

Gäller för: Transplantationscentrum

Giltig från: 2025-10-01

Innehållsansvar: Jesper Magnusson, (jesma10), Universitetssjukhusöverläkare

Giltig till: 2027-09-03

Granskad av: Jesper Magnusson, (jesma10), Universitetssjukhusöverläkare

Godkänd av: Niclas Kvarnström, (nickv1), Verksamhetschef

Thoraxtransplantation med HCV-positiv donator

Bakgrund

Trots att vi i Sverige har en förhållandevis låg dödlighet på väntelista för thoraxtransplantation, kan vissa patienter ha en mycket lång väntetid och några patienter avlider varje år i väntan på ett nytt organ. Att acceptera organ från en donator smittad med hepatit C virus (HCV) innebär en ökad pool av donators organ och därmed att väntetiden till transplantation kan kortas.

Historiskt har man inte accepterat donatorer med hög risk för överföring av HCV på grund av risk för smitta med en kronisk infektion som tidigare har varit mycket svårbehandlad. Direktverkande antivirala läkemedel (DAA) innebär en hepatit C infektion nu i så gott som samtliga fall kan botas utan några påtagliga biverkningar. Detta möjliggör att man kan använda organ från HCV-infekterade donatorer för transplantation. Det råder internationell konsensus om att organ från dessa donatorer idag kan och bör användas för transplantation, men att mottagaren ska ha fått information om och accepterat detta förfarande. Således kan dessa organ nu användas även i Sverige

Scandiatransplant riktlinjer för förebyggande av överföring av infektionssjukdomar från givare till donator förespråkar användning av anti-HCV positiva donatorer utan att särskilja donatorer med eller utan HCV viremi (1).

Donatorer med risk för överföring av HCV (2)

- donatorer med riskbeteende, ffa. intravenöst missbruk
- anti- HCV positiva donatorer samt HCV RNA-positiva donatorer
- Evidens för Behandling vid HCV-positiva donatorer.

I en studie på lung- och hjärttransplantation utvärderades profylaktisk behandling med sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) i 4 veckor. Behandlingen sattes in direkt efter transplantation och alla 35 patienter med tillräcklig lång uppföljning uppnådde ett biebhållet svar på behandling i 12 veckor (SVR12) och SVR24 (3). Denna studie föranledde tillskapandet av ett internationellt konsensus avseende HCV-positiva donatorer vid thoraxtransplantation. Konsensus (4). Det finns två huvudsakliga behandlingsstrategier. Den ena är Pre-emptiv behandling, där recipienterna får behandling först vid detekterade

virusartiklar under postoperativt monitoring. Den andra är profylaktisk behandling där alla patienter med HCV-positiva donatorer får behandling postoperativt. Pre-emptiv strategi ger risk för viremi (5), som förvisso är behandlingsbar då viremiska patienter uppnådde SVR12 efter 12 veckors behandling med Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) men denna initierades i snitt 3 veckor efter transplantation. Två visade sedan resistensmutationer men bägge läkte ut efter 24 veckors behandling med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi®) plus ribavirin. Hos hjärtransplanterade patienter undersöktes behandling med grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) i 12 veckor hos 10 recipienter som erhöll organ från HCV-positiva donatorer med genotyp 1 (6). Behandling initierades några dagar efter transplantation. En patient dog i multiorgansvikt efter en akut rejektion, de övriga uppnådde SVR12. En metaanalys av 13 studier med en kvantitativ population av 195 thoraxrecipienter, uppvisade en svag trend utan signifikans mot bättre överlevnad vid profylaktisk behandling. 132 av de inkluderade patienterna hade möjlighet att uppnå SVR12 och samtliga gjorde detta. Den totala ettårsöverlevnaden var 93% vilket är i linje med vad som förväntas i av thoraxtransplanterade (7). Användande av HCV-positiva organ har inte visat förhöjd risk för akut avstötning (8). Det finns långtidsdata för hjärtransplanterade som visar att det ej föreligger förhöjd risk för immunologiska komplikationer (9). Liknande data finns för lungtransplanterade men begänsad till ett års tid (10)..

