

TRANSPLANTATION HEPATIQUE ET VIRUS DE L'HEPATITE C

François Durand

Service d'Hépatologie et INSERM U481

Hôpital Beaujon, Clichy, France

1. Indications de transplantation hépatique chez les malades ayant une hépatite chronique C

On peut estimer que 20% environ des malades infectés par le virus C développent une cirrhose compensée 20 ans après la découverte de l'infection et que 5% ont une cirrhose décompensée. Dix pour cent, environ, ont un carcinome hépato-cellulaire 30 ans après la découverte de l'infection. La transplantation hépatique ne concerne donc au plus que 15% des malades infectés par le virus C.

Dans de nombreuses régions (dont l'Ile de France), les cirrhoses secondaires à une hépatite chronique C sont devenues les indications les plus fréquentes de transplantation hépatique (25 à 30% au total). La transplantation peut être justifiée dans 3 circonstances : une cirrhose décompensée avec une insuffisance hépatique sévère, une cirrhose compensée avec un carcinome hépato-cellulaire (CHC) de petite taille, ou une cirrhose décompensée avec un CHC de petite taille.

En dehors du CHC, les complications graves qui conduisent à envisager une transplantation sont les mêmes pour les malades ayant une cirrhose liée au VHC que pour les malades ayant une cirrhose d'une autre origine. Il s'agit d'une insuffisance hépatique sévère, d'une ascite réfractaire, d'infections du liquide d'ascite, d'une encéphalopathie chronique, d'épisodes répétés d'encéphalopathie ou encore d'hémorragies digestives non contrôlées par les traitements conventionnels.

En cas de carcinome hépato-cellulaire, la transplantation n'est envisagée que chez les malades ayant une tumeur de petite taille, c'est à dire un nodule unique de moins de 5 cm de diamètre ou 2 ou 3 nodules, chacun ayant un diamètre inférieur à 3 cm et en l'absence d'envahissement vasculaire macroscopique décelable (1). La transplantation lorsqu'elle est réalisable doit être préférée à la résection car ses résultats à long terme sont supérieurs. Parmi les porteurs d'une infection par le VHC, le nombre de malades transplantés pour un CHC a augmenté par rapport au nombre de malades transplantés pour une cirrhose décompensée sans CHC. Cette tendance est liée à l'efficacité accrue des traitements antiviraux, à une prévention plus efficace des complications de la cirrhose ainsi qu'aux mesures de dépistage systématique du CHC. Ainsi, parmi les malades infectés

par le VHC, la transplantation est motivée par une cirrhose décompensée dans 50% des cas et par un CHC dans 50% des cas, environ.

Il est important de noter que dans les pays occidentaux, une proportion importante des malades infectés par le VHC (probablement plus de 50%) ne développent des complications graves de la cirrhose qu'au delà de 65 ans, c'est à dire au delà de la limite d'âge pour laquelle la plupart des équipes envisagent la transplantation. De plus, la majorité des porteurs d'une hépatite chronique C et qui ont des complications graves de la cirrhose avant 65 ans ont des cofacteurs qui ont contribué à l'aggravation de la maladie hépatique, en particulier une consommation excessive d'alcool ou une stéatohépatite secondaire à une surcharge pondérale. Ces cofacteurs doivent être pris en compte retenir l'indication de la transplantation et évaluer les chances de succès à long terme.

Chez les malades ayant une infection par le VHB, l'absence de répllication décelable du virus B (absence d'ADN du virus B dans le sérum par les techniques d'hybridation) est un préalable indispensable à la transplantation afin de limiter le risque de récurrence. Chez les malades ayant une infection par le VHC, à l'inverse, on ne tient pas compte de la répllication virale pour 3 raisons. Premièrement, la grande majorité des candidats à la transplantation ont une répllication persistante du virus C (dont témoigne la présence d'ARN du virus C dans le sérum en PCR). Deuxièmement, les traitements antiviraux, contre indiqués par l'insuffisance hépatique et/ou inefficaces ont peu de chances d'arrêter la répllication du VHC avant la transplantation. Troisièmement, la récurrence de l'hépatite C après la transplantation est en moyenne beaucoup moins agressive que celle de l'hépatite B. Cependant, pour les malades dont l'indication repose sur un carcinome hépatocellulaire et qui ont une cirrhose compensée, un traitement antiviral (interféron pégylé et ribavirine) peut être tenté avant la transplantation (en particulier s'ils sont infectés par un virus de génotype 3) pour interrompre la répllication virale et prévenir sa récurrence.

