



Biegunki o etiologii wirusowej u biorców przeszczepów

Magdalena Durlik

***Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób
Wewnętrznych***

***Instytut Transplantologii im. Prof. Tadeusza Orłowskiego
Warszawski Uniwersytet Medyczny***

Powikłania ze strony przewodu pokarmowego po transplantacji

- **Definicja WHO**
 - Biegunka > 3 luźne lub wodniste wypróżnienia
 - Biegunka przewlekła > 1 miesiąc
- **Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego występują u 40-70% pacjentów po transplantacji**
- **Objawy często subiektywne, oparte na wywiadzie**

Powikłania związane z biegunką

- **Zwiększona chorobowość, często konieczność hospitalizacji**
- **Odwodnienie, ostre uszkodzenie nerek**
- **Zmienna ekspozycja na leki immunosupresyjne, nefrotoksyczność, proces odrzucania**
- **Gorsze przeżycie pacjenta i przeszczepu**
- **Pogorszenie jakości życia**

Incidence and Risk Factors for Diarrhea Following Kidney Transplantation and Association With Graft Loss and Mortality

Suphamai Bunnapradist, MD,¹ Luca Neri, MD,² Wendy Wong, MD,³ Krista L. Lentine, MD, MS,^{2,4} Thomas E. Burroughs, PhD,² Brett W. Pinsky, MPH,² Steven K. Takemoto, PhD,² and Mark A. Schnitzler, PhD²

American Journal of Kidney Diseases, Vol 51, No 3 (March), 2008: pp 478-486

Table 2. Categories of Diarrhea

Diarrhea Group	No. of Cases at 3 Years	Incidence (%)		
		1 Year	2 Years	3 Years
Overall	7,103	11.5 (11.1-11.8)	17.5 (17.0-17.9)	22.6 (22.1-23.1)
Other and unspecified diarrhea	5,871	9.0 (8.9-9.2)	14.4 (14.2-14.6)	19.0 (18.7-19.2)
Unspecified infectious diarrhea	510	0.8 (0.7-0.8)	1.2 (1.2-1.3)	1.7 (1.6-1.8)
Ulcerative colitis	946	1.8 (1.7-1.9)	2.3 (2.3-2.4)	2.9 (2.8-3.0)
Other noninfectious causes	132	0.2 (0.2-0.2)	0.3 (0.3-0.4)	0.4 (0.4-0.5)
Specified infectious cause	677	0.9 (0.9-1.0)	1.6 (1.5-1.7)	2.3 (2.2-2.4)

USRDS, N=41,442 (KTx 1995-2002)

Table 5. Diagnosis Setting and Risk of Graft Loss

Type of Diarrhea	Diagnosis Setting	Absolute Frequency at 3 y	Hazard Ratio (95% confidence interval)
Unspecified noninfectious	Nonhospitalized	5,064	2.13 (1.97-2.29)
	Hospitalized	807	2.10 (1.80-2.45)
Unspecified infectious	Nonhospitalized	482	2.66 (1.96-3.60)
	Hospitalized	28	2.22 (1.15-4.29)
Ulcerative colitis	Nonhospitalized	863	1.30 (1.11-1.53)
	Hospitalized	83	1.16 (0.74-1.82)
Specified noninfectious	Nonhospitalized	120	1.52 (1.00-2.32)
	Hospitalized	12	41.25 (10.21-166.72)
Specified infection	Nonhospitalized	497	1.56 (1.12-2.17)
	Hospitalized	180	2.71 (1.70-4.31)

Ryzyko nieswoistej nieinfekcyjnej biegunki: płeć żeńska, cukrzyca, stosowanie schematu takrolimus/MMF

Nieinfekcyjna biegunka: dwukrotny wzrost ryzyka utraty przeszczepu i zgonu

Etiologia biegunek po transplantacji

Table 1. Common causes of post-transplant diarrhea

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

Diarrhea After Kidney Transplantation: A New Look at a Frequent Symptom

Florence Aulagnon,^{1,2} Anne Scemla,^{1,2} Susan DeWolf,³ Christophe Legendre,^{1,2,4,5,6} and Julien Zuber^{1,2,3,4,6,7}

(*Transplantation* 2014;98: 806–816)

Infekcje stanowią 20%-40% przyczyn wszystkich biegunek

TABLE 1. Infectious causes of post-renal transplant diarrhea

	Frequency	Interval between transplantation and infection	Complications	Currently recommended treatment
Bacteria				
<i>Clostridium difficile</i> (38,68)	Incidence: from 3.5% to 16% of hospitalized kidney transplant recipients	0 to 6 mo mostly	Toxic megacolon or perforation: 2.8%–15% Relapse: 8%–33%	Metronidazole oral: 500 mg 3 TID for 10–14 days Vancomycin oral: 125 mg ×4/day for 10–14 days
			Graft loss	1st relapse: same treatment or Fidaxomicine : 200 mg BID, for 10 days
			Death	2nd relapse: tapered or pulsed Vancomycin regimen
<i>Campylobacter jejuni</i> (3)	5%–28% of all posttransplant diarrhea	>6 mo	Guillain-Barré syndrome Bacteremia/disseminated infection	Azithromycin or quinolones
			Relapse	
Bacterial overgrowth (44)	12%? Limited data	>6 mo	Steatorrhea Malnutrition	Fluoroquinolones or amoxicillin—clavulanic acid
<i>Salmonella</i> species (32)	2%–7% of all posttransplant diarrhea	>6 mo	Bacteremia	Based on the antibiogram: 3rd generation cephalosporin, carbapenem, fluoroquinolones, TMP/SMX
			Biliary tract infection	Surgery for focal suppuration
Enteropathogenic: <i>Escherichia coli</i> (3)	20%–30% of diarrhea in inpatients	>6 mo	Bacteremia	Based on the antibiogram: betalactamin or cephalosporin, fluoroquinolones
<i>Listeria monocytogenes</i>	?	>6 mo	Bacteremia Rectal abscess Meningoencephalitis Cerebral abscesses	Amoxicillin for 14–21 days ±aminoglycosides for 7 days Or TMP/SMX
			Relapse	
Parasites				
Microsporidia: <i>Enterocytozoon bieneusi</i> (60,61)	3.6% of all posttransplant diarrhea (PCR screening) Chronic diarrhea Fumagillin-induced thrombocytopenia	>6 mo	Dehydration, weight loss Reduction of immunosuppression	Fumagillin: 20 mg TID for 14 days

Cryptosporidium (3,32,64)	India: 20% Turkey: 21% France: 1.9%	>1 mo	Biliary involvement Persistant periodic episodes Death	Reduction of immunosuppression Nitazoxanide ±Azithromycin Paromomycin? Long-term therapy, at least 2–4 weeks TMP/SMX Pyrimethamine Sulfadiazine Metronidazole 500 mg TID Albendazole or nitazoxanide
Isospora belli	<0.1%	>6 mo	Biliary or splenic involvement Lymph nodes	
Giardia Lamblia (3)	1.9%–21% of all posttransplant diarrhea	>6 mo	Dysfunction of intestinal barrier Malnutrition	
Virus				
CMV (32,47,69,70)	5%–20% of all posttransplant diarrhea Esophagitis, colitis 30%–50% of patients with CMV disease 3%–10% of biopsy proven gastrointestinal disorders in D+/R– patients.	3–6 mo (after prophylaxis discontinuation) D+/R– CMV serologic status	Dehydration Other tissue-invasive disease (hepatitis, encephalitis, nephritis, pneumonia) Death	Antiviral treatment: IV ganciclovir or oral valganciclovir In case of resistance: Foscavir or cidofovir Possible salvage therapies: Leflunomide, artesunate, CMX001, maribavir
Norovirus (3,4,49)	17%–26% of all posttransplant diarrhea	>12 mo	Chronicity and chronic viral shedding Graft failure Dehydration Malnutrition Dysfunction of intestinal barrier Agranulocytosis Dehydration	Reduction of immunosuppression Reduction of immunosuppression No virus-specific treatment available Therapeutics whose efficacy remains to be evaluated: Ribavirin (53) Nitazoxanide (54) Oral immunoglobulins (55) m-TORi (56) Symptomatic treatment
Rotavirus (3)	1%–15% of all posttransplant diarrhea	>6 mo		
Adenovirus (57)	0.7% of patients	1–6 mo	Hemorrhagic cystitis Allograft dysfunction/rejection Pneumonia	Reduction of immunosuppression Cidofovir for severe infections? Ribavirin? IV immunoglobulins?

BID, two times per day; D+/R–, donor positive, recipient negative; mTORi, m-TOR inhibitors; TID, three times per day; TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole (cotrimoxazole); IV, intravenous.

