

Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”

București, România



## TRANSPLANTUL RENAL LA PACIENȚII INFECTAȚI CU HIV

### *REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT*

Coordonator științific:

Prof. Dr. Gabriel MIRCESCU

Doctorand:

Dr. Oana Ramayana ALLIOAIE

Anul 2019

## CUPRINS

Introducere.....	7
I. Partea generală.....	7
Capitolul 1. Epidemiologia infecției HIV.....	7
Capitolul 2. Afectarea renală în infecția HIV.....	7
2.1. Nefropatiile asociate infecției HIV.....	7
2.2. Boala cronică de rinichi asociată infecției HIV.....	8
2.3. Tratamentul de substituție a funcției renale la pacienții infectați cu HIV.....	8
Capitolul 3. Transplantul renal la pacienții infectați cu HIV.....	8
3.1. Beneficiile transplantului renal la pacienții infectați cu HIV.....	8
3.2. Accesul la transplant renal al pacienților infectați cu HIV.....	8
3.3. Criteriile de selecție pentru transplant renal ale pacienților infectați cu HIV.....	9
3.4. Tratamentul imunosupresor post- transplant.....	9
3.4.1. Tratamentul imunosupresor de inducție .....	9
3.4.2. Tratamentul imunosupresor de întreținere.....	10
3.5. Interacțiunile dintre medicamentele imunosupresoare și antiretrovirale.....	10
3.6. Rejetul acut la pacienții infectați cu HIV transplantați renal.....	10
3.7. Complicațiile infecțioase post transplant renal la pacienții infectați cu HIV.....	11
3.7.1. Infecțiile bacteriene.....	12
3.7.1.1. Infecțiile de tract urinar (ITU).....	12
3.7.1.2. Infecțiile pulmonare.....	12

3.7.2. Infecțiile oportuniste (IO).....	12
3.7.3. Reactivarea HIV post transplant.....	13
3.7.4. Rezervoarele virale .....	13
3.7.5. Transplantarea HIV-HIV.....	13
3.8. Supraviețuirea pacienților infectați cu HIV transplantați renal.....	14
II.     Partea personală	
Capitolul 4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	14
Capitolul 5. Pacienți și metode.....	15
5.1. Tipul studiului.....	15
5.2. Pacienții.....	15
5.3. Criterii de selecție.....	15
5.4. Tratamentul imunosupresor.....	16
5.5. Profilaxia anti infecțioasă.....	16
5.6. Evaluarea complicațiilor .....	17
5.6.1. Evaluarea complicațiilor infecțioase.....	17
5.6.2. Evaluarea complicațiilor imunologice.....	17
5.7. Analiza statistică.....	17
5.8. Etica.....	17
Capitolul 6. Rezultate.....	18
6.1. Caracteristicile ambelor grupuri pre-transplant.....	18
6.1.1. Vârsta.....	18

6.1.2. Sexul.....	18
6.1.3. Originea etnică.....	18
6.1.4. Boala renală primară.....	18
6.1.5. Modalitatea de dializă.....	19
6.1.6. Durata tratamentului prin dializă.....	19
6.1.7. Timpul de așteptare pe lista de transplant.....	19
6.2. Caracteristici la momentul transplantului.....	19
6.2.1. Tipul de donator.....	19
6.2.2. Testul crossmatch.....	20
6.2.3. Numărul de incompatibilități HLA.....	20
6.2.4. Anticorpii anti HLA.....	20
6.2.5. Tratamentul imunosupresor.....	20
6.2.6. Nivelurile serice ale imunosupresoarelor.....	21
6.2.7. Timpul de ischemie rece.....	21
6.2.8. Întârzierea funcției grefonului.....	21
6.3. Caracteristici specifice grupului HIV.....	22
6.3.1. Controlul virologic.....	22
6.3.2. Controlul imunologic.....	22
6.3.3. Tratamentul antiretroviral.....	23
6.4. Complicațiile infecțioase.....	23
6.4.1. Incidența globală a infecțiilor post-transplant.....	23

6.4.2. Dinamica incidenței infecțiilor post-transplant.....	24
6.4.3. Tipuri de infecții post-transplant.....	24
6.4.4. Localizarea infecției.....	25
6.4.5. Infecțiile urinare.....	25
6.4.6. Infecțiile pulmonare.....	26
6.4.7. Infecțiile cutanate.....	26
6.4.8. Infecțiile virale.....	26
6.4.9. Infecțiile fungice și parazitare.....	27
6.4.10. Rata globală a incidenței infecțiilor oportuniste.....	27
6.4.11. Dinamica infecțiilor oportuniste.....	27
Capitolul 7. Proteinuria, funcția renală, rejețul și supraviețuirea.....	28
7.1. Proteinuria.....	28
7.2. Funcția renală.....	28
7.3. Rejețul acut.....	28
7.4. Supraviețuirea grefoanelor.....	29
7.5. Supraviețuirea pacienților.....	30
Capitolul 8. Discuții.....	31
Capitolul 9. Concluzii.....	33
Capitolul 10. Limitele studiului și contribuții personale.....	34
10.1. Limitele studiului.....	34
10.2. Caracterul interdisciplinar al lucrării .....	34

10.3. Contribuții personale.....	35
Bibliografie.....	36

# INTRODUCERE

## Problema fundamentală

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV- *Human Immunodeficiency Virus*) a fost considerată multă vreme o contraindicație absolută pentru transplantul renal. Datorită progreselor realizate în domeniul tratamentelor imunosupresoare și al medicamentelor antiretrovirale, astăzi pacienții infectați cu HIV au acces la transplant renal.

Incidența complicațiilor infecțioase și imunologice post transplant la pacienții infectați cu HIV transplantați renal este puțin cunoscută. Studiul nostru își propune să aducă noi informații cu privire la complicațiile post transplant la pacienții infectați cu HIV transplantați renal.

## I. PARTEA GENERALĂ

### Cap. 1. Epidemiologia infecției HIV

Infecția HIV este o problemă globală. Conform datelor UNAIDS, în lume trăiesc aproximativ 36,7 milioane (34,0 milioane–39,8 milioane) de persoane infectate cu HIV, dintre care 70% în Africa. Doar 46% din populația infectată cu HIV primește tratament antiretroviral și un număr mare de persoane sunt încă nediagnosticate. Datorită medicamentelor antiretrovirale moderne mortalitatea prin HIV/SIDA este în scădere, pe când numărul de noi infecții este constant, ceea ce face ca numărul total de persoane infectate cu HIV la nivel mondial să crească.<sup>1</sup>

### Cap. 2. Afectarea renală în infecția HIV

#### 2.1. Nefropatiile asociate infecției HIV

Nefropatia cea mai întâlnită în infecția HIV este HIVAN (*HIV-Associated Nephropathy* : Nefropatia asociată infecției HIV).<sup>2</sup> HIVAN este o variantă de glomeruloscleroză focală și segmentală colapsantă, manifestată clinic cu proteinurie importantă și insuficiență renală.

Tratamentul antiretroviral combinat (cART- *combined antiretroviral therapy*) are rol terapeutic și preventiv în apariția HIVAN. Consecința este scăderea incidenței HIVAN în registrele de biopsii renale realizate la pacienții infectați cu HIV în epoca de după introducerea cART. La acești pacienți întâlnim astăzi mai frecvent nefroangioscleroză, nefropatie diabetică și

nefropatii interstițiale.<sup>4,5</sup> Nefropatiile interstițiale sunt mai ales consecința nefrotoxicității tratamentului antiretroviral care are și efecte adverse, pe lângă beneficiile sale indiscutabile.<sup>6</sup>

## **2.2. Boala cronică de rinichi la pacienții infectați cu HIV**

Datorită creșterii supraviețuirii pacienților infectați cu HIV secundar introducerii tratamentelor antiretrovirale moderne se remarcă și o creștere a prevalenței bolilor cronice, dintre care boala cronică de rinichi (BCR) ocupă un loc important. Studiile arată o prevalență a BCR în rândul pacienților infectați cu HIV între 4,7 și 9.4 %.

## **2.3. Tratamentul de substituție a funcției renale la pacienții infectați cu HIV**

Modalitățile principale de substituție a funcției renale sunt reprezentate de dializă și transplantul renal. Inițial pacienții infectați cu HIV erau excluși din programele de dializă sau transplant, datorită supraviețuirii scăzute. După introducerea tratamentului antiretroviral combinat rata de supraviețuire a acestor pacienți este în creștere. Un studiu arată că numărul PIH care necesită TSFR a crescut cu aproape 30% între 1995 și 2000, în timp ce rata de supraviețuire cu TSFR a crescut de la 57% la 67%.<sup>7</sup> Studiul EuroSIDA, realizat în 2008 pe o cohortă prospectivă de 16599 pacienți dializați sau transplantați a arătat o prevalență a infecției HIV de 0,5% (122 PIH, dintre care 79% dializați și 21% transplantați).<sup>8</sup>

## **Cap.3. Transplantul renal la pacienții infectați cu HIV**

### **3.1. Beneficiile transplantului renal**

Transplantul renal ofera avantaje fata de dializă, dintre care cel mai important este însă ameliorarea supraviețuirii. Studiile arată o mai bună supraviețuire a pacienților transplantați infectați cu HIV față de cei rămași pe lista de așteptare.<sup>9</sup>

### **3.2. Accesul la transplant renal al pacienților infectați cu HIV**

Accesul la transplant al pacienților infectați cu HIV cunoaște un trend ascendent. În clinica de transplant renal din cadrul spitalului Pitié-Salpêtrière primele intervenții de transplant renal au fost realizate începând cu anul 2004, fiind printre primele centre care au realizat acest tip de transplant.<sup>10</sup>

### **3.3. Criteriile de selecție pentru transplant renal ale pacienților infectați cu HIV**

Pentru a putea realiza un transplant renal la pacienții infectați cu HIV este necesar ca aceștia să prezinte o infecție HIV bine controlată (încărcare virală nedetectabilă, CD4 peste 200/mm<sup>3</sup>), absența infecțiilor oportuniste netratabile sau a neoplaziilor active, a bolilor psihice decompensate sau a adicțiilor și o bună complianță la tratament.<sup>3</sup>

### **3.4. Tratamentul imunosupresor post- transplant**

Tratamentul imunosupresor previne apariția rejetului la recipientii de transplant, dar are și efecte adverse redutabile, printre care creșterea susceptibilității la infecții și la neoplazii.