Bedömninga av donator

Alla donatorer screenas rutinmässigt för antikroppar mot hepatit C (**anti-HCV**). Donatorer med påvisade HCV antikroppar (anti-HCV pos) kan ha en utläkt eller ha en pågående smittsam hepatit C. Smittsamheten kan bara avgöras genom en PCR-viruskvantifiering av **HCV-RNA**. Båda metoder har en s.k. window period där infektion med HCV inte kan påvisas. Den är ca. 2 månader vid testning på anti-HCV och ca. 1 vecka vid PCR testning på HCV-RNA (11) Överföring av infektion från anti-HCV positiva, HCV-RNA negativa donatorer är extremt ovanligt men har dokumenterats hos leverrecipienter, möjligtvis pga. akut infektion hos donatorer med riskbeteende (12). Däremot verkar överföring hos thoraxpatienter ej bevisats (13, 14). Överföring av hepatit C infektion från HCV-RNA positiva donatorer sker däremot i 100% av fallen.

Användbarhet av thoraxorgan för transplantation är, förutom HCV status, beroende av ev. riskbeteende hos donatorn, ffa i.v. missbruk. Hänsyn måste då också tas till risken att överföra andra infektioner, såsom hepatit B och HIV. Vid aktivt pågående i.v. missbruk finns alltid en liten risk att en nyligen inträffad smitta inte fångas vid provtagning av donatorn. Donatorer med riskbeteende ska användas ytterst restriktivt och risken för att överföra smitta får alltid vägas mot mottagarens risk att avlida på väntelistan

Akutella Recipienter

Även om det i princip är möjligt att ge ett HCV-positivt thoraxorgan till alla patienter som är aktuella för transplantation, bör det begränsas till de patienter som löper en hög risk för att dö på väntelistan. Antingen på grund av avancerad sjukdom vid listning, snabb sjukdomsprogress, hög immuniseringsgrad eller patienter som förväntas bli svårmatchade avseende kroppstorlek och blodgupp. För hjärtransplantationskandidater kan även patienter som ej är lämpliga för mekanisk assist aktualiseras.

Information till mottagare

Bedömning om patient kan vara akutell för HCV-positiv donator skall göras på board men kan även göras av på prioriteringsmöten. Recipienter som bedöms kunna vara aktuell för transplantation från en HCV-positiv donator ska informeras om denna möjlighet redan vid listning. Detta bör ske både muntligt och skriftligt. Följande information ges av thoraxkoordinatorer.

- Hepatit C virus kan överföras vid transplantation, beroende på förekomst av virus eller inte. Den informationen finns inte alltid tillgänglig vid transplantationstillfället.
- Vid HCV smitta behöver behandling ges för att förhindra en kronisk infektion
- Risk för att inte kunna eradikera HCV beräknas ligga på mindre än 1/1000
- Utan eradikering finns risk för kronisk leversjukdom och extrahepatiska komplikationer
- Låg risk för överföring av HCV till partner om rekommenderade skyddsåtgärder följs.
- Möjlighet till kortare väntetid och ev. lägre risk för död på väntelista

Organdonation

Följande prover tas så snart som möjligt på donatorer som är anti-HCV positiva eller har ett pågående riskbeteende för HCV:

1. **Viruskvantifiering av HCV-RNA.** Test körs på SU vardagar 2g/v och ej akut, vid behov av akutsvar skall virologbakjour/SU kontaktas.
2. **HCV genotyp** (svarstid 3 veckor).

Handläggning efter transplantation

Handläggning är beroende av om **donatorn** är HCV-RNA positiv eller inte.

- Vid **negativ eller okänd HCV-RNA** följs recipienten med prover för HCV-RNA postoperativt dag 3, 7, 14, 28 och 56 och 84. Behandling sätts in ifall att recipienten utvecklar HCV infektion.
- Vid **positiv HCV-RNA** hos donatorn ska antiviral behandling påbörjas så snart som möjligt, helst skall första dosen ges redan preoperativt.

