

EVALUACIJA VIRUSNIH HEPATITISA U TRANSPLANTACIJI SOLIDNIH ORGANA

IVANA MIKOLAŠEVIĆ, BRANKA SLADOJE-MARTINOVIĆ, LIDIJA ORLIĆ, SANDRA MILIĆ¹,
VESNA LUKENDA², ŽELJKO ŽUPAN³, DAVOR ŠTIMAC¹ i SANJIN RAČKI

*Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za nefrologiju i dijalizu,
¹Zavod za gastroenterologiju, Rijeka; ²Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Odjel za internu medicinu,
Slavonski Brod i ³Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje,
Rijeka, Hrvatska*

Uspješna transplantacija bubrega je optimalna metoda liječenja bolesnika koji se nalaze u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. Za uspjeh same transplantacije, kao i dugoročnog preživljenja bolesnika i njegovog transplantata, nužna je detaljna evaluacija primatelja i potencijalnog darivatelja organa, bilo da se radi o kadaveričnom ili živom darivatelju. Poseban problem u sklopu infektivnih bolesti su virusi hepatitisa, osobito virus hepatitisa B (HBV) i C (HCV), a u novije vrijeme sve se više spominje i virus hepatitisa E (HEV) kao značajan uzrok kroničnog hepatitisa u populaciji bolesnika s transplantatom. Unatoč poboljšanju preventivnih mjera posljednjeg desetljeća incidencija virusnih hepatitisa je u bolesnika koji se liječe postupcima hemodijalize značajno smanjena. Međutim, njihova incidencija i dalje je veća u toj skupini bolesnika kao i u bolesnika kojima je transplantiran bubrežni organ. Virusni hepatitisi su značajan čimbenik povećanog morbiditeta i mortaliteta u tim populacijama bolesnika, ali i prema većini studija značajan čimbenik disfunkcije bubrežnog transplantata. Naime, u bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega primarni cilj je očuvanje dobre funkcije transplantata, uz primjenu učinkovite, a što manje toksične imunosupresivne terapije. Osim toga, nužno je praćenje i adekvatna terapija virusnih hepatitisa, s obzirom na dobro poznatu činjenicu da te infekcije vode prema kroničnom hepatitisu, cirozi jetre i hepatocelularnom karcinomu. Nadalje, HBV i HCV mogu inducirati nastanak *de novo* membranskog glomerulonefritisa u bubrežnom transplantatu.

Ključne riječi: transplantacija, virusni hepatitisi, terapija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Stržića 3
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: sanjin.racki@me.com
Tel: 051/407-487; faks: 051/407-487

UVOD

Uspješna transplantacija je optimalna metoda liječenja bolesnika koji se nalaze u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti (KBB). Od uvođenja transplantacije kao metode liječenja postignut je veliki napredak kako u kirurškoj tehnici tako i u imunosupresivnim lijekovima (potentniji i manje toksični imunosupresivi). Time je značajno smanjena učestalost kriza odbacivanja. Za uspjeh same transplantacije, kao i dugoročnog preživljenja bolesnika i njegovog transplantata, neophodna je detaljna evaluacija kako bolesnika primatelja bubrežnog transplantata, tako i potencijalnog darivatelja organa, bilo da se radi o kadaveričnom ili živom

darivatelju (1). Evaluacija organa predstavlja procjenu kliničkih, morfoloških i funkcionalnih kriterija, koji moraju zadovoljiti darivatelji i njihovi organi u svrhu funkcionalnosti nakon transplantacije. Ispravnom evaluacijom, procesom eksplantacije, preservacije i implantacije izbjegava se nepoželjni prijenos infektivnih i tumorskih bolesti na primatelja. Slijedom navedenog, jedan od ključnih ciljeva evaluacije organa je izbjegavanje mogućnosti prijenosa infekcija. Poseban problem u sklopu infektivnih bolesti su virusi hepatitisa, osobito virus hepatitisa B (HBV) i C (HCV), a u novije vrijeme sve se više spominje i virus hepatitisa E (HEV) kao značajan uzrok kroničnog hepatitisa u populaciji bolesnika s transplantatom. S druge strane, zna

se da su virusi hepatitisa G i TTV (eng. *Transfusion Transmitted Virus* - TTV) česti u primatelja solidnih organa, ali nemaju utjecaj na preživljenje bolesnika i njegovog transplantata (2-5). Uz poboljšanje preventivnih mjera posljednjeg desetljeća (probir bolesnika na viruse hepatitisa B i C, higijenske mjere, upotreba eritropoetina, cijepljenje protiv hepatitisa B) incidencija virusnih hepatitisa je u bolesnika koji se liječe postupcima hemodijalize značajno smanjena. Međutim, njihova incidencija i dalje je veća u toj skupini bolesnika kao i u bolesnika kojima je transplantiran bubrežnog u odnosu na opću populaciju. Virusni hepatitisi su značajan čimbenik povećanog morbiditeta i mortaliteta u tim populacijama bolesnika, ali i prema većini studija značajan čimbenik disfunkcije bubrežnog transplantata (2-6). Ovaj pregledni rad je usmjeren na viruse hepatitisa B, C i E u bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji organa, primarno primatelja bubrežnog transplantata. Naime, u bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega primarni cilj je očuvanje dobre funkcije transplantata, uz primjenu učinkovite, a što manje toksične imunosupresivne terapije. Nužno je praćenje i adekvatna terapija virusnih hepatitisa s obzirom na dobro poznatu činjenicu da ove infekcije vode prema kroničnom hepatitisu, cirozi jetre i hepatocelularnom karcinomu. Nadalje, HBV i HCV mogu inducirati nastanak *de novo* membranskog glomerulonefritisa u bubrežnom transplantatu uzrokujući na taj način disfunkciju transplantata (4,5).

INFEKCIJA VIRUSOM HEPATITISA B

Što već znamo?