Tipuri de imunosupresoare :

- Tratament de inducție : anticorpi policlonali (timoglobuline, ATG), anticorpi monoclonali (basiliximab, daclizumab)
- Tratament de întreținere : inhibitori de calcineurină (ciclosporina A, tacrolimus), inhibitori de mTOR (sirolimus, everolimus), micofenolat mofetil, azatioprina, corticoizi.

#### **3.4.1. Tratamentul imunosupresor de inducție la pacienții infectați cu HIV transplantați renal**

În transplantul renal, tratamentul imunosupresor de inducție trebuie ales astfel încât să se realizeze un echilibru între riscul imunologic al primitorului și riscul de infecții post transplant. Pacienții infectați cu HIV au un risc de rejet de 3-5 ori mai mare ca restul transplantaților, dar au și un risc de infecții mai crescut.

Ghidurile actuale recomandă anticorpii monoclonali anti IL-2 pentru inducția imunosupresiei la pacienții infectați cu HIV.<sup>11</sup> Unele studii utilizează inducție cu ATG pentru prevenirea mai eficace a rejetului.<sup>12</sup>

### **3.4.2. Tratamentul imunosupresor de întreținere la pacienții infectați cu HIV transplantați renal**

Tratamentul imunosupresor de întreținere acceptat la pacienții infectați cu HIV transplantați renal este format din tripla asociere dintre inhibitorii de calcineurină, micofenolat mofetil și corticoizi.

Studiile cu ciclosporină la pacienții infectați cu HIV transplantați renal au arătat o incidență crescută a rejetului și o scădere a supraviețuirii grefoanelor față de studiile cu tacrolimus. Protocoalele de minimizare a corticoizilor au prezentat rezultate defavorabile, cu o incidență a rejetului de până la 60% și a diabetului *de novo* post transplant de 30%.<sup>13</sup>

### **3.5. Interacțiile dintre medicamentele imunosupresoare și antiretrovirale**

Principalele interacții medicamentoase au loc între inhibitorii de calcineurină (tacrolimus, ciclosporina) și inhibitorii de protează. Mecanismul cel mai important este inhibiția de către inhibitorii de protează a metabolismului hepatic al tacrolimusului și al ciclosporinei, cu apariția de supradozări și insuficiență renală acută. Pentru a le contracara, dozele de tacrolimus și ciclosporină trebuie scăzute, ceea ce duce la subdozări.

Studiile arată că pacienții infectați cu HIV transplantați renal tratați cu inhibitori de protează au o rată aproape dublă a pierderii grefei și a mortalității.<sup>14</sup>

Raltegravirul este un inhibitor de integrază care nu interacționează cu tacrolimusul sau ciclosporina și este medicamentul antiretroviral utilizat de majoritatea pacienților din studiul nostru. Un studiu realizat pe 13 PIH transplantați renal sau hepatic, tratați concomitent cu raltegravir și TAC sau CSA a arătat niveluri stabile ale ICN, aflate între limitele terapeutice. Profilul de toleranță al raltegravirului a fost unul bun, fără efecte adverse notabile.<sup>15</sup>

### **3.6. Rejetul acut la pacienții infectați cu HIV transplantați renal**

Rata rejetului acut în populația generală a pacienților transplantați renal este de 10-20%, fiind în scădere în ultimii ani datorită progreselor imunosupresiei. Studiile arată că rejetul acut, mai ales rejetul umoral mediat de anticorpi (*Antibody mediated acute rejection - ABMR*) este responsabil de până la 60% din cazurile de pierdere a grefei.<sup>16</sup>

Anticorpul tip DSA (*donor specific antibody*- anticorpi specifici anti donator) sunt un factor de risc important în apariția rejecției umorale. DSA sunt de două tipuri: preformați, adică pre-existenți grefei, atunci când evenimentul imunizant a avut loc înainte de transplant sau *de novo*, care apar post-transplant.

La pacienții infectați cu HIV transplantați renal, rata rejecției este de până la 5 ori mai crescută decât la restul pacienților transplantați renal. În studiul lui Stock *et al*, incidența cumulativă a rejecției acute la 1 an este de 31%, iar la 3 ani este de 41%.<sup>17</sup>

În studiul lui Mazuecos *et al* rata rejecției acute la pacienții infectați cu HIV transplantați renal este de 40% la un an, aproape dublă față de grupul control (22,5%).<sup>19</sup>

O rată a rejecției acute foarte ridicată este raportată de studiul lui Gathogo *et al* (44%). Este de remarcat că în acest studiu aproape jumătate din primitorii de transplant au avut donator viu, condiție asociată în general cu o rată scăzută a rejecției. Este de notat însă că în acest studiu imunosupresia a fost pe bază de ciclosporină și medicamentele antiretrovirale folosite au fost inhibitorii de protează, medicamente asociate cu rezultate defavorabile post transplant renal la pacienții infectați cu HIV.<sup>20</sup>

Doar studiul lui Touzot *et al* raportează o rată a rejecției de 15% la pacienții infectați cu HIV transplantați renal. Acest studiu a folosit o imunosupresie pe bază de tacrolimus și medicamentul antiretroviral principal a fost raltegravirul.<sup>17</sup>

### **3.7. Complicațiile infecțioase post transplant renal la pacienții infectați cu HIV**

Pacienții transplantați renal prezintă un risc de infecții mai crescut decât populația generală, mai ales în primele luni post transplant când imunosupresia este maximă. Acești pacienți sunt susceptibili la infecțiile oportuniste, produse de germeni care nu sunt patogeni pentru restul populației, dar care în context de imunosupresie pot fi deosebit de grave.

Există puține studii care să descrie complicațiile infecțioase la pacienții infectați cu HIV transplantați renal. Studiul nostru își propune să aducă noi date în acest domeniu.

### **3.7.1. Infecțiile bacteriene**

#### **3.7.1.1. Infecțiile de tract urinar (ITU)**

Studiile lui Stock *et al*, Touzot *et al* și Gathogo *et al* raportează o incidență a ITU care necesită spitalizare la pacienții infectați cu HIV transplantați renal între 26 și 56%. ITU sunt cele mai frecvente infecții bacteriene la acești pacienți, germenele cel mai des întâlnit fiind *E.coli*.<sup>17,18,20</sup> Au fost raportate cazuri de pielonefrite recurente la nivelul grefonului renal la pacienții infectați cu HIV, în contextul unei patologii de reflux vezico-ureteral.

Tratamentul ITU la pacienții infectați cu HIV este asemănător cu cel din populația generală, fiind reprezentat de antibiotice administrate conform antibiogramei, cu atenție specială pentru germenii multirezistenți.

#### **3.7.1.2. Infecțiile pulmonare**

Dintre infecțiile care necesită spitalizare la pacienții infectați cu HIV transplantați renal, pneumoniile ocupă locul al doilea după ITU. Incidența acestora variază între 18,5 și 26%.<sup>17,18,20</sup>

Tratamentul pneumoniilor bacteriene la PIH este același ca la RTR neinfecțați cu HIV. Trebuie avută în vedere documentarea bacteriologică a infecției pulmonare (spută, lichid de lavaj bronho-alveolar). Trebuie evitate interacțiunile medicamentoase între antibiotice (macrolide) și inhibitorii de calcineurină.

### **3.7.2. Infecțiile oportuniste (IO)**

Pacienții transplantați renal au risc crescut de infecții oportuniste mai ales în primele luni post transplant sau în urma tratamentului rejektului. Tratamentul imunosupresor modifică tabloul clinic al acestor infecții, care pot fi subfebrile, torpide, progresând fără a fi detectate până la stadii grave. Frecvent IO asociază mai mulți germeni, care își potențează virulența (de exemplu CMV și *Aspergillus* etc).

Există puține studii care să evalueze incidența IO la pacienții infectați cu HIV transplantați renal. Studiile arată o incidență a IO la acești pacienți între 16 și 37%. Au fost notate infecții virale (CMV, BKV, EBV, HHV8), fungice (pneumocistoza, candidoza esofagiana), parazitare (criptosporidioza).<sup>21-23</sup>

Puține studii compară incidența IO la PIH față de un grup control. Studiul lui Mazuecos arată că incidența IO la pacienții infectați cu HIV transplantați renal este similară cu cea a grupului control neinfestat HIV (30% versus 32%,  $p=0,84$ ).<sup>19</sup>

### **3.7.3. Reactivarea HIV post transplant**

Deși înainte de transplant pacienții infectați cu HIV trebuie să prezinte un control imunovirologic foarte bun, cu încărcare virală nedetectabilă și limfocite CD4 peste 200/mm<sup>3</sup>, totuși post-transplant pot apărea reactivări virale, mai ales în contextul lipsei aderenței la tratamentul antiretroviral.