2. Récurrence de l'hépatite C après la transplantation

2.1 Fréquence et manifestations

La résection du foie natif dans sa totalité ne permet pas d'éviter la récurrence de l'infection par le virus C après la transplantation car il existe des sites extra-hépatiques de répllication virale, en particulier les lymphocytes circulants, qui constituent la source probable des récurrences (2). Pour les malades qui avaient de l'ARN du virus C décelable dans le sérum avant la transplantation (c'est le cas pour la plupart des candidats à la transplantation), la récurrence de l'infection est constante après la transplantation (3).

La récurrence de l'infection est marquée par la réapparition de l'ARN du virus C dans le sérum. Elle survient dans le premier mois qui suit la transplantation. Le titre d'ARN du VHC est notablement plus élevé après la transplantation (plus de 10 fois les titres initiaux en moyenne) en raison du traitement immunosuppresseur qui favorise la répllication virale (4).

La récurrence de l'hépatite C se traduit par un pic de transaminases, apparaissant habituellement dans les 3 premiers mois. Ce pic de transaminases est fréquemment associé à une importante élévation des enzymes de cholestase et parfois à un ictère, ce qui est rare chez les sujets non immunodéprimés.

2.2 Conséquences de la récurrence

Bien que la récurrence de l'infection soit presque constante, tous les malades ne développent pas de lésions d'hépatite chronique sur le greffon à distance de la transplantation. Dans les 5 premières années, on estime que 10% des malades environ n'ont pas de lésions d'hépatite chronique sur le greffon (malgré la présence d'ARN du virus C dans le sérum, à un titre parfois élevé) et 10 à 20 % environ ont une hépatite sévère conduisant à la récurrence précoce de la cirrhose (4).

Bien que la sévérité de la récurrence soit très variable d'un individu à l'autre, en moyenne, la progression de la fibrose est accélérée par l'immunosuppression. Le taux de progression moyen de la fibrose (cotée entre 0 lorsqu'elle est absente et 4 en cas de cirrhose) a été estimé à 0,3 par an, conduisant donc à la récurrence de la cirrhose en moyenne 10 ans après la transplantation (5), au lieu de 20 ans environ chez des sujets non immunodéprimés (6). De plus, il a été observé une accélération de la progression de la fibrose au cours des dernières années pouvant être liée, au moins en partie, à l'utilisation de traitements immunosuppresseurs plus puissants et de greffons prélevés chez des donneurs plus âgés (5).

2.3 Facteurs ayant une influence sur la sévérité de la récurrence

Les facteurs expliquant la variabilité de la sévérité des récurrences peuvent être liés au virus (génotype, charge virale, quasi-espèces) au receveur (nature du traitement immunosuppresseur, traitement d'éventuels épisodes de rejet, âge), ou au donneur (âge, sexe, greffon partiel ou complet).

L'influence de la charge virale avant la transplantation sur les récurrences est incertaine. Les résultats de plusieurs études portant sur la charge virale après la transplantation indiquent que celle-ci n'a pas ou peu d'influence sur la fréquence et la sévérité des récurrences (7). A l'inverse, une charge virale élevée dans le greffon après la transplantation semble favoriser les récurrences sévères (8).

Des études ont suggéré que le génotype 1 du virus C (le plus fréquent dans les séries occidentales) est associé à des récurrences à la fois plus fréquentes et plus sévères. Un nombre à peu près équivalent d'études ont suggéré au contraire que le génotype 1 n'a pas d'influence significative sur le pronostic. Au total, il semble que l'influence du génotype, si elle existe, est modeste.