Uzročnik je DNK hepatotropni virus koji pripada obitelji virusa *Hepadna*. Oko 350 milijuna ljudi diljem svijeta trajni su nosioci ovoga virusa, od kojih će 15 % do 40 % umrijeti od posljedica ciroze jetre ili hepatocelularnog karcinoma. Za razliku od hepatitisa C, virus

hepatitisa B posjeduje reverznu transkriptazu koja mu omogućava integraciju u stanični genom čime može dovesti do razvoja hepatocelularnog karcinoma i bez razvoja ciroze jetre. U europskim zemljama seksualni put prijenosa HBV infekcije i parenteralna ekspozicija su najvažniji putovi zaraze. Akutni hepatitis B sustavna je virusna bolest koja uglavnom zahvaća jetru, a u 10 % bolesnika nakon akutne infekcije razvija se kronični replikativni ili kronični nereplikativni hepatitis. Dijagnoza kroničnog hepatitisa B postavlja se u bolesnika u kojih HBsAg perzistira dulje od šest mjeseci. Klinički znakovi kronične infekcije su nespecifični, a biokemijske abnormalnosti su vrlo različite, od minimalnog povišenja aktivnosti aminotransferaza do promijenjenih vrijednosti svih testova koji odražavaju oštećenje većine funkcija jetre (7-9). Stoga je prvi korak u dijagnostici kroničnog hepatitisa B serološka dijagnostika, a potom, ako se utvrdi dijagnoza, slijedi biopsija jetre ili upotreba ultrazvučne elastografije (Fibroscan®) za potvrđivanje dijagnoze i stupnjevanje kroničnog hepatitisa (8,9). Serološki profil infekcije hepatitisom B prikazan je u tablici 1.

U bolesnika koji se liječe postupcima dijalize prevalencija HBV infekcije kreće se od 0-10 % u industrijaliziranim zemljama do 2-20 % u zemljama u razvoju (prije uvođenja sustavnog cijepljenja incidencija HBV-a u toj je populaciji bolesnika bila oko 45 %). Relativno visoka prevalencija HBV-a u toj populaciji može se još uvijek objasniti parenteralnim putem prijenosa (transfuzije krvi i krvnih pripravaka u bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolesti koji se liječe ili još nisu započeli nadomjesno dijalitičko liječenje, transfuzije krvi i krvnih pripravaka tijekom pripreme za transplantaciju, transplantacija organa od HbsAg pozitivnog darivatelja ili anti-Hbc pozitivnog darivatelja). Uvođenjem sustavnog testiranja krvi i krvnih pripravaka na viruse hepatitisa, prijenos HBV-preko krvnih pripravaka se značajno smanjio, ali HBV je i dalje najčešća infekcija putem krvnih derivata (4, 10,11).

Tablica 1.

Serološki profil hepatitisa B infekcije

	Akutni hepatitis (rana faza)	"Serološki prozor"	Kronični hepatitis (replikativni)	Kronični hepatitis (nereplikativni)	Imunizacija	Vrijeme pojave od početka infekcije
HbsAg	Da	Ne	Da	Da	Ne	12 tjedana
HBV DNA	Da	Ne	Da	Ne	Ne	
HbeAg	Da	Ne	Da	Ne	Ne	6 tjedana
HbcAg	Da	Ne	Da	Ne	Ne	
anti-Hbs	Ne	Ne	Ne	Ne	Da	4-10 mjeseci
anti-Hbc	Ne	Da	Da	Da	Ne	6-14 tjedana
anti-Hbe	Ne	Da	Ne	Da	Ne	8-16 tjedana

*Hepatitis B površinski antigen (HBsAg); hepatitis E antigen (HBeAg); hepatitis B core antigen (HBcAg); hepatitis B virusna DNA (HBV DNA); antitijela na hepatitis B core antigen (anti-Hbc); antitijela na hepatitis B površinski antigen (Anti-HBs)

Prevenција

Prevalencija HBV-a u bolesnika s bubrežnom bolesti se značajno smanjila od uvođenja sustavnog probira krvi, krvnih pripravaka i organa na taj virus, poboljšanja higijenskih mjera, kao i odvajanja HBV pozitivnih od HBV negativnih bolesnika koji se liječe postupcima dijalize početkom osamdesetih godina prošlog stoljeća.

Sustavno cijepljenje bolesnika s bubrežnom bolesti protiv virusa hepatitisa B je optimalna preventivna metoda HBV-a. Međutim, imunogenost cjepiva u bolesnika na dijalizi i bolesnika koji su primili bubrežni transplantat je niska. Svega 70 % bolesnika koji se liječe dijalizom i 30 % bolesnika nositelja bubrežnog transplantata stvori zaštitna anti-Hbs antitijela za razliku od opće populacije gdje je stupanj stvaranja anti-Hbs antitijela nakon provedenog cijepljenja oko 90 %. Navedeno je razlog zašto se cijepljenje za HBV mora provesti u što ranijoj fazi kronične bubrežne bolesti. Čimbenici koji se povezuju s navedenim mogu biti stečeni, kao npr. starenje ili genetski uvjetovani kao npr. spol ili HLA A1B8DR3 "non-responder" haplotip. U slučaju da je standardni protokol cijepljenja neučinkovit, može se pokušati sa primjenom *booster* doza cjepiva čime se u 84 % slučajeva postiže stvaranje anti-Hbs antitijela. Primjenu *booster* doza cjepiva potrebno je ponavljati svakih 3-5 godina u ovoj populaciji bolesnika koji su "poor responders" (4,11).