Studiile arată prezența încărcării virale pozitive la 10-32% din pacienți, dintre care majoritatea sunt episoade izolate cu valoare mică (blipuri). În studiul lui Stock *et al* s-au semnalat totuși episoade viremice repetate la 16% din cazuri.<sup>17</sup>

De asemenea au fost semnalate scăderi ale numărului de CD4 post-transplant, dar acest fenomen este influențat și de tratamentele imunosupresoare depletive. În studiul lui Stock *et al* pacienții care au primit inducție cu ATG au prezentat scăderea numărului de limfocite CD4 în primul an post transplant.<sup>17-20</sup>

### **3.7.4. Rezervoarele virale**

HIV are posibilitatea de a se ascunde în anumite organe, numite rezervoare virale (sau sanctuare), greu tratabile de către terapia antiretrovirală, cum ar fi sistemul nervos central sau limfocitele cu memorie. La pacienții infectați cu HIV transplantați renal s-a demonstrat infecția cu HIV a grefonului transplantat, în condițiile unei încărcări virale nedetectabile. De asemenea a fost demonstrată recidiva HIVAN post transplant.<sup>24,25</sup>

### **3.7.5. Transplantarea HIV-HIV**

Primele cazuri de transplantare renală cu organe provenind de la donatori infectați cu HIV au fost realizate în Africa de Sud. Primitorii de transplant au fost la rândul lor infectați cu HIV. După o urmărire de 5 ani, rezultatele acestui tip de transplant au fost favorabile, cu o rată a rejetului de 8% la 1 an și de 22% la 3 ani. Supraviețuirea la 5 ani a pacienților a fost de 74%, iar a grefoanelor de 84%.<sup>26,27</sup>

### **3.8. Supraviețuirea pacienților infectați cu HIV transplantați renal**

Studiile realizate în perioada de dinaintea de introducerea cART arătau rezultate defavorabile ale transplantului renal la pacienții infectați cu HIV, care prezentau complicații infecțioase severe și o mortalitate crescută.

După introducerea cART, supraviețuirea pacienților infectați cu HIV post-transplant s-a ameliorat. Studiul lui Stock *et al* arată o supraviețuire asemănătoare cu cea a pacienților transplantați renal neinfecțiați cu HIV având vârsta peste 65 de ani.<sup>17</sup>

Studiul lui Locke *et al*, realizat pe baza de date SRTR (*Scientific Registry of Transplant Recipients* - Registrul științific al primitorilor de transplant) arată că supraviețuirea la 5 ani a PIH transplantați renal a fost de 69,2% față de 75,3% în cazul primitorilor de transplant neinfecțiați cu HIV ( $p < 0,001$ ).<sup>28</sup>

## **II. PARTEA PERSONALĂ**

### **Capitolul 4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

*Ipoteza de cercetare* a pornit de la faptul că există puține studii care să descrie rezultatele transplantului renal la pacienții infectați cu HIV, deoarece până nu demult infecția HIV a fost considerată o contraindicație pentru transplant. Cercetarea noastră are ca scop evaluarea rezultatelor transplantului renal la pacienții infectați cu HIV.

*Obiectivele generale ale lucrării noastre vizează :*

- identificarea complicațiilor infecțioase și imunologice ale pacienților infectați cu HIV transplantați renal.
- evaluarea funcției renale și a proteinuriei,
- evaluarea supraviețuirii grefoanelor și a pacienților infectați cu HIV transplantați renal.

Aceste elemente sunt analizate prin comparație cu un lot de control, format din pacienți transplantați renal neinfecțiați cu HIV, tratați cu aceleași protocoale terapeutice imunosupresoare și antiretrovirale.

## **Capitolul 5. Pacienți și metode**

### **5.1. Tipul studiului**

Studiul este unicentric, retrospectiv, tip case- control (pacienți infectați cu HIV versus pacienți neinfecțați cu HIV).

### **5.2. Pacienții**

Studiul cuprinde 2 grupuri de pacienți:

- Grupul HIV : include toți pacienții (N=24) infectați cu HIV transplantați renal consecutiv la Spitalul Pitié-Salpêtrière în perioada 2004-2015.
- Grupul non-HIV : include 21 de pacienți transplantați renal neinfecțați cu HIV transplantați în același centru și care au fost aleși astfel încât să corespundă caracteristicilor epidemiologice ale grupului HIV.

### **5.3. Criterii de selecție**

#### **Pacienții HIV-pozitivi**

*Criteriile de eligibilitate pentru lista de transplant a PIH au fost:*

- Încărcarea virală HIV nedetectabilă
- Nivelul limfocitelor CD4 >200/mm<sup>3</sup>,
- Tratament antiretroviral stabil de cel puțin 6 luni

*Criteriile de excludere a PIH de la transplantul renal*

- Infecții oportuniste netratabile pre-transplant
- Neoplazii
- Lipsa complianței la tratament.

Au fost incluși toți pacienții HIV-pozitivi transplantați consecutiv în departament.

#### **Pacienții HIV-negativi**

Au fost selectați dintre pacienții transplantați renal consecutiv în același departament, astfel încât să aibă aceleași caracteristici cu grupul HIV:

- Vârstă
- Sex

- Origine etnică
- Numărul de incompatibilități HLA
- Inducție cu anticorpi monoclonali anti IL-2 și scheme de imunosupresoare de întreținere similare.
- Au fost excluși din grupul control pacienții care au primit inducție cu ATG sau timoglobuline, deoarece aceste tratamente nu au fost folosite la pacienții din grupul HIV.

#### **5.4. Tratamentul imunosupresor**

Tratamentul imunosupresor a fost similar între cele două loturi.

- *Tratamentul de inducție:* toți pacienții (infecțați cu HIV sau neinfecțați cu HIV) au primit tratamentul de inducție cu anticorpi monoclonali anti IL-2 (basiliximab sau daclizumab)
- *Tratamentul de întreținere:* majoritatea pacienților au primit tripla asociere dintre tacrolimus, micofenolat mofetil și corticoizi. Un procent mai mic de pacienți a primit ciclosporina A, azatioprina sau everolimus. Nu au fost diferențe de imunosupresie între cele două grupuri de pacienți.

Pe lângă tratamentul de inducție, pacienții cu risc imunologic crescut și cei cu episoade de rejet acut au primit plasmafereză, imunoglobuline intravenoase (ivIg) sau rituximab. Tratamentul rejetului a fost similar la pacienții infectați cu HIV sau neinfecțați cu HIV.

#### **5.5. Profilaxia anti infecțioasă**

Tratamentul profilactic este foarte important în prevenirea infecțiilor la pacienții transplantați :

- Profilaxia anti-pneumocistoasă : toți pacienții infectați cu HIV au primit tratament anti-pneumocistoasă cu trimetoprim/ sulfametoxazol pe toată durata vieții. Pacienții neinfecțați cu HIV au primit trimetoprim/ sulfametoxazol doar pe parcursul primelor 6 luni post transplant.
- Profilaxia anti-CMV: a fost realizată cu valganciclovir oral administrat sistematic timp de 6 luni la pacienții (infecțați cu HIV sau nu) cu status serologic CMV D+/R-.

Pentru pacienții cu risc scăzut de infecție cu CMV s-a practicat o strategie pre-emptivă.

- Profilaxia anti-Strongiloides: toți pacienții de origine africană au primit profilaxie cu ivermectină imediat post transplant
- Profilaxia în caz de rejet : la pacienții tratați pentru rejet a fost reluat tratamentul profilactic cu trimetoprim/sulfametaoxazol și valganciclovir pe perioada în care s-a administrat tratamentul rejetului.

## **5.6. Evaluarea complicațiilor**

### **5.6.1. Evaluarea complicațiilor infecțioase**

În prezentul studiu au fost luate în evidență toate infecțiile dovedite clinic, bacteriologic, serologic sau prin metode genetice (PCR), care au fost suficient de severe încât să necesite spitalizare. Infecțiile cu *Nocardia*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Cryptosporidium*, *CMV*, *EBV* și *BK virus* au fost considerate infecții oportuniste și au fost analizate separate.

### **5.6.2. Evaluarea complicațiilor imunologice**

Complicațiile imunologice (rejetul) au fost evaluate prin biopsie renală. Biopsiile au fost analizate de un anatomopatolog cu experiență în transplant și notate conform clasificării Banff.

## **5.7. Analiza statistică**

Rata incidenței infecțiilor a fost notată ca numărul de evenimente per 100 pacienți–ani (pac-ani). Pentru a analiza supraviețuirea grefoanelor și a pacienților au fost folosite testele Kaplan–Meier și testul log rank Mantel-Cox. Au fost construite modele de regresie logistică Cox, având ca variabilă determinată supraviețuirea grefei.

Programele statistice Analyse-it 3.90.2 și SPSS7 au fost folosite în analiza statistică. Valoarea lui  $p \leq 0.05$  a definit semnificația statistică.

## **5.8. Etica**

Studiul este realizat conform Declarației de la Helsinki. A fost obținută aprobarea Comitetului de Etică din regiunea Ile-de France (Comité de Protection des Personnes de l` Ile –de –France 6).

## Capitolul 6. Rezultate

### 6.1. Caracteristicile ambelor grupuri pre-transplant

#### 6.1.1. Vârsta

Vârsta medie în grupul HIV a fost de 56,5 ani (IQR 48,4-63,8), iar în grupul non-HIV de 56 ani (IQR 43,3- 65,7). Nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta între cele două grupuri ( $p= 0,97$ ).

#### 6.1.2. Sexul

În grupul HIV, raportul între bărbați și femei a fost de 1,18: (54% bărbați). În grupul non-HIV, distribuția a fost asemănătoare, cu un raport bărbați/femei egal cu 1,1 (48% bărbați). Distribuția în funcție de sex a fost similară în cele două grupuri de pacienți ( $p=0.7$ ).

#### 6.1.3. Originea etnică

S-a observat predominanța pacienților de origine africană (71% în grupul HIV, față de 52% în grupul non-HIV). Restul pacienților au fost de origine caucaziană. Diferența între cele două grupuri nu a fost semnificativă statistic ( $p=0,2$ ).

#### 6.1.4. Boala renală primară

Cea mai frecventă nefropatie inițială în grupul HIV a fost HIVAN (54%), urmată de nefroangioscleroză, polichistoza renală și nefropatia diabetică. În grupul non-HIV s-au observat predominant nefroangioscleroza (33%), glomerulonefritele (19%) și nefropatia diabetică. Diferența dintre cele două grupuri a fost semnificativă statistic ( $p= 0,03$ ).

