

Důsledky vysoce supresivní léčby infekce HIV

Svatava Snopková, Petr Husa

Klinika infekčních chorob FN Brno a LF MU Brno

Léčba infekce HIV modifikovala původně smrtelnou infekci do typicky chronického onemocnění s potřebou celoživotní léčby. U léčených pacientů však nedochází ke kompletní normalizaci imunitní aktivity, známek zánětu a protrombotického stavu. Tento stav je důsledkem mnoha faktorů, za hlavní příčinu je ale považována reziduální produkce RNA HIV-1 a virových proteinů infikovanými buňkami v buněčných rezervoárech. Perzistence imunitní aktivity/zánětu/protrombotického stavu vede k patofyziologii „sterilního zánětu“ a tzv. non-AIDS onemocněním, která se u infikovaných manifestují o jednu až dvě dekády dříve. Přes veškerá úskalí a nežádoucí sekundární projevy antiretrovirových léků dokázala léčba infekce HIV zvrátit trajektorii fatální pandemie a umožnila přistoupit k terapeutickým modalitám, které byly ještě před několika lety absolutně nepředstavitelné. Transplantace solidních orgánů je pro pacienty s infekcí HIV dnes zcela legitimní terapeutická metoda a vysoce supresivní léčba umožňuje dokonce transplantaci od dárce s infekcí HIV. Níže uvedený text předkládá stručný přehled základních úskalí, ale i úspěchů současné vysoce supresivní léčby infekce HIV.

Klíčová slova: HIV, antiretrovirová terapie, imunitní aktivace, rezervoáry HIV, non-AIDS nemoci, transplantace.

Implications of highly suppressive treatment HIV infection

Treatment of HIV infection has modified the initially fatal infection into a typically chronic disease requiring lifelong treatment. However, there is no complete normalization of immune activation, signs of inflammation and prothrombotic state in treated patients. This condition is the result of many factors, but the main cause is thought to be the residual production of HIV-1 RNA and viral proteins by infected cells in cellular reservoirs. Persistence of immune activation/inflammation/prothrombotic state leads to the pathophysiology of „sterile inflammation“ and so-called non-AIDS diseases, which manifest one to two decades earlier in those infected. Despite all the pitfalls and unwanted secondary manifestations of antiretroviral drugs, the treatment of HIV infection has managed to reverse the trajectory of a fatal pandemic and has made it possible to approach therapeutic modalities that were absolutely unimaginable just a few years ago. Solid organ transplantation is now a completely legitimate therapeutic method for patients living with HIV, and highly suppressive treatment even allows transplantation from an HIV-infected donor. The text below presents a brief overview of the basic pitfalls, but also of the successes, of the current highly suppressive treatment of HIV infection.

Key words: antiretroviral therapy, HIV, HIV reservoir, immune activation, non-AIDS diseases, transplantation.

Úvod

Pandemické šíření lidského viru imunodeficiency (human immunodeficiency virus, HIV) začalo před více než 40 lety a přes veškeré pokroky v diagnostice i léčbě pokračuje stále dál. Virus byl poprvé identifikován v roce 1983 a infekce HIV a její nejrozvinutější stadium – syndrom získaného imunodeficitu (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) se staly nozologickou jednotkou s přesně definovanou

etiologií. Do poloviny 90. let minulého století byl vývoj infekce HIV během několika let nekompromisně fatální s jasnou progresí a jasným koncem. S dostupností efektivní léčby se její průběh a epidemiologické souvislosti zásadně změnily. Současná léčba není eradikační, ale pouze inhibiční a supresivní, přesto dokázala původně smrtelnou infekci modifikovat do typicky chronického onemocnění s potřebou celoživotní léčby (1).

Antiretrovirová terapie

Detailnější objasnění replikace HIV v hostitelské buňce umožnilo vývoj léčiv, která blokují různé fáze životního cyklu viru nebo některé receptory na jejím povrchu. Princip antiretrovirové terapie (antiretroviral therapy, ART) spočívá v kombinaci několika antiretrovirotik, jejichž cílovými vazebnými místy jsou strategické virové enzymy v různých fázích syntézy nových virionů. Antiretrovirotika blokují produkci nových virionů a šíření infekce na další buňky. Při účinné ART je v periferní krvi nedetekovatelný počet kopií RNA HIV-1 (tzv. virová nálož), čímž je dosaženo virové suprese, která je v současné době definována počtem kopií RNA HIV-1 pod limitem detekce standardních PCR testů s cut-off hodnotou 20–50 kopií/ml (2). Tato léčebná strategie významně prodloužila a zkvalitnila život lidí žijících s HIV (people living with HIV, PLWH), zachránila a stále zachraňuje miliony infikovaných.