Utjecaj transplantacije na tijek virusne infekcije hepatitisom B

Prema većini do sada provedenih studija, nositelji bubrežnog transplantata koji su trajni nositelji HbsAg imaju značajno viši mortalitet u odnosu na one koji su HbsAg negativni, iako je ova tema i dalje kontraverzna. Povećana smrtnost povezuje se s povećanom incidencijom nastanka ciroze jetre i/ili razvoja hepatocelularnog karcinoma. Naime, imunosupresivni lijekovi koji se primjenjuju nakon transplantacije moduliraju i potiču replikaciju HBV-a. Opisani su slučajevi brzoprogresivnog hepatitisa i razvoja zatajenja jetre tijekom nekoliko tjedana u bolesnika u kojih su primijenjeni različiti imunosupresivni protokoli. Navedeni slučajevi kolestatskog fibrozirajućeg hepatitisa nastaju kao posljedica disfunkcije hepatocita zbog akumulacije virusnih antigena u cisternama endoplazmatskog retikuluma. Naime, kronična virusna infekcija hepatitisom B nositelja bubrežnog transplantata karakterizirana je visokom viremijom čime se mogu objasniti slučajevi fibrozirajućeg kolestatskog hepatitisa i česta histopatološka progresija bolesti jetre (85,3 %) s razvojem ciroze jetre. Prema većini studija dugoročno preživljenje bubrežnog transplantata u HbsAg pozitivnih bolesnika je smanjeno (4,12).

INFEKCIJA VIRUSOM HEPATITISA C

Što već znamo?

Većina bolesnika s akutnim hepatitisom C nema simptoma i bolest je blaga. Kao posljedica toga, zbog kasnog prepoznavanja bolesti infekcija virusom hepatitisa C (HCV) vodeći je uzrok kronične bolesti jetre, ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma, kao i vodeća indikacija za transplantaciju jetre. Naime, većina autora smatra da će 70 % do 80 % akutno oboljelih osoba razviti kronični oblik bolesti jetre, 20 % oboljelih imat će znakove ciroze jetre u razdoblju od 20 do 25 godina, uz mogući razvoj raka jetrenih stanica u 1-2 % oboljelih godišnje. Virus hepatitisa C je hepatotropni RNK virus koji pripada obitelji *Flaviviridae*. Postoji šest glavnih genotipova i više od 50 podtipova ovog virusa. U Hrvatskoj su, kao i u svijetu, najčešći genotip 1 (58,8 %) i genotip 3 (35,6 %). Temeljni koraci u dijagnosticanju kronične hepatitisa C infekcije slični su kao i kod kronične hepatitisa B infekcije, a uključuju serološku i molekularnu dijagnostiku, potom biopsiju jetre ili upotrebu ultrazvučne elastografije (Fibroscan®). Kronična HCV infekcija povezuje se s brojnim ekstrahepatičkim manifestacijama. Najjaču udruženost pokazuje s miješanom krioglobulinemijom tipa II i III, bolesti koju karakteriziraju cirkulirajući krioglobulini uz kliničke manifestacije kao što su slabost, artralgiya, purpura, sistemski vaskulitis i glomerulonefritis. Nadalje se povezuje i s nastankom autoimunih bolesti štitnjače, membranoproliferativnim glomerulonefritsom, autoimunom trombocitopeničnom purpurom te različitim kožnim i neurološkim bolestima (13-15).

Prevalencija HCV-a u bolesnika koji se liječe postupcima hemodijalize i bolesnika nositelja bubrežnog transplantata značajno je veća nego u općoj populaciji. Naime, ovisno o zemljopisnoj distribuciji prevalencija HCV-a u bolesnika liječenih hemodijalizom se kreće od 10 % do 65 %. Prevalencija je upravo proporcionalna trajanju liječenja hemodijalizom i broju jedinica transfudirane krvi. Iako prema nekim autorima liječenje dijalizom može promijeniti prirodni tijek HCV infekcije, većina drugih studija to nije potvrdila. U bolesnika koji se liječe postupcima peritonejske dijalize (a da prethodno nisu liječeni postupcima hemodijalize ili transplantacijom) incidencija HCV je ista kao i u općoj populaciji (4,16).

Prevenција

Prevalencija HCV-a se značajno smanjila od uvođenja sustavnog probira krvi, krvnih derivata i organa, upotrebe stimulatora eritropoeze i pridržavanja općih higijenskih mjera koje vrijede za ovu specifičnu populaciju bolesnika. No, unatoč navedenim mjerama, HCV

je i dalje prisutan u dijaliznim centrima, s godišnjom incidencijom 0-2,4 %. Za sada još ne postoji mogućnost aktivne kao ni pasivne imunizacije za HCV (4).

Utjecaj transplantacije na tijek virusne infekcije hepatitisom

Infekcija virusom hepatitisa C u bolesnika nositelja bubrežnog transplantata povezuje se sa značajno manjim preživljenjem kako bolesnika tako i njegovog transplantata, najvećim dijelom kao posljedica bolesti jetre ili septičkih komplikacija povezanih sa cirozom jetre i primjenom immunosupresivne terapije. Primijenjena immunosupresivna terapija utječe i modulira prirodni tijek HCV infekcije u tih bolesnika uzrokujući brži razvoj ciroze jetre i njezinih dobro poznatih komplikacija ovisno o primijenjenom immunosupresivnom protokolu. Immunosupresivi dovode do pojačane virusne replikacije uz čestu histološku progresiju bolesti jetre. Nadalje, prema do sada objavljenim rezultatima incidencija fibrozirajućeg, kolestatskog hepatitisa u primatelja jetrenog transplantata je oko 6 %, a u primatelja bubrežnog transplantata oko 1,5 %. HCV infekcija povezana je i s nastankom "de novo" glomerulonefritisa u bubrežnom transplantatu. Isto tako, kronična bolest jetre nosi povećani rizik hepatotoksičnog djelovanja ciklosporina ili azatioprina. Zanimljiva je činjenica da HCV pozitivni bolesnici koji se liječe postupcima dijalize imaju značajno nižu viremiju i incidenciju ciroze jetre u odnosu na bolesnike nositelje bubrežnog transplantata (10 % odnosno 25-40 %). Nadalje, priležeca kronična virusna bolest jetre pod utjecajem immunosupresiva povezana je s povećanom incidencijom hepatocelularnog karcinoma. Slijedom navedenog, nužno je liječenje bolesnika koji se liječe hemodijalizom i imaju aktivnu HCV infekciju i/ili fibrozu jetre (4,17,18).

INFEKCIJA VIRUSOM HEPATITISA E

Što već znamo?