La diversité des quasi-espèces du virus C chez un même malade est relativement stable avant et après la transplantation. En revanche, il a été montré que les proportions représentées par chacune des quasi espèces varient fortement après la transplantation. Cette variation, ou divergence, semble

constituer un stimulus antigénique qui augmente la réponse immunitaire contre les hépatocytes exprimant des antigènes viraux et contribue à la sévérité des récurrences (9).

Le traitement immunosuppresseur accélère fortement la progression de la fibrose. La sévérité des récurrences ne semble pas différente chez les malades recevant de la ciclosporine ou du tacrolimus (10). En revanche, il est clairement établi que l'administration de bolus de corticoïdes pour traiter les épisodes de rejet aigu augmente la sévérité des récurrences (11). L'âge avancé du donneur semble également avoir une influence délétère sur la récurrence (12).

Il a été suggéré récemment que la récurrence de l'hépatite C est en moyenne plus sévère en cas de transplantation par donneur vivant (13). La sévérité des récurrences en cas de donneur vivant pourrait être liée à l'homologie des marqueurs du système HLA entre le donneur et le receveur (favorisant la réponse immunitaire vis à vis des hépatocytes infectés), de l'entrée facilitée du VHC dans les cellules en division et de concentrations plus élevées d'immunosuppresseurs. L'effet délétère de la transplantation par donneur vivant dans cette indication reste cependant incertaine, d'autres études n'ayant pas mis en évidence de différence évolutive entre les transplantations par donneur vivant et les transplantations par donneur en état de mort cérébrale (14).

3. Influence des co-morbidités chez les malades transplantés pour une cirrhose virale C

Dans les suites de la transplantation, l'infection par le VHC est associée à plusieurs co-morbidités qui contribuent à altérer les résultats à long terme. Il s'agit principalement du diabète et de l'insuffisance rénale chronique.

Le diabète est une complication fréquente dans les suites de la transplantation hépatique. Il est favorisé par les corticoïdes, les anti-calcineurines (ciclosporine et tacrolimus) et la surcharge pondérale. Avant la transplantation, le diabète est plus fréquent chez les malades atteints de cirrhose virale C que chez les malades atteints d'une cirrhose d'une autre origine, cette différence étant indépendante de cofacteurs comme l'âge, le sexe et la masse corporelle (15). De même, après la transplantation, le diabète est plus fréquent en cas de récurrence de l'hépatite C (16).

Le risque de développer une insuffisance rénale chronique 5 ans après une transplantation hépatique, quelle que soit l'indication, est estimé à 18% (17). L'infection par le VHC représente un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique après la transplantation (17). La fréquence des insuffisances rénales chroniques chez les malades transplantés pour une cirrhose virale C pourrait être en rapport, au moins en partie, avec une incidence accrue de néphropathies diabétiques.

4. Résultats de la transplantation

L'analyse de grandes séries de malades transplantés pour une cirrhose virale C montre que la survie à 1 an se situe entre 80 et 85% et la survie à 5 ans aux alentours de 70%. Des études récentes, avec un recul de plus de 10 ans, montrent que la récurrence de l'hépatite C a un impact délétère sur la

survie des greffons et des malades (18). L'impact représenté par la récurrence de l'hépatite C reste limité par le fait que groupes témoins sont constitués de malades transplantés pour des affections pouvant elles aussi récidiver après la transplantation.

Les facteurs ayant une influence péjorative sur la survie des malades transplantés pour une cirrhose C sont la récurrence précoce de l'hépatite chronique (lésions histologiques observées dans la première année suivant la transplantation), l'âge du receveur, le sexe féminin du donneur et la créatininémie au moment de la transplantation ainsi que l'âge avancé du donneur (19, 20). Les épisodes de rejet aigu précoces diminuent significativement la survie des greffons à long terme.

5. Traitement des récurrences d'hépatite C

5.1 Traitements antiviraux

L'administration systématique d'un traitement antiviral dans les suites précoces de la transplantation, soit avant la récurrence, soit au moment de l'hépatite aiguë, pour prévenir la récurrence ne semble pas efficace.