Moderní strategií ART lze dosáhnout vysokého stupně virové suprese, v jistém smyslu kontroly a stabilizace infekce a prakticky eliminovat infekční komplikace související s HIV a progredujícím imunodeficitem. Takový stav vede nejen k prodloužení kvalitního života, ale také k posunu paradigmatu od nevyhnutelných smrtelných infekčních komplikací ve fázi AIDS k riziku komplikací zcela srovnatelných se stárnoucí všeobecnou populací (3, 4).

Podle posledních dat Světové zdravotnické organizace žilo v roce 2021 na celém světě asi 38,4 milionů lidí s HIV. Počet nově infikovaných při srovnání s vrcholem v roce 1998 klesl o 40 %. Mortalita v důsledku AIDS při srovnání s rokem 2004, kdy byla zaznamenána její nejvyšší hodnota, klesla o 60 % (3). Modelové studie ukazují, že v roce 2030 bude více než 73 % PLWH starších než 50 let, více než 3 komorbidity bude mít 28 % pacientů a kromě ART bude užívat jinou medikaci 54 % infikovaných (5).

Homeostáza při virové supresi

Primární replikace HIV probíhá v CD4+ T lymfocytech, jejichž progresivní úbytek je základní imunologickou charakteristikou nemoci (6). Ve floridní fázi dochází k intenzivní imunitní aktivaci, která je determinována expanzí a aktivací buněčného kompartmentu CD8+ T lymfocytů a znaky aktivace na povrchu monocytů a makrofágů (1).

Imunitní aktivace je patofyziologicky spjata se zánětem a protrombotickým stavem s masivním uvolněním prozánětlivých cytokinů (IFN- α , IFN- γ , tumor nekrotizujícího faktoru, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15), C-reaktivního proteinu, cystatinu C, elevací fibrinogenu, D dimerů, von Willebrandova faktoru, tkáňového faktoru a dalších markerů zánětu a hemostázy (5). Metabolické změny jsou vyjádřeny poklesem lipoproteinů o vysoké hustotě (high density lipoproteins, HDL) a apo A-1, snížením clearance lipoproteinů o nízké hustotě (low density lipoproteins, LDL) a zvýšením hladiny triglyceridů, jejichž clearance je snížena zejména v pokročilém stadiu AIDS (6). Cirkulující HDL částice jsou v prozánětlivých stavech méně ateroprotektivní a klesá jejich schopnost ovlivnit buněčný eflux cholesterolu. Tyto a další charakteristiky jsou typické pro neléčené PLWH s intenzivní virovou replikací a vysokým počtem kopií RNA HIV-1 v periferní krvi.

Po zahájení ART nastává inhibice a suprese virové replikace, která je nedetekovatelná v periferní krvi, postupná obnova CD4+ bu-

něčného kompartmentu a regenerace imunitních funkcí. Původní vysoce nepříznivá prognóza se mění a minimalizuje riziko klinického rozvoje AIDS. Virová replikace klesá, nicméně nedochází ke kompletní normalizaci imunitní aktivity, známek zánětu a protrombotického stavu. Úplná normalizace nenastává ani po letech velmi supresivní ART. Homeostáza, které je dosaženo při virové supresi u PLWH léčených ART, není ekvivalentní homeostáze u neinfikovaných zdravých jedinců (2, 5).

Perzistující imunitní aktivace

Reziduální produkce RNA HIV-1 a virových proteinů infikovanými buňkami v buněčných rezervoárech přetrvává i při virové supresi, aktivuje vrozenou i získanou imunitu, zánět, stimuluje prokoagulační a protrombotickou aktivitu a je považována za hlavní příčinu perzistence imunitní aktivity a systémového zánětu, včetně dysfunkce endotelu (7). Sekrece prozánětlivých cytokinů narušuje fyziologickou stimulaci endoteliálních progenitorových buněk z kostní dřeně a na povrchu buněk cévního endotelu, v různých orgánech zvyšuje expresi adhezivních molekul (např. ICAM-1, VCAM-1, P-selektin, E-selektin). Dochází k poškození cévního endotelu a jeho dysfunkci, která v dlouhodobém horizontu vyústí v klinickou manifestaci zánětlivých stavů kardiovaskulárního i nekardiovaskulárního charakteru (8).