Cytomegalowirus- 5-20% potransplantacyjnych biegunek

- Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (przełyk, żołądek, jelito cienkie, jelito grube)- stany podgorączkowe, gorączka, dysfagia, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, owrzodzenia, krwawienie, perforacja.
- Rozpoznanie; wiremia + obecność w obrazie hist-pat zakażonych komórek (wskazane immunohistochemia lub hybrydyzacja in situ). W postaci jelitowej wiremia może być negatywna (około 15%).
- Pacjenci z postacią brzuszną wymagają dłuższego leczenia

Smith in 1956, Rowe and coworkers in 1956, and Weller et al in 1957 independently isolated human CMV strains



Leczenie choroby CMV

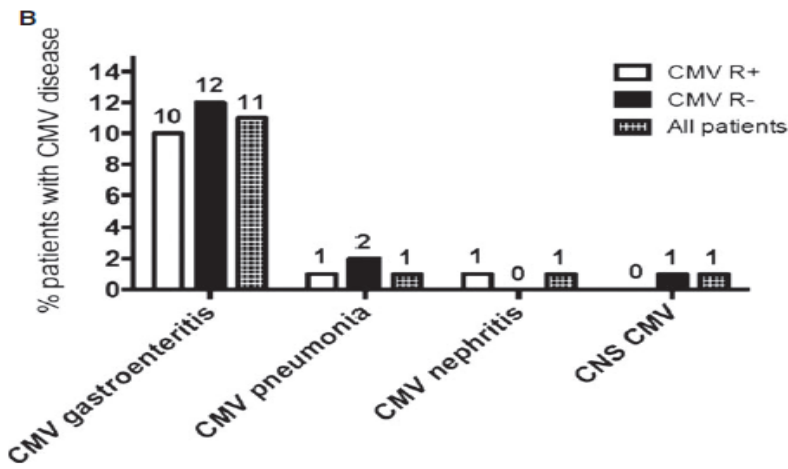
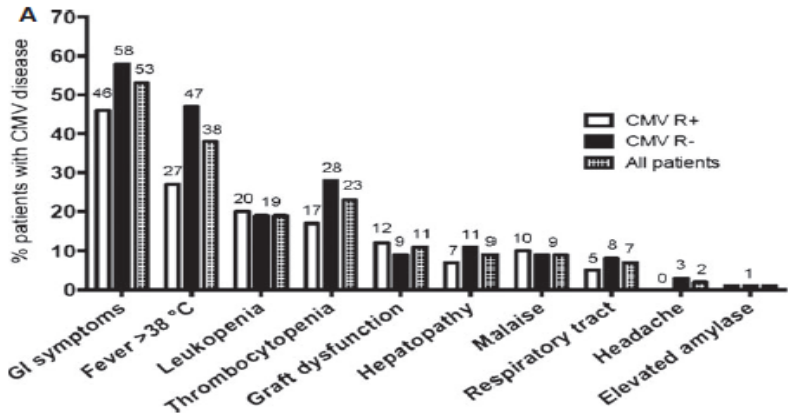
- Dawka gancyklowiru - 5 mg/kg mc iv 2x dobę
- Dawka walgancyklowiru (łagodne postacie) 900 mg 2x dobę
- Czas leczenia nie powinien być krótszy niż 2 tygodnie
- Monitorować ilościowo replikację (PCR ilościowy lub pp65) raz w tygodniu i leczyć do zahamowania replikacji CMV
- Co najmniej jeden lub dwa kolejne wyniki ujemne
- W postaci żołądkowo-jelitowej pacjenci mogą wymagać dłuższego leczenia, niż wskazuje wiremia
- Dłuższe leczenie: wyjściowo IgG (-), wysoki ładunek wirusa, silna immunosupresja, biorcy narządów klatki piersiowej
- Profilaktyka wtórna: biorcy wysokiego ryzyka (pierwotne zakażenie)- walgancyklowir przez okres 1-3 miesięcy (w zależności od ryzyka nawrotu)
- U chorych niskiego ryzyka monitorowanie wiremii w kierunku nawrotu
- Dostosowanie dawki GCV, VGCV do czynności nerek

Current characteristics and outcome of cytomegalovirus infections after kidney transplantation

I. Helanterä, T. Schachtner, C. Hinrichs, K. Salmela, L. Kyllönen, P. Koskinen, I. Lautenschlager, P. Reinke. Current characteristics and outcome of cytomegalovirus infections after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2014; **16**: 568–577. All rights reserved

I. Helanterä^{1,2,3}, T. Schachtner¹, C. Hinrichs¹, K. Salmela⁴, L. Kyllönen⁴, P. Koskinen³, I. Lautenschlager⁵, P. Reinke^{1,2}

N=1129 biorców nerki, 2004-2011



Pierwotna infekcja: objawy ze strony przewodu pokarmowego -58%, gorączka-47%, leukopenia -17%, bóle mięśni- 9%
Wtórna infekcja: 46% i 27%, 28%, 10%
Inwazja narządowa (p. pokarmowy) potwierdzona w 11%, zapalenie płuc 1%
Zgon-0,3%

Fig. 3. (A) Symptoms associated with cytomegalovirus (CMV) infection, and (B) types of tissue-invasive CMV disease in patients with CMV disease (n = 217). GI, gastrointestinal; CMV R+, CMV-seropositive patients; CMV R-, CMV-seronegative patients; CNS CMV, CMV infection of the central nervous system.

Diagnostyka

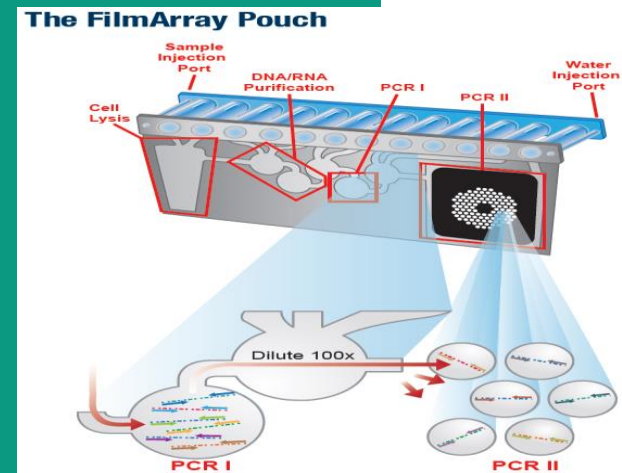
Poza CMV wirusy odpowiedzialne za potransplantacyjne biegunki wymagają diagnostyki metodami biologii molekularnej w stolcu.

Wprowadzenie nowoczesnej diagnostyki zwiększyło istotnie wykrywalność wirusowej etiologii biegunek (z 23% do 72%), jak również wykazano, że znaczny odsetek (39%) to zakażenia mieszane.

Platformy multipleks PCR służą do amplifikowania wielu matryc podczas jednej reakcji PCR, co pozwala w ciągu jednej godziny na detekcję ponad 20 patogenów w stolcu

FilmArray System – Multiplex PCR – **wynik w ciągu 1 godziny!**

- Multiplex PCR to technika wykorzystywana w biologii molekularnej i służąca do amplifikowania wielu matryc podczas jednej reakcji PCR.
- Dzięki jednoczesnemu wykorzystaniu różnych zestawów primerów metoda ta zapewnia dużą oszczędność czasu oraz pozwala obniżyć koszty przeprowadzanych badań przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej jakości uzyskiwanych wyników.
- Krótki czas oczekiwania na wynik
 - 1 godzina (oznaczamy powyżej 20 patogenów jednocześnie)



FilmArray GI Panel – Jednoczesna detekcja 25 patogenów

Bacterial:

Aeromonas
Campylobacter
Plesiomonas shigelloides
Salmonella
Vibrio
V. cholerae
Yersinia enterocolitica
Clostridium difficile

Protozoa:

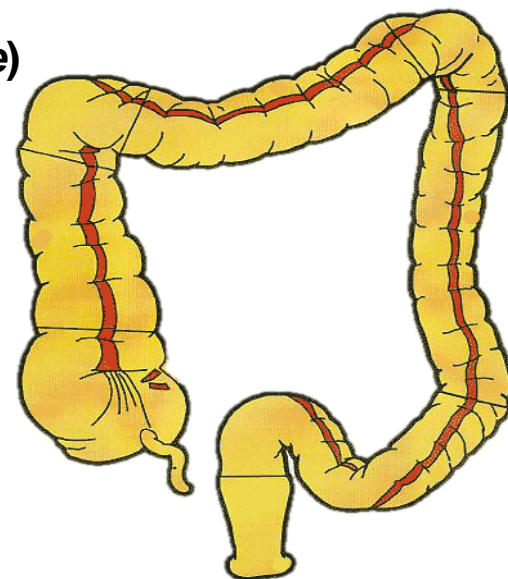
Cryptosporidium
Cyclospora
cayetanensis
Entamoeba histolytica
Giardia lamblia

Diarrheagenic E. coli/Shigella:

lt/st (EPEC)
bfpA (EPEC)
eae (EPEC, STEC)
E. coli O157:H7
ipaH (EIEC/Shigella)
pAA plasmid (EAEC)
stx1 (STEC, *S. dysenteriae*)

Viral:

Adenovirus F40/41
Norovirus (GI, GII, and GIV)
Rotavirus (A, B, and C)
Astrovirus
Sapovirus



Microbiological Diagnosis of Severe Diarrhea in Kidney Transplant Recipients by Use of Multiplex PCR Assays

Jean-François Coste,^a Vincent Vuiblet,^b Betoul Moustapha,^b Alexis Bouin,^a Sylvie Lavaud,^b Olivier Toupance,^b Alexis de Rougemont,^c Lucie Benejat,^d Francis Megraud,^d Aurore Wolak-Thierry,^e Isabelle Villena,^f Cathy Chemla,^f Elisabeth Le Magrex,^g Christophe de Champs,^g Laurent Andreoletti,^a Philippe Rieu,^b Nicolas Leveque^a