**Tabelul 6.1.4. Distribuția pacienților în funcție de nefropatia inițială**

	Grupul HIV	Grupul non-HIV	p
HIVAN	54%	0%	0,03
Alte glomerulonefrite	14%	19%	
Nefroangioscleroză	8%	33%	
Nefropatie diabetică	8%	5%	
ADPKD	8%	14%	
Alte nefropatii/etiologie necunoscută	8%	29%	

### **6.1.5. Modalitatea de dializă**

Modalitatea principală de substituție a funcției renale înainte de transplant a fost hemodializa (92% în grupul HIV și 85% în grupul non-HIV). Un procent de 8% din pacienții din grupul HIV au fost tratați prin dializă peritoneală înainte de transplant, versus 10% în grupul non-HIV, în timp ce 5% din pacienții din grupul non-HIV au primit un transplant preemptiv. Diferența dintre cele două grupuri nu a fost semnificativă statistic ( $p=0,8$ ).

### **6.1.6. Durata tratamentului prin dializă**

Durata totală între debutul dializei și realizarea transplantului a fost mai îndelungată în cazul pacienților din grupul HIV: 58 de luni (IQR: 34,3- 93,7), față de 25 de luni (IQR: 9-52) în grupul non-HIV. Diferența dintre cele două grupuri a fost semnificativă statistic ( $p=0,005$ ).

### **6.1.7. Timpul de așteptare pe lista de transplant**

Timpul de așteptare pe lista de transplant reprezintă intervalul de timp scurs între data înscrierii pe lista de transplant și data realizării transplantului. Timpul de așteptare a fost similar în cele două grupuri: 27 luni (IQR: 8,4-36) în grupul HIV și 13 luni (IQR: 5,3-33,8), în grupul non-HIV. Diferența dintre cele două grupuri nu a fost semnificativă statistic ( $p=0,1$ ).

## **6.2. Caracteristici la momentul transplantului**

### **6.2.1. Tipul de donator**

În studiul nostru s-au folosit toate cele trei tipuri de donatori cunoscute: donatorii cu criterii standard (SCD - *standard criteria donors*), donatorii cu criterii extinse (ECD- *extended criteria donors*) și donatorii vii înrudiți (DVI).

În ambele grupuri au dominat donatorii tip SCD (79% în grupul HIV versus 57% în grupul non-HIV). Un procent mai mic de pacienți au avut donatori tip ECD (21% în grupul HIV versus 29% în grupul non-HIV). DVI au fost utilizați în 14% din cazuri doar în grupul non-HIV. Nu au fost diferențe semnificative statistic între cele două grupuri ( $p=0,1$ ).

### **6.2.2. Testul crossmatch**

În grupul HIV testul crossmatch a fost negativ în toate cazurile testate (100%). În grupul non-HIV în 8% din cazuri s-a remarcat pozitivitatea testului tip IgM, care nu a contraindicat transplantul, dar a necesitat un protocol de imunosupresie special. Diferențele dintre cele două grupuri de pacienți nu au fost semnificative statistic ( $p=0,2$ ).

### **6.2.3. Numărul de incompatibilități HLA**

În studiul nostru, în grupul HIV numărul median de incompatibilități HLA a fost de 4 (IQR: 4-5). În grupul non-HIV, numărul de incompatibilități HLA a fost de 5 (IQR 4-5). Diferența dintre cele două grupuri de pacienți nu a fost semnificativă statistic ( $p=0,5$ ).

### **6.2.4. Anticorpii anti HLA**

Incidența anticorpilor HLA tip DSA (*donor specific antibody*- anticorpi specifici antidonor) a fost similară între cele două grupuri, atât în ceea ce privește DSA apărute înainte de transplant (preformați: 20,8% versus 4,76%,  $p=0,11$ ) sau *de novo* post-transplant (37,5% în grupul HIV și 19% în grupul non-HIV,  $p=0,17$ ).

### **6.2.5. Tratamentul imunosupresor**

Toți pacienții au beneficiat de tratament de inducție compus din anticorpi anti interleukină 2 (anti-IL2): basiliximab sau daclizumab. Tratamentul de întreținere a fost format din tripla asociere tacrolimus, micofenolat mofetil și corticoizi. Un procent mic de pacienți au fost tratați cu ciclosporina A, everolimus sau azatioprina.

Pacienții cu risc imunologic crescut, cum ar fi cei la care s-a detectat prezența de DSA (*donor specific antibody* - anticorpi specifici antidonor), pacienții cu crossmatch pozitiv IgM sau cei care au prezentat episoade de rejet acut, au necesitat un tratament imunosupresor intensificat, constituit din plasmafereză, imunoglobuline intravenoase (ivIg) sau rituximab.

### 6.2.6. Nivelurile serice ale imunosupresoarelor

Nivelurile serice reziduale (T0) de tacrolimus au fost în medie sub 10 ng/ml pe parcursul primelor 3 luni post transplant, iar AUC (*area under curve*- aria de sub curba) a micofenolatului s-a situat între limitele admise. Nu au fost diferențe semnificative între cele două grupuri.

**Tabelul 6.2.6. Nivelurile serice ale imunosupresoarelor**

	<b>Grup HIV</b>	<b>Grup non-HIV</b>	<b>p</b>
Tacrolimus (T0)			
- 1 lună	7,8 (6,9–8,7)	8,1 (7,1–8,8)	0,52
- 3 luni	7,9 (5,9–9,1)	7,4 (6,9–8,4)	0,63
MMF (AUC)			
- 1 lună	45 (23–60)	39 (25–48)	0,51
- 3 luni	41 (32–46)	36 (21–42)	0,45
MMF = micofenolat mofetil; AUC = <i>area under curve</i> (aria de sub curbă)			

### 6.2.7. Timpul de ischemie rece

În studiul nostru durata de ischemie rece în grupul HIV a fost de 15,5 ore (IQR: 12,6-19,3), față de 12 ore (IQR: 10,3-14,5) în celălalt grup. Timpul de ischemie rece a fost mai lung în grupul HIV, diferența fiind semnificativă statistic ( $p=0,003$ ).

### 6.2.8. Întârzierea funcției grefonului

În studiul nostru incidența IFG a fost mai mare în grupul HIV (33%) decât în grupul non-HIV (14%). Diferența a fost semnificativă statistic ( $p=0,05$ ).

### 6.3. Caracteristici specifice grupului HIV

#### 6.3.1. Controlul virologic

În momentul realizării transplantului, toți PIH (în afară de unul) au avut o încărcare virală nedetectabilă (<50 copii/ml). Post-transplant, procentul de pacienți cu încărcare virală nedetectabilă a variat între 83% la 3 luni și 96% la 3 ani și la 5 ani. Majoritatea episoadelor de replicare virală au fost de mică intensitate. S-au semnalat doar două cazuri de reactivare virală, în context de lipsă de aderență la tratamentul antiretroviral, rezolvate după reluarea tratamentului.

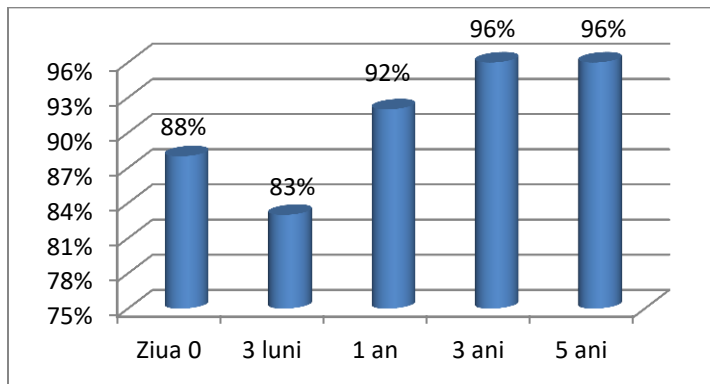


Figura 6.3.1. Controlul virologic post transplant

#### 6.3.2. Controlul imunologic

În momentul transplantului toți PIH au prezentat niveluri ale CD4 peste 200/mm<sup>3</sup>. Post transplant s-au observat scăderi ale CD4 în condiții de imunosupresie, dar cu valori medii peste 250/mm<sup>3</sup> în majoritatea cazurilor, pe toată durata de urmărire post-transplant.

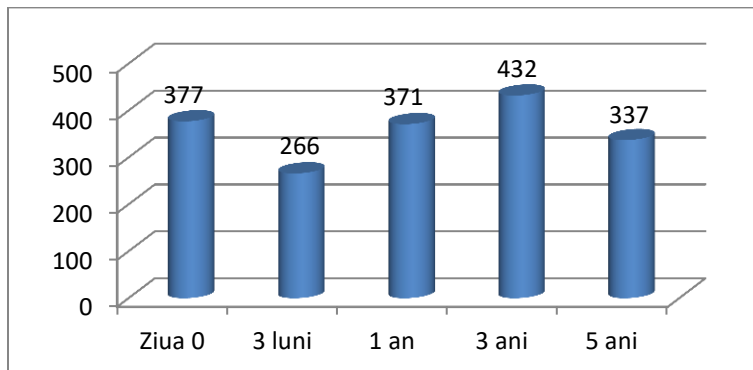
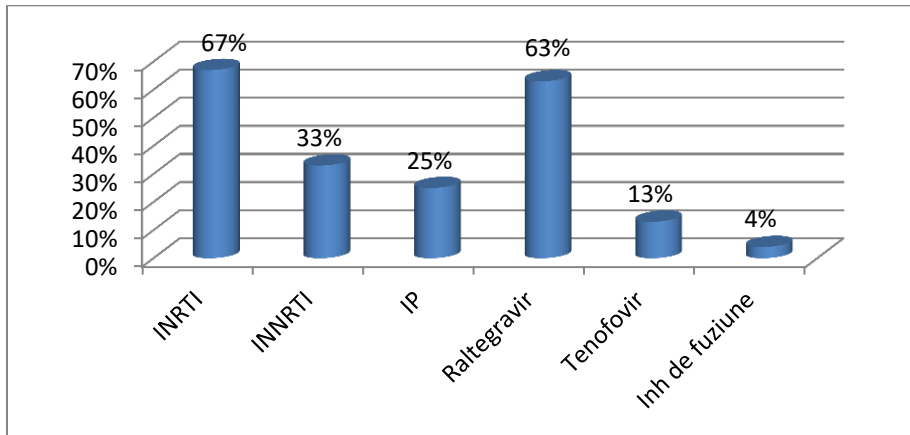


Figura 6.3.2. Controlul imunologic post transplant

### 6.3.3. Tratamentul antiretroviral

Principalul medicament antiretroviral folosit a fost raltegravirul (63%), datorită lipsei de interacție cu inhibitorii de calcineurină. Inhibitorii nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRTI) au fost folosiți la 67% dintre PIH, iar inhibitorii non nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRTI) la 33%. Inhibitorii de protează (IP) au fost folosiți în 25% din cazuri.

