

# IL TRAPIANTO RENALE NEL PAZIENTE HBsAg+, HCV+, HIV+

**Nicola Bossini**

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

## Kidney transplant in HBsAg+, HCV+ or HIV+ patients

*Hepatitis B and C virus infections are relatively common among patients with end-stage kidney disease on dialysis and kidney transplant recipients. These conditions are associated with increased morbidity and mortality after kidney transplant. Careful management of the transplant candidate by viral replication assessment and liver biopsy allows to achieve excellent kidney transplant results in these patients, also thanks to the antiviral therapies available today including pretransplant interferon for hepatitis C and nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors for hepatitis B.*

*Until recently, human immunodeficiency virus (HIV) infection was an absolute contraindication to solid organ transplantation. At the end of the 1990s, it became clear that HIV infection, once a fatal disease, could be effectively turned into a chronic condition by the use of highly active antiretroviral therapy. As a result, a growing number of HIV patients develop HIV-associated end-stage renal disease. 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 in these patients, as long as HIV infection is effectively controlled by antiretroviral therapy.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

### KEY WORDS:

HBV infection,  
HCV infection,  
HIV infection,  
Drug interactions,  
Kidney transplantation

### PAROLE CHIAVE:

Infezione da  
HBV,  
Infezione da  
HCV,  
Infezione da HIV,  
Interazioni  
farmacologiche,  
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

Il trapianto di rene costituisce certamente l'opzione migliore per il paziente uremico. Tuttavia, la presenza di patologie infettive concomitanti, come quelle da virus epatitici, potrebbe ridurne l'efficacia e la sicurezza nel breve e/o nel lungo termine. Si tratta di una questione rilevante, in considerazione del fatto che le epatiti da virus B e C coinvolgono ancora oggi una quota significativa di potenziali riceventi di trapianto renale. Aspetti ancora più peculiari assume il trapianto nei soggetti con infezione da HIV, una condizione che sino a pochi anni fa era considerata una controindicazione assoluta al trapianto d'organo. In questa breve rassegna, verranno affrontate alcune delle questioni di maggiore interesse, riguardanti il trapianto di rene in questo tipo di pazienti.

## TRAPIANTO DI RENE NEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HCV

Nel corso degli ultimi 20 anni, con l'introduzione dei test di screening per la ricerca dell'infezione da virus C e con le successive stesura e applicazione delle precauzioni standard e speciali per evitare la diffusione dell'infezione in ambito sanitario, l'incidenza e la prevalenza dell'epatite C nella popolazione dialitica si sono progressivamente ridotte. Di conseguenza, anche il numero di pazienti HCV-Ab-positivi (HCV+) sottoposti a trapianto di rene è andato progressivamente calando, pur mantenendosi su valori tuttora significativi. In area Nord Italian Transplant (NIT) l'incidenza annuale media negli ultimi 5 anni è stata del 4.4%. Presso il nostro centro la quota è compresa ormai da diversi anni tra il 7 e l'11%.

È noto che, dopo trapianto, questi pazienti presenta-

no un rischio aumentato di diabete mellito (1), complicanze infettive e glomerulonefriti (2), tutte condizioni che si aggiungono all'epatopatia nel determinare un incremento di morbilità e mortalità. In realtà, l'impatto dell'infezione da virus C sulla sopravvivenza del paziente e del trapianto non è sempre così chiaro. La letteratura è ricca di studi che portano spesso risultati contrastanti e che non consentono di giungere a un'univoca interpretazione. Alcuni dei motivi di questa confusione sono rappresentati dai diversi criteri utilizzati per selezionare le popolazioni di pazienti con infezione da HCV (ricerca o meno della viremia, valutazione istologica), dal sovrapporsi di popolazioni sottoposte a diversi schemi antirigetto in differenti epoche storiche, dall'effetto centro che comporta diversi atteggiamenti terapeutici e di selezione dei pazienti HCV e dalla stessa natura dell'epatopatia, che tende ad avere un'evoluzione lenta rendendo necessari lunghi tempi di osservazione per poterne valutare gli effetti a lungo termine.