Buněčný rezervoár infikovaných buněk má velmi rozsáhlou anatomickou lokaci. Kromě kompartmentu krevních elementů, který obsahuje pouze 2 % všech lymfocytů v lidském těle, které mohou být infikovány HIV, se nachází v lymfatických uzlinách, slezině, lymfoidní tkáni střeva, mozku, játrech, genitálním traktu, plicích, ledvinách a patrně i jiných orgánech (9). Významná role je připisována rovněž tukové tkáni, která je vysoce senzitivní k HIV a reprezentuje velký rezervoár infikovaných buněk. Virové proteiny, které jsou v těchto buňkách derivovány ve vysoké koncentraci, ovlivňují metabolismus adipocytů i expresi genů transkripčních faktorů PPAR- γ , regulujících imunitní odpověď, zánět a následný vznik metabolických abnormalit (10).

Neméně významný vliv na charakter odpovědi má lymfocytopenie a dysbalance homeostázy lymfocytů, mikrobiální translokace ze střevního lumen do systémového oběhu, alterace střevní mikrobioty a velmi pravděpodobně také koinfekce jinými infekčními agens (1).

Složitosť vzájemných interakcí je na různých úrovních ovlivněna sekundárním nežádoucím účinkem antiretrovirotik. V prostředí některých antiretrovirotik byla prokázána inhibice antioxidantních enzymů, což podporuje akumulaci reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen species, ROS) a následnou expresi senescentního buněčného fenotypu, včetně buněk endotelu. Prokázán byl vliv virových proteinů gp 120, Tat a Nef HIV-1, které jsou derivovány při supresivní ART, na vyšší expresi E-selektinu a adhezivních molekul, ROS, indukci apoptózy a akceleraci endotelové dysfunkce. V současné době začíná převládat názor, že produkce ROS je primární faktor, který spustí v buňce kaskádu reakcí, která vede k expresi fenotypu imunosenescence. Jestliže tento proces není pouze regulační – tranzientní, ale je ireverzibilní, nejspíše v důsledku dysfunkce imunitního systému, perzistující senescentní buňky iniciují vznik patofyziologických reakcí, které vyústí vznikem a akcelerací na věku závislých onemocnění (11).

Celková intenzita a míra přetrvávající stimulace imunitního systému/ zánětu/koagulace a potenciál její regenerace je výsledkem velkého množství synergických, vzájemně se potencujících a ovlivňujících faktorů, modifikovaných věkem, dobou primární infekce HIV, nadírem CD4+ lymfocytů, dobou zahájení ART a jejím složením, životním stylem, vlivy prostředí a socioekonomickými ukazateli s významným vlivem genetické predispozice (2).

Non-AIDS nemoci

Epidemiologické studie ukazují, že perzistující metabolické abnormality a markery zánětu, protrombotického stavu a imunitní aktivace vedou k patofyziologii tzv. „sterilního zánětu“ (12) a silně predikují riziko pro široké spektrum orgánového postižení a komorbidit. U PLWH rezultují v tzv. non-AIDS indikující nemoci, jako jsou aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění, metabolický syndrom, dyslipidemie, inzulinová rezistence, diabetes mellitus 2. typu, neurokognitivní nemoci, osteoporóza, onemocnění jater a ledvin a některé nádory. Non-AIDS nemoci se manifestují u PLWH v signifikantně vyšší četnosti o jednu až dvě dekády nižší věkové kategorii než u HIV-negativní všeobecné populace (2, 10).

Pacienti s adekvátně léčenou infekcí HIV mají 2–4x vyšší riziko terminálního stadia onemocnění ledvin (13) a během dialyzačního období 3x vyšší mortalitu než všeobecná populace (14, 15). Onemocnění jater je dlouhodobě příčinou 10 % úmrtí infikovaných dospělých PLWH. Signifikantně vzrostl počet nemocných s kardiovaskulárními chorobami a chronickým srdečním selháním (14). Riziko aterosklerózy podmíněných kardiovaskulárních onemocnění je 1,5–2x vyšší, než u HIV-negativních (1, 3, 4).