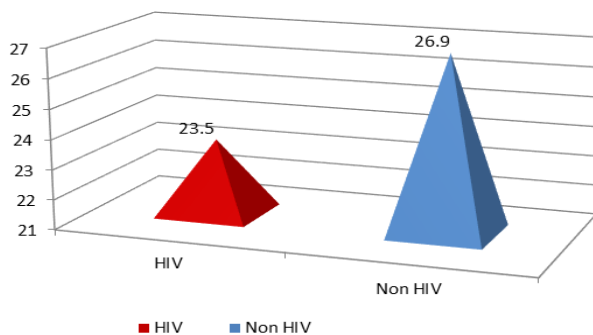


**Figura 6.3.3 Tratamentul antiretroviral.** INRTI: inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei; INNRTI: inhibitori non nucleozidici ai reverstranscriptazei; IP: inhibitori ai proteazei

## 6.4. Complicațiile infecțioase

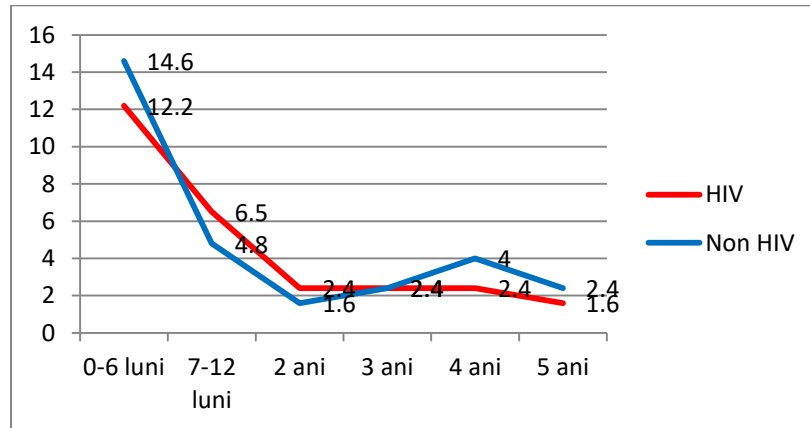
### 6.4.1. Incidența globală a infecțiilor post-transplant

Rata globală a incidenței infecțiilor post-transplant a fost similară la pacienții infectați cu HIV (23,5 episoade/100 pacienți-ani) cu a celor neinfecțați cu HIV (26,9 episoade/100 pacienți-ani). Diferența dintre cele două grupuri nu a fost semnificativă statistic ( $p=0.63$ ).



### 6.4.2. Dinamica incidenței infecțiilor post-transplant

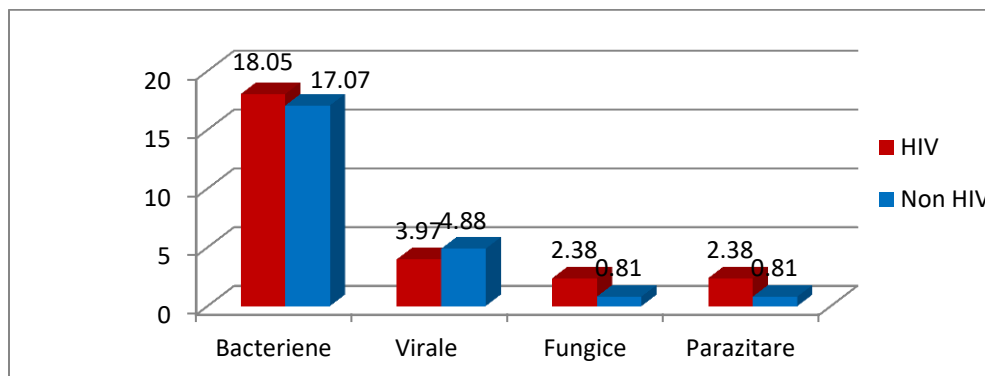
Evoluția ratei incidenței infecțiilor post-transplant a fost similară între cele două grupuri de pacienți. Rata incidenței infecțiilor a fost maximă în primele 6 luni post-transplant, după care a început să scadă, atingând un platou la 2 ani post-transplant. Pe toată durata de urmărire incidența infecțiilor a fost similară între cele două grupuri.



**Figura 7.3.1.2** Evoluția ratei incidenței infecțiilor în funcție momentul apariției (nr episoade/100 pacienți-ani)

### 6.4.3. Tipuri de infecții post-transplant

Infecțiile bacteriene au fost cele mai frecvente, urmate de infecțiile virale, fungice și parazitare. Nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește incidența acestor tipuri de infecții între grupul HIV și grupul control.



**Figura 6.4.3.** Tipurile de infecții post-transplant (episoade/100 pacienți-ani)

#### 6.4.4. Localizarea infecției

Cele mai frecvente infecții au fost cele urinare, urmate de infecțiile pulmonare, infecțiile cutanate și alte tipuri de infecții. Nu au fost diferențe semnificative între cele două grupuri.

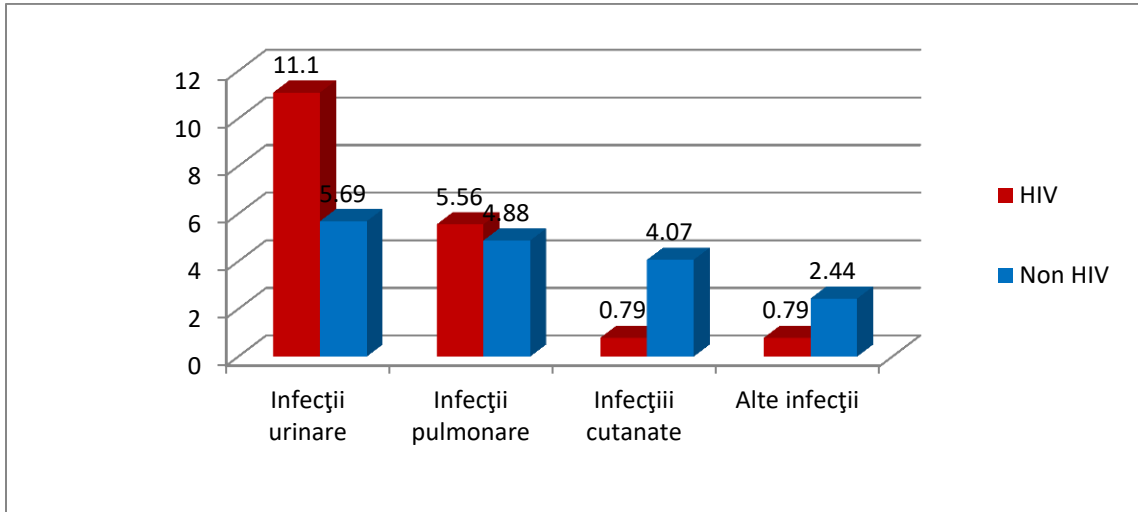


Figura 6.4.4. Rata incidenței infecțiilor funcție de localizare (episoade/100 pacienți-ani)

#### 6.4.5. Infecțiile urinare

Incidența infecțiilor urinare a fost similară între cele două grupe de pacienți. Germenii cei mai frecvent întâlniți au fost: *E coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* și *Proteus*.

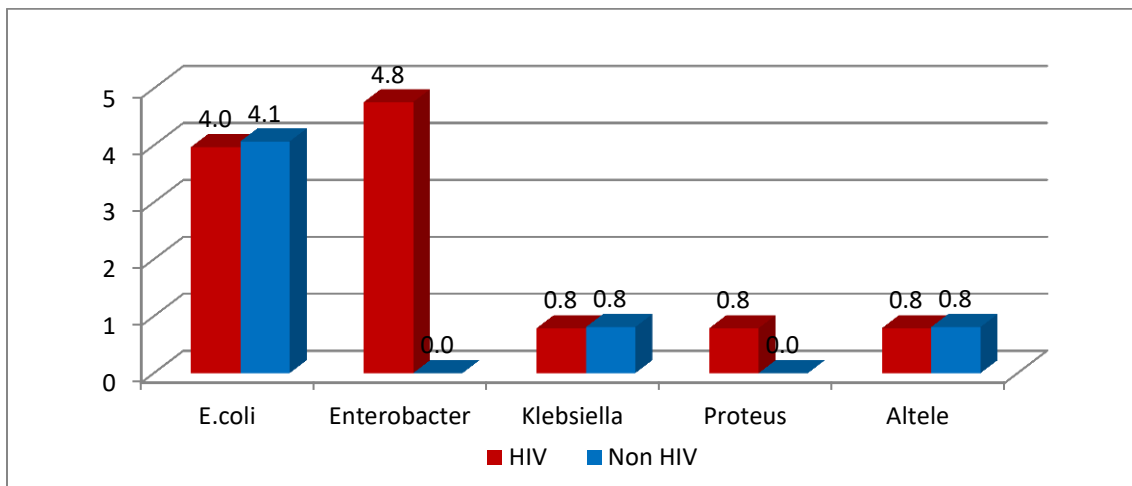


Figura 6.4.5. Rata incidenței infecțiilor urinare (episoade/100 pacienți-ani)

#### 6.4.6. Infecțiile pulmonare

Rata incidenței infecțiilor pulmonare nu a fost diferită în grupul HIV (5,56 episoade/100 pacienți-ani) față de cel non-HIV (4,88 episoade/100 pacienți-ani,  $p=0,75$ ). Germenii cel mai frecvent întâlniți au fost: *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*.