Si discute ancora oggi sull'effettivo impatto che la terapia immunosoppressiva può comportare sulla progressione della malattia epatica. Il timore che l'immunosoppressione potesse accelerare il decorso dell'infezione da virus C nel post-trapianto ha animato le discussioni della comunità scientifica per molto tempo. Su questo punto oggi sorgono alcuni dubbi. Molti Autori sostengono che la progressione dell'epatopatia nel paziente trapiantato di rene sia più rapida rispetto a quanto non avvenga nel paziente immunocompetente. È quanto asseriva Zylberberg in un lavoro del 2002, in cui l'evoluzione della malattia epatica veniva valutata confrontando retrospettivamente l'esame istologico di due biopsie seriate eseguite a distanza di 6-7 anni in due gruppi di pazienti HCV+: 28 trapiantati di rene e 28 controlli immunocompetenti. La rapidità di progressione dell'epatopatia risultava essere significativamente maggiore nei pazienti trapiantati, sia in termini di attività ( $p < 0.01$ ) che di fibrosi ( $p < 0.03$ ) (3). Negli stessi anni un lavoro analogo di Alric et al. giungeva a conclusioni esattamente opposte. In questo studio 30 pazienti trapiantati di rene HCV+ venivano confrontati con 30 pazienti immunocompetenti HCV+, mediante due biopsie seriate eseguite a distanza di 37 mesi. Nei primi la progressione della fibrosi era evidente solo in 9 su 30 pazienti, con un incremento medio di 0.067 secondo Metavir, mentre nei secondi l'incremento medio era 0.2 ( $p = 0.03$ ) e avveniva in 20 su 30 pazienti (4). Alric ipotizzava che risultati così diversi rispetto a quanto rilevato precedentemente da Autori come Zylberberg potessero essere almeno in parte spiegati dal diverso tipo di terapia immunosoppressiva impiegata nelle popolazioni studiate. Nello studio di Zylberberg tutti i pazienti erano in terapia con alte dosi di steroide e azatioprina. La popolazione studia-

ta da Alric era in terapia con ciclosporina.

Pochi anni dopo Kamar et al. pubblicavano un lavoro molto interessante in cui dimostravano che l'evoluzione dell'epatite C nel post-trapianto non aveva un andamento univoco in tutti i casi. In questo studio prospettico erano stati arruolati 51 pazienti HCV+ sottoposti ad almeno 2 biopsie epatiche nel post-trapianto (da 2 a 4 biopsie ogni 3-4 anni). In questa popolazione venivano individuati tre gruppi di pazienti in cui l'evoluzione dell'epatopatia aveva avuto un andamento diverso. Nel primo gruppo (20 pazienti, 39%) la fibrosi era rimasta stabile, nel secondo gruppo (21 pazienti, 41%) vi era una progressione dello stadio di malattia, mentre nel terzo gruppo, composto da 10 pazienti (20%), la fibrosi epatica sembrava addirittura in regressione. Per la prima volta emergeva il concetto che, dopo trapianto, non necessariamente la malattia epatica dovesse inesorabilmente progredire, ma, al contrario, in più della metà dei pazienti (almeno in quelli in terapia con ciclosporina), poteva stabilizzarsi o addirittura migliorare (5).

Per quanto l'epatopatia HCV-correlata non abbia sempre un decorso evolutivo, rimane comunque un potenziale fattore di rischio di morbilità e mortalità nel post-trapianto, anche perché può associarsi a un'aumentata incidenza di infezioni severe, di diabete e di glomerulonefriti. Si tratta ora di capire in che misura queste problematiche impattino sui risultati del trapianto in termini di sopravvivenza sia del paziente che del rene. Ancora una volta i numerosi studi pubblicati sull'argomento mostrano risultati spesso contrastanti. Nella nostra esperienza, costituita da 124 pazienti HCV+ confrontati con 834 controlli HCV-, non emergono differenze significative tra le due popolazioni, per quanto, nel lungo termine, le curve dei pazienti HCV+ tendano a essere peggiori, pur non raggiungendo mai la significatività statistica. Tuttavia, analizzando complessivamente i risultati della letteratura, l'HCV-Ab-positività sembra effettivamente peggiorare le curve di sopravvivenza del trapianto di rene, sebbene questo effetto tenda a rendersi manifesto soprattutto nel lungo termine. In una metanalisi pubblicata nel 2005 da Fabrizi et al, la presenza di HCV-Ab-positività si associava a un rischio relativo di morte pari a 1.79 (95% CI 1.57-2.03) e a un rischio relativo di perdita del trapianto di 1.56 (95% CI 1.35-1.80). I dati provenivano da 8 studi clinici comprendenti 6365 pazienti. L'aumentata mortalità rilevata nella popolazione HCV+ risultava sostanzialmente legata a cause epatiche quali epatocarcinoma e cirrosi. Non emergevano cause specifiche che potessero spiegare l'aumentato rischio di perdita del graft nel soggetto HCV+ (6).

Nonostante questo, il paziente HCV+ in terapia dialitica migliora la propria prospettiva di vita quando riceve un trapianto di rene. Già nel 1998 il gruppo spagno-

lo di Pereira aveva mostrato come il rischio relativo di morte del paziente HCV+ aumentava solo nei primi 6 mesi post-trapianto e successivamente si riduceva significativamente e stabilmente nel tempo rispetto al rischio relativo di morte del paziente che rimaneva in dialisi. Un andamento del tutto sovrapponibile a quanto osservato nella popolazione trapiantata in generale (7).

Si tratta ora di capire se è possibile migliorare ulteriormente la prognosi di questi pazienti per renderla idealmente sovrapponibile a quella dei pazienti trapiantati HCV-.

Sappiamo che la terapia di elezione dell'epatopatia HCV-correlata è rappresentata dall'associazione di interferone-alfa (INF) peghilato e ribavirina. Come noto, l'INF non può essere impiegato con sufficiente sicurezza dopo trapianto perché si associa a un elevato rischio di rigetto acuto. Quindi, se vogliamo trattare questi pazienti, dobbiamo farlo prima del trapianto. Si tratta di capire se questa strategia è percorribile e se può dare effettivi vantaggi nel post-trapianto.