Transplantace solidních orgánů

Přes veškerá úskalí, která jsou spojena s antiretrovirotiky, dokázala léčba infekce HIV zvrátit trajektorii fatální pandemie a umožnila přistoupit k terapeutickým modalitám, které byly ještě před několika málo lety absolutně nepředstavitelné.

Před rokem 1996, kdy byla zavedena ART, byly transplantace solidních orgánů (solid organ transplantation, SOT) vzhledem k progresi základní nemoci u PLWH neperspektivní, jelikož se vycházelo z logické premisy, že imunoprese nutná pro transplantaci orgánů zhorší již stávající imunodeficit (16).

Dramatický pokles výskytu oportunních infekcí a mortality po rychlé implementaci ART do klinické praxe dal impuls k realizaci studie HIV Transplant Recipient (HIV-TR), která byla realizována Národním institutem zdraví (National Institutes of Health, NIH) ve Spojených státech amerických. Do této přelomové studie probíhající v letech 2003–2009 v 19 transplantačních centrech v USA bylo zahrnuto 150 příjemců ledvin a 125 příjemců jater s infekcí HIV. Ve studii bylo prokázáno, že transplantace od dárce neinfikovaného HIV příjemci infikovanému HIV je bezpečná a reálně proveditelná za předpokladu splnění stejných kritérií, která platí pro všeobecnou neinfikovanou populaci. Kromě toho byla stanovena určitá kritéria, týkající se výhradně infekce HIV. U kandidátních příjemců ledvin byla podmínkou virová suprese při ART a počet CD4+ lymfocytů $\geq 200/\mu\text{l}$, u příjemců jater, kromě virové suprese při ART, byl nutný počet CD4+ lymfocytů $\geq 100/\mu\text{l}$. Tato kritéria byla následně potvrzena dalšími multicentrickými studiemi v USA i v Evropě (14, 17).

S všeobecnou úspěšností ART z hlediska dramatického poklesu mortality PLWH a signifikantním prodloužením jejich věku počet potenciálních kandidátů k SOT narůstal. Přístup této kategorie nemocných k transplantacím však zůstával stále relativně omezený (13). V kontextu těchto skutečností a nedostatku vhodných dárců byla otevřena otázka možnosti transplantace od dárců infikovaných HIV, kteří při ART dosáhli virové suprese (18).

Výzkumný program byl zahájen v Jihoafrické republice (JAR), kde žije téměř 20 % z celkového počtu infikovaných na celém světě. Tamní populace je signifikantně více predisponována k výskytu různých závažných glomerulopatií a nefropatií, z nichž vysoké procento dospěje do stadia nezbytné hemodialýzy. Dostupnost hemodialýzy však nebyla ekvivalentní reálným potřebám, což se stalo impulzem k hledání jiné terapeutické možnosti (17). Touto se ukázala transplantace ledvin od zemřelých dárců infikovaných HIV příjemcům s infekcí HIV. Ke konci roku 2008 bylo v JAR provedeno 43 transplantací od 25 dárců s infekcí HIV s výbornými výsledky, zcela srovnatelnými s výsledky u neinfikované populace (15, 17).

Na základě těchto zkušeností došlo ke změně přístupu v USA, kde bylo na celonárodní úrovni odhaleno několik stovek potenciálních dárců infikovaných HIV (17). S cílem zlepšit přístup PLWH k transplantačním programům byl v USA v listopadu 2013 schválen zákon HIV Organ Policy Equity (HOPE), který legalizoval transplantaci od dárce s infekcí HIV příjemci s infekcí HIV (13, 15, 16, 18, 19). Po splnění prováděcích opatření byl zákon reálně uveden do praxe v listopadu roku 2015 a v současné době se programu účastní 35 amerických transplantačních center. V rámci programu bylo dosud provedeno více než 360 transplantací ledvin a počet transplantací srdce se zvýšil o 68 % (20).

