

Transplante hepático em pacientes com cirrose hepática causada pelo vírus da hepatite C

Liver transplantation in patients with hepatitis C liver cirrhosis

Luciana Costa Faria¹, Agnaldo Soares Lima², Wanessa Trindade Clemente³

RESUMO

A doença hepática causada pelo vírus da hepatite C (VHC) é a principal indicação de transplante hepático em todo o mundo. A reinfecção pelo VHC ocorre em praticamente todos os pacientes que apresentam viremia detectável por reação de polimerase em cadeia no momento do transplante, o que se associa a significativa alteração da sobrevida dos órgãos e dos pacientes transplantados. Os fatores que podem influenciar a progressão da lesão hepática pelo VHC ainda não são bem conhecidos. A infecção crônica pelo VHC ocorre em 75 a 90% dos pacientes e 5 a 30% progredem para cirrose em cinco anos. Tratamentos antivirais antes do transplante e profiláticos após o transplante são limitados pela baixa tolerância e efeitos adversos das drogas. O tratamento de lesões estabelecidas no enxerto com interferon ou interferonpeguilado e ribavirina produz resposta virológica sustentada em 30 a 40% dos pacientes, mas a modalidade e o momento adequados do tratamento devem ser mais bem estudados. Esta revisão discute os principais aspectos da infecção pelo VHC após o transplante.

Palavras-chave: Hepatite C/terapia; Hepatite Viral Humana/terapia; Transplante de Fígado.

ABSTRACT

Liver disease caused by hepatitis C virus (HCV) is the main reason of indications to liver transplantation worldwide. HCV reinfection takes place in nearly all patients with viremia, which is detectable by chain polymerase reaction at transplantation, and has significant effects on the survival of both transplanted organs and patients. Factors influencing HCV liver injury progression are not well known yet. Chronic HCV infection affects 75 – 90 % of patients and 5 – 30 % of them develop cirrhosis within 5 years. Antiviral treatments before transplantation and prophylactic treatment after surgery are limited due to low tolerance and side effects. Injury treatment of transplanted organ with interferon or pegylated interferon and ribavirin causes sustained virological response in 30 - 40 % of patients, but the adequate modality and timing are still to be studied. This review discusses the main aspects of post-transplant HCV infection.

Key words: Hepatitis C/Therapy; Human Viral Hepatitis/Therapy; Liver Transplantation.

INTRODUÇÃO

A cirrose hepática causada pelo vírus da hepatite C (VHC), que pode evoluir com insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular, é atualmente uma das principais indicações de transplante hepático em todo o mundo. Há alguns anos é reconhecida a recorrência da hepatite C após o transplante hepático, entretanto, os

¹ Professora adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, coordenadora clínica do Grupo de Transplante de Fígado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Professor adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, coordenador do Grupo de Transplante de Fígado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Professora adjunta do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG, Coordenadora da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas da UFMG, infectologista do Grupo de Transplante de Fígado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 26/09/2011
Aprovado em: 23/10/2011

Instituição:
Depto. Clínica Médica, Faculdade de Medicina da UFMG

Endereço para correspondência:
Prof.^a Luciana Costa Faria
Av. Prof. Alfredo Balena, 190
Bairro: Santa Efigênia
Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP: 30130-100
Email: lucostafaria@hotmail.com

excelentes resultados iniciais quanto à sobrevida do enxerto e dos pacientes transplantados estabeleceram essa modalidade terapêutica como efetiva na cirrose hepática causada por esse vírus. No entanto, nos últimos anos, vem sendo observado que a recorrência da hepatite C pode levar à redução da sobrevida do enxerto a longo prazo.

