

Transplantace u HIV pozitivních pacientů

Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, Davis C, Blumberg E, Simon D, Subramanian A, Millis JM, Lyon GM, Brayman K, Slakey D, Shapiro R, Melancon J, Jacobson JM, Stosor V, Olson JL, Stablein DM, Roland ME. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. N Engl J Med. 2010;363:2004–2014.

V současnosti vzrůstá počet HIV pozitivních nemocných trpících nezvratným selháním ledvin, kteří by mohli podstoupit transplantaci ledviny. V USA a v Evropě je nyní 1 % všech nemocných s nezvratným selháním ledvin HIV pozitivních. HIV nefropatie je třetí nejčastější příčinou nezvratného selhání ledvin v černošské populaci USA ve věku 20–64 let. Proto autoři provedli multicentrickou, prospektivní randomizovanou studii s cílem vyšetřit bezpečnost a úspěchy transplantace ledviny v této populaci. Do studie bylo zařazeno 150 HIV infikovaných nemocných po transplantaci ledviny, kteří byli sledováni po tři roky v 19 transplantacích centrech v USA. Všichni nemocní měli počet CD4+ lymfocytů po 16 týdnů před transplantací alespoň 200 buněk/mm³ a nedetekovatelnou RNA HIV-1 (< 50 kopií, resp. < 75 kopií v 1 ml podle typu diagnostické soupravy) při vysoce aktivní antiretrovirové terapii (HAART, highly active antiretroviral therapy). Nemocní museli splňovat i další zdravotní kritéria specifická pro každé jednotlivé centrum, nebyli zařazeni nemocní s anamnézou lymfomů a některých dalších vzácných oportunních infekcí.

Nemocní byli léčeni steroidy, cyklosporinem nebo tacrolimem a mykofenolát mofetilem. Sirolimus byl použit v případě nefrotoxicity inhibitorů kalcineurinu. Indukční terapie byla použita s ATG nebo s blokátory receptoru pro interleukin 2 podle zvyklostí centra. Ve většině případů pokračovali pacienti po transplantaci ve své předchozí antiretrovirové léčbě a dávky byly upravovány podle úrovně funkce štěpu. Všichni nemocní obdrželi dlouhodobou profylaxi proti *Pneumocystis jiroveci*, fluconazol proti plísním a valganciclovir nebo ganciclovir proti CMV. Makrolidy jako profylaxe *Mycobacterium flavium* byly podávány těm nemocným, u nichž byl počet CD4+ lymfocytů < 75 buněk/mm³.

Nemocní byli vyšetřeni před transplantací a následně 13krát během prvního roku po transplantaci, 4krát během druhého a třetího roku a následně dvakrát ročně. Primárními sledovanými ukazateli bylo přežití pacientů a přežití štěpů. Sekundárními ukazateli byl výskyt oportunních infekcí, změny v počtech CD4+ lymfocytů a detekovatelné hladiny HIV-1 RNA. Akutní rejekce byly ověřeny biopsiemi. Selhání štěpu bylo definováno datem návratu do dialýzy nebo úmrtím nemocného. Odhadnuté přežití bylo kalkulováno pomocí Kaplan-Meierovy metody a výsledky byly porovnány s výsledky amerického registru.

Autoři zařadili 150 nemocných v letech 2003–2009. V době analýzy mělo 53 nemocných alespoň tříleté sledování. Antiretrovirová terapie byly vysazena po transplantaci u 54 nemocných a tato léčba byla znovu zahájena u 46 nemocných během prvního týdne a u ostatních osmi nemocných během prvních tří týdnů po transplantaci. Přežití štěpů v prvním roce bylo 90,4 % a ve třetím roce pak 73,7 %, přežití nemocných 94,6 %, resp. 88,2 %. Přežití nemocných i štěpů bylo podobné výsledkům transplantací u nemocných starších 65 let. Zemřelo celkem 11 nemocných (3 na kardiovaskulární komplikace, 2 na sepsi a plicní infekci, 2 na renální karcinom a 2 nemocní z neznámých příčin), u osmi nemocných byl štěp funkční až do úmrtí. Třináct štěpů během sledování selhalo (z důvodů chronické rejekce 5krát, trombózy cév 3krát, akutní rejekce 3krát, technických komplikací 1krát a noncompliance 1krát). V mnohorozměrné analýze bylo zvýšené riziko ztráty štěpu spojeno s léčbou rejekce a indukci s ATG. Čtyřicet devět nemocných (33 %) mělo celkem 69 rejekčních epizod. Kumulativní incidence rejekce byla 31 % v prvním roce a 41 % ve třetím roce. Jedenáct rejekcí bylo vaskulárních, ostatní byly celulární. Medián úrovních koncentrací cyklosporinu A v prvním měsíci byl 171 ng/ml v první polovině zařazovaných nemocných a 234 ng/ml v druhé polovině. Podobně byly koncentrace tacrolimu 8,6 ng/ml v první části náboru do studie a následně 9,4 ng/ml. Léčba HAART ovlivňuje systém cytochromu P-450, a proto mělo 28 % nemocných méně frekventní dávkování inhibitorů kalcineurinu. Vyšší koncentrace tacrolimu byly spojeny se sníženým výskytem akutních rejekcí. V mnohorozměrné analýze ale byl výskyt akutních rejekcí spojen pouze s použitím štěpů od kadaverózních dárců a použitím cyklosporinu. Opožděný rozvoj funkce štěpu (tj. dialýza během prvního týdne po transplantaci) byl pozorován u 15 % nemocných po transplantaci od žijícího dárce a u 46 % nemocných po transplantaci od kadaverózního dárce. Nemocní s anamnézou rejekcí měli nižší glomerulární filtraci, u dvou nemocných se vyvinul Kaposiho sarkom, jedenkrát se vyvinula kandidová ezofagitida, jedenkrát kryptosporidie. Dva nemocní měli nově diagnostikovanou HIV nefropatii bez přítomnosti viru v plazmě. Větší pokles CD4+ lymfocytů v průběhu sledování byl pozorován u nemocných, u nichž byla podána indukční léčba s ATG. Detekovanou HIV-1 RNA mělo po transplantaci 32 % nemocných, 38 % nemocných mělo infekční komplikaci vyžadující hospitalizaci. Nejčastěji šlo o bakteriální infekce, zvláště močových cest. Vážné infekce se vyskytly nejčastěji v prvním půlroce po transplantaci. Závažné infekce měli nemocní HCV pozitivní, nemocní, kteří dostali ATG indukci, měli dvakrát více závažných infekcí než nemocní bez indukce. Bylo hlášeno devět nádorů, kromě dvou Kaposiho sarkomů a dvou renálních karcinomů se dále vyskytly skvamózní karcinom ústní dutiny a kůže, basocelulární karcinom a karcinom štítné žlázy.

