

## HCV Pozitif Kadavra ile HCV Negatif Alıcıya Karaciğer Naklinin Yapılabilirliği

Dr. Nilay Danış, Dr. Ahmet Gürakar  
Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı,  
Karaciğer Nakil Ünitesi, Baltimore, Maryland, ABD

### Giriş

Karaciğer nakli halen son dönem karaciğer hastalığının (SDKH) tek tedavi edici yöntemidir. Ancak, organa ihtiyaç artmakla beraber eldeki organ sayısı aynı düzeyde artmamaktadır. Hepatit C (HCV) Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) halen SDKH'nin en sık nedenlerinden biridir (1). Kullanıma giren direk etkili antiviral ilaçlar (DEAI) sayesinde HCV aynı zamanda tedavi edilebilen hastalıklardan biri haline gelmiştir. Bu ilaçlar nakil öncesi veya nakil sonrası kullanılabilir. Bu ilaçların kullanımı sonrası kalıcı viral yanıtın yüksek olması, HCV'li organların kullanımı konusunda cesaretlendirici olmuştur.

ABD'de son raporlar ilaç ve uyuşturucu bağımlılığının giderek arttığı yönündedir. HCV'nin ilaç ve uyuşturucu bağımlıları arasında genel popülasyona oranla daha yüksek oranda görülmesi ve damardan yüksek doz ilaç veya uyuşturucu kullanımı sonrası ölen yetişkinlerin görece genç yaşta olması ile kronik hastalıkların bu popülasyonda daha az oranda görülmesi nedeniyle HCV'li organların HCV'si olmayan alıcılara verilmesi gündeme gelmektedir. Burada altta yatan düşünce ihtiyaç doğrultusunda artmayan verici havuzunu genişletmek, organ bekleme listesinde yer alan hastaların bekleme sürelerini ve ölüm oranlarını azaltmaktır. Ancak bu durumda temel kaygı, akut hepatit, fibrozis kolestatik hepatit, greft kaybı gibi ölümcül olabilecek nakil sonrası komplikasyonlardır. Bu nedenle, nakil sonrası DEAI'nin kullanım ihtiyacı da aşikardır.

HCV pozitif bir vericiden HCV negatif bir alıcıya organ nakli sonrası, HCV'nin bulaşı uzun zamandır bilinen bir gerçektir. HCV'nin alıcıda nüksü, %44 alıcıda, 5 yıl içinde hızlanmış bir fibroze ve siroza neden olmaktadır (2). Bu noktada vericinin HCV viral yükü oldukça önem kazanmaktadır. HCV viral yükünü tanımlayan HCV-RNA, serolojik test pozitifleşmeden, maruziyetten sonra 3-5 gün içinde pozitifleşebilmektedir. Bu da HCV viremik vericiler ile viremik olmayan vericilerin ayrılabilmesini sağlamaktadır.

### Vericinin HCV durumu için kullanılan tanımlar

**Anti-HCV pozitif HCV-RNA negatif verici:** Böyle bir verici HCV klirensini spontan olarak sağlamış ya da tedavi sonrası kalıcı yanıt oluşturmuş vericiyi tanımlamaktadır. Spontan klirens HCV ile enfekte hastaların %14 ila 26'sında görülmektedir (3,4). Bu grupta, HCV bulaştırma riski sıfır değildir ama çok düşük olasılıktır.

**Anti-HCV pozitif HCV-RNA pozitif verici:** Bu vericilerde aktif viremi vardır ve HCV bulaştırma riski yüksektir.

**Anti-HCV negatif HCV-RNA pozitif verici:** Bu vericilerde akut bir enfeksiyon vardır (2 ay içinde) ve HCV bulaştırma riskleri yüksektir. Anti-HCV'nin negatif olması HCV virüs enfeksiyonunu özellikle yüksek riskli vericilerde dışlamaz. Yüksek riskli vericilerde Anti-HCV negatif iken pencere döneminde HCV-RNA pozitif olabilir.

**Anti-HCV negatif HCV-RNA negatif verici:** Bu vericilerde, eklips periyotta beklenmeyen bir bulaştırıcılık görülebilir. Eklips periyod henüz virüsün saptanamadığı maruziyetin ilk haftasıdır. Damar içi ilaç kullanıcıları olan tariflenen yüksek riskli vericilerle, erken eklips fazda karşılaşılma olasılığı ABD'nde 10000 de 32,4'tür (5).