Após o transplante hepático para a cirrose hepática relacionada ao VHC, a recorrência da infecção pelo VHC ocorre em virtualmente todos os pacientes, com aumento de 10 a 20 vezes nos níveis de viremia.¹ A hepatite no enxerto ocorre na maioria dos casos acompanhados por pelo menos cinco anos.¹⁻⁵ A progressão dessa hepatite é acelerada nos pacientes transplantados em relação aos imunocompetentes: 6 a 23% evoluem para cirrose dentro de três a quatro anos após o transplante,¹⁻⁸ com probabilidade cumulativa de evolução para cirrose que se estima atingir até 30% em cinco anos de seguimento pós-transplante.⁹ A progressão da fibrose e da doença hepática relacionada ao VHC após o transplante hepático é significativamente mais rápida do que aquela observada em pacientes imunocompetentes.³ O desenvolvimento de cirrose está associado a reduzida sobrevida do enxerto e do paciente. Essas diferenças na progressão da hepatite C entre receptores de transplante hepático imunossuprimidos e pacientes imunocompetentes estão presentes não apenas antes do desenvolvimento da cirrose hepática, mas também após a cirrose estabelecida, com elevado risco de descompensação clínica. O risco de descompensação de pacientes transplantados com cirrose do enxerto causada pela recorrência da hepatite C é de 42% em um ano, significativamente mais alto do que aquele observado em pacientes com cirrose hepática pelo VHC imunocompetentes (em torno de 28% em 10 anos).⁸⁻¹⁰

Baixo número de pacientes (<5%) pode desenvolver lesão hepática progressiva acompanhada de elevados níveis de bilirrubina (>6 mg/dL), fosfatase alcalina e gama-glutamiltransferase, a chamada hepatite colestatia fibrosante.¹¹⁻¹⁴ Esse quadro geralmente inicia-se no primeiro mês pós-transplante e pode evoluir dentro de semanas a meses para falência do enxerto. Geralmente acontece após níveis elevados de imunossupressão, incluindo pulsoterapia com metilprednisolona e/ou tratamento com OKT3.

A velocidade de progressão da fibrose e a frequência e rapidez de evolução para cirrose do enxerto, causadas pela recorrência da hepatite C, vêm aumen-

tando nos últimos anos: os pacientes que foram submetidos a transplante hepático após 1996 vêm apresentando progressão mais rápida para cirrose do que aqueles que foram transplantados anteriormente.³ Portanto, não é surpreendente que, em vários centros de transplante hepático do mundo, venha sendo constatada, recentemente, redução na sobrevida de enxertos e de pacientes com hepatite C submetidos a transplante hepático,¹⁵ com sobrevida em cinco anos significativamente menor em receptores infectados pelo VHC do que naqueles não infectados.^{15,16}

A despeito da terapêutica atualmente disponível, projeções futuras estimam o aumento progressivo do número de pacientes com cirrose hepática causada pelo VHC e necessidade de transplante hepático nos próximos 30 anos.

DIAGNÓSTICO PÓS-TRANSPLANTE DA DOENÇA DO ENXERTO RELACIONADA AO VHC

As provas de função hepática são pouco específicas para o diagnóstico da recorrência da hepatite C após o transplante hepático, porque elas se alteram na maioria das complicações pós-transplante. Além disso, não há boa correlação entre os níveis de transaminases e a gravidade da recorrência histológica e esta pode ser detectada em pacientes com enzimas hepáticas normais.^{4,8,17} Embora a viremia seja quase universal após o transplante, até 50% dos pacientes acompanhados por cerca de um ano podem apresentar viremia sem doença histológica, e os níveis de viremia não se correlacionam com os achados histológicos.¹ Portanto, o diagnóstico da doença recorrente deve ser baseado na histologia hepática. Hepatite aguda manifesta-se tipicamente entre um e seis meses após o transplante, enquanto alterações consistentes com o diagnóstico de hepatite crônica são usualmente encontradas depois de dois a três meses pós-transplante.¹

As alterações histopatológicas de hepatite C aguda e crônica recorrentes são, em sua maioria, muito semelhantes às de indivíduos imunocompetentes. Na hepatite aguda podem ser encontradas inflamação intralobular mínima com corpos apoptóticos dispersos e tumefação de hepatócitos; e na hepatite crônica, inflamação lobular e portal em graus variáveis com predomínio de linfócitos, agregados linfoides, necrose de hepatócitos, esteatose macrovesicular, agressão ductal e evolução com graus variáveis de

fibrose. Nas formas coleestáticas da hepatite C recorrente, as características histológicas variam de colestase centrolobular, com balonização de hepatócitos na região centrolobular e pouca inflamação lobular ou portal, até lesão que pode mimetizar obstrução de grandes ductos, com proliferação colangiolar.¹²⁻¹⁴