A tal proposito, alcune risposte emergono da un interessante lavoro pubblicato nel 2003 dal gruppo francese di Rostaing (8). In questo studio, 55 pazienti HCV+ in emodialisi erano stati trattati con interferone. In 21 casi (38%) era stata ottenuta una risposta virologica sostenuta (negativizzazione persistente dell'HCV-RNA). Di questi pazienti, 16 erano stati successivamente sottoposti a trapianto di rene. Il dato interessante è che, dopo un *follow-up* medio di 22.5 mesi, in tutti i casi la viremia continuava a mantenersi negativa. Emerge dunque l'evidenza che gli effetti della terapia con interferone somministrata nel paziente in dialisi si mantengono anche dopo il trapianto.

I benefici clinici che ne derivano sono di notevole impatto sui risultati del trapianto. In effetti, la *clearance* del virus, oltre agli effetti favorevoli sull'evoluzione dell'epatopatia, ha degli effetti anche sulla prevenzione di complicanze extraepatiche legate alla persistenza dell'HCV-RNA. Tra queste, lo sviluppo di glomerulonefriti *de novo*, in particolare le forme membranoproliferative e membranose.

Nel 2003, il gruppo spagnolo di Grinyo' (Barcellona) ha pubblicato uno studio prospettico non randomizzato, volto a esaminare gli effetti della terapia con interferone pre-trapianto, sulla comparsa di glomerulonefriti *de novo* post-trapianto nei riceventi HCV+. Lo studio era focalizzato su una popolazione di 78 pazienti HCV+ trapiantati tra il 1992 e il 2000 presso il Centro di Barcellona. Quindici pazienti erano stati trattati con interferone prima del trapianto e 10 (67%) avevano ottenuto una risposta virologica persistente. Dopo un *follow-up* medio di 68 mesi (gruppo dei 15 pazienti trattati) e di 73 mesi (gruppo dei 63 controlli), una diagnosi istologica di glomerulonefrite *de novo* HCV-correlata (membranoproliferativa o membranosa)

sa), era stata posta in 12 su 39 pazienti viremici non trattati e in 1 su 5 *non-responder*. Nessun caso veniva diagnosticato nei 15 pazienti non viremici e nei 10 pazienti trattati con successo, in cui l'HCV-RNA si era mantenuto negativo anche nel post-trapianto ( $p < 0.01$ ) (9). Questo si traduceva in una diversa sopravvivenza del trapianto a lungo termine, significativamente peggiore nei pazienti che non avevano risposto all'INF ( $p = 0.005$ ) e in quelli viremici non trattati ( $p = 0.05$ ), rispetto ai soggetti trattati con successo e ai non viremici. Gli Autori concludevano che la terapia con INF pre-trapianto poteva ridurre l'incidenza di glomerulonefriti *de novo* HCV-correlate, migliorando la sopravvivenza del trapianto. L'indicazione alla terapia con INF andava quindi estesa a tutti i pazienti con viremia, candidati al trapianto di rene (9).

Dunque, la valutazione e la gestione del paziente HCV+ potenziale candidato al trapianto di rene deve necessariamente passare attraverso la ricerca dell'HCV-RNA. In assenza di viremia e di segni clinici e biochimici di disfunzione epatica, il paziente potrà essere inserito in lista attiva. In tutti i casi di viremia positiva dovrebbe essere eseguita una biopsia epatica per definire il grado di attività e lo stadio della malattia. In presenza di epatite cronica aggressiva in evoluzione cirrogenera (Metavir  $> 3$ ) va considerata la possibilità di avviare il paziente a un programma di trapianto combinato di rene e fegato. In tutti gli altri casi dovrebbe essere proposto un trattamento antivirale (10). Nel paziente dializzato la risposta alla terapia con solo INF si verifica mediamente nel 40% dei casi (11). Purtroppo, il limite di questa terapia è spesso legato alla scarsa tollerabilità che porta a un elevato *drop-out*, in alcune casistiche fin nel 52% dei pazienti trattati (11). In caso di mancata risposta entro tre mesi, l'INF va sospeso e, se non sono presenti segni clinici e biochimici di epatocitolisi o insufficienza epatica, il paziente potrà essere inserito in lista attiva dopo 4 settimane dalla fine della terapia. Lo stesso vale in caso di sospensione del trattamento per intolleranza. Pertanto, anche i pazienti che non hanno risposto al trattamento o che non sono riusciti a completarlo possono essere trapiantati se non vi sono segni clinici di riaccensione ed evoluzione dell'epatite, eventualità infrequente nel dializzato (10).

