

# IL TRAPIANTO DI RENE NEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV

Nicola Bossini, Silvio Sandrini, Francesca Valerio

Divisione e Cattedra di Nefrologia, Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia

## Kidney transplant in patients with HIV infection

*Until recently, human immunodeficiency virus (HIV) infection was an absolute contraindication to solid organ transplantation because it was feared that the anti-rejection therapy could result in accelerated HIV disease. At the end of the 1990s it became clear that HIV infection, once deemed a fatal disease, could be effectively turned into a chronic condition by the use of highly active antiretroviral therapy. Since then, the mortality rate from opportunistic infections has decreased dramatically, while liver and renal insufficiency have become the major causes of morbidity and mortality in these patients in the long term. A growing number of HIV patients develop end-stage renal disease secondary to immune-mediated glomerulonephritis, HIV-associated nephropathy, nephrotoxic effects induced by antiretroviral medication, or diabetic and vascular nephropathy, and therefore need maintenance dialysis. For this reason we have to reconsider kidney transplant as a possible treatment option.*

*During the last decade, the results of many studies have shown that transplantation can be safe and effective as long as the HIV infection is effectively controlled by antiretroviral therapy. The short- and medium-term patient and graft survival rates in HIV-positive transplant recipients are comparable with those of the overall transplant population, but the incidence of acute rejection episodes is higher. The main clinical problem in the management of HIV-positive transplant recipients originates from the interference between immunosuppressive regimens and antiretroviral drugs. Thus, a close collaboration between infectious disease specialists and nephrologists is mandatory in order to optimize transplantation programs in these patients.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

### KEY WORDS:

HIV infection,  
Drug interactions,  
HIV associated  
nephropathy,  
Kidney  
transplantation

### PAROLE CHIAVE:

Infezione da  
HIV,  
Interazioni  
farmacologiche,  
Nefropatia  
associata all'HIV,  
Trapianto di rene

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Nicola Bossini  
Divisione di Nefrologia  
Spedali Civili e Università di Brescia  
Piazza Spedali Civili 1  
25123 Brescia  
e-mail: bossini-nicola@libero.it

## INTRODUZIONE

Negli anni '80 l'infezione da HIV era considerata una malattia dall'esito invariabilmente infausto. I pochi pazienti trapiantati di rene o di fegato morivano in poco tempo per infezioni o neoplasie (1) e sino a pochi anni fa la condizione di HIV positività costituiva una tra le controindicazioni assolute al trapianto d'organo (2). Infatti, si riteneva che la terapia immunosoppressiva potesse accelerare la progressione della malattia e favorire lo sviluppo di quelle infezioni opportunistiche che rappresentavano la causa principale di morte in questa popolazione (3).

Nella seconda metà degli anni '90, dopo l'introduzione di nuovi farmaci antiretrovirali, come gli inibitori delle proteasi (1996), e il sempre più ampio impiego della terapia di associazione, la cosiddetta "highly active antiretroviral therapy" (HAART), la storia naturale della malattia è cambiata radicalmente. Nel corso degli ultimi 15 anni si è assistito a un crollo della mortalità pari all'80% (4). Il miglioramento della sopravvivenza di questi pazienti ha fatto emergere nuovi problemi. Se da un lato c'è stata una drastica riduzione dei decessi dovuti alla progressione in AIDS, dall'altro abbiamo assistito a un progressivo incremento della morbidità e della mortalità per insufficienza epatica, renale e cardiaca (5).

Ne deriva che, nel corso di questi anni, un numero sempre maggiore di pazienti HIV positivi si è trovato nella necessità di doversi avvalere di un programma di trapianto d'organo, soprattutto di fegato e rene, senza tuttavia potervi accedere.

Da qui la necessità, da parte della comunità scientifica, di rivalutare la fattibilità e la sicurezza del trapianto nei pazienti HIV positivi, in trattamento con le nuove terapie antiretrovirali. Gli esiti favorevoli degli studi condotti in tal senso a partire dai primi anni 2000, hanno portato oggi a considerare l'infezione da HIV non più una controindicazione assoluta al trapianto d'organo. Nel caso di insufficienza renale avanzata, la dialisi non è più considerata la sola opzione terapeutica ragionevole e il trapianto di rene è diventato una realtà concreta in molti centri statunitensi, europei e italiani.

## EZIOLOGIA DELLA NEFROPATIA NEL PAZIENTE CON INFEZIONE HIV

Vari tipi di nefropatia si possono sviluppare nel corso dell'infezione da HIV, sia come complicanza diretta dell'infezione sia come complicanza di trattamenti antiretrovirali, oltre alle forme che possono insorgere indipendentemente, come avviene nella popolazione generale (6). Per quanto l'impiego dell'HAART riduca il rischio e rallenti il decorso delle glomerulonefriti HIV correlate (7), in questa popolazione la prevalenza di nefropatia cronica è andata crescendo progressivamente (8). Si tratta di una condizione che peggiora significativamente la prognosi del paziente HIV positivo (9). Nel 2004, Szczech et al. avevano dimostrato che anche in corso di HAART la presenza di proteinuria e di una creatinina plasmatica elevata si associavano a un aumentato rischio di morte e di sviluppo di AIDS (10).

Le forme direttamente legate all'infezione sono la nefropatia HIV-correlata (HIVAN), le glomerulonefriti immuno-mediate e le rare forme di microangiopatia trombotica.

L'HIVAN è la forma più tipica di nefropatia associata all'infezione da HIV. Colpisce approssimativamente il 10% dei pazienti, quasi esclusivamente soggetti di origine africana sub-sahariana (11). Si tratta anche della forma più aggressiva, caratterizzata clinicamente da proteinuria nefrosica e rapida progressione verso l'insufficienza renale terminale (11). Sul piano istologico è caratterizzata da un quadro di glomerulosclerosi focale collassante e da dilatazioni microcistiche dei tubuli. Nella genesi della nefropatia sono coinvolti sia fattori virali che genetici, essendo probabilmente la risultante dell'incontro di due condizioni: l'infezione diretta delle cellule epiteliali renali da parte del *virus* HIV-1, che causa una disregolazione dei podociti e

che induce apoptosi nelle cellule tubulari renali (12), e la presenza di alcune varianti di geni codificanti per una catena pesante di una miosina non muscolare (MYH9) o per un'apolipoproteina 1 (APOL1), riscontrate prevalentemente o esclusivamente nei pazienti afro-americani (13, 14). Negli USA, l'HIVAN è ormai divenuta la terza causa più importante di uremia terminale tra la popolazione afro-americana, dopo diabete e ipertensione (15).

Nei pazienti HIV+ di origine caucasica si riscontrano più frequentemente vari tipi di glomerulonefriti immuno-mediate: la glomerulonefrite da IgA, quella membranoproliferativa, quella membranosa e la glomerulonefrite *lupus-like*. La loro genesi potrebbe essere mediata da un'attivazione e da una disregolazione persistenti del sistema immunitario indotte dall'infezione HIV (16). Inoltre, si riscontrano frequentemente in presenza di coinfezione con i *virus* dell'epatite C e B.

Con l'impiego sempre più diffuso della HAART, l'incidenza di malattia renale direttamente correlata all'HIV è andata riducendosi (7), ma la prevalenza complessiva di nefropatia tra i pazienti HIV positivi ha continuato a crescere, a causa dell'incremento delle forme secondarie a nefrotossicità farmacologica e di quelle legate all'aumento dell'età media di questa popolazione, come la nefropatia diabetica, la nefroangiosclerosi vascolare e le glomerulonefriti associate alle coinfezioni da *virus* epatitici (8, 17).

Vari farmaci antiretrovirali possono contribuire allo sviluppo di insufficienza renale. Quelli maggiormente implicati sono il tenofovir (di sempre più largo impiego), l'indinavir (oggi utilizzato pochissimo) e l'associazione lopinavir/ritonavir (18). Questi farmaci hanno una tossicità soprattutto tubulare, che si manifesta nella maggioranza dei casi con sindromi fosfaturiche, la cui suscettibilità sembra essere mediata da specifici polimorfismi in geni codificanti proteine di trasporto (19). Possono, tuttavia, indurre nel lungo termine e dopo terapie prolungate, una decurtazione solitamente modesta del filtrato glomerulare (18). L'eziologia iatrogena delle nefropatie in questa coorte di pazienti è legata anche al frequente impiego di terapie antimicrobiche con farmaci potenzialmente nefrotossici, quali aminoglicosidi, acyclovir, cotrimoxazolo e altri.

Infine, il drastico miglioramento della sopravvivenza con incremento progressivo dell'età media di questi pazienti, associato alle alterazioni metaboliche (insulino-resistenza e diabete mellito, ipertensione e dislipidemia) indotte da alcuni farmaci antiretrovirali (20), è la possibile causa di un costante incremento della nefropatia diabetica e ipertensiva.