Achados histológicos atípicos incluindo venulite, colestase acentuada, agressão ductal intensa e proliferação ductular, balonização perivenular de hepatócitos podem também ser encontrados na hepatite C recorrente, mimetizando outras entidades, como rejeição celular aguda, obstrução biliar e isquemia. Para a exclusão de outras condições, como hepatite por CMV, isquemia e drogas hepatotóxicas, podem ser necessários exames sorológicos, imuno-histoquímicos, radiológicos, descontinuação de drogas, biópsias hepáticas seriadas.¹

Atualmente, na maioria dos centros de transplante hepático do mundo, realizam-se biópsias hepáticas protocolares em intervalos regulares após o transplante hepático. Em estudo onde foram realizadas biópsias hepáticas de protocolo em pacientes submetidos a transplante hepático, as frequências de alterações histológicas nas biópsias de um ano e cinco anos pós-transplante foram, respectivamente, 11,5 e 29%, a maioria em infectados pelo VHC.¹⁷ Em receptores de transplante hepático infectados pelo VHC, a elevada prevalência de alterações histológicas, particularmente sua progressão ao longo do tempo, constitui a justificativa para a realização de biópsias hepáticas de protocolo. Além disso, novos estudos mostrando mais gravidade das lesões histológicas encontradas nos últimos anos impõem a necessidade de realização de biópsias hepáticas seriadas após o transplante hepático em pacientes com hepatite C, para caracterizar a evolução nas diferentes populações e correlacionar a progressão das lesões histológicas com diferentes fatores que possam influenciar essa evolução.

VARIÁVEIS RELACIONADAS À PROGRESSÃO DA DOENÇA DO ENXERTO CAUSADA PELO VHC

A progressão da doença hepática relacionada ao VHC após o transplante é extremamente variável. Embora alguns pacientes desenvolvam viremia pós-transplante com lesão hepática mínima ou ausente, outros progridem rapidamente para doença hepáti-

ca grave e insuficiência hepática. Em estudo onde foram realizadas biópsias hepáticas protocolares anualmente, 12% dos pacientes apresentavam cirrose um ano após o transplante e cerca de 30% persistiam sem fibrose após cinco anos de seguimento,¹⁷ refletindo a elevada variabilidade na evolução. As razões para essa variabilidade estão, provavelmente, relacionadas a fatores do vírus, do hospedeiro e ambientais.

Entre todos os fatores envolvidos na determinação da progressão da doença hepática relacionada ao VHC após o transplante, o estado de imunossupressão representa, provavelmente, o mais importante. Alguns estudos salientaram que a intensidade da imunossupressão - definida pelo número de *bolus* de metilprednisolona para tratamento de episódios de rejeição celular aguda, a dose cumulativa de corticoesteroides e o uso de OKT3 - está fortemente associada à alta incidência de hepatite C recorrente e a um curso mais agressivo.^{1,10,18} No entanto, o benefício da interrupção precoce dos corticoesteroides nos pacientes com infecção pelo VHC submetidos a transplante hepático, embora comumente recomendada e adotada, ainda não foi comprovado. Em relação aos inibidores da calcineurina, estudos com cultura de hepatócitos revelaram que a ciclosporina pode inibir a replicação do VHC.¹⁹ A maioria dos estudos prospectivos sugere não existir diferença entre protocolos de imunossupressão baseados em tacrolimus e ciclosporina em relação à histologia hepática ou sobrevida do enxerto a longo prazo.^{20,21} Em metanálise de estudos randomizados não houve diferença significativa em termos de mortalidade, sobrevida do enxerto, rejeição aguda ou ocorrência de hepatite coleestática fibrosante entre as duas drogas.²² Alguns estudos, porém, obtiveram elevadas taxas de resposta virológica sustentada ao tratamento da hepatite C em pacientes em uso de ciclosporina.^{23,24} O micofenolatomofetil pode apresentar efeitos antivirais sinérgicos quando utilizado em associação ao interferon, em pacientes imunocompetentes com hepatite C. Jain *et al.* não registraram efeitos benéficos de sua utilização após o transplante hepático na prevenção da recorrência da hepatite C.²⁵ Por outro lado, em estudo retrospectivo publicado em 2005, a adição de micofenolatomofetil no momento da alta hospitalar a esquema de imunossupressão baseado em tacrolimus foi associada à melhora de resultados a longo prazo em pacientes com hepatite C.²⁶