In futuro queste strategie potrebbero essere modificate grazie all'introduzione di nuovi farmaci antivirali attualmente in fase di studio, che potrebbero essere impiegati anche nel paziente trapiantato. Si tratta in particolare degli inibitori delle proteasi virali NS3/4, come il Telaprevir e il Boceprevir. Esistono studi in fase II che documentano come il Telaprevir, associato alla terapia *standard* (Peg-INF + Ribavirina) porta la percentuale di risposta virologica sostenuta dal 48% al 60-69% e in tempi più brevi (12). La speranza è di

arrivare, con gli inibitori di seconda generazione, a schemi terapeutici di combinazione simili a quelli impiegati nell'infezione da HIV. A quel punto potrebbe risultare non più necessario l'uso dell'INF e potremmo disporre di una terapia efficace da poter utilizzare anche nel post-trapianto.

### Trapianto da donatore HCV-positivo

Un cenno va fatto sulla possibilità di utilizzare donatori HCV+ nell'ambito di quelle strategie volte a espandere il *pool* dei donatori. Tra i gruppi che hanno la maggiore esperienza sull'argomento, vi sono quelli spagnoli di Morales e Campistol. Nel 2010 questi Autori hanno pubblicato uno studio multicentrico in cui sono stati arruolati 468 pazienti HCV+/HCV-RNA+, trapiantati tra il 1990 e il 2007 (13). Un gruppo di 162 pazienti che aveva ricevuto il rene da un donatore HCV+ era stato confrontato con un gruppo di controllo di 306 riceventi con donatore HCV-. Il *follow-up* medio era di 66 mesi per il primo gruppo e di 79 mesi per il secondo. La sopravvivenza del paziente a 5 e a 10 anni era risultata sovrapponibile nei due gruppi ( $p=0.25$ ). Nell'analisi multivariata l'HCV-positività del donatore non era risultata fattore di rischio di scompenso epatico né di morte. Anche le cause di morte non erano diverse nei due gruppi. Per quanto riguarda la sopravvivenza dell'organo, nell'analisi univariata l'HCV-positività del donatore risultava fattore di rischio di perdita del rene ( $p=0.006$ ). Tuttavia, la significatività si perdeva nell'analisi multivariata e non vi erano differenze tra le cause di perdita del rene nei due gruppi. Gli Autori concludevano affermando che i risultati a lungo termine del trapianto di rene da donatore HCV+ in ricevente HCV+ erano buoni sia in termini di sopravvivenza del paziente che del rene sia in termini di evoluzione dell'epatopatia. Questi dati suggerivano, dunque, che l'impiego di reni da donatori HCV+ in riceventi HCV-RNA+ poteva essere considerato una strategia sicura ed efficace per aumentare la disponibilità di reni utilizzabili per il trapianto (13).

In conclusione, possiamo affermare che la terapia immunosoppressiva ha un impatto molto variabile sull'evoluzione della malattia epatica da *virus C*. Non necessariamente ne accelera la progressione. Malgrado il trapianto di rene nel paziente HCV+ possa essere gravato da risultati meno favorevoli rispetto al trapianto *standard*, esso migliora significativamente le prospettive di vita dei pazienti affetti da uremia terminale con infezione da *virus C*. Pertanto, la condizione di HCV-positività non deve rappresentare una controindicazione al trapianto, salvo nei casi di epatopatia evoluta (cirrosi). Tra le strategie volte a migliorare i risultati del trapianto renale in questa categoria di pazienti, va considerata certamente la terapia con INF. Tale tratta-

mento deve essere proposto a tutti i potenziali candidati al trapianto renale con documentata replicazione virale (HCV-RNA+). L'impiego di donatori HCV+ in riceventi HCV+/HCV-RNA+ può essere considerato una procedura efficace e sufficientemente sicura, in grado di contribuire ad ampliare la disponibilità di organi utilizzabili per il trapianto.

### TRAPIANTO DI RENE NEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HBV

La prevalenza di infezione da *virus B* nella popolazione dializzata e trapiantata di rene è molto variabile a seconda delle diverse aree geografiche. La politica delle vaccinazioni, unitamente all'introduzione dell'eritropoietina e delle precauzioni *standard* e speciali nelle sale dialisi, ne ha ridotto la diffusione a partire dagli anni '90. In area NIT negli ultimi 5 anni l'incidenza di pazienti inseriti in lista e trapiantati si è mantenuta stabile su valori rispettivamente del 2.5% e del 2.7%. Anche nel Centro di Brescia l'incidenza annua di pazienti HBsAg trapiantati non si è modificata in maniera sostanziale nel tempo, mantenendosi sempre intorno al 5%, un valore più alto rispetto alla media registrata nel Nord Italia.

Quando si sottopone a trapianto di rene un paziente con infezione da HBV, nella quasi totalità dei casi si assiste a una riaccensione dell'epatite. Il processo di riattivazione passa attraverso una prima fase in cui si osserva un incremento della replicazione virale o, nei pazienti non viremici, una ricomparsa dell'HBV-DNA nel sangue e una fase successiva in cui compaiono i segni di danno epatico, con epatocitolisi e iperbilirubinemia. A questa fase può seguire una spontanea risoluzione del "*flare*" epatitico con normalizzazione dei parametri biochimici e riduzione della replicazione virale. In altri casi l'epatite può mantenersi cronicamente attiva o essere caratterizzata da alternanza di fasi di quiescenza e di riattivazione (14). In questi casi l'epatopatia progredisce inesorabilmente verso la cirrosi e l'insufficienza epatica, a volte in tempi anche molto brevi.