**Diagnostyka molekularna 54 przypadków
biegunki po transplantacji**

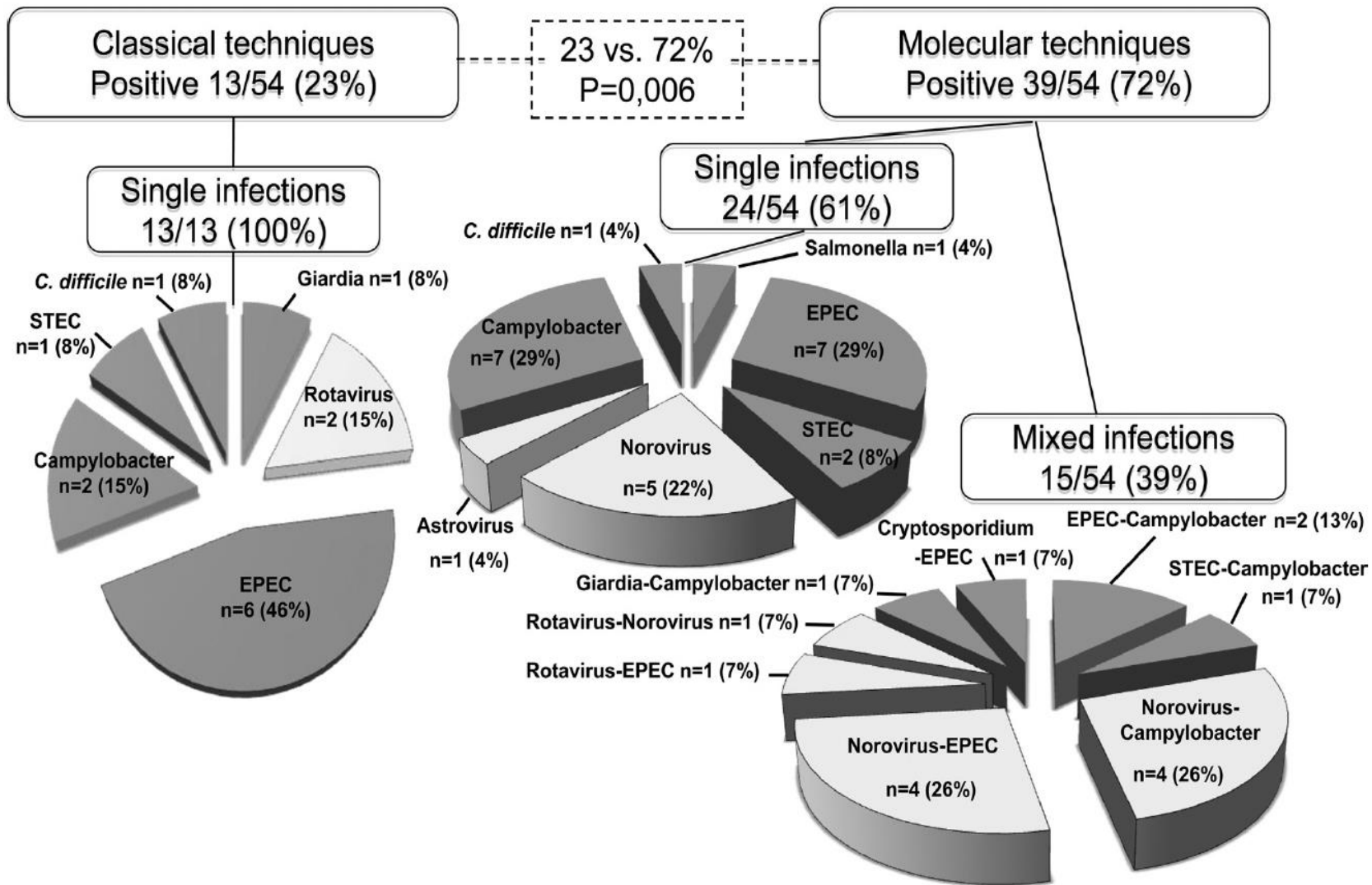


FIG 2 Comparison of enteric pathogens detection in adult kidney transplant recipients by classical microbiological techniques and the multiplex PCR assays.

Metody biologii molekularnej zwiększają wykrywalność pojedynczych i mieszanych infekcji
EPEC-38%, Campylobacter-38%, Norovirus- 36%

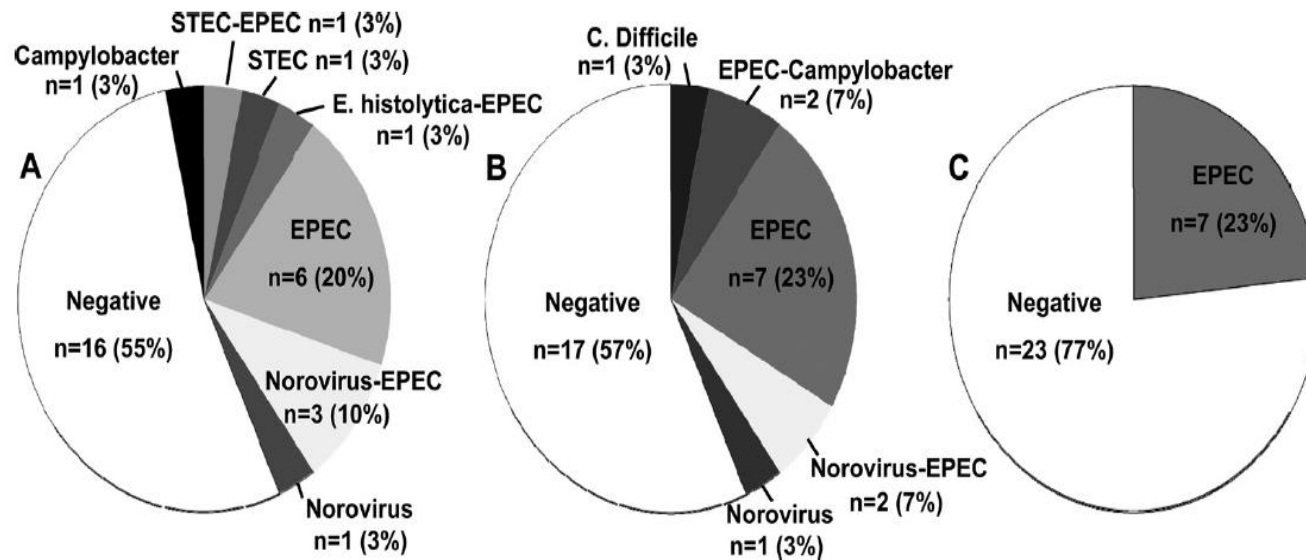


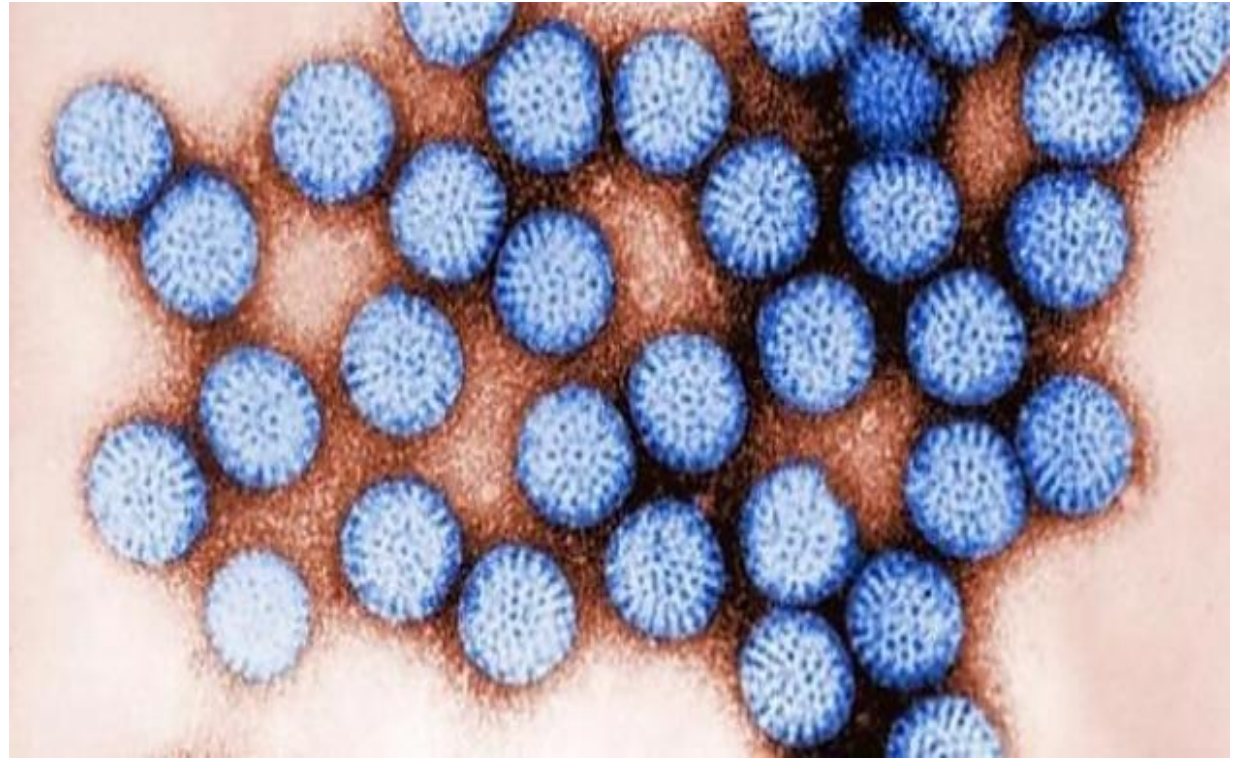
FIG 3 Microbiological findings obtained from the molecular analyses of the three control groups. (A) Transplant patients ($n = 30$) sampled 6 months after resolution of severe diarrhea. (B) Renal transplant recipients ($n = 30$) with no history of diarrhea. (C) Immunocompetent patients without diarrheal symptoms ($n = 30$).