Chez les malades transplantés pour une cirrhose virale C, on réalise systématiquement une biopsie du greffon 1 an après la transplantation puis à 3 ans et 5 ans et, ultérieurement, en fonction de l'évolution de chaque malade. La décision d'un traitement repose essentiellement sur les données de l'histologie et en particulier sur la quantification de la fibrose. Le plus souvent, on envisage un traitement lorsqu'il existe une fibrose de grade supérieur à 1 selon le score Métavir. Cependant, certaines équipes débutent un traitement dès qu'il existe une fibrose de grade 1. Plusieurs études ont été réalisées avec une association d'interféron et de ribavirine (**Tableau 1**) (21-31, 32, 33). Ces études sont hétérogènes. Certaines sont contrôlées alors que d'autres (la majorité) sont des études pilotes. On peut cependant retenir que l'administration d'interféron en monothérapie est peu efficace. L'association d'interféron et de ribavirine est plus efficace. Cependant la tolérance de cette association est souvent mauvaise. La leucopénie, la thrombopénie et surtout l'anémie, liée à la ribavirine conduisent souvent à réduire les doses, à utiliser du fer, de l'érythropoïétine, des facteurs de croissance des granulocytes ou encore à arrêter le traitement. Lorsque le traitement peut être prolongé, on peut espérer une disparition de l'ARN du VHC dans le sérum à la fin du traitement (48 semaines) chez 50% des malades environ. Le taux de réponse prolongée (ARN du virus C indétectable dans le sérum plus de 6 mois après l'arrêt du traitement) semble plus faible, de l'ordre de 25%. En raison de ses propriétés immunomodulatrices, l'interféron peut induire un rejet aigu ou plus rarement, un rejet chronique du greffon. Le risque de rejet aigu reste faible, de l'ordre de 10% (34). Il incite cependant à ne pas diminuer trop fortement le niveau de l'immunosuppression au cours du traitement. Actuellement, on utilise en priorité une association d'interféron pégylé et de ribavirine bien que la supériorité de l'interféron pégylé sur l'interféron « classique » ne soit pas démontrée dans cette situation.

5.2 Re-transplantation

En cas de récurrence de la cirrhose après la transplantation, le taux de décompensation est de l'ordre de 40% à 1 an (contre 5% environ chez des patients non transplantés) et la progression des complications, en particulier l'insuffisance hépatique, l'ascite et l'ictère, est rapide (35, 36). Seule une retransplantation permet de corriger ces anomalies. En raison de la rapidité de progression des complications graves de la cirrhose, la mortalité en liste d'attente pour une retransplantation est élevée, pouvant atteindre 50%. De même le taux de survie est significativement plus faible après une retransplantation (50% à 3 ans environ) qu'après une première transplantation (35). La majorité des décès sont liés à des complications infectieuses, favorisées par l'immunosuppression au long cours. Ces résultats incitent à débiter précocement un traitement antiviral en cas de lésions histologiques significatives, à prendre rapidement la décision d'une retransplantation en cas de récurrence de la cirrhose et de prévenir et/ou traiter les complications générales associées à la transplantation (insuffisance rénale chronique, diabète, hypertension artérielle) qui majorent la mortalité opératoire en cas de retransplantation.

6. Cas particulier de la transplantation chez les malades co-infectés par le virus C et le VIH

Il y a quelques années, l'infection par le VIH représentait une contre indication définitive à la transplantation en raison du mauvais pronostic auquel elle était associée. L'efficacité des traitements anti-rétroviraux est devenue supérieure à celle des traitements du VHC. Les co-infections par le VIH et le VHC étant fréquentes (les modes de contamination sont comparables), les causes de décès sont désormais plus souvent liées à la cirrhose C qu'aux complications infectieuses ou néoplasiques de l'immunodéficience. En effet, en raison de l'état d'immunodépression, la progression de la fibrose liée à l'hépatite C est fortement accélérée.