Virus hepatitisa E (HEV) je jednolančani RNA virus koji je po putu prijenosa (feko-oralni) i patofiziološkim karakteristikama sličan virusu hepatitisa A. HEV je endemska bolest u nekim zemljama u razvoju. HEV u pravilu ne uzrokuje kroničnu infekciju (4,9).

Što je novo?

Posljednjih godina sve je više slučajeva HEV infekcije i u bolesnika u razvijenom zemljama, sa sve više slučajeva prijenosa virusa putem nedovoljno termički obra-

denog svinjskog mesa. Naime, prema podacima nekih zemalja Europske unije, npr Francuske, incidencija anti-HEV IgG antitijela u darivatelja krvi je 16,6 %, a u bolesnika kojima je presađen bubreg 6-16 %. HEV uobičajeno nakon razdoblja akutne infekcije ne prelazi u kroničnu infekciju. No, posljednjih se godina pokazalo da virus HEV-a uzrokuje kronični hepatitis u imunokompromitiranih bolesnika, ponajprije u primatelja solidnih organa (u prvom redu u primatelja bubrežnog i jetrenog transplantata, dok za primatelje srca i pluća za sada još ne postoje podatci) (4,19-22).

Prevenција

Cjepivo za HEV je u razvoju, ali još nije odboreno za sustavnu primjenu. Mjere prevencije infekcije virusom hepatitisa E uključuju opće higijenske mjere uz adekvatnu termičku obradu mesa. Za sada ne postoji sustavni probir na HEV infekciju u darivatelja kako krvi, tako i solidnih organa (4,19).

HEPATOCELULARNI KARCINOM (HCC) U PRIMATELJA SOLIDNIH ORGANA

Povećana incidencija HCC-a u primatelja solidnih organa može se očekivati zbog povećane incidencije virusa hepatitisa B i C u toj populaciji bolesnika kao i zbog primjene immunosupresivne terapije. Naime, prema nedavno objavljenoj studiji koja je uključila 223,660 primatelja solidnih organa u razdoblju od 1987. do 2005., incidencija HCC-a nakon transplantacije je 6,5/100 000 godišnje u bolesnika nositelja bubrežnog, srčanog i plućnog transplantata, te 25/100 000 u bolesnika nositelja jetrenog transplantata. U tih bolesnika HCC brzo progredira zbog već spomenute primjene immunosupresivnih lijekova. S obzirom na navedeno, u bolesnika koji su primatelji solidnih organa i nositelji HBV i/ili HCV virusne infekcije preporuča se rani i redoviti probir za HCC koji uključuje ultrazvučni pregled abdomena i analizu alfa-1-fetoproteina svakih 3 mjeseca u bolesnika koji su razvili cirozu jetre te svakih 6-12 mjeseci u bolesnika koji su nositelji virusa (4,5,16)

LIJEČENJE

Prema sadašnjim preporukama HBV i HCV treba liječiti kako u bolesnika iz opće populacije, tako i onih koji su primatelji solidnih organa. Za utvrđivanje stadija fibroze radi odluke o daljnjoj terapiji potrebna je biopsija jetre i biokemijske ili morfološke ne-invazivne metode (kao ultrazvučna elastografija) (4,5,16).

Infekcija virusom hepatitisa B

Najpropisivaniji lijek za liječenje kronične HBV infekcije godinama je bio lamivudin. Ovaj lijek se primarno izlučuje putem bubrega, stoga je nužna prilagodba doze lijeka ovisno o stupnju glomerularne filtracije (GF). Naime, u bolesnika kojima je transplantiran bubrežni i imaju GF >50 mL/min, preporučena dnevna doza je 100 mg/dan, dok je ispod navedenoga klirensa kreatinina potrebna prilagodba doze ovisno o stupnju bubrežnog zatajenja. Pokazalo se da je učinak ovoga lijeka ograničen, a ponajprije kao posljedica činjenice da dolazi do reaktivacije virusa nakon prestanka njegovog uzimanja, kao i porasta viremije (engl. *viral breakthrough*) unatoč kontinuiranoj primjeni lijeka. U slučaju neuspjeha ili rezistencije na lamivudin, nužna je primjena drugih analoga nukleozida, kao što su adefovir ili tenofovir. Nužna je prilagodba doze svih analoga nukleozida ovisno o stupnju glomerularne filtracije čime se izbjegava oštećenje bubrežnih tubula uz osiguranu učinkovitost lijeka. Prema nedavno objavljenim rezultatima o primjeni adefovira u lamivudin rezistentnih ili lamivudin "naïve" bubrežnih bolesnika (nositelja bubrežnog transplantata i onih liječenih hemodijalizom), primjena adefovira je dovela do -4,5 logaritamske redukcije u broju kopija virusa nakon 52 tjedna terapije. Nisu zabilježeni slučajevi nefrotoksičnosti lijeka, a došlo je do smanjenja proteinurije uz stabilne vrijednosti serumskog kreatinina (4,23-26).

Prema preporukama Europskog udruženja za bolesti jetre (engl. *European Association for the Study of Liver - EASL*), drugi analozi nukleozida, u prvom redu tenofovir i *entakavir* su lijekovi izbora za liječenje kronične HBV infekcije u općoj populaciji. Ovi su lijekovi značajno potentniji u odnosu na lamivudin ili adefovir. Prema rezultatima nedavno publicirane studije o učinkovitosti *entakavira* u bolesnika kojima je transplantiran bubrežni i koji su razvili rezistenciju na lamivudin ili adefovir, svi bolesnici su imali smanjenje broja kopija virusa uz stabilnu funkciju transplantata i bez razvoja hematoloških nuspojava. Tenofovir je značajno manje nefrotoksičan i trebao bi se primjenjivati u bolesnika kojima je transplantiran bubrežni (4,23-27). Prema preporukama KDIGO sve HbsAg pozitivne nositelje bubrežnog transplantata treba liječiti tenofovirom, *entakavirom* ili lamivudinom; tenofovir i *entakavir* se preporučuju radije nego lamivudin u svrhu prevencije razvoja rezistencije na lamivudin. Lamivudin-rezistentne bolesnike treba liječiti primjenom *entakavira* ili tenofovira (5). Prema preporukama EASL u svih HbsAg pozitivnih bolesnika koji su kandidati za transplantaciju solidnih organa treba primijeniti jedan od analoga nukleozida. U svih Anti-Hbc pozitivnih, a HbsAg negativnih bolesnika uz nedetektabilnu HBV DNA, nužno je praćenje svaka 3 mjeseca (PCR HBV DNA i vrijednosti ALT-a). U tih je bolesnika nužna primjena

analogu nukleozida u slučaju HBV DNA pozitiviteta, a prije porasta serumske vrijednosti ALT-a (4,5,23-27).