As variáveis que influenciam a evolução da hepatite C após o transplante podem ser classificadas cronologicamente em variáveis presentes antes do

transplante (genótipo, carga viral, idade do receptor), peroperatórias - associadas à cirurgia ou ao doador - e pós-operatórias precoces ou tardias (imunossupressão, infecção por CMV, episódios de rejeição). A carga viral no momento do transplante tem sido associada à evolução histológica e clínica.^{2,27} Entretanto, a influência do genótipo não é tão clara. Apesar de alguns estudos terem informado associação entre o genótipo 1b e pior evolução da doença hepática relacionada ao VHC pós-transplante,^{8,28,29} outros não confirmaram essa associação.^{1,3,30,31} Em estudo colaborativo europeu, os fatores de risco para a recorrência da hepatite C foram genótipo 1b, idade do receptor acima de 49 anos e ausência de coinfeção com o vírus da hepatite B.²

Outros fatores que também estariam associados à gravidade da recorrência da hepatite C pós-transplante incluem tempos de isquemia fria e quente,³² hemotransfusões, esteatose no enxerto, idade do doador,¹⁰ coinfeção com HIV³³, infecção pelo citomegalovírus.^{34,35} Entre esses destaca-se a idade do doador, cujo aumento progressivo nos últimos anos acredita-se contribuir para a acentuada velocidade de progressão da fibrose e mais rapidez de evolução para cirrose do enxerto, causada pela recorrência da hepatite C.^{1,15}

Fatores imunogenéticos estariam também provavelmente envolvidos na determinação da gravidade da recorrência da hepatite C. Belli *et al.* verificaram associação entre o HLA-B14, HLA-DRB1*04 e o *mis-match* do HLA-DRB1 doador/receptor com o risco de recorrência da hepatite C.³⁶

As citocinas desempenham importante papel na regulação da resposta imunológica. A capacidade máxima de produção de citocinas varia entre os indivíduos e está associada ao polimorfismo de seus genes produtores. Tambure *et al.*³⁷ destacaram associações entre o polimorfismo dos genes do fator transformador de crescimento-beta (TGF- β), do interferon-gama (INF- γ) e da interleucina-10 (IL-10) e a ocorrência de recorrência histológica da hepatite C. Sheinere *et al.*³⁸ referiram correlação entre níveis séricos aumentados de IL-10, medidos um mês, seis meses e um ano após o transplante hepático e a ocorrência de recorrência histológica da hepatite C dentro de um ano pós-transplante.

As alterações histológicas iniciais, presentes no momento do diagnóstico da recorrência da hepatite C no enxerto, podem ser úteis como fatores preditivos da evolução da hepatite C pós-transplante.¹ Em dois estudos, o grau de atividade necroinflamatória em biópsias do primeiro ano pós-transplante foi signifi-

cativamente mais alto nos pacientes que progrediram para cirrose.^{8,17} Algumas alterações específicas, como o grau de esteatose, colestase e balonização de hepatócitos, também podem ser úteis.²⁷ A precocidade da recorrência parece estar associada a pior evolução. Em estudo recente, os pacientes que progrediram para cirrose do enxerto apresentaram recorrência da hepatite C significativamente mais precoce do que aqueles que não evoluíram para cirrose.⁴ Portanto, os pacientes que manifestam recorrência mais cedo, dentro do primeiro ano, ou, ainda, nos primeiros seis meses após o transplante, têm mais risco de evoluir para cirrose e falência do enxerto.⁴ O diagnóstico precoce é obviamente influenciado pelo momento da realização da biópsia hepática. Sem a realização de biópsia protocolar antes de se completar o primeiro ano pós-transplante, o momento do diagnóstico da recorrência pode ser falsamente prolongado.⁴

TRATAMENTO DA HEPATITE C RECORRENTE

O principal objetivo do tratamento antiviral deveria ser a prevenção contra a infecção do enxerto ou a erradicação da infecção já estabelecida. O objetivo secundário seria a prevenção ou o retardo da progressão para cirrose.