## PREVALENZA DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA TERMINALE NEL PAZIENTE CON INFEZIONE HIV

La maggior parte degli studi fornisce informazioni epidemiologiche solo sulla nefropatia cronica nei pazienti con infezione da HIV. Esistono pochi lavori focalizzati sull'incidenza e sulla prevalenza dell'insufficienza renale cronica (IRC) terminale in questa popolazione. Solo in tempi recenti uno studio di Trullas et al. rivolto alla popolazione europea ha documentato una prevalenza complessiva di insufficienza renale cronica terminale dello 0.46% (95% CI, 0.38-0.54%) nei pazienti con infezione da HIV (21).

Certamente, negli ultimi 15 anni, il numero di soggetti HIV+ in dialisi è andato progressivamente aumentando. In USA, nel periodo 1985-1995, la loro prevalenza nelle sale dialisi era progressivamente passata dallo 0.3% all'1.5%. Successivamente, la prevalenza è rimasta immutata, ma il numero assoluto di pazienti HIV+ è continuato a salire parallelamente all'incremento della popolazione dializzata (Fig. 1) e il numero di centri dialisi che gestiscono pazienti HIV è passato da poco più del 10% nel 1985 a quasi il 40% nel 2002 (22). Come già detto, oggi, negli USA, l'HIVAN rappresenta la terza causa di IRC terminale tra la popolazione di origine africana (15).

In Europa le informazioni sulla prevalenza e sull'incidenza di pazienti HIV+ in dialisi sono ancora scarse. L'unico studio multicentrico europeo fornisce dati che si fermano al 1990. A quell'epoca i pazienti HIV rappresentavano lo 0.12% della popolazione dializzata (23). Anche in Italia sono disponibili dati relativi unicamente al periodo 1990-1995, con prevalenza media di pazienti HIV positivi nelle sale dialisi variabile dallo 0.11 allo 0.13% (24). Sono pochissimi gli studi di prevalenza pubblicati in epoca HAART. Si tratta di casistiche spagnole e francesi che documentano una prevalenza di HIV+ in dialisi variabili dallo 0.54% all'1.1% in Spagna (25, 26) e dallo 0.36% allo 0.67% in Francia (27, 28) (Tab. I).

## SOPRAVVIVENZA DEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV IN DIALISI

La prognosi dei pazienti HIV+ in dialisi negli anni '80-'90 era pessima, con una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 10% (29). Nell'unico studio italiano disponibile, l'emivita di questi pazienti era di 36 mesi (24). I fattori di rischio indipendenti di mortalità erano rappresentati da un'alta carica virale, una conta dei linfociti T-CD4+ inferiore a 200 cellule/mm<sup>3</sup> e una storia di pregresse infezioni opportunistiche (29).

L'introduzione dell'HAART, ha drasticamente migliorato la spettanza di vita anche dei pazienti HIV+ in

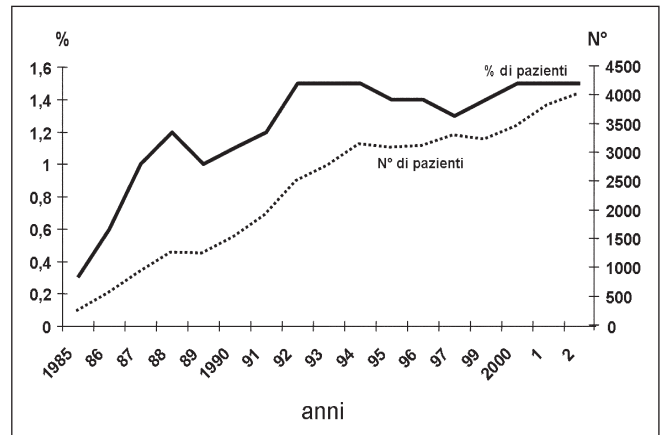


Fig. 1 - Percentuale di pazienti con infezione HIV in emodialisi in USA. Periodo 1985-2002.

terapia dialitica, tanto che, negli USA, tra il 1990 e il 1999, la percentuale di mortalità annuale in questa coorte si è dimezzata, raggiungendo valori sovrapponibili a quelli della popolazione dializzata HIV negativa (30). Studi successivi hanno confermato che i pazienti dializzati HIV+ con infezione controllata efficacemente dalla terapia hanno una sopravvivenza simile a quella dei pazienti HIV-, mentre l'assenza o la non corretta assunzione della terapia antiretrovirale è stata riconosciuta tra i più importanti fattori di rischio di morte (31).

Il miglioramento della sopravvivenza ha contribuito ad aumentare progressivamente il numero di pazienti HIV positivi in dialisi. Negli USA sono passati da poche centinaia nel 1985-1986 a circa 4000 nel 2002 (22) (Fig. 1). Un numero, dunque, sempre più consistente di pazienti, perlopiù giovani, che potrebbe beneficiare di un trapianto di rene.

## IL TRAPIANTO DI RENE IN EPOCA PRE-HAART

Nel periodo 1980-1991, sono stati documentati complessivamente 62 casi di trapianto di rene in ricevente con infezione HIV (1, 32). Molti pazienti avevano contratto l'infezione dopo il trapianto. Il più frequente fattore di rischio era rappresentato dalle emotrasfusioni. Meno frequentemente erano portatori misconosciuti dell'infezione.

I risultati furono scoraggianti. Dopo un *follow-up* medio di meno di 5 anni (57.7 mesi), 36/62 pazienti (58%) morivano in seguito alla progressione dell'infezione in AIDS. Le cause principali di morte erano le infezioni opportunistiche e i linfomi (1, 32).

Nel 1984 veniva reso disponibile nella pratica clinica il *test* sierologico per lo *screening* dell'infe-

**TABELLA I** - PREVALENZA DELL'INFEZIONE HIV TRA I PAZIENTI IN DIALISI NEI PAESI OCCIDENTALI

Autore (anno pubblicazione)	Paese	Anno	N. totale di pazienti in dialisi	Prevalenza infezione HIV (%)
Finelli L et al. (22) (2005)	Stati Uniti	1985	NN	0.3
		2002	263.820	1.5
Geerlings W et al. (23) (1991)	Europa	1990	152.658	0.12
Barbiano di Belgiojoso G et al. (24) (1998)	Italia	1990	21.500	0.11
		1995	27.000	0.13
Barril G et al. (25) (2005)	Spagna	2004	4962	1.1
Trullas JC et al. (26) (2006)	Spagna	2006	14.876	0.54
Poignet JL et al. (27) (1999)	Francia	1997	22.707	0.36
Vigneau C et al. (28) (2005)	Francia	2002	27.577	0.67

NN = dato non fornito

zione HIV, consentendo così di prevenire ulteriori episodi di diffusione della malattia mediante trapianto e trasfusione di emoderivati. Il test venne subito impiegato per studiare, anche retrospettivamente, i pazienti con trapianto d'organo.

Swanson et al. (33), utilizzando i dati dello *United States Renal Data System* (USRDS), aveva effettuato uno studio retrospettivo su un'ampia popolazione che aveva ricevuto un trapianto di rene nel decennio 1987-1997. Si trattava di 63.210 pazienti sottoposti a screening per HIV prima di essere trapiantati. Dal confronto tra i 32 pazienti risultati HIV positivi al momento del trapianto (0.05%) e il resto della popolazione, emergeva un rischio significativamente aumentato di morte (HR 1.95) e di perdita del trapianto (HR 1.65) nei pazienti HIV positivi (Tab. II).

Sulla base di questi dati, considerando la cronica carenza di organi in rapporto alla richiesta, si riteneva non etico trapiantare pazienti HIV positivi, e le Linee Guida internazionali continuavano a indicare l'infezione HIV come una controindicazione assoluta al trapianto di rene (2).

## IL TRAPIANTO DI RENE IN EPOCA HAART

Come già sopra riportato, dopo il 1996, la nuova terapia antiretrovirale ha modificato radicalmente la sopravvivenza dei pazienti con infezione HIV, compresi quelli uremici in trattamento dialitico. Tut-

**TABELLA II** - SOPRAVVIVENZA DI PAZIENTE E ORGANO NEL TRAPIANTO DI RENE CON RICEVENTE HIV+ IN EPOCA PRE-HAART (PERIODO 1987-1997). CONFRONTO CON LA POPOLAZIONE GENERALE (33)

	Follow-up = 5 anni		
	USRDS* (n=63.210)	HIV+ (n=32)	p
Sopravvivenza paziente	78%	71%	<0.05
Sopravvivenza trapianto	61%	44%	<0.05
Rigetto acuto	48.4%	50%	-

\*USRDS = *United States Renal Data System*

tavia, il timore che la terapia immunosoppressiva potesse accelerare il decorso dell'infezione continuava a ostacolare l'idea di un programma di trapianto per questa popolazione. Comunque, in quegli anni iniziarono le prime esperienze di trapianto di rene e fegato in coorti selezionate di pazienti con infezione HIV e in terapia con HAART.