#### 6.4.7. Infecțiile cutanate

Rata incidenței infecțiilor cutanate a fost numeric mai mare în grupul control (4,07 episoade/100 pacienți-ani), față de grupul HIV (0,79 episoade/100 pacienți-ani), dar diferența nu a fost statistic semnificativă ( $p=0,15$ ). Tipuri de infecții cutanate au fost erizipelul, celulitele și abcesele cutanate.

#### 6.4.8. Infecțiile virale

Rata incidenței infecțiilor virale a fost de 4,88 episoade/100 pacienți-ani în grupul HIV și de 3,97 episoade/100 pacienți-ani în grupul non-HIV ( $p=0,76$ ). Cele mai frecvente infecții virale au fost infecțiile cu virușii oportuniști CMV, EBV și BKV. Incidența acestor infecții a fost similară între grupul HIV și grupul non HIV.

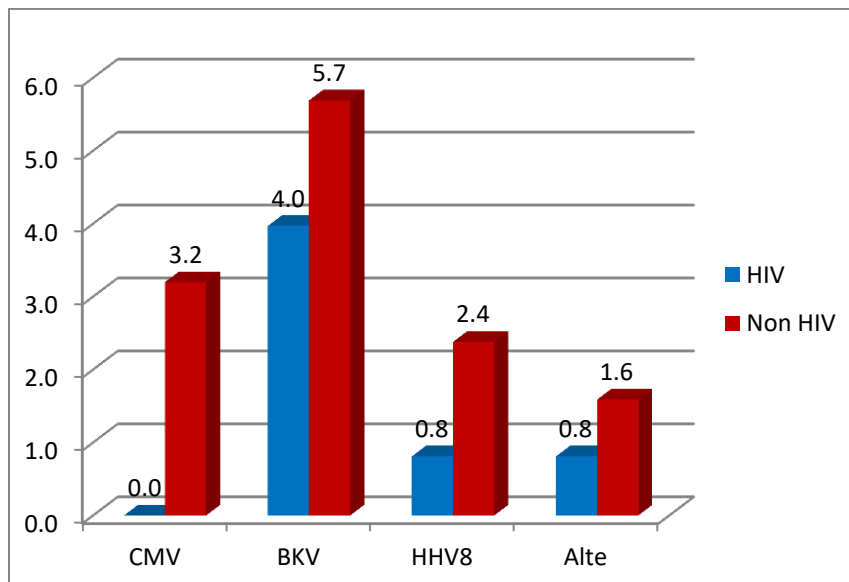


Figura 6.4.8. Rata incidenței infecțiilor virale (episoade/100 pacienți-ani)

#### 6.4.9. Infecțiile fungice și parazitare

Rata incidenței infecțiilor fungice și parazitare a fost similar mică în cele două grupuri de pacienți: 2,38 episoade/100 pacienți-ani în grupul HIV și de 0,81 episoade/100 pacienți-ani în grupul non-HIV ( $p=0,63$ ). Germenele cel mai frecvent întâlnit a fost *Cryptosporidium parvum*, s-au observat și infecții cu *Cryptococcus*, *Aspergillus* și *Candida*.

#### 6.4.10. Rata globală a incidenței infecțiilor oportuniste

Rata incidenței infecțiilor oportuniste a fost similară în cele două grupe de pacienți: 10,32 episoade/100 pacienți-ani și 7,14 episoade/100 pacienți-ani, în grupul HIV și respectiv în cel non-HIV ( $p=0,44$ ).

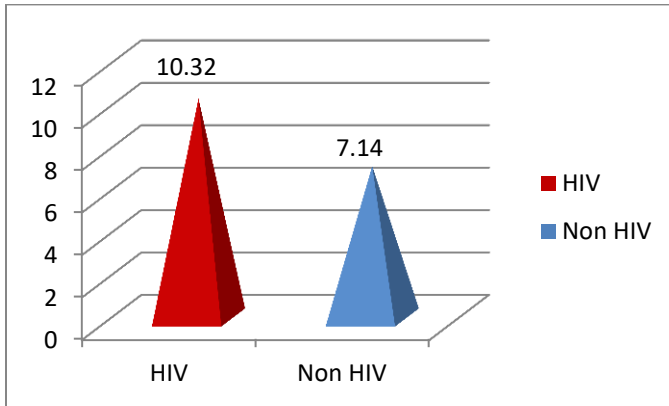
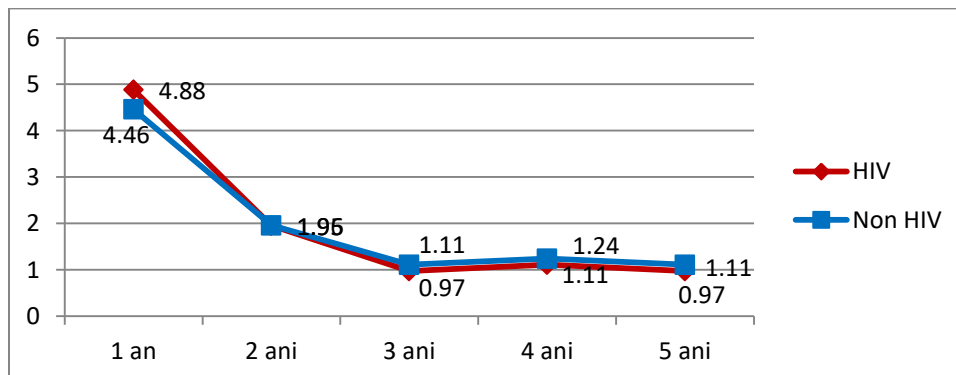


Figura 6.4.10. Rata incidenței infecțiilor oportuniste (episoade/100 pacienți-ani)

#### 6.4.11. Dinamica infecțiilor oportuniste

Rata maximă a infecțiilor oportuniste s-a observat în primul an post transplant, iar după doi ani s-a atins un platou ce a rămas stabil până la sfârșitul perioadei de urmărire.



## Capitolul 7. Proteinuria, funcția renală, rejetul și supraviețuirea

### 7.1. Proteinuria

Pe toată durata de urmărire proteinuria medie a fost sub 500 mg/24 h, fără diferențe între grupul HIV și grupul control.

### 7.2. Funcția renală

Funcția renală exprimată prin creatinina serică și prin rata filtrării glomerulare estimată prin formula MDRD a fost similară între cele două grupuri de pacienți pe toată durata de urmărire post-transplant.

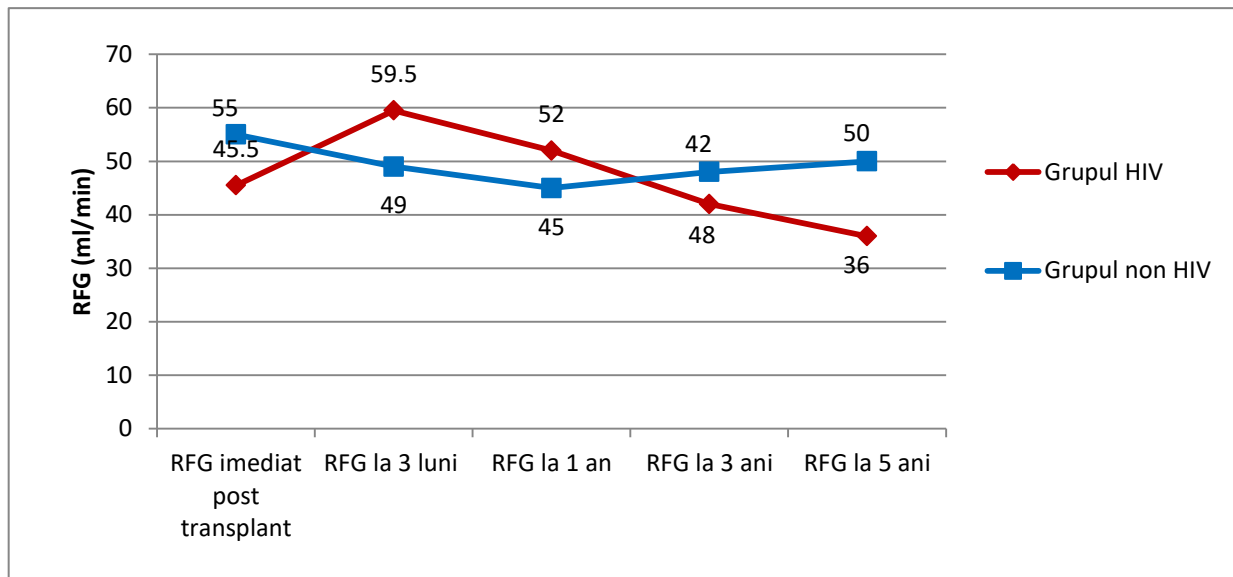
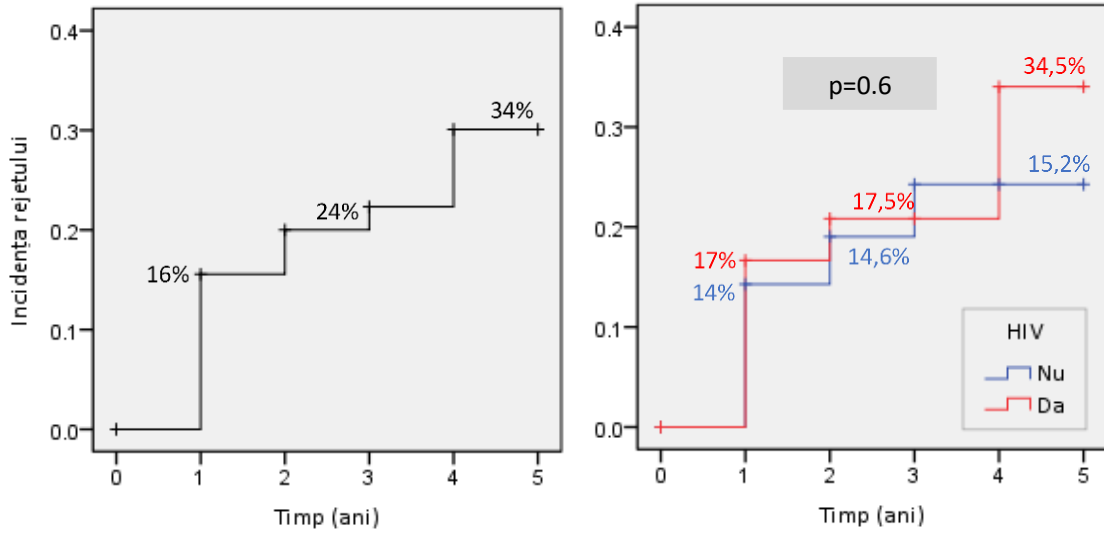