On considère donc depuis quelques années que l'infection par le VIH ne représente plus une contre-indication définitive à la transplantation à condition qu'il n'y ait pas eu de complication infectieuse ou néoplasique liées à l'immunodépression, que la virémie soit indétectable sous traitement et que le taux de lymphocytes CD4 positifs soit supérieur à 100 ou 200/mm³, selon les équipes (37). Malgré ces critères de sélection, la transplantation hépatique chez les sujets infectés par le VIH et le VHC est limitée par les points suivants : En cas de cirrhose décompensée, l'aggravation de l'insuffisance hépatique est plus rapide chez les malades infectés par le VIH. Le taux de mortalité en liste d'attente semble donc particulièrement élevé. L'infection par le VIH ne constitue pas par elle-même une « protection » vis-à-vis du rejet. Il n'est donc pas possible de réaliser une épargne notable en terme d'immunosuppression. Il existe des interactions majeures entre les immunosuppresseurs (en particulier les anticalcineurines) et les antirétroviraux. En particulier, les antiprotéases qui sont des inhibiteurs puissants de cytochromes P450 réduisent le métabolisme des anticalcineurines, augmentent fortement les taux plasmatiques et donc leur toxicité (une diminution des doses est donc nécessaire) (38). Les traitements antirétroviraux ont une hépatotoxicité propre qui peut contribuer aux altérations du greffon. Enfin, la récurrence de l'hépatite C après la transplantation semble plus grave et plus rapidement évolutive que chez des sujets non infectés par le VIH (39). Au total, la transplantation ne peut être proposée qu'à des patients

sélectionnés et pour lesquels il n'y a pas d'alternative. Le bénéfice que peut apporter la transplantation en terme d'espérance de vie et de qualité de vie doit être évalué avec plus de recul.

7. Conclusions

Les cirrhoses en rapport avec une infection par le virus C, qu'elles soient associées ou non à un carcinome hépato-cellulaire, représentent dans la plupart des pays occidentaux l'indication la plus fréquente de transplantation hépatique. A l'inverse de l'infection par le virus B, la récurrence de l'infection par le virus C est presque constante après la transplantation. La sévérité des récurrences est hautement variable d'un sujet à l'autre et les facteurs responsables de cette variabilité ne sont pas connus avec précision. A long terme, la récurrence de l'hépatite C a un impact défavorable sur la survie des greffons et des patients. Une prévention des récurrences par un traitement antiviral avant la transplantation, lorsqu'il est possible, doit être systématiquement envisagé. En cas de récurrence, l'association d'interféron pégylé et de ribavirine apporte pour certains malades des résultats encourageants.

Références :

1. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
2. Radkowski M, Wang LF, Vargas HE, Rakela J, Laskus T. Detection of hepatitis C virus replication in peripheral blood mononuclear cells after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:664-666.
3. Wright TL, Donegan E, Hsu HH, Ferrell L, Lake JR, Kim M, Combs C, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1992;103:317-322.
4. Gane EJ, Naoumov NV, Qian KP, Mondelli MU, Maertens G, Portmann BC, Lau JY, et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. *Gastroenterology* 1996;110:167-177.
5. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, Cordoba J, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673-684.
6. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-832.
7. Zhou S, Terrault NA, Ferrell L, Hahn JA, Lau JY, Simmonds P, Roberts JP, et al. Severity of liver disease in liver transplantation recipients with hepatitis C virus infection: relationship to genotype and level of viremia. *Hepatology* 1996;24:1041-1046.
8. Di Martino V, Saurini F, Samuel D, Gigou M, Dussaix E, Reynes M, Bismuth H, et al. Long-term longitudinal study of intrahepatic hepatitis C virus replication after liver transplantation. *Hepatology* 1997;26:1343-1350.
9. Pessoa MG, Bzowej N, Berenguer M, Phung Y, Kim M, Ferrell L, Hassoba H, et al. Evolution of hepatitis C virus quasispecies in patients with severe cholestatic hepatitis after liver transplantation. *Hepatology* 1999;30:1513-1520.
10. Martin P BR, Goldstein RM, Crippin JS, Klintmalm GB, Fitzsimmons WE, Uleman C. Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective randomized trial. *Liver Transplantation* 2004;10:1258-1262.
11. Berenguer M, Prieto M, Cordoba J, Rayon JM, Carrasco D, Olaso V, San-Juan F, et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection. *J Hepatol* 1998;28:756-763.