**TABELLA III - CRITERI DI SELEZIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE HIV, POTENZIALE CANDIDATO AL TRAPIANTO DI RENE (34)**

**Criteri di esclusione**

- Età  $\leq 1$  anno.
- HIV-1 RNA rilevabile nel plasma.
- Storia di leucoencefalopatia progressiva multifocale, cryptosporidiosi intestinale cronica di durata  $\geq 1$  mese, linfoma (Burkitt, immunoblastico, cerebrale).
- Storia di infezione fungina multi-farmaco resistente, non suscettibile di trattamento con i farmaci antifungini orali comunemente disponibili.
- Storia di neoplasie, escluse quelle specificate nei criteri di inclusione sottoesposti.
- Uso di sostanze stupefacenti, secondo la politica del centro.
- Cardiopatia o pneumopatia evolute, secondo la politica del centro.
- Anomalie anatomiche che precludono il trapianto.
- Uso di interleukina 2 o fattori di crescita dei granulociti-macrofagi nei 6 mesi precedenti il trapianto.
- Diagnosi istologica di cirrosi in pazienti con infezione da virus epatitici, a meno che il candidato non venga inserito in lista di trapianto combinato fegato/rene.
- Stato di cachessia/malnutrizione.
- Condizioni concomitanti che, a giudizio clinico, precludono il trapianto o l'immunosoppressione.

**Criteri di inclusione**

- Rispetto dei criteri standard per l'inclusione nella lista di attesa di trapianto di rene.
- Conta dei linfociti-T CD4+  $\geq 200$  cell/mm<sup>3</sup>, ripetutamente nelle 16 settimane precedenti il trapianto.
- Nessun cambiamento della terapia antiretrovirale nei 3 mesi precedenti il trapianto.
- Team medico comprendente un infettivologo esperto nella gestione dell'infezione HIV.
- Capacità e volontà di aderire ai protocolli terapeutici immunosoppressivo e antiretrovirale.
- Capacità e volontà di sottoporsi a profilassi per la polmonite da *pneumocystis*, per le infezioni erpetiche e fungine.
- Se è presente coinfezione da epatite C, capacità e volontà di sottoporsi a frequenti monitoraggi clinici post-trapianto e a terapie e biopsie epatiche, come consigliato dallo specialista di riferimento.
- In caso di storia di coccidioidomicosi polmonare, il paziente deve essere libero da malattia da almeno 5 anni.
- In caso di storia di neoplasia come sarcoma di Kaposi cutaneo, carcinoma ano-genitale *in situ*, carcinoma cutaneo squamocellulare o basocellulare adeguatamente trattato o tumori solidi trattati efficacemente, il paziente deve essere libero da malattia da almeno 5 anni.
- In caso di carcinoma renale, il paziente deve essere libero da malattia da almeno 2 anni.
- Capacità di fornire un consenso informato.
- Le donne che possono essere potenzialmente gravide devono avere un *test* di gravidanza (gonadotropina corionica) negativo entro 14 giorni precedenti il trapianto. Tutte le candidate devono usare metodi contraccettivi di barriera.

**CRITERI DI SELEZIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE HIV DA INSERIRE IN LISTA TRAPIANTO RENE**

Sin dall'inizio era emersa l'esigenza di definire i criteri di selezione del paziente HIV+, potenziale candidato al trapianto. Si riteneva prudente escludere quei pazienti in cui l'infezione non era perfettamente controllata dalla terapia, ma anche quelli con una storia clinica di infezioni opportunistiche che potevano reci-

divare dopo il trapianto.

Nel corso degli ultimi 10 anni, vari gruppi trapiantologici nord-americani ed europei hanno definito e progressivamente modificato, sulla base delle esperienze acquisite, i criteri che i pazienti con infezione HIV dovevano soddisfare per essere considerati idonei al trapianto (Tab. III) (34-38). Allo stato attuale esistono criteri immunologici, virologici e clinici su cui tutti concordano e che rappresentano i capisaldi fon-



TABELLA IV - TRAPIANTO DI RENE NEL PAZIENTE CON INFEZIONE HIV. RISULTATI IN EPOCA HAART

Autore	Anno	N. pazienti	Follow-up (mesi)	Rigetto acuto	Sopravvivenza rene	Sopravvivenza paziente
Stock et al. (41)	2003	10	16	50%	100%	100%
Abbott et al. (42)	2004	47	31	NN	98%	96%
Kumar et al. (43)	2005	40	24	22%	71%	82%
Qiu et al. (44)	2006	38	60	NN	76%	91%
Mazuecos et al. (45)	2006	10	16	40%	90%	100%
Trullas et al. (21)	2010	26	NN	30%	77%	100%
Touzot et al. (46)	2010	27	29	15%	96%	98%
Stock et al. (47)	2010	150	20.4	41%	73.7%	88.2%

NN = dato non fornito

damentali e imprescindibili per un giudizio di idoneità al trapianto.

**Criteri immunologici.** Conta delle cellule T-CD4+  $\geq 200$  cellule/mm<sup>3</sup> nelle 16 settimane che precedono il trapianto. Valori inferiori si associano a un elevato rischio di infezioni opportunistiche.

**Criteri virologici.** Nel paziente in terapia antiretrovirale la ricerca di HIV-RNA con metodica altamente sensibile (PCR) deve risultare negativa da almeno 3 mesi. Se il paziente non è in terapia antiretrovirale perché clinicamente non indicata, il criterio della replicazione virale non viene considerato, ma dovrà essere impostato uno schema HAART da intraprendere al momento del trapianto. Secondo alcuni Autori potrebbe essere utile iniziare la terapia prima del trapianto e questo punto è ancora oggetto di discussione.

**Criteri clinici.** Inizialmente i criteri erano stati sviluppati basandosi sul concetto che l'immunosoppressione farmacologica potesse accelerare la progressione dell'infezione HIV verso l'AIDS conclamato. Pertanto, il candidato al trapianto non doveva presentare una storia di infezioni opportunistiche che definivano la diagnosi di AIDS. Si temeva che questi pazienti potessero essere quelli a maggior rischio infettivo nel post-trapianto. Oggi sappiamo che questo timore non si è concretizzato nella pratica clinica. Molte infezioni opportunistiche possono essere efficacemente trattate e i criteri di selezione sono stati progressivamente liberalizzati. Le uniche condizioni che continuano a essere considerate controindicazioni al trapianto sono: la cryptosporidiosi intestinale cronica, la leucoencefa-

lopatia multifocale progressiva, la coccidioidomicosi polmonare, una storia di infezione fungina con multi resistenza farmacologica e il linfoma (Burkitt, immunoblastico, cerebrale primitivo) (Tab. III).

**Altri criteri.** Naturalmente devono essere soddisfatti tutti i criteri standard per l'inclusione in una lista trapianto. Particolare attenzione va posta al candidato coinfecto da HCV, che va sempre sottoposto a biopsia epatica. In presenza di infezione HCV attiva va sempre proposto un tentativo di terapia con interferone, in quanto l'epatite C nel paziente HIV+ ha un'evoluzione più aggressiva (39, 40). Infine, di importanza non trascurabile in questa categoria di pazienti è la valutazione del profilo psicologico, che deve essere tale da suggerire una sufficiente *compliance*. Il paziente deve astenersi dall'uso di droghe e alcool. In Spagna, il periodo di astensione raccomandato è di 2 anni per eroina e cocaina e di 6 mesi per alcool e altre droghe (36).

## ESPERIENZE DI TRAPIANTO DI RENE IN EPOCA HAART

Nel primo studio prospettico pubblicato da Stock nel 2003 (41), 10 pazienti HIV+ trapiantati di rene venivano sottoposti a triplice terapia con ciclosporina (CsA), micofenolato mofetile (MMF) e prednisone. Non veniva somministrata alcuna induzione. A distanza di 1 anno la sopravvivenza del paziente e del trapianto erano del 100%, ma il 50% dei pazienti aveva sviluppato almeno un rigetto acuto.

