

Organtransplantation til hiv-inficerede patienter – tid til reevaluering?

1. reservelæge Terese L. Katzenstein

Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Introduktionen af effektiv kombinationsbehandling af hiv, såkaldt *highly active antiretroviral therapy* (HAART), i 1995/1996 har resulteret i markante fald i sygelighed og dødelighed blandt hiv-inficerede patienter. I takt hermed er sygdomsspektret blandt hiv-patienter ændret, og komorbiditet bidrager i tiltagende grad til deres sygelighed. Mange hiv-inficerede patienter er koinficerede med hepatitis B og C [1], som deler smitemåder med hiv, og de har dermed en risiko for at få cirrose og hepatocellulært karcinom. Hiv-relateret nefropati, en usædvanlig form for glomerulær sygdom ledende til nefrotisk syndrom, som overvejende ses hos afrikanere eller mennesker af afrikansk herkomst [1, 2], er ikke rapporteret som værende årsag til nyresvigt hos hiv-patienter i Danmark. Derimod må nyresvigt af samme årsager som dem, der giver anledning til nyresvigt hos hiv-negative, herunder diabetes og hypertension, forventes at stige i hyppighed blandt hiv-inficerede på baggrund af den bedre prognose for hiv-infektionen [1]. Disse forhold, kombineret med bedre transplantationsteknik, effektive immunsuppressive regimener og bedre forebyggelse og behandling af virale komplikationer til immunsuppressionen, har ledt til overvejelser om, hvorvidt hiv-infektion fortsat skal være en absolut kontraindikation til organtransplantation [3]. I flere internationale tidsskrifter har man inden for det seneste år diskuteret denne problemstilling på lederplads [3]. I USA og flere vesteuropæiske lande tilbydes hiv-positive patienter organtransplantation, hvorimod hiv-infektion hidtil har været en kontraindikation for transplantation herhjemme.

Nedenfor gennemgås hidtidige erfaringer med nyre- og levertransplantation til hiv-inficerede patienter med hensyn til graft- og recipientoverlevelse (**Tabel 1**), overvejelser om immunsuppressive regimener [1, 4, 5] og problemer med interaktioner mellem antiretrovirale midler og immunsuppressive [1, 4]. Vægten er lagt på erfaringerne efter introduktionen af HAART, hvilket naturligvis begrænser langtidsopfølgingsdata.

Erfaringerne fra før highly active antiretroviral therapy-æraen

De overordnede erfaringer med organtransplantation til hiv-inficerede patienter fra tiden før HAART var tvetydig: 1) der var hurtigere progression til aids end hos ikketransplanterede

hiv-positive patienter, 2) nogle hiv-inficerede patienter udviste ikke tegn på accelereret hiv-progression og var aids-fri i mange år efter transplantation [1-3]. Langtidsoverlevelse med god livskvalitet var således mulig også før introduktionen af HAART.

Erfaringerne efter introduktion af highly active antiretroviral therapy Nyretransplantation

I et amerikansk studie er resultaterne af ti nyretransplantationer opgjort [1]. Inklusionskriterier var, foruden standardkriterier for nyretransplantation, ingen aids-definerende infektion eller malignitet, CD4⁺-T-lymfocytter >200/μl og fuldt suppresseret hiv-RNA i minimum tre måneder. Standardimmunsuppression inkluderede prednison, mycophenolat og ciclosporin. Sidstnævnte to medikamina blev valgt pga. deres mulige antiretrovirale effekt. Patient- og graft-overlevelse mere end et år efter transplantation var 100% [1]. Patienterne havde vedvarende umåleligt hiv-RNA og stabile CD4-værdier. Immunsuppression gav ikke anledning til progression af hiv-infektionen [1]. Samme gruppe har rapporteret data fra 45 organtransplanterede patienter, heraf 26 nyretransplanterede (formentlig indeholdende ovennævnte patienter) hvor patient- og graft-étårsoverlevelsesser var sammenlignelige med raterne i United Network of Organ Sharing (UNOS)-databasen [2]. I et andet amerikansk studie blev resultaterne af nyretransplantation blandt 47 hiv-positive patienter sammenlignet med resultaterne hos ikke-hiv-smittede. Der var ingen signifikant forskel i overlevelsen mellem de to grupper, dog med tendens til længere overlevelse blandt de hiv-smittede recipienter [6] (Tabel 1). Det gode udkomme kan muligvis forklares ved lavere alder og underrepræsentation af afro-amerikanere blandt de hiv-smittede [6].