### Yüksek riskli vericiler ve bu vericilerdeki HCV enfeksiyonu:

ABD'nde geçmiş yıllarda son yıllarda yüksek doz ilaç kullanımına bağlı ölümlerde ciddi bir artış gözlenmektedir. Yayımlanan bir derlemede yüksek dozda ilaç kullanımına bağlı ölümlerde 2014 yılında 2003 yılına göre %350'lik bir artış gözlenmiştir (2003 yılında 138 ölüm, 2014 yılında 625 ölüm). Yüksek dozlu ilaç kullanımı nedeniyle ölen bu vericiler (ortanca yaş 31), kardiyovasküler (ortanca yaş 47) veya inme (ortanca yaş 52) nedeniyle ölen vericiler ile kıyaslandığında belirgin olarak daha gençtirler (6). Organ bağışlanma yüzdesi, yüksek doz ilaç kullanımı nedeniyle ölen bu grupta daha yüksektir. Ayrıca bu vericilerin organları, genç yaş ve eşlik eden hastalık olmaması nedeniyle yüksek kalitede organlardır. Ancak

bu organların kullanımı diğer nedenler nedeniyle ölen vericilerin organların kullanımına göre daha az orandadır. Bunun da en büyük sebebi bu vericilerin hastalık bulaştırıcılığı açısından yüksek riskli olma korkusudur. Burada yüksek riskli verici tanımı, hastalık bulaştırıcılığı açısından yüksek riskli olma durumudur. Bu tanım organ kalitesi ya da organ sağ kalımını yansıtmamaktadır.

Yüksek riskli vericilerde aynı enjektörü kullanma sık görülen bir durumdur ve 100 insan yılında %16,9 oranında HCV bulaştırıcılığı riski taşımaktadır (5). Aynı enjektör kullanımına bağlı akut HCV, 2011 ve 2015 yılları arasında üç kat artmıştır (7). Opioid ve damardan ilaç kullanım artışı, vericilerin demografik özelliklerini de değiştirmiştir. Yüksek doz ilaç kullanımına bağlı ölümlere paralel olarak, HCV pozitif yüksek riskli vericiler artmıştır.

DEAİ'lerin kullanıma girmesi HCV tedavisi anlamında son yıllarda en büyük değişiklik olmuştur. Nakil sonrası bu ilaçlar ile kalıcı viral yanıt %95-98 oranında görülmektedir (8). DEAİ'nin kullanıma girmesi ve yüksek tedavi başarısı son dönemde HCV pozitif vericilerden organ kullanımında artışı sağlamaktadır.

### Anti-HCV pozitif vericilerden karaciğer nakli:

Anti-HCV pozitif vericiden, anti-HCV pozitif alıcıya nakil standart yaklaşım olarak uygulanmaktaydı. Greft sağ kalımı açısından anti-HCV pozitif vericiden alınan organ ile anti-HCV negatif vericiden alınan organ arasında da bir fark bulunmadığı bilinmekteydi. DEAİ'lerin kullanıma girmesi ile beraber, anti-HCV pozitif vericiden organ alan anti-HCV pozitif alıcı sayısında da %6,9'dan %16,9'a bir artış gözlenmiştir (9).

Anti-HCV pozitif vericilerin, ABD'nde ve Avrupa'da tüm potansiyel kadaverik vericilerin %4,3'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (10,11). United Network for Organ Sharing (UNOS) dataya göre, ABD'nde Anti-HCV pozitif + HCV RNA negatif vericiler organ verici havuzunun %1,8'ini; Anti-HCV pozitif + HCV RNA pozitif vericiler verici havuzunun %4,2'sini oluşturmaktadır (12). Eğer anti-HCV pozitif vericiler verici havuzuna eklenirse, bekleme listesi ölüm oranını azaltabilir.

HCV RNA negatif, Anti-HCV pozitif vericiler teorik olarak Anti-HCV negatif alıcılara hastalık bulaştırma riskine sahiptir (13). *Suryaprasad ve ark.* HCV RNA negatif anti-HCV pozitif vericilerden organ alan 6 anti-HCV negatif alıcıda HCV bulaşı olduğunu bildirmişlerdir (14). Yine *Bari ve ark.* anti-HCV pozitif HCV RNA negatif vericilerden, anti-HCV negatif alıcılara HCV bulaşının %16 oranında olduğunu bildirmişlerdir (15). Bütün

vericiler erkek ve yüksek doz damardan ilaç kullanımı nedeniyle yüksek riskli vericiler olarak tanımlanmış.