La riaccensione dell'epatite B si verifica con una frequenza nettamente superiore rispetto a quanto non avvenga nel soggetto HCV+ ed è un evento precoce nel post-trapianto. Nella nostra esperienza, in una popolazione di 61 pazienti HBsAg+ trapiantati di rene, abbiamo osservato che, nel 68% dei casi, si verificava una riaccensione con epatocitolisi entro il primo anno di trapianto. Inoltre, fino al 90% dei pazienti sviluppava a distanza, nel corso del trapianto, ipertransaminasemia, a volte episodica e, a volte, persistente. Dunque, a differenza di quanto avviene nell'epatite C, l'impatto dell'immunosoppressione sull'evoluzione na-

turale dell'epatite B sembra essere molto più pesante.

Lo dimostra uno studio prospettico di Parfrey, che, negli anni '80, studiò 20 pazienti HBsAg+ trapiantati di rene mediante biopsie epatiche seriate (15). Solo in tre casi l'attività e lo stadio di malattia epatica si mantenevano stabili, mentre in tutti gli altri (82%) l'epatopatia tendeva a progredire verso le forme di epatite cronica aggressiva (5 pazienti), cirrosi (8 pazienti) ed epatocarcinoma (3 pazienti), partendo, nella maggior parte dei casi, da quadri istologici pre-trapianto di normalità, epatite reattiva aspecifica o epatite persistente (solo due pazienti presentavano epatite cronica aggressiva e uno presentava cirrosi). Dopo un *follow-up* medio post-trapianto di 83 mesi si osservavano 12 decessi per causa epatica. Questo gruppo era poi stato confrontato con 10 pazienti HBsAg+ in emodialisi cronica, seguiti per un periodo comparabile. Di questi, solo uno presentava evidenza clinica di epatite persistente, nessuno era deceduto per causa epatica e 4 pazienti si erano negativizzati per HBsAg (15).

Questi dati trovano conferma nei risultati dei pochi studi pubblicati negli anni '70 e '80. In quegli anni, quando si andava ad analizzare la sopravvivenza dei pazienti trapiantati di rene, si scopriva che i soggetti HBsAg+ avevano una mortalità significativamente più alta rispetto al resto della popolazione, anche nel breve termine. In uno studio di Pirson et al., la sopravvivenza a 4 anni dal trapianto era dell'87% per i pazienti HBsAg- e del 64% per i soggetti HBsAg+ ( $p < 0.01$ ) (16).

Inoltre, la sopravvivenza dei soggetti HBsAg+ era migliore in dialisi che dopo trapianto, rispettivamente dell'85% vs 61% dopo 5 anni di osservazione in uno studio di Harnett et al. (17). Questo giustificava la tendenza a considerare l'infezione da HBV una controindicazione al trapianto di rene.

Le stesse osservazioni sono state confermate da studi più recenti, come quello del gruppo del Policlinico di Milano, pubblicato nel 2005. Si tratta di uno studio prospettico che prende in esame e confronta mortalità e morbilità di 541 pazienti sottoposti a trapianto di rene tra il 1972 e il 1989, suddivisi in 4 popolazioni: HBsAg+, HCV+, HBsAg+/HCV+ e HBsAg-/HCV-. I pazienti HBsAg+ avevano una sopravvivenza a 12 anni del 67%, significativamente inferiore rispetto ai non infetti (90%), ma anche rispetto agli HCV+ (78%). Inoltre, la causa principale di decesso in questi pazienti era epatica: 58% negli HBsAg+ e 70% nei coinfezioni HBsAg+/HCV+ (18).

Nella seconda metà degli anni '90 la disponibilità di nuovi farmaci antivirali ha modificato in maniera sostanziale la prognosi di questi pazienti. Si tratta degli analoghi nucleosidici che inibiscono la transcriptasi inversa, il cui capostipite è la lamivudina.

In uno studio retrospettivo sud-coreano, 66 riceven-

ti HBsAg+ sono stati confrontati con un gruppo di controllo di 1988 riceventi HBsAg-. Le sopravvivenze sia del paziente che del rene a 10 anni dal trapianto si confermavano significativamente peggiori nei pazienti con infezione da HBV (64.4/36.6% vs 88.2/70.5%, rispettivamente  $p < 0.0001$ ). Tuttavia, quando i pazienti HBsAg+ venivano sottoposti a terapia con lamivudina, la sopravvivenza migliorava nettamente. Nei 27 soggetti trattati, la sopravvivenza del paziente a 10 anni risultava dell'85.3%, praticamente sovrapponibile a quella del gruppo di controllo HBsAg-, e la sopravvivenza del rene del 59.2%, valori nettamente superiori a quanto riscontrato nei soggetti HBsAg+ non trattati, in cui la sopravvivenza del paziente e del rene a 10 anni era del 49.9% e del 22.7% rispettivamente ( $p < 0.0001$ ) (19).