Levertransplantation

Roland *et al* [2] fulgte 19 levertransplanterede hiv-patienter. Patienterne var aids-fri, havde CD4 >100/μl og virologisk respons på antiretroviral behandling. Etårspatient- og graftoverlevelse var sammenlignelige med overlevelsesser fra UNOS-databasen [2]. I et andet amerikansk studie fandt man ligeledes kumulerede overlevelsesser blandt hiv-positive (n = 24), som var sammenlignelige med alders- og racematchedede hiv-negative levertransplantationsrecipienter. Overlevelsen var signifikant dårligere blandt patienter med posttransplantations-antiretroviral intolerans, posttransplantations CD4-lymfocytaltal <200/μl eller pågående hiv-viræmi. Endvidere havde patienter med hepatitis C-virus (HCV)-infektion signifikant

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Oversigt over de største serier af nyre- og levertransplantation til hiv-positive patienter efter introduktion af *highly active, antiretroviral therapy*.

Studie	n	Organudstødelse, %	Klinisk udkomme	Opfølgningstid
<i>Stock et al</i> [3]	10, nyre 4, levæ	50 0	Alle i live, fungerende grafter 1 død, HCV-koinficeret	Median 480 dage
<i>Roland et al</i> [1] ^a	26, nyre 19, lever	38 21	Etårspatient- og graftoverlevelse svarende til dem, der er fundet i UNOS	Median 314 dage
<i>Prachalias et al</i> [7]	5, lever (3, HCV)	80	HCV-inficerede døde 6-25 mdr., de øvrige to er i live hhv. 4 mdr. og 34 mdr. efter transplantationen	Median 15 mdr.
<i>Ragni et al</i> [5]	24, lever	50	Overlevelse svarende til den, der er fundet i UNOS. Signifikant dårligere for patienter	Median 17 mdr. med HCV
<i>Abbott et al</i> [4]	47, nyre (hiv-negative 27.851)	17 18	Ingen forskel i overlevelse	Ca. 3 år
<i>Samuel et al</i> [8]	9, lever (alle med HCV)	IA	Syv har etårspfølgning, 5 er i live, 2 er døde efter 4 mdr.; to af rekurrent HCV, endnu 1 rekurrent HCV	Ca. 1 år
<i>Neff et al</i> [10]	IA	Etårsoverlevelse 94%, toårsoverlevelse 80%	1 år	

HCV: hepatitis C-virus.

UNOS: United Network of Organ Sharing database

IA: ikke anført

a) Indeholder muligvis patienter fra arbejdet af [3].

dårligere overlevelse end patienter transplanteret af anden årsag [7]. Blandt fire patienter behandlet med levertransplantation pga. viral hepatitis var tre fortsat i live, i velbefindende og hiv-mæssigt velbehandlede ca. et år efter transplantationen [1]. En patient fik hurtig rekurrent HCV-infektion og døde 64 uger efter transplantationen [1]. I et svensk arbejde beskrives fire patienter med hiv/HCV-koinfektion. En patient døde tre måneder efter transplantationen, mens de øvrige patienter var i live og hiv-velbehandlede hhv. ni måneder, 14 måneder og tre år efter transplantationen [8]. Fem hiv-inficerede patienter blev i perioden 1995-1999 levertransplanteret på King's College Hospital, London. Tre på grund af HCV-infektion. Alle tre patienter med hiv/HCV-koinfektion døde af komplikationer i forbindelse med rekurrent HCV-infektion 6-25 måneder efter transplantationen, mens de øvrige to patienter var i live og i velbefindende hhv. fire måneder og 34 måneder efter transplantationen [9]. I Frankrig er ni hiv-HCV-koinficerede patienter blevet transplanteret. Blandt de syv med etårspfølgning var fem i live, mens to var døde af kombinationen af rekurrent HCV-infektion og HAART-betinget levertoksicitet. Yderligere en patient har fået svær hepatitis C-infektion i grafen. Forfatterne konkluderer, at transplantation til denne patientgruppe er mulig, men at HCV-tilbagefald samt HAART-toksicitet er problemer, der endnu ikke er tilfredsstillende løsninger på [10].