Promjene u imunološkom statusu primatelja u ranom razdoblju nakon primjene indukcijskih immunosupresivnih protokola ili za vrijeme modifikacije i smanjenja immunosupresivne terapije tijekom prvih mjeseci nakon transplantacije nose za sobom određeni rizik za razvoj fibrozirajućeg kolestatskog ili fulminantnog hepatitisa. S obzirom na navedeno, u svih HbsAg pozitivnih primatelja bubrežnog transplantata, osobito tijekom prve godine nakon transplantacije, nužno je praćenje replikacije virusa (PCR HBV DNA) i stupnja fibroze jetre (biopsija jetre, ultrazvučna elastografija). Nužna je tzv. pre-emptivna terapija analogima nukleozida u svih HbsAg pozitivnih primatelja neovisno o PCR HBV DNA statusu. Terapiju je potrebno provoditi tijekom cijelog vremena uzimanja immunosupresivnih lijekova (4,27).

Infekcija virusom hepatitisa C

Primjena pegiliranog interferona u nositelja bubrežnog transplantata je kontraindicirana zbog velikog rizika (50-60 %) poticanja krize odbacivanja. Ribavirin u monoterapiji može dovesti do normalizacije aminotransferaza, pa čak i do smanjenja virusne replikacije (smanjenja viremije detektirano sa PCR HCV RNA). Potencijalna dobrobit od primjene ribavirina u nositelja bubrežnog transplantata je vjerojatno posljedica njegovog imunomodulatornog djelovanja, te stoga u odsustvu za sada drugih terapijskih opcija u ovoj populaciji bolesnika, primjena ribavirina bi mogla biti korisna u bolesnika s uznapredovalim histološkim promjenama jetre. U bolesnika koji se nalaze na "listi čekanja" za transplantaciju bubrega preporuča se primjena antivirusne terapije (pegilirani interferon) neovisno o histološkom stadiju u cilju postizanja trajnog virološkog odgovora (engl. *Sustained Virological Response - SVR*). Navedeno je važno kako bi se nakon transplantacije poboljšalo preživljenje kako bolesnika tako i njegovog transplantata (4,16).

Infekcija virusom hepatitisa E

Podatci o liječenju hepatitis E infekcije u primatelja solidnih organa tek su u istraživanju. Prema dostupnoj literaturi pegilirani interferon bi mogao biti učinkovit, ali nosi rizik razvoja kriza odbacivanja. Nadalje, redukcija immunosupresivne terapije vjerojatno dovodi do smanjenja ili čak nedetektabilne PCR HEV RNA. Manje studije su pokazale da bi primjena ribavirina u liječenju HEV-a u imunokompromitiranih bolesnika, uključujući nositelje bubrežnog transplantata, mogla biti učinkovita. Podaci o optimalnoj dozi i duljini liječenja

ribavirinom za sada su nedostupni te su potrebna daljnja istraživanja (19-22).

EVALUACIJA DARIVATELJA

Prijenos virusnih infekcija putem presađenog organa može dovesti do ozbiljnih posljedica za primatelja organa, uključujući smanjenu kvalitetu života, gubitak transplantata i bolesnikovu smrt. Prema CDC (engl. *The Centers for Disease Control*) preporukama donor organa se klasificira kao visoko rizičan ako pripada nekoj od rizičnih skupina ponašanja:

- Muškarac koji je imao spolni odnos s drugim muškarcem u posljednjih 5 godina
- Osoba koja je u posljednjih 5 godina primjenjivala intravenske, supkutane ili muskularne injekcije u ne-medicinske svrhe
- Osoba s hemofilijom ili sličnim poremećajima koagulacije koja je primala humane pripravke faktora zgrušavanja
- Muškarac ili žena koji su za obavljeni spolni odnos primali određenu naknadu
- Osoba koja je u posljednjih 12 mjeseci imala spolni odnos s osobom koja je zaražena ili se sumnja da je zaražena virusom HIV-a ili osoba za koju se sumnja da je mogla biti izložena virusu HIV-a na neki od parenteralnih puteva prijenosa.
- Osobe koje su štićenici odgojnih ustanova

Unatoč napretku u serološkom probiru potencijalnih darivatelja organa na najučestalije infekcije, upotreba organa od visoko rizičnog donora je i dalje kontraverzna. Organi od visoko rizičnih donora su oko 6,6 % ukupnog broja transplantata, a njihova upotreba varira od 0 % do 30% (28).

U svrhu smanjenja rizika prijenosa infekcija, u svih kadaveričnih darivatelja provodi se probir ELISA (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assays*) testovima za detekciju antitijela za najučestalije virusne infekcije, uključujući virus HIV-a, HBV-a i HCV-a. Serološka evaluacija potencijalnog darivatelja na virus hepatitisa B obuhvaća detekciju HbsAg, anti-Hbs i anti-Hbc antitijela. Unatoč značajnom smanjenju rizika prijenosa infekcija putem zaraženog darivatelja, testovi ELISA ne mogu detektirati nedavnu infekciju. Alternativna metoda je NAT (engl. *Nuclear Acid Testing*). Upotrebom NAT-a moguće je značajno povećati senzitivnost probira u takozvanom "window" razdoblju, odnosno u vremenu od zaražavanja do početka stvaranja antitijela. Upotreba NAT-a je osobito korisna u darivatelja koji su HbsAg negativni, a anti-Hbc pozitivni kako bi se prepoznale one okultne infekcije koje će se vjerojatno prenijeti putem transplantacije solidnog organa.