Negli anni successivi si sono accumulate diverse

esperienze che hanno documentato nel ricevente HIV-positivo un *outcome* a breve e a medio-termine simile a quello della popolazione HIV-negativa (Tab. IV) (21, 41-47). Uno dei primi studi prospettici dotato di una certa numerosità di pazienti è quello pubblicato nel 2005 da Kumar et al. (43). Lo studio includeva 40 riceventi HIV-positivi. La sopravvivenza del paziente a 1 e a 2 anni era dell'85% e dell'82% rispettivamente, significativamente migliore rispetto a quanto rilevato nel paziente HIV infetto mantenuto in dialisi (a 1 e a 2 anni, 58% e 41% rispettivamente). La sopravvivenza del trapianto era del 75% a un anno e del 71% a due anni, sovrapponibile a quella della popolazione di riceventi ad alto rischio (48), con creatinina sierica media a uno e a due anni rispettivamente di 2.0 e 2.2 mg/dL. Un rigetto acuto veniva documentato in 9 pazienti (22%), mentre un rigetto acuto subclinico in 10 pazienti (29%).

Dati incoraggianti provenivano poi da vari studi retrospettivi, piccole casistiche e casi clinici, soprattutto nord-americani, in cui la popolazione era costituita prevalentemente da pazienti di origine africana (32).

In Europa sono scarse le esperienze pubblicate. La prima è del 2006 e raccoglie una serie di 10 pazienti trapiantati di rene in cinque diversi centri spagnoli (45). In questa casistica, 9 su 10 pazienti erano caucasici, ma i risultati erano sovrapponibili a quelli delle esperienze statunitensi. Dopo un *follow-up* medio di 16 mesi la sopravvivenza del paziente e del trapianto erano del 100% e del 90% rispettivamente e l'incidenza di rigetto acuto era del 40%.

Le casistiche europee più ampie attualmente disponibili sono quella spagnola di Trullas (26 pazienti) e quella francese di Touzot (27 pazienti), pubblicate nel 2010. Entrambi gli studi erano retrospettivi e mostravano un'ottima sopravvivenza del paziente (100% e 98% rispettivamente). Qualche differenza si riscontrava nella sopravvivenza dell'organo (77% e 96% rispettivamente) e nell'incidenza di rigetto acuto (15% e 30% rispettivamente) (21, 46). Nell'esperienza francese la funzione renale media a due anni dal trapianto era soddisfacente, con creatininemia di 1.3 mg/dL (range 0.6-3.2 mg/dL) e clearance della creatinina di 60.6 mL/m' (range 23-98 mL/m') (46).

Nel 2010, Stock et al. hanno pubblicato uno studio prospettico non randomizzato, che raccoglieva 150 pazienti HIV positivi sottoposti a trapianto di rene tra il 2003 e il 2009, 102 da donatore deceduto e 48 da vivente (47). Si tratta dell'esperienza più ampia attualmente disponibile. Tutti i pazienti rispettavano i criteri di inclusione immuno-virologici e clinici. La maggior parte dei soggetti veniva sottoposta a terapia di induzione: Basiliximab (51%) o *Thymoglobuline* (32%). La terapia di mantenimento era costituita inizialmente da un inibitore delle calcineurine (ICN) associato a MMF

e steroide. Dopo il trapianto tutti i pazienti proseguivano la terapia antiretrovirale assunta in precedenza. La sopravvivenza del paziente a 1 e a 3 anni era del 95% e dell'88% rispettivamente e la sopravvivenza del trapianto era del 90% e del 74% rispettivamente. Questi risultati erano compresi tra quelli riportati nel registro nazionale dei riceventi anziani ( $\geq 65$  anni) e quelli totali di tutti i riceventi di trapianto di rene. Dopo un *follow-up* medio di 1.7 anni non si osservavano episodi clinicamente rilevanti di ripresa dell'infezione HIV. In 48 pazienti (32%) veniva documentata una positivizzazione dell'HIV-RNA nel plasma, ma sempre transitoria e a basso titolo. I livelli di linfociti T-CD4+ si erano mantenuti sempre  $\geq 200$  cellule/mm<sup>3</sup> e nessun paziente aveva sviluppato infezioni opportunistiche. Anche in questo studio il dato che colpiva era l'elevata incidenza di rigetto acuto: 31% a 1 anno e 41% a 3 anni dal trapianto. Inoltre, i pazienti con episodi di rigetto acuto avevano un filtrato glomerulare calcolato mediamente inferiore rispetto a coloro che non avevano sviluppato rigetto a 1 anno (51.8 vs 60.5 mL/m',  $p=0.05$ ) e a 3 anni (38.8 vs 64.0 mL/m',  $p=0.01$ ).

## L'ESPERIENZA ITALIANA

Dal 2004 anche l'Italia si è dotata di un programma di trapianto d'organo (rene, rene-pancreas, fegato, cuore e polmone) nel paziente con infezione da HIV. Si tratta di un programma voluto e coordinato dal Centro Nazionale Trapianti, partito come studio pilota e attualmente, superata la fase sperimentale, proseguito come studio prospettico a cui possono aderire tutti i centri trapianto dotati delle competenze multidisciplinari necessarie per garantire una corretta gestione del paziente HIV trapiantato d'organo (49).

Dal 2006 al Novembre 2011 sono stati sottoposti a trapianto di rene 50 pazienti (41 rene singolo, 5 combinati rene/pancreas e 4 rene/fegato) con risultati, per ora parziali, molto incoraggianti in termini di sopravvivenza di paziente e organo, rispettivamente del 98% e dell'87%. L'unico decesso era da scompenso epatico in un trapianto combinato rene/fegato (dati non pubblicati).

## RIGETTO ACUTO

La maggior parte degli studi ha documentato un'elevata incidenza di rigetto acuto nel paziente con infezione HIV, nettamente superiore rispetto alla popolazione non HIV. Pur con un'ampia variabilità tra i diversi studi, in alcune casistiche l'incidenza di rigetto acuto superava il 50% (21, 32, 41-47). Varie cause possono concorrere a spiegare questo fenomeno, cause di natura immunologica, farmacologica e genetica.

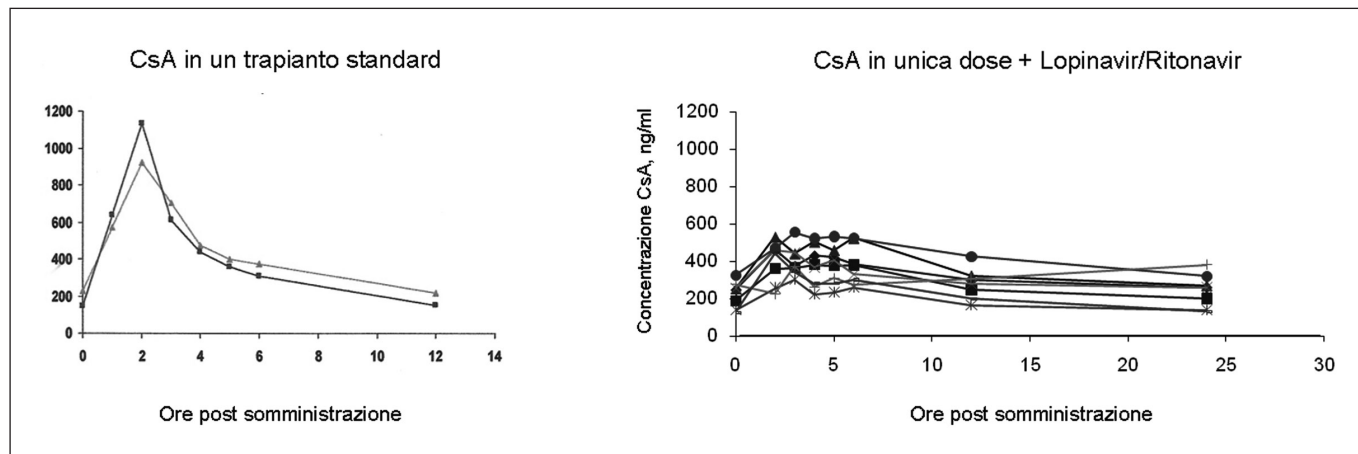


Fig. 2 - Curve di farmacocinetica della ciclosporina (CsA) in condizioni standard e in associazione con inibitori delle proteasi.

L'infezione HIV potrebbe indurre una disregolazione del sistema immune caratterizzata dal potenziamento della risposta mediata dalle cellule T della memoria attraverso tre ipotetici meccanismi: 1) l'HIV conterrebbe antigeni leucocitari umani dell'ospite originario e la loro trasmissione a un altro ospite potrebbe indurre un processo di allosensibilizzazione; 2) l'infezione HIV indurrebbe l'espansione delle cellule T della memoria, condizione che si assocerebbe a un'augmentata responsività cellulo-T mediata e a un aspecifico incremento dell'alloimmunità; 3) l'infezione primaria potrebbe generare cellule T della memoria alloreattive, come risultato di una *cross-reattività* (47).