Il limite della lamivudina è rappresentato dalla frequenza con cui il *virus* sviluppa resistenza al farmaco, fino al 53% dopo 5 anni di terapia (19). Tuttavia, negli ultimi 10 anni l'armamentario terapeutico a disposizione si è progressivamente arricchito con l'introduzione di nuovi farmaci, quali adefovir, entecavir, tenofovir e telbivudina, che hanno consentito di superare il problema dello sviluppo delle resistenze virali, nella maggior parte dei casi. Oggi il farmaco più utilizzato nel post-trapianto è rappresentato dall'entecavir per le garanzie di efficacia e bassa incidenza di sviluppo di resistenza rispetto a lamivudina, adefovir e delbivudina e per l'assenza di nefrotossicità che caratterizza invece il tenofovir.

Questi farmaci ci danno la possibilità di trattare con una certa sicurezza i soggetti HBsAg+ nel post-trapianto. Tuttavia, è chiaro che la gestione di questi pazienti deve iniziare al momento della valutazione per l'inserimento in lista e deve comprendere non solo la valutazione clinica tradizionale, ma anche lo studio della replicazione virale, la ricerca di coinfezioni, quali quella del *virus* Delta, la cui riattivazione dopo trapianto risulterebbe di difficile controllo, ed infine, la biopsia epatica. L'esame istologico rimane il *gold-standard* per valutare lo stadio della malattia epatica e ci consente di individuare i pazienti con epatite cronica aggressiva, che vanno trattati prima del trapianto, e quelli con malattia evoluta e cirrotica che non possono essere trapiantati se non in combinato con il fegato.

L'algoritmo oggi valido per la selezione del paziente HBsAg+ candidato al trapianto di rene prevede dunque l'esecuzione della biopsia epatica a tutti i pazienti viremici (HBV-DNA+). In caso di cirrosi, il trapianto singolo di rene dovrebbe essere precluso e il paziente dovrebbe essere avviato a un trapianto combinato di rene e fegato, che, purtroppo, nella realtà dei fatti si rende possibile solo in caso di scompenso epatico. Nel caso l'esame istologico documenti un'epatite cronica aggressiva moderata o severa è mandatorio

iniziare subito il trattamento con farmaco antivirale. Nei casi di epatite lieve e in quelli in cui non è stata rilevata replicazione virale, la terapia andrà comunque sempre iniziata al momento del trapianto (20). Inoltre, in questi pazienti è necessaria una gestione attenta della terapia immunosoppressiva, evitando in particolare l'impiego di schemi di induzione con depletori linfocitari. Infine, il monitoraggio dell'HBV-DNA con tecniche altamente sensibili (PCR) ci consentirà di gestire al meglio e di modificare, quando necessario, la terapia antivirale impiegata.

Nel centro di Brescia la lamivudina è stata impiegata a partire dal 1997-1998. Dall'analisi della nostra casistica, costituita da 958 pazienti, non sono emerse differenze significative tra i 47 riceventi HBsAg+ e i 911 HBsAg-, sia per quanto riguarda la sopravvivenza del paziente che del trapianto.

In conclusione, tra i pazienti che accedono al programma di trapianto renale, la prevalenza di virus B è oggi compresa tra il 3-5%. Dopo trapianto la riattivazione dell'infezione è frequente e causa una progressione della malattia epatica. In questi anni, l'impiego di nuovi farmaci antivirali ha permesso di ridurre significativamente la morbilità e la mortalità nei pazienti HBsAg+. Il monitoraggio della viremia (HBV-DNA) è lo strumento più affidabile per una corretta gestione clinica del paziente HBsAg+. Comunque, la presenza di un'epatopatia cronica avanzata rappresenta sempre una controindicazione assoluta al trapianto di rene.

## TRAPIANTO DI RENE NEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV

Sino a metà anni '90 i pazienti HIV+ sottoposti a trapianto d'organo morivano in pochi anni per la progressione della malattia virale. In un lavoro pubblicato nel 1991 da Lang e dal "Groupe Cooperatif de l'Île de France", in 22 pazienti sottoposti a trapianto di rene tra il 1983 e il 1986, portatori di infezione da HIV pre-trapianto o acquisita successivamente, la sopravvivenza a 7 anni era solo del 30%. Le cause principali di morte erano infettive (sepsi batteriche e malattia da CMV) o neoplastiche (linfomi) (21). Si riteneva che la terapia immunosoppressiva contribuisse ad accelerare la progressione della malattia e favorisse lo sviluppo di quelle infezioni opportunistiche che rappresentavano la causa principale di morte in questa popolazione. Risultava pertanto più prudente ed etico mantenere in dialisi questa categoria di pazienti e sino a pochi anni fa la condizione di HIV-positività costituiva una delle poche controindicazioni assolute al trapianto d'organo (22).

