

TRANSPLANTACIJA BUBREGA U HIV POZITIVNIH PRIMATELJA

ALAN HORVAT¹, MARKO BANIĆ¹, LEA KATALINIĆ², VESNA FURIĆ-ČUNKO², IVANA JURIĆ²,
IVICA MOKOS³, TVRTKO HUDOLIN³, ŽELJKO KAŠTELAN^{1,3}, PETAR KES^{1,4}
i NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ^{1,2}

¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, KBC Zagreb, ²Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, ³Klinika za urologiju i ⁴Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska

Zbog razvoja visoko aktivne antiretroviralne terapije (HAART) produljen je životni vijek HIV pozitivnih bolesnika zbog čega im raste rizik razvoja kroničnih bolesti među kojima je i kronična bubrežna bolest. Terapijske opcije za nadomještanje bubrežne funkcije uključuju peritonejsku dijalizu, hemodijalizu i transplantaciju bubrega. HIV infekcija je dugo bila apsolutna kontraindikacija za transplantaciju bubrega zbog bojazni od primjene imunosupresijske terapije. Danas se, zbog napretka na području antiretroviralne terapije i zbog boljeg razumijevanja farmakoloških interakcija između HAART i imunosupresije, uspješno provodi. Mi smo do sada u KBC-u Zagreb uspješno proveli transplantaciju bubrega u dva HIV pozitivna bolesnika.

Ključne riječi: HIV, transplantacija bubrega, ishod

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
KBC Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Nakon što je 1996. godine predstavljena visoko aktivna antiretroviralna terapija (HAART), tijek bolesti u bolesnika zaraženih HIV-om se značajno promijenio. Životni vijek HIV pozitivnih osoba se približio životnom vijeku osoba koje nisu zaražene HIV-om (1). Također se smanjio broj bolesnika koji su razvili sindrom stečene imunodeficijencije (engl. AIDS), ali se sukladno tome povećao broj kroničnih bolesti u HIV pozitivnih (2). Od bubrežnih bolesti u HIV pozitivnih bolesnika najčešće nalazimo akutno bubrežno oštećenje i s HIV-om povezanu nefropatiju (HIVAN) (3-5). Akutno bubrežno oštećenje je uglavnom povezano s primjenom nefrotoksičnih lijekova koji su sastavni dio terapije u HIV pozitivnih bolesnika (6). Nefropatija povezana s HIV-om je fokalno sklerozirajuća glomeruloskleroza s tubularnim mikrocistama i intersticijskom upalom. Klinički se prezentira kao nefrotski sindrom koji progredira u završni stadij kronične bubrežne bolesti (7). Iako je posljednjih nekoliko godina pojavnost HIVAN-a u padu, došlo je do porasta pojavnosti kroničnih bubrežnih bolesti koje nisu povezane s virusom, ali jednako

tako dovode do završnog stadija bubrežne bolesti (3). Terapijske opcije za takve bolesnike su hemodijaliza, peritonejska dijaliza i transplantacija bubrega. Preživljenje bolesnika s HIV-om na hemodijalizi i peritonejskoj dijalizi koji uzimaju antiretroviralnu terapiju je slično preživljenju bolesnika koji nisu zaraženi virusom, stoga je potrebno omogućiti tu opciju terapije (6). Transplantacija bubrega je najprikladnija metoda nadomještanja bubrežne funkcije za bolesnike sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti koji nemaju kontraindikacija za primjenu imunosupresijske terapije. Transplantacijom se izbjegava ovisnost o dijalizi, produljuje se očekivano trajanje života i poboljšava njegova kvaliteta (8,9). Transplantacija solidnih organa u bolesnika zaraženih HIV-om dugo je bila kontraindicirana zbog zabrinutosti da će se uvođenjem imunosupresije značajno povećati broj oportunističkih infekcija ili da će se razbuktati osnovna bolest (2). S obzirom na činjenicu da su i akutna i kronična bubrežna bolest češće u HIV pozitivne nego u zdrave populacije (3-5, 10) za te je bolesnike potrebno razmotriti moguće opcije na području transplantacijske medicine.

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Tijekom ranih 90-tih godina prošlog stoljeća objavljeni su prvi radovi o transplantaciji bubrega u HIV pozitivnih bolesnika. Kako se radi se o razdoblju prije HAART, rezultati tih studija nisu bili zadovoljavajući te je preživljenje primatelja i presatka bilo značajno skraćeno u odnosu na preživljenje populacije bez HIV infekcije. Zbog loših rezultata se odustalo od transplantacije kao opcije liječenja u HIV pozitivnih bubrežnih bolesnika sa završnim stadijem bolesti (11). Uvođenjem HAART u kasnim 90-tim godinama smanjila se stopa smrtnosti HIV pozitivnih kroničnih bubrežnih bolesnika na dijalizi pa se u skladu s tim rezultatima ponovno počela razmatrati transplantacija kao opcija liječenja (12). U daljnjim studijama narednih nekoliko godina ishodi transplantacija postali su zadovoljavajući uz zanemarive razlike u preživljenju bolesnika i nešto češćem odbacivanju presatka u odnosu na HIV negativnu populaciju. U skladu s tim rezultatima transplantacija je postala opcija liječenja u HIV pozitivnih (11). U studiji Stock i sur. radile su se transplantacije u bolesnika u kojih je bolest dobro kontrolirana, što podrazumijeva broj CD4+ limfocita >200 μ L, nedetektabilnu HIV tip 1 RNA u plazmi te stabilan režim antiretroviralne terapije. U takvih bolesnika jednogodišnja i trogodišnja preživljenja primatelja iznosila su 94,6 \pm 2,0 % odnosno 88,2 \pm 3,8 %, a preživljenja presatka 90,4 % i 73,7 % što korelira s rezultatima primatelja starijih od 65, ali je odbacivanje organa bilo značajno učestalije nego u populaciji koja nije zaražena virusom (13).