Un ruolo importante potrebbe essere svolto da una ridotta esposizione ai farmaci immunosoppressori, conseguenza dell'interazione farmacologica con gli inibitori delle proteasi. Come vedremo, l'impiego di alcuni farmaci antiretrovirali comporta un drastico rallentamento del metabolismo epatico degli ICN e degli inibitori dell'mTor, che costringe a una riduzione della loro posologia, con conseguente variazione della curva di farmacocinetica, che si appiattisce (Fig. 2), riducendo l'estensione dell'AUC a parità di livelli del farmaco a valle. Secondo alcuni Autori, questo comporterebbe una minore esposizione all'immunosoppressore e una copertura antirigetto non ottimale (50). Inoltre, sempre per queste interazioni farmacologiche, risulta più difficile mantenere stabili i livelli ematici degli immunosoppressori le cui oscillazioni si assocerebbero a un aumentato rischio di rigetto acuto.

Infine, tra le possibili spiegazioni di un'augmentata incidenza di rigetto acuto, dobbiamo considerare anche un possibile fattore di natura genetica. In effetti, il rigetto acuto è risultato più frequente nelle casistiche costituite prevalentemente da pazienti di origine africana sub-sahariana (41, 43, 51). Inoltre, è stata dimo-

strata una correlazione tra la condizione di omozigosi per una delezione (32-bp) del CC *chemokine receptor 5* (CCR5) e una maggiore sopravvivenza del trapianto, spiegabile nell'ambito delle recenti conoscenze che riconoscono nelle citochine e nelle chemochine un ruolo nello sviluppo del processo di rigetto (52). Sulla base di questi dati si potrebbe ipotizzare che i nuovi farmaci antiretrovirali inibitori del CCR5 potrebbero giocare un ruolo nel prevenire il rigetto acuto.

## TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

L'iniziale timore che la terapia immunosoppressiva potesse incrementare il rischio di infezioni opportunistiche e di neoplasie e accelerare la progressione dell'infezione HIV si è rivelato infondato. In epoca pre-HAART è stato osservato come la progressione dell'infezione in AIDS fosse rara o comunque ritardata nei pazienti in terapia con ciclosporina, rispetto a quelli sottoposti a schema immunosoppressivo con azatioprina e steroide (53).

Studi successivi hanno dimostrato che la ciclosporina poteva rallentare il decorso dell'infezione HIV attraverso l'inibizione della replicazione virale (54), ma non solo, anche altri farmaci comunemente impiegati nella terapia immunosoppressiva di mantenimento post-trapianto si sono rivelati con proprietà antiretrovirali. In sintesi:

- gli *inibitori delle calcineurine (ICN)* hanno effetti antivirali legati alla capacità di inibire selettivamente la crescita delle cellule infette (55). Non esistono studi comparativi tra tacrolimus e ciclosporina per quanto riguarda i loro effetti sul decorso dell'infezione HIV;
- il *micofenolato mofetile (MMF)* possiede effetti inibitori sulla replicazione dell'HIV attraverso la de-



plezione dei nucleosidi guanosidici, necessari per il ciclo vitale del *virus* (56). Inoltre agisce sinergicamente con alcuni inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa (NRTIs) (57);

- anche gli *m-Tor* inibitori presentano delle proprietà antiretrovirali, attraverso la soppressione dell'attivazione delle cellule T, la destrutturazione della replicazione virale e la riduzione dei livelli e dell'espressione sui monociti e sui linfociti del CCR5, recettore di citochine impiegato dal *virus* per penetrare nelle cellule. Per questo aspetto agirebbe sinergicamente con i nuovi farmaci antiretrovirali agonisti del CCR5 (58).

Nei primi studi clinici non veniva impiegata una terapia di induzione e gli schemi immunosoppressivi di mantenimento erano basati su quei farmaci di cui si conoscevano gli effetti antiretrovirali, quindi ICN e MMF associati a steroide. Da subito fu evidente che i riceventi HIV positivi non solo potevano attivare una risposta alloimmune, ma addirittura avevano una più alta incidenza di rigetto acuto rispetto ai pazienti HIV negativi (41, 51). Da qui l'esigenza di pensare a una terapia di induzione, che si è concretizzata soprattutto nell'impiego degli anticorpi anti *interleukina-2* (Basiliximab). Il loro uso non si è associato a effetti negativi sul controllo dell'infezione HIV e ha ridotto significativamente l'incidenza di rigetto acuto (43, 46). Diverso è il discorso sugli anticorpi antilinfocitari. Il loro impiego nel paziente HIV+ è tuttora controverso. La maggior parte dei centri preferisce non utilizzarli a scopo di induzione. Per primi, Carter et al. (51) avevano trattato 11 pazienti con anticorpi policlonali antilinfocitari (*Thymoglobuline*), per rigetto acuto o ritardata ripresa funzionale, e avevano osservato una profonda e persistente deplezione delle cellule T-CD4+, la quale si era associata a un rischio significativamente aumentato di infezioni severe, richiedenti l'ospedalizzazione. Questi dati sono stati sostanzialmente confermati dal recente lavoro di Stock et al. (47). Nell'ampia casistica presentata, erano compresi 48 pazienti sottoposti a induzione con *Thymoglobuline*. In questa coorte, il rischio di infezioni severe risultava raddoppiato rispetto a quello della restante popolazione e anche il rischio di morte e quello di perdita del trapianto apparivano aumentati, seppur marginalmente. Gli Autori concludevano raccomandando l'impiego di una terapia con depletori linfocitari solo nei pazienti a elevato rischio immunologico e per il trattamento dei rigetti steroide-resistenti (47).

Per quanto riguarda la terapia immunosoppressiva di mantenimento, la ciclosporina è stata il farmaco inizialmente più impiegato, probabilmente perché il primo di cui erano stati dimostrati gli effetti antiretrovirali. Attualmente molti centri preferiscono utilizzare il tacrolimus, in quanto garantisce una migliore copertura antirigetto (47), pur associandosi a un maggior rischio di diabete

post-trapianto. In associazione, molti hanno impiegato il MMF, ma anche il sirolimus (32). Inoltre, in considerazione dell'elevata incidenza di rigetto acuto, praticamente tutti gli Autori consigliano il mantenimento dello steroide.

## TERAPIA ANTIRETROVIRALE POST-TRAPIANTO E INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Dopo il trapianto è indispensabile proseguire la terapia antiretrovirale. Nella maggior parte dei centri si tende a mantenere lo schema in atto prima del trapianto. Questa strategia si è dimostrata ampiamente efficace (41-47). Se, nel post-operatorio, per qualche ragione, il paziente non è in grado di assumere uno o più farmaci dello schema di combinazione, tutta la terapia deve essere sospesa, per evitare la selezione di ceppi virali farmaco-resistenti. In effetti, lo sviluppo di farmaco-resistenza è un evento frequente quando si impiega un solo farmaco antiretrovirale, mentre è stato osservato che la completa sospensione dell'HAART, purché temporanea, non comporta un rischio significativo di riaccensione dell'infezione HIV (41, 59).

Nel caso in cui il paziente non sia in terapia, questa va iniziata impiegando farmaci che idealmente abbiano ridotti effetti dislipemizzanti, diabetogeni, osteopenici e nefrotossici e che non presentino interazioni farmacocinetiche con gli ICN e gli *m-Tor* inibitori. Sulla base di tali riflessioni, alcuni Autori raccomandano, quando possibile, una terapia di prima scelta con abacavir (tenofovir in alternativa) e lamivudina/emtricitabina, combinati con raltegravir (efavirenz come seconda scelta) (32).

Come già accennato, dopo il trapianto, il problema più importante nella gestione clinica del paziente HIV+ è rappresentato dalle interferenze farmacologiche tra farmaci antiretrovirali e immunosoppressori.

Gli inibitori delle proteasi (IP) e gli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) possono alterare significativamente la farmacocinetica degli ICN e degli *m-Tor* inibitori (60). La ciclosporina, il tacrolimus, il sirolimus e l'everolimus vengono metabolizzati a livello epatico mediante l'enzima citocromo P450 (isoenzima CYP3A4). Nel contempo ne determinano l'inibizione. Anche gli IP vengono metabolizzati attraverso la stessa via enzimatica e rappresentano nel contempo substrati e inibitori dell'isoenzima CYP3A4. Inoltre, molti di questi farmaci sono anche substrati e inibitori della p-glicoproteina (61), un trasportatore presente sulla membrana apicale dell'epitelio intestinale e delle cellule epatiche, che agisce riducendo l'assorbimento e incrementando l'escrezione dei suoi substrati.

Per questo motivo, la somministrazione di ICN o di *m-Tor* inibitori insieme agli IP comporta un aumentato assorbimento e un rallentato metabolismo di entram-

be le classi di farmaci, con conseguente fenomeno di accumulo e incremento dei loro livelli ematici. Per evitare fenomeni di tossicità diviene necessario non solo ridurre la posologia dell'immunosoppressore ma anche aumentare l'intervallo di somministrazione.