12. Velidedeoglu E, Mange KC, Frank A, Abt P, Desai NM, Markmann JW, Reddy R, et al. Factors differentially correlated with the outcome of liver transplantation in hcv+ and HCV- recipients. *Transplantation* 2004;77:1834-1842.
13. Garcia-Retortillo M, Forns X, Llovet JM, Navasa M, Feliu A, Massaguer A, Bruguera M, et al. Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology* 2004;40:699-707.
14. Shiffman ML, Stravitz RT, Contos MJ, Mills AS, Sterling RK, Luketic VA, Sanyal AJ, et al. Histologic recurrence of chronic hepatitis C virus in patients after living donor and deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1248-1255.
15. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000;32:209-217.
16. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, Tolkoff-Rubin N, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation* 2001;72:1066-1072.
17. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-940.
18. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-896.
19. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, Lassman C, Holt CD, Chen P, Farmer DG, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 2001;234:384-393; discussion 393-384.
20. Testa G, Crippin JS, Netto GJ, Goldstein RM, Jennings LW, Brkic BS, Brooks BK, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000;6:553-561.
21. Wright TL, Combs C, Kim M, Ferrell L, Bacchetti P, Ascher N, Roberts J, et al. Interferon-alpha therapy for hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:773-779.
22. Feray C, Samuel D, Gigou M, Paradis V, David MF, Lemonnier C, Reynes M, et al. An open trial of interferon alfa recombinant for hepatitis C after liver transplantation: antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 1995;22:1084-1089.

23. Singh N, Gayowski T, Wannstedt CF, Marino IR, Wagener MM. Interferon-alpha therapy for hepatitis C virus recurrence after liver transplantation: long-term response with maintenance therapy. *Clin Transplant* 1996;10:348-351.
24. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, Chevallier M, Elliott M, Baulieux J, Pouyet M, et al. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997;26:500-504.
25. Gotz G, Schon MR, Haefker A, Neuhaus R, Berg T, Hopf U, Neuhaus P. Treatment of recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation with interferon and ribavirin. *Transplant Proc* 1998;30:2104-2106.
26. De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, Davis L, Martinez E, Sharma S, Stieber AC, et al. Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:678-686.
27. Gopal DV, Rabkin JM, Berk BS, Corless CL, Chou S, Olyaei A, Orloff SL, et al. Treatment of progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation with combination interferon plus ribavirin. *Liver Transpl* 2001;7:181-190.
28. Kornberg A, Hommann M, Tannapfel A, Wagner T, Grube T, Schotte U, Voigt R, et al. Long-term combination of interferon alfa-2b and ribavirin for hepatitis C recurrence in liver transplant patients. *Am J Transplant* 2001;1:350-355.
29. Bizollon T, Trepo C. Ribavirin and interferon combination for recurrent post-transplant hepatitis C: which benefit beyond 6 months? *J Hepatol* 2002;37:274-276.
30. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, Cohard M, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642-650.
31. Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Reed AI, Hemming AW, Liu C, Crawford JM, et al. Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2004;10:199-207.
32. Rodriguez-Luna H, Khatib A, Sharma P, De Petris G, Williams JW, Ortiz J, Hansen K, et al. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha2b and ribavirin: an open-label series. *Transplantation* 2004;77:190-194.
33. Strawitz TR SM, Sanyal AJ, Luketic VA, Sterling RK, heuman DM, Ashworth A, Mills AS, Contos M, Cotterell AH, Maluf D, Posner MP, Fisher RA. Effects of interferon treatment on liver histology and allograft rejection in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Liver Transplantation* 2004;10:850-858.

34. Saab S, Kalmaz D, Gajjar NA, Hiatt J, Durazo F, Han S, Farmer DG, et al. Outcomes of acute rejection after interferon therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2004;10:859-867.
35. Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, Emre SH, Fishbein TM, Miller CM, Schwartz ME. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1428-1436.
36. Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:S38-43.
37. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003;75:425-429.
38. Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E, Goldberg R, Horowitz HW. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. *Transplantation* 1999;68:307-309.
39. Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, DeVera M, Chapman H, Ragni M. Liver transplantation in patients with HIV infection. *Liver Transpl* 2004;10:S39-53.