IMUNOSUPRESIJA

Zbog straha od oportunističkih infekcija, a s druge strane češćih odbacivanja presatka, imunosupresija je veliki izazov u HIV pozitivnih bolesnika. Dva najčešće korištena lijeka za indukciju imunosupresije su antitimocitni globulin (ATG), poliklonalno protutijelo koje duboko i dugotrajno suprimira CD4+ limfocite te protutijelo na receptor za interleukin 2 (anti-IL2R) (baziliksimumab) koja blokira ranu aktivaciju CD4+ limfocita bez njihove deplecije (14). U studiji Kucirka i sur. uspoređivani su ishodi indukcije ATG-om i anti-IL2R-om. Pokazano je da ni jedan od lijekova nije bio povezan s povećanom učestalošću infekcija u odnosu na kontrolnu skupinu bez indukcije. Također, bolesnici u kojih je uvedena indukcija imali su kraće bolničko liječenje i smanjenu incidenciju gubitka presatka. Bolesnici koji su kao terapiju indukcije primili ATG imali su smanjen broj akutnih odbacivanja u odnosu na anti-IL2R i unatoč pretpostavkama s obzirom na depleciju CD4+ limfocita i manji broj infekcija (15). Iako ciklosporin i sirolimus *in vitro* imaju antiviralna

svojstva, ulaze u interakcije s antriretrovirusnom terapijom pa se u terapiji održavanja prednost daje takrolimusu u kombinaciji s mikofenolatom i niskim dozama prednizona (16).

DAROVATELJI PREMA PROŠIRENIM KRITERIJIMA

Uvođenjem HIV pozitivnih bolesnika u transplantacijski program povećao se broj primatelja organa pa se sukladno tome nameće pitanje kako nadomjestiti broj darovatelja. Danas sve više bubrežnih bolesnika dobiva organe od darovatelja po proširenim kriterijima (ECD). U ECD spada 30-60 % organa od moždano-mrtvih darovatelja (17,18). U studiji objavljenoj 2016. godine Messine i sur. uspoređivani su posttransplantacijski rezultati skupina životne dobi 50-79 godina sa skupinom starijih od 80 te je zaključeno da ako se napravi prikladna selekcija darovatelja, i stariji od 80 godina mogu biti odgovarajući izvor organa (19). Jedna od potencijalnih strategija je transplantacija s HIV pozitivnog preminulog darovatelja, koja je uspješno primijenjena u Južnoafričkoj Republici s dobrim kratkoročnim rezultatima (20).

NAŠE ISKUSTVO

Na KBC-u Zagreb imali smo dva HIV pozitivna bolesnika koji su primili bubreg moždano mrtvog darovatelja u sklopu liječenja završnog stadija prije dokazane HIV nefropatije. Prvom bolesniku HIV je otkriven prije 30 godina, a prije 20 godina započeo je antiretroviralnu terapiju. Deset godina kasnije otkrivena je mutacija virusa zbog koje bolesnik nije osjetljiv na lamivudin pa je prebačen na kombinaciju lopinavira i ritonavira. Uz HIV ima i koinfekciju s HCV-om čije je liječenje završeno u rujnu 2017. Godine 2001. razvio je HIV nefropatiju, a od 2004. je u programu intermitentne hemodijalize tri puta tjedno. Dne 9. 12. 2018. nađen je odgovarajući darovatelj. Poslije transplantacije kao terapija indukcije uveden mu je baziliksimumab, a kao terapija održavanja takrolimus, azatioprin i kortikosteroidi. Mikofenolat nije dolazio u obzir zbog interakcije s antiretroviralnom terapijom. Drugom bolesniku HIV je dijagnosticiran 1990. godine, a antiretroviralnu terapiju uzima od 2005. godine. Nakon postavljanja dijagnoze HIV nefropatije bolesnik je bio uključen u program hemodijalize, a nakon iscrpljivanja svih krvožilnih pristupa prisilno je započeto programom peritonejske dijalize, a 2012. godine uključen je u transplantacijski program. Kao indukcijaska imunosupresija uveden je baziliksimumab, a kao terapija održavanja mikofenolat, takrolimus i kortikosteroidi (21). Poslijetransplantacijski tijek bio

je kompliciran razvojem duboke venske tromboze, fibrilacije atrijske, te nekoliko epizoda infekcija (pneumonija, uroinfekcije, prostatitis). Oba bolesnika su bila klinički stabilna na zadnjem pregledu nefrologa.