Behandling ges profylaktiskt i enlighet med ISHLT guidelines i första hand Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) och i andra hand Glekapervevir/Pibrentasvir (Maviret®). Val av preparat sker baserat på njurfunktion.

- Vid GFR \geq 30ml/min ges i första hand Epclusa® 400/100mg x1 tillsammans med föda. Vid PPI profylax ska den ges med max 20mg omeprazol och 4 timmar efter Epclusa. Behandlingslängd är 4 veckor. Ingen dosjustering av immunsuppression behövs.
- Vid GFR < 30ml/min ges i första hand Maviret® 100/40mg 3 stycken x1 med föda. I regel krävs ingen hänsyn till PPI profylax. Däremot ska Maviret inte användas tillsammans med Ciclosporin. Takrolimus och Maviret interagerar också med resulterande förhöjd systemkoncentration av takrolimus, tät monitorering rekommenderas.. Behandlingstid är 8 veckor. Observera att Maviret inte alltid finns tillgänglig på apotek och rekvisition via avdelning kan vara aktuellt.

Alla patienter som smittas med HCV vid transplantation ska anmälas enligt smittskyddslagen (sminet.se). Patienten ska erhålla smittskyddsinformation både skriftligt och muntligt (SMI Hepatit C-patientinformation). Patienter bör registreras i kvalitetsregister InfCare Hepatit. Uppföljning sker enligt nedanstående checklista. Utöver hepatit C kontroller bör HIV serologi/antigen och HBV-DNA kontrolleras 1 månad efter transplantation.

Checklista: Uppföljning av recipient

TIDPUNKT	AKTUELL PROVTAGNING
Postoperativ dag 3	HCV-RNA kvantifiering, HCV-genotyp (om inte tagen på donator) Vid negativ eller okänd HCV-RNA hos donatorn tas prov på HCV-RNA också dag 7, 14, 28 och 56 och 84
1 månad post-transplantation	HIV serologi/antigen HBV-DNA
Behandlingsstart DAA	Hb, LPK, TPK, elstatus, krea, leverstatus Koncentration Tac/Cya/Eve/Sir HCV RNA kvantifiering
Behandling DAA - vecka 4 - var 4:e vecka till behandlingslut	Hb, LPK, TPK, elstatus, krea, leverstatus Koncentration Tac/Cya/Eve/Sir HCV RNA kvantifiering
Follow-up (efter behandling) - vecka 4 - vecka 12 - vecka 24	Hb, LPK, TPK, elstatus, krea, leverstatus Koncentration Tac/Cya/Eve/Sir HCV RNA kvantifiering

Läkemedelsinteraktioner av särskild vikt

	Maviret®.	Epclusa®
Takrolimus	Ökad exponering för takrolimus Monitorering ffa vid in- och utsättning	Ingen
Ciclosporin	Ökad exponering för antivirala Rekommenderas inte vid Ciclosporindos > 100mg/dygn	Ingen
MMF, mTOR, Prednisolon	Ingen	Ingen

PPI	Minskad exponering för antivirala Maxdos omeprazol 20mgx1	Minskad exponering för antivirala Undvik protonpumpshämmare Om PPI behandling nödvändigt: Maxdos omeprazol 20mgx1 Epclusa tas med föda och 4 timmar före PPI intag
Statiner	Ökad exponering för statiner Simvastatin/Atorvastatin kontraindicerad Max Pravastatin 20mg eller /Rosuvastatin 10mg	Ev. ökad exponering för statiner Välj i första hand Atorvastatin Rosuvastatin kontraindicerat
Dabigatran	Ökad exponering för dabigatran Kontraindicerat	Ökad exponering för dabigatran Välj annat NOAK
Azolpreparat	Teroretisk interaktion	Ingen
Amiodarone	Risk för allvarlig Bradykardi	Risk för allvarligt Bradykardi
Digoxin	Höjer koncentration av digoxin kraftigt. Doserducera 50%	Höjer koncentrationen, monitorera tätt.