Badanie powtórzono u 30 biorców 6 miesięcy po ustąpieniu biegunki – w 45% obecny jeden patogen jelitowy

U 30 biorców bez wywiadu biegunki- 43% obecny przynajmniej jeden patogen jelitowy.

30 osób immunokompetentnych- 23% jeden patogen jelitowy, EPEC z tą samą częstością co u bezobjawowych biorców ale nie Norovirus ani Campylobacter.

Rotavirus



Rotavirus was discovered in 1973 by Ruth Bishop from the Royal Children's Hospital in Melbourne.

Rotawirus- 1%-15% biegunek potransplantacyjnych

- **Wirus dsRNA rodzina Reoviridae**
- **Uszkadza nabłonki kosmków dwunastnicy i enterocyty jelita cienkiego- upośledzone wchłanianie**
- **Inkubacja 2-4 dni, ostry początek, gorączka, wymioty, wodnista biegunki przez 3-8 dni, wydalanie wirusa przez 1-3 tygodni**
- **U biorców przeszczepów częściej u dzieci i biorców wątroby, najczęściej u biorców jelita cienkiego**
- **Biegunka ustępuje po 4-12 dniach, opisywane są krwawienia z owrzodzeń jelita grubego spowodowanych rotawirusem**
- **Diagnostyka- antygeny w stolcu metodą EIA (wykrywa grupę A, słabo grupę C), PCR w stolcu- większa czułość i swoistość (wykrywa 100 razy mniejszy ładunek wirusa w porównaniu do EIA)**
- **Leczenie- objawowe**
- **Profilaktyka- przestrzeganie zasad higieny**
- **Profilaktyka -szczepienia**

Szczepienie

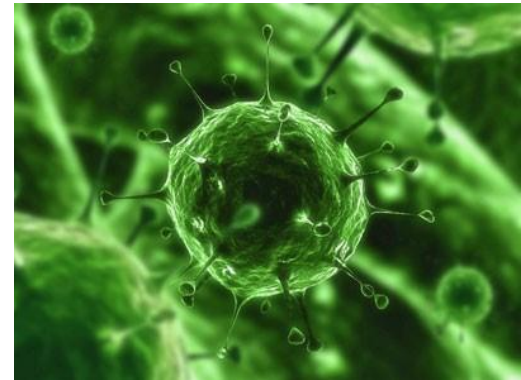
Żywa atenuowana doustna szczepionka stosowana u immunokompetentnych dzieci od 6 tygodnia życia w 2 lub 3 dawkach (RotaTeq™ or Rotarix™).

Jest przeciwwskazana po transplantacji (żywa szczepionka).

Ograniczone możliwości szczepienia u osób oczekujących na transplantację ponieważ wirus wydalany jest ze stolcem co najmniej 28 dni po pierwszej dawce.

Adnowirus

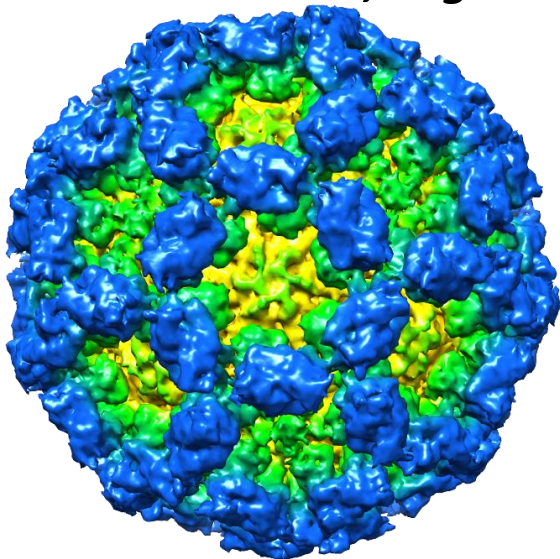
- Wirusy DNA, 7 grup (A-G), grupa F (AdV 40 i 41) i G(AdV 52) wywołują zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego
- Gorączka, wymioty, biegunka
- U biorców przeszczepów może mieć miejsce reaktywacja latentnego zakażenia lub transmisja z narządem dawcy
- Po Tx infekcja w ciągu kilku pierwszych miesięcy, średnio 1,5-2 miesięcy, zajęty przeszczepiony narząd
- Najcięższy przebieg u biorców jelita cienkiego
- Diagnostyka PCR- 100% czułości, 99% specyficzności.
- Leczenie- tylko biegunka- objawowe, zajęcie co najmniej 2 narządów: cidofovir, ribavirin, brincidofovir



Adenoviruses were first discovered in 1953, by Wallace P. Rowe and his colleagues (NIH). These viruses were first isolated from Adenoid cell culture, hence the family name of Adenoviridae.

Sapovirus

- *Sapovirus particles were first detected in human diarrheic stool samples in 1976 in the United Kingdom using electron microscopy (EM), and the virus was soon recognized as a new gastroenteritis pathogen . However, the prototype strain of the Sapovirus genus was from another outbreak in Sapporo, Japan, in 1982 (strain Hu/SaV/Sapporo/1982/JPN), because it has been studied extensively for sapovirus virological and genetic characteristics.*
- *Sapporo virus, genus Sapovirus, in the family Caliciviridae. Currently, the family Caliciviridae consists of five established genera, Sapovirus, Norovirus, Lagovirus, Vesivirus, and Nebovirus*

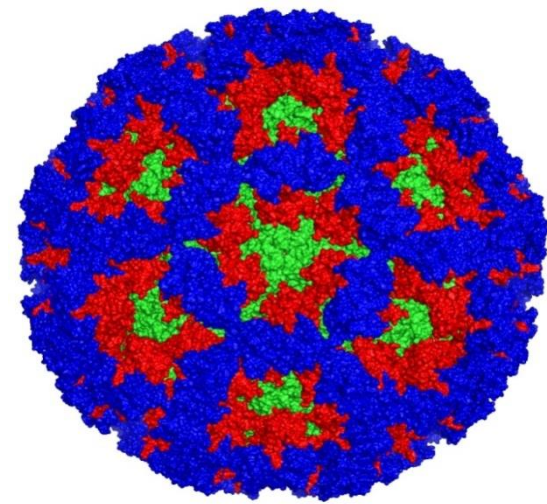


Madeley CR, Cosgrove BP. 1976. Caliciviruses in man. Lancet i:199–200. (Letter.) doi:10.1016/S0140-6736(76)91309-X

Sapowirus

- **Wirus RNA**
- **Czas inkubacji 1 do 4 dni**
- **Objawy kliniczne: biegunka i wymioty a także nudności, bóle brzucha, dreszcze, bóle głowy, bóle mięśni**
- **Biegunka ustępuje w ciągu tygodnia**
- **Przebieg łagodniejszy niż rotawirus lub norowirus, rzadko wymaga hospitalizacji**
- **Opisywane jest zakażenie bezobjawowe**
- **Diagnostyka - PCR**
- **Leczenie- objawowe**

Norovirus



In 1972, a 27-nm virus-like particle was discovered by use of immune electron microscopy (IEM) in an infectious stool filtrate derived from an outbreak of gastroenteritis in an elementary school in Norwalk, Ohio



Albert Z. Kapikian, M.D., a pioneering virologist at the National Institutes of Health who discovered norovirus and led a decades-long effort that resulted in the first licensed rotavirus vaccine, he and his colleagues at the National Institutes of Health identified the Hepatitis A virus in 1973, died on Feb. 24, 2014. He was 83 years old.