Závěrem lze konstatovat, že transplantace ledviny u pečlivě vybraných HIV-infikovaných nemocných představuje úspěšnou metodu léčby nezvratného selhání ledvin, která dosahuje podobných výsledků jako u starší populace nemocných po transplantaci.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Infekce HIV představuje i v české populaci vzrůstající chronické infekční onemocnění, které postihuje také nemocné s nezvratným selháním funkce ledvin léčených dialyzačními metodami. V poslední době jsem se setkal opakovaně s otázkou od lékařů z dialyzačních středisek, zda lze uvažovat o transplantaci ledviny u HIV infikovaných nemocných. V učebnicích je totiž stále uvedeno, že HIV infekce představuje kontraindikaci transplantace. To proto, že v případě nízkého počtu CD4+ lymfocytů a současné imunosupresivní léčby je nemocný ve vysokém riziku vzniku závažných oportunních infekcí.

Současné pokroky antiretrovirové terapie znamenaly dramatické zlepšení prognózy těchto nemocných. Na druhou stranu prodloužení jejich života a dlouhodobá antiretrovirová terapie znamenaly nárůst kardiovaskulárních komplikací, diabetu a chronických onemocnění ledvin v této populaci nemocných.

Adekvátní antiretrovirová léčba je spojena s normalizací počtu CD4+ lymfocytů, a proto je namísto otázky, proč má být HIV infikovaným nemocným transplantace ledviny odepřena. Dosud existovali monocentrické zkušenosti, které v poslední době ukazovaly na dobré výsledky transplantací ledvin s vyšším výskytem akutních rejekcí a infekcí. Tato komentovaná prospektivní multicentrická studie jasně ukázala, že v případě dobré přípravy, pečlivé selekce nemocných s úspěšnou antiretrovirovou léčbou a dobrého sledování po operaci, je transplantace ledviny spojena s výsledky, které jsou podobné výsledkům u nemocných starších 65 let. Akutní rejekce byla častější než v jiných studiích a je obtížné spekulovat o jejich příčině. Depleční indukční terapie s antithymocytárním globulinem vedla k vyššímu výskytu infekcí a dalších komplikací včetně rejekcí.

Jaké poučení pro možné budoucí transplantace u HIV infikovaných lze nalézt ve výše popsané komentované studii? Selektace kandidátů transplantace by měla obsahovat rozvahu nad rizikem rejekce. Nemocní by měli být léčeni tacrolimem, MMF a steroidy, neměli by mít indukční imunosupresi s ATG pro vyšší riziko rejekce. Před transplantací musejí mít delší dobu negativní nález HIV RNA v plazmě, a to znamená pravidelné testování a včasné vyřazení nemocného z čekací listiny při změně stavu. Po transplantaci je třeba pokračovat s antiretrovirovou léčbou. Jako základní imunosupresivum je vhodnější použít tacrolimus, cyklosporin je vhodný jen u HCV pozitivních nemocných. Dále je třeba nemocné zabezpečit profylaxií oportunních infekcí a monitorovat pečlivě funkci štěpu.

Pokud se nyní vyskytne požadavek na transplantaci ledviny u HIV infikovaného nemocného, je třeba změnit náš dosud odmitavý přístup a umožnit tento výkon těm vybraným nemocným, kteří z něj mohou mít užitek.

Literatura

Choi AI, et al. Low rates of antiretroviral therapy among HIV-infected patients with chronic kidney disease. Clin Infect Dis 2007;45:1633–1639.
Monahan M, et al. HIV-associated nephropathy: an urban epidemic. Semin Nephrol 2001;21:394–402.