È stato dimostrato che, in presenza di IP, per mantenere i livelli ematici di ciclosporina entro i comuni *range* terapeutici, la posologia dell'immunosoppressore doveva essere ridotta mediamente dell'80%. Se i pazienti erano in terapia con tacrolimus o sirolimus, gli intervalli di somministrazione di questi farmaci dovevano essere incrementati di almeno 5-6 volte (60). Per esempio, potevano essere sufficienti solo 0.5-2 mg di tacrolimus alla settimana, per mantenerne i livelli in *range* terapeutico (62). Tuttavia, non tutti concordano su quali livelli ematici debbano essere tenuti per gli ICN quando associati a un IP. L'appiattimento della curva di farmacocinetica dell'ICN risulta talvolta così rilevante che, a parità di livelli ematici pre-somministrazione, l'area sotto la curva (AUC) può risultare significativamente ridotta (Fig. 2). Sulla base di questa evidenza alcuni sostengono che si determinerebbe uno stato di insufficiente copertura immunosoppressiva, che potrebbe spiegare l'elevata incidenza di rigetto acuto. Secondo Van Maarseveen, in pazienti che assumono IP, i *trough levels* di tacrolimus dovrebbero essere tenuti più alti (17.6 ng/mL a 1 mese e 10 ng/mL a 1 anno dal trapianto) rispetto a quanto comunemente descritto, per raggiungere valori di AUC sovrapponibili a quelli desiderati nei pazienti che non ricevono inibitori delle proteasi (50). Purtroppo, è stato osservato che quando si tentava di mantenere i livelli di ICN più alti si manifestavano effetti di nefrotossicità. Inoltre, non esistono studi che dimostrino una correlazione tra impiego di IP e rigetto acuto (50).

Al contrario degli inibitori delle proteasi, alcuni NNRTI, come l'Efavirenz, sono potenti induttori del CYP3A (63) e incrementano il metabolismo degli ICN e degli m-Tor inibitori, riducendone drasticamente i livelli ematici (61). In questo caso si rendono necessarie dosi molto più alte di immunosoppressori per mantenerne i livelli in *range* terapeutico (60). Nella pratica clinica queste interferenze farmacologiche devono essere tenute sempre in massima considerazione per evitare possibili gravi complicanze. Pertanto, bisogna porre molta attenzione alle variazioni della terapia antiretrovirale. Se si sospende l'IP senza incrementare la posologia dell'ICN è come se si sospendesse anche la terapia immunosoppressiva, con conseguente rischio di rigetto acuto. Al contrario, la sospensione dell'Efavirenz determinerà un incremento notevole dei livelli dei ICN, se non se ne modifica la posologia, con fenomeni di tossicità.

Esiste, infine, un'interferenza farmacocinetica che

riguarda solamente l'IP atazanavir. Il suo assorbimento intestinale viene ridotto dagli inibitori di pompa. Quando impiegato con questi farmaci, è consigliabile associarlo al ritonavir, che controbilancia l'azione degli inibitori di pompa (64).

Per evitare queste interazioni, è stato proposto l'impiego di nuovi farmaci antiretrovirali come l'enfuvirtide, il nuovo antagonista del CCR5 maraviroc e l'inibitore dell'integrasi raltegravir. Di particolare interesse è quest'ultimo farmaco, che è dotato di una potente azione antiretrovirale, non ha effetti sul CYP3A4 e non presenta significative interazioni con i farmaci immunosoppressori. Tricot et al. hanno recentemente pubblicato una casistica di 5 pazienti trapiantati di rene e trattati con raltegravir, che non hanno sviluppato episodi di rigetto acuto (65).

Il MMF è metabolizzato a livello epatico per glucuronidazione. Teoricamente, l'atazanavir, inibitore dell'UDP-glucuronosil transferasi, e il ritonavir, induttore della glucuronidazione, potrebbero determinarne rispettivamente un incremento e una riduzione dei livelli ematici. In realtà, non sono segnalate significative interazioni farmacologiche tra questo immunosoppressore e farmaci antiretrovirali. Sono stati invece documentati effetti sinergici tra MMF e abacavir, didanosina e tenofovir (57).

## CONSIDERAZIONI SPECIALI

### Criteri di selezione del donatore

Inizialmente il trapianto d'organo nel paziente con infezione HIV veniva effettuato esclusivamente da donatore deceduto. In epoca post-HAART alcuni centri avevano cominciato a effettuare trapianti da vivente anche in questo tipo di riceventi, con ottimi risultati. Ancora una volta l'esperienza più ampia sull'uso di donatori viventi è quella fornita dallo studio di Stock et al., da cui emergeva una migliore sopravvivenza del trapianto nel gruppo dei 48 pazienti che avevano ricevuto il rene da un donatore vivente (47).

Un'altra strategia per ampliare il *pool* dei donatori deceduti è quello di utilizzare reni provenienti da donatori ad alto rischio infettivo, cioè individui con test sierologici negativi per HIV, HCV e HBV, ma con uno stile di vita tale da rendere teoricamente possibile l'acquisizione di un'infezione virale nei giorni precedenti il decesso e dunque non rilevabile con i test sierologici. In effetti, molti pazienti con HIV sono stati trapiantati utilizzando questo tipo di donatore e tale strategia ha consentito di ridurre di molto i tempi di attesa in lista. A tal proposito, i dati inerenti i tempi di attesa dei pazienti HIV sono ancora scarsi. In un lavoro del 2009 (66) risultava che in USA circa un terzo dei pazienti HIV-positivi iniziava la valutazione per immissione

in lista entro il primo anno di dialisi. Tuttavia, mentre più del 70% dei candidati HIV-negativi completava la valutazione e veniva inserito in lista e/o trapiantato, questo avveniva solo nel 20% dei soggetti HIV-positivi. Inoltre, i tempi medi di studio erano molto lunghi (mediamente 414 giorni). Il motivo era legato al fatto che la valutazione iniziale era volta esclusivamente a stabilire i criteri di inclusione immunoinfettivologici. Solo dopo aver raggiunto questi requisiti i pazienti venivano studiati in maniera completa.

Una volta inseriti in lista, questi pazienti solitamente accettano di ricevere reni da donatori a rischio infettivo non calcolabile. Questo riduce molto i tempi di attesa. Infatti, nei centri trapianto statunitensi che decidono di utilizzare donatori ad alto rischio infettivo, i tempi di attesa per un trapianto di rene scendono da 4.6 a 3.1 anni (67).

Un'altra questione riguarda la possibilità di utilizzare donatori HIV positivi. Questo argomento è attualmente oggetto di discussione. Il ricevente potrebbe infatti acquisire un diverso ceppo virale, più aggressivo e resistente ai farmaci in quel momento utilizzati, mettendo a rischio il controllo dell'infezione. Inoltre, la qualità dell'organo potrebbe non essere ottimale, considerando la frequenza con cui una nefropatia può associarsi all'infezione da HIV. Per tale motivo, l'uso di donatori HIV positivi è attualmente controindicato. Tuttavia, in paesi come il Sudafrica, dove il paziente HIV non può accedere né alla terapia dialitica né, tantomeno, a un programma di trapianto, è una possibilità che è stata considerata e discussa in questi anni (68). Una prima esperienza in tal senso riguarda una serie di 4 riceventi di rene da donatore HIV positivo. La sopravvivenza del paziente e dell'organo, l'incidenza di rigetto acuto e il controllo dell'infezione sono risultati ottimali a distanza di un anno dal trapianto (69).

### Gestione delle coinfezioni HCV e HBV

Un problema che spesso si deve affrontare nella gestione del paziente HIV+ è quello delle coinfezioni con virus epatitici. Approssimativamente il 30% dei pazienti HIV+ presenta una coinfezione da HCV e il 10% è portatore di HBV (39, 40).

È noto che l'epatopatia HCV correlata progredisce più rapidamente nel paziente con infezione HIV (39). Inoltre l'infezione HCV si associa, nel lungo termine, a maggiori morbilità e mortalità secondarie a infezioni e a complicanze epatiche nel post-trapianto (70). I primi dati sull'influenza della coinfezione HCV nel post-trapianto di rene in pazienti HIV positivi mostrano risultati accettabili. La più ampia casistica di cui disponiamo è quella pubblicata da Stock et al., in cui sono compresi 28 pazienti HCV positivi. In questo studio si

evidenziava una maggiore incidenza di infezioni severe nei pazienti portatori di virus C, rispetto agli HCV negativi (incidenza annua media: 0.8 vs 0.5,  $p=0.02$ ), ma non emergevano differenze significative in termini di sopravvivenza del paziente e del trapianto nel breve termine (*follow-up* medio 1.7 anni) (47). Allo stato attuale sono in corso studi prospettici multicentrici volti alla valutazione nel lungo termine degli effetti della coinfezione da virus epatitici, su rigetto acuto, morbilità e mortalità e sopravvivenza del trapianto (34).