DEAİ'nin kullanıma girmesi ile beraber bir sonraki soru "**Anti-HCV negatif alıcılara viremik HCV pozitif vericilerden alınan karaciğeri güvenle nakledebilir miyiz?**" olmaktadır. Böyle bir durumda çekinceler HCV komplikasyonları, greftin fonksiyon görmemesi, HCV enfeksiyon bulaşdır. Bekleme listesindeki ölüm oranları, DEAİ'nin tedavi başarısı göz önüne alındığında anti-HCV pozitif vericiden anti-HCV negatif alıcıya nakil konsensüslerinde tartışılır duruma gelmiştir (16).

HCV viremik vericiden anti-HCV pozitif alıcıya nakil planlarken, cevaplanması gereken sorular: hangi alıcılara ve hangi klinik senaryolarda nakil yapılacaktır. Hepatoselüler kanser vakaları, bekleme listesinde uzun süre bekleme imkânı olmayan ileri evre yetmezlik hastaları ve düşük MELD olmasına rağmen karaciğer dışı ciddi komplikasyonları olan hastalarda böyle bir nakil düşünülebilir.

Literatürde HCV viremik vericilerden aviremik alıcılara nakil yapılmış bazı vaka bildirimleri bulunmaktadır. *O'Dell ve ark.* Mart 2016 ile Nisan 2017 arasında anti-HCV pozitif 5 vericiden anti-HCV negatif alıcılara yaptıkları deneyimi sunmuşlardır. Bu 5 alıcının 3'ünde organlar HCV RNA negatif vericilerden alınmış ve alıcılarda HCV rekürrensi görülmemiştir. Ancak 2 hasta -da HCV enfeksiyonu görülmüştür. HCV enfeksiyonu görülen bu 2 alıcıya verilen organlar HCV RNA pozitif alıcılardan alınmıştır. HCV enfeksiyonu görülen bu 2 alıcıda genotip 1a olarak saptanmış, nakil sonrası ilk 30 günde başlanarak 12 hafta süreyle alıcılara sofosbuvir/ledipasvir ile tedavi edilmiş, hızlıca virolojik yanıt alınmış, immünsüpresif ilaçlarda bir düzenleme veya değişikliğe gerek duyulmamıştır (17).

*Saberi ve ark.* 57 yaşında HCV RNA pozitif bir vericiden karaciğer nakli yapılan 57 yaşında hepatopulmoner sendromlu bir vakayı yayınlamışlar. Ledipasvir/sofosbuvir naklinin 25. gününde başlanmış, kalıcı viral yanıt elde edilmiş, nakil sonrası 2. yılda da devam eden takiplerinde greft fonksiyonlarının stabil olduğu bildirilmiş (18). Bu vaka düşük MELD skoruna sahip ancak ciddi karaciğer dışı komplikasyonları olan hastalarda anti-HCV viremik vericilerden naklin önemine örnek olarak verilebilir.

Nakil sonrası DEAİ ile tedavi şekli ve süresi alıcının nakil sonrası bakılan genotipine göre değişmektedir. Başlama zamanı ile ilgili optimal bir yaklaşım yoktur. Erken dönemde başlanan pangenotipik tedavi nakil sonrası akut hepatit gibi HCV ilişkili komplikasyonları azaltmak açısından faydalı olabilir. Genelde DEAİ nakil sonrası ilk 1 ay içinde başlanmaktadır.

Fibrozan kolestatik hepatite (FKH) bağlı greft kaybı, nakil sonrası rekürren HCV enfeksiyonunun en ciddi komplikasyonudur ve nakil sonrası dönemde %10 alıcıda görülebilmektedir (1). *Leroy ve ark.* DEAİ ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş 23 hastalık FKH serisi sunmuşlardır (19). Tedavi edilen bu 23 hastanın 22'sinde (%96) 12. Haftada kalıcı viral yanıt elde edilmiştir. Ancak hızlı virolojik cevap beklenenden yavaş gelişmiştir.

Diğer bir önemli husus da vericinin karaciğerinde biyopsi ile saptanmış fibrozis skorudur (20). Fibrozis skoru düşük ise ( $\leq 2$ ) greft sağ kalımı daha uzundur. Bu

durumda HCV pozitif greftlerde fibrozis skoru 2 ise kabul edilebilir midir yoksa fibrozis olmayan greftler mi kabul edilmelidir henüz netleşmemiştir (20).