Immunsuppression til i forvejen immuninkompetente patienter

Forud for de første organtransplantationer af hiv-inficerede patienter troede man, at den hiv-inducerede immundefekt

ville føre til mindre risiko for rejektion og dermed mindre behov for immunsuppression. Dette viste sig ikke at være tilfældet [3]. Rejektionsrater svarende til eller højere end hvad der ses hos ikke-hiv-smittede er rapporteret (Tabel 1). Årsagen til de varierende rater er ikke oplagt, men udsving pga. lave patientantal og forskellig opfølgningstid kan være medvirkende.

Gennem de seneste år er der fremkommet data, som understøtter immunaktivering som en væsentlig patogenetisk komponent ved hiv-infektion, og der pågår flere studier, hvor immunsupprimerende medikamina benyttes sammen med klassisk hiv-behandling. *Chapuis et al* [5] udførte in vitro- og in vivo-forsøg, hvis resultater kunne dokumentere en hiv-replikationshæmmende effekt af mycophenolatmofetil. Ciclosporin A er også blevet benyttet til modificering af den hiv-inducerede immunaktivering med mulige gavnlige langtids-effekter.

Interaktioner

HAART-behandling består typisk af to nukleosid revers transkriptaseinhibitorer (NRTI) og enten proteasehæmmer(e) (PI) eller nonnukleosid RT-inhibitorer. PI er inhibitorer og også induktorer af CYP3A4-systemet, hvilket er baggrunden for hyppige interaktionsproblematikker ved behandling med PI. En del immunsuppressiva omsættes via CYP3A4, og dette kan, kombineret med smalle terapeutiske indeks, give anledning til problemer både i form af toksicitet og underdosering. *Neff et al* [4] fandt, at den gennemsnitlige dosis af tacrolimus var 1-3 mg pr. uge hos levertransplanterede hiv-patienter i PI-holdig HAART-behandling mod 7 mg pr. døgn hos patienter,

som ikke fik PI. PI-behandlede patienter skal kun have 25% af den ciclosporindosering, som gives til patienter i NNRTI-baseret HAART [1]. Hyppige koncentrationsbestemmelser er derfor af største vigtighed. Manglende opmærksomhed på interaktionsproblematikken kan have fatale følger [4]. Om end NNRTI også kan indvirke på CYP3A4-systemet giver dette ikke anledning til dosisjusteringer. Rhabdomyolysis [9] og laktacidose, kendte NRTI-bivirkninger, er også set i forbindelse med transplantation, men størstedelen af de transplanterede patienter har modtaget HAART-behandling inkluderende NRTI uden optræden af disse bivirkninger.

Diskussion

Resultaterne af nyre- og levertransplantation til hiv-patienter i HAART-behandling eller med bevarede hiv-behandlingsmuligheder er på højde med, hvad der er rapporteret for ikke-hiv-inficerede patienter [2, 6, 7, 10]. På grund af den korte observationstid er det endnu for tidligt at vurdere langtidsoverlevelsen. Der foreligger få prospektive opgørelser. I USA er en prospektiv multicenterundersøgelse iværksat. Det er planen at inkludere 150 nyre- og 125 levertransplantationspatienter.