Referenser

1. Scandiatransplant - Committee for Prevention of Transmission of Infectious Diseases. Guidelines for Prevention of Transmission of Infectious Diseases from Organ Donors to Recipients 2020 [Available from: http://www.scandiatransplant.org/members/prevention-of-transmission-of-infectious-diseases/InfectionGroup_Guidelines_with26.March2020_addendum.pdf.
2. European Association for the Study of the L. EASL recommendations on treatment of hepatitis C - Final update of the series. J Hepatol. 2020.
3. Woolley AE, Singh SK, Goldberg HJ, Mallidi HR, Givertz MM, Mehra MR, et al. Heart and Lung Transplants from HCV-Infected Donors to Uninfected Recipients. N Engl J Med. 2019;380(17):1606-17.
4. Aslam S, Grossi P, Schlendorf KH, Holm AM, Woolley AE, Blumberg E, et al. Utilization of hepatitis C virus-infected organ donors in cardiothoracic transplantation: An ISHLT expert consensus statement. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):418-32.
5. Cypel M, Feld JJ, Galasso M, Pinto Ribeiro RV, Marks N, Kuczynski M, et al. Prevention of viral transmission during lung transplantation with hepatitis C-viraemic donors: an open-label, single-centre, pilot trial. The Lancet Respiratory medicine. 2020;8(2):192-201.
6. McLean RC, Reese PP, Acker M, Atluri P, Bermudez C, Goldberg LR, et al. Transplanting hepatitis C virus-infected hearts into uninfected recipients: A single-arm trial. Am J Transplant. 2019;19(9):2533-42.

7. Villegas-Galaviz J, Anderson E, Guglin M. Clinical outcomes of heart transplantation using hepatitis c-viremic donors: A systematic review with meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(4):538-49.
8. Ganapathi AM, Whitson BA, Heh V, Keller BC, Smith SA, Mokadam NA, et al. Donor and Recipient Hepatitis C Status Does Not Affect Rejection in Thoracic Transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2022.
9. Stachel MW, Alimi M, Narula N, Flattery EE, Xia Y, Ramachandran A, et al. Long-term follow-up of acute and chronic rejection in heart transplant recipients from hepatitis C viremic (NAT+) donors. *Am J Transplant*. 2022.
10. Lewis TC, Lesko M, Rudym D, Lonze BE, Mangiola M, Natalini JG, et al. One-year immunologic outcomes of lung transplantation utilizing hepatitis C-viremic donors. *Clin Transplant*. 2022;36(8):e14749.
11. Singer AL, Kucirka LM, Namuyinga R, Hanrahan C, Subramanian AK, Segev DL. The high-risk donor: viral infections in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(4):400-4.
12. Bari K, Lockett K, Kaiser T, Diwan T, Cuffy M, Schoech MR, et al. Hepatitis C transmission from seropositive, nonviremic donors to non-hepatitis C liver transplant recipients. *Hepatology*. 2018;67(5):1673-82.
13. Watson J, Mulvihill MS, Cox ML, Rich L, Wolfe CR, Gray A, et al. Early experience with the use of hepatitis C antibody-positive, nucleic acid testing-negative donors in lung transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33(3):e13476.
14. Patel SR, Madan S, Saeed O, Sims DB, Shin JJ, Nucci C, et al. Cardiac transplantation from non-viremic hepatitis C donors. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(10):1254-60.

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Transplantationscentrum

Innehållsansvar: Jesper Magnusson, (jesma10),
Universitetssjukhusöverläkare

Granskad av: Jesper Magnusson, (jesma10),
Universitetssjukhusöverläkare

Godkänd av: Niclas Kvarnström, (nickv1), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9805-1593997-2436

Version: 3.0

Giltig från: 2025-10-01

Giltig till: 2027-09-03