Nella seconda metà degli anni '90 l'introduzione

di nuovi farmaci antiretrovirali, in particolare gli inibitori delle proteasi (1996) ha cambiato radicalmente la prognosi di questi pazienti. Da subito si è assistito a un crollo drastico della mortalità (23). È risultato immediatamente evidente che la terapia di associazione con i nuovi farmaci, la cosiddetta "highly active antiretroviral therapy" (HAART), bloccava la progressione dell'infezione in malattia conclamata. 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 si è assistito a un progressivo incremento della morbilità e della mortalità per insufficienza epatica, renale e cardiaca (24). Di conseguenza, nel corso di questi anni, un numero sempre maggiore di pazienti HIV-positivi si è trovato nel bisogno di avvalersi 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. I risultati incoraggianti emersi dai primi studi pilota hanno successivamente portato a estendere la sperimentazione con successo (25-27).

Sin dall'inizio è 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 recidivare dopo il trapianto. Allo stato attuale esistono criteri immunologici, virologici e clinici su cui tutti concordano e che rappresentano i capisaldi fondamentali e imprescindibili per un giudizio di idoneità al trapianto. In particolare, nei pazienti in terapia, la replicazione virale deve essere stabilmente soppressa (HIV-RNA negativo) e la conta dei linfociti CD4 deve essere stabilmente superiore a 200 cell/mm<sup>3</sup> (28). Fattori di esclusione sono rappresentati da alcune pregresse infezioni opportunistiche che definiscono l'AIDS, come aspergillosi, tubercolosi, coccidioidomicosi e infezioni fungine resistenti ai comuni farmaci antimicotici (28).

Dopo trapianto la terapia antiretrovirale va necessariamente proseguita ed è proprio l'interazione farmacologica tra immunosoppressori e antiretrovirali la principale problematica nella gestione clinica del paziente HIV+. Gli inibitori delle calcineurine (ICN) e degli m-Tor vengono metabolizzati a livello epatico mediante l'enzima citocromo P450 (isoenzima CYP3A4). Nel contempo ne determinano l'inibizione. Anche gli inibitori delle proteasi vengono metabolizzati attraverso la stessa via enzimatica e rappresentano nel contempo substrati e inibitori dell'isoenzima CYP3A4

(29). Inoltre, molti di questi farmaci sono anche substrati e inibitori della p-glicoproteina (30), 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 m-Tor inibitori insieme agli inibitori delle proteasi comporta un aumentato assorbimento e un rallentato metabolismo di entrambe le classi di farmaci, con il conseguente fenomeno di accumulo e di incremento dei loro livelli ematici. Per evitare fenomeni di tossicità diviene necessario non solo ridurre drasticamente la posologia dell'immunosoppressore, ma anche aumentarne l'intervallo di somministrazione (29). Al contrario degli inibitori delle proteasi, alcuni inibitori della transcriptasi inversa, come l'Efavirenz, sono potenti induttori del CYP3A (31) e incrementano il metabolismo degli ICN e degli m-Tor inibitori, riducendone drasticamente i livelli ematici (30). In questo caso si rendono necessarie dosi molto più alte di immunosoppressori per mantenerne i livelli in *range* terapeutico. Nella pratica clinica queste interferenze farmacologiche devono essere tenute sempre in massima considerazione per evitare possibili gravi complicanze. 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 degli ICN, se non se ne modifica la posologia, con fenomeni di tossicità.

Oggi il trapianto di rene nel paziente HIV+ in vari Paesi occidentali non è più una procedura sperimentale, ma è diventata una realtà concreta. Nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi che confermano la fattibilità del trapianto di rene in questa categoria di pazienti.

L'esperienza più ampia disponibile in letteratura è stata pubblicata recentemente da Stock (32). Si tratta di uno studio multicentrico prospettico che raccoglie 150 riceventi HIV+, trapiantati tra il 2003 e il 2009, con un *follow-up* medio di 1.7 anni. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a triplice terapia con un inibitore delle calcineurine associato a micofenolato mofetile e a steroide. L'induzione era stata effettuata nella maggior parte dei casi con basiliximab oppure (una minoranza dei casi) con *Thymoglobuline*. In tutti i casi la terapia antiretrovirale d'associazione era stata rigorosamente proseguita. La sopravvivenza del paziente a 1 e a 3 anni era del 95% e dell'88% rispettivamente e la sopravvivenza del trapianto del 90% e del 74% rispettivamente. Questi risultati erano

compresi tra quelli riportati nel registro nazionale dei riceventi anziani ( $\geq 65$  anni) e tra quelli totali di tutti i riceventi di trapianto di rene. Dopo un *follow-up* medio di 1.7 anni non erano stati osservati episodi clinicamente rilevanti di ripresa dell'infezione HIV. I livelli di linfociti T-CD4+ si erano mantenuti sempre  $\geq 200$  cellule/mm<sup>3</sup> e nessun paziente aveva sviluppato infezioni opportunistiche.