Norowirusy

- Grupa wirusów ssRNA z rodziny kaliciwirusów *Caliciviridae*).
- U ludzi genotyp G-II.4 najczęściej jest odpowiedzialny za epidemię biegunek (*winter vomiting disease*)
- U ludzi NV wiąże się z antygenami HBGAs na powierzchni nabłonka jelitowego, ostry gastroenteritis
- Zakażenie drogą fekalno-pokarmową, inhalacja aerosolu z wymiocin, kontakt z zanieczyszczonymi powierzchniami
- Szerzy się bardzo szybko- wystarczy <10 cząstek wirusa
- Okres inkubacji 24-48 godzin, ostry początek, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, ostre objawy ustępują w ciągu 2-3 dni, biegunkę opisywano do 28 dni.
- Obecność wirusa w stolcu największa w momencie objawów klinicznych ale może utrzymywać się 2-3 tygodnie
- U ludzi immunokompetentnych uchodzi za infekcję łagodną, lżejszą niż rotawirus
- Diagnostyka- złoty standard RNA wirusa w stolcu metodą PCR, antygeny wirusa- metoda EIA- mniejsza czułość i swoistość

Norowirus u biorców przeszczepów

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

Leczenie NV

- Leczenie objawowe- nawodnienie
- Redukcja immunosupresji?
- Doniesienia o skuteczności mTORi
- Doustne immunoglobuliny?
- Dożylne immunoglobuliny
- Nitazoxanide- (Nitazoksanid) – lek przeciwpasożytniczy- skuteczny w badaniu klinicznym u osób immunokompetentnych z NV
- Mleko matki- zawiera białka hamujące wiązanie wirusa
- Szczepionka niedostępna
- Zapobieganie- higiena rąk, dezynfekcja wszystkich powierzchni, izolacja pacjentów

Clinical outcome of norovirus infection in renal transplant patients

Clin Transplant 2016

Susanne Brakemeier¹ | Styliani I. Taxeidi² | Michael Dürr¹ | Jörg Hofmann³ |
Danilo Schmidt¹ | Friederike Bachmann¹ | Jens Gaedeke¹ | Klemens Budde¹

**Retrospektywna analiza danych pacjentów 2007-2011,
u których stwierdzono metodą PCR zakażenie NoV**

N=65 NoV (+) porównanie 528 NoV (-)

AKI 26/65 (40%)

Przewlekłe zakażenie 10/65 (15,4%)

Redukcja immunosupresji 43/65 (66,2%)

Czynniki ryzyka zakażenia NoV

TABLE 1 (continued)

(B) Multivariate analysis of risk factors for NoV infection in kidney transplant patients			
Variable	Adjusted odds ratio	95%CI	P-value
NoV infection, complete cohort			
Age	1.02	0.99-1.04	.134
eGFR at -3 mos	0.99	0.98-1.01	.457
Immunosuppression containing steroids	3.74	2.04-6.83	.0001
Rejection prior to NoV	10.76	2.64-43.76	.001
NoV infection with AKI			
Gender: male	0.12	0.03-0.42	.001
Rejection prior to NoV	10.4	0.79-137.8	.076
Immunosuppression containing sirolimus	8.3	0.01-232.1	.99
NoV infection with chronic infection			

None of the variables (age, time after transplantation, eGFR, diabetes, immunosuppression containing steroids, or anti-rejection therapy prior to diagnosis) reached statistical significance in multivariate models.

P-values <.05 are given in bold values

^aFor NoV: at baseline 3 months before diagnosis, for controls: 9-12/2006.

^bCalculated as MMF equivalent dose, for NoV: at time of diagnosis, for controls: 01-04/2007.

^cP=.005 compared to controls.

^dFor NoV: in the course of infection, for controls: within 12 months between January 2007 and December 2007.

^eFor controls: within 2 months before baseline.

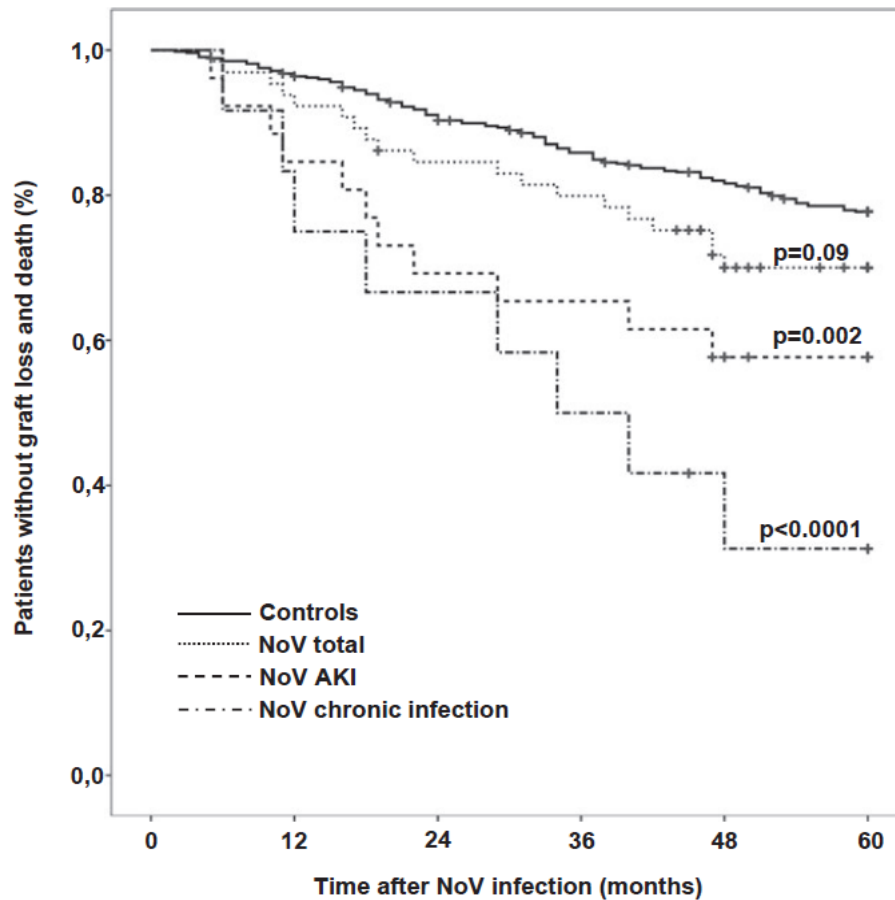
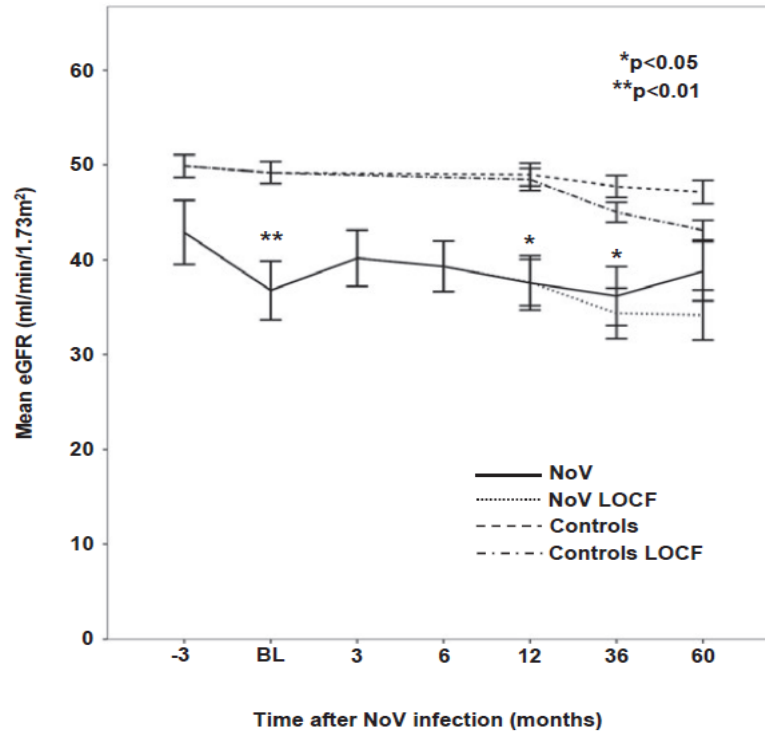


FIGURE 1 Kaplan-Meier analyses of graft loss and death,

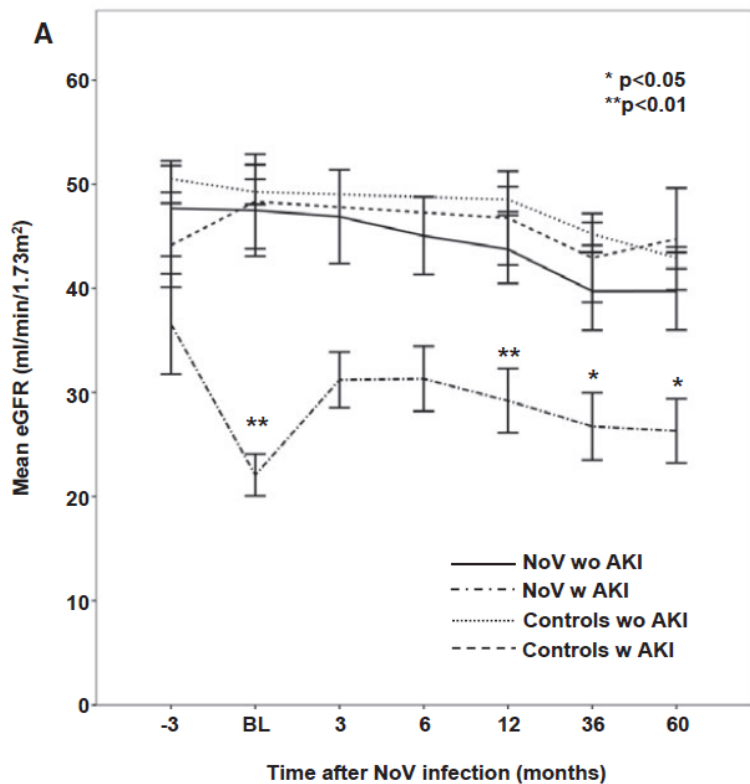
60-miesięczne przeżycie pacjenta i przeszczepu NoV porównywalne z grupą kontrolną, gorsze w podgrupie AKI i przewlekłego zakażenia