Kritéria pro příjemce jsou v programu HOPE totožná s kritérii, která byla stanovena ve studii HIV-TR, to je virová suprese, počet CD4 T lymfocytů $\geq 200/\mu\text{l}$ pro příjemce ledvin a $\geq 100/\mu\text{l}$ pro příjemce jater. Možnost dárčovství byla rozšířena o živého dárce, pokud u něj dosahuje počet CD4+ T lymfocytů $\geq 500/\mu\text{l}$ po dobu 6 měsíců, má nedetekovatelnou RNA HIV-1 (to znamená virovou supresi) v periferní krvi a nemá aktivní oportunní infekci (14, 17).

Při srovnání úspěšnosti transplantace od dárce neinfikovaného a infikovaného HIV příjemci s infekcí HIV nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly v mortalitě, viabilitě štěpu, glomerulární filtraci, superinfekci dalším kmenem HIV nebo virémii HIV příjemce (13).

Primárním imperativem by mělo být dárčovství zdravých orgánů. Vysoce supresivní efekt kombinace několika antiretrovirotik v rámci ART však posouvá možnosti SOT na zcela novou úroveň, která umožňuje zvažovat velmi široký kontext dané situace a okolností. Průkopníkem dalších možností je opět JAR, která má nejvyšší prevalenci HIV na světě (asi 12,6 %), 7 milionů infikovaných HIV a nejrozsáhlejší léčebný program s 3,4 miliony PLWH léčených ART (21, 22).

Obecně je nedostatek vhodných dárců, což je zvláště kritické u dětí, kdy je třeba dětského dárce a mnoho dětí zemře ještě před transplantací. Kromě toho se díky efektivní ART rodí neinfikované děti infikovaným matkám. Pokud by tyto děti potřebovaly transplantaci, mají největší šanci na získání orgánu od příbuzného žijícího dárce. V roce 2017 byla v Johannesburgu poprvé provedena transplantace jater od žijícího dárce s virovou supresí při ART HIV-negativnímu příjemci. S cílem záchrany

života dítěte s biliární atrezií, které nebylo infikováno HIV, byla dárce matka s HIV, u které bylo dlouhodobě díky ART dosaženo virové suprese. Před transplantací byla u dítěte zahájena ART a další velmi příznivý posttransplantační průběh naznačoval, že při včasné supresivní ART nemusí zřejmě dojít k přenosu infekce (21).

V současné době nelze určit, kdy a za jakých okolností dojde k přenosu infekce z dárce na příjemce, jelikož podmínkou u dárce je virová suprese v důsledku ART a supresivní ART dostává i příjemce. Teoretické riziko možnosti přenosu infekce je však značné. Při rozhodování o takové variantě transplantace musí být extrémně pečlivě zváženo mnoho okolností a riziko fatálního konce při dalším čekání na vhodný orgán od HIV-negativního dárce musí vysoce převyšovat riziko přenosu infekce HIV (22). Latentní rezervoáry HIV jsou hlavní překážkou eliminace viru a jejich rozsah, viabilita a biologické vlastnosti zatím nelze dostupnými metodami v klinické praxi detekovat a charakterizovat (23). Mohou generovat velmi nízké hladiny kopií RNA HIV-1 a být zdrojem intenzivní replikace a virémie při přerušení nebo oslabení supresivního tlaku ART (2).

V rámci výzkumného programu v JAR je řešena řada závažných etických otázek, které takový přístup odkrývá. Přes veškeré kontroverze,

etická dilemata a existenci latentních rezervoárů HIV je tento případ pokládán za bod překonání dalších bariér, které budou časem posunuty díky vývoji diagnostiky a léčby farmakologické i chirurgické (21).

Závěr

Replikace HIV a jeho buněčná latence je patofyziologicky velmi komplexní proces, který otvírá možnosti pro nejmodernější technologie vývoje nových léčiv a terapeutických postupů. Ideálním cílem je dosažení eliminace aktivních i latentních virionů z lidského organismu. Po téměř čtyřiceti letech intenzivního výzkumu vše nasvědčuje tomu, že bude třeba kombinace více intervenčních metod a strategií, respektujících mnohočetná specifika, která představuje dynamika latentních rezervoárů HIV. Na úrovni základního i aplikovaného výzkumu se tomuto tématu věnují desítky a stovky různých výzkumných programů, neboť jeho exaktní objasnění je v současné době prioritou výzkumu infekce HIV s cílem dosažení možnosti eradikační léčby infekce HIV.