Ayrıca DEAİ ile immunsupresif ilaçların etkileşimi de başka bir husustur. Sofosbuvir, ledipasvir ve daklatasvir, takrolimus ve siklosporin ile beraber güvenle kullanılabilir (1). Ancak simeprevir takrolimus ve siklosporin kan düzeylerini yükseltebilir. Eğer hasta glecaprevir/pibrentasvir kullanıyorsa takrolimus dozu azaltılmalıdır; kullanılan siklosporin dozu da  $>100$  mg ise kullanımı önerilmemektedir (21-23). Ancak çoğu ilaç nakil hastalarında güvenle kullanılabilir (1)

## KAYNAKLAR

1. Çiftçibaş Örmeci A, Yıldız Ç, Saberi B, Gürakar M, Şimşek C, Gürakar A. Usage of HCV viremic organs in liver transplantation to anti-HCV negative recipients: The current status and review of literature. *Turk J Gastroenterol.* 2019 Sep;30(9):771-775. doi: 10.5152/tjg.2019.18656.
2. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002; 36: 202-10
3. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL, Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29: 908-14
4. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006; 13: 34-41
5. Kucirka LM, Sarathy H, Govindan P, et al. Risk of window period hepatitis-C infection in high infectious risk donors: systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2011; 11: 1188-200
6. Goldberg DS, Blumberg E, McCauley M, Abt P, Levine M. Improving Organ Utilization to Help Overcome the Tragedies of the Opioid Epidemic. *Am J Transplant* 2016; 16: 2836-41
7. Gonzalez SA, Trotter JF. The rise of the opioid epidemic and hepatitis C-positive organs: A new era in liver transplantation. *Hepatology* 2018; 67: 1600-8
8. Ciesek S, Proske V, Otto B, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/ ledipasvir for the treatment of patients with hepatitis C virus re-infection after liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016; 18: 32632.
9. Bowring MG, Kucirka LM, Massie AB, et al. Changes in Utilization and Discard of Hepatitis C-Infected Donor Livers in the Recent Era. *Am J Transplant* 2017; 17: 519-27
10. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-99
11. Candinas D, Joller-Jemelka HI, Schlumpf R, et al. Hepatitis C RNA prevalence in a Western European organ donor pool and virus transmission by organ transplantation. *J Med Microbiol* 1994; 41: 220-3
12. Kling CE, Perkins JD, Landis CS, Limaye AP, Sibulesky L. Utilization of Organs From Donors According to Hepatitis C Antibody and Nucleic Acid Testing Status: Time for Change. *Am J Transplant* 2017; 17: 2863-8.
13. Gürakar A, Faggioli S, Faruki H, et al. Utility of hepatitis C virus RNA determinations in hepatic tissue as an end point for interferon treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22: 1109-12.
14. Suryaprasad A, Basavaraju SV, Hocevar SN, et al. Transmission of Hepatitis C Virus From Organ Donors Despite Nucleic Acid Test Screening. *Am J Transplant* 2015; 15: 1827-35.
15. Bari K, Luckett K, Kaiser T, et al., Hepatitis C transmission from seropositive, nonviremic donors to non-hepatitis C liver transplant recipients. *Hepatology* 2018; 67: 1673-82.
16. Levitsky JR, Formica R, Bloom M, et al. The American Society of Transplantation Consensus Conference on the use of hepatitis C viremic donors in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17: 2790-802.
17. O'Dell H, Awad JA, Perri R, et al. Retrospective review of liver transplantation of UNOS-defined hepatitis C positive donors into hepatitis C naive recipients. *Hepatology.* 2017.
18. Saberi B, Hamilton JP, Durand CM, et al. Utilization of hepatitis C virus RNA-positive donor liver for transplant to hepatitis C virus RNA-negative recipient. *Liver Transpl* 2018; 24: 140-3
19. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients with Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:19932001.e1-2.
20. Selzner N, Berenguer M. Should Organs from Hepatitis C Positive Donors be used in Hepatitis C Negative Recipients for Liver Transplantation? *Liver Transplant* 2018; 24: 831-40.
21. Chung RT, Davis GL, Jensen DM, et al. Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 932-54.
22. Anand AC. Potential Liver Transplant Recipients with Hepatitis C: Should They Be Treated Before or After Transplantation? *J Clin Exp Hepatol* 2017; 7: 42-54
23. Garrison KL, German P, Mogalian E, Mathias A. The drug-drug interaction potential of antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Drug Metab Dispos* 2018; 46: 1212-25.