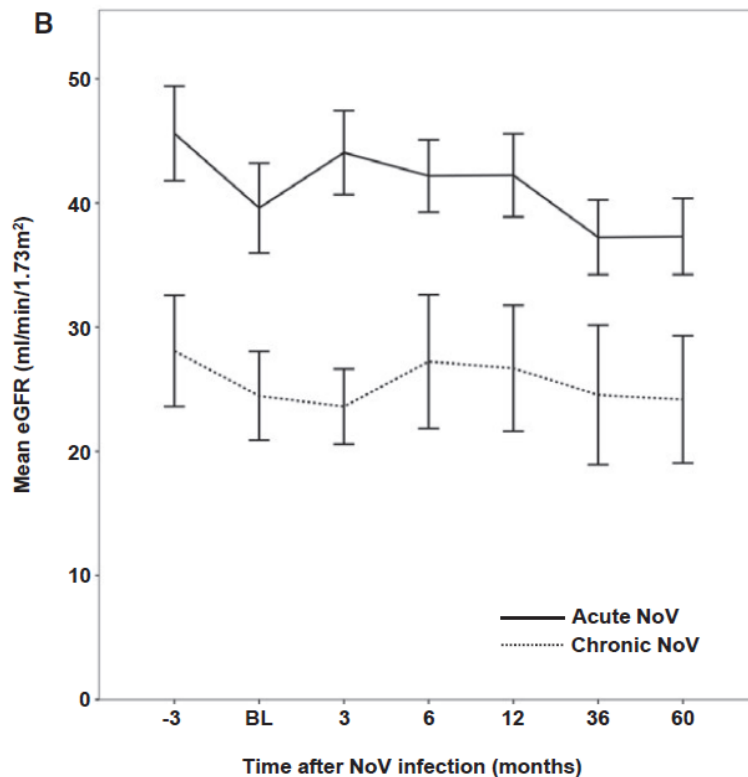
NoV	N=	58	65	63	62	60	51	34
Controls	N=	506	528			494	439	398

FIGURE 2 Mean eGFR \pm SEM for NoV-positive kidney transplant patients and controls. P-values for differences between NoV patients and controls for relative changes from timepoint -3 mos, LOCF, last observation carried forward; BL, time of NoV diagnosis

Gorsza czynność nerki u chorych z NoV



NoV wo AKI	N=	34	39	37	37	36	33	24
NoV w AKI	N=	24	26	26	25	23	18	10



Acute NoV	N=	48	55	53	52	50	46	31
Chronic NoV	N=	10	10	10	9	9	5	3

FIGURE 3 (A) Mean eGFR ± SEM for NoV-positive kidney transplant patients with (w) or without (wo) acute transplant failure (AKI) at time of diagnosis compared to controls with or without AKI within 12 months of follow-up. P-values for differences between NoV patients with AKI and without AKI for relative changes from timepoint -3 mos; values at 36 and 60 mol/L are given as LOCF (last observation carried forward) analysis. BL: time of NoV diagnosis. (B) Mean eGFR ± SEM for NoV-positive kidney transplant patients with acute NoV infection or with chronic NoV infection. Differences between groups were not statistically significant. Values at 36 and 60 mol/L are given as LOCF analysis. BL: time of NoV diagnosis

Najgorsza czynność nerki przeszczepionej w grupie AKI

Poziomy leków immunosupresyjnych

TABLE 3 Trough levels of immunosuppression

Trough levels ± SD (ng/mL)	NoV N=65			Controls	
	-3 mos	Time of Dx	P-value*	N=528	P-value**
Tacrolimus	7.0 ± 3.3	10.4 ± 5.4	.001	6.8 ± 2.1	.55
Cyclosporine	101.1 ± 46.5	110.5 ± 51.5	.28	93.9 ± 25.6	.20
Everolimus	6.8 ± 2.9	6.9 ± 3.5	.52	7.0 ± 2.0	.66
Sirolimus	6.8 ± 3.2	9.3 ± 4.3	.51	6.2 ± 2.5	.68

*P-value for comparison of trough levels between timepoints -3 months and at time of diagnosis.

**P-value for comparison of trough levels between NoV infected patients at -3 months and controls at baseline.

Predictors of persistent diarrhea in norovirus enteritis after solid organ transplantation

Pearlie P. Chong¹  | David van Duin¹ | Jessica L. Sonderup² | Wendy J. Grant³ | Andre C. Kalil⁴ | Diana F. Florescu^{3,4}

Clinical Transplant 2016

TABLE 1 Characteristics of solid organ transplant recipients with norovirus infection

Characteristics	Supportive treatment n=134 (88%)	Enteral treatment ^a n=18 (12%)	All patients with NV infection N=152
Age at time of transplant ^b	29.7 (22.8)	42.7 (22.3)	31.5 (23.1)
Caucasian	88 (66)	13 (72)	101 (67)
Male gender	75 (56)	11 (61)	86 (57)
Transplant type			
Kidney	53 (40)	7 (39)	60 (39)
Liver	13 (10)	1 (5.5)	14 (9)
Heart	8 (6)	4 (22)	12 (8)
Small bowel	8 (6)	1 (5.5)	9 (6)
Lung	1 (1)	3 (17)	4 (3)
Pancreas	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Simultaneous ^c	50 (36)	2 (11)	52 (34)
Induction IS			
Basiliximab	66 (49)	8 (44)	74 (49)
Thymoglobulin	38 (28)	1 (6)	39 (26)
Alemtuzumab	4 (3)	1 (6)	5 (3)
None	26 (20)	8 (44)	34 (22)
Maintenance IS ^{b,d}			
Tacrolimus level	9.3 (0.4)	10.2 (1.3)	9.4 (4.5)
Cyclosporine level	300 (76)	N/A	300 (76)
Prednisone dose ^e	6 (0.5)	4.6 (0.7)	6 (4.2)
Rejection 90 days prior	11 (8)	0 (0)	11 (7)

**Retrospektywna
analiza 152 biorców
(2010-2014)
30% - przewlekła
biegunka**

Nawrót-22%

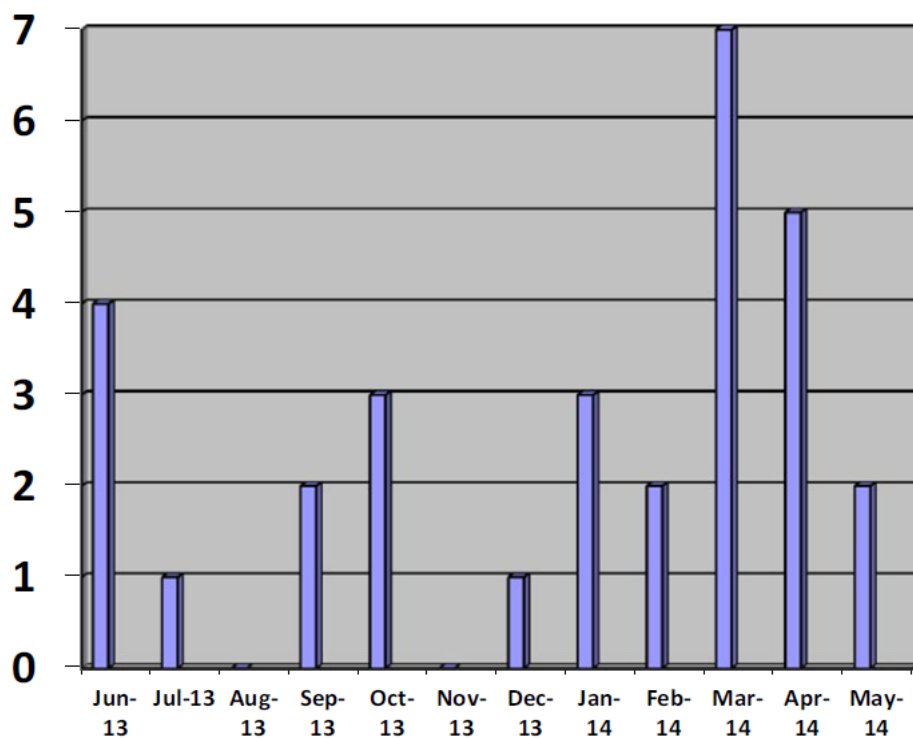
TABLE 4 Risk factors for persistent diarrhea at 2 weeks from start of therapy using multivariable logistic regression

Variable	OR	95% CI	P-value
Age at time of transplant	1.00	0.98-1.03	.781
CMV infection 90 days prior to NV diagnosis	5.75	1.12-27.62	.036
Nausea at time of NV diagnosis	4.41	1.75-11.15	.002
Administration of antimotility agent	0.55	0.22-1.37	.197

Severe chronic norovirus diarrheal disease in transplant recipients: Clinical features of an under-recognized syndrome

Transplant Infect Dis 2017

Robin K. Avery¹ | Bonnie E. Lonze^{2a} | Edward S. Kraus³ | Kieren A. Marr^{1b} |
Robert A. Montgomery^{2a,b}



**31/193 (16%)
NoV (+)**

FIGURE 1 Epidemiologic time curve of norovirus cases in transplant recipients, 6/2013-6/2014. Cases diagnosed each month in transplant recipients over the indicated time period

TABLE 1 Characteristics of transplant recipients with norovirus + stool PCRs

Gender	17M, 14F
Age, years	Median 57, Mean 52 (22-70)
Type of transplant	
Kidney	25
DDKT	9
LDKT incompatible ^a	8
LDKT compatible ^b	8
Liver	2
Heart	1
Kidney/liver	1
Lung	1
H SCT	1
Prior transplant	9/31 (29%)
Plasmapheresis	13/31 (42%)
Induction immunosuppression	
Anti-thymocyte globulin	20
Alemtuzumab	2
Daclizumab	1
Rituximab	5
Eculizumab	1
None	4
Prednisone maintenance	27/31 (87%)
Prednisone dose, mg	Median 5, Mean 6.2 (0-40)
Tacrolimus maintenance	26/31 (84%)
Mycophenolate maintenance	24/31 (77%)
MMF	16 (52%)
MPA delayed release	8 (26%)
MMF total daily dose, mg	Median 2000, Mean 1556 (400-2000)
MPA total daily dose, mg	Median 720, Mean 990 (720-1440)
Other immunosuppression	
Azathioprine	1
Belatacept	1
Everolimus	1
Sirolimus	1
Biopsy-proven rejection within 3 months	5/31 (16%)
Time (months) since transplant	Median 37, Mean 54 (<1-312)
Alive as of 12/2014	26/31 (84%)

TABLE 2 Clinical symptoms and presentations of transplant recipients with norovirus diarrhea

Diarrhea	31/31 (100%)
Nausea/vomiting	18/31 (58%)
Abdominal pain or cramping	17/31 (55%)
Weight loss >10% of body weight ^a	11/31 (35%)
Fever	9/31 (29%)
Pneumatosis intestinalis	1/31 (3.2%)
Ileus	1/31 (3.2%)
Appendicitis	1/31 (3.2%)
Diverticulitis	1/31 (3.2%)

AKI-23%, u 21% nadal po 6 miesiącach

Utrzymywanie się objawów 1dzień-9 miesięcy

Mediana utrzymywania się objawów 4 miesiące

U 35,4% nawrót po początkowej poprawie

U 6/31 negatywny NV PCR po ustąpieniu objawów

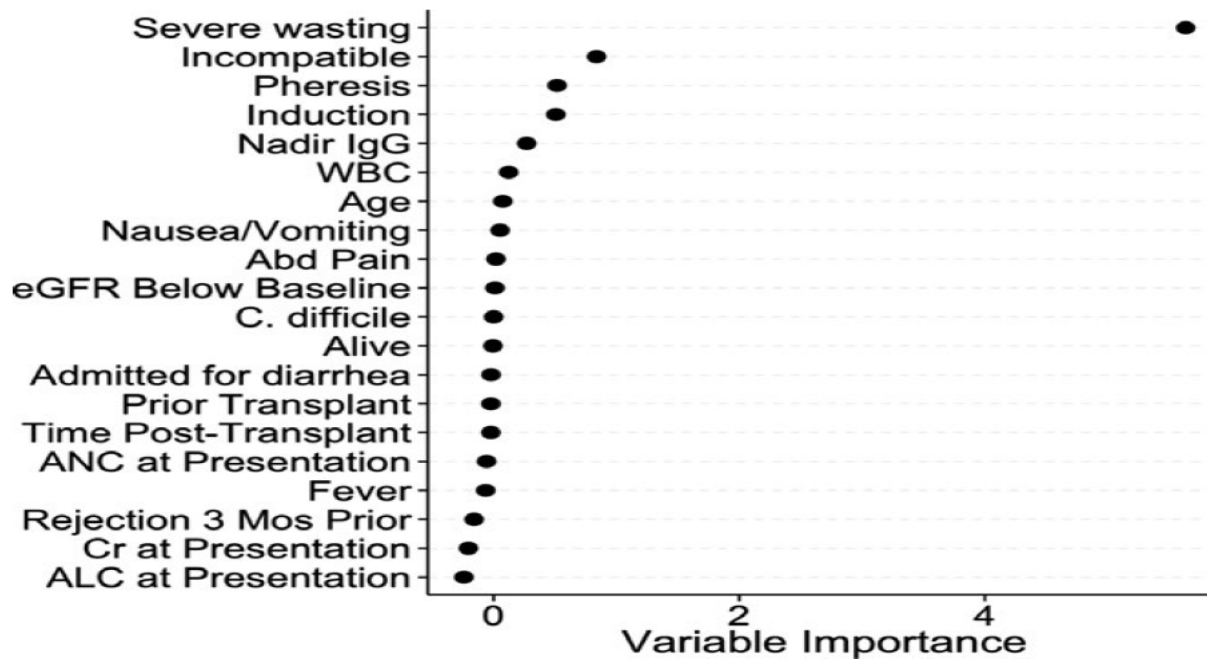


FIGURE 2 Random forest analysis of candidate predictor variables for duration of symptoms of norovirus diarrhea. Clinical and laboratory variables identified antecedently as possibly associated with duration of symptoms were analyzed and represented in terms of relative importance as compared with one another (units are arbitrary). Wasting, incompatible transplant status, and plasmapheresis were most strongly associated with duration of symptoms. IgG, immunoglobulin G level; WBC, white blood cell count; Abd, abdominal; eGFR, estimated glomerular filtration rate; C. difficile, *Clostridium difficile* infection; ANC, absolute neutrophil count; Cr, serum creatinine; ALC, absolute lymphocyte count

Czynniki ryzyka przewlekłego zakażenia

TABLE 3 Treatments used in patients with severe chronic norovirus diarrhea

Intervention	Number of patients (total n=31)
Nitazoxanide alone	6 (19.4%)
Intravenous immunoglobulin (IVIg) alone	2 (6.5%)
Reduction of immunosuppression (IS) alone	1 (3.2%)
Nitazoxanide+reduction of IS	9 (29%)
Nitazoxanide+IVIg+reduction of IS	8 (25.8%)
No intervention	5 (16.1%)

Nitazoxanide treatment total duration (days): Median 21, Mean 46 (7-174).

U wszystkich biorców ustąpienie objawów

Impact of Norovirus/Sapovirus-Related Diarrhea in Renal Transplant Recipients Hospitalized for Diarrhea

Damien Roos-Weil,¹ Katia Ambert-Balay,² Fanny Lanternier,^{1,3} Marie-France Mamzer-Bruneel,⁴ Dominique Nochy,⁵ Pierre Pothier,² Véronique Avettand-Fenoel,^{3,6} Dany Anglicheau,^{3,4} Renaud Snanoudj,⁴ Lynda Bererhi,⁴ Eric Thervet,^{3,4} Marc Lecuit,^{1,3,7} Christophe Legendre,^{3,4} Olivier Lortholary,^{1,3} and Julien Zuber^{3,4,8}

Transplantation 2011

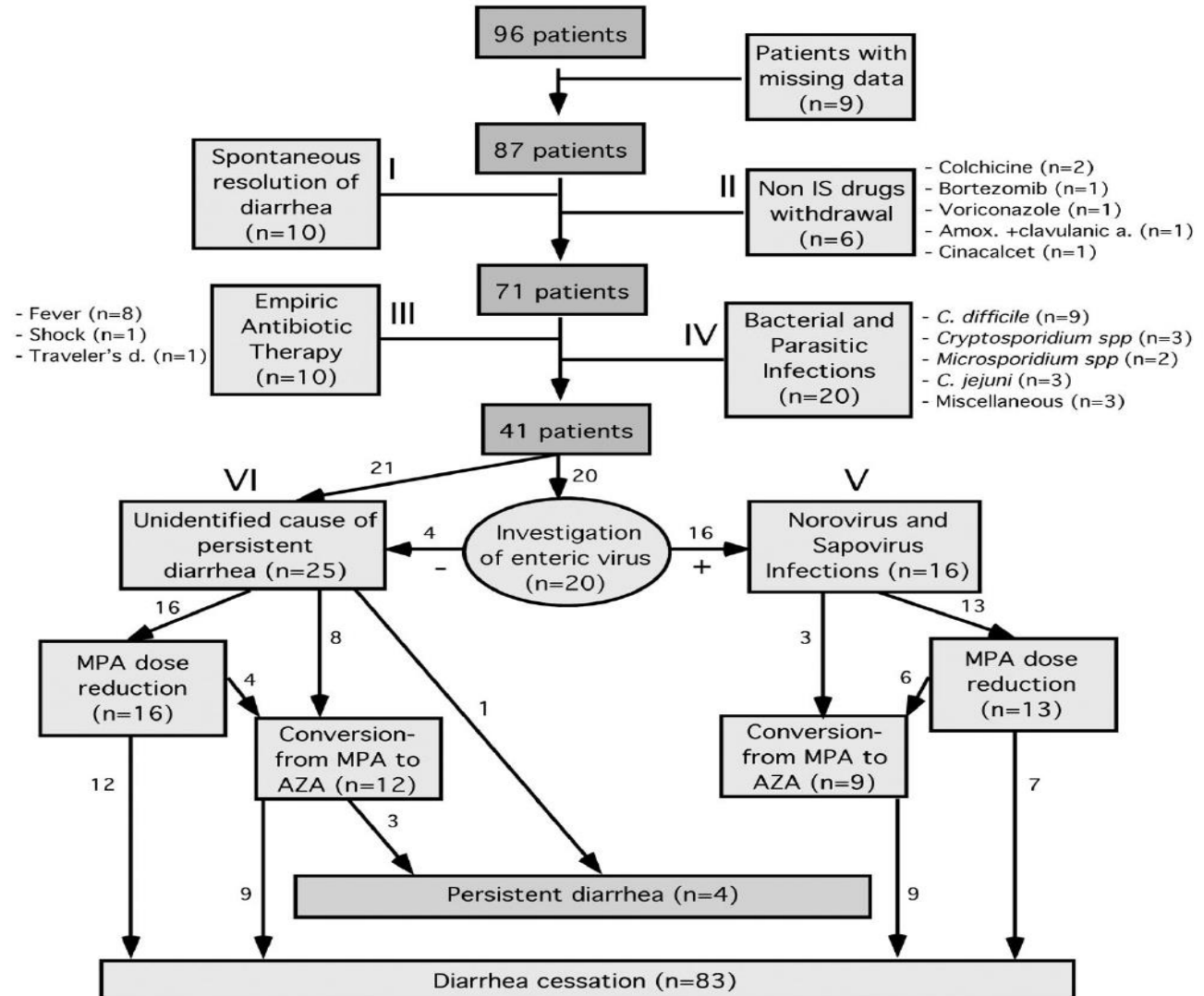


FIGURE 1. Flowchart showing patients at each diagnostic stage. Amox, amoxicillin; AZA, azathioprine; MPA, mycophenolic acid; Traveler's d., traveler's diarrhea.

TABLE 1. Clinical characteristics of patients with bacterial/parasitic and viral diarrhea

	Bacterial and parasitic infections (n=20)	NoV/SaV infection (n=16)	P
Before diarrhea			
Age (yr)	43±13	46±16	ns
Induction with ATG (%)	30	31	ns
CNI-based therapy (%)	80	100	ns
Tacrolimus/cyclosporine (n)	13/3	15/1	ns
Acute rejection before diarrhea (%)	40	56.3	ns
At the time of diarrhea onset			
Interval from transplant to diarrhea (mo)	68±61	37±37	ns
Nausea/vomiting (%)	25	50	ns
Fever (%)	20	19	ns
Mean weight loss (%)	3.2±4.1	8.5±3.3	0.001
Abdominal pain (%)	55	44	ns
Acute renal failure (%)	55	81	ns
C-reactive protein (mg/L)	41.0±115	6.6±2.0	0.07
Lymphocytes (/mm ³)	1367±662	994±483	ns
MPA dosage (mg/d) ^a	1138±833	1625±563	ns
Tacrolimus trough level (ng/mL) ^b	7.1±1.0	8.5±1.0	ns
Outcome			
Duration of hospitalization (d)	1.3±1.0	1.7±1.0	ns
Total duration of hospital stays (d)	14.3±9.0	9.8±5.0	ns
Patients having undergone colonoscopy (%)	10	25	ns
Treatment with antibiotic drugs (%)	100	25	<0.0001
Patients with change in MPA daily dose (%)	35	100	0.0002
MPA dose reduction (%)	42.3±14.5	48.7±13.1	ns
MPA withdrawal (%)	0	56.3	0.0001
Duration of diarrhea (d)	28.7±22.2	262.2±281	<0.0001
Antibiotic-to-remission interval (d)	11.3±15.8	39.5±18.3	0.01

94%- przewlekła biegunka, 81% AKI, 8,7 razy dłużej objawy, 10/16 pacjentów wirus obecny w stolcu średnio 289 dni (107-581 dni), u 5 biorców proces ostrego odrzucania

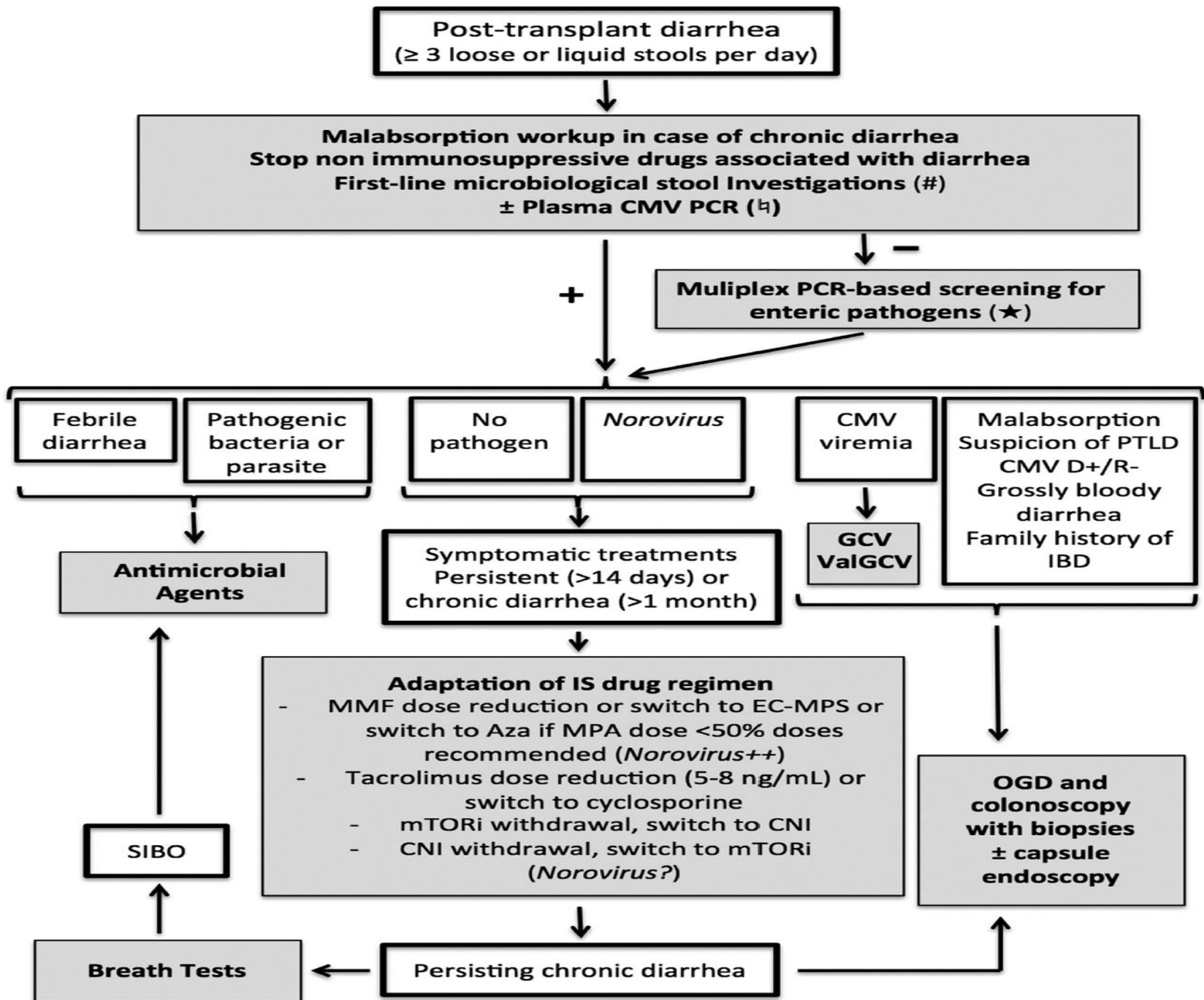
Intrahost Norovirus Evolution in Chronic Infection Over 5 Years of Shedding in a Kidney Transplant Recipient

Andrej Steyer^{1†}, Tilen Konte^{2†}, Martin Sagadin¹, Marko Kolenc¹, Andrej Škoberne³, Julija Germ¹, Tadeja Dovč-Drnovšek⁴, Miha Arnol³ and Mateja Poljšak-Prijatelj¹*



March 2018 | Volume 9 | Article 371

To conclude, this report confirms the importance of NV infection in immunocompromised patients, both in terms of a constant source of possible infection and an opportunity to study the molecular evolution of NVs. The present study has defined new putative candidates for the escape phenotype in the evolving NV in the host. According to our bioinformatic analysis, we identified residues that had not been defined previously as parts of the known epitopes, but were under strong positive selection.



Podsumowanie

- **Zakażenia wirusowe, zwłaszcza norowirusem, są częstą przyczyną biegunek u biorców przeszczepów**
- **Biegunki o etiologii wirusowej mogą powodować gorsze przeżycie pacjenta i przeszczepu**
- **Metody biologii molekularnej istotnie zwiększają wykrywalność o etiologii wirusowej biegunek**
- **Biegunki mają często etiologię mieszaną**
- **Wskazana jest wnikliwa diagnostyka różnicowa**



Dziękuję za uwagę!