Med hensyn til levertransplantation er resultaterne signifikant dårligere for patienter med leversvigt på baggrund af kronisk HCV-infektion end ved leversvigt af anden årsag. Reinfektion i graften er næsten universelt forekommende, også blandt ikke-hiv-inficerede, men forløbet synes at være mere aggressivt hos hiv-positive patienter. Bedre behandlingsmuligheder af HCV-infektionen er påkrævet.

Til trods for immunsuppression i forbindelse med transplantation er progression i hiv-infektion med udvikling af opportunistiske komplikationer sjælden. Hovedparten af patienterne opretholder et godt HAART-respons vurderet ved immunologiske og virologiske markører.

Kontraintuitivt har hiv-inficerede ikke en formindsket, men formentlig en øget risiko for rejektion [1, 2] (Tabel 1). Optimal immunsuppression er derfor af største vigtighed. Immunaktivering synes at være en vigtig patogenetisk faktor for immundysreguleringen ved hiv-infektion. Det er derfor muligt, at immunsuppressionen i forbindelse med transplantation kan have en gavnlig effekt på hiv-infektionens forløb.

Et af problemerne ved transplantation af hiv-patienter i antiretroviral behandling er risikoen for interaktioner mellem immunsuppressiva og antiretrovirale medikamina [1, 2, 4]. Tæt monitorering af koncentrationen af immunsuppressiva er påkrævet, ligesom et godt resultat fordrer tæt samarbejde mellem transplantationsteam, nefrolog/hepatolog og infektionsmedicinere.

Konklusivt synes den tilgængelige litteratur ikke at støtte en meget restriktiv holdning til organtransplantation til hiv-inficerede patienter. Om end transplantation af denne patientgruppe byder på mange faglige udfordringer, er resultaterne af organtransplantation hos udvalgte hiv-patienter i øjeblikket på højde med resultaterne hos ikke-hiv-inficerede. På

denne baggrund anbefaler vi, at hiv-inficerede patienter med god prognose qua deres hiv-infektion tilbydes transplantation på lige vilkår med ikke-hiv-smittede.

Korrespondance: *Terese L. Katzenstein*, Epidemifdelingen, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: Katzenstein@dadnet.dk

Antaget: 21. marts 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Infektionsmedicin; 1. reservelæge *Thomas Benfield*, Epidemifdelingen, H:S Rigshospitalet, 1. reservelæge *Terese L. Katzenstein* (formand), Epidemifdelingen, H:S Rigshospitalet, afdelingslæge *Gitte Kronborg*, Infektionsmedicinsk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, overlæge *Alex Lund Laursen*, Medicinsk-Epidemisk Afdeling, Skejby Sygehus, 1. reservelæge *Anne-Mette Lebech*, Infektionsmedicinsk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, overlæge *Henrik I. Nielsen*, Infektionsmedicinsk Afdeling, Aalborg Sygehus, overlæge *Svend Stenvang Pedersen*, Medicinsk Afdeling C, Odense Universitetshospital.

Litteratur

1. 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. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003;75:425-9.
2. Fishman JA. Transplantation for patients infected with human immunodeficiency virus: no longer experimental but not yet routine. *J Inf Dis* 2003;188:1405-11.
3. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transplantation* 2003;9:239-47.
4. Chapuis AG, Paolo Rizzardi G, D'Agostino C et al. Effects of mucophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med* 2000;6:762-8.
5. 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.
6. Ragni MV, Belle SH, Im K et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Inf Dis* 2003;188:1412-20.
7. Nowak P, Schvarcz R, Ericzon BG et al. Follow-up of antiretroviral treatment in liver transplant recipients with primary and chronic HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retrovir* 2003;19:13-9.
8. Prachalias AA, Pozniac A, Taylor C et al. Liver transplantation in adults coinfected with HIV. *Transplantation* 2001;72:1684-8.
9. Samuel D, Duclos Vallee JC, Teicher E et al. Liver transplantation in patients with HIV infection. *J Hepatol* 2003;39:3-6