*Projekt Národního institutu virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.
Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).*

LITERATURA

- Dominick L, Midgley N, Swart LM, et al. HIV-related cardiovascular diseases: the search for a unifying hypothesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318: H731-H746.
- Perkins MV, Joseph SB, Dittmer DP, et al. Cardiovascular disease and thrombosis in HIV infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43:175-191.
- Srinivasa S, Thomas TS, Feldpausch MN, et al. Coronary vasculature and myocardial structure in HIV: physiologic insights from the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(12):3398-3412.
- Teer E, Dominick L, Mukonowenzou NC, et al. HIV-related myocardial fibrosis: inflammatory hypothesis and crucial role of immune cells dysregulation. *Cells.* 2022;11:2825. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells11182825>.
- McCutcheon K, Manga P. Human immunodeficiency virus and cardiovascular disease: revisiting the inflammation-thrombosis axis. *Thromb Haemost.* 2022;122:476-479.
- Lee D. HIV: how to manage dyslipidaemia in HIV. *Drugs Context.* 2022;11:2021-8-7. Available from: <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-7>.
- Van Welzen BJ, Oomen PG, Hoepelman AI. Dual antiretroviral therapy – all quiet beneath the surface? *Front Immunol.* 2021;12:637910. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7906996/>.
- Navarrete-Muñoz MA, Restrepo C, Benito JM, et al. Elite controllers: a heterogeneous group of HIV-infected patients. *Virulence.* 2020;11(1):889-897.
- Ait-Ammar A, Kula A, Darcis G, et al. Current status of latency reversing agents facing the heterogeneity of HIV-1 cellular and tissue reservoirs. *Front Microbiol.* 2020;10:3060. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6993040/>.
- Lushniak SA, Durand CM. Donors with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus for solid organ transplantation: what's new. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(4):321-329.
- Ademowo OS, Dias HK, Burton DG, et al. Lipid (per) oxidation in mitochondria: an emerging target in the ageing process? *Biogerontology.* 2017;18(6):859-879.
- Steven S, Frenis K, Oelze M, et al. Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019(7092151):26. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/7092151>.
- Montero N, Moreso F, Cruzado JM. HIV-positive deceased donor-to-HIV-positive recipient kidney transplantation: The HOPE must go on. *Am J Transplant.* 2021;21(5):1683-1684.
- Werbel WA, Durand CM. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients: history, progress, and frontiers. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16(3):191-203.
- Durand CM, Zhang W, Brown DM, et al. A prospective multicenter pilot study of HIV-positive deceased donor to HIV-positive recipient kidney transplantation: HOPE in action. *Am J Transplant.* 2021;21(5):1754-1764.
- Kolber, Michael A. HIV solid organ transplantation looking beyond HOPE. *AIDS.* 2018;32(13):1733-1736.
- Botha J, Fabian J, Etheredge H, et al. HIV and solid organ transplantation: where are we now. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16(5):404-413.
- Durand CM, Florman S, Motter JD, et al. HOPE in action: a prospective multicenter pilot study of liver transplantation from donors with HIV to recipients with HIV. *Am J Transplant.* 2022;22(3):853-864.
- Lushniak S, Durand CM. Donors with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus for solid organ transplantation: what's new. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(4):321-329.
- Klitenic SB, Levan ML, Van Pilsom Rasmussen SE, et al. Science over stigma: lessons and future direction of HIV-to-HIV transplantation. *Curr Transpl Rep.* 2021;8:314-323.
- Botha J, Conradie F, Etheredge H, et al. Living donor liver transplant from an HIV-positive mother to her HIV-negative child opening up new therapeutic options. *AIDS.* 2028;32(16):F13-F19.
- Nel JS, Conradie F, Botha J, et al. Southern African HIV Clinicians Society guidelines for solid organ transplantation in human immunodeficiency virus: An evidence-based framework for human immunodeficiency virus-positive donors and recipients. *South Afr J HIV Med.* 2020;21(1):1133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33240537/>.
- Benner SE, Eby Y, Zhu X, et al. The effect of induction immunosuppression for kidney transplant on the latent HIV reservoir. *JCI Insight.* 2022;7(21):e162968. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9675561/>.