, Yu H & al.* Risk Factors of Acute Rejection in Patients with BK Nephropathy After Reduction of Immunosuppression. *Ann Transplant.* 2018; 23: 704-712.
18. *Patel H, Agrawal K, Pawar A & al.* Incidence and Risks Factors of Kidney Allograft Loss Due to BK Virus in Pediatric Population: A retrospective analysis of the UNOS Database. *Pediatr Transplant.* 2020 Nov;e13927.
19. *Hymes LC, Warshaw BL.* Polyomavirus (BK) in pediatric renal transplants: Evaluation of viremic patients with and without BK associated nephritis. *Pediatr Transplant.* 2006 Dec;10(8):920-2
20. *Kable K, Davies CD, O'connell PJ & al.* Clearance of BK Virus Nephropathy by Combination Antiviral Therapy with Intravenous Immunoglobulin. *Transplant Direct.* 2017 Mar 10;3(4):e142.

כרוניקה

חיסון הדחף מפחית משמעותית שיעורי תמותה מקורונה



איש ליום), בעוד שבקבוצה שלא חוסנה בדחף נרשמו 135 מקרי מוות (2.98 ל-100,000). חישוב הסיכון היחסי לתמותה מקורונה בקבוצת הדחף לעומת חיסון שני בלבד העלה ערך של 0.10 שהיה משמעותי סטטיסטית (NEJM 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2115624).

ארבל וחב' ניתחו נתונים מחברי שירותי בריאות כללית בני 50 שנים ומעלה, שחוסנו בשתיים או שלוש מנות תרכיב נגד קורונה. מתוך 843,208 איש שענו לקריטריון, 90% חוסנו במנת דחף במשך 54 ימים לפני תחילת המחקר. בקבוצת הדחף נרשמו 65 מקרי מוות עקב תחלואה בקורונה (0.16 ל-100,000).

איתן ישראל