Razdoblje prozora za testove ELISA u slučaju HBV infekcije je od 38,3 do 49,7 dana, a upotrebom NAT-a to se razdoblje smanjuje na 20,4 do 25,7 dana. U slučaju HCV infekcije i upotrebe ELISA testova razdoblje prozora je između 38 i 94 dana, a upotrebom NAT-a on iznosi oko 58,6 dana (4,29).

Hepatitis B virus

Upotreba HbsAg pozitivnog organa je preporučljiva samo u iznimnim situacijama. Transplantacija organa od HbsAg negativnog, a anti-Hbc pozitivnog darivatelja je i dalje kontraverzno pitanje. Prijenos HBV infekcije od HbsAg+/anti-Hbc+ darivatelja je češća nego u slučaju HbsAg-/antiHbc+ donora. Prema dostupnoj literaturi, profilaksa lamivudinom i cijepjenje značajno smanjuju rizik prijenosa HBV-a. Poseban problem su lamivudin-rezistentni i imunotolerantni bolesnici, u kojih je unatoč provedenim profilaktičnim metodama, prijenos HBV moguć. No, danas su dostupni drugi analozi nukleozida (adefovir, tenofovir, *entakavir*) koji se mogu koristiti u lamivudin-rezistentnih bolesnika profilaktički ili u posttransplantacijskom razdoblju (4,27).

- HbsAg-/anti-Hbc+ organ u *naive* primatelja: prema dostupnoj literaturi u navedenoj konstelaciji darivatelja/primatelja klinički tijek HBV infekcije uglavnom je blag i uglavnom nema negativan učinak na preživljenje. Anti-Hbc (IgM) je antitijelo koje je detektabilno najranije u tijeku akutne HBV infekcije (nakon 10-14 dana od ekspozicije). Anti-Hbc (IgG) može perzistirati doživotno kao biljeg prijašnje infekcije. Iako u općoj populaciji vrijedi pravilo da serološki profil HbsAg - / anti-Hbs + / anti-Hbc + označava preboljelu infekciju i stjecanje imunitea, HBV i dalje može perzistirati u hepatocitima ili limfnim čvorovima, neovisno o anti-Hbs pozitivitetu. Stoga, iako prisustvo anti-Hbc antitijela u darivatelja označava njegov imunitet na virus HBV-a, detekcija anti-Hbc antitijela ne otklanja mogućnost prenosa virusa od darivatelja koji je anti-Hbc pozitivan. Nakon transplantacije, primijenjena imunosupresivna terapija može, iako rijetko, potaknuti replikaciju hepatitisa B virusa. Nadalje, u slučaju anti-Hbc pozitiviteta bitno je odrediti radi li se o klasi IgM ili IgG antitijela, jer prisustvo IgM anti-Hbc označava akutnu HBV infekciju. Ako je donor HbsAg i anti-Hbc negativan nema rizika za prijenos infekcije (4,5,27).
- Anti-Hbs + darivatelj (HbsAg -, anti-Hbc -): ovakav serološki profil darivatelja može označavati prijašnju infekciju, ali može označavati i imunološki odgovor na primijenjeno cjepivo, primjenu hepatitisa B imunoglobulina (HBIG) ili transfuziju krvi od imuniziranog darivatelja. S obzirom da prisustvo anti-

Hbs antitijela reflektira učinkoviti imunološki odgovor na HBV infekciju, bubrežni transplantat od anti-Hbs pozitivnog darivatelja u pravilu ne nosi rizik (ili je rizik izuzetno mali) za prijenos HBV infekcije. Prisustvo anti-Hbs i anti-Hbc antitijela uz negativan HbsAg obično označava prirodno stečeni imunitet (preboljelu HBV infekciju) (4,5,27). Sero- loški profil darivatelja i relativni rizik za potencijal- nog primatelja organa naveden je u tablici 2.

- HbsAg+ organ u *naive* primatelja: bubrežni trans- plantat od HbsAg + darivatelja nosi visoki rizik za prijenos HBV infekcije osobito u slučaju i HbeAg pozitiviteta, budući da je HbeAg biljeg aktivne vi- rusne replikacije. Za sve solidne organe, osim jetre, primjena profilaktičkih metoda je u najvećem broju slučajeva učinkovita u sprječavanju razvoja klinički manifestne HBV infekcije (4,5,27).
- HbsAg+ organ u HBV pozitivnog primatelja: pre- ma nekoliko manjih studija navedena konstelacija donor/primatelj je prihvatljiva. No, zbog velike mo- gućnosti relapsa HBV infekcije nakon transplantaci- je, takva konstelacija darivatelja/primatelja je i dalje kontraverzno pitanje, osobito u slučaju transplanta- cije jetre. Prisustvo virusne infekcije hepatitisom D (HDV) je apsolutna kontraindikacija za transplan- taciju HbsAg+ organa, jer je liječenje HDV/HBV koinfekcije nakon transplantacije izuzetno teško (4,5,27).

Virus hepatitisa C

Prijenos HCV infekcije putem transplantacije solidnih organa varira od 73 % do 100%. Prema dostupnoj lite- raturi otprilike 5 % svih organa je anti-HCV pozitivno. Prisustvo anti-HCV antitijela je indikativno za HCV infekciju s obzirom da su ova antitijela detektabilna nakon cca 2 mjeseca od ekspozicije. Nadalje, otprilike 50 % darivatelja koji su anti-HCV pozitivni imat će i detektabilnu viremiju metodom PCR-a. Svaki dariva- telj koji ima detektabilnu viremiju prenijet će infekci- ju. Nadalje, nije sasvim jasno koliki je rizik prijenosa HCV infekcije od darivatelja koji je anti-HCV poziti-

van, ali uz negativan PCR HCV RNA. Nažalost, upo- treba PCR-a je ograničena, stoga odbijanje organa od anti-HCV pozitivnog darivatelja otklanja mogućnost prijenosa infekcije (4,16,30).