Data la difficoltà a impiegare l'interferone nel post-trapianto per l'elevato rischio di rigetto acuto, tutti i pazienti con coinfezione HCV e replicazione virale attiva (HCV-RNA positività) dovrebbero essere sottoposti a un tentativo di trattamento antivirale prima dell'immissione in lista attiva, a meno che non presentino un'epatopatia severa, ormai evoluta.

Anche se l'HBV-resistenza alla lamivudina è piuttosto frequente nei pazienti in schema HAART comprendente lamivudina, la gestione della coinfezione da virus B è meno problematica grazie al crescente numero di efficaci farmaci anti-HBV introdotti nella pratica clinica nel corso dell'ultimo decennio.

### Gestione delle infezioni opportunistiche nel post-trapianto

Abbiamo visto che il trapianto di rene in pazienti con HIV non è gravato da un maggior rischio di infezioni opportunistiche, se la replicazione dell'HIV è ben controllata dalla terapia antiretrovirale. Ne deriva che, in questa coorte di pazienti, non devono essere impiegate strategie di profilassi diverse da quelle comunemente utilizzate nella pratica clinica corrente.

Carter et al. consigliano, in caso di terapia antirigetto con farmaci depletori linfocitari, di riprendere il regime di profilassi per 3-6 mesi dopo la fine del trattamento (51).

### Il trapianto combinato di rene e pancreas

Nei pazienti con infezione da HIV in trattamento, l'incidenza di diabete mellito è in crescente aumento, quale complicanza metabolica di alcuni farmaci antiretrovirali (20) in una popolazione che, potendo contare su una sempre più lunga prospettiva di vita, vede incrementare costantemente la propria età media. È prevedibile che in questa coorte di pazienti crescerà la richiesta di trapianto combinato rene-pancreas. Si tratta di una procedura gravata da un'elevata incidenza di complicanze chirurgiche e infettive. Tuttavia, una recentissima esperienza italiana ha documentato una serie di quattro casi di trapianto simultaneo rene-pancreas in pazienti HIV positivi, con risultati molto promettenti: dopo un *follow-up* medio di 45 mesi la sopravvivenza del paziente e del rene era del 100%, con creatinina

sierica compresa tra 1.20 e 1.28 mg/dL e tre su quattro pazienti mantenevano una normale funzione pancreaticca (71). Per quanto esiguo sia il campione di pazienti studiati, si tratta dell'esperienza più ampia pubblicata in letteratura, che dimostra come un approccio multidisciplinare con un team di specialisti esperti nella gestione delle complicanze chirurgiche, nella terapia immunosoppressiva e in quella antiretrovirale permetta il successo di una procedura complessa quale il trapianto combinato rene pancreas nel paziente HIV positivo.

## CONCLUSIONI

La terapia antiretrovirale di combinazione ha trasformato l'infezione HIV in una condizione cronica, compatibile con una vita lunga e produttiva. Prendere atto di questo significa necessariamente riconsiderare il trapianto di rene tra le possibili opzioni terapeutiche da mettere a disposizione di una sempre più ampia popolazione di soggetti HIV positivi con insufficienza renale cronica avanzata.

I dati accumulati nel corso dell'ultimo decennio ci consentono di affermare che i risultati del trapianto di rene in pazienti HIV positivi in terapia antiretrovirale sono soddisfacenti, almeno nel breve e nel medio termine. Le sopravvivenze del paziente e del trapianto a 1 e a 3 anni sono simili a quelle dei trapiantati HIV negativi, le infezioni opportunistiche non sembrano incrementare in maniera significativa, la replicazione HIV rimane soppressa e la conta dei linfociti T-CD4+ si mantiene sopra i livelli di sicurezza di 200 cellule/mm<sup>3</sup>. Tuttavia, vi è un'elevata incidenza di rigetto acuto, che, al di là delle cause, potrebbe pesare sui risultati del trapianto a lungo termine.

Allo stato attuale l'infezione HIV non rappresenta più una controindicazione assoluta al trapianto, purché venga posta attenzione su alcuni concetti fondamentali. L'inserimento in lista deve essere subordinato al rispetto rigoroso dei criteri di inclusione ed esclusione, in particolare l'infezione HIV deve risultare efficacemente controllata dalla terapia antiretrovirale in atto. La terapia antiretrovirale deve sempre essere proseguita dopo il trapianto e deve esserci la consapevolezza delle complesse interazioni farmacologiche tra farmaci antiretrovirali e immunosoppressori. Possono essere impiegati vari schemi immunosoppressivi, ma, vista l'elevata incidenza di rigetto acuto, è consigliabile utilizzare un inibitore delle calcineurine (meglio il tacrolimus) associato a micofenolato mofetile o ac. micofenolico e non rinunciare allo steroide. Per lo stesso motivo è utile l'impiego di un'induzione, preferendo un antagonista dei recettori dell'interleukina-2 ai depletori linfocitari. Questi ultimi andrebbero utilizzati solo nei pazienti veramente iperimmuni e per il trattamento dei rigetti vascolari, in quanto il loro impiego si associa a un elevato rischio di infezioni opportunistiche severe. In caso di coinfezione HCV/HIV, bisogna essere consapevoli del

fatto che la progressione dell'epatopatia potrebbe essere più rapida e severa rispetto a quanto non avvenga nel trapiantato di rene con infezione HCV, ma HIV negativo, e vi sono ancora poche esperienze sull'argomento.

L'insieme di queste considerazioni porta a concludere che il programma di trapianto di rene nel paziente con infezione HIV debba essere gestito non da un solo specialista, ma da un team multidisciplinare in cui infettivologi e nefrologi devono lavorare in stretta sintonia. Il rispetto dell'insieme di questi presupposti ha reso il trapianto di rene una pratica sicura e vantaggiosa anche nel paziente HIV positivo.

## RIASSUNTO

*Fino a pochi anni fa l'infezione da HIV era considerata una controindicazione assoluta al trapianto di rene in quanto si temeva che la terapia antirigetto potesse accelerare la progressione in AIDS conclamato. Alla fine degli anni '90 divenne evidente che l'infezione da HIV, un tempo fatale, poteva essere dominata cronicamente grazie all'impiego della terapia di combinazione con i nuovi farmaci antiretrovirali. La mortalità per infezioni opportunistiche era crollata e l'insufficienza epatica e renale erano diventate, in questi pazienti, le maggiori cause di morbilità e mortalità. Un numero sempre maggiore di soggetti con HIV sviluppava insufficienza renale cronica terminale secondaria a glomerulonefriti immunomediate, nefropatia HIV-associata, nefrotossicità da farmaci e nefropatie diabetica e vascolare e doveva essere sottoposto a terapia dialitica. Di qui la necessità di riconsiderare il trapianto di rene tra le possibili opzioni terapeutiche anche nel soggetto HIV+. Gli studi che sono stati condotti nell'ultimo decennio ci consentono oggi di affermare che tale procedura è divenuta sicura ed efficace anche in questi pazienti, purché l'infezione da HIV risulti efficacemente controllata dalla terapia antiretrovirale. Nel trapianto di rene in soggetti HIV+, i risultati a breve e a medio termine sono paragonabili a quelli della popolazione trapiantata generale, salvo una maggiore incidenza di rigetto acuto. La principale problematica nella gestione clinica del paziente HIV+ sottoposto a trapianto di rene deriva dalle interferenze farmacologiche tra terapia immunosoppressiva e antiretrovirale. Il programma di trapianto in questi pazienti non può quindi prescindere da una stretta collaborazione tra infettivologi e nefrologi.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.