Spiccava invece l'elevata incidenza di rigetto acuto: 31% a 1 anno e 41% a 3 anni dal trapianto. Questo dato confermava le evidenze emerse sin dai primi studi pilota e potrebbe essere legato sia a una ridotta esposizione ai farmaci immunosoppressori, come conseguenza delle interazioni farmacocinetiche con alcuni antiretrovirali, che a un effetto di allosensibilizzazione indotta dalla stessa infezione da HIV.

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. Dal 2006 al 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 pari al 98% e all'87%. L'unico decesso era da scompenso epatico in un trapianto combinato rene/fegato (dati non pubblicati).

Allo stato attuale possiamo dunque affermare che l'infezione da HIV non deve più rappresentare una controindicazione assoluta al trapianto d'organo. Per garantire la sicurezza e l'efficacia di questa procedura, l'inserimento in lista dei pazienti HIV+ deve essere guidato dal rispetto rigoroso di ben definiti criteri di inclusione e di esclusione. Il trapianto nel paziente HIV+ è stato reso possibile dall'introduzione dei nuovi farmaci antiretrovirali capaci di bloccare la progressione dell'infezione verso la malattia conclamata. La terapia antiretrovirale va pertanto proseguita anche dopo il trapianto. Questi riceventi non presentano complicanze diverse rispetto alla popolazione generale, salvo una maggiore incidenza di rigetto acuto. La principale problematica nella gestione clinica è legata all'interazione farmacologica tra alcuni farmaci antiretrovirali e gli inibitori delle calcineurine e gli mTor.

## RIASSUNTO

Le infezioni da virus epatitici B e C sono relativamente comuni tra i pazienti con insufficienza renale cronica terminale in terapia dialitica e tra i riceventi di trapianto renale. Si tratta di condizioni che potenzialmente si accompagnano ad aumentate morbilità e mortalità tra la popolazione trapiantata di rene. Un'attenta gestione del candidato al trapianto, guidata dallo studio della replicazione virale e dalle informazioni fornite dalla biopsia epatica, consente di ottenere ottimi risultati nel trapianto di rene effettuato in questa categoria di pazienti, anche grazie alle terapie antivirali oggi a disposizione, come l'interferone pre-trapianto per l'epatite C e gli analoghi nucleosidici della transcriptasi inversa per l'epatite B.

Fino a pochi anni fa l'infezione da HIV era considerata una controindicazione assoluta al trapianto d'organo. Dopo l'introduzione della terapia di associazione con i nuovi farmaci antiretrovirali, la prognosi dell'infezione è drasticamente migliorata e un numero sempre maggio-

re di questi pazienti ha sviluppato insufficienza renale terminale associata all'HIV. 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.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, et al. Impact of diabetes and hepatitis after kidney transplantation on patients who are affected by hepatitis C virus. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (12): 3166-74.
2. Cruzado JM, Carrera M, Torras J, et al. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant* 2001; 1 (2): 171-8.
3. Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 129-33.
4. Alric L, DiMartino V, Selves J, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1494-9.
5. Kamar N, Rostaing L, Selves J, et al. Natural History of Hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1704-12.
6. 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.
7. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 1374-81.
8. Kamar N, Toupance O, Buchler M, et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after  $\alpha$ -interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (12): 3166-74.
9. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, et al. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 2003; 3: 357-60.
10. Guideline 4.1. *Kidney Int* 2008; 73 (Suppl. 109): s53.
11. Gordon CE, Uhlig K, Lau J, et al. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 263-77.
12. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and Peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360 (18): 1839-50.
13. Morales JM, Campistol JM, Dominguez-Gil B, et al. Long-term experience with kidney transplantation from hepatitis C-positive donors into hepatitis C-positive recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 2453-62.
14. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S156-65.
15. Parfrey PS, Forbes RD, Hutchinson TA, et al. The impact of transplantation on the course of hepatitis B liver disease. *Transplantation* 1985; 39: 610-5.
16. Pirson Y, Alexandre GP, Ypersele C. Long-term effect of hbs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977; 296: 194-6.
17. Harnett JD, Zeldis JB, Parfrey PS, et al. Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients. Further epidemiologic and serologic studies. *Transplantation* 1987; 44: 369-76.
18. Aroldi A, Lampertico P, Montagnino G, et al. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation* 2005; 79: 1132-6.
19. Ahn HJ, Myoung SK, Yu SK, et al. Clinical outcome of renal transplantation in patients with positive pre-transplant hepatitis B surface antigen. *J Med Virol* 2007; 79: 1655-63.
20. Kalia H, Fabrizi F, Martin P, et al. Hepatitis B virus and renal transplantation. *Transplant Rev* 2011; 25: 102-9.
21. Lang Ph, Niaudet P. Update and outcome of renal transplant patients with Human immunodeficiency virus. *Transplant Proc* 1991; 23 (1): 1352-3.
22. Section 1: evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 7): 3-38.
23. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
24. 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.
25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study. Available at: [www.hivtransplant.com](http://www.hivtransplant.com).
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcome of Kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010; 363: 2004-14.