Na última década ocorreram grandes avanços na terapia antiviral da hepatite C crônica, com melhora das taxas de resposta virológica sustentada (RVS) de menos de 10% para mais de 60% em pacientes imunocompetentes virgens de tratamento. No entanto, os pacientes submetidos a transplante hepático com infecção recorrente pelo vírus da hepatite C possuem, usualmente, múltiplos fatores preditivos de baixas taxas de resposta virológica sustentada ao tratamento da hepatite C: a) altos níveis de viremia pré-tratamento, que aumentam 10 a 20 vezes após o transplante; b) alta prevalência de infecção pelo genótipo 1 do VHC; c) imunossupressão, que pode inibir a resposta virológica inicial ao interferon; d) ausência de resposta a tratamento prévio com interferon. Além disso, muitos desses pacientes apresentam níveis de hemoglobina, contagens de neutrófilos e de plaquetas reduzidos, que podem limitar a tolerância aos agentes antivirais atualmente disponíveis para o tratamento da hepatite C.³⁹

O tratamento antes do transplante de pacientes em lista de espera poderia ser utilizado na tentativa de reduzir a carga viral e, com isso, as chances de recorrência da hepatite C pós-transplante. No entan-

to, devido ao elevado risco de descompensação da cirrose e óbito, essa abordagem deve ser reservada a pacientes muito selecionados.^{10,40}

Outra abordagem é o tratamento preemptivo, ou seja, aquele iniciado algumas semanas após o transplante, logo após a recuperação clínica do paciente, com o objetivo de prevenir a recorrência histológica da hepatite C e o desenvolvimento de hepatite crônica no enxerto. A principal dificuldade dessa alternativa é a baixa tolerância, em fase de recuperação pós-transplante, com mais imunossupressão e conseqüente alto risco de infecções, elevada frequência de citopenias.^{10,41}

A terapia antiviral pós-transplante nos pacientes com evidência histológica de recorrência da hepatite C (hepatite crônica) é a conduta mais amplamente adotada e recomendada atualmente. Até o presente momento, a terapia combinada de interferon peguilado e ribavirina é o tratamento de escolha e a resposta virológica sustentada (RVS) após 48 semanas de tratamento é obtida em cerca de 30 a 40% dos pacientes. A resposta virológica precoce é altamente preditiva de RVS. A sobrevida pós-transplante é prolongada naqueles que obtêm RVS.^{10,41-45} Novos agentes antivirais são ansiosamente aguardados e certamente irão modificar o prognóstico da hepatite C recorrente pós-transplante hepático.

REFERÊNCIAS

- Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;35:666-78.
- Feray C, Caccamo L, Alexander GJM, *et al.* European Collaborative Study on factors influencing the outcome after liver transplantation for hepatitis C. *Gastroenterology.* 1999;117:619-25.
- Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto *et al.* HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol.* 2000;32:673-84.
- Goldstein RM, Jennings LW, Brkic BS, *et al.* Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transplant.* 2000;6: 553-61.
- Sanchez-Fueyos A, Restrepo JC, Quintó L, *et al.* Impact of the recurrence of hepatitis C infection after liver transplantation on the long term viability of the graft. *Transplantation.* 2002;73:56-63.
- Feray C, Gigou M, Samuel D, *et al.* The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology.* 1994;20:1137-43.
- Johnson MW, Washburn WK, Freeman RB, *et al.* Hepatitis C viral infection in liver transplantation. *Arch Surg.* 1996;131:284-91.
- Prieto M, Berenguer M, Rayón M, *et al.* High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relation with rejection episodes. *Hepatology.* 1999;29:250-6.
- Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transplant.* 2008;14:S36-S44.
- Guillouche P, Féray C. Systematic review: anti-viral therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:163-74.
- Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, *et al.* Natural history of clinically compensated HCV-related graft cirrhosis following liver transplantation. *Hepatology.* 2000;32:852-8.
- Doughty AL, Spencer JD, Cossart YE, McCaughan GW. Cholestatic hepatitis after liver transplantation is associated with persistently high serum hepatitis C virus RNA levels. *Liver Transplant Surg.* 1998;4:15-21.
- Deshpande V, Burd E, Aardema KL, *et al.* High levels of hepatitis C virus RNA in native livers correlate with the development of cholestatic hepatitis in liver allografts and a poor outcome. *Liver Transplant.* 2001;7:118-24.
- Dickson RC, Caldwell SH, Ishitani MB, Lau JY, Driscoll CJ, Stevenson WC, *et al.* Clinical and histologic patterns of early graft failure due to recurrent hepatitis C in four patients after liver transplantation. *Transplantation.* 1996;61:701-5.
- 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.
- Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology.* 2002;122:889-96.
- Berenguer M, Rayón JM, Prieto M, *et al.* Are posttransplantation protocol liver biopsies useful in the long-term? *Liver Transplant.* 2001;7:790-6.
- Sheiner PA, Schwartz ME, Mor E, *et al.* Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1995;21:30-4.
- Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C genome in cultured hepatocytes. *Hepatology.* 2003;38:1282-8.
- Martin P, Busuttil RW, Goldstein RM, Crippin JS, Klintmalm GB, Fitzsimmons WE, *et al.* Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. *Liver Transplant.* 2004;10:1258-62.
- Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, *et al.* Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients. *Liver Transplant.* 2006;12:762-7.
- Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transplant.* 2007;13:21-9.
- Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, *et al.* Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2007;132:1746-56.
- Cescon MGG, Cuchetti A, Ravaoli M. Viral genotype, immunosuppression with cyclosporine and donor age predict sustained virological response after antiviral treatment for hepatitis recur-