## BIBLIOGRAFIA

1. Lang Ph, Niaudet P. Update and outcome of renal transplant patients with Human immunodeficiency virus. *Transplant Proc* 1991; 23 (1): 1352-3.
2. Section 1: evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 7): 3-38.
3. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002; 16: 1663-71.
4. UNAIDS: AIDS epidemic Update 2006. Geneva: UNAIDS 2006.
5. Adih WK, Selik RM, Hu X. Trends in diseases reported on US Death Certificates that mentioned HIV infection, 1996-2006. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2011; 10: 5-11.
6. Bruggeman LA, Bark C, Kalayjian RC. HIV and the Kidney. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11 (6): 479-85.
7. Ross MJ, Klotman PE. Recent progress in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2997-3004.
8. Trullàs JC, Barril G, Cofan F, et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV type-1 infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 1229-35.
9. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 27-34.
10. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1199-206.
11. Shahinian V, Rajaraman S, Borucki M, Grady J, Hollander WM, Ahuja TS. Prevalence of HIV-associated nephropathy in autopsies of HIV-infected patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 884-8.
12. Cohen A, Sun NC, Shapshak P, Imagawa DT. Demonstration of human immunodeficiency virus in renal epithelium in HIV-associated nephropathy. *Mod Pathol* 1989; 2: 125-8.
13. Gopalakrishnan I, Iskandar SS, Daeiagh P, et al. Coincident idiopathic focal segmental glomerulosclerosis collapsing variant and diabetic nephropathy in an African American homozygous for MYH9 risk variants. *Hum Pathol* 2011; 42: 291-4.
14. Tzur S, Rosset S, Shemer R, et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet* 2010; 128: 345-50.
15. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344: 1979-84.
16. Cohen SD, Kimmel PL. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol* 2008; 28: 535-44.
17. Fine DM, Perazzella MA, Lucas GM, Atta MG. Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs* 2008; 68: 963-80.
18. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010; 24: 1667-78.
19. Rodriguez-Novoa S, Alvarez E, Labarga P, et al. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 545-59.
20. Fichtenbaum CJ. Metabolic abnormalities associated with HIV infection and antiretroviral therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11: 84-92.
21. Trullàs JC, Mocroft A, Cofan F, et al. Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55 (5): 582-9.
22. Finelli L, Miller JT, Tokars JL, et al. National Surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005; 18: 52-61.
23. Geerlings W, Tufveson G, Brunner FP, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XXI, 1990. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 (Suppl. 4): 5-29.
24. Barbiano di Belgiojoso G, Trezzi M, Scorza D, et al. HIV infection in dialysis centers in Italy: a nationwide multicenter study. *J Nephrol* 1998; 11: 249-54.
25. Barril G, Trullàs JC, González-Parra E, et al. [Prevalence of HIV-1 infection in dialysis units in Spain and potential candidates for renal transplantation: results of a Spanish survey]. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2005; 23: 335-9.
26. Trullàs JC, Barril G, Cofan F, et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV-1 infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 1229-35.
27. Poignet JL, Desassis JF, Chanton N, et al. Prevalence of HIV infection in dialysis patients: results of a national multicenter study. *Nephrologie* 1999; 20: 159-63.
28. Vigneau C, Guiard-Schmid JB, Tourret E, et al. The clinical characteristics of HIV-infected patients receiving dialysis in France between 1997 and 2002. *Kidney Int* 2005; 67: 1509-14.
29. Rodriguez RA, Mendelson M, O'Hare AM, et al. Determinants of survival among HIV-infected chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (5): 1307-13.
30. Ahuja TS, Grady J, Khan S. Changing trends in the survival of dialysis patients with human immunodeficiency virus in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1889-93.
31. Tourret J, Tostivint I, du Montcel ST, et al. Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 6: 1241-7.
32. Trullàs JC, Cofan F, Tuset M, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney Int* 2011; 79: 825-42.
33. Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, et al. Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the United States in the pre highly active antiretroviral therapy (HAART) era: an historical cohort analysis of the United States Renal Data System. *Transpl Inf Dis* 2002; 4: 144-7.
34. Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study. Available at: [www.hivtransplant.com](http://www.hivtransplant.com).
35. Anonymous. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient. *Am J Transplant* 2004; 4 (Suppl. 10): 83-8.
36. Miro JM, Torre Cisneros J, Moreno A, et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2005; 23: 253-362.
37. Bhagani S, Sweny P, Brook G. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med* 2006; 7: 133-9.
38. Grossi P, Tumietto F, Castigliola P, et al. Liver transplantation in HIV-infected individuals: results of the Italian national program. *Transplantation* 2006; 82 (Suppl. 2): 446.
39. Lesens O, Deschenes M, Steben M, et al. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999; 179: 1254-8.
40. Jain M, Chakravarti A, Verma V, Bhalla P. Seroprevalence of



- epatiti viruses in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Indian J Pathol Microbiol* 2009; 52: 17-9.
41. Stock PG, Roland ME, Carlson L, et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* 2003; 76: 370-5.
  42. Abbott KC, Swanson SJ, Agodoa LY, et al. Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1633-9.
  43. Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney int* 2005; 67: 1622-9.
  44. QiuJ, Terasaky PI, Waki K, et al. HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation* 2006; 81: 1658-61.
  45. Mazuecos A, Pascual J, Gomez E, et al. [Renal transplantation in HIV-infected patients in Spain]. *Nefrologia* 2006; 26: 113-20.
  46. Touzot M, Pillebout E, Martignon M, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: the Paris experience. *Am J Transplant* 2010; 10: 2263-9.
  47. Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcome of Kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010; 363: 2004-14.
  48. United States Renal Data System: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, Bethesda MD, National Institutes of health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2003: 409-43.
  49. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_normativa\\_433\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_433_allegato.pdf)
  50. van Maarseveen EM, van Zuilen AD, Mudrikova T. Outcome of Kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2011; 364: 683-4.
  51. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, et al. Thymoglobulin-associated CD4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 753-60.
  52. Schnickel GT, Bastani S, Hsieh GR, et al. Combined CXCR3/CCR5 blockade attenuates acute and chronic rejection. *J Immunol* 2008; 180: 4714-21.
  53. Schwarz A, Offermann G, Keller F, et al. The effect of cyclosporine on the progression of human immunodeficiency virus type-1 infection transmitted by transplantation--data on four cases and review of the literature. *Transplantation* 1993; 55 (1): 95-103.
  54. Streblov DN, Kitabwala M, Malkovsky M, et al. Cyclophilin a modulates processing of human immunodeficiency virus type-1 pSSGag: mechanism for antiviral effects of cyclosporine A. *Virology* 1998; 245: 197-202.
  55. Fruman DA, Klee CB, Bierer BE, Burakoff SJ. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK506 and cyclosporine A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3686-90.
  56. Kaur R, Bedimo R, Kvanli MB, Turner D, Shaw L, Margolis D. A placebo-controlled pilot study of intensification of antiretroviral therapy with mycophenolate mofetil. *AIDS Res Ther* 2006; 3: 16-21.
  57. Hossain MM, Coull JJ, Drusano GL, et al. Dose proportional inhibition of HIV-replication by mycophenolic acid and synergistic inhibition in combination with abacavir, didanosine and tenofovir. *Antiviral Res* 2002; 55: 41-52.
  58. Giliam BL, Heredia A, Devico A, et al. Rapamycin reduces CCR5 mRNA levels in macaques: potential application in HIV-1 prevention and treatment. *AIDS* 2007; 21: 2108-10.
  59. Stock PG, Roland ME. Evolving clinical strategies for transplantation in the HIV-positive recipient. *Transplantation* 2007; 84: 563-71.
  60. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2816-20.
  61. Wachter VJ, Wu CY, Benet LZ. Overlapping substrate specificities and tissues distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy. *Mol Carcinog* 1995; 13: 129-34.
  62. Barrail-Tran A, Furlan V, Blouin P, et al. Effect of coadministered boosted protease inhibitors regimen on tacrolimus blood concentration in 3 kidney transplanted HIV-infected patients. 8th international Workshop on clinical pharmacology of HIV therapy, Budapest, Hungary 2007. Abstract 58.
  63. Hariparsad N, Nallani SC, Sane RS, et al. Induction of CYP3A4 by efavirenz in primary human hepatocytes: comparison with rifampin and phenobarbital. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1273-81.
  64. Fulco PP, Vora UB, Bearman GM. Acid suppressive therapy and the effects on protease inhibitors. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1974-83.
  65. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, et al. Safety and efficacy of Raltegravir in HIV-infected transplant patients co-treated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant* 2009; 9: 1946-52.
  66. Sawinski D, Wyatt CM, Casagrande L, et al. Factors associated with failure to list HIV-positive kidney transplant candidates. *Am J Transplant* 2009; 9 (6): 1467-71.
  67. Schweitzer EJ, Perencevich EN, Philosophie B, Bartlett ST. Estimated benefits of transplantation of kidneys from donors at increased risk for HIV or hepatitis C infection. *Am J Transplant* 2007; 7: 1515-25.
  68. Venter WD, Nalcker S, Dhal A, et al. Uniquely South African: time to consider offering HIV-positive donor kidneys to HIV-infected renal failure patients? *S Afr Med J* 2008; 98: 182-3.
  69. Muller E, Khan D, Mendelson M. Renal transplantation between HIV-positive donors and recipients. *N Engl J Med* 2010; 362: 2336-7.
  70. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 1452-61.
  71. Grossi PA, Righi E, Gasperina DD, et al. Report of Four Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants in HIV-Positive Recipients with Favorable Outcomes. *Am J Transplant* 2012; 12 (4): 1039-45.