- HCV + organ u HCV – primatelja: klinički tijek HCV-a u *naive* primatelja može biti različit. Pre- ma studiji Buccia i sur HCV-*naive* primatelji koji su primili HCV + bubrežni transplantat imali su zna- čajno manje preživljenje kao i preživljenje samog transplantata u odnosu na primatelje koji su primi- li HCV-organ. S druge strane, prema nešto starijoj studiji Pereiera i sur. nije bilo razlike u preživljenju kako bolesnika tako i njegovog transplantata u rani- je spomenutoj konstelaciji primatelj HCV + /donor HCV-*naive*, iako su HCV-*naive* primatelji koji su primili HCV+ organ su imali veću incidenciju bo- lesti jetre (14,16,30).
- HCV + organ u HCV + primatelja: povijesna stu- dija provedena između 1994. i 1998. pokazala je da su HCV + primatelji koji su primili bubrežni trans- plantat od HCV + darivatelja imali značajno niže preživljenje u odnosu na HCV + primatelje koji su primili HCV-organ. Nadalje, studija koja je istraži- vala preživljenje HCV-*naive* primatelja koji su pri- mili HCV + organ u usporedbi sa HCV + primateljima koji su primili HCV + organ u usporedbi s HCV + primateljima koji su primili organ od HCV + da- rivatelja pokazala je da HCV pozitivna pretrans- plantacijska skupina bolesnika imala relativni rizik od smrtnog ishoda od 2,60 (95 % CL 1,15-5,90). Ti- jekom 6-godišnjeg praćenja nije bilo razlike u po- javnosti bolesti jetre, gubitka transplantata ili smrt- nog ishoda (14,16,30).

ZAKLJUČAK

U bolesnika koji se liječe postupcima dijalize neopho- dan je probir na viruse hepatitisa B i C. Sustavno cije- pljenje je najbolja preventivna metoda i u bolesnika s

Tablica 2.

Sero- loški profil darivatelja i relativni rizik za potencijalnog primatelja organa

Serologija donora				
		anti-Hbc		
HbsAg	HbsAb	IgM	IgG	Rizik prijenosa HBV-a putem bubrežnog transplantata
+	-	-	-	Visoki rizik (osobito ako je i HbeAg pozitivan)
-	+	-	-	Nizak rizik ili nema rizika
-/+	-	+	-	Visok rizik
-	-/+	-	+	Nizak rizik
-	-	-	-	Nizak rizik ili nema rizika

*Hepatitis B površinski antigen (HBSAg); antitijela na hepatitis B površinski antigen (HBSAb); antitijela na hepatitis B core antigen (anti-HBc)

kroničnom bubrežnom bolesti treba ga provesti što ranije. Antivirusna terapija za HBV treba se primijeniti u svih bolesnika koji se liječe dijalizom, a koji su kandidati za transplantaciju, obično tenofovir ili entekavir u cilju sprječavanja posttransplantacijskih komplikacija kronične HBV infekcije. U bolesnika koji do sada nisu liječeni antivirusnom terapijom, terapiju je potrebno započeti neposredno prije ili za vrijeme transplantacije. Aktivna HCV infekcija u bolesnika liječenih dijalizom zahtijeva evaluaciju histoloških promjena jetre. Antivirusna terapija je indicirana u bolesnika liječenih dijalizom u svrhu postizanja trajnog virološkog odgovora i sprječavanja posttransplantacijskih komplikacija. U bolesnika nositelja bubrežnog transplantata s kroničnim hepatitisom B i/ili C i sa cirozom jetre nužan je probir za HCC (alfa-1-fetoprotein i UTZ abdomena) svakih 3 mjeseca, a u bolesnika bez ciroze jetre jedanput svakih 6-12 mjeseci.

Posljednjih godina se pokazalo da virus HEV-a uzrokuje kronični hepatitis u imunokompromitiranih bolesnika, ponajprije u primatelja solidnih organa. Potrebna su daljnja istraživanja o ulozi ovoga virusa u primatelja solidnih organa. Unatoč značajnom smanjenju rizika prijenosa infekcija putem zaraženog darivatelja, testovi ELISA ne mogu detektirati skorašnju infekciju. Upotrebom NAT-a moguće je značajno povećati senzitivnost probira u razdoblju "window", odnosno u vremenu od zaražavanja do stvaranja antitijela. Upotreba NAT-a je osobito korisna u darivatelja koji su HbsAg negativni, a anti-Hbc pozitivni kako bi se prepoznale one okultne infekcije koje će se vjerojatno prenijeti putem transplantacije solidnog organa.