- rence following liver transplantation. In: American Transplant Congress. Toronto, Canada, May 2008.
25. Jain A, Kashyap R, Demetris AJ, Eghstesad B, Pokharna R, Fung JJ. A prospective randomized trial of mycophenolatemofetil in liver transplant recipients with hepatitis C. *Liver Transplant.* 2002;8:40-6.
 26. Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Lake JR. Mycophenolatemofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transplant.* 2005;11:750-9.
 27. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zetterman R, Lake J, *et al.* Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology.* 1998;28:823-30.
 28. Gane E, Portmann B, Naoumov N, *et al.* Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med.* 1996;334:815-20.
 29. Feray C, Gigou M, Samuel D, *et al.* Influence of the genotypes on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology.* 1995;108:1089-97.
 30. Gayowski T, Singh N, Marino IR, *et al.* HCV genotypes in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1997;64:422-6.
 31. Zein NN, Rakela J, Poterucha JJ, Wiesner RH, Krom RA, Persing DH. HCV genotypes in liver transplant recipients: distribution and 1 year follow-up. *Liver Transpl Surg.* 1995;1:354-7.
 32. Watt KD, Lyden ER, Gulizia JM, McCashland TM. Recurrent hepatitis C posttransplant: early preservation injury may predict poor outcome. *Liver Transpl Surg.* 2006;12:134-9.
 33. Duclos-Vallee JC, Feray C, Sebah M, *et al.* Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology.* 2008;47:407-17.
 34. Rosen HR, Chou S, Corless CL, *et al.* Cytomegalovirus viremia: risk factor for allograft cirrhosis after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation.* 1997;64:721-6.
 35. Burak KW, Kremers WK, Batts KP, *et al.* Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transplant.* 2002;8:362-9.
 36. Belli LS, Zavaglia C, Alberti AB, *et al.* Influence of immunogenetic background on the outcome of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology.* 2000;31:1345-50.
 37. Tambur AR, Ortel JW, Ben-Ari Z, *et al.* Role of cytokine gene polymorphism in hepatitis C recurrence and allograft rejection among liver transplant recipients. *Transplantation.* 2001;71:1475-80.
 38. Sheiner PA, Florman SS, Emre S, *et al.* Recurrence of hepatitis C after liver transplantation is associated with increased systemic IL-10 levels. *Mediators Inflamm.* 2001;10:37-41.
 39. Gane E. Treatment of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl.* 2002;8(Suppl 1):S28-S37.
 40. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, *et al.* Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med.* 2007;147:677-84.
 41. Terrault NA. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. *Liver Transplant* 2008;14:S58-S66.
 42. Samuel D, Bizollon T, Feray C, *et al.* Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology.* 2003;124:642-50.
 43. Bizollon T, Pradat P, Mabrut JY, *et al.* Benefit of sustained virological response to combination therapy on graft survival of liver transplanted patients with recurrent chronic hepatitis C. *Am J Transplant.* 2005;5:1909-13.
 44. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG, *et al.* Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol.* 2007;46:459-65.
 45. Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, *et al.* Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2007;132:1746-56.