Figura 7.2. Evoluția ratei filtrării glomerulare post-transplant

### 7.3. Rejetul acut

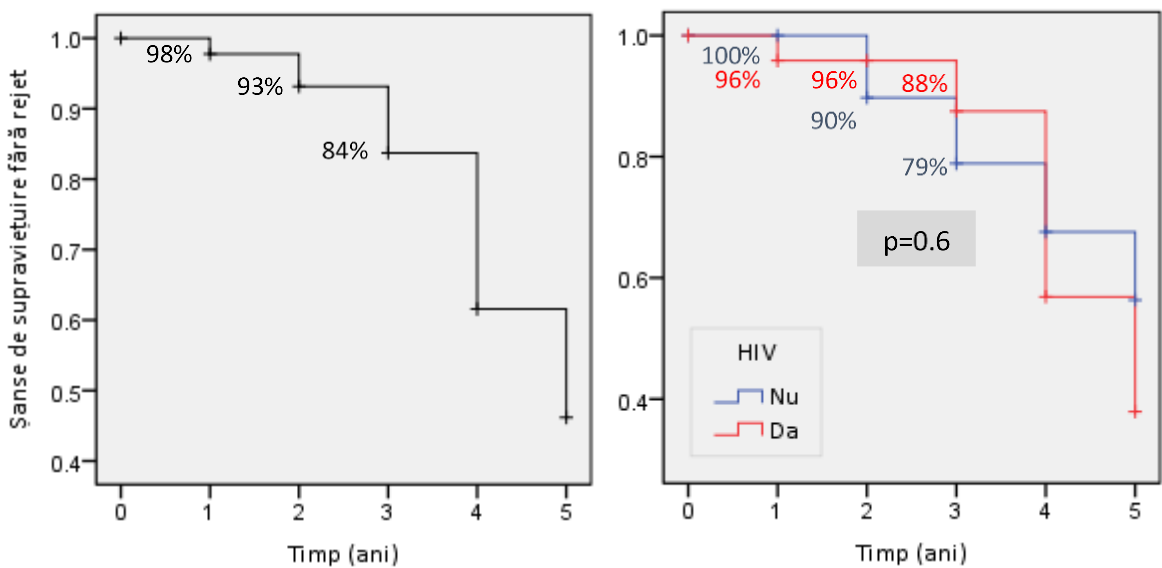
Incidența cumulativă a rejetului a fost asemănătoare în cele două grupuri la 1, 3 și 5 ani (17, 29 și 34% în grupul HIV-pozitiv, respectiv 19, 19 și 25% în grupul HIV-negativ). A existat tendința către apariția mai târzie, peste 3 ani, a rejetului în grupul HIV-pozitiv în contextul lipsei de aderență la tratamentul imunosupresor.



**Figura 7.3. Incidența rejetei acut la cele două grupuri de pacienți**

#### 7.4. Supraviețuirea grefoanelor

În întreaga cohortă au fost 7 cazuri de pierdere a grefei (3 în grupul HIV și 4 în grupul non HIV). Șansele cumulative de supraviețuire cu greafă funcțională la 1 an au fost bune : 100% în grupul HIV și 100% în grupul non-HIV. Supraviețuirea la 3 ani a fost de 95,8% în grupul HIV și de 85,7% în grupul non –HIV (Log rank Mantel Cox Chi2 0,5; p=0,6).



**Figura 7.4.1. Șansele cumulative de supraviețuire a grefei în întreaga cohortă**

Pacienții care au pierdut grefa au avut proteinurie mai mare la 3 luni după transplant și tendințe către o vârstă mai înaintată (63 vs. 54,5 ani) și către frecvențe mai mari ale infecțiilor (20 vs. 7%) și rejetului (29 vs. 10%). Într-un model de regresie Cox infecțiile post transplant au fost un determinant independent al supraviețuirii grefei în cohorta investigată, dar infecția HIV nu a influențat negativ supraviețuirea grefei.

**Tabelul 7.4.2. Determinanții supraviețuirii grefei- model de regresie Cox**

	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95.0% CI</b>		<b>p</b>
Infecții	0.99	0.39	2.68	1.25	5.75	<b>0.01</b>
Proteinurie la 12 luni (g/zi)	0.46	0.33	1.59	0.83	3.03	0.16
Variabile introduse în primul pas: HIV, Infecții, Rejet, Vârstă, Proteinurie la 12 luni						
Chi2=5; p= <b>0,02</b>						

### 7.5. Supraviețuirea pacienților

În întreaga cohortă au existat numai 2 decese (9%) în perioada de observație, ambele în grupul pacienților infectați cu HIV, dar diferența față de grupul non-HIV nu a fost statistic semnificativă.

	Pacientul nr 1	Pacientul nr 2
Vârsta la deces	55 ani	69 ani
Etnie	Caucaziană	Africană
Infecția HIV	Prezentă	Prezentă
Nefropatia inițială	Diabetică	Necunoscută
Dializa pre-transplant	12 ani	15 ani
Rejet post transplant	Nu	Nu
Infecții post transplant	Aspergiloza, criptococoza, criptosporidioza, sarcom Kaposi	Nu
Durata de urmărire post-transplant	7 ani	4 ani
Grefon funcțional	Da	Nu (sepsis)
Cauza decesului	Infecțioasă	Stop cardiac în colonoscopie

## Capitolul 8. Discuții

Caracteristicile epidemiologice ale celor două grupuri (sex, vârsta, originea etnică, tratamentul imunosupresor) au fost similare, ceea ce face comparațiile dintre grupul HIV și grupul control cu atât mai valide.

Vârsta la transplantare a fost mai crescută în studiul nostru față de studiile lui Stock *et al* și Gathogo *et al*, totuși rezultatele post-transplant (supraviețuirea grefoanelor și a pacienților) au fost similare sau mai bune decât în aceste studii.<sup>17,18</sup>

Cohorta a fost compusă în majoritate din pacienți de origine africană (71% vs 52%), la fel ca în studiile din Franța și Statele Unite, dar spre deosebire de alte studii europene, unde pacienții africani nu reprezintă decât 10% din cohortă.<sup>17,18,19</sup>

Nefropatia inițială principală din grupul HIV a fost HIVAN (54%), spre deosebire de grupul control, în care au dominat glomerulonefritele (33%,  $p=0,03$ ).

Hemodializa a fost modalitatea principală de TSFR pre-transplant, în ambele grupuri. Durata dializei a fost mai prelungită în grupul HIV. Totuși, timpul de așteptare din momentul înscrierii pe lista de transplant până la realizarea grefei a fost similar între cele două grupuri, ceea ce arată că pacienții infectați cu HIV au beneficiat de același acces la transplant ca și pacienții neinfecțați cu HIV. Deci infecția HIV nu a limitat accesul la transplant.

Organele transplantate au provenit în majoritatea cazurilor de la donatori standard, fără diferențe între cele două grupe de pacienți.

Timpul de ischemie rece a fost mai scurt în studiul nostru decât în alte studii realizate pe pacienți infectați cu HIV.<sup>17,18,19</sup>

Tratamentul imunosupresor de inducție a fost reprezentat de anticorpii anti IL-2 (basiliximab, daczumab), iar tratamentul de întreținere a fost constituit în majoritate din tacrolimus, micofenolat mofetil și corticoizi, fiind similar între cele două grupuri.

Tratamentul antiretroviral a fost reprezentat în majoritate de raltegravir (63%), medicament care nu interacționează cu inhibitorii de calcineurină, ceea ce a evitat sub și supra dozările în tacrolimus.

Rezultatele studiului nostru au fost superioare studiilor în care tratamentul a fost bazat pe ciclosporină și inhibitori de protează, care s-au confruntat cu rate ale rejetului mai crescute și cu o supraviețuire a grefoanelor și pacienților mai scăzută.<sup>17,19,20</sup>

Infecțiile au reprezentat principala complicație post-transplant în studiul nostru, atât la PIH cât și la grupul non-HIV. Este însă de remarcat că, deși PIH sunt considerați pacienți cu imunodepresie, rata infecțiilor a fost egală la acești pacienți cu cea din grupul non-HIV.

Controlul infecției HIV post transplant a fost bun, semnalându-se doar două recăderi în context de lipsă de aderență la tratamentul antiretroviral, care s-au rezolvat la reluarea tratamentului.

În studiul nostru, datorită folosirii predominante a raltegravirului, utilizat în combinație cu inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei, controlul virusologic a fost asigurat, iar interacțiunile medicamentoase au fost cu mult mai rare decât în celelalte studii în care s-au folosit predominant inhibitori de protează.<sup>17,19,20</sup>

Incidența maximă a infecțiilor a fost în primele 6 luni, după care a început să scadă, iar după 2 ani s-a atins un platou la nivel scăzut care s-a menținut pe toată durata de urmărire. Nu au existat diferențe între cele două grupuri în nici un moment al urmăririi post-transplant.

Principalele infecții post-transplant au fost infecțiile bacteriene, dintre care cele mai importante au fost infecțiile urinare. Incidența lor a fost similară la grupul HIV și non-HIV și asemănătoare cu cea raportată în alte studii.<sup>17,18</sup>

Infecțiile virale au fost dominate de CMV, EBV, BKV și HHV8, fără a se remarca diferențe între cele două grupuri și în linie cu datele din literatura internațională.<sup>17,18,19,20</sup>

Infecțiile oportuniste au fost la fel de frecvente în ambele grupuri. Rata infecțiilor oportuniste a fost mai crescută în primul an post transplant, iar după 2 ani s-a atins un platou care a rămas stabil pe toată durata de urmărire, fără diferențe între cele două grupuri.