LITERATURA

1. Mikolašević I, Sladoje-Martinović B, Jelić I i sur. Metaboličke komplikacije u primatelja bubrežnog presatka. *Acta Med Croatica* 2012; 66: 235-41.
2. Pol S, Samuel D, Cadranel J i sur. Hepatitis and solid organ transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 454-7.
3. Carbone M, Multimer D, Neuberger J. Hepatitis C virus and nonliver solid organ transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 779-86.
4. Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, Pol S. Viral hepatitis in solid organ transplantation other than liver. *J Hepatol* 2011; 55: 47482.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl 3): S1-S157.
6. Natov SN, Pereira BJG. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: donor evaluation and transplant policies (Part 1: hepatitis B virus). *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 117-23.
7. Tran TT. Clinical update: hepatitis B. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 3: 538-45.
8. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
9. Milić S, Mikolašević I, Marijić B, Jurinčić I, Štimac D. Pristup bolesniku sa sumnjom na jetrenu bolest. *Medicina* 2010; 46: 124-34.
10. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus infection and the dialysis patient. *Semin Dial* 2008; 21: 440-6.
11. Fabrizi F, Marzano A, Messa P, Martin P, Lampertico P. Hepatitis B virus infection in the dialysis population: current perspectives. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 386-94.
12. Ridruejo E, Diaz C, Michel MD i sur. Short and long term outcome of kidney transplanted patients with chronic hepatitis B and C. *Ann Hepatol* 2010; 9: 271-7.
13. Dong MH, Saab S. Complications of cirrhosis. *Dis Mon* 2008; 54: 445-56.
14. Vince A, Iščić-Beš J, Lepej ŽS i sur. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Croatia – a 10 year retrospective study of four geographic regions. *Coll Antropol* 2006; 30: 139-43.
15. Milić S, Mikolašević I. Hepatitis C – klinička slika i komplikacije. *Medicina* 2007; 43: 118-22.
16. Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008; 109: S1-S99.
17. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T i sur. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
18. Kamar N, Rostaing L, Selves J i sur. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1704-12.
19. Scotto G, Bulla F, Campanale F, Tartaglia A, Fazio V. Hepatitis E. *Infez Med* 2013; 21: 175-88.
20. Halleux D, Kanaan N, Kabamba B, Thomas I, Hassoun Z. Hepatitis E virus: an underdiagnosed cause of chronic hepatitis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 99-102.
21. Moal V, Legris T, Burtey S i sur. Infection with hepatitis E virus in kidney transplant recipients in southeastern France. *J Med Virol* 2013; 85: 462-71.
22. Kamar N, Abravanel F, Mansuy JM, Peron JM, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E infection in dialysis and after transplantation. *Nephrol Ther* 2010; 6: 83-7.
23. Lai HW, Chang CC, Chen TH, Tsai MC, Chen TY, Lin CC. Safety and efficacy of adefovir therapy for lamivudine-resistant hepatitis B virus infection in renal transplant recipients. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 439-44.
24. Lampertico P, Viganò M, Facchetti F i sur. Long-term add-on therapy with adefovir in lamivudine-resistant kidney graft recipients with chronic hepatitis B. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2037-41.
25. Daudé M, Rostaing L, Sauné K i sur. Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2011; 91: 916-20.

26. Yap DY, Tang CS, Yung S, Choy BY, Yuen MF, Chan TM. Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-impact of antiviral treatments. *Transplantation* 2010; 90: 325-30.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
28. 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: 400-4.
29. Yao F, Seed C, Farrugia A i sur. The risk of HIV, HBV, HCV and HTLV infection among musculoskeletal tissue donors in Australia. *Am J Transplant* 2007; 7: 2723-6.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.

S U M M A R Y

EVALUATION OF VIRAL HEPATITIS IN SOLID ORGAN TRANSPLANTATION

I. MIKOLAŠEVIĆ, B. SLADOJE-MARTINOVIĆ, L. ORLIĆ, S. MILIĆ¹, V. LUKENDA², Ž. ŽUPAN³,
D. ŠTIMAC and S. RAČKI¹

*Rijeka University Hospital Center, Division of Nephrology and Dialysis, Department of Internal medicine,
¹Department of Gastroenterology, Rijeka, ²Dr. Josip Benčević General Hospital, Department of Internal
Medicine, Slavonski Brod and ³Rijeka University Hospital Center, Department of Anesthesiology and
Intensive Care Medicine, Rijeka, Croatia*

Renal transplantation has significantly improved survival of patients with end-stage renal disease (ESRD). Transplantation is the best treatment in this population of patients. Despite the introduction of various preventive measures, viral hepatitis, i.e. hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections, are still a major problem because they are common in patients on renal replacement therapy as well as in allograft recipients. They are a significant cause of morbidity and mortality in this patient population. In recent years, hepatitis E virus (HEV) infection has been added as an emergent cause of chronic hepatitis in solid organ transplantation, mainly in renal and liver allograft recipients. Most studies show higher mortality in renal transplant recipients (RTRs) infected with HBV, compared with RTRs without HBV infection, although this topic is still under debate. Furthermore, HCV infection in RTRs is associated with a significant reduction in patient and graft survival due to liver disease and septic complications related to cirrhosis and immunosuppressive therapy. The immunosuppressive therapy prescribed after transplantation modifies the natural history of chronic HCV infection. Given the high prevalence of HCV and HBV infections in RTRs, a growing incidence of hepatocellular carcinoma and the possible contribution of immunosuppression might be expected in these patients. Therefore, after renal transplantation, early screening with abdominal ultrasound (every 3 months in cirrhotic patients and every 6-12 months in non-cirrhotic RTRs) is necessary when the risk factors such as HBV and HCV are present. The European Association for the Study of the Liver (EASL) recommends that all HbsAg-positive patients who are candidates for solid organ transplantation should be treated with nucleoside analogs. The KDIGO guidelines recommend that all HbsAg-positive RTRs receive prophylaxis with tenofovir, entecavir or lamivudine; however, tenofovir and entecavir are preferable to lamivudin. Viral suppression by inhibiting necro-inflammation may result in reduced fibrosis, thereby improving transplant survival. Active HCV infection in a dialysis patient requires evaluation of liver fibrosis. Antiviral therapy should be given to all HCV-infected dialysis patients in order to achieve a sustained virologic response (SVR) not only to avoid subsequent hepatic deterioration but also to limit the risks of HCV-related posttransplant *de novo* glomerulonephritis. Systematic vaccination of all HbsAg-negative patients is the best preventive treatment of HBV infection. HbsAg positive donors are only used occasionally, whereas the use of hepatitis B core antibody (HbcAb)+, HbsAg negative donors is more common but remains somewhat controversial. The presence of antibody to HCV is indicative of HCV infection because antibody to HCV appears in peripheral blood within two months of HCV exposure. However, it is important to emphasize that detection of antibody to HCV by serologic screening of the donor is not predictive of HCV transmission. Approximately 50% of patients positive for antibody to HCV have detectable hepatitis C viremia by PCR analysis of peripheral blood. Therefore, all organ donors with PCR analysis positive for HCV will transmit HCV to RTRs. On the other hand, the risk of transmission from an organ donor with negative PCR analysis is unclear. Another problem in the evaluation of the potential donors of solid organs is the fact that antibody testing by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) will not detect recent infections. The use of nucleic acid testing (NAT) could be useful because it involves amplification of viral gene products and thus is not dependent on antibody formation. Therefore, by using this method the period between the infection and detectability, which is known as the window period, could be reduced. However, this method is expensive and time consuming.

Key words: transplantation, viral hepatitis, renal transplant recipients