ZAKLJUČAK

HIV pozitivni bolesnici zbog dobre antiretroviralne terapije danas sve duže žive i tome shodno razvijaju sve veći broj kroničnih bolesti među koje spada i kronična bubrežna bolest. S obzirom na trenutne podatke te bolesnike je moguće odgovarajuće imunosuprimirati i ostvariti dobre ishode nakon transplantacije bubrega, a što se tiče izvora organa postoji opcija HIV pozitivnih darovatelja što bi moglo odigrati bitnu ulogu u njihovom liječenju. Bolesnicima je moguće dati transplantat i održavati ih stabilnima, ali uz pažljiv odabir primatelja s kontroliranom bolešću sa što manje manje pridruženih bolesti te uz stabilnu antiretroviralnu terapiju.

L I T E R A T U R A

1. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G i sur. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146: 87-95.
2. Trullas JC, Cofan F, Tuset M i sur. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney Int* 2011; 79: 825-42.
3. Wyatt CM. The Kidney in HIV Infection: Beyond HIV-Associated Nephropathy. *Top Antivir Med* 2012; 20: 106-10.
4. Pardo V, Aldana M, Colton RM i sur. Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101: 429-34.
5. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD i sur. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 669-73.
6. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA i sur. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1559-85.
7. Balow JE. Nephropathy in the context of HIV infection. *Kidney Int* 2005; 67: 1632-3.
8. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL i sur. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
9. Bašić-Jukić N, Kaštelan Ž, ur. Transplantacija bubrega. Zagreb: Medicinska naklada, 2016.
10. Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR i sur. Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. *Clin Nephrol* 1984; 21: 197-204.
11. Moreno CN, de Siqueira RC, Noronha IL. Kidney transplantation in HIV infected patients. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57: 98-104.
12. Ahuja TS, Zingman B, Glicklich D. Long-term survival in an HIV-infected renal transplant recipient. *Am J Nephrol* 1997; 17: 480-2.
13. Stock PG, Barin B, Murphy B i sur. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010; 363: 2004-14.
14. Gabardi S, Martin ST, Roberts KL, Grafals M. Induction immunosuppressive therapies in renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 211-8.
15. Kucirka LM, Durand CM, Bae S i sur. HHS Public Access 2017; 16: 2368-76.
16. Malat GE, Boyle SM, Jindal R i sur. Kidney Transplantation in HIV-Positive Patients: A Single-Center, 16-Year Experience. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 112-8.
17. Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 553-86.
18. Cantaluppi V, Dellepiane S, Tamagnone M i sur. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is an early and accurate biomarker of graft function and tissue regeneration in kidney transplantation from extended criteria donors. *PLoS One* 2015; 10: e0129279.
19. Messina M, Diana D, Dellepiane S i sur. Long-term outcomes and discard rate of kidneys by decade of extended criteria donor age. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 323-31.
20. Muller E, Barday Z, Mendelson M, Kahn D. Renal transplantation between HIV positive donors and recipients justified. *S Afr Med J* 2012; 102: 497-8.
21. Bašić-Jukić N, Katalinić L, Bubić-Filipi Lj i sur. Kidney transplantation in a HIV infected patient: A case report. *BAN-TAO Journal* 2012; 10: 87-9.

SUMMARY

KIDNEY TRANSPLANTATION IN HIV POSITIVE RECIPIENTS

A. HORVAT¹, M. BANIĆ¹, L. KATALINIĆ², V. FURIĆ-ČUNKO², I. JURIĆ², I. MOKOS³, T. HUDOLIN³,
Ž. KAŠTELAN^{1,3}, P. KES^{1,4} and N. BAŠIĆ-JUKIĆ^{1,2}

¹University of Zagreb, School of Medicine, ²Zagreb University Hospital Centre, Division of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, ³Zagreb University Hospital Centre, Department of Urology and ⁴Academy of Medical Sciences of Croatia, Zagreb, Croatia

With development of highly active antiretroviral therapy (HAART), HIV positive patients have longer life expectancy and therefore a higher risk of developing chronic diseases such as chronic kidney disease. HIV associated nephropathy is one of the most common causes of end stage renal failure in HIV positive patients. Therapy choices for renal replacement therapy for those patients are peritoneal dialysis, hemodialysis and kidney transplantation. HIV infection was considered as absolute contraindication for transplantation due to fear from consequences of immunosuppression. Today, with HAART and better understanding in pharmacology, interactions between HAART and immunosuppression, kidney transplantation is an option in HIV positive patients. Two cases of deceased-donor kidney transplantation in HIV positive patients were performed at the Zagreb University Hospital Centre.

Key words: HIV, kidney transplantation, outcome