Proteinuria post transplant a fost minimă, sub 500 mg/24 ore, iar funcția renală a fost similară între cele două grupuri pe toată durata de urmărire post-transplant.

Rata rejețului acut a fost similară în studiul nostru între grupul HIV și grupul non-HIV, spre deosebire de alte studii, în care rata rejețului la pacienții infectați cu HIV a fost de 2-5 ori mai crescută față de grupul control.<sup>17,20</sup>

Supraviețuirea grefoanelor a fost excelentă, similară între cele două grupuri și mai bună în studiul nostru față de alte studii care au folosit în majoritate donatori vii, dar nu au folosit aceleași protocoale imunosupresoare și antiretrovirale ca studiul nostru.<sup>17,19,20</sup>

Într-un model de regresie Cox, șansele de supraviețuire a grefoanelor au fost de 2,68 ori mai mici la cei care au avut infecții post-transplant, dar nu a existat un efect negativ al infecției HIV asupra supraviețuirii grefoanelor renale.

Supraviețuirea pacienților a fost bună, s-au înregistrat doar două decese în grupul HIV, ambele de cauză infecțioasă, dar nu au fost diferențe semnificative între cele două grupuri.

## **Capitolul 9. Concluzii**

Nu există diferențe epidemiologice, clinice, ale particularităților transplantului și de terapie imunosupresivă între grupurile HIV-pozitiv și HIV-negativ investigate, astfel că diferențele între rezultatele transplantului la cele două grupuri, altele decât cele determinate de infecția HIV și de tratamentul anti-retroviral sunt minime.

Ca urmare, în acest studiu - unul dintre puținele care au investigat rezultatele transplantului renal la pacienți HIV-pozitiv utilizând un lot de control, comparațiile dintre lotul infectat cu HIV și cel control sunt valide.

Inducția cu anticorpi anti-IL2, tratamentul de întreținere pe bază de tacrolimus și monitorizarea minuțioasă a nivelelor serice a tacrolimusului, ca și tratamentul anti-retroviral cu inhibitori ai integrazei (raltegravir), care nu interacționează cu inhibitorii calcineurinei, par a explica incidența mai mică decât în alte studii a infecțiilor și analogă la pacienții HIV-pozitivi și HIV-negativi.

Proteinuria și funcția renală au avut valori și evoluție apropiată de cele raportate în alte studii și nu au fost influențate de infecția HIV.

Incidența rejecției a fost mică comparativ cu cea raportată în alte studii și similară în ambele grupuri. Este posibil ca rata scăzută a incidenței rejecției, similară cu aceea a pacienților HIV-negativi, observată în studiul nostru să poată fi atribuită utilizării inhibitorului de integrază raltegravir, care a permis utilizarea întregului potențial al medicației imunosupresive.

Șansele cumulative de supraviețuire a grefei au fost asemănătoare sau mai bune decât cele ale altor studii și similare între cele două grupuri. Nu au existat diferențe în ceea ce privește rata de supraviețuire a pacienților infectați cu HIV transplantați renal față de grupul control.

## **Capitolul 10. Limitele studiului și contribuții personale**

### **10.1. Limitele studiului**

Principala limită a studiului este numărul redus de participanți și de evenimente, ceea ce reduce puterea statistică a analizelor. Studiul a fost unicentric, ceea ce reduce posibilitatea de generalizare, însă, are avantajul unor protocoale unitare de îngrijire a pacienților, pe care le poate valida. Acuratețea datelor colectate retrospectiv poate fi, de asemenea, o limită, dar care este minimalizată de utilizarea dosarelor electronice ale pacienților

### **10.2. Caracterul interdisciplinar al lucrării**

Pacienții infectați cu HIV transplantați renal au fost îngrijiți de o echipă multidisciplinară formată din nefrolog, chirurg, anestezist, infecționist, psiholog, asistent social, coordonator de transplant, asistente medicale specializate în educația terapeutică a pacientului. Toți membrii echipei au contribuit la îngrijirea pluridisciplinară a pacienților infectați cu HIV.

### **10.3. Contribuții personale**

Studiul este unul dintre puținele care au investigat rezultatele transplantului renal la pacienți HIV-pozitivi utilizând un lot de control, a cărui componență este similară cu lotul HIV.

Studiul susține utilizarea inhibitorilor de integrază (raltegravir) ca tratament anti-retroviral la pacienții HIV-pozitivi, deoarece acest medicament evită interacțiunile medicamentoase, permite utilizarea mai sigură a inhibitorilor calcineurinei, având drept consecință o rată mai scăzută de rejecție și o supraviețuire mai bună a grefoanelor și a pacienților decât alte studii din literatură.

Deoarece a avut un lot de control corespunzător, studiul de față a permis evaluarea factorilor asociați cu supraviețuirea grefei la pacienți HIV-pozitivi transplantați renal.

O altă prioritate a studiului este aceea că demonstrează că infecțiile post transplant cresc de aproape trei ori riscul de pierdere a grefei, risc care nu este influențat de infecția HIV în sine, asociere care nu a mai fost raportată până în prezent.

Aceste rezultate susțin că rezultatele transplantului renal la pacienții HIV-pozitiv depind critic de controlul răspunsului imunologic al primitorului contra grefonului renal și al infecției HIV, iar protocoalele de imunosupresie bazate la inducție pe anticorpi anti-IL2 și de menținere pe tacrolimus, micofenolat mofetil și corticoizi, asociate cu protocoale anti-retrovirale bazate pe inhibitori ai integrazei (raltegravir) prezintă avantaje semnificative la pacienții infectați cu HIV transplantați renal.

## Bibliografie:

1. UNAIDS. Global AIDS update 2016:  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/global-AIDS-update-2016\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf)
2. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, et al. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Nephrology* 2015; 11:150-160.
3. Lucas GM, Ross MJ, Stock PJ et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(9): e96–e138.
4. Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R, et al . The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int*. 2009; 75(4):428-34
5. Jung O, Haack HS, Brodt HR, et al. Changing spectrum of renal disease in HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(38):1887-91
6. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; 21(10):1273-1281.
7. Eggers PW, Kimmel PL. Is there an epidemic of HIV infection in the US ESRD program? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(9): 2477-2485.
8. Trullas 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):582-589.
9. Kumar MS, Khan SM, Ranganna K, Malat GE, Kumar A, Jacobson JM. In HIV+ patients with end stage renal disease (ESRD) kidney transplantation significantly prolongs long-term patient survival compared to chronic dialysis treatment [abstract] *American Transplant Congress*. 2008
10. Tourret J, **Ailioaie O**, Arzouk N, Ourahma S, Barrou B. Patients infectés par le VIH: un accès à la transplantation rénale difficile. *Néphrol Thérapeutique* 2014; 10(5): 389.

11. UK Guidelines for Kidney and Pancreas Transplantation in patients with HIV (2015). <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Renal%20transplantation/HIV-Renal-Transplant-guidel.pdf>
12. Kucirka LM, Durand CM, Bae S, et al. Induction Immunosuppression and Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients Infected With Human Immunodeficiency Virus. *Am J Transpl.* 2016; 16(8):2368-2376.
13. Bossini N, Sandrini S, Casari S, et al. Kidney transplantation in HIV-positive patients treated with a steroid-free immunosuppressive regimen. *Transpl Int.* 2014; 27(10):1050-1059.
14. Sawinski D, Shelton BA, Mehta S, et al. Impact of protease inhibitor- based antiretroviral therapy on outcomes for HIV+ kidney transplant recipients. *Am J Transpl.* 2017; 17:3114-3122.
15. Tricot L, Teicher E, Peytavin C, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV- infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transpl.* 2009; 9(8): 1946-1952.
16. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and non adherence. *Am J Transpl.* 2012; 12: 388-399.
17. Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV- infected recipients. *N Engl J Med.* 2010; 363(21): 2004-2014.
18. Touzot M, Pillebout E, Matignon M, et al. Renal transplant in HIV-infected patients: the Paris experience. *Am J Transpl.* 2010; 10: 2263–2269.
19. Mazuecos A, Fernandez A, Andres A, et al. HIV infection and renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl.* 2011; 26: 1401–1407.
20. Gathogo EN, Hamzah L, Hilton R, et al. Kidney transplantation in HIV-positive adults: the UK experience. *Int J STD AIDS* 2014; 25(1) 57–66.
21. Landin L, Rodriguez-Perez JC, Garcia-Bello MA, et al. Kidney transplants in HIV- positive recipients under HAART. A comprehensive review and meta-analysis of 12 series. *Nephrol Dial Transplant* .2010; 25:3106-3115.
22. Roland ME. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients in the potent antiretroviral therapy era. *Top HIV Med* 2004; 12:73-76.

23. Gruber SA, Doshi MD, Cincotta E et al. Preliminary experience with renal transplantation in HIV+ recipients: low acute rejection and infection rates. *Transplantation* 2008; 86:269-274.
24. Canaud G, Dejuq- Rainsford N, Avettand-Fenoel V, et al. The kidney as a reservoir of HIV-1 after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 (2):407-419.
25. Hegde S, Singh C, Ohare B: HIV-associated nephropathy in the setting of maximal virologic suppression. *Pediatr Nephrol* 26: 973–977, 2011.
26. Muller E, Delawir K, Mendelson M. Renal transplantation between HIV-positive donors and recipients. *N Engl J Med* 2010; 362(24):2336-2337.
27. Muller E, Barday Z, Mendelson M, et al. HIV-positive-toHIV-positive kidney transplantation- results at 3 and 5 years. *N Engl J Med* 2015; 373 (7): 613-620.
28. Locke JE, Mehta S, Reed RD, et al. A national study of outcomes among HIV-infected kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